

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique
Université Dr. Moulay Tahar Saida
Faculté des Science et de La Technologie
Département De Biologie



MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME

DE MASTER II EN BIOLOGIE

Option : Biochimie et Physiologie Cellulaire

Présenté par : - TALATIZI MUSTAPHA

- AGOUDJIL BOUAMAMA

Intitulé :

L'évaluation du pouvoir thérapeutique de l'huile essentiel de *cinnamomum cassia* chez les rats wistar intoxiqué au plomb et manganèse au cours de la période de développement.

Etudes Biochimiques, Hématologiques et Histologiques

Soutenu le

Devant la commission d'examen :

Mr. Kahloula khaled	Maitre-conférence«A»	Université de Saida	président
Mlle Hadjaj Hassina.	Maitre-assistante «A »	Université de Saida	Examinatrice
Mr. Slimani Miloud	Professeur	Université de Saida	Encadreur
Mr. Adli Djallal	Maitre-assistant «A »	Université de Saida	Co-encadreur

Année universitaire 2014-2015

Sommaire

Dédicace01	
Dédicace 02	
Remerciement	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste d'abréviation	
Liste des tableaux	
Listes des figures	
Résumé :.....	9
Introduction.....	2
1. Plomb.....	5
1.2 Son origine.....	5
1.3 Les propriétés physico-chimiques du plomb.....	5
1.4 Les sources d'exposition.....	6
1.5 Toxicocinétique du plomb.....	6
1.6 La toxicité du plomb.....	9
1.6.1 Intoxication aiguë :.....	9
1.6.2 Intoxication chronique :.....	9
1.6.2.1 Effets sur le système nerveux central :.....	9
1.6.2.2 Effets sur la reproduction :.....	10
1.6.2.3 Effets hématologiques :.....	10
1.6.2.4 Effets sur le développement osseux :.....	11
1.6.2.5 Effets rénaux :.....	11
1.6.2.6 Effets cardio-vasculaires :.....	12
1.6.2.7 Effets immunitaires :.....	12
1.6.2.8 Effets hépatiques :.....	12
2.Manganèse.....	Erreur ! Signet non défini.
2.1 Historique.....	13
2.2 Propriétés physico-chimique :.....	13
2.3 Les sources d'exposition du (Mn) :.....	14
2.3.1 Dans l'air :.....	14

Table de matières

2.3.2 Dans l'eau :	15
2.3.3 Dans les sols :	15
2.3.4 Dans L'alimentation :	15
2.4 Toxicocinétique du manganèse :	15
2.4.1 Absorption du manganèse :	15
2.4.1.1 Absorption pulmonaire :	16
2.4.1.2 Absorption digestive	16
2.4.2 Transport et distribution :	17
2.4.3 Elimination:	17
2.5 Principaux effets toxiques du manganèse sur la santé:	18
2.5.1 Toxicité aiguë :	18
2.5.1.1 Effets sur l'Animal :	18
Toxicité aiguë.....	18
2.5.2 Toxicité chronique	18
2.5.2.1 Effets sur le développement et la reproduction :	19
2.5.2.2 Effets immunologiques :	19
2.5.2.3 Effets Cancérogènes :	19
2.5.2.4 Effets hématologique :	20
2.5.2.5 Effets neuro-pathologiques :	20
2.5.2.6 Effets endocrine :	20
3. Les huiles essentielles.....	20
3.1 Définition.....	21
3.2 L'organe producteur.....	21
3.3 Propriétés physico-chimique des huiles essentielles	21
3.4 Composition chimique des huiles essentielles.....	21
3.5 Méthodes d'obtention	22
3.6 Toxicité des huiles essentielles.....	25
3.7 Analyse de la composition chimique des huiles essentielles	26
4. La Cannelle	26
4.1 Généralités	26
4.2 Description de la plante	26
4.3 Caractéristiques et composition chimique de l'huile essentielle de la cannelle.....	27
4.4 Principes actifs de la cannelle.....	28
4.5 Les vertus de la cannelle et ses huiles essentielles	30

Table de matières

4.6 Les propriétés antioxydantes	30
1. Matériel végétal :.....	32
2. Extraction des huiles essentielles par hydrodistillation	32
3. Calcul du rendement	33
4. Détermination de la composition chimique de l'huile essentielle par CPG /SM	33
5. Préparation de la solution injectable à base de l'HE.....	34
6. L'origine des animaux et conditions d'hébergement.....	34
7. Répartition des groupes	35
8. Evolution du poids corporel	35
9. Sacrifice des rats.....	35
10. Dosage biochimique	36
10.1Détermination de la plombémie et le taux de manganèse dans le sang.....	36
10.2 Dosage de la glycémie	36
10.3Dosage de la calcémie	36
10.4Dosage de l'urémie.....	37
10.5 Dosage de la créatinine	37
10.6 Dosage des transaminases (TGO-TGP).....	37
10.7 Dosage de Cholestérol.....	38
10.8 Dosage des triglycérides.....	38
10.9 Détermination des paramètres hématologiques	38
10.10 Dosage de l'hémoglobine.....	38
11. Etude histologique des organes	39
11.1 Fixation	39
11.2 Techniques macroscopiques	39
11.3 Inclusion	39
11.4 L'enrobage.....	40
11.5 Coupes, étalement des coupes et coloration.....	40
11.6 Montage des lames	42
11.7 Examen microscopique	42
1. Le rendement en l'huile essentielle	44
2. Principaux composés de l'huile essentielle détectés CPG/SM.....	44
3. Observation des changements morphologiques des rats.....	45
4. Croissance pondérale et poids des organes	45
5. Evaluation des résultats biochimique.....	45

Table de matières

5.1 Dosage de plombémie.....	45
5.2 Dosage du taux de manganèse.....	46
5.3 Dosage de la glycémie	47
5.4 Dosage de calcémie	47
5.5 Dosage de l'urée.....	48
5.6 Dosage de la créatinine	49
5.7 Dosage de transaminases (TGO et TGP).....	49
5.8 Dosage du cholestérol et de triglycéride.....	50
6. Evaluation d'étude hématologique	51
7. Etudes histologiques des organes	52
7.1 Testicules.....	52
7.2 Riens	54
Discussion.....	58
1. Effets de manganèse et du plomb sur le poids corporel.....	59
2. Effet de Mn –Pb sur les paramètres biochimiques.....	61
2.1 Effet de Mn –Pb sur le taux de Mn et la plombémie	61
2.2 Effet de Mn –Pb sur le bilan glucidique.....	62
2.3 Effets du Pb-Mn sur le calcium.....	63
2.4 Effets de Mn –Pb sur le bilan rénal	63
2.5 Effets de Mn et Pb sur le bilan hépatique	64
2.6 Effets de Mn –Pb sur le bilan lipidique.....	65
3. Effet de Mn –Pb sur les paramètres hématologique	67
4. Effet de Mn –Pb sur l'architecture histologiques.....	68
4.1 Effet du Pb-Mn sur l'architecture structurale des testicules	68
4.2 Effet du Pb-Mn sur l'architecture structurale du rein.....	69
4.3 Effet du Pb-Mn sur l'architecture structurale de foie	70
5. Effets de HECC sur les paramètres biochimiques et hématologiques	70
6. Effets du HECC sur l'histologie des organes	72
Conclusion	75
Référence bibliographie	79

DEDICACE

*Nous remercions **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné le courage et la
volonté de mener à terme ce présent travail.*

Je dédie ce mémoire

A mes très chers parents ma mère et mon père

*Pour leurs patience, leur amour, leur soutien et leur encouragement, Que Dieu
les protège et s'accorde santé et longue vie.*

*A mes chers frères « Maamar, Ait tahar, Houssin ». Merci d'être
toujours présents.*

A mes chères sœurs et surtout HOUARIA.

A toute la famille : AGOUDJIL ,RAMY et ZIDANI .

A mon binôme. Merci pour tout.

A tous mes proches amis.

A tous ceux qui me sont très chers à mon cœur.

DEDICACE02

Je dédie de modeste travail à mes chères parents qui m'ont soutenu et accompagné pendant tout le cursus

A mes deux frère Mohand et Arezki

A ma sœur (M)

A ma future femme (L)

A ma belle-sœur (Z)

A mes neveux

A mon binôme

Sans oublier mes amis et tous ceux qui me sont chère.

REMERCIEMENT

Nous remercions Dieu de nous avoir donné le courage et la patience pour réaliser ce mémoire.

*Nous tenons à remercier monsieur **Kahloula.k** le président de jury et madame **Hadjaj.H** examinatrice pour leurs conseils, aides et l'acceptation d'évaluer ce travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Nos remerciements et tous nos respects à notre encadreur le professeur **Slimani, M.***

*Nos vifs remerciements, toute la gratitude et la reconnaissance à notre Co-encadreur monsieur **Adli.D** pour la peine qu'il s'est donné et pour le temps qu'il nous a consacré malgré ses obligations afin de nous éclairer le chemin du progrès.*

Enfin nous exprimons notre gratitude à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail de près ou de loin en particulier : Adem Hamid, Arabi wafaa et Ouafi Hafid.

Merci

Résumé :

Notre travail a porté sur l'impact de l'intoxication chronique à l'acétate de plomb et au chlorure de manganèse sur le fonctionnement de différents organes : rein, foie et testicules, chez les rats wistar, Ainsi que testé l'efficacité de l'huile essentielle de *cinnamomum cassia*, à rétablir ou non ces effets en traitant les rats préalablement intoxiqués par une dose journalière d'injection intrapéritonéale de 0.1 ml HE/kg durant une période de 15 jours.

La co-exposition sub-chronique au plomb et manganèse par voie orale au cours de la période de gestation et lactation a révélé des modifications physiologiques, biochimiques et hématologiques. En effet cette co-exposition sub-chronique a permis d'enregistrer une réduction importante dans le poids corporel et le poids des différents organes étudiés (foie, rein et testicules). Ceci montre que le plomb et le manganèse ont un effet anorexigène par son implication sur les voies nerveuses responsable de la régulation de la satiété. L'exploration de la fonction hépatique a révélé que cette exposition chronique au plomb et manganèse cause une augmentation significative dans l'activité des enzymes connus comme marqueur de fonctionnement (ALAT, ASAT) avec une altération de l'architecture structurale très marquée au niveau des hépatocytes. Ces résultats obtenus sont en faveur d'un dysfonctionnement hépatique. Au niveau de la fonction rénale, la co-exposition au plomb et manganèse pendant la durée d'expérimentation a montré une perturbation importante dans le dosage des paramètres marqueurs de fonctionnement rénal (créatinine, urée) au niveau sanguin, ces résultats sont en faveur d'un dysfonctionnement rénal. En effet, l'étude histologique réalisée au niveau rénal a révélé une dégénérescence des cellules avec un Parenchyme rénal remanié par une inflammation faite de congestion active L'impact de Pb-Mn sur l'appareil reproducteur mâle a été confirmé par des coupes histologiques au niveau des testicules des rats intoxiqués qui montre des anomalies accompagnés de perte de cellules germinales. Les deux éléments traces agissent au niveau des testicules par une action sur les cellules de Leydig ce qui pourrait affecter la fertilité des rats mâles.

Par ailleurs, l'administration de l'huile essentielle de *cinnamomum cassia* a permis d'observer un regain de poids corporel, une régulation des différents paramètres biochimiques et hématologiques ainsi qu'une régénération des tissus lésés principalement hépatique, rénale et testiculaire ce qui justifier la grand importance de la cannelle dans la médecine traditionnelle et ces vertus thérapeutique contre les troubles sexuels, hématiques et rénaux.

Mots clés : Acétate de plomb, chlorure de manganèse, Huile essentielle, *cinnamomumcassia*, testicules, foie, reins, rats wistar.

Abstract :

Our work consisted on the impact of chronic intoxication with lead and manganese on the function of various organs: kidney, liver, testes on *wistar* rats. And to test the efficiency of *cinnamomum cassia*, to rehabilitate or no these effects when treating the infected rats intoxicated with a daily dose of intraperitoneal injection of 0.1 ml HE/kg during a period of 15 days.

The sub-chronic co-exposition with lead and manganese with oral during the period of gestation and lactation has revealed physiological modifications; biochemical, and hematological. Thus this sub-chronical co-exposition has permitted to reveal an important reduction of corporal weight and the weight of different organs (kidney, liver, and testicular). This demonstrates that the lead and manganese have an anorexiginec effect with its implication of the nervous voices responsible of the regulation of satiety. The exploration of the hepatic function has revealed that this sub-chronic exposition of lead and manganese causes a significant augmentation on the activity of enzymes known as function marker (ALAT, ASAT) with an alteration of the structural architecture very marked in the level of hepatocyte. These results are in favor of a hepatic dysfunction. In the level of the kidney function, the co-exposition of lead and manganese during the experimentation period has shown an important perturbation on the dosage of marker parameters of kidney function (creatinine, urée) on blood level, these results are in favor of kidney dysfunction. Although the histologic study realized in kidney level had revealed a degeneration of cellules with a kidney Parenchyma remained with an inflammation of active congestion. The impact of Pb-Mn reproductivety of male has been confirmed with histologic shifts on the testicular level of intoxicated rats that shows anomalies with losses of germinal cellules. The two trace elements have effect on testes with an action on the Leydig cellules wich can affect the fertility of male rats.

Although, the administration of essential oil cinnamomu cassia had permitted to observe a gain of corporal weight, a regulation of different biochemical and hematological parameters, and a regeneration of tissus lesés principally hepatic, rénale, and testicular which justify the big importance of canella on traditional medicine and it's therapeutic goods against sexual, hepatic, renal troubles.

Keys words: Lead, manganese, essential oil, *cinnamomum cassia* , testicules, liver, kidney, wistar rats.

ملخص

يتركز عملنا على تأثير التسمم المزمن ل أسينات الرصاص وكوريد المغنزيوم على وظيفة مختلف الاعضاء الكلى الكبد والخصيتين عند الفئران نوع ويستر ولقد ركزنا ايضا على دراسة فعالية الزيت المهم للقرفة او عدمه في علاج الفئران المسممة مسبقا وذلك من خلال تعرضها للحقن داخل الصفاق بنسبة يومية تعادل 0.1 مل/كغ لمدة 15 يوم.

وقد أثبتت الدراسة على ان التعرض شبه المزمن للرصاص والمغنزيوم عن طريق الفم أثناء الحمل والرضاعة يسبب حدوث تغيرات فيسيولوجية بيوكيميائية وأمراض الدموية.

إضافة الى أن التعرض الشبه مزمن له سمح لنا بتسجيل إنخفاض ملحوظ في وزن الجسم ووزن مختلف الأعضاء المدروسة (الكبد, الكلى والخصيتين) مما يدل على تأثير قهمي على النظام العصبي المسؤول عن الشبع.

وأوضح الكشف عن وظيفة الكبد ان التعرض المزمن للرصاص والمغنزيوم يسبب ارتفاع معتبر في نشاط الانزيمات الوظيفية المعروفة ب (ALAT,ASAT) ,مع ملاحظة تغير في الهندسة البنوية لخلايا الكبد.

هذه النتائج المتحصل عليها تعبر عن ضعف الكبد اما على مستوى وظيفة الكلى فقد اثبتت الدراسة على ان التعرض الشبه مزمن للرصاص والمغنزيوم في هذه الفترة التجريبية شكل اضطرابات ملحوظة في تقدير وظيفة المعلمات (الكرياتينين واليوري) في الدم.

إذا هي أيضا نتائج توضح ضعف وظيفي للكلى. كما , أظهرت دراسة نسيجية تدهور وظيفة الكلى من الخلايا مع حمى الكلوي مصحوبة بالتهاب يسببه احتقان نشط. ويعتبر تأثير الرصاص والمنغنيز على الجهاز التناسلي الذكري مؤكدة بدراسة لمقاطع نسيجية لخصية فئران مسممة والتي اوضحت تشوه يرافقه فقدان الخلايا الجنينية. ويبقى لكل من العنصرين المدروسين تأثير في عمل الخصيتين وذلك في التأثير على خلايا ايديغ مما قد يؤثر على الخصوبة في ذكور الجرذان .

Liste des abréviations

- % : Pourcent.
- ° C: Degré Celsius
- ADN : Acide Désoxyribonucléique.
- ALA : Acide Aminolevulinique.
- ALAD : Acideδ-AminoLevulinique.
- ATP : AdénosineTtriphosphate.
- C₄H₆Pb₂H₂O : Acetate Du Plomb .
- CAT : Catalase.
- Cm³ : Centimètre Cube.
- CPG/CM : Chromatographie En Phase Gazeuse Couple A La Spectroscopie De Masse.
- Delta 5, 3beta-HSD : Delta5, 3beta-Hydroxystéroïde Déshydrogénase.
- EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra acétique.
- EHCC : Huile essentiel de Cinnamomum Cassia.
- ERO: Espèces Réactive De L'oxygène.
- FSH : Hormone folliculo-stimulante.
- Glut-4 : Transporteurs Du Glycose De Type 4.
- GPx: Glutathion-Peroxydase.
- GR : Globule Rouge.
- GSH: Glutathion Réduit.
- GSK-3: Glycogene synthase kinase-3.
- GSSG : Glutathion Oxyde.
- GST : Glutathion-S-Transférase.
- H : Heur.
- H₂O₂: Peroxyde D'hydrogène.
- HB : Hémoglobine.
- HE : Groupe De Rats Recevant De L'huile Essentielle.
- HE : Huile Essentielle.
- HNE : 4-Hydroxynonenal.
- HNO₃ : Acide nitrique.
- HSD : Hydroxy stéroïde déshydrogénase.
- Ht : Hématocrite.
- INOS : Oxyde Nitrique Synthéase Inductible.
- INTOX : Intoxique.

Liste des abréviations

- **Intox-HE :** Groupe De Rats Intoxique Recevant Du Manganèse Et Le Plomb Et Traite Par L'huile Essentielle.
- **J :** Jour.
- **KMNO4 :** Permanganate de potassium.
- **L :** Litre.
- **LH :** L'hormone lutéinisante.
- **M :** Molaire (Mol/L).
- **M :** Mètre.
- **MDA :** Malon Dialdéhydes.
- **Mn :** Le manganèse.
- **MnCL₂ :** Chlorure De Manganèse.
- **Mn-Pb :** Groupe De Rats Recevant Du Manganèse Et Le Plomb.
- **Pb :** Plomb.
- **RBC :** Hématies.
- **RLO :** Radicaux Libres D'oxygène.
- **ROS :** Radicaux Libre D'oxygène.
- **SNC :** Système Nerveux Central.
- **SOD:** Super Oxydé Discutasse.
- **VGM :** Volume Globulaire Moyen.
- **WBC :** Globule Blanc.

Liste des tableaux

Tableau 01: la caractéristique physico-chimique du plomb.....	5.
Tableau 02 : Propretés physico-chimique du manganèse.....	14.
Tableau03 : concentrations ubiquitaire du manganèse.....	14.
Tableau 04: Situation botanique de l'espèce étudiée.....	27.
Tableau05: Lacompositionchimiquedel'HE de <i>Cinnamomum cassia</i>	28.
Tableau 06 : Composition du régime d'entretien des animaux.....	34.
Tableau 07 : Technique de déshydratation (inclusion).....	40.
Tableau 08 : Batterie de coloration Hématoxyline- Eosine.....	41.
Tableau 09: Concentration en % et temps de rétention des différents composés obtenus par analyse chromatographique en phase gazeuse de l'huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i>	44.
Tableau 10: Evaluation des paramètres pondéraux des trois lots.....	45.
Tableau 11: Effet du plomb et du manganèse sur les paramètres hématologiques chez les jeunes rats après le traitement par l'HE de CM C.....	52.

Liste des figures

Figure 01: Répartition du plomb dans l'organisme.....	7.
Figure 02 : l'élimination du plomb.....	8.
Figure 03 : Les étapes de la toxicité du plomb sur la synthèse de l'hémoglobine.....	11.
Figure 04: montage d'entraînement à la vapeur d'eau.....	23.
Figure 05: montage d'hydrodistillation.....	24.
Figure 06: montage d'extraction assistée par micro-onde.....	25.
Figure 07: Les écorces de cannelle.....	27.
Figure08: Lecannelier.....	27.
Figure09: Les bâtonnets de cannelle et leurs broyat.....	32.
Figure10: Montage de l'hydrodistillation.....	33.
Figure11: Ampoule à décanter.....	33.
Figure 12 : La plombémie chez les rats témoins comparée aux rats intoxiqués et rats intoxiqués et traités par l'HE	46.
Figure 13 : le taux de manganèse chez les rats témoins comparée aux rats intoxiqués et rats intoxiqués et traités par l'HE.....	46.
Figure14 : Comparaison entre le taux de glycémie chez les différents lots « témoin,intox,intox-HE».	47.
Figure 15 : Comparaison entre le taux plasmatique en calcium chez les différents lots lots « témoin ,intox,intox-HE ».....	48.
Figure 16: Comparaison entre le taux d'urée chez les différents lots « témoin ,intox,intox-HE ».....	48.
Figure17: Comparaison entre le taux de créatinine sérique chez les différents lots lots « témoin ,intox,intox-HE ».....	47.
Figure 18 : Comparaison entre le taux du TGO chez les différents lots lots « témoin ,intox,intox-HE ».....	50.

Liste des figures

Figure 19 : Comparaison entre le taux du TGP chez les différents lots « témoin ,intox,intox-HE	50.
Figure 20: Comparaison entre le taux du cholestérol chez les différents lots « témoin ,intox,intox-HE »	51.
Figure 21 : Comparaison entre le taux de triglycéride chez les différents lots lots « témoin ,intox,intox-HE »	51.
Figure 22 : (A,B,C) coupes de tissu testiculaire de rat colorée à l'hématoxyline et de l'éosine G:(x20)	53.
Figure 23 :: (A,B,C) coupes de tissu rénal de rat colorée à l'hématoxyline et de l'éosine G:(x20).....	55.
Figure 24 :: (A,B,C) coupes de tissu hépatique de rat colorée à l'hématoxyline et de l'éosine G:(x20)	56.

Introduction

Introduction :

La contamination des éléments trace toxiques dans les milieux terrestres et aquatiques est actuellement l'un des principaux problèmes, d'où l'exposition accrue à ces oligo-éléments peut entraîner des conséquences indésirables pour la santé humaine. (**Philippe et al., 2015, Junji et al., 2013**). En effet, le plomb l'un de ces éléments trace n'a aucun rôle biologique bénéfique détectable au contraire ces effets préjudiciable sur les dysfonctionnements physiologiques, biochimiques et comportementales ont été documentés chez les animaux et les humains par plusieurs chercheurs **Rania et al., 2014**.

D'autre part, le Manganèse (Mn) est un oligo-élément naturel, essentiel pour les fonctions optimales des différents organes, Il participe à de nombreuses réactions enzymatiques telles que l'hydrolase, kinases, décarboxylases et transférases. De plus, il agit comme un cofacteur pour une série d'enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides et des glucides mais une fois la dose recommandée dépassée, le manganèse s'est révélé toxique a plusieurs niveaux, essentiellement absorbé par le tube digestif et par les voies respiratoires et transporté par des transporteurs tel que la transferrine et l'albumine vers le cerveau étant la première cible (**Amany et al., 2015**)

Ces 2 métaux cohabitent dans des contextes professionnels, tels que l'exploitation minière, les populations vivant dans les zones à proximité de mines sont exposées à des niveaux plus élevés de ce mélange à travers l'eau, le sol et la contamination des aliments (**Diallo et al., 2009**). Étant donné le Pb et Mn sont omniprésents dans la nature, la probabilité de la présence simultanée dans de nombreux autres paramètres environnementaux devraient considérer. Par ailleurs, le Mn et Pb ont des organes cibles similaires, à savoir le cerveau, les potentiels additifs ou les effets synergiques des mélanges doivent considérer. (**Vanda et al., 2014**).

Toutefois, produits comme métabolites secondaires par les plantes, les huiles essentielles interviennent dans plusieurs domaines, ils ont trouvé leur place en aromathérapie, en pharmacie, en cosmétique et dans la conservation des aliments. (**Teixeira et al., 2013**).

Depuis des décennies, la *cinnamomum cassia* est utilisé pour ses vertus culinaires et médicinales. D'autres propriétés lui ont été découvertes, comme par exemple l'effet anti-inflammatoire, antioxydant, antimicrobien et anti cancérigène. (**Rafie et al., 2015**)

Introduction

A la lumière de ces données, notre étude vise sur la recherche de l'effet de l'huile essentielle de la plante *cinnamomum cassia* chez des rats intoxiqués par le plomb et le manganèse. A ce titre, nous envisageons d'entreprendre une série d'expériences qui porteront sur :

- La première série d'expériences porteront sur l'évaluation des effets toxiques par l'acétate de plomb ($C_4H_6pb_2H_2O$) et le chlorure de manganèse ($Mncl_2$) chez les rats wistar par l'exploration du fonctionnement de différents organes (foie, rein, et testicules) selon une approche biochimique, hématologique et histologique.

-La deuxième série d'expériences vise à tester l'activité de l'administration par voie intrapéritonéale de l'HE de *cinnamomum cassia* chez les rats co-exposé au plomb et manganèse après caractérisation de cette HE par CPG-SM.

CHAPITRE I

Synthèse bibliographie

1. Plomb :

1.1 Généralité :

Le plomb (**Pb**) a été extrait et utilisé depuis de 6000 ans, dopage durant l'époque romaine et la révolution industrielle (**Roy et al., 2015**). Au cours des dernières années, le plomb a été exclusivement utilisées dans les peintures, fabrication des jouets et les pesticides (**Roy et al., 2015**), Parmi un éventail de produits chimiques toxiques, le Pb est une substance toxique environnementale unique car il a tendance à posséder des propriétés bio-accumulatives, immuables et non biodégradables et constituent une menace grave pour les systèmes éco-biologiques (**Jianpin et al., 2013**).

La toxicité du Pb peut provoquer des changements physiologiques sur la reproduction, neurocomportementale et immunologique chez les animaux, conduisant à une mauvaise condition physique ou la mort pour cette raison (**Ferreira et al., 2014**).

1.2 Son origine :

Le Pb est un solide gris, doux et lourd ; il appartient au groupe (VIII_B) de la classification périodique des éléments chimiques. La concentration moyenne du Pb dans la croûte terrestre est de l'ordre de 13 à 16 mg/kg (**Tizaoui, 2013**).

1.3 Les propriétés physico-chimiques du plomb :

Le Pb est un métal modérément actif. Il se dissout lentement dans l'eau et dans la plupart des acides froids. Il réagit plus rapidement avec des acides chauds. Il ne réagit pas avec l'oxygène de l'air facilement et ne brûle pas. Quatre isotopes naturels de plomb se produisent. Ils sont plomb-204, plomb-206, 207-plomb et plomb 208 (**Djebbar, 2013**). Les principales caractéristiques physico-chimiques du plomb sont données dans le tableau suivant.

Tableau 01: les caractéristique physico-chimique du plomb (**Skerfving et al., 2015**).

poids atomique	207.1919 (1 µg =0.004826 µmol;1 µmol/L = 207.19 µg/L)
Densité	11,3 g/cm ³
point de fusion	327,5 ° C
point d'ébullition	1 740 ° C
Symbole chimique	Pb

1.4 Les sources d'exposition :

Les sources naturelles du Pb ne conduisent que très rarement à des concentrations élevées du Pb dans l'environnement .l'intoxication par le Pb est essentiellement liée à des sources anthropiques. Il pourrait s'agir d'une exposition professionnelle comme dans l'industrie métallurgique, chimique, du ciment ou de fabrication de batteries. Il pourrait s'agir également d'une exposition environnementale comme les poussières et les écailles de peinture ou de plâtre, de la pollution automobile qui utilise encore de l'essence au Pb, de l'habitat à proximité de sites artisanaux ou industriels émettant du plomb dans l'atmosphère, de l'alimentation contaminée par le Pb ou de canalisations d'eau en Pb(**Shaimi et al., 2014**).Mines de Pb et autres métaux, des procédés industriels utilisant des plombs et la combustion de charbon, huile ou déchets que contribuent à la libération du Pb dans l'environnement (**Skerfvinget al., 2015**).

1.5 Toxicocinétique du plomb :

1.5.1 Absorption :

Les voies de pénétration du plomb sont pulmonaires, digestives et secondairement cutanées mais elle est négligeable.

1.5.1.1 Absorption digestive :

Chez l'adulte, l'absorption digestive du Pb est faible (5 à 10 %). Elle est beaucoup plus importante chez le jeune enfant (40 à 55 %) (**Happiette, 2010**).

La biodisponibilité du Pb dépend de sa solubilité dans le tractus gastro-intestinal,le pH des muqueuses digestives est très variable :de très acide au niveau de l'estomac ,il devient faiblement acide dans le jéjunum et neutre ou légèrement alcalin dans le duodénum. Le pb doit être solubilité pour être absorbé (**Oualdali, 2012**).L'absorption du Pb s'effectue par transport actif ; même lorsque la concentration dans la lumière du tube digestif est élevée, la diffusion passive représente moins de 20 % du flux total. Elle est augmentée par le jeûne, les régimes riches en graisses et, la vitamine D, les régimes pauvres en calcium, en magnésium, en fer ou en zinc. De plus, les écailles de pb ont un goût légèrement sucré, agréable, et peuvent ainsi représenter un substitut de « bonbons » pour les enfants (**Happiette, 2010**).

1.5.1.2 Absorption pulmonaire :

L'absorption du Pb par voie respiratoire est également plus importante chez les enfants que chez les adultes. Le modèle de déposition Pb inhalée dans l'étendue de respiration

dépend de la taille de particule. Des particules avec un diamètre aérodynamique $> 5 \mu$ de taille moyenne, dégagé par le mécanisme mucociliaire et avalé (Skerfving et al., 2015). Pour des particules inhalées par la bouche et dans la gamme de taille de $0.01-5 \mu$ Le m, 10-60 % est déposé dans l'étendue alvéolaire; pour des particules inhalées par le nez, le pourcentage est inférieur. La plupart Pb déposée dans la partie alvéolaire du poumon est absorbée. Le taux d'absorption dépend de la solubilité de l'espèce chimique du Pb et l'absorption était généralement complétée achevée dans les 24 h (Skerfving et al., 2015).

1.5.1.5 Absorption cutanée :

Une fraction de sel principal inorganique soluble appliqué à la peau est absorbée. Dans une étude, l'absorption était seulement 0.06 % pour la durée de 1 mois (Gunnar et al., 2015).

1.5.2 Distribution :

Il existe cinq compartiments : un compartiment sanguin de demi vie 35 jours (95 % du Pb sanguin est fixé aux globules rouges) ; un compartiment constitué par les tissus « mous » avec une demi-vie identique ; trois compartiments osseux (Pb échangeable rapidement de localisation trabéculaire, Pb à échange lent et Pb à échange très lent dans la partie corticale) avec des demi vies beaucoup plus longues, de 5 à 20 ans. Le stock de Pb osseux, contrairement au Pb tissulaire, chez un individu exposé à un environnement normal, augmente avec l'âge : à 20 ans l'os représente 78 % du contenu du corps, à 80 ans 96 %. Les fractions osseuses à échange lent outrés lent sont extrêmement difficiles à chélater. La diffusion dans le lait est faible ; en revanche et contrairement au cadmium, le passage à travers la barrière placentaire est assez important (sang du cordon : Pb = 50 % du sang maternel)(Goullé et al., 2012)(figure 01).

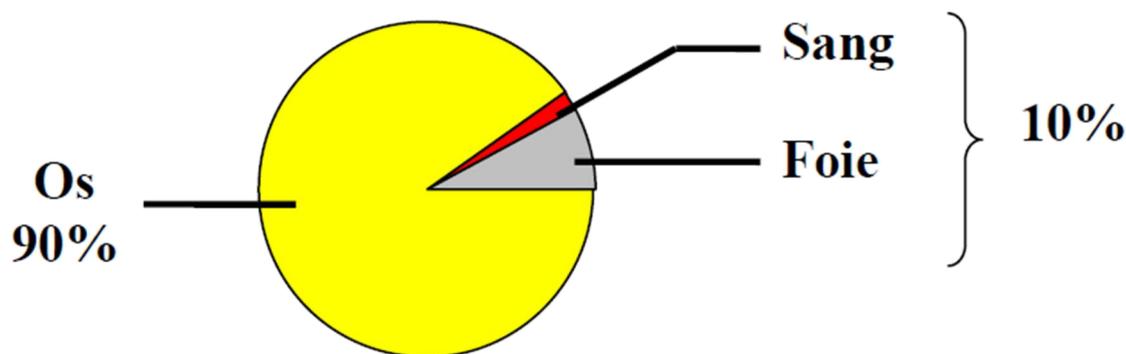


Figure 01: Répartition du plomb dans l'organisme (Happiette, 2010).

1.5.3 Excrétion du plomb :

Le Pb inhalé non absorbé est éliminé par action mucociliaire et trachéo-bronchite vers tractus gastro-intestinal ; puis ingéré et absorbé ou directement éliminé dans les fèces (Seddik, 2014). L'excrétion du Pb est principalement urinaire (> 75 %) et fécale (15-20 %). Le reste est éliminé de manière anecdotique par les phanères, la sueur et les sécrétions bronchiques. L'élimination rénale du Pb est moins performante chez le jeune enfant que chez l'adulte puisqu'on estime que le rein d'un adulte élimine 75 à 90% du Pb absorbé avant sa fixation sur le squelette, contre seulement 30% pour celui d'un enfant (Happiette, 2010).

La demi-vie du Pb varie considérablement en fonction du tissu dans lequel il est stocké : Elle est très brève de l'ordre de 30 minutes à quelques heures dans le sang d'environ 30 jours pour ce qui est du plomb stocké dans le foie et enfin très longue (supérieure à 10 ans) pour ce qui est du plomb stocké dans le squelette et dont la demi-vie peut encore être très augmentée, en cas d'insuffisance rénale (Happiette, 2010) (figure 02). Le Pb est aussi excrété par la bile et jus pancréatique dans les excréments, excrétion dans la bile peut être en forme d'un complexe plomb glutathion (Gunnar et al., 2015). ainsi est aussi excrété dans des ongles et des cheveux, il est aussi incorporé dans le sperme, le placenta, le fœtus et le lait (Skerfving et al., 2015).

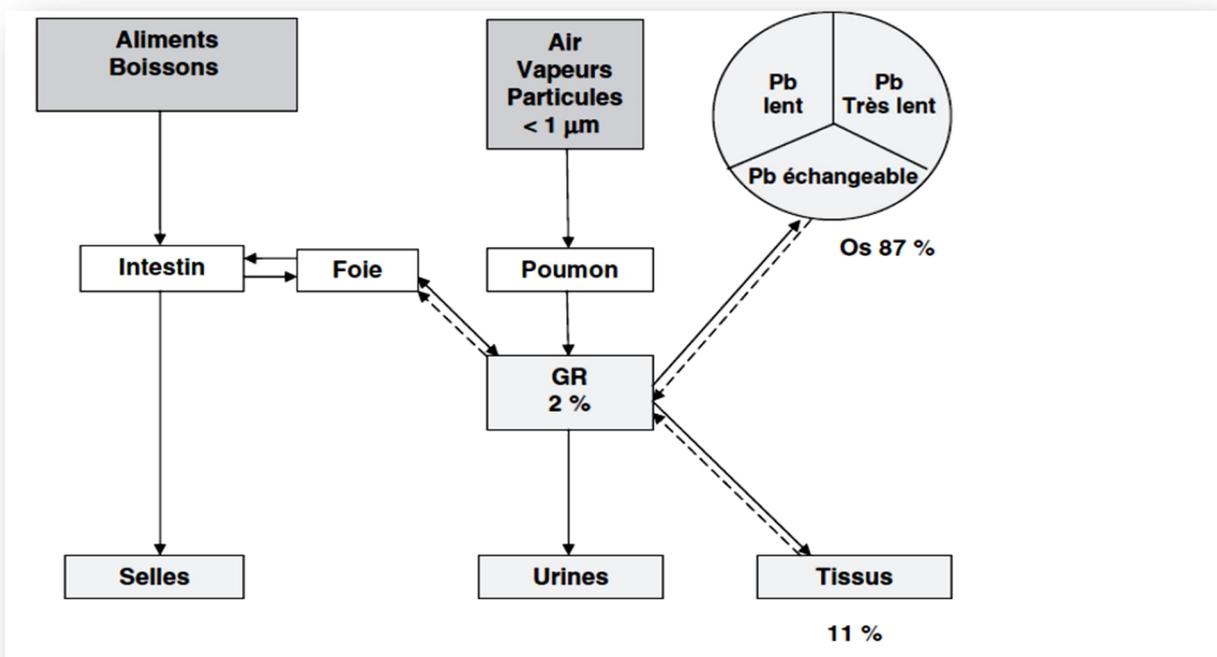


Figure : 02 l'élimination du plomb (Goullé et al., 2012).

1.6 La toxicité du plomb :

1.6.1 Intoxication aiguë :

L'intoxication aiguë au Pb se manifeste différemment selon qu'elle survient chez l'enfant ou chez l'adulte. Chez l'enfant, l'intoxication aiguë au plomb est caractérisée par l'anorexie, les vomissements, l'irritabilité et les troubles de comportement, Alors que chez l'adulte, elle se manifeste cliniquement par un goût métallique, des douleurs abdominales (coliques), la constipation, la douleur dans des bras et des jambes et l'hypertension. Ces symptômes se manifestent généralement lorsque la plombémie atteint 30 à 50 µg/dl (1,44 à 2,4 µmol/l)(Shayne et al., 2014).

1.6.2 Intoxication chronique :

Appeler le saturnisme. Cette intoxication chronique est d'apparition progressive, capricieuse, influencée par de multiples facteurs, les manipulations peuvent se succéder sans chronologie précise. C'est la plus fréquente des intoxications professionnelles, ce manifeste de façon extrêmement différente d'une personne à l'autre (Oualdali, 2012). Les signes cliniques d'exposition répétée au plomb sont peu spécifiques, car les symptômes demeurent, pour la plupart, du temps discret et insidieux.

Les principales pathologies sont très variées et dissemblables (Oulhote, 2012).

1.6.2.1 Effets sur le système nerveux central :

Le Pb peut provoquer des dommages irréversibles dans le développement de système nerveux chez l'enfant (Sabaar, 2013). Cette neurotoxicité est due à la perturbation des mécanismes de libération de neurotransmetteurs, régules par le Calcium (Sabaar, 2013). Ceci peut être un élément important dans la compréhension des effets du plomb sur le développement du système nerveux central et des apprentissages, pour des intoxications de plombémies < 1 000 µg/l des troubles d'ordre neurologique ont été observés chez l'adulte comme chez l'enfant : irritabilité, troubles du sommeil, anxiété, perte de mémoire, confusion, sensation de fatigue et des difficultés scolaires (Anses, 2013). Les conséquences sont surtout marquées au cours de deux périodes critiques: la petite enfance car l'absorption de Pb est beaucoup plus importante qu'a l'âge adulte, et la vieillesse, car le Pb fixe dans les os est alors relargué dans le sang (Lakkal, 2012).

1.6.2.2 Effets sur la reproduction :

Des effets reproducteurs peuvent aussi arriver et inclure l'infertilité masculine, l'avortement et la morbidité néonatale et la mortalité, le plomb peut endommager le sperme et les parties de l'étendue reproductrice (**Shayne et al., 2014**). Chez l'homme, les études suggèrent qu'une exposition à long terme au plomb de plusieurs années, de l'ordre de 6 à 10 ans (plombémie supérieure à 400 µg/l), provoque une réduction de la production des spermatozoïdes due à une diminution de la stéroïdogénèse (**Anjum et al., 2011**). De nombreuses études épidémiologiques montrent que le plomb perturbe la spermatogénèse. Lorsque la plombémie dépasse 400-450 µg/l, apparaissent une oligospermie, une asthénospermie et une tératospermie (**Sabaar, 2013**). L'intoxication par le plomb peut induire aussi un retard pubertaire (**Garnier, 2014**).

1.6.2.3 Effets hématologiques :

Le plomb intervient à plusieurs points du métabolisme de l'hémoglobine, protéine essentielle au transport de l'oxygène dans le sang (**Bonnard et al., 2006**). Certains de ses effets s'observent à des niveaux très bas de plombémie (100 mg/L ou 0,48 mol/L) (**Hiroyoshi, 2002**). Un de ces effets classiques du plomb est l'anémie avec des hématies à granulations basophiles avec ou sans hémolyse liée, d'une part, à l'inhibition de la synthèse de l'hème et d'autre part, à la réduction de la durée de vie des érythrocytes (**El kettani et Azzouzi, 2009**)(Figure 03).

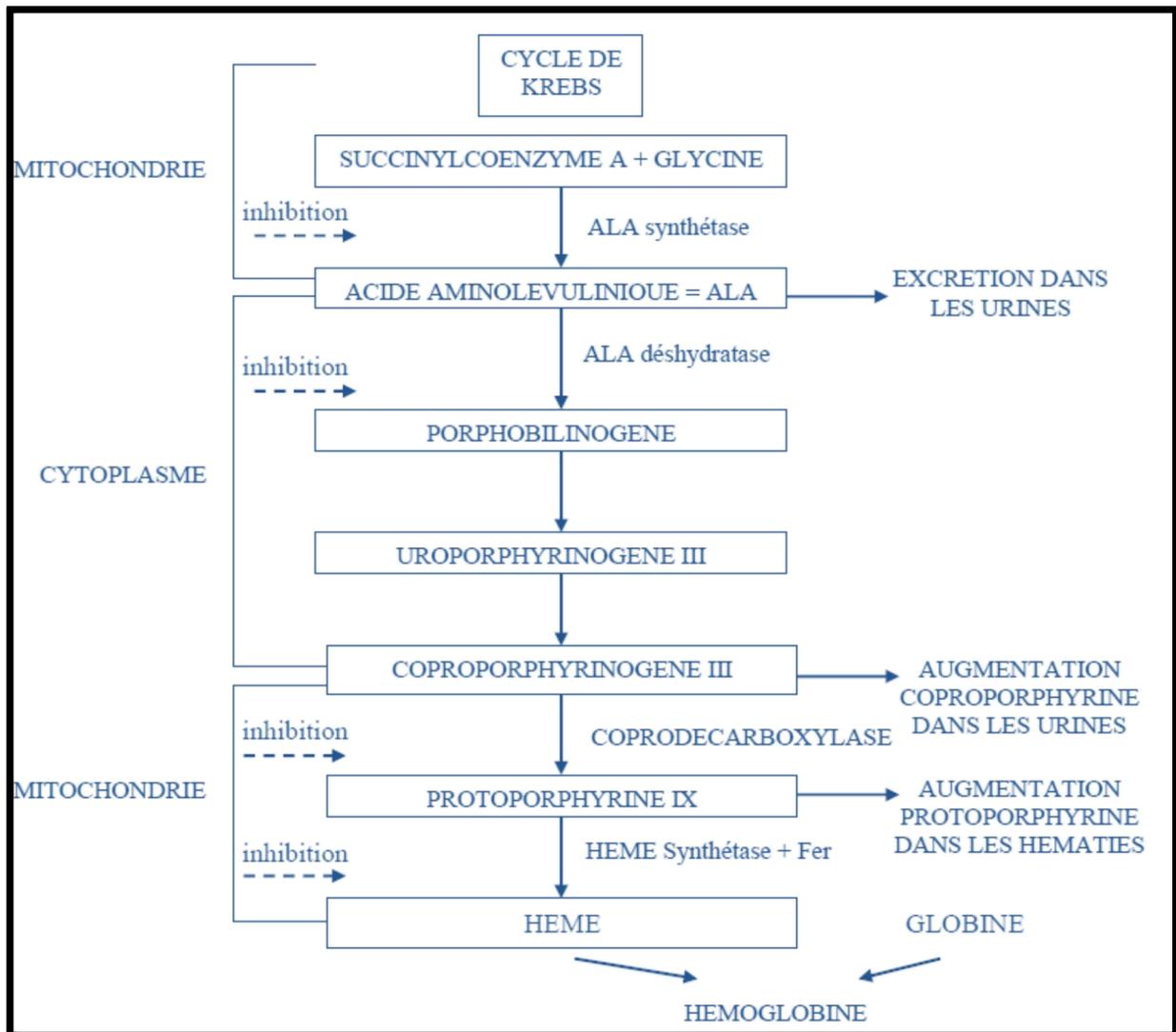


Figure 03 : Les étapes de la toxicité du plomb sur la synthèse de l'hémoglobine (Happiette, 2010).

1.6.2.4 Effets sur le développement osseux :

De nombreuses études rapportent un effet perturbateur du plomb au niveau de différents aspects de l'homéostasie calcique (PTH, vitamine D3, calcitonine, PKC) (Oualdali, 2012). Le plomb perturbe la minéralisation des Os lors de la croissance associée à une diminution de la densité osseuse (Lawerys, 2007).

1.6.2.5 Effets rénaux :

La toxicité rénale est caractérisée chez l'animal comme chez l'homme par une réduction de la filtration glomérulaire et l'apparition d'une aminoacidurie globale et d'une glycosurie (Bonnard et al., 2006).

Deux types de néphropathies sont induits par l'exposition au plomb :

- Une néphropathie subaiguë, qui survient précocement après le début de l'exposition au plomb. Elle est, histologiquement, caractérisée par une atteinte des cellules tubulaires proximales qui sont hyperplasiques avec une atteinte mitochondriale et des inclusions intranucléaires (**Sabaar, 2013**).
- Une néphropathie tardive, qui s'observe après 10 à 30 ans d'exposition au plomb. L'atteinte est cette fois tubulo-interstitielle et glomérulaire et elle est définitive. Elle peut être transitoirement améliorée par l'arrêt de l'exposition et/ou un traitement chélateur, mais à moyen terme, elle continue de s'aggraver, même après l'éviction du risque (**Sabaar, 2013**).

1.6.2.6 Effets cardio-vasculaires :

Pour les faibles niveaux d'exposition, l'implication possible du plomb dans la pathologie de l'hypertension artérielle reste un sujet controversé (**Garnier et al., 2013**). Plusieurs études réalisées en milieu professionnel font apparaître des corrélations positives entre plombémies (à des taux dépassant 300 g/l) et l'augmentation de la pression artérielle systolique (**Garnier et al., 2013**). Ces résultats sont largement contredits par des études aussi nombreuses qui ne montrent aucune augmentation du nombre de sujets hypertendus parmi les salariés manipulant des composés inorganiques du plomb (**Oulhote, 2012**).

1.6.2.7 Effets immunitaires :

Il y'a peu d'études expérimentales sur les effets du plomb sur le système immunitaire. Le Pb réduit la résistance à l'infection et augmente des animaux du laboratoire lorsqu'ils sont infecté un large éventail d'agents bactériens et viraux, et aussi il détériore l'anticorps (**Shayne et al., 2014**). La production d'immunoglobine est diminué généralement chez les animaux (**Skervinget al., 2015**).

1.6.2.8 Effets hépatiques :

La cytolysse hépatique est un signe d'intoxication aiguë par le plomb (**Shayne, 2014**). Elle ne s'observe qu'après des contaminations massives, correspondant à une plombémie supérieure à 1500-2000 µg/l. Le plomb inhibe la synthèse des hémoprotéines,

particulièrement celle du cytochrome P450, ce qui peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses et d'effets toxiques d'autres substances, en cas de co-exposition. Ce sont des effets potentiels du plomb qui n'ont été que très peu étudiés (**Sabaar, 2013**).

2. Manganèse

Le Manganèse (Mn) est un nutriment essentiel pour le maintien de l'homéostasie (**Charles Vorhees et al., 2014**), c'est le cinquième plus abondant métal il est omniprésent dans l'environnement, contenant 0,1 % de la croûte terrestre . Le Mn se trouve dans le sol, air, poussière déposé, eau et nourriture) (**Prabhakaran et al., 2009**). Sa concentration dans la nourriture varie considérablement, mais dans l'ensemble la nourriture est la principale source d'apport de Mn pour les humains (**Roberto G et al., 2015**).

En biologie, le Mn est un oligoélément indispensable au fonctionnement normal d'un grand nombre de processus physiologique. Il est notamment impliqué dans le métabolisme des sucres, des acides aminés, et des lipides. Il joue un rôle important au niveau du système nerveux et immunitaire, de la régulation énergétique cellulaire, de la formation des os et des tissu conjonctifs et dans l'activation de certaines enzymes (**Gillet et al., 2010**). Ainsi dans la synthèse et le métabolisme des neurotransmetteurs (**Golub et al., 2005**) mais à des taux très élevés, il devient toxique pour l'organisme, bien qu'il soit un élément indispensable au bon fonctionnement de celui-ci (**Weiss., 2006**). En effet, la neurotoxicité de cet élément (**ATSDR., 2000**) cause des dégâts irréversibles sur le système nerveux central (SNC) et entraîne entre autres une asthénie, irritabilité, instabilité émotionnelle ainsi qu'un dérèglement du cycle circadien (**Verhoeven et al., 2011**).

2.1 Historique :

Le manganèse est connu depuis la préhistoire.. Les Égyptiens et les Romains utilisaient des composés de manganèse dans la fabrication du verre pour le colorer (**Matías, 2008**). Le manganèse a été découvert en premier par le chimiste suédois Scheele en 1771. Le dioxyde de manganèse est la forme la plus courante de minerai, il est utilisé dans la production d'alliages de ferromanganèse et des autres produits industriels, telles que les piles sèches, peintures, vernis, et les produits chimiques pour les lunettes de coloration et de tuiles et pour la verrerie (**Chin-Chang , 2007**).

2.2 Propriétés physico-chimique :

Le manganèse est un élément chimique, de symbole Mn et de numéro atomique 25. Ce nom découle des propriétés magnétiques de la pyrolusite (MnO₂), un minéral qui était

déjà connu dans l'Antiquité. Le manganèse est un métal de transition gris-blanc qui ressemble au fer. C'est un métal dur et fragile qui fond sans difficulté, mais il est facilement oxydé (**Matias, 2008**). Onze états d'oxydation de manganèse sont connus, sous forme (-3 à +7). Le manganèse a été trouvé comme Mn⁺², Mn⁺³, Mn⁺⁴ dans les tissus d'animaux et des humains. Les composés de manganèse où celui-ci est en état +7 sont de puissants agents oxydants dont le permanganate de potassium KMnO₄ (Aschner et al., 2007).

Tableau 02 : Propriétés physico-chimique du manganèse (Roberto et al., 2015)

Symbole	Mn
Numéro atomique	25
Poids atomique	54,94g.mol ⁻¹
Densité	7.21-7.44 g/m ³
Point.de fusion	1245° C
Point d'ébullition	2097° C

2.3 Les sources d'exposition du (Mn) :

Le Mn est omniprésent dans l'Air, l'eau et le sols mais à de différentes concentrations comme l'indique le tableau ci-dessous :

Tableau03 : concentrations ubiquitaire du manganèse. (Bisson et al., 2012)

Milieu	Concentration
Air	=10ng/m ³
Eau de mer	<1 µg/l
Sols	<1 g/kg

2.3.1 Dans l'air :

Les principales sources d'émission de manganèse sont industrielles : production de ferro-alliages, fonderies de fer et d'acier. La combustion de combustibles fossiles (centrales électriques, fours à coke) et l'entraînement de particules de sol contribuent également à la contamination de l'atmosphère par le manganèse), lors de la combustion de l'essence sans plomb où il est additionné en tant qu'antidétonant. 80 % de Mn présent dans l'atmosphère est principalement associé à des particules ayant un diamètre équivalent ou inférieur à 5 µm, ce qui favorise le transport aérien de ces particules (**INERIS, 2012**).

2.3.2 Dans l'eau :

Le Manganèse peut être rejeté dans l'eau par les rejets des établissements industriels , la Concentrations de Mn dans l'eau de surface sont généralement rapportées comme Mn dissous. Certains composés de Mn sont facilement solubles, donc une exposition importante peut également se produire par l'ingestion d'eau potable contaminée. Cependant, le Mn dans l'eau de surface peut s'oxyder ou s'adsorber sur les particules de sédiments et se déposent au fond. Ce métal peut exister dans l'eau dans l'un des quatre États d'oxydation (II, IV, VI, VII) (**Roberto et al., 2015**).

2.3.3 Dans les sols :

Le Mn est naturellement présent pratiquement dans tous les sols, Son enrichissement dans le sol augmente progressivement en raison des émissions industrielles (**Herndon et al., 2011**).

L'état d'oxydation de Mn dans les sols et les sédiments peut-être être modifié par l'activité microbienne (**Ferri et al., 2012**).

2.3.4 Dans L'alimentation :

Le manganèse est un composant naturel de la plupart des aliments. Sa concentration dans les aliments varie considérablement, mais dans l'ensemble, la nourriture constitue la principale source d'apport de Mn pour les humains, l'apport de manganèse est plus élevé dans le thé car une tasse de thé peut contenir de 0,4 à 1,3 mg Mn (**ATSDR, 2012**).

2.4 Toxicocinétique du manganèse :

2.4.1 Absorption du manganèse :

L'absorption du manganèse dépend (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé. La voie principale d'absorption est pulmonaire pour les fumées et les poussières, les sels de manganèse sont plus rapidement absorbés que le dioxyde. L'absorption digestive ne joue qu'un rôle secondaire (5 %). L'absorption cutanée est très négligeable seulement dans le cas des dérivés organiques (**INERIS., 2012**).

2.4.1.1 Absorption pulmonaire :

L'absorption pulmonaire est la voie principale en premier lieu chez les personnes exposées à une haute concentration de manganèse essentiellement les mineurs et les soudeurs, mais également pour toutes personnes vivant sous des grands rejets atmosphériques de ce métal (**Aschner.,2005**). Chez les travailleurs exposés au manganèse, l'absorption se fait par le foie et le cerveau (**Louvain.,1999**). Les particules qui se sont déposées au niveau des alvéoles pulmonaires sont quasi complètement solubilisées et absorbées. Une étude sur le rat, visant à évaluer l'influence de la voie d'administration (orale, pulmonaire) et de la forme chimique du manganèse sur l'absorption et la distribution cérébrale du manganèse, a souligné l'importance de la voie pulmonaire et a montré que les dérivés solubles du métal sont plus rapidement absorbés que le MnO₂ (insoluble) (**Gabor., 2010**). Une autre étude expérimentale suggère que le manganèse présent dans les fosses nasales peut, via les neurones olfactifs, être transporté par voie rétrograde dans le système nerveux central (**Dormanet al., 2006**).

2.4.1.2 Absorption digestive

Si la principale voie de pénétration du manganèse est la voie aérienne, liée à l'inhalation de poussières dans les industries métallurgiques et dans leur environnement proche, des intoxications par voie orale ne sont pas à exclure, du fait de la contamination des sols, de l'eau et des aliments solides. Des études ont montré que chez le nourrisson, le taux d'absorption du manganèse est extrêmement élevé, à la naissance, il approche les 99% (**INERIS2012**). Ce taux diminue peu à peu avec l'âge pour se stabiliser chez l'adulte autour de 5,5%. Tandis que chez le rat l'absorption intestinale du dichlorure de manganèse a été estimée entre 2,5 et 8,2 % (**Pollacket al.,1965 ; Davis et al., 1987**).

L'absorption gastro-intestinale du manganèse est extrêmement complexe et elle n'est pas influencée seulement par la quantité du manganèse dans le régime. Un grand nombre de facteurs alimentaires affectent l'absorption du manganèse chez les humains (**Dorman et al., 2006**). Le fer joue un rôle essentiel, car on estime que l'absorption digestive du Mn pourrait être stimulée en cas de déficience en cet élément. Une alimentation pauvre en protéines augmente l'absorption du manganèse, tandis qu'un apport de calcium ou de phosphore la diminue (**INERIS., 2012**). Comme le manganèse est principalement excrété par voie biliaire, il pourrait exister un cycle entéro-hépatique du manganèse (**Louvain., 1999**).

Selon la granulométrie des particules en suspension dans l'air, le manganèse se dépose au niveau des voies respiratoires ou du compartiment alvéolaire. Les particules

éliminées par le mouvement mucociliaire peuvent secondairement être ingérées et ainsi participer à l'absorption gastro-intestinale (**Lauwerysetal., 2001**).

2.4.2 Transport et distribution :

Dans les conditions physiologiques normales le manganèse absorbé disparaît rapidement de la circulation sanguine. Complexé à la transferrine, il est distribué aux organes par le sang artériel, vraisemblablement via des récepteurs à la transferrine (**Takeda, 2003 et Gunter et al., 2013**) mais une élévation de la concentration sanguine du manganèse a cependant été observée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique (**Louvain, 1999**).

Lors d'une entrée supplémentaire de manganèse dans l'organisme, la teneur de cet élément augmente différemment selon les organes. Les concentrations les plus élevées de manganèse sont retrouvées (par ordre décroissant) dans la moelle osseuse, le cerveau, les reins, le pancréas et le foie. Pour ce qui est de la concentration ($\mu\text{g Mn/g}$ de tissu), le manganèse s'accumule surtout dans les testicules, le foie, le pancréas et les reins (**INERIS, 2012**). Le cerveau absorbe moins bien le manganèse mais le retient plus longtemps. Les tissus riches en mitochondries et en réticule endoplasmique; ont aussi tendance à avoir des plus hautes concentrations de manganèse (**Dorman et al., 2006**).

2.4.3 Elimination:

Le métabolisme du manganèse est rigoureusement contrôlé par des mécanismes d'homéostasie qui s'exercent principalement sur l'absorption gastro-intestinale et l'excrétion (**Lauwerysetal.,2001**). Dans le corps humain, le manganèse circule dans le sang, au niveau du foie ou il est ensuite conjugué avec la bile. Le tout est ensuite excrété dans l'intestin et éliminé dans les fèces(**colzel,2008**). Une partie du manganèse présent dans l'intestin peut être réabsorbé par la voie entéro-hépatique (**Louvain, 1999**). De faibles quantités de manganèse peuvent ainsi être trouvées dans l'urine, la sueur ou le lait (**Johnson, 1999**).

La vitesse d'élimination du manganèse dépendrait également de l'organe dans lequel il se trouve ainsi, il est éliminé plus rapidement du foie et de la rate et plus lentement du muscle, des organes endocrines et du cerveau (**Dormanet al., 2006**).

2.5 Principaux effets toxiques du manganèse sur la santé:

2.5.1 Toxicité aiguë :

2.5.1.1 Effets sur l'Animal :

Toxicité aigue

Le manganèse est moins toxique que la plupart des métaux la valeur de la DL50 moyenne varie entre 400 à 800 mg kg⁻¹ (cobayes, souris) et 9000 mg kg⁻¹ (rat) par voie orale à des composés de manganèse soluble et de 38 à 64 mg kg⁻¹ (rat, souris) pour les injections parentérales, manganèse a été établi pour s'accumuler dans le foie maternel et traverser le placenta chez les rats.(**Segad et al., 2014**)

L'inhalation de fumées d'oxyde de manganèse peut, comme celle des oxydes de la plupart des métaux, engendrer un syndrome pseudogrippal similaire à celui de la fièvre des fondeurs (fièvre, frissons, transpiration, nausée, toux) survenant 2 à 12 heures après le début de l'exposition et durant environ 24 heures lorsque l'exposition a été modérée. En cas d'exposition intense (probablement plusieurs mg/m³) aux fumées ou aux poussières de divers sels de manganèse, peut survenir une pneumonie chimique sévère. Elle se caractérise par de la fièvre, de la toux, de la cyanose, de la dyspnée, une expectoration visqueuse et les signes cliniques et radiologiques habituels de la pneumonie. (**Lauwerys et al., 2001**).

L'intoxication aiguë par voie orale est exceptionnelle et résulte de l'ingestion accidentelle ou volontaire d'un sel de manganèse (par exemple des comprimés de permanganate de potassium). Cette dernière substance est un agent oxydant puissant produisant une brûlure massive des voies digestives, un œdème des voies respiratoires supérieures et un collapsus circulatoire. Une nécrose hépatique et rénale peut aussi survenir. Signalons que chez l'animal la dose létale 50 de divers composés solubles du manganèse est comprise entre 400 et 830 mg Mn/kg (Lauwerys et al., 2001).

2.5.2 Toxicité chronique

Lors d'exposition chronique au manganèse, ce sont des atteintes du système nerveux central qui prédominent (manganisme). Les symptômes sont à la fois des troubles psychiatriques et des atteintes purement neurologiques. Les troubles psychiques précèdent habituellement les déficits moteurs (**Sriram et al., 2012**). Les poumons peuvent être aussi

lésés (inflammation pulmonaire, pneumonie, fonction respiratoire réduite), en cas d'exposition chronique au manganèse (**Rémillard, 2009**).

2.5.2.1 Effets sur le développement et la reproduction :

Un nombre passablement important d'études ont été publiées sur les effets de l'exposition au manganèse sur le développement et la reproduction chez les animaux. Presque toutes ces études ont été effectuées sur des modèles de rat, de souris ou de lapin, pour des durées d'exposition comparables pendant la période de gestation et/ou post-natale. (**Ming et al., 2015**) Dans une étude sur la mobilité du sperme suite à une exposition au Mn effectuée sur 200 clients d'une clinique, (**Wirth et al., 2007**) ont montré qu'une haute quantité de Mn a été associée à un risque accru de la mobilité des spermatozoïdes faibles et de la concentration de spermatozoïdes faibles.

2.5.2.2 Effets immunologiques :

Le Manganèse appartient à un groupe d'agents appelés métaux de transition, ainsi que le chrome, le cobalt et le nickel, qui sont connus pour provoquer de l'asthme professionnel. La structure chimique similaire de Mn peut ainsi déterminer son potentiel d'asthmo-génique. Un rapport de cas sur l'asthme professionnel dus à l'exposition de Mn dans un soudeur non-fumeur âgé de 42 ans avec dyspnée liées au travail est le premier cas documenté d'asthme professionnel induit par Mn. L'argument pour la reconnaissance de l'État comme l'asthme professionnel a été une réponse clinique positive pour le test de provocation spécifique, ainsi que des changements morphologiques dans l'expectoration induite (**Wittczak et al., 2008**).

2.5.2.3 Effets Cancérogènes :

Un certain nombre d'études sur les humains ont été mené pour étudier les effets génotoxiques de manganèse chez les soudeurs exposés professionnellement ; Toutefois, les conclusions de ces études ne sont pas concluantes depuis coexposition de nickel et de chrome, ainsi que d'autres substances toxiques, n'étaient pas contrôlées), Il n'y a aucun rapports cliniques impliquant de manganèse comme un cancérogène pour les humains, et aucune étude épidémiologique n'ont tenté de relier l'exposition au manganèse au cancer (**gunnar f et al., 2014**).

2.5.2.4 Effets hématologique :

Différentes altérations des paramètres hématologiques ont pu être observées expérimentalement chez l'animal. Ainsi, chez la souris, ont observé une diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs et une diminution du taux d'hématocrite. Chez le rat, des injections quotidiennes de chlorure de manganèse par voie intrapéritonéale ont conduit à une anémie microcytaire hypo-chromique. Enfin, chez l'agneau, l'exposition à des concentrations excessives de manganèse alimentaire diminuerait la formation de Hémoglobine **(Pascale et al., 2001)**.

2.5.2.5 Effets neuro-pathologiques :

Le système nerveux central constitue sans aucun doute l'organe critique (c'est-à-dire l'organe susceptible d'être en premier lieu affecté) en cas d'exposition chronique excessive au manganèse. Généralement ce sont les mineurs qui présentent les symptômes neurologiques les plus sévères. Le stade avancé de la maladie se manifeste par l'apparition de symptômes neurocomportementaux et de signes neurologiques, caractérisées par une dégénérescence des ganglions de la base et plus particulièrement du globus pallidus. Ce désordre neurologique est très proche la maladie de Parkinson et est appelé le Parkinson manganique **(Srirametal., 2012)**.

2.5.2.6 Effets endocrine :

Une étude expérimentale a été effectuée sur des rats femelles afin de déterminer les effets d'une exposition Mn sur les hormones liées à la puberté et l'apparition de la puberté féminine. MnCl₂ administré aiguë dans le troisième ventricule du cerveau a agi de façon dose-dépendante pour stimuler la libération de LH chez les rats femelles impubères. Ces résultats suggèrent que le Mn peut contribuer à une puberté précoce, si une personne est exposée à des concentrations élevées de Mn à un stade précoce de son développement **(Pine et al., 2005)**.

3. Les huiles essentielles :

Les grands berceaux géographiques de la civilisation aromatique sont l'Inde, la Chine et le bassin méditerranéen, Ces berceaux ont montré à l'humanité des procédés et des connaissances dans le domaine des huiles essentielles dont la validité est toujours d'actualité **(Boukhalfa, 2014)**. Les huiles essentielles ont, à toutes époques, occupé une place importante dans la vie quotidienne de l'homme qui les utilisait autant pour se parfumer, aromatiser la nourriture ou même se soigner **(El haib, 2011)**.

3.1 Définition :

Les huiles essentielles (HE) est un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie et le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition (**Pierron, 2014**). Elles ont des propriétés et des modes d'utilisation particuliers et ont donné naissance d'une branche nouvelle de la phytothérapie : l'aromathérapie (**El haib, 2011**).

3.2 L'organe producteur :

Selon la partie de la plante (feuilles, fleurs...) distillée (ou exprimée pour les zestes de Citrus), il peut exister plusieurs huiles essentielles pour la même plante avec des compositions chimiques et des activités différentes. Par exemple, pour la cannelle de Ceylan, l'huile essentielle peut être extraite de ses feuilles et de son écorce. Ainsi, l'huile essentielle provenant de l'écorce a des propriétés plus marquées que celle extraite des feuilles (**Pierron, 2014**).

3.3 Propriétés physico-chimique des huiles essentielles :

L'huile obtenue possède certaines caractéristiques physico-chimiques qu'il est possible de mesurer au laboratoire à l'aide de techniques simples ou d'appareillages plus complexes (**Ayaidia , 2011**).

Cependant, les (**HE**) sont incolores ou jaune pâle à l'état liquide et à température ordinaire, elles sont volatiles et odorantes. Leur densité est le plus souvent inférieure à un (1); à l'exception de quelques cas. Elles sont peu solubles dans l'eau, solubles dans les huiles végétales dans les alcools et dans la plupart des solvants organiques. Elles sont altérables et très sensibles à l'oxydation (**Ayaidia , 2011**).

3.4 Composition chimique des huiles essentielles :

Les huiles essentielles sont constituées principalement de deux groupes de composés odorants distincts selon la voie métabolique empruntée ou utilisée. Il s'agit des terpènes (mono et sesquiterpènes), prépondérants dans la plupart des essences, et des composés aromatiques dérivés du phénylpropane(**El haib, 2011**).

3.4.1 Les monoterpènes :

Les monoterpènes sont les plus simples constituants des terpènes dont la majorité est rencontrée dans les huiles essentielles (90%). Ils comportent deux unités isoprène (C₅H₈), selon le mode de couplage « tête-queue ». Ils peuvent être acycliques, monocycliques ou bicycliques. A ces terpènes se rattachent un certain nombre de produits naturels à fonctions chimiques spéciales (**Florence , 2012**).

3.4.2 Les sesquiterpènes :

Ce sont des dérivés d'hydrocarbures en C₁₅H₂₂ (assemblage de trois unités isoprènes). Il s'agit de la classe la plus diversifiée des terpènes qui se divisent en plusieurs catégories structurales, acycliques, monocycliques, bicycliques, tricycliques, polycycliques. Ils se trouvent sous forme d'hydrocarbures ou sous forme d'hydrocarbures oxygénés comme les alcools, les cétones, les aldéhydes, les acides et les lactones dans la nature (**Florence , 2012**).

3.4.3 Les composés aromatiques :

Une autre classe de composés volatils fréquemment rencontrés est celle des composés aromatiques dérivés du phénylpropane . Cette classe comporte des composés odorants bien connus comme la vanilline, l'eugénol, l'anéthole, l'estragole et bien d'autres. Ils sont davantage fréquents dans les huiles essentielles d'Apiaceae (persil, anis, fenouil, etc.) et sont caractéristiques de celles du clou de girofle, de la vanille, de la cannelle, du basilic, de l'estragon, etc(**Boukhalfa , 2014**).

3.5 Méthodes d'obtention :

Il existe plusieurs modes d'extraction comme l'hydro-distillation, l'expression à froid, l'enfleurage, l'extraction par solvants organiques, distillation à la vapeur d'eau etc. (**Pierron, 2014**).

3.5.1 Extraction par l'expression à froid :

Elle constitue le plus simple des procédés, mais ne s'applique qu'aux agrumes dont l'écorce des fruits comporte des poches sécrétrices d'essences. Ce procédé consiste à broyer, à l'aide de presses, les zestes frais pour détruire les poches afin de libérer l'essence. Le produit ainsi obtenu porte le nom d'essence, car il n'a subi aucune modification chimique (**Solene , 2012**).

3.5.2 Extraction par entraînement à la vapeur d'eau :

La distillation par entraînement à vapeur d'eau est le procédé le plus utilisé pour obtenir les huiles essentielles. Une source de chaleur chauffe un alambic qui contient de l'eau et les végétaux disposés sur un plateau. La chaleur entraîne la formation de vapeur qui traverse les végétaux et emporte avec elle les molécules aromatiques. On récupère un liquide composé d'eau et d'huile essentielle. L'huile essentielle plus légère, se sépare de l'eau. Cette méthode apporte une amélioration de la qualité des huiles essentielles obtenues en diminuant les altérations liées au procédé de distillation (Florence M, 2012). (Figure 04)

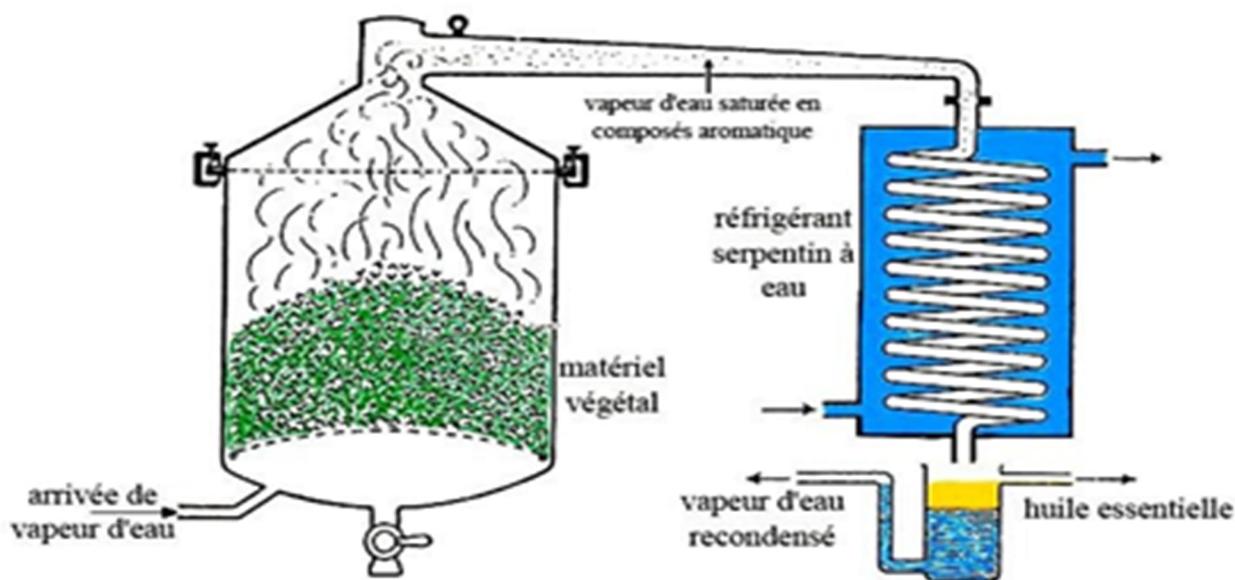


Figure 04: montage d'entraînement à la vapeur d'eau (El haib, 2011).

3.5.3 Extraction par hydrodistillation :

Dans le cas de l'hydrodistillation qui est la méthode la plus utilisée, la composition du produit obtenu, le plus souvent, est différente de celle du mélange initialement présent dans les organes sécréteurs du végétal. Cela est dû à la labilité des constituants des huiles essentielles. Au cours de l'hydrodistillation, l'eau, l'acidité et la température peuvent induire l'hydrolyse des esters par exemple mais aussi des réarrangements, des isomérisations, des racémisations, des oxydations,... etc (Boukhalfa , 2014). (Figure 05)

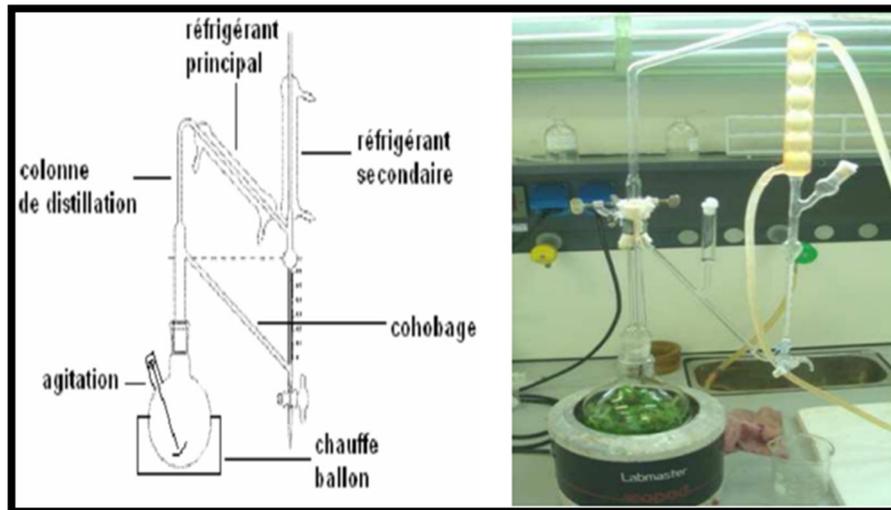


Figure 05: montage d'hydrodistillation (El haib, 2011).

3.5.4 Extraction assistée par micro-onde :

L'extraction par micro-onde est une technique qui a été développée au cours des dernières décennies à des fins analytiques. Le procédé d'extraction par microondes appelée Vacuum Microwave Hydrodistillation (VMHD) consiste à extraire l'huile essentielle à l'aide d'un rayonnement micro-ondes d'énergie constante et d'une séquence de mise sous vide. Seule l'eau de constitution de la matière végétale traitée entre dans le processus d'extraction des essences. Sous l'effet conjugué du chauffage sélectif des micro-ondes et de la pression réduite de façon séquentielle dans l'enceinte de l'extraction, l'eau de constitution de la matière végétale fraîche entre brutalement en ébullition (Ayaidia ,2011). Le contenu des cellules est donc plus aisément transféré vers l'extérieur du tissu biologique, et l'essence est alors mise en oeuvre par la condensation, le refroidissement des vapeurs et puis la décantation des condensats. Cette technique présente les avantages suivants: rapidité, économie du temps d'énergie et d'eau extrait dépourvu de solvant résiduel (Ayaidia ,2011) (Figure06).

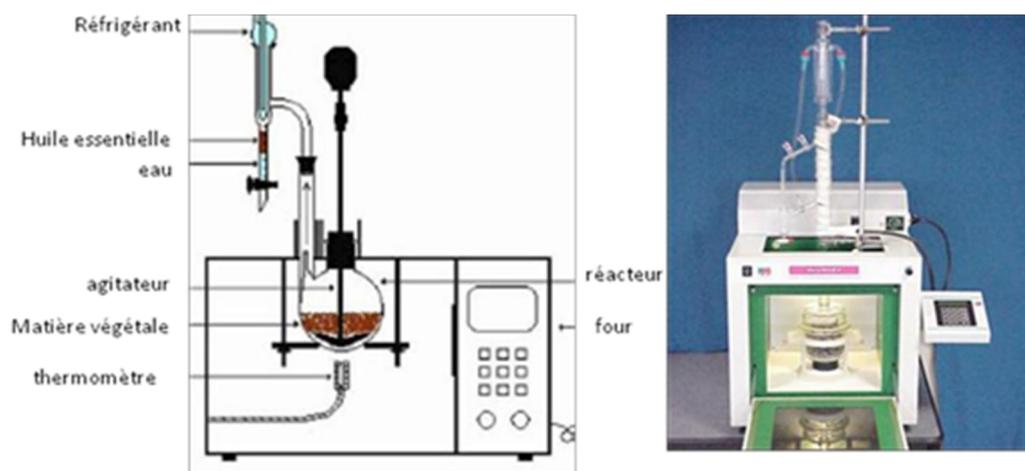


Figure 06: montage d'extraction assistée par micro-onde (El haib, 2011).

3.5.5 Extraction par les solvants et les graisses :

Il s'agit d'extrait de plantes obtenu au moyen de solvants non aqueux (hexane, éther de pétrole etc.), mais aussi de graisses, des huiles (absorption des composés volatils lipophiles par les corps gras). Ces solvants ont un pouvoir d'extraction plus élevé que l'eau, si bien que les extraits ne contiennent pas uniquement des composés volatils mais également un bon nombre de composés non volatils tels que des cires, des pigments, des acides gras. Un lavage à l'éthanol permet l'élimination de ces composés non désirables. Après distillation de l'alcool, le produit obtenu est appelé « absolu », et sa composition se rapproche de celle d'une H.E. L'extraction à l'aide de solvants organiques pose de problème de toxicité et de solvants résiduels (Hernandez , 2005).

3.6 Toxicité des huiles essentielles :

Les plantes aromatiques et leurs huiles essentielles sont utilisées depuis la nuit des temps dans des applications aussi multiples que variées. Cela ne signifie pas pour 30 autant qu'elles sont inoffensives ou qu'une automédication sans mesure ne présente aucun risque. Il est donc capital de connaître la toxicité de ces substances très actives pour bénéficier pleinement de leurs superbes propriétés et non pour subir les effets secondaires ou toxiques liés à un mauvais usage (Pierron, 2014). L'avenir à court terme apportera un éclairage important sur la cytotoxicité et la génotoxicité des huiles essentielles. Il est cependant capital d'intégrer la notion de la dualité "Efficacité - Toxicité". En effet, toute substance thérapeutiquement active est potentiellement toxique. Tout dépendra de la dose unitaire, journalière, de la voie d'administration, de l'état du patient... (Pierron, 2014). N'oublions pas qu'un produit toxique intéressera sûrement la recherche fondamentale pour la mise en

évidence et l'isolement de molécules toxiques qui dans certaines pathologies, apporteront des solutions appréciables. C'est le cas du taxol isolé de l'if (*Taxusbaccata*) dont l'activité antitumorale traite les cancers mammaires et utérins avec de bons résultats (**Pierron , 2014**).

3.7 Analyse de la composition chimique des huiles essentielles :

Une plante étant formée de plusieurs milliers de constituants différents, l'obtention d'une substance active pure est une opération difficile et de longue durée. Afin de déterminer leur composition chimique, les huiles essentielles extraites ont été analysées par Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG).L'identification des composés chimiques a été réalisée par CPG couplée à la spectrométrie de masse (SM) (**Kpodekon et al., 2013**).

4. La Cannelle

4.1 Généralités :

Le genre *Cinnamomum* appartient à la famille des Lauraceae, comprenant plus de 250 espèces et se trouve distribué dans les régions tropicales et subtropicales d'Amérique centrale, Amérique, Asie, Océanie et d'Australasie (**Dhanushka et al., 2014**) De toutes les épices, la cannelle est la plus ancienne. Connue depuis l'Antiquité, où elle était utilisée par les Egyptiens pour embaumer leurs défunts, elle fut ensuite introduite au moyen âge en Europe par les croisés (**Millet, 2013**).

4.2 Description de la plante :

Le cannelier est un petit arbre toujours vert, aux feuilles ovales, coriaces, luisantes (Figure07) caractérisées par trois nervures et leur odeur aromatique qui se dégage dès qu'on les froisse. Il en existe plusieurs variétés, dont les plus réputées sont celle de Chine et de Ceylan. La récolte de l'écorce a lieu tous les deux ans. Des incisions circulaires puis longitudinales sont pratiquées afin de détacher l'écorce en rubans (Figure08). L'écorce est ainsi raclée puis séchée au soleil. Elle se roule en tuyaux de couleur fauve ou brun pale, d'une épaisseur de 3 à 4 mm, devient cassante et dégage une puissante fragrance aromatique. Le nom de la cannelle vient du grec « kinnamom » et du latin « cannula » qui veut dire tuyaux (**Fabrice, 2009**).

Le tableau 04 représente la classification botanique de l'espèce de cannelle « *Cinnamomum cassia* » étudiée.



Figure 07: Les écorces de cannelle
(Maheshwari et al., 2013)



Figure08: Lecannelier
(Maheshwari et al., 2013)

Tableau 04: Situation botanique de l'espèce étudiée (Goetz et Ghedira, 2012).

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Embranchement	Magnoliophyta
Sous-embranchement	Magnoliophytina
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Magnoliidae
Ordre	Laurales
Famille	Lauraceae
Genre	Cinnamomum
Espèce	Cinnamomum cassia

4.3 Caractéristiques et composition chimique de l'huile essentielle de la cannelle:

La cannelle de Chine "Cinnamomum cassia" présente un taux d'huile essentielle qui varie de 0.9% à 7% dont les principaux constituants l'aldéhyde cinnamique (65% to 95%), acétate de cinnamyl, acide cinnamique, benzaldéhyde, les coumarines, l'eugénol et la méthylamine qui caractérise son odeur spécifique. L'huile essentielle est de couleur brun rougeâtre qui peut devenir plus foncée par le temps. Elle possède une forte odeur poivrée, caractéristique. Sa saveur est épicée, brûlante, puis anesthésiante (Susheela, 2007 ; Bardeau, 2009). Les espèces appartenant au genre «Cinnamomum » sont riches en calcium, potassium, magnésium, en fer et en vitamine C (Susheela, 2007).

4.4 Principes actifs de la cannelle :

Tableau05: La composition chimique de l'HE de *Cinnamomum cassia* après l'avoir analysés par la CPG-SM (Chou et al., 2013).

COMPOSANTS	FORMULE CHIMIQUE	POURCENTAGE %
Benzaldehyde	C ₇ H ₆ O	0.42
2,2,4,6,6-Pentamethylheptane	C ₁₂ H ₂₆	0.21
2,5,9-Trimethyldecane	C ₁₃ H ₂₈	0.49
2,5-Dimethylundecane	C ₁₃ H ₂₈	0.33
Phenylethylalcohol	C ₈ H ₁₀ O	0.29
Cinnamaldehyde	C ₉ H ₈ O	42.37
3,4-Dimethoxyphenethylalcohol	C ₁₀ H ₁₄ O ₃	0.79
GermacreneD	C ₁₅ H ₂₄	0.32
cis-2-Methoxycinnamicacid	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	43.06
Cinnamylacetate	C ₁₁ H ₁₂ O ₂	1.83
Coumarin	C ₉ H ₆ O ₂	1.25
o-Methoxycinnamaldehyde	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	5.11
trans-Caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	0.43
1,2-Dimethoxy-4-(3-methoxy-1-propenyl) Benzene	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	2.05
2-Ethyl-5-propylphenol	C ₁₁ H ₁₆ O	0.21
β-Phenethylcinnamate	C ₁₇ H ₁₆ O ₂	0.16

4.4.1 L'aldéhyde cinnamique :

la cannelle est très riche en ce composé phénolique volatil à pouvoir antioxydant, avec une quantité pouvant dépasser 17000 mg par 100 g de matière sèche et environ 42.37% de son HE (Shan et al., 2005 ; Chou et al., 2013). Il a été démontré que l'aldéhyde cinnamique a la capacité de diminuer l'activité de la 5-lipoxygénase, une enzyme associée à l'apparition de réactions inflammatoires ou allergiques (comme l'asthme, la rhinite allergique, le psoriasis) (Prasad et al., 2004). Ce composé ferait également partie des produits procurant à la cannelle des propriétés antimicrobiennes (Lai et Roy, 2004). Cet extrait peut également réduire le taux sanguin du glucose et des lipides chez des rats rendus diabétiques. Il augmente le taux d'insuline circulant et il restaure l'activité des enzymes plasmatiques, incluant l'aspartate amino transférase, l'alanine amino transférase, la lactate déshydrogénase, la phosphatase alcaline et la phosphatase acide (Subash, 2007). Cependant il peut être prooxydant de part de sa capacité à augmenter les concentrations en substances réactives à l'acide Thio barbiturique, marqueurs de peroxydation lipidique (Gowder et Devaraj, 2006).

4.4.2 L'acide cinnamique :

L'acide cinnamique et ses dérivés possèdent une variété de propriétés pharmacologiques comprenant une activité antioxydante, hypoglycémiant (Benaraba, 2007), hypocholestérolémiant, hypotriglycéridémiant (Lee et al., 2001).

4.4.3 Le 2-Alkoxydihydrocinnamate :

Ce composé fonctionne comme un agoniste du PPAR (peroxysome proliferator activated receptor), il entraîne une réduction des concentrations sanguines en glucose ainsi qu'en triglycérides (Martin et al., 2005).

4.4.4 Le naphthalèneméthyl ester :

C'est un dérivé d'acide di hydroxy hydro cinnamique, il augmente considérablement le transport du glucose en activant la translocation du GLUT-4 avec la capacité de réguler la glycémie (Kim et al., 2006).

4.4.5 L'acide P-méthoxycinnamique :

Avec un taux de 43.07% dans l'HE de la cannelle (Chou et al., 2013), Ce composé entraîne une diminution de la concentration du glucose sanguin et normalise au

niveau hépatique l'activité de la glucose-6-phosphatase, de l'hexokinase, de la glucokinase, de la phosphofructokinase, du glycogène et du glucose-6-phosphate (**Adisakwattana et al., 2005**).

4.5 Les vertus de la cannelle et ses huiles essentielles :

Cinnamomum cassia est utilisé pour le diabète de type 2, les spasmes gastro-intestinaux, prévention des nausées et des vomissements, diarrhée, infections, le rhume et perte d'appétit. Il est également utilisé pour l'impuissance, énurésie, maladies rhumatismales, hernie de testicule, symptômes de la ménopause, aménorrhée et comme abortif il est également utilisé par voie orale pour le cancer, hypertension, angine de poitrine, crampes, troubles rénaux et comme un purificateur de sang. Topique, dans la fabrication on l'utilise dans les lotions solaires, bains de bouche, gargarismes, vaporisateurs nasaux, dentifrice et comme un révulsif en embrocations. Dans les aliments et boissons la cannelle est utilisée comme un agent aromatisant. **Rafie et al., 2015**.

4.6 Les propriétés antioxydantes :

Plusieurs études ont mis en œuvre le pouvoir antioxydant de la cannelle en ciblant le rat Wistar comme modèle d'étude. De ce fait, une diminution du taux des radicaux libres marqueurs du stress oxydatif ainsi qu'une augmentation significative du taux d'enzymes antioxydants ont été élucidés (**Dhuley 1999**). Le domaine de la santé n'est pas le seul dans lequel la cannelle peut être utilisée. Elle peut faire partie de soins corporels ou entrer dans la composition de bains ou de parfums (**Werner, 2000**).

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

1. Matériel végétal :

Les écorces de la cannelle «*Cinnamomum cassia* » ont été achetées d'un magasin d'épices au niveau de la wilaya de Saida. Les bâtonnets ont été pulvérisés en utilisant un broyeur électrique domestique.(Figure09)



Figure09: Les bâtonnets de cannelle et leurs broyat.

2. Extraction des huiles essentielles par hydrodistillation:

L'obtention des huiles essentielles a été faite par la technique d'hydrodistillation (figure10) qui repose sur l'utilisation d'une quantité de 50g du broyat des écorces de la cannelle avec 200 ml d'eau distillée dans un ballon de 1 litre relié à un réfrigérant. Le mélange a été porté à l'ébullition durant trois 03 heures (Li et al ., 2013). Le distillat volatil recueilli par la suite contient deux phases ; l'une est organique (HE) et l'autre est aqueuse (eau aromatique ou hydrolat aromatique, qui contient une quantité non négligeable d'huile sous forme de fines gouttelettes dispersées). Ces dernières vont être séparées par décantation (figure11), pour obtenir une HE.



Figure10: Montage de l'hydrodistillation



Figure11: Ampoule à décanter

3. Calcul du rendement :

Le rendement en huile essentielle est défini comme étant le rapport entre la masse d'huile essentielle obtenue et la masse du matériel végétal utilisé (Bssaibis et al., 2009).

$$R (\%) = M \times 100 / M_0$$

R (%) : Rendement en huile essentiel de matière sèche.

M : Quantité d'huile récupérée exprimée en g.

M₀ : Quantité de la matière sèche utilisée pour l'extraction exprimée en g.

4. Détermination de la composition chimique de l'huile essentielle par CPG /SM :

L'étude analytique de l'huile essentielle de «*Cinnamomum cassia*» a été réalisée, au laboratoire d'analyse de la qualité au niveau de la wilaya d'Oran, par chromatographie en phase gazeuse type VARIAN VARIAN CHROMPACK - CP 3900 par injection de 0,1 µl d'extrait. Le gaz vecteur utilisé est l'hélium He d'un débit de 1,2 ml/min. La colonne utilisée est une colonne capillaire de type CP. Chrivasil-Dex CB Fusedsilica, de 30 m de longueur et de 0,25 mm de diamètre intérieur. L'épaisseur de la phase

stationnaire est de 0,25 μm ; la programmation de la température de la colonne initiale d'injection est de 70°C pendant 2,50 min, puis s'élève par palier de 5°C/min à 280°C; le détecteur utilisé pour cette analyse est de type spectrométrie de masse (Saturne 2200) avec une température de 280°C. L'appareil est piloté par un ordinateur menu d'un logiciel approprié pour ce genre d'analyse et d'une banque de données NIST qui permet l'identification des composés.

5. Préparation de la solution injectable à base de l'HE :

Une dose de 0,1 ml/kg de l'HE de *Cinnamomum cassia* (Li et al., 2013) a été diluée dans une eau bidistillée stérile (100 μL) avec une goutte de tween 80 (Halder et al., 2011).

5-1 Préparation de la solution buvable :

L'acétate de plomb et le chlorure de manganèse tétra-hydraté ($\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) sont solubilisés dans de l'eau bidistillée à raison de 2,84 et 4.79mg/ml respectivement (Molina et al., 2011)

6. L'origine des animaux et conditions d'hébergement :

Les expériences ont été réalisées sur des rats albinos de souche Wistar, provenant de l'animalerie locale de l'université, Dr. MOULAY TAHAR, Saïda, département de Biologie. Les animaux sont hébergés à l'animalerie, dans des cages professionnelles en plastique (43 x 28 x 15 cm). La salle qu'ils occupent est maintenue à une température de (22 à 23 C°) et soumise à un cycle de lumière constant (alternance de 12 heures d'obscurité et 12 heures d'éclairage). Les animaux ont accès Ad libitum aux biberons à eau et aux mangeoires (croquet pour bétail, el alf) (Tableau 06) .

Tableau 06 : Composition du régime d'entretien des animaux.

Composition	Quantité %
Protéine	15
Lipides	1.75
Cellulose	5.5
Humidité	14
Cendre brute	7.5
Additifs	Vitamines

7. Répartition des groupes :

A jours 0 de l'accouplement les rats sont divisés en deux lots :

Lot Mn-Pb : représente les rats co-exposé au manganèse ($MnCl_2$) et l'acétate du plomb ($C_4H_6Pb_2H_2O$) qui les reçoivent dans de l'eau bi distillée par voie oral du premier jour de l'accouplement jusqu'au sevrage.

Lot T (témoins) : constitué par des rats qui reçoivent de l'eau bidistillée

A j 21 après le mis bas, les rats sont divisés en 3 lots :

Lot Mn-Pb non traités : constitués par les jeunes ratons issus du premier accouplement qui reçoivent du chlorure de manganèse et l'acétate du plomb dans de l'eau bidistillée dont on administre de l'eau physiologique par voie intrapéritonéale pendant quinze jours après le sevrage.

Lot Mn-Pb traité par l'HE : constitué par de jeunes ratons issus du même accouplement qui reçoivent du $MnCl_2$ et l'acétate du plomb dans de l'eau bidistillée dont administre la solution injectable par voie intrapéritonéale pendant quinze jours après le sevrage.

Lot T : constitué par de jeunes ratons issus du même accouplement qui reçoivent de l'eau de boisson dont on injecte du solvant par voie intrapéritonéale pendant 15 jours après le sevrage.

8. Evolution du poids corporel :

Le poids corporel de chaque rat a été noté chaque jour pendant la durée de l'expérimentation (15 J).

9. Sacrifice des rats

A la fin de l'expérimentation, les animaux sont sacrifiés le matin après un jeûne de 12 heures par injection intrapéritonéale d'une solution de chloral ($C_2H_3Cl_3O_2$) à 10% (4mg/Kg de poids corporel) (Ait Hamadouche, 2010). Après incision de l'abdomen et écartement des viscères, le sang est prélevé par ponction cardiaque dans des tubes héparines pour le dosage biochimique puis centrifugé à 3000tours/10mn et dans des tubes EDTA pour l'hématologie. Les différents organes sont soigneusement prélevés, rincés avec du l'eau

physiologique (NaCl à 0,9%) froid, séchés puis mesurés et pesés. Le foie, rein et testicules sont fixés dans du formol à 1/10ème pour but de les étudier ultérieurement par les techniques histologiques.

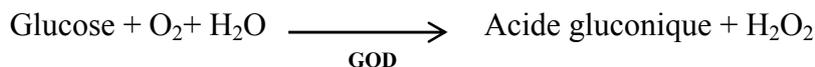
10. Dosage biochimique :

10.1 Détermination de la plombémie et le taux de manganèse dans le sang :

Après le sevrage, les animaux sont décapités et les échantillons de sang total (100 µl) sont récupérés dans un tube à hémolyse de 5ml contenant un volume de 100µl de triton à 0.1%. Après agitation au vortex pendant 30 secondes, 600µl de HNO₃ (1M) est ajouté pour déprotéiniser. Agitation du contenu du tube à hémolyse au vortex est suivie d'un repos pendant 10 minutes à température ambiante. Après une centrifugation pendant 10 minutes à 3000 tours/min, les échantillons sont transvasés dans des godets pour la détermination de la plombémie et le taux de manganèse en utilisant la spectroscopie à absorption atomique (Perkin-Elmer model 800). Le dosage été réalisé au sein du laboratoire de control de qualité wilaya d'Oran.

10.2 Dosage de la glycémie :

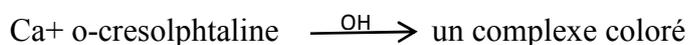
La méthode utilisée pour le dosage de la glycémie est une méthode colorimétrique (Kit SPINREACT). Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose sanguin en acide gluconique en formant le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ce dernier est détecté par le phenol-aminophenazone avec la présence de la peroxydase (POD).



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du glucose dans l'échantillon, calculé par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 505nm.

10.3 Dosage de la calcémie :

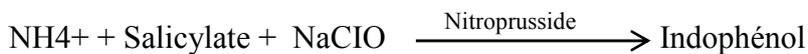
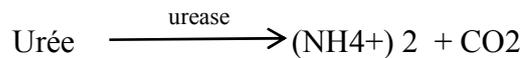
Le dosage du calcium (Ca⁺⁺) dans l'échantillon est basé sur la formation d'un complexe coloré entre le Ca⁺⁺ et o-cresolphtaline dans un milieu alcalin :



L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration du calcium dans le sang, calculé par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 570nm à l'aide d'un (Kit SPINREACT).

10.4 Dosage de l'urémie

L'urée sanguine est hydrolysée enzymatiquement en ammonium (NH₄⁺) et dioxyde de carbone (CO₂). L'ion ammonium former entre en réaction avec salicylate et hypochlorite (NaClO), dans la présence du catalyseur Nitroprusside pour former l'indophénol de couleur verte, le Kit utilisé est Chrono Lab.



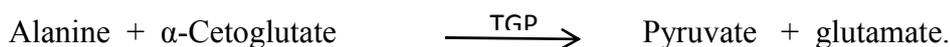
L'intensité de la couleur est mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 580nm.

10.5 Dosage de la créatinine

La méthode utilisée pour le dosage de la créatinine est une méthode colorimétrique (Kit Chronolab). La Créatinine réagit avec le picrate alcalin en produisant une coloration orangé. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon, la densité optique est mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 492 nm.

10.6 Dosage des transaminases (TGO-TGP)

L'aspartateaminotransférase ASAT (TGP) et l'alanine aminotransférase ALAT (TGO), font partie d'un groupe d'enzymes, les aminotransférases ou transaminases, qui catalysent la transformation réversible des acides α-cétoniques en acides aminés par transfert de groupes amines. L. Aspartate + α-cetoglutate $\xrightarrow{\text{TGO}}$ Oxaloacétique + L. glutamate.



L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de ces enzymes dans le sang, calculé par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 505nm à l'aide d'un Kit Chronolab.

10.7 Dosage de Cholestérol:

Nous avons utilisé la méthode de Thomas (1992) : Une première réaction fait en sorte que les esters de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre par une cholestérol estérase. Le cholestérol qui est entièrement libre réagit avec l'oxygène en présence de cholestérol oxydase pour donner de la cholesténone (l'hydroxyle en position, devient cétone) et du H₂O₂. Le peroxyde formé est réduit en H₂O par un indicateur en présence de peroxydase (on mesure la quinone-imine produite à 500 nm).

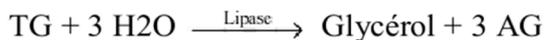
Cholestérol estérase : (stérides + cholestérol libre) + H₂O → cholestérol total libre

Cholesterol oxydase : cholestérol total libre + O₂ → Cholesténone 4 one 3 + H₂O₂

Peroxydase: 2 H₂O₂ + Chromogène Incolore → 4 H₂O + Chromogène coloré.

10.8 Dosage des triglycérides :

Nous avons utilisé la méthode **Fossati (1974)** pour le dosage les triglycérides dans le sérum respectivement. Elles reposent sur le dosage enzymatique du glycérol libéré après hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines par la lipase.



Elle est effectuée à pH = 9,4 en présence de magnésium et d'hydrazine. On lit l'absorbance à 340nm.

10.9 Détermination des paramètres hématologiques:

Les paramètres hématologiques à savoir le taux d'hémoglobine (Hb), d'hématocrite (Ht), le nombre de globules rouges, le nombre de globules blancs, le volume globulaire moyen (VGM), teneur moyen d'un globule rouge (MCH), et les plaquettes sont déterminés à l'aide d'un Coulter de type MEDONIC CA530.

10.10 Dosage de l'hémoglobine :

La méthode utilisée pour le dosage de l'hémoglobine (Hb) est elle aussi une méthode colorimétrique, s'effectue par la transformation de l'Hb en cyanométhémoglobine

sous l'action du ferricyanure de potassium et de cyanure de potassium retrouvés dans le réactif Drabkin (Kit Bio Maghreb). La lecture se fait à une longueur d'onde de 540nm.

11. Etude histologique des organes :

Ce travail a été réalisé au niveau du Laboratoire de Cytologie et d'Anatomie Pathologique au niveau du CHU Hassani Abdelkader de Sidi Bel Abbès.

Les organes prélevés sont soumis préalablement aux différentes étapes qui sont :

11.1 Fixation :

La fixation est immédiate après le prélèvement pour empêcher une putréfaction (altération microbienne) du tissu ou par autolyse (destruction tissulaire par les enzymes qu'il contient en lui-même), ainsi garder les constituants cellulaires ou tissulaires dans un état aussi voisin que possible de l'état vivant. Le volume du fixateur doit être 20 à 50 fois celui du prélèvement. Les organes séjournent 24 à 48 heures dans le fixateur et doivent être totalement immergés (**Plenat et al., 2007**) .

11.2 Techniques macroscopiques :

Dans cette étape les organes seront séchés et mesurés, avant d'être découpés en fines morceaux transversalement ou verticalement et déposés dans des cassettes. En effet l'œil est le principal outil du manipulateur. Les techniques histologiques sont avant tout une science de la description. Selon les cas les autres sens peuvent également être sollicités. Lors de chaque examen on s'attachera à décrire sa taille, son poids, sa couleur, sa forme, sa consistance, sa délimitation...etc. Toutes ces informations peuvent orienter le pathologiste. (**Rioux-Leclercq, 2009**).

11.3 Inclusion :

Le mode d'inclusion à la paraffine est le plus répandu. La paraffine est un mélange d'hydrocarbures saturés et quelque fois de cires. Elle n'est pas miscible à l'eau, les pièces fixées doivent être déshydratées. Le déshydratant le plus courant est l'alcool éthylique. Mais comme la paraffine n'est pas non plus miscible à l'alcool, celui-ci sera remplacé avant inclusion par un liquide intermédiaire miscible à l'alcool et à la paraffine. On utilise le xylène. Ce liquide est "éclaircissant" ce qui permet d'apprécier le degré de pénétration par la

transparence acquise par la pièce (Mark, 2010). La succession de toutes ces étapes et facilité par un automate à inclusion (Tableau 08).

Tableau 07 : Technique de déshydratation (inclusion) (Ait Hamadouche, 2010).

Étapes	Produits	Durée
1^{er} bain	Formol	1h30
2^{eme} bain	Alcool95%	1h30
3^{eme} bain	Alcool95%	1h30
4^{eme} bain	Alcool100%	2h
5^{eme} bain	AcétoneI	1h30
6^{eme} bain	AcétoneII	1h30
7^{eme} bain	Xylène I	1h
8^{eme} bain	Xylène II	1h
9^{eme} bain	Xylène III	1h
10^{eme}	Paraffine I	1h
11^{eme}	Paraffine II	1h30
12^{eme}	Paraffine III	1h30

11.4 L'enrobage :

L'enrobage ce fait grâce à un appareil comportant, trois compartiment (A, B, C), deux chauds et un compartiment froid. À l'aide de moules métalliques, les cassettes seront remplis par la paraffine chaude, puis refroidie au niveau du compartiment froid.

11.5 Coupes, étalement des coupes et coloration :

Le microtome model (LEICA RM 2235) permet d'obtenir des coupes dont l'épaisseur est de 3 à 5 μ m . La coupe proprement dite s'obtient par passage régulier de la pièce à couper devant la lame du microtome. A chaque passage, celui-ci enlève une tranche d'épaisseur réglable. On peut effectuer des coupes isolées ou bien pour la reconstitution totale d'un prélèvement, réaliser des coupes sériées, disposées en forme de ruban. Les rubans de paraffine obtenus sont plissés et doivent être étalés sur un milieu liquide légèrement chauffé afin que les plis disparaissent et que la coupe acquière une planéité parfaite. Le collage des coupes se fait sur une lame de verre recouverte d'une solution d'albumine, qui maintient la

coupe sur la lame. Les coupes égouttées et mises dans des portoirs sont ensuite séchées dans une étuve model (Sakura TK11) jusqu'au moment de la coloration. La paraffine est hydrophobe tandis que les colorants sont hydrophiles. C'est pourquoi la coloration des coupes comporte une étape de déparaffinage et de réhydratation. Ces étapes (Tableau. 09), sont assurée par une succession de bains dans un automate de model (LEICA EG 4040) .

Tableau 08 : Batterie de coloration Hématoxyline- Eosine (Ait Hamadouche, 2010).

Réactions	Produits	Durées
Déparaffinage	Toluène I (ouxylène)	10min
	Toluène II (ouxylène)	10min
Réhydratation	Ethanol 100%	30 sec
	Ethanol 95%	30 sec
	Ethanol 75%	30 sec
Rinçage	Eau courante	5 min
Coloration	Hématoxyline Harris	1 min
	Eau courante	1min
	Acide chloridique Bicarbonate de Lithium	1 min
	Eau	1min
	Alcool 95%	30sec
	Eosine alcoolique	1min
Déshydratation	Alcool 100%	30sec
Eclaircissement	Toluène (ou xylène)	10min

11.6 Montage des lames :

Après coloration une goutte d'Eukitt de montage (colle à base de résine) est disposée sur la coupe, une lamelle est appliquée de façon à ce que la résine recouvre l'ensemble de la coupe. Lors de la manipulation, aucune bulle d'air ne doit s'insérer entre la lame et la lamelle. L'Eukitt polymérise en une vingtaine de minutes mais on peut accélérer le processus en plaçant la lame sur une plaque chauffante à 40C°.

11.7 Examen microscopique :

L'analyse microscopique est généralement l'activité principale du pathologiste. Il a pour cela recours aux outils de la microscopie, principalement microscope optique ou photonique, mais également électronique. Cette étape permet d'apprécier les éventuelles lésions ou anomalies au sein des tissus analysés. Ainsi qu'à pouvoir identifier l'agent causal (LAQUET, 2007).

CHAPITRE III

Résultats et interprétations

1. Le rendement en l'huile essentielle

Après l'hydro-distillation de la matière végétale de *Cinnamomum.cassia*. Le rendement calculé par le rapport entre le poids de l'huile extraite et le poids de la matière végétal utilisé, exprimé en pourcentage (%) est égale à 1%.

2. Principaux composés de l'huile essentielle détectés CPG/SM :

L'analyse de l'huile essentielle de *Cinnamomum.cassia* par chromatographie en phase gazeuse a permis d'identifier 14 composés majeurs cités dans le Tableau 09 par ordre d'élution. 14 composants représentant la somme des pourcentages des composants obtenus ont été identifiés dont 88.995 % sont des aldéhydes aromatiques, 6,148 % sont des hydrocarbures monoterpéniques, 4,077 % des alcools terpeniques et 0,780 % sont des phénols. Les composants majeurs de cette huile sont : E-cinnamaldéhyde (**85.775%**), linalol (**3.707%**), Z-cinnamaldéhyde (**3.22%**) et B-phéllandrène (**1.19%**).

Tableau 09: Concentration en % et temps de rétention des différents composés obtenus par analyse chromatographique en phase gazeuse de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia*.

Détermination	Temps de rétention	Résultat
a-pinene	10.70min	0.395%
B-pinene	10.80min	0.109%
B-phéllandrène	6.121min	1.19%
a-phéllandrène	7.29min	0.080%
Camphène	12.55min	1.184%
Limonène	9.81min	1.189%
Y-terpinène	10.10min	0.291%
Chavicol	23.77min	0.30%
Linalol	15.10min	3.707%
p-cymene	6.68min	1.71%
Terpinene-4-ol	16.70min	0.37%
E-cinnamaldéhyde	22.26min	85.775%
Eugénol	24.01min	0.48%
Z-cinnamaldéhyde	22.60min	3.22%

3. Observation des changements morphologiques des rats

Aucune mortalité n'a été notée durant toute la période de l'expérimentation après l'intoxication par le plomb et le manganèse pendant la gestation et la lactation. Plusieurs anomalies apparaissent chez les rats intoxiqués durant l'expérimentation. Tous les rats intoxiqués montrent une incoordination, désorientation, une baisse dans la mobilité et chute de poils.

4. Croissance pondérale et poids des organes :

Le tableau (10) démontre une faible prise de poids chez les jeunes rates wistar issus de femelles intoxiquées au plomb et au manganèse pendant la gestation et lactation par rapport aux rats témoins. Une baisse significative (* : $P < 0,05$) avec une moyenne de 67,88g contrairement aux jeunes rats témoins qui représentent une moyenne significative (* : $P < 0,05$) de 95,3g.

Cependant, les jeunes rats issus d'une femelle intoxiquée pendant sa gestation et lactation et qui par la suite ont reçu un traitement par HE de CC ont une moyenne des poids qui s'élève à 76,17 g qui est supérieure à celle des rats intoxiqués non traités (Tableau 11).

Par ailleurs, les résultats trouvés révèlent également une baisse significative ($P < 0,05$) des poids relatifs du foie, rein et testicules (Tableau 11).

Tableau 10 : Evaluation des paramètres pondéraux des trois lots (n=7).

	Contrôle	Intox	Intox-HE
Poids corporel(g)	95,03 ±1,70	67,88±1,35*	76,17 ±1,28
foie(g)	8,63±0,4	6,33±0,9*	6,53±0,2
Reins(g)	1,49±0,01	1,12±0,03*	1,20±0,1
Testicules(g)	0.53±0.04	0.27±0.05*	0.51±0.02

Les valeurs sont exprimés en moyenne ±SEM (* $P < 0,05$) .

5. Evaluation des résultats biochimique :

5.1 Dosage de la plombémie :

A la fin de l'expérimentation les analyses biochimiques du plasma montrent une augmentation significative (*: $p < 0,05$) du taux de plomb chez les rats intoxiqués au Pb et Mn par rapport aux rats témoins, alors que, l'administration par la voie intra péritonéale de l'HE de CC chez les rats préalablement intoxiqués aux Pb et Mn ont montré une diminution significative (*: $p < 0,05$) comparé au rats co-expoés à ces éléments.

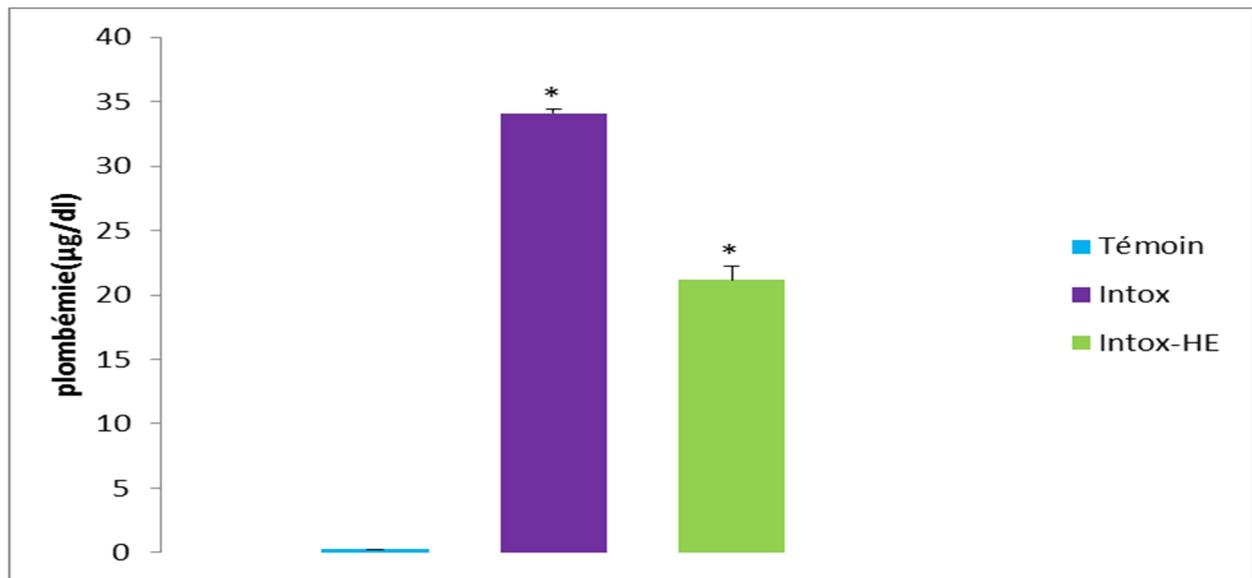


Figure 12 : La plombémie chez les rats témoins comparée aux rats intoxiqués et rats intoxiqués et traités par l'HE de CC (n=7). Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM (*: $p < 0.05$).

5.2 Dosage du taux de manganèse :

Les résultats trouvés (Figure 13) révèlent également une augmentation significative (*: $p < 0.05$) du taux de manganèse plasmatique chez les rats intoxiqués comparativement aux rats témoins. Cependant, chez les rats intoxiqués et traités, il y a une diminution significative (*: $p < 0.05$) par rapport à celui des intoxiqués.

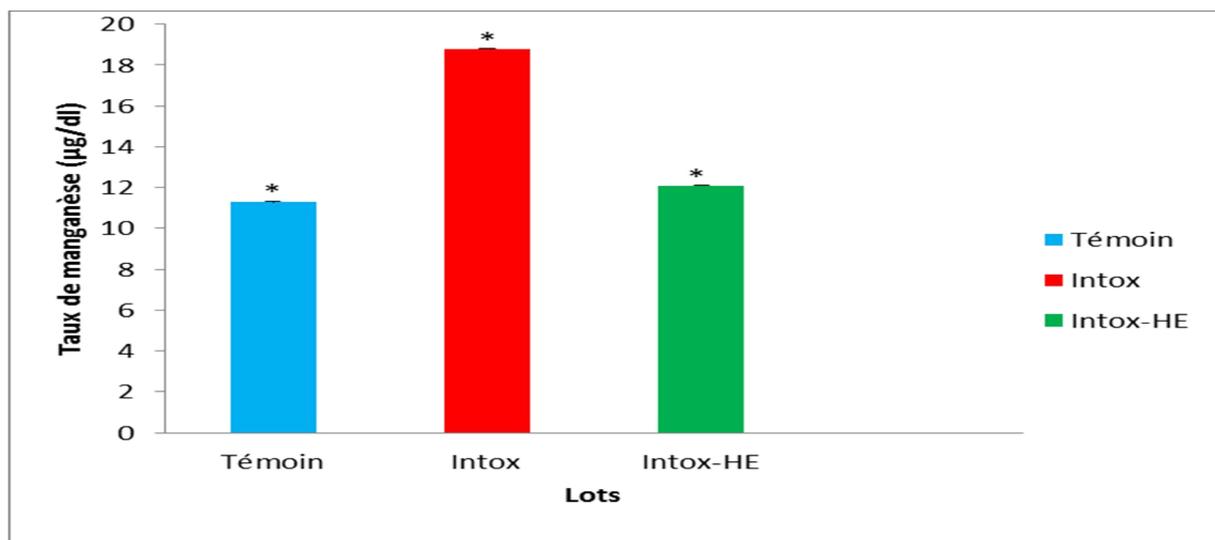


Figure 13: le taux de manganèse chez les rats témoins comparée aux rats intoxiqués et rats intoxiqués et traités par l'HE de CC (n=7). Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM (*: $p < 0.05$).

5.3 Dosage de la glycémie :

Le dosage du glucose a permis d'observer une différence significative entre les différents lots. D'après nos résultats nous avons observé une augmentation significative ($P < 0.05$) dans le taux du glucose chez les rats intoxiqués par le Pb et le Mn par rapport aux rats témoins ainsi que une diminution singnificative($P < 0.05$) du taux de glycémie chez les rats intoxiqués et traité par rapport aux rats intoxiquées,(Figure 14).

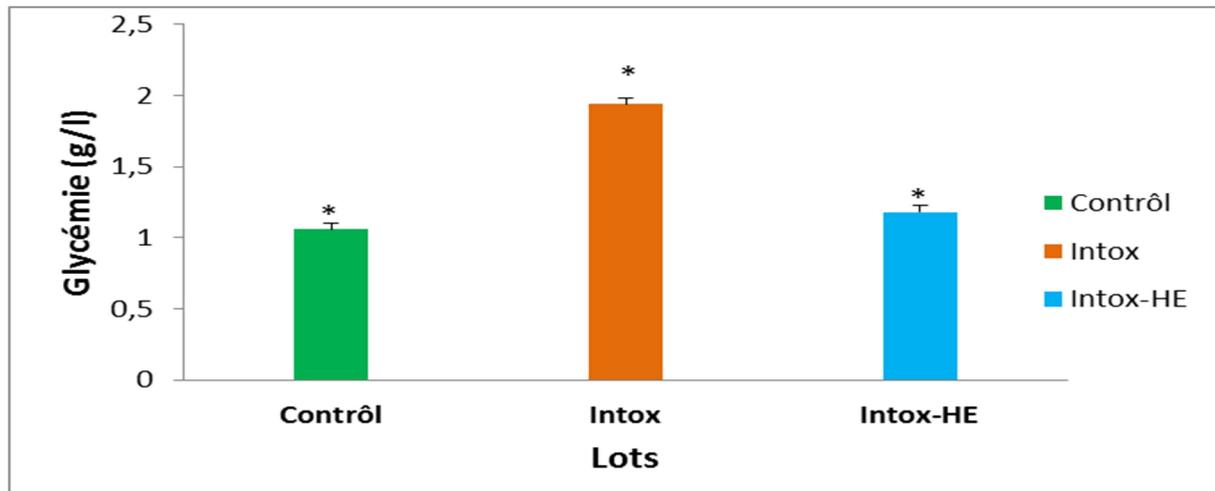


Figure 14 : Comparaison entre le taux de glycémie chez les différents lots « témoin, intox, intox-HE ». Les valeurs sont exprimés en moyennes \pm ES pour tout les lots des rats ($n=7$) * : différences significatives comparées aux témoins ($P < 0.05$).

5.4 Dosage de calcémie :

Les résultats obtenus d'analyse (figure 15) présentent une diminution significative ($P < 0.05$) du taux plasmatique en calcium chez les rats intoxiqué par le Pb et le Mn à celui des rats témoins. Tandis que les rats traités par l'HE de « *Cinnamomum cassia* » ont présenté une augmentation ségnificative ($P < 0.05$) par rapport aux rats intoxiqué.

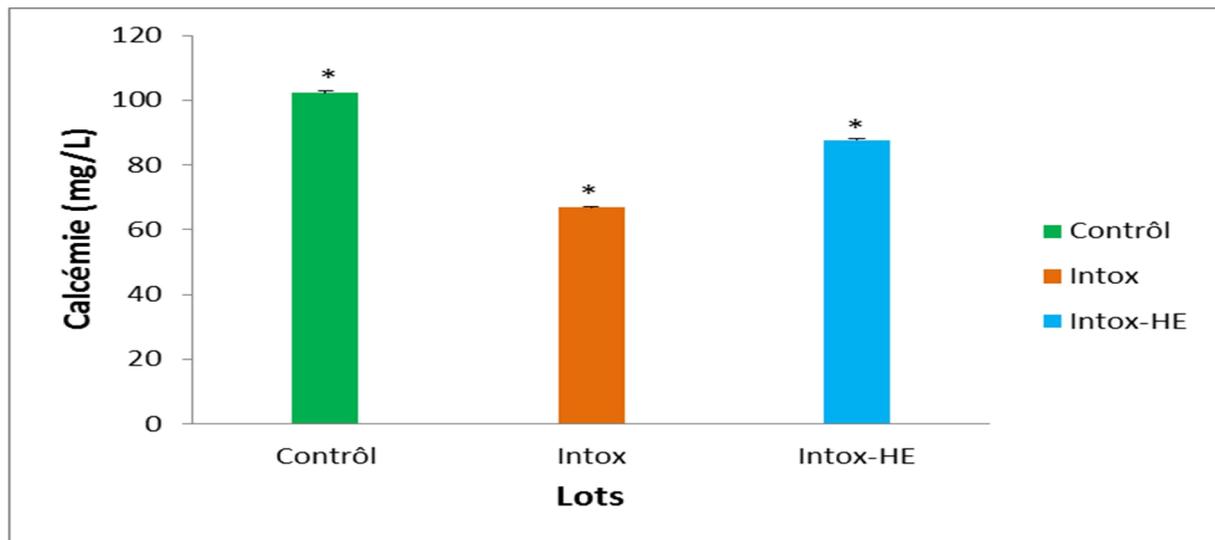


Figure 15 : Comparaison entre le taux plasmatique en calcium chez les différents lots « témoin ,intox,intox-HE ». Les valeurs sont exprimés en moyennes \pm ES pour tout les lots des rats (n=7) * : différences significatives comparées aux témoins($P < 0.05$).

5.5 Dosage de l'urée :

Selon les résultats obtenus dans la (figure 16) montrent une augmentation significative ($P < 0.05$) du taux de l'urée des rats intoxiquées par le Pb et Mn par apport aux rats témoins.D'autre part on observent que le taux de l'urée est présenté une diminution significative ($P < 0.05$) chez les rats intoxiques et traites par l'HE de CC à celui des rats co-exposées aux Pb et Mn.

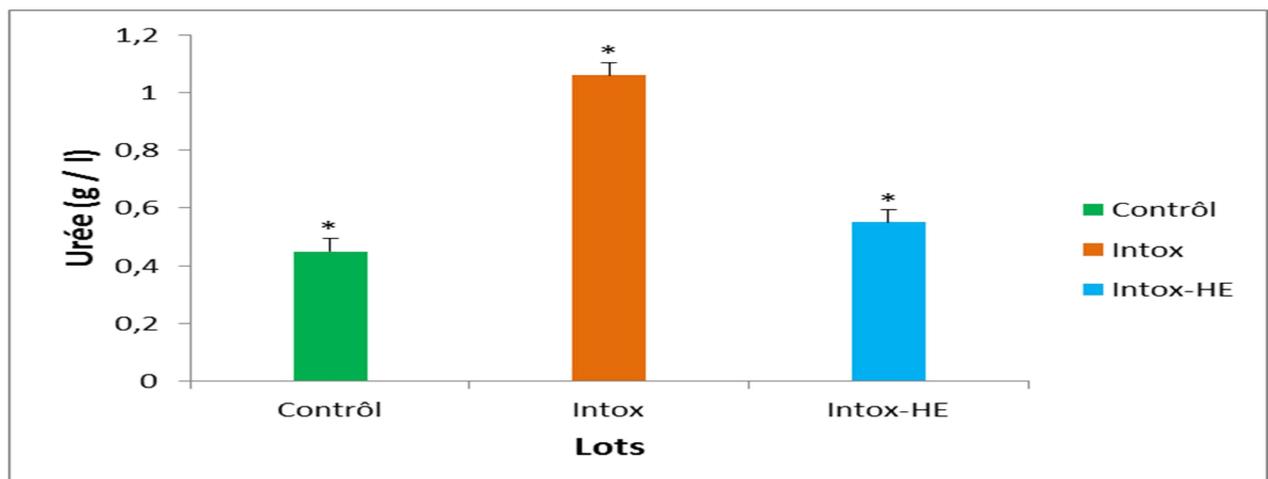


Figure 16: Comparaison entre le taux d'urée chez les différents lots « témoin ,intox,intox-HE ». Les valeurs sont exprimés en moyennes \pm ES pour tout les lots des rats (n=7) * : différences significatives comparées aux témoins ($P < 0.05$).

5.6 Dosage de la créatinine :

les résultats ci-dessous (figure 17) indiquent une augmentation très significative ($P < 0.01$) des taux de créatininémie des rats intoxiqués par le Pb et Mn par rapport aux rats témoins. D'autre part le taux de créatininémie présente une diminution très significative ($P < 0.01$) chez les rats traités par l'HE de CC par rapport à celui des rats co-exposés aux Pb et Mn.

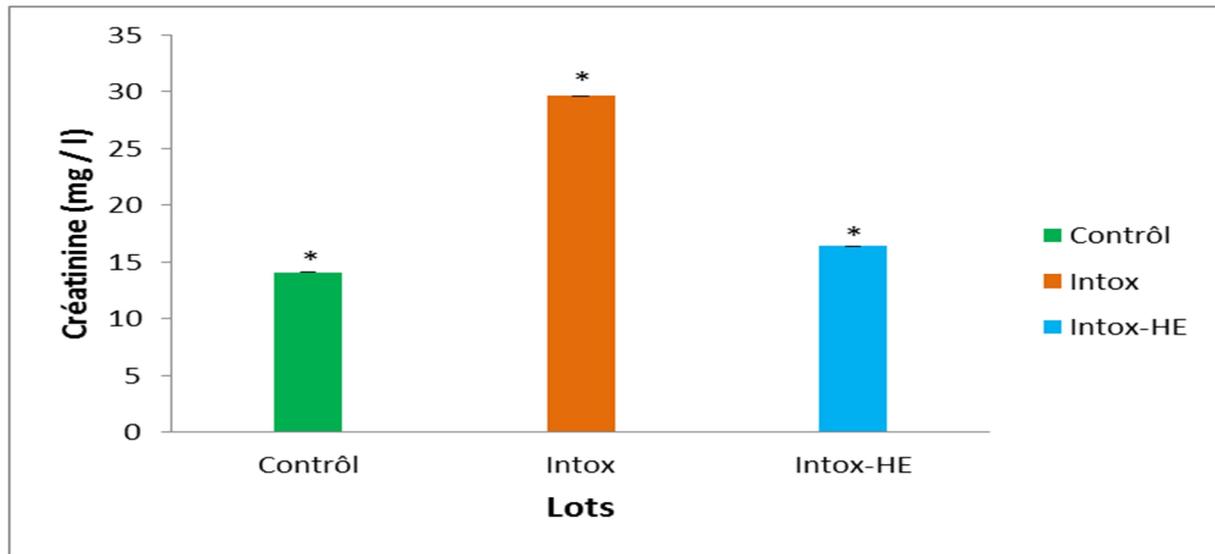


Figure 17: Comparaison entre le taux de créatinine sérique chez les différents lots « témoin, intox, intox-HE ». Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm ES pour tout les lots des rats ($n=7$) ($P < 0.05$)* : différences significatives comparées aux témoins.

($P < 0.01$)** : différences très significatives comparées aux témoins.

5.7 Dosage de transaminases (TGO et TGP) :

Le dosage sérique de paramètre hépatique TGO et TGP (figure 18 et 19) a montré une augmentation significative ($P < 0.05$) du taux de TGO et TGP chez les rats intoxiqués par le Pb et le Mn par rapport aux rats témoins, ainsi que les rats intoxiqués et traités par l'HE de CC ont montré une diminution du taux de TGO et TGP par rapport à celui des rats co-exposés aux Pb et Mn.

Résultats et interprétations

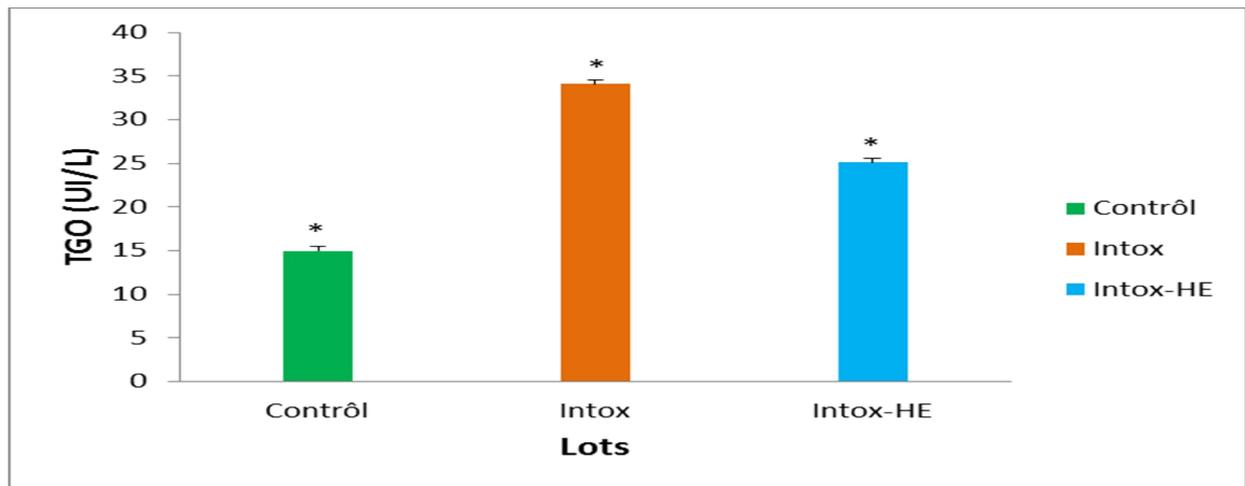


Figure 18 : Comparaison entre le taux du TGO chez les différents lots « témoin ,intox,intox-HE ». Les valeurs sont exprimés en moyennes \pm ES pour tout les lots des rats (n=7) * : différences significatives comparées aux témoins(P < 0.05).

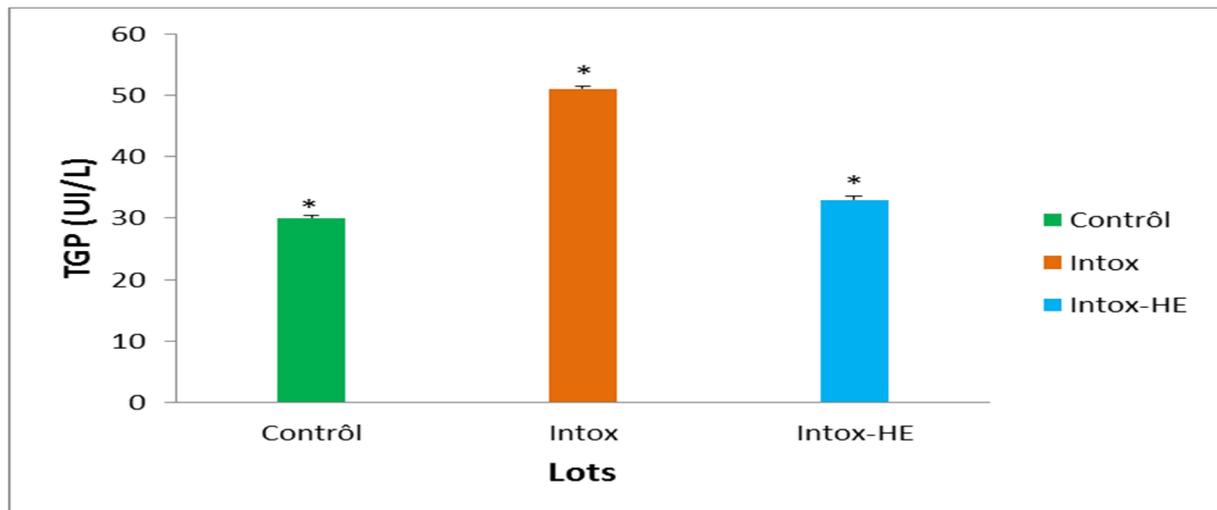


Figure 19 : Comparaison entre le taux du TGP chez les différents lots « témoin ,intox,intox-HE ». Les valeurs sont exprimés en moyennes \pm ES pour tout les lots des rats (n=7) * : différences significatives comparées aux témoins(P < 0.05).

5.8 Dosage du cholestérol et de triglycéride :

les résultats ci-dessous (figure 20 et 21) indiquent une augmentation significative (P < 0.05) dans le taux de cholestérol et de triglycéride chez les rats co-exposé au Pb et Mn par rapport au rats témoins. Un traitement par l'HE de CC prouve une diminution significative (P < 0.05) dans le taux de cholestérol et de triglycéride chez les rats intoxiqués par le Pb et Mn par rapport aux rats co-exposés aux deux métaux lourds.

Résultats et interprétations

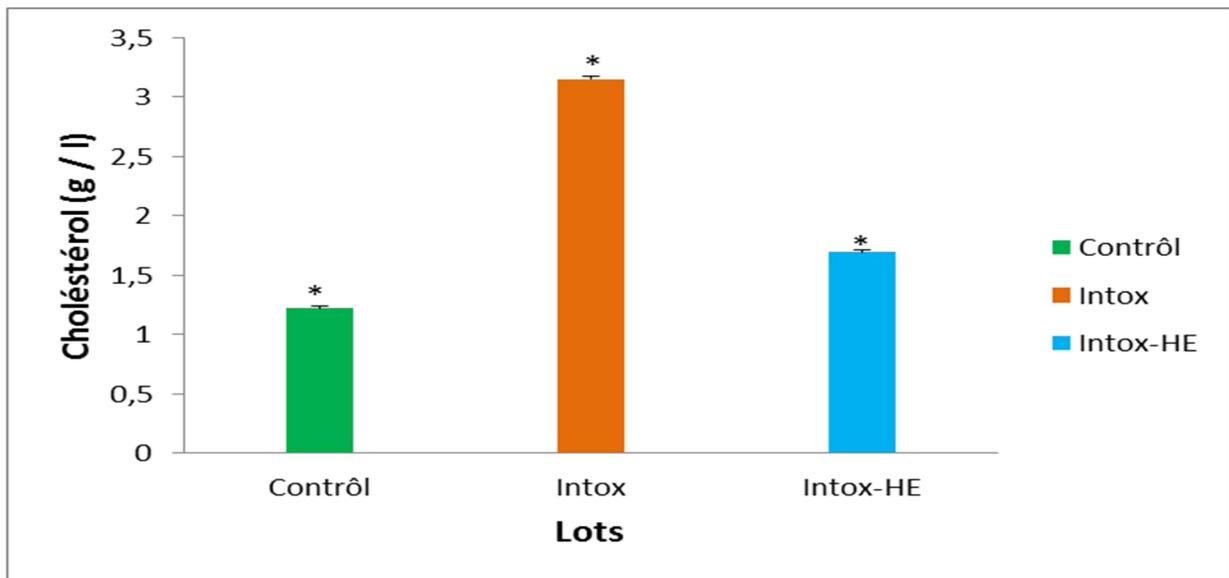


Figure 20 : Comparaison entre le taux du cholestérol chez les différents lots « témoin ,intox,intox-HE ». Les valeurs sont exprimés en moyennes \pm ES pour tout les lots des rats (n=7) * : différences significatives comparées aux témoins(P < 0.05).

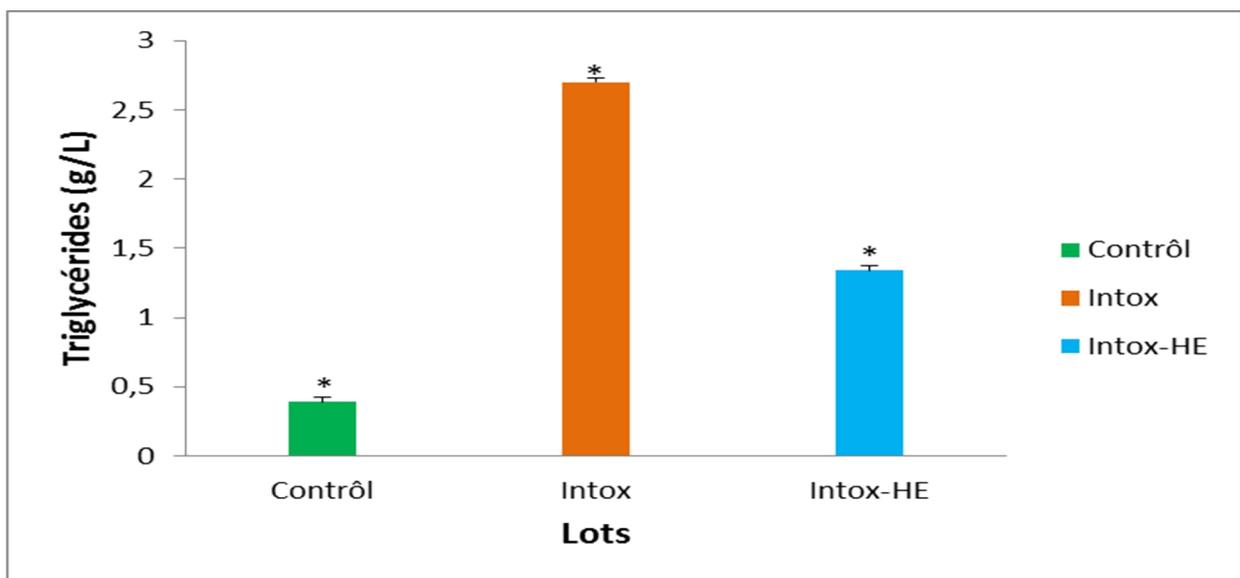


Figure 21: Comparaison entre le taux de triglycéride chez les différents lots « témoin ,intox,intox-HE ». Les valeurs sont exprimés en moyennes \pm ES pour tout les lots des rats (n=7) * : différences significatives comparées aux témoins(P < 0.05).

6. Evaluation d'étude hématologique :

La détermination des paramètres hématologiques (FNS) chez les rats co-exposées au Pb et Mn (Intox) permet d'enregistrer une diminution significative (

Résultats et interprétations

$p < 0.001$, $(P < 0,05)$ des globules rouges, le volume globulaire moyen (VGM), hémoglobine (Hb) et des leucocytes par rapport aux rats témoins. Par contre chez les rats intoxiqués et traités par l'HE CC ont montré une augmentation significative ($P < 0,05$) comparé aux rats intoxiqués et non traités.

En revanche, les résultats montrent une augmentation significative ($P < 0,05$) des plaquettes chez les rats co-exposés par le Pb et Mn à celui des rats témoins, par ailleurs le traitement par l'HE de CC réduit significativement ($P < 0,05$) le taux des plaquettes chez les rats intoxiqués par le Pb et Mn (Tableau 11).

Tableau 11: Effet du plomb et du manganèse sur les paramètres hématologiques chez les jeunes rats après le traitement par l'HE de CC ($n=7$).

Groupes	Contrôle	Intox	Intox-HE
Hémoglobine (g/ dl)	12,6 ± 0,20 *	0,4 ± 0,13	11,4 ± 0,23*
VGM	79,43 ± 6,61	46,4 ± 0,04*	62,4 ± 0,04*
Globules rouges ($10^3/\mu\text{l}$)	1,75 ± 0,03*	0,41 ± 6*	0,62 ± 5
Leucocytes ($10^3/\mu\text{l}$)	11,06 ± 0,06***	5,01 ± 0,04***	8,3 ± 0,05***
Plaquettes ($10^3/\mu\text{l}$)	200,7 ± 16,75*	534,5 ± 0,64*	279,17 ± 0,16

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM. (***: $p < 0.001$; *: $p < 0.05$)

7. Etudes histologiques des organes :

7.1 Testicules

L'examen microscopique du tissu testiculaire des rats témoins a révélé que le tissu interstitiel ainsi que les tubes séminifères(*), renfermant tous les stades de la spermatogénèse, sont intacts (**Figure 22 A**).

Tandis que, cette même étude révèle chez les rats intoxiqués, que L'accumulation du Mn et Pb dans les testicules des rats entraîne des dommages importants au niveau des tubes séminifères et du tissu interstitiel, Ces dégâts sont accompagnés de perte de cellules germinales (**Figure 22 B**). Nous observons que les tubes seminifères atrophiques marqués par la présence exclusive de cellules de sertoli et aussi le tissu interstitiel est dépourvu de cellules de leydig .

Résultats et interprétations

En revanche, l'architecture tissulaire chez les rats intoxiqués et traités par l'HECC n'a montré aucunes anomalies qui peuvent être induites par le Mn et le Pb (**Figure 22 C**). Bien que montrant la régénération de la majorité des tubes séminifères et le tissu interstitiel est vascularisé et pourvu de cellules de leydig, avec un bon développement de la spermatogenèse et lumens des tubes séminifères des testicules remplis de sperme .de petites vacuoles soient observées entre les cellules germinales, toutes les étapes de la spermatogénèse étaient présentes et visibles.

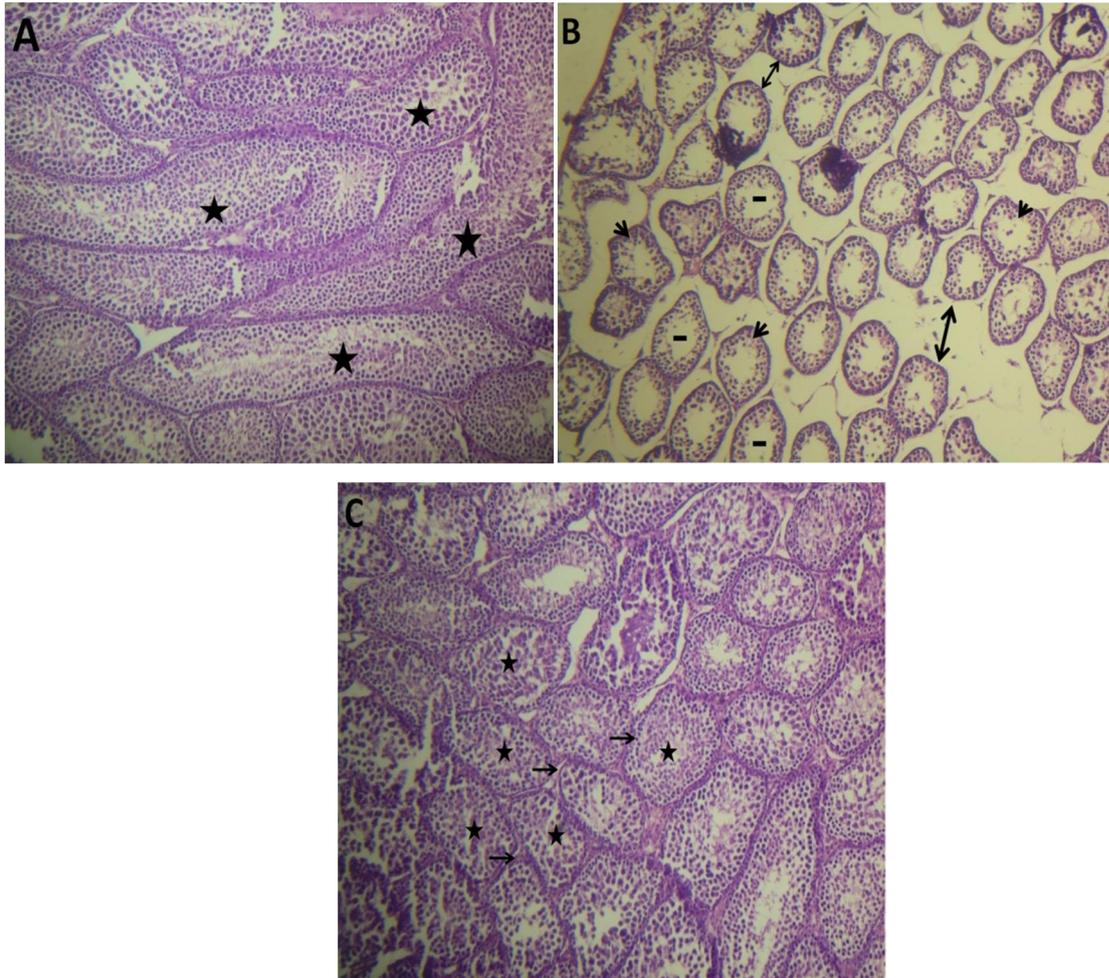


Figure 22 :(A,B,C) coupes de tissu testiculaire de rat colorée à l'hématoxyline et de l'éosine G:(x20) ;(A) architecture normale et tube séminifères remplie de sperme (★)dans le groupe témoin(T) (Animaux ont reçu de l'eau distillée) ;(B) groupe (Mn-Pb)(animaux intoxiqués)Montrant la dégénérescence des tubes séminifères (—→),une absence de spermatozoïdes et/ou une faible des spermatozoïdes(—),avec grands espaces interstitiels et absence de cellules lydig (←→) ;(C) le groupe exposé (Mn-Pb) et traités à l'huile essentiel « Cm c »montrant la régénération de la majorité des tubes séminifères(—→) et des cellules interstitielles,avec un bon développement de la spermatogenèse et lumens des tubes séminifères des testicules remplis de sperme (★).

7.2 Riens

Les rats témoins présentaient un parenchyme rénal normal comportant des glomérules rénaux et des tubes contournés, le tout dans un tissu interstitiel sans anomalie (**Figure 23 A**).

D'autre part, le tissu rénal des rats traités avec Mn et Pb montrait une dégénérescence tubulaire considérable avec une atteinte glomérulaire (**Figure 23 B**). L'organisation tissulaire présentait un parenchyme rénal remanié par une inflammation faite de congestion active et un œdème. La présence de nécrose partielle des tubes contournés (présence de cellules à cytoplasme homogène dépourvues de noyau).

Cependant, le tissu rénal des rats intoxiquée et trait (recevant du (Pb-Mn) et l'HECC) présentait une régénérescence tissulaire avec un parenchyme rénal marqué par une discrète réaction inflammatoire faite d'un infiltrat inflammatoire discret de type lymphocytaire, les tubes contournés présentent une nécrose partielle, les glomérules rénaux sont indemnes (**Figures 23 C**).

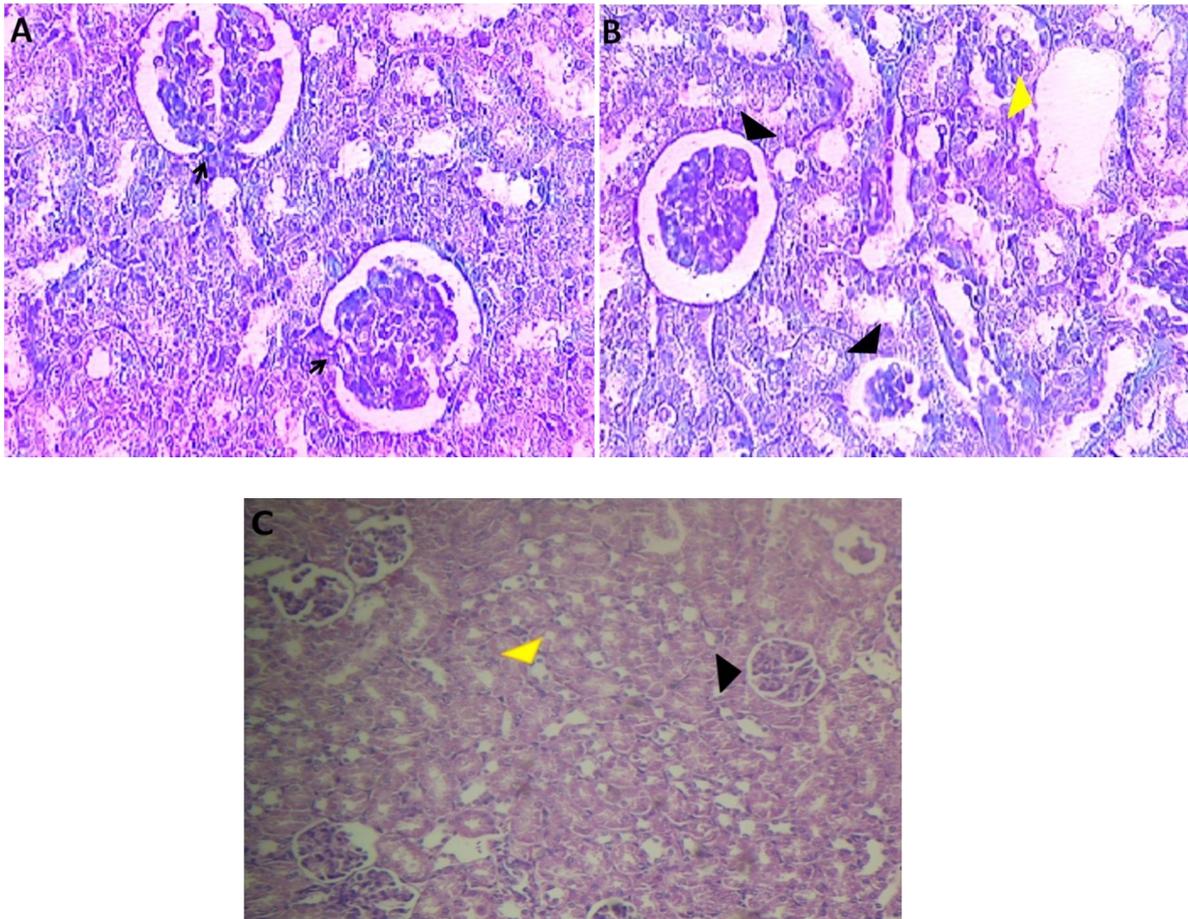


Figure 23 :(A,B,C) coupes de tissu rénal de rat colorée à l'hématoxyline et de l'éosine G:(x20) ;(A) architecture normale et capsule Bowman normale (→)dans le groupe témoin(T) (Animaux ont reçu de l'eau distillée) ;(B) groupe (Mn-Pb)(animaux intoxiqués)Montrant la dégénérescence des capsule Bowman (▲),avec grands espaces interstitiels et absence total des tubes contournés (▲) ;(C) le groupe exposé (Mn-Pb) et traités à l'huile essentiel « Cm c »montrant la régénération de la majorité des capsules Bowman (▲) et des cellules interstitielles, avec des tubes contournés (▲).

7.3 Foie

Le tissu hépatique, chez les rats témoins, examinées au microscope optique, a montré des plages d'hépatocytes normales (**Figure 24 A**). D'autre part, il a été observé chez les rats exposés au Mn-Pb un parenchyme hépatique remanié par une inflammation associant une congestion vasculaire. Les cellules hépatiques sont élargies avec un infiltrat inflammatoire de type lymphocytaire au niveau des espaces portes et en intra lobulaire (**Figure 24 B**).

Dans le même contexte, les rats intoxiqués et traités (recevant un mélange Mn-Pb et l'HECC) présentaient un tissu hépatique avec un parenchyme hépatique remanié par une stéatose hépatique faite de cellules hépatocytaires renfermant dans leur cytoplasme des inclusions lipidiques. L'espace interstitiel est œdémateux (**Figure 24 C**).

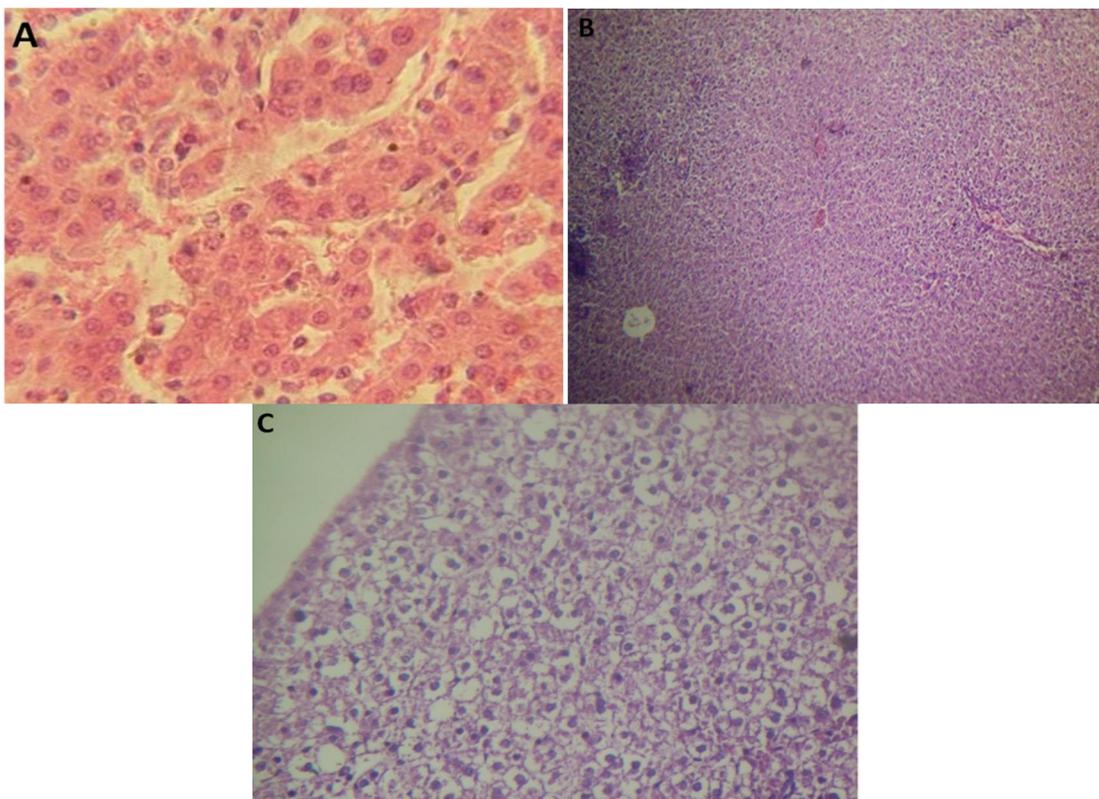


Figure 24:(A,B,C) coupes de tissu hépatique de rat colorée à l'hématoxyline et de l'éosine G:(x20);(A) architecture normale de tissus hépatique dans le groupe témoin(T) (Animaux ont reçu de l'eau distillée);(B) groupe (Mn-Pb)(animaux intoxiqués);(C) le groupe exposé (Mn-Pb) et traités à l'huile essentiel « HECC».

CHAPITRE V

DISCUSSION

Discussion :

Les métaux lourds sont un groupe de produits chimiques environnementaux, qui sont universels et non biodégradables. Bien que les effets indésirables émanant de leur exposition sont largement connus, leur utilisation et leurs concentrations dans l'environnement sont croissante (**Zhao et al., 2014 ; Huang et al., 2014 ; Olmedo et al., 2013**).

De nombreuses études ont mis en évidence la toxicité des métaux individuels pour les systèmes vivants. **Gollenberg et al., 2010 ; Basile et al., 2012 ; Bhattacharjee et al., 2013 ; Taylor ., 2014**, cependant, ces métaux n'existent pas en tant individuel, mais aussi sous forme de mélanges dans l'environnement **Cui et al., 2005 ; Smith et al ., 2012 ; H.-L GE et al., 2014** . Les expositions de métaux lourds sont liées aux conditions telles que l'embryogenèse **Fathallah et al., 2013**, neurotoxicité **Rai et al., 2013**, cancer **Feki et al., 2013 ; Pasha el al., 2008** , cytogénicité **Le et al., 2013** et la modification génétique de cellules **Koedrith et al., 2013**.

La toxicité du plomb est connue depuis l'antiquité. Cependant, les travaux cliniques et physiopathologiques se sont longtemps cantonnés à l'étude de l'effet toxique de hautes concentrations de plomb. Les descriptions cliniques se limitaient aux symptômes classiques, rencontrés en pathologie professionnelle ou dans les intoxications graves d'origine alimentaire (encéphalopathie et paralysie pseudoradicale, coliques de plomb, insuffisance rénale et goutte, anémie réfractaire). Le plomb modifie le fonctionnement cellulaire en perturbant de nombreuses voies métaboliques et différents processus physiologiques (**Saka et al., 2011**).

Toute fois, la base moléculaire de la toxicité du plomb comprend : la liaison covalente à des protéines (**Navarro-Moreno et al., 2009 ; Goering, 1993**) ; dommages oxydatifs (**Gurer-Ohrnan et al., 2004 ; Rendón-Ramírez et al., 2007**) et l'interaction avec les sites stéréospécifiques de cations divalents, tels que les ions calcium, zinc

Le manganèse est à la fois un élément essentiel pour l'être vivant et un métal toxique, considéré comme l'un des plus abondants éléments sur la croûte terrestre, en effet on le retrouve dans les roches, le sol, eau et aliments (**Dejan et al., 2012**). Découvert depuis des siècles et utilisé pour diverses applications industrielles, il est reconnu par son rôle primordial dans plusieurs réactions enzymatique en tant que cofacteur ou activateur de nombreuses enzymes en grande partie localisées au niveau du cerveau ainsi qu'un régulateur du métabolisme des lipides, protéines et aminoacides au sein de l'organisme (**Lebda et al., 2012**).

Néanmoins ce métal est toxique a plusieurs niveaux principalement neurotoxique qui induit des symptômes similaire à la maladie de parkinson avec de sérieuses répercussion sur de nombreux organes tel que le foie, le rein. **(Racette et al., 2012)**.

Les plantes médicinales sont importantes dans la médecine traditionnelle ainsi que les modernes médicaments pharmaceutiques, elles étaient utilisées pendant des siècles dans le monde et beaucoup de personnes dépendent encore des plantes médicinales indigènes dans leurs besoins de soins de santé primaires ou sécuritaires **IhsanullahDaur 2013**.

Les huiles essentielles d'origine végétale sont des produits importants de l'industrie de l'agriculture orientée. Elles sont couramment utilisées comme aromatisants en produits alimentaires, boissons, parfumeries, produits pharmaceutiques et cosmétiques **Burt et al., 2004 ; Hussain et al., 2008 ; Teixeira et al., 2013**.

Le *Cinnamomum cassia* est une épice fréquemment utilisée au niveau mondial. Il a été démontré que les dérivés de cette plante présentent des effets bénéfiques pour l'organisme à savoir, leurs pouvoirs antioxydant, anti inflammatoire, antimicrobien et anti cancérogène. D'autre part, ces produits peuvent même réduire le risque de maladies cardiovasculaires et neurologiques **(Shen et al., 2012 ; Rao et Gan, 2014 ; Rafie et al., 2015)**.

Toutefois, nos résultats montrent que l'HE de *Cinnamomum cassia* obtenu par hydrodistillation présentent un rendement de 1%, ceci est en accord avec les travaux de **(Krishnamoorthy et al., 1999)** et avec celles de **(Linsheng et al., 2013)** qui ont rapporté un rendement compris entre (0.4-4.9%). De plus la GPG-SM de ce condiment contient en premier lieu une huile essentielle avec de divers composants chimiques de natures diverses tels que le E-cinnamaldéhyde (85.775%), linalol (3.707%), Z-cinnamaldéhyde **(3.22%)** et l'Eugénol **(0.48%)** ces résultats corroborent avec ceux de **Gaffariet al., 2015** qui montrent que E-cinnamaldéhyde a un pourcentage de 88.2% dans leur étude.

1. Effets de plomb et manganèse sur le poids corporel :

La co-exposition au chlorure de manganèse et l'acétate de plomb a montré une chute de poids corporel et une réduction de la croissance pondérale durant la période expérimentale (gestation-lactation) chez les rats intoxiqués par ces éléments comparés aux témoins.

Cela indique selon plusieurs auteurs que ce métal traverse la barrière placentaire pendant la gestation perturbant le développement embryonnaire et l'apparition de ce métal dans le lait pendant la lactation **Rodrigues et al. 1996; Dorman et al., 2005a,b ;kahloula et al., 2010**

Nous avons observé également une réduction dans le poids relatif des différents organes étudiés (foie, rein et testicules) que celle du groupe témoins, ce qui est en faveur d'une perturbation dans leurs fonctionnements respectifs. Ces résultats peuvent être expliqués par deux hypothèses. Selon la première, La perte est due au ions toxiques du Pb^{2+} qui peuvent s'associés à plusieurs facteurs, dont un est le métabolisme de déséquilibre produit en altérant le statut de zinc zinc-dépendante d'enzymes qui sont nécessaires pour de nombreux processus métaboliques (**Hwang et al.,200 ;Lakshmi et al., 2013**), et Selon la seconde ,c'est l'effet anorexigène par une action direct sur les centres nerveux responsable de la régulation de la satiété et de la faim (**Kahloula et al ,2009 ; Missoun et al.,2010**) .Nos résultats sont en accord avec les travaux entrepris par différents auteurs (**Seddik et al.,2010 ; Ibrahim et al.,2012**).Ils ont conclu que le plomb diminue la croissance pondérale chez les rats intoxiqué par ce métal.

En effet, il a été démontré que l'intoxication par le Mn induit des changements considérables dans la prise alimentaire (foodintake), selon la dose administré et la durée d'exposition au chlorure de manganèse comme a été démontré dans les travaux réalisés par **Horváth et al., 2012**. Ainsi **Fordahl et al.,2012** en étudiant les comportement stéréotypique des rats exposés à une concentration de 1g Mn/l, démontre que le manganèse peut perturber le cycle circadien chez ces rongeurs en réduisant leurs exploration nocturne, sachant que la majeure partie des activité de ces animaux ainsi que leurs alimentation est durant la nuit, ce qui peut justifier nos hypothèses sur la réduction de la prise alimentaire, Même l'hyperglycémie réduit la sensation de faim. Il a été indiqué que les mécanismes endocriniens et biochimiques qui sous-tendent la suppression de la croissance, produite principalement par l'exposition au manganèse au cours de gestation et lactation sont liés à la diminution des hormones de croissance et des facteurs associés (**Adli et al., 2014**).

D'autres études sur les animaux ont rapporté que l'association entre l'exposition prénatale et postnatale au Mn diminue la croissance postnatale. (**Ming et al., 2015**)

En plus, nous avons remarqué aussi une baisse significative dans le poids des différents organes étudiés (foie, testicules et reins) ce qui peut être expliqué par une altération dans leurs fonctionnements. Ces résultats concordent avec ceux des travaux réalisés sur des rats pendant la période de gestation et lactation dont une réduction du poids des organes s'est produite dans le groupe intoxiqué par le manganèse (**Molina et al ., 2011 ; Ramesh et al., 2012 ; Ming et al .,2015**).

En outre, l'administration de l'huile essentielle de *cinnamomum cassia* (HCC) a des rats préalablement intoxiqués au chlorure de manganèse et l'acétate du plomb a permis d'observer une augmentation du poids corporel par rapport à ceux qui n'ont reçu aucun traitement et ceci peut être dû aux composés terpenoïdes qui agissent en stimulant le transport du glucose dans les cellules. (Judpientienė et Mockutė, 2004)

2. Effet de Pb-Mn sur les paramètres biochimiques :

2.1 Effet de Pb-Mn sur le taux de Mn et la plombémie :

2.1.1 Plombémie :

Le dosage du plomb dans le sang total (plombémie) est le seul examen permettant de repérer et de diagnostiquer une intoxication par le plomb. La plombémie physiologique est égale à zéro car le plomb n'est pas nécessaire à la vie des êtres vivants. Après absorption digestive, le plomb passe dans le sang où il se répartit dans les hématies, sous une forme non diffusible avant d'aller se fixer dans les tissus ou être éliminé dans les urines. Le sang est donc le carrefour de tous les trajets du plomb dans l'organisme (Pezerat, 2006).

L'utilisation de spectrophotométrie atomique nous a permis d'enregistrer un taux de plombémie de l'ordre $34,1 \pm 0,81$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ chez les rats exposés à une dose de 2,84 mg/ml d'acétate de Pb. Ces résultats montrent une bonne imprégnation du plomb ceci signifie que le sang constitue un des sites préférentiels de fixation du plomb. (Goullé et al., 2012)

de plus l'étude de US CDC, 2012 ; Edwards et al., 2009 a défini le seuil de la plombémie qui égale à $10\mu\text{g}/\text{dl}$ chez les enfants .

De ce fait , une augmentation de la pression artérielle a été signalée pour les personnes ayant des concentrations sanguines de plomb entre 31,4 et 53,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Ehrlich et al., 1998 ; Glenn., 2003). Des études expérimentales récentes ont déterminé la concentration du plomb chez des rats intoxiqués varie entre 31,8 et 58,7 mg/dl (Grizzo., 2001 ; Marques., 2008).

2.1.2 Le taux de Mn sanguin :

Le niveau de Mn dans le sang est un biomarqueur efficace et représentative de l'exposition de ce dernier. La quantité de Mn la plus élevée dans le sang est contenue dans les érythrocytes (environ 66%), avec une demi-vie de 37 jours. (Lee et Kim, 2011; Mahoney et petites, 1968; Milne et al., 1990).

Le taux de Mn trouvé dans notre étude est égal à 19 $\mu\text{g}/\text{dl}$, toutefois, Des études antérieures ont examiné les niveaux de Mn dans le plasma et le sang total, mais seulement un

petit nombre d'études ont étudié les concentrations érythrocytaires en Mn à Taiwan. Ainsi, ils ont choisi les niveaux du Mn des érythrocytes comme biomarqueur pour déterminer les niveaux d'exposition du Mn maternelle pendant la grossesse. **(Ming et al., 2015)**

D'autres études ont montré que pendant la grossesse, les concentrations sanguines de Mn augmentent au cours des trois semestres et le Mn pénètre le placenta par transport actif **(Krachler et al., 1999;. Tholin et al, 1993)**.

L'augmentation des teneurs en Mn pendant la grossesse peut être liée aussi à l'accélération de l'érythropoïèse, l'absorption intestinale ou au tissu qui mobilise le Mn **(Chowdhury et Das, 1997; Kaludin et Ganovski, 1981; Kirchgessner et al, 1982;.Tholin et al., 1995)**.

Tholin et al.1993 ont également signalé que les niveaux de Mn pendant la grossesse augmentent à chaque trimestre.

Au Japon, ils ont démontré que le niveau du Mn érythrocytaire chez un enfant en bonne santé et de $4,3 \pm 0,8 \mu\text{g/dl}$, $3,2 \pm 0,9 \mu\text{g/dl}$ chez les adultes et $4,1 \pm 0,6 \mu\text{g/dl}$ chez les personnes âgées **(Hatano et coll., 1983)**.

2.2 Effet de Pb-Mn sur le bilan glucidique :

Les résultats obtenus dans notre étude montrent une augmentation significative de la concentration du glucose sanguin chez les rats intoxiqué par le plomb et le manganèse à celui des rats témoins. ceci est peut être expliqué par l'effet néfaste du plomb. Nos résultats sont en accord avec les travaux entrepris par différents auteurs qui indiquent que le Pb perturbe la fonction sécrétrice de l'insuline des îlots par l'activation de GSK-3, il touche le réticulum endoplasmique par le stress oxydatif et augmente l'activité des enzymes glucoformateurs dans le foie par l'intolérance au glucose, il perturbe aussi le transport et le métabolisme du glucose.**(Mostafalou et al .,2015 ; Saka et al .,2011)**

l'hyperglycémie indiqué dans nos résultats chez les rats intoxiqués par rapport aux rats témoins pourrait être expliqué aussi par l'administration chronique du Mn durant la période de développement qui entraîne un dysfonctionnement du métabolisme énergétique qui se manifeste par l'augmentation des niveaux de glucose dans le corticotropin ce dernier et la cortisone se trouve dans l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales, respectivement l'activation des enzymes du métabolisme glucidique **(adli et al.,2014)**.

2.3 Effets du Pb-Mn sur le calcium :

Les résultats enregistrés illustrent une hypocalcémie significative chez les rats intoxiqués par ces éléments traces par rapport aux rats témoins cette hypocalcémie observée au cours de notre étude pourrait s'expliquer soit par le transport ionique, l'ion Pb^{2+} est transportée dans les érythrocytes par le biais de systèmes de transport de Ca^{2+} dans il entre en compétition avec cet ion (**Calderón-Salinas et al., 1999**) et en résulte la diminution de l'influx de Ca^{2+} , ce phénomène qui peut modifier l'homéostasie du calcium (**Quintanar-Escorza et al., 2007**) par l'inhibition de l'activité de la vitamine D dans le foie et le rein (**Chichovska et Anguelov., 2006 ; Herman et Geraldine, 2009**).

Nos résultats obtenus corroborent aussi avec les travaux réalisés par (**Gavin et al., 1990 ; Spadoni et al., 2000 ; Marcelo et al., 2013**) qui montrent que cette hypocalcémie induite par le Mn est proportionnelle à la dose administrée.

D'autre part, une autre étude de **Cristina et al., 2015** a montré que l'administration pharmacologique de phosphate de calcium peut diminuer l'absorption de Mn, comme les faibles niveaux de Ca^{2+} favorisent l'absorption de Mn, l'absorption intestinale réduite de Ca^{2+} cause l'insuffisance de production de calcitriol, ce qui conduit à l'hypocalcémie et diminue la production de l'érythropoïétine qui est la principale cause de l'anémie chez les patients urémique.

Le Mn interfère avec le Ca^{2+} dans l'homéostasie dans la mitochondrie en inhibant son flux. Le stress oxydatif généré par une haute concentration du Mn conduit à l'induction et l'ouverture des pores de perméabilité mitochondriale un processus dépendant de Ca^{2+} , entraînant une augmentation de la Solubilité à protons, ions et des solutés, la perte du potentiel mitochondrial membrane interne. **Cristina et al., 2015**

2.4 Effets de Pb-Mn sur le bilan rénal :

Dans notre étude nous avons observé une augmentation significative du taux de l'urée et de la créatinine sanguine chez les animaux intoxiqués par Pb-Mn.

Ces résultats sont en accord avec les travaux de **Thylambal et Saroja., 2004 ; Abdel Moneima., 2011** qui ont montré que les cellules rénales ne sont plus capables de contrôler le

processus d'excrétion urinaire, car les reins sont parmi les organes les plus sensibles au plomb.

De plus, selon l'étude de **Saka et al., 2011** l'augmentation de l'urée et de la créatinine sérique chez les rats exposé au Pb est due à la dégradation des composés protéiques hépatiques où les protéines peuvent être dégradées en acides aminés puis en urée et créatinine. Ainsi ces acides aminés formés peuvent se transformer sous l'action des aminotransférases sériques en composés carboxyliques tel que l'acide pyruvique. Selon **Michaux et al., 1971** ceci serait la conséquence d'un abaissement de la vitesse de filtration glomérulaire.

Toutefois **Cristina et al., 2015** ont trouvé que le Mn joue un rôle dans l'insuffisance rénale chronique ce qui provoque l'augmentation du taux de l'urée et de créatinine ceci est due peut être à l'effet antagoniste du manganèse sur les ion calcique (Ca^{+2}) durant les processus de filtration glomérulaire.

2.5 Effets de Pb-Mn sur le bilan hépatique :

l'ALT (TGP) et AST(TGO) sont des indicateurs sensibles de nécrose hépatique aiguë due au Pb (**Mehana et al.,2012; Moussa et Belleau, 2008**).

A travers notre étude une augmentation ségnificative du taux de TGO et TGP chez les rats intoxiqué par Pb-Mn a été observé par rapport aux rats témoins , Ceci pourrait expliquer que le Pb se lie aux protéines plasmatiques, où il provoque des altérations dans un grand nombre d'enzymes. Il peut également perturber la synthèse protéique dans les hépatocytes (**Shalan et al., 2005**).

Cependant, Le foie constitue une cible importante du plomb. Ce dernier possède une grande affinité pour les groupements thiols protéiques des membranes cellulaires hépatiques, ce qui conduit à des nécroses hépatiques et la sortie des TGO et TGP dans le sérum. Ces deux parametres sont indicatives de fuite cellulaire et la perte de l'intégrité fonctionnelle de la membrane cellulaire hépatocytaire.Ce résultat est confirmé par les travaux de **Lombardi et al., 2008 ; Santos et al., 2013**

Notre résultats sont en accord avec plusieurs auteurs qui a signalé que le plomb a un effet hépatotoxiques (**Abdou et al.,2007 ; Ibrahim et al 2012**).

Omobowale et al., 2014 ont enregistré que la détoxification des métabolites toxiques se fait par le scavenging (balayage) du glutathion réduit (GSH). Cependant, les quantités élevées des métabolites toxiques conduisent à un épuisement de glutathion hépatique suite à l'augmentation des radicaux libres. Ces oxydants entraînent une nécrose au niveau des cellules hépatiques induisant l'augmentation de la concentration des TGO et TGP.

Par ailleurs, **Upadhyay et al., 2009** ont démontré que les rats nourris par des aliments contaminés par le plomb subissent un état de stress oxydatif lié à une élévation sérique des TGO et TGP et des phosphatases alcalines (PAL). Ce phénomène est dû à l'accumulation des acides aminés tels que l'alanine et l'acide glutamique résultant de la dégradation des protéines somatiques. Ces acides aminés se transforment sous l'action des aminotransférases en corps cétoniques puis en glucose (néoglucogenèse). En conséquence l'élévation des TGO et TGP sériques confirme le résultat précédent concernant l'hyperglycémie chez les rats traités par l'acétate du plomb.

De plus, le foie est un organe critique pour la régulation de l'homéostasie de Mn dans le corps. Par ailleurs, la toxicité de Mn est rare et se manifeste principalement dans le foie, probablement en raison du rôle primordial que joue cet organe à éliminer le Mn du sang par l'excrétion biliaire (**Crossgrove et Zheng, 2004**), la consommation de l'eau contaminée par le Mn provoque un débordement du foie qui peut entraîner des lésions hépatiques (**Peili et al 2011**).

Les travaux de **Fordahl et al., 2012** quant à eux indiquent qu'une large exposition au Mn a un effet sur les métabolites hépatiques, en provoquant principalement des perturbations au niveau du métabolisme des lipides et ainsi la formation excessive de l'acide oléique, l'acide hydroxybutyrique et les corps cétoniques, ces derniers étant en surplus dans le sang vont être éliminés dans les urines, ajoutant que les altérations des métabolites hépatiques ont été en corrélation avec l'augmentation tissulaire en manganèse et la diminution des teneurs en fer.

2.6 Effets de Pb-Mn sur le bilan lipidique :

le stress oxydant généré par le plomb peut influencé considérablement la composition des lipides membranaire (**Ahmed et al., 2001 ; Chen et al., 2002**).

Les résultats présentés dans notre étude ont montré une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie chez les rats intoxiqués comparativement aux rats témoins, Ces résultats sont en accord avec ceux de **Sharma et al., 2013 ; Omobowale et al., 2014** qui ont trouvé

une augmentation des taux des triglycérides et le cholestérol au niveau hépatique et rénale après l'administration d'acétate de plomb.

Dans le même contexte, la recherche de **Liu et al., 2011 ;Dewanjee et al.,2013** montrent clairement que l'acétate du plomb a une influence nuisible et stressante sur les tissus hépatiques rénales. L'association entre l'exposition au Pb et les taux de lipides sériques élevés est multiforme et pourrait être due à la synthèse soit augmenté ou diminué élimination des lipoprotéines, soit par l'altérer de l'activité des enzymes métabolisant des lipides dans le foie (**Kojima et al., 2005**), ce qui peut limiter la biosynthèse des acides biliaires. l'acide biliaire joue un rôle important dans l'élimination du cholestérol de l'organisme (**Mudipalli, 2007; Newairy et Abdou, 2009**). Ainsi, que le déséquilibre entre la biosynthèse et l'élimination du cholestérol causé par le Pb induite une élévation significative des taux de cholestérol total sérique avec simultanée diminution du taux de HDL-cholestérol (**Baer-Dubowska and Szafer, 2003; Dewanjee et al.,2009**).

Par ailleurs, une autre étude de **Ademuyiwa et al., 2009a** rapporté que les effets de l'exposition au plomb sur le métabolisme des lipides, des rats ont été exposés à 200, 300 et 400 ppm de plomb dans l'eau potable pendant 12 semaines. L'exposition au plomb a donné lieu à l'induction d'une phospholipidose dans les reins et le cerveau des animaux, et aussi entraîné une cholestérogénèse hépatique accrue et cela s'accompagne d'une diminution des teneurs en triglycérides et phospholipides.

La relation entre l'induction de chlorure de manganèse et le taux du cholestérol permet de suggérer une éventuelle altération du métabolisme des lipides. **Indravathi et al ., 2014**

Une importante augmentation de triglycérides plasmatiques et de cholestérol a été observée. Le cholestérol et le triglycéride sont dérivés de l'ingestion de nourriture et/ou de synthèse endogène particulièrement par le foie **Haschek et al., 2010**. Les deux sont de structure des chylomicrons, qui sont éliminés par le système hépatobiliaire. Donc, tout trouble hépatobiliaire peut conduire à la diminution de la clairance de triglycérides et de cholestérol du sang. En conséquence, il est probable que l'exposition au manganèse endommage le système hépatobiliaire et/ou la fonction chez les animaux testés. Cette hypothèse est étayée par la variation de l'activité des enzymes hépatiques plasmatiques. Semblable à ces résultats, **Gupta et al., 2008** a constaté une augmentation dans le sérum des niveaux de cholestérol et de triglycérides par suite de l'exposition de nickel et de chrome en rat.

3. Effet de Pb-Mn sur les paramètres hématologique :

Les résultats obtenus des analyses hématologiques indiquent une diminution significative des globules rouges, le volume globulaire moyen (VGM), hémoglobine et des leucocytes chez les rats intoxiqués par le Pb-Mn à celui des témoins, Cette réduction peut être attribuée à l'effet combiné de l'inhibition de la synthèse de l'hémoglobine et de la durée de vie raccourcie des érythrocytes en circulation (**Anetor et al., 2001**), Ce qui corrobore avec les travaux entrepris par **Feksa., 2012** ; Il a été rapporté que les indices hématologiques sont considérablement réduits chez les travailleurs de plomb au travail comme indiqué précédemment, et il a également été démontré que les animaux exposés au plomb fait montre d'anémie comme en témoignent les altérations de l'hémoglobine, RBC et WBC.

De plus, le plomb inhibe trois enzymes impliquée dans la biosynthèse de l'hème: l'acide aminolévulinique déshydratase (ALA-D), la coproporphyrinogène décarboxylase et la ferrochélatase (**Hiroyoshi, 2002**).

En ce qui concerne le taux de leucocyte, une diminution significative a été présentée chez les rats intoxiqués (Pb-Mn) par rapport aux témoins. Nos résultats sont similaire avec ceux de (**Sharma et al., 2010**) qui ont montré que le Pb induit une diminution de nombre de lymphocyte et monocyte. Cette diminution du taux des lymphocytes peut être expliquer par : une lymphopénie peut être accrédité à la diminution de la durée de vie moyenne cellulaire et altération de la capacité proliférative des cellules ou par une nécrose des tissus leucopoïétique (**Wepener et al., 1992**)

Toutefois, le manganèse a induit une anémie par la diminution significative des globules rouges, hématocrite, VGM, hémoglobine chez les rats intoxiqués comparés aux témoins. Nos résultats sont du même ordre que celles de **Indravathi et al., 2014**, qui montrent que le manganèse induit une diminution des globules rouges, hémoglobine, hématocrite et une augmentation des globules blancs, L'intoxication par le manganèse réduit le taux de l'hémoglobine ce qui provoque l'anémie, Cette dernière pourrait être ainsi de l'inhibition de la production des érythrocytes, augmentation dans la destruction de l'érythrocyte et la perturbation de l'absorption de fer (**Agrawal et Srivastava., 1980**). En revanche, il a été bien établi que le manganèse induit le stress oxydatif et réactives la production d'espèces de l'oxygène. Ces molécules peuvent attaquer la membrane des érythrocytes, produisant une anémie hémolytique. (**Dolci et al., 2013**)

4. Effet de Pb-Mn sur l'architecture histologiques :

4.1 Effet du Pb-Mn sur l'architecture structurale des testicules :

D'après nos résultats, l'examen microscopique des coupes histologiques réalisées au niveau des testicules des rats intoxiqués a montré des anomalies qui sont accompagnés de perte de cellules germinales, les tubes seminifères atrophiques marqués par la présence exclusive de cellules de sertoli et aussi le tissu interstitiel est depourvu de cellules de leydig par contre les rats témoins présentent une architecture normale. Ces résultats corroborent avec les études de **El-Newehy et al., 2011 ; Hamir et al., 2008; Almansour., 2009, El – Sayed et al., 2009** qui montrent que l'intoxication chronique par le Pb provoque une dégénérescence significative des testicules, une réduction de la taille des tubes séminifères bordées de quelques couches germinales, dégénéré spermatocytes et spermatides et oedème intertubulaire, qui peuvent éventuellement conduire à compléter l'arrêt de la spermatogenèse et l'aspermia.

En revanche, selon l'étude de **Holdcraft et al., 2004 ; Dadoune., 2006** la dégénérescence des cellules de Leydig qui jouent un rôle essentiel dans l'élaboration des androgènes sous l'influence de LH hypophysaire qui ont une action sur les cellules de sertoli et stimulent aussi la spermatogenèse. Ces résultats confirment également l'atteinte profonde de la spermatogenèse et de la spermiogenèse **Wenda-Rozewicka et al., 1996**, de plus la cellule de sertoli a une importante activité élaboratrice, elle synthétise de très nombreuses substances endocrines qui interviennent directement ou non dans la régulation de la spermatogenèse **Telisman Et Al., 2007 ; Gartner et al., 2001**.

En outre le Mn traverse la barrière sang-testicule (BTB) **Xiao et al., 2013**, l'administration orale de chlorure de Mn a été signalée pour produire des dommages histopathologiques des testicules (**Murth et al., 1980**), le Mn produit une dégénérescence de l'épithélium séminifère, un nombre appauvri de spermatides et aucun spermatocytes dans les tubules séminifères (**Ponnapakkam et al., 2003**), les études de **Chandra, 1971 ; Imam et Chandra, 1975 ; Miwa et al., 2004** ont démontré que le Mn alimentaire induit des changements histopathologiques similaires dans les testicules (œdème, nécrose, dégénérescence des tubules séminifères) et une apoptose dans la région spermiogénique de l'épithélium séminifère a été observée après l'administration de Mn dans des études antérieures.

En revanche, des études in vitro menées par **Cheng et al.** sur les cellules de Leydig, indiquent que l'exposition au manganèse de 2 à 4 heures perturbe la stéroïdogénèse dans les cellules de Leydig en diminuant l'expression de la protéine StAR (protéine régulatrice stéroïdogène aiguë), tandis que l'exposition 24 à 48 heures cause des effets négatifs sur la StAR protéiques et P450 ainsi que l'activité enzymatique de 3 β -HSD.

4.2 Effet du Pb-Mn sur l'architecture structurale du rein :

Dans la présente étude, nos résultats de l'examen microscopique des coupes histologiques réalisées au niveau des reins de rats intoxiqués par le Pb-Mn ont montré un parenchyme rénal remanié par une inflammation faite de congestion active et un œdème. La présence de nécrose partielle des tubes contournés par contre les rats témoins présentaient un parenchyme rénal normal comportant des glomérules rénaux et des tubes contournés, le tout dans un tissu interstitiel sans anomalie. Ces résultats sont en accord avec les travaux entrepris par **Zhang et al., 2013** ; **Moneim et al., 2011** qui ont montré que le Pb induit des modifications histologiques des reins qui se développent et se caractérisent notamment par la diminution des glomérules du rein, la présence d'une réponse inflammatoire, vacuolisation cytoplasmique et une dilatation de certains tubules rénaux.

Ces altérations tubulaires causés par la toxicité par le pourraient être le résultat d'un changement hydrauliques dans le tissu rénal et suggèrent que l'intoxication par le Pb cède à une défaillance partielle des pompes de transport ionique dans les cellules tubulaire qui à son tour produit un gonflement tubulaire et provoque une nécrose et la vacuolisation de la tubules **Karmakar et al., 1986** ; **Wei et al., 2001**.

L'exposition au chlorure de manganèse provoque des changements dans l'architecture rénale (inflammation, nécrose tubulaire). Cette atteinte invoque l'hypothèse d'un état de stress oxydatif causé par le manganèse aux seins des cellules (**Guilherme et al., 2015**). Sachant que le manganèse peut se substitué aux différents oligo-éléments de sa même valence aux seins des métalloprotéines (enzymes) qui nécessite la présence de ces oligo-éléments dans leur activités et induit par la suite des perturbations aux niveaux des différents métabolismes. Les recherche de **Kulmacz et al., (1993)** confirment cette hypothèse par leur études in vitro sur la prostaglandine synthétase Fe-PGh (une métalloenzyme nécessitant le fer) qui indiquent que le manganèse peut se substitué aux ions du fer dans cette enzyme (Mn-PGh) et mené la même fonction mais en induisant la production des radicaux libre l'ors des réactions de peroxydation

de l'acide arachidonique (AA) (métabolisme des prostaglandine). De même les études de **Odenwaller et al., (1992)**; **Strieder et al.,(1992)** menées in vitro indiquent aussi que la (Mn-PGh) synthétase à une action complète de la cyclo-oxygénase (COX) mais seulement partielle de 0.9% de l'activité peroxydase du fer (Fe-PGH).

4.3 Effet du Pb-Mn sur l'architecture structurale de foie :

Les résultats obtenus après l'observation microscopique des coupes histologiques réalisées au niveau hépatique chez les rats intoxiqués par Pb-Mn ont permis d'observer un parenchyme hépatique remanié par une inflammation associant à une congestion vasculaire. Les cellules hépatiques sont élargies avec un infiltrat inflammatoire de type lymphocytaire au niveau des espaces portes et en intra lobulaire comparé aux témoins, ces résultats sont similaire avec les études de **Jarrar et al ., 2012** qui suggèrent que l'exposition subchronique au plomb produit des lésions hépatiques chez les rats , ceci est due à une perturbation du système de défense antioxydant par génération des radicaux libres et le stress oxydatif, ils ont révélé que la toxicité du plomb conduit à des dommages des radicaux libres par deux voies distinctes: (1) la génération de ROS, y compris les hydroperoxydes, singlet l'oxygène et le peroxyde d'hydrogène et (2) l'appauvrissement directe des réserves antioxydantes.

Il ressort de ces résultats que les effets hépatiques de plomb se sont manifestés par des taux d'enzymes sériques anormales. L'apparition de cellules inflammatoires dans le tissu hépatique en raison de l'exposition sub-chronique au plomb peut suggérer que ce dernier pourrait interagir avec des protéines et des enzymes du tissu interstitiel hépatique interférant avec le mécanisme de défense antioxydant et conduit à des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui à son tour peut imiter une réponse inflammatoire (**Johar et al ., 2004**).

En revanche, **Peila et al. (2011)** révèlent que le foie est un organe critique pour la régulation de l'homéostasie de Mn dans le corps ainsi que la consommation de l'eau contaminée par le Mn provoque un débordement du foie qui peut entraîner des lésions hépatiques.

5. Effets de HECC sur les paramètres biochimiques et hématologiques :

Des substances actives de plusieurs plantes médicinales jouent un rôle important dans la prévention de diverses maladies liées à l'effort oxydant et régule l'activité d'un éventail d'enzymes et de récepteurs cellulaires. (**Cory–Slechtsaet al., 1997 ; Shigyo et al., 2004**)

Après l'administration de l'huile essentielle de *cinnamomum cassia* par voie intrapéritonéal (IP) aux rats co-exposé à l'acétate du plomb et au chlorure du manganèse, on a pu remarquer une nette amélioration des différents paramètres biochimiques et hématologique des animaux traités par l'aromathérapie comparé aux rats intoxiqués. Ceci est dû aux différentes vertus thérapeutiques et prophylactiques de l'HECC.

Cette HECC a entraîné une baisse du taux de glycémie, ce qui montre qu'elle a fait une activité hypoglycémique, entre autres choses elle réprime l'expression des gènes de phosphore-énol pyruvate-carboxy-kinase (PEPCK) et 6phosphatase de glucose (G6Pase) qui codent des enzymes contrôle la néoglucogenèse hépatique. L'HCC contient des propriétés mimétiques de l'insuline parce que ses substances biologiques activent et améliorent l'absorption du glucose en activant l'activité kinase des récepteurs d'insuline, autophosphorylation du récepteur de l'insuline et l'activité du glycogène synthase. (**Prasad et al., 2005 ; Rafie et al., 2015**)

De plus l'administration de l'HECC pendant une durée de 15jours a entraîné un rétablissement relatif des différents paramètres y compris la diminution du taux de cholestérol et de triglycérides nos résultat concordent avec l'étude de **Sonia et al., 2013** dont ils ont démontré que la cannelle pourrait avoir un rôle direct dans le métabolisme des lipides et empêche l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie et diminue les acides gras libres par sa forte activité lipolytique. Cinnamate alimentaire l'un des composants de HECC inhibe l'activité hépatique de Co-A réductase en aboutissant à plus faible teneur en cholestérol hépatique et supprime la peroxydation des lipides par l'augmentation de l'activité enzymatique antioxydante hépatique.

Il agit aussi contre la néphrotoxicité et tient à jour les paramètres biochimiques du rein au niveau normal. Il restaure également les tissus du rein. Il est évident que *Cinnamomum cassia* possède un effet hypoglycémique et néphroprotecteur. (**Sonia et al., 2013 ; Ranjit et al., 2014**).

Les travaux de Briante et **Patumi 2002 , Manach et Donovan 2004** et ont montré que l'HECC induit des changements sur la composition en lipides des cellules, le statut antioxydant et les enzymes attachées aux membranes, ce qui est une conséquence direct ou indirect de l'effort oxydant.

Cependant, **Chou et al., 2013** ont montré que l'HE de *Cinnamomum cassia* et le cinnamaldehyde qui est son constituant majeur, ont la capacité de réprimer le stress oxydant et la peroxydation lipidique vu qu'ils s'interfèrent en améliorant l'activité des GSH, CAT et GPx cellulaires ce qui permet de réduire le taux des ERO. Cependant, **Liao et al., 2012** ont rapporté que le cinnamaldehyde est le composant responsable de modifier le taux des enzymes antioxydantes résultantes d'un stress oxydant., de plus on a pu remarquer une nette amélioration des différents paramètres hématologique dont une augmentation de (HB, GR, et leucocytes) Ceci est dû aux différentes vertus thérapeutiques et prophylactiques de HECC de *cinnamomum cassia* **Mehdi et al., 2011**.

Ces résultats peuvent démontrer que l'HECC peut avoir des effets bénéfiques sur certains problèmes de santé y compris, leurs pouvoirs antioxydant, anti inflammatoire, antimicrobien et anti cancérigène. D'autre part, ces produits peuvent même réduire le risque de maladies cardiovasculaires et neurologiques (**Shen et al., 2012 ; Rao et Gan, 2014 ; Rafie et al., 2015** les troubles métaboliques et soulager les lésions rénales (**Yonget al., 2015**).

6. Effets du HECC sur l'histologie des organes :

Nos résultats de l'examen microscopique des coupes histologiques réalisées au niveau des testicules des rats intoxiqués par le Pb-Mn est traité par HECC ont montré des tubes seminifères remplies de cellules de la lignée germinale, avec présences de cellules de sertoli, le tissu interstitiel est vascularisé et pourvu de cellules de leydig, cette amélioration peut être expliqué dans l'étude de **Sumanta et al., (2013)** qui ont trouvé que l'extrait de *Cinnamomum cassia* était efficace dans la gestion de la dysfonction sexuelle chez les rats et pourrait être responsable de la restauration de l'activité sexuelle chez les rats. HECC possède aussi des propriétés antioxydant elle augmente le pourcentage de spermatozoïdes vivants et diminue les spermatozoïdes endommager morphologiquement (**Chan et al., 2008 ; Suresh et al., 2010 ; Yüce et al., 2013**).

Dans le même contexte, les résultats histologiques au niveau rénale chez les rats intoxiqués par Pb-Mn est traité par HECC ont permis d'observer un parenchyme rénal marqué par une discrète réaction inflammatoire faite d'un infiltrat inflammatoire discret de type lymphocytaire les tubes contournés présentent une nécrose partielle, les glomérules rénaux sont indemnes.

En effet, l'étude de **Ranjit et al., 2014** illustrent qu'après l'utilisation de la cannelle une amélioration dans le tissu rénal est observée, le matériel de noyau et le cytoplasme du glomérule et la capsule de Bowman ont été restaurés efficacement, de plus **Askari et al., 2014** ont observé une réduction du niveau des transaminases chez les patients atteints de stéatose hépatique après utilisation de HECC.

D'après nos résultats, l'examen histologiques au niveau du foie des rats intoxiqués est traité a montré un parenchyme hépatique remanié par une stéatose hépatique faite de cellules hepatocytaires renfermant dans leur cytoplasme des inclusions lipidiques. L'espace interstiel est œdémateux. Des études suggèrent que le cinnamaldéhyde qui est le composant majeur de *cinnamomum cassia* possède des effets anti-inflammatoires. Le mécanisme anti-inflammatoires de cinnamaldéhyde peut-être lié à iNOS et elle est associé à l'augmentation de l'activité des enzymes antioxydants (CAT et GPx). Cinnamaldéhyde peut être utilisé comme un agent pharmacologique dans la prévention ou le traitement d'une maladie dans laquelle la formation de radicaux libres dans un facteur pathogène **Jung et al., 2012**.

CONCLUSION

Conclusion :

Le présent travail a pour but la mise en évidence des risques de l'intoxication subchronique à l'acétate de plomb et le chlorure de manganèse chez les rats Wistar, leurs effets néfastes sur l'organisme ont été évalués par plusieurs approches : biochimiques, hématologiques et histologiques. Cette étude a permis aussi de tester l'efficacité de l'administration de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* à rétablir ou non les dommages causés par ses métaux.

En outre, les différents travaux entrepris chez le rat et l'homme ont montré que le plomb est toxique même à des doses relativement faibles par contre le manganèse à des fortes doses a des effets délétères. Ces deux éléments touchent tous les compartiments de l'organisme vivant et les organes les plus vulnérables essentiellement le système hématopoïétique, rénal, hépatique et le système reproducteur.

L'analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia*, nous a permis de révéler que les composés majoritaires sont des mono terpéniques (E-cinnamaldéhyde **85.775%**, Linalol **3.707%**, Z-cinnamaldéhyde **3.22%**).

Les résultats de cette étude montrent aussi que la co-administration de Pb -Mn durant la période de gestation et lactation chez les rats entraîne une diminution très significative du poids corporel, ceci est due à ces éléments traces qui ont un effet anorexigène par une implication directe sur les différents systèmes nerveux responsable de la satiété. De même, nous avons enregistré une baisse significative dans les poids des organes : foie, reins et testicules, ce qui se traduit par une perturbation fonctionnelle.

Le dosage de la glycémie à jeun a révélé une augmentation significative du glucose dans le sang après la période d'expérimentation qui peut être due à l'effet de (Pb-Mn) qui entraîne un dysfonctionnement du métabolisme énergétique qui se manifeste par l'augmentation des niveaux de glucose.

De plus, les résultats de la plombémie et le taux du manganèse au niveau sanguin ont confirmé le passage de ces métaux dans la circulation sanguine car le sang est le carrefour de tous les trajets du plomb et de manganèse dans l'organisme.

Les résultats montrent aussi une augmentation des enzymes TGO et TGP au niveau sanguin. Cette augmentation est due à une altération du tissu hépatique et une perturbation

dans la perméabilité des membranes hépatocytaires. Ceci a été confirmé par l'étude histologique qui montre que le plomb et le manganèse causent des dommages très sévères au niveau des hépatocytes. Une nécrose partielle apparaît au niveau des hépatocytes.

Dans le même contexte, le plomb et le manganèse agissent directement sur les cellules de Leydig dans les testicules en réduisant la biosynthèse de testostérone ce qui pourrait affecter la fertilité des rats mâles. Ce qui a été confirmé par les coupes histologiques au niveau des testicules des rats intoxiqués qui montrent des anomalies qui sont accompagnées de perte de cellules germinales, les tubes seminifères atrophiques marqués par la présence exclusive de cellules de Sertoli et aussi le tissu interstitiel est dépourvu de cellules de Leydig.

La co-exposition (Pb-Mn) nous a permis d'observer une augmentation significative dans le dosage des triglycérides et le cholestérol ceci peut être due à l'influence nuisible et stressante des 2 éléments trace sur les tissus hépatiques et rénaux.

Les résultats ont montré aussi que les deux métaux ont des répercussions sur la fonction rénale chez les rats qui est traduite par une augmentation dans l'urée et la créatinine dans le plasma. Ces résultats sont en faveur d'un dysfonctionnement rénal provoqué par le Pb-Mn. Dans le même contexte, l'étude anapathologique au niveau des reins a révélé une inflammation faite de congestion active et un œdème. La toxicité rénale est caractérisée par une réduction de la filtration glomérulaire.

Par ailleurs, les effets de Pb-Mn au niveau hématopoïétique ont été également explorés. Les observations ont illustré que l'administration de Pb-Mn chez les rats provoque une diminution significative des globules rouges, VGM, leucocytes, hémoglobine comparés aux témoins. Cette diminution est due à des perturbations hématologiques partant essentiellement de l'inhibition de la production des érythrocytes, augmentation dans la destruction de l'érythrocyte et la perturbation de l'absorption de fer.

En revanche, on a remarqué que ces différentes anomalies causées par ces métaux sont corrigées par l'administration de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia*. Ce qui est traduit par son pouvoir régulateur des différents métabolismes, à ses propriétés anti-inflammatoires, à son pouvoir protecteur des membranes contre l'attaque radicalaire et à la diminution de la peroxydation des lipides et l'oxydation des protéines au niveau hépatique, rénal, testiculaire et hématopoïétique.

Cette étude a permis d'apprécier l'efficacité de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* sur la restauration de différentes fonctions physiologiques et la préservation des différents organes ciblés.

En termes de perspectives, il serait envisageable d'entreprendre un ensemble de protocoles expérimentaux plus approfondis portant sur différents volets :

Face à l'intérêt croissant porté à l'étude des radicaux libres (RLO) dans les domaines de la physiologie et la pathologie, il est nécessaire d'orienter nos recherches vers la mise au point de techniques permettant de détecter le stress oxydatif radicalaire aux niveaux des différents tissus.

Elargissement de la période du traitement par l'huile essentielle de *Cinnamomum. Cassia* pour une plus grande efficacité dans les tissus qui nécessitent une période de convalescence plus longue « exemple tissus hématopoïétique ».

Il serait nécessaire de réaliser de nouvelles expérimentations portant sur la définition des rôles de chaque constituant de l'huile essentielle de *Cinnamomum. cassia*, à rétablir les dommages induits par ces métaux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

Référence bibliographie :

1. Abdel Rahman Elgawish.Rania and Abdelrazek.Heba.M.A.**2014**.Effects of lead acetate on testicular function and caspase-3 expression with respect to the protective effect of cinnamon in albino rats Toxicology Reports 1,P:795–801.
2. Abdou.Za, Attia.Mh et Raafat.Ma .**2007**.Protective Effect Of Citric Acid And Thiol Compounds Against Cadmium And Lead,Toxicity In Experimental Animals,J Biol Chem Environ Sci; P: 481-497.
3. Adisakwattana.S, Roengsamran.S, Hsu.W.H. et Yibchok-anun.S.**2005**.Mechanisms of antihyperglycemic effect of p-methoxycinnamic acid in normal and streptozotocin-induced diabetic rats, Life Sci,78, 406-12
4. Adli1.djallal eddine.houari, kahloula1.khaled, slimani1.miloud, lahouel.zakia and belmahi.**2014**.amina, not,sci,biol, 6(2):131-137.
5. Agrawal.S.J and Srivastava.A.K.**1980**.Hematological responses in a fresh water fish to experimental manganese poisoning,Toxicology;17, P:97–100.
6. Ahmed .E, Abdel. Moneima, Mohamed .A, Dkhila.B et Saleh. Al-Quraishyb. **2011**.The Protective Effect Of Flaxseed Oil On Lead Acetate-Induced Renal Toxicity In Rats , Journal Of Hazardous Materials ;p : 250–255.
7. Ahmed.M, Shikha.Ha, Sadhu.Sk, Rahman Mt and Datta Bk. **2001**.Diuretic And Anti-Inflammatory Principle From Scoparia Dulcis. Pharmazie , p: 657-660.
8. Ait hamadouche.**2010**.Effets de l'exposition chronique au plomb sur le systeme reproducteur et l'axe hypothalamus-hypophysaire chez le rat mâle wistar,étude histologique et biochimique.
9. Almansour.Mi.**2009**.Histologicalal Terations Induced By Lead In The Testes Of The Quail Coturnix Coturnix. Res J Environ Toxicol ;3(1):24–30.
10. Amany M. Mousa, Amal A. Shehab **2015** The effect of manganese on the olfactory bulb of adult male albino rat and the role of meloxicam: A histological and immunohistochemical study Journal of Microscopy and Ultrastructure 3, 8–18

Références bibliographique

11. Anese(Agence nationale Ade sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail).2013. Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L, www.anses.fr .
12. Anetor. J.I, Akingbola. T.S, Adeniyi. F.A and Taylor. O.L. **2001**.Decrease Total And Ionized Calcium Level And Hematological Indices In Occupational Lead Exposure As Evidence Of Endocrine Disruptive Effect. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 3, 58–70.
13. Anjum.M.R, Sainath.S.B, Suneetha .Y and Reddy.P.S.**2011**.Lead acetate induced reproductive and paternal mediated developmental toxicity in rats.Article :*Ecotoxicology and Environmental Safety*.
14. Aranguren.M.M.S.**2008**.Contamination en métaux lourds des eaux de surface et des sédiments du Val demilluni (Andes Boliviennes) par des déchets miniers,Approches géochimique, minéralogique ethydrochimique, these doctarat, universite de Toulouse.
15. Askari.F, Rashidkhani.B and Hekmatdoost.A.**2014**.Cinnamon may have therapeutic benefits on lipid profile, liver enzymes, insulin resistance, and high-sensitivity C-reactive protein in nonalcoholic fatty liver disease patients,*Nutr Res*, 34(2):143–148.
16. Atsdr. **2012**.Agency for Toxic Substances and Disease Registry,Toxicological profile for Mn. U.S. Dpt. Health Human Services, Publ Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia.
17. Ayaidia.B.**2011**.Etude comparative de trois variétés d'huiles essentielles de menthe dans la région d'Ouargla, Mémoire de master en génie chimique, Université kasdi marbah ouargla.P :18-36.
18. Barbeau.A.**1984**. Manganese and extrapyramidal disorders (a critical review and tribute to Dr. George C. Cotzias),*Neurotoxicology* (5), 13-35.
19. Bardeau.F.**2009**.Les huiles essentielles, Propriétés et utilisations de l'aromathérapie,Guide (broché),P :125-180.
20. Basile.A, Sorbo.S, Conte.B, Cobianchi.R.C, Trinchella.F, Capasso.C and Carginale.V.**2012**. Toxicity, accumulation, and removal of heavy metals by three aquatic macrophytes, *Int. J. Phytoremediat.* (14) 374–387.
21. Benaraba.R.**2007**.Insulino résistance et stress oxydant dans le syndrome métabolique : Etude expérimentale des effets protecteurs de microconstituants nutritionnels (polyphénols du thé, de la cannelle et chrome III),Thèse de doctorat, Université JOSEPH FOURIER,Grenoble.

Références bibliographique

22. Bergmeyer .H.**1980**.Dietary Nitrate In Man ,Friend Or Foe Clin Chim Acta.105: 147–152.
23. Bhattacharjee.P, Banerjee.M and Giri.A.K.**2013**.Role of genomic instability in arsenic-induced carcinogenicity,A review, Environ,Int, (53) 29–40.
24. Bonilla.E and Prasad.A.L.**1984**. Effects of chronic manganese intake on the levels of biogenic amines in rat brain regions,Neurobehavioral toxicology and teratology (6), 341-344.
25. Boukhalifa.M.**2014**.Étude de l'activité antioxydante (test d'ABTS) des huiles essentielles et la pédologie haloxylonScopariumpomel (remth) de la région de naâma, mémoire de master en production et amélioration végétal, Université Abou BakrBelkaid-Tlemcen.P:22-30.
26. Brad A. Racette, M.D.,¹ Michael Aschner, PhD,² Tomas R. Guilarte, PhD,³ Ulrike Dydak, PhD,⁴ Susan R. Criswell, M.D.,¹ and Wei Zheng, PhD. 2012 Pathophysiology of Manganese-Associated Neurotoxicity Neurotoxicology. Aug; 33(4): 881–886.
27. Bssaibis.F, Gmir.N et Meziane.M.**2009**.Activité antibactérienne de Dittrichia viscosa (L.) W, Greuter,Rev, Microbiol,Ind,San et Environn, 3(1), 44- 55.
28. Burt.S.**2004**.Essential oils:their antibacterial properties and potential applications in foods – a review,Int,J,Food Microbiol.(94),P:223–253.
29. Chan.S, Li S and Kwok C.**2008**.Antioxidant activity of Chinese medicinal herbs. Pharm Biol;46,P:587-595.
30. Chandra.S.V.1971.Cellular changes induced by manganese in the rat testis–preliminary results. Acta Pharmacol,Toxicol,29,P:75–80.
31. Charles. Vorhees , Devon . Graham , Robyn.Amos-Kroohs , Amanda. Braun , Curtis . Grace , Tori. Schaefer , Matthew. Skelton , Keith.Erikson , Michael.Aschner and Michael.Williams.**2014**.Effects of developmental manganese stress and the combination of both on monoamines, growth and corticosterone,Toxicologie reports.
32. Chen.L, Yang.X, Jiao.H and Zhao.B.**2002**.Tea Catechins Protect Against Lead-Induced Cytotoxicity, Lipid Peroxidation, And Membrane Fluidity In Hepg Cells,Toxicol Sci. 69 (1):149-56.
33. Cheng.J, Fu.J.L and Zhou.Z.C. Année.The inhibitory effects of manganese on steroidogenesis in rat primary Leydig cells by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) pr tein expression,Toxicology, vol. 187, pp. 139-48.

Références bibliographique

34. Chichovska.M and Anguelov.A.**2006**.Study Of The Influence Of L-Lysine And Zinc Administration During Exposure To Lead And Ethanol In Rats. *Veterinarski Arjuv*, 76: 65-73. Herman.Ds and Geraldine.Tv. **2009**. Influence Of Minerals On Lead-Induced Alterations In Liver Function In Rats Exposed To Long-Term Lead Exposure,*J Hazard Mater*, 166 (2-3): 1410-4.
35. Chou.S.T, Chang.W.L, Chang.C.T, Hsu.S .L, Lin.Y.C and Shih.Y.**2013**.Cinnamomum cassia Essential Oil Inhibits α -MSH-Induced Melanin Production and Oxidative Stress in Murine B16 Melanoma Cells, *Int. J. Mol. Sci*, 14, 19186-19201.
36. Chou.S.T, Chang.W.L, Chang.C.T, Hsu.S.L, Lin.Y.C and Shih.Y.**2013**.Cinnamomum cassia Essential Oil Inhibits α -MSH-Induced Melanin Production and Oxidative Stress in Murine B16 Melanoma Cells, *Int.J. Mol. Sci*, 14, P:19186-19201.
37. Claus Henn.B, Schnaas.L and Ettinger.S.**2012**. *Environ,Health Perspect*,120 (1), 126–131.
38. Claus.Henn, Ettinger.S and Schwartz.J.**2010**. *Epidemiology* 21 (4), 433–439.
39. Cory–Slechta.D.A, Garcia-Osuna.M, Greenamyre.JT.**1997**.Lead-induced changes in NMDA receptor complex binding: correlations with learning accuracy and with sensitivity to learning impairments caused by MK-801 and NMDA administration. *Behav Brain Res* ,(85),P:161-174.
40. Cotzias.G.C.**1958**. Manganese in health and disease,*Physiological reviews* (38), 503-532.
41. Crossgrove.J and Zheng.W.**2004**.Manganese toxicity upon overexposure,*NMR Biomed* ;17,P :544–553.
42. Cui.Y, Zhu.R Zhai.Y, Huang.Y and Qiu.J.Liang.**2015**.Exposure to metal mixtures and human health impacts in a contaminated area in Nanning, China, *Environ,Int*, (31) 784–790.
43. Dadoune.Jp.**2006**.Processus Fondamentaux Lies A L'évolution Des Cellules Germinales Mâles,Nouvelle Approche Des Anomalies De La Spermatogenèse,Mt *Médecine De Reproduction*, 8 (2) : 85-98.
44. Dewanjee.S, Das.A.K, Sahu.R and Gangopadhyay.M.**2009**.Antidiabetic Activity Of Diospyros Peregrina Fruit,Effect On Hyperglycemia, Hyperlipidemia And Augmented Oxidative Stress In Experimental Type 2 Diabetes, *Food Chem.Toxicol* :47, 2679–2685.
45. Diallo.W, Diasse-Sarr.A, Diop.L, Mahieu.B, Biesemans.M, Willem.R, Kociok-Kohn.G and Molloy.K.C.**2009**.*Sci.Study.Res*.(3), P:207–212.

Références bibliographique

46. Djebbar .M.**2013**.Argile de Maghnia : purification et adsorption des polluants. Thèse de doctorat en chimie. Faculté des Sciences. Université d’Oran.
47. Djilani.A and Dicko.A.**2012**.The therapeutic benefits of essential oils,In:Bouayed, J., Bohn, T. (Eds.), Nutrition, Well-being and Health,InTech, Croatia, p:155–178.
48. Dolci.G.S, Dias.V.T, Roversi.K, Roversi.K, Pase.C.S, Segat.H.J, Teixeira.A.M, Benvegnu. D.M, Trevizol.F, Barcelos.R.C.S, Riffel.A.P.K, Nunes.M.A.G, Dressler.V.L, Flores.E.M.M, Baldisserotto.B and Buerger.M.E.**2013**.Moderate hypoxia is able to minimize the manganese-induced toxicity in tissues of silver catfish (Rhamdia quelen),Ecotoxicol,Environ,Saf.
49. Dorman.D.C, Struve.M.F, Gross.E.A.**2005**. Respir,Res,(6), 121–131
50. Dorman.D.C, Struve.M.F, James.R.A, Marshall.M.W, Parkinson.C.U, Wong.B.A.**2001**. Influence of particle solubility on the delivery of inhaled manganese to the rat brain: manganese sulfate and manganese tetroxide pharmacokinetics following repeated (14-day) exposure. Toxicol. Appl. Pharmacol ;170, 79–87. E,**1992**. Receptor alterations in manganese intoxicated monkeys. Arch.Toxicol. 66, 359 – 364.
51. Dorman.Dc, Mcelveen.Am, Marshall.Mw, Parkinson.Cu, Arden.James .R, Struve.Mf Et Al Maternal.Fetal.**2005**.Distribution Of Manganese In The Rat Following Inhalation Exposure To Manganese Sulfate,Neurotoxicology ;(26):625–32.
52. Dugoua.J, Seely.D and Perri.D.**2007**.From type 2 diabetes to antioxidant activity: a systematic review of the safety and efficacy of common and cassia cinnamon bark,Can,J,Physiol Pharmacol;(85),P:837-847.
53. Edwards.M, Triantafyllidou.S and Best.D.**2009** Elevated Blood Lead In Young Children Due To Lead-Contaminated Drinking Water,Washington,Dc :2001–2004.Enviro Sci Technol;43(5):1618–23.
54. Ehrlich.R, Robins.T, Jordaan.E, Miller.S, Mbuli.S, Selby. P, Wynchank.S, Cantrell.A, De Broe.M, D’haese. P, Todd. A and Landrigan.P.**1998** .Lead Absorption And Renal Dysfunction In A South African Battery Factory, Occup, Environ, Med.55:453–460.
55. El Haib.A.**2011**.Valorisation de terpènes naturels issus de plantes marocaines par transformations catalytiques, Thèse de doctorat en chimie organique et catalyse, Université Toulouse - Paul Sabatier.P :6-25.
56. El Kettani.S et Azzouzi Em.**2009**. Prévalence De l’anémie Chez Une Popu-Lation Rurale Utilisant Les Eaux Usees A Des Fins Agricoles (Settat, Maroc).Biomatec Echo | Volume 3 | Number 6 | pp. 31 – 38 |.

Références bibliographique

57. El-Sayed.Ys and El-Neweshyms.2009.Impactof Lead Toxicityonmale Rat Reproductionat “Hormonal And Histopathological Levels”,Toxicollett ,189(Suppl.1):S219–20.
58. Erikson. K. M, Dorman.D. C, Lash.L.H, and Aschner, M.2005.Persistent alterations in biomarkers of oxidative stress resulting from combined in utero and neonatal manganese inhalation,Biological trace element research (104), 151-163.
59. Erikson.K. M, John.C. E, Jones. S. R and Aschner.M.2005.Manganese accumulation in striatum of mice exposed to toxic doses is dependent upon a functional dopamine transporter, Environmental toxicology and pharmacology (20),390-394.
60. Erikson.K.M and Aschner.M.2006. Increased manganese uptake by primary astrocyte cultures with altered iron status is mediated primarily by divalent metal transporter,Neurotoxicology (27), 125-130.
61. Erikson.K.M, Dorman.D.C, Lash.L.H and Aschner.M.2005.Persistent alterations in biomarkers of oxidative stress resulting from combined in utero and neonatal manganese inhalation. Biological trace element research (104), 151-163.
62. Esam.A Eweis1, Hossam S El-Beltagi , Yasmin E Abdel-Mobdy1thylambal R and Saroja Pm. 2004. Effect Of Lead Acetate Toxicity On Experimental Male Albino Rat Nabil M Ibrahim1, Therapeutic Efficacy Of Lipoic Acid In Combination With Dimercaptosuccinic Acid Against Leadinduced Renal Tubular Defects And On Isolated Brush-Border Enzyme Activities. Chem Biol. 147: 259–271.
63. Fabrice.B.2009.Les huiles essentielles , Propriétés et utilisations de l'aromathérapie. Guide (broché),P :125-180.
64. Fathallah .S, Medhioub.M.N and Kraiem.M.M .2013.Combined Toxicity of lead and cadmium on embryogenesis and early larval stages of the European clam *Ruditapes decussatus*, Environ,Eng, Sci,(30) 357–364.
65. Feki-Tounsi.M, Olmedo.P, Gil.F, Khlifi.R, Mhiri.M.N, Rebai.A and Hamza-Chaffai.A.2013 .Cadmium in blood of Tunisian men and risk of bladder cancer,interactions with arsenic exposure and smoking, Environ,Sci,Pollut,Res,(20) 7204–7213.
66. Feksa.L.R, Oliveira.E, Trombini.T, Luchese.M, Bisi.S, Linden.R, Berlese.D.B, Rojas.D.B, Andrade.R.B, Schuck.P.F, Lacerda.L.M, Wajner.M, Wannmacher.C.M and Emanuelli. T.2012.Pyruvate Kinase Activity And 6-Aminolevulinic Acid Dehydratase Activity As Biomarkers Of Toxicity In Workers Exposed To Lead. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 63, 453–460.

Références bibliographique

67. Ferreyra .H, Romano.M, Beldomenico.P, Caselli,A, Correa,A and Uhart.M.2014.Lead gunshot pellet ingestion and tissue lead levels in wild ducks from Argentine hunting hotspots, *Ecotoxicology and Environmental Safety* 103,74–81.
68. Ferri.R, Donna.F and Smith.D.R.2012. *J,Environ, Protect.* 3, 374–385
69. Fillion.M,Blais.J.M,Yumvihoze.E,Nakajima,M,Workmanb.P,Osborne .G and Chana.H.M .2014. Identification of environmental sources of lead exposure in Nunavut (Canada) using stable isotope analyses. *Environment International* 71 63–73.
70. Gad.C.S.and.Pham.T.2014.*Encyclopedia_of_toxicology,Third,Edition,Editor-in-chief:Wexler.Ph,volume:3,p:63.*
71. Garnier.R, Langrand.J et Carré.N.2013.Effets du plomb sur la santé, lorsque la plombémie est inférieure à 100 µg/L, Centre Antipoison de Paris. *Cire Ile-de-France-Champagne-Ardenne.*
72. Garnier.R.2014.Effets associés aux plombémies faibles. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.EMC-Toxicol Pathol. 2:67–88.
73. Gartner .Lp and Hiatt. Jl.2001.Respiratory System. In Gartner Lp Hiatt Jl, Editors, *Color Textbook Of Histology*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, P. 343–64.
74. Gavin.C.E, Gunter.K.K and Gunter.T.E.1990.Manganese and calcium efflux kinetics in brain mitochondria,Relevance to manganese toxicity,*Biochem,J*,(266), P:329–334.
75. Ge.H, Liu.S, Su.B and Qin.T.2014.Predicting synergistic toxicity of heavy metals and ionic liquids on photobacterium Q67, *J,Hazard, Mater*, (268) 77–83.
76. Gill.Js, Tewan.H, Pande.J, Lal .S. 1991. In Vivo Tissue Enzyme Activities In The Rosy Barb Experimentally Exposed To Lead. *Bull Environ Contam Toxicol* ,47:939–46.
77. Glenn.S.B, Stewart.W.F, Links.J.M, Todd.A.C and Schwartz.B.S.2003.The Longitudinal Association Of Lead With Blood Pressure,*Epidemiology* ,14:30–36.
78. Goering.P.L.1993. Lead–protein interactions as a basis for lead toxicity. *Neurotoxicology* 14 (2–3), 45–60.
79. Gollenberg.A.L, Hediger.M.L, Lee. P.A, Himes. J.H and Louis .G.M.B.2010.Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal US girls, *Environ. Health Perspect.* (118) 1782.
80. Golub.M. S, Hogrefe.C.E, Germann.S.L, Tran.T.T, Beard.J.L, Crinella.F. M and Lonnerdal.B. 2005. Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed cow's

Références bibliographique

- milk formula, soy formula, or soy formula with added manganese. *Neurotoxicology and teratology*(27), 615-627.
- 81.** Golub.M.S, Hogrefe.C. E, Germann.S.L, Tran,T.T, Beard.J.L, Crinella.F. M and Lonnerdal. B. **2005**. Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed cow's milk formula, soy formula, or soy formula with added manganese ,*Neurotoxicology and teratology* (27), 615-627.
- 82.** Goullé.J.-P, Saussereau.E, Lacroix.C and Guerbet.M .**2012**. *Traité de toxicologie médico-judiciaire* .Re : Chapitre 24 ;Les Métaux .P :733-756 .
- 83.** Goullé.J.P, Saussereau.E, Lacroix.C, and Guerbet.M.**2012**.*Toxicologie et pharmacologie médico-légales*.Paris : Elsevier ; **1998**. p. 189–232
- 84.** Gowder.S.J. and Devaraj.H.**2006**.Effect of the food flavour cinnamaldehyde on the anti-oxidant status of rat kidney, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 99, P :379-82.
- 85.** Grandjean.Philippe and Katherine.T.Herz.**2015**.Trace elements as paradigms of developmental neurotoxicants:Lead, methylmercury and arsenic *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*,(31) 130–134.
- 86.** Grizzo.L.T and Cordellini.S.**2008**.perinatal lead exposure affects nitric oxide and cyclooxygenase pathways in aorta of weaned rats. *Toxicol,Sci*,103:207–214.
- 87.** Guilherme.Bresciani, Ivana.Beatrice , Mânica.da Cruz and Javier.González-Gallego.**2015**. Manganese Superoxide Dismutase and Oxidative Stress Modulation *Advances in Clinical Chemistry Volume 68, Pages :87–130*.
- 88.** Gunnar.f,Nordberg.Bruce. Fowler and Monica Nordberg-handbook on the toxicology of métaux,Founth Edition-Academic,Press,P:369.
- 89.** Gupta. K, Murthy.C and Chandra. V. **1980**. Neuromelanin in manganese-exposed primates,*Toxicology letters* (6), 17-20.
- 90.** Gupta.A.D, Das.S.N, Dhundasi.S.A and Das.K.K.**2008**.Effect of garlic(*Allium sativum*) on heavy metal (Nickel II and ChromiumVI) induced alteration of serum lipid profile in male albino rats, *Int,J,Environ,Res,Public Health*,(5),P: 147–151.
- 91.** Gurer.H, Ozgunes.H, Neal.R, Spitz.D.R and Ercal.N .**1998**.Antioxidant effects of n-acetylcysteine and succimer in red blood cells from lead-exposed rats,*Toxicology* :128 (3), 181–189.
- 92.** Halder.S, Mehta.A. K, Kar.R, Mustafa.M, Mediratta.P. K and Sharma.K.K.**2011**.Clove oil reverses learning and memory deficits in scopolamine-treated mice. *Planta Medica* ;77(8), 830–4.

Références bibliographique

93. Hamir.An and Sullivan.nd.**2008**.Extra-neural lesions in experimental lead toxicosis of dogs, *J Small Animal Pract*;24(7):437–44.
94. Happiette.L.**2010**.le saturnisme d'hier et d'aujourd'hui. Thèse de doctorat en médecine. Université Paris Vii Denis Diderot.
95. Haschek.W.M, Walling.M.A and Rousseaux.C.**2010**. *Fundamental of Toxicology Pathology Academic Press, San Diego, California.*
96. Hatano.S.**1983**. Erythrocyte manganese concentration in healthy Japanese children, adults, and the elderly, and in cord blood,*Am,J,Clin,Nutr* (37), 457–460.
97. Hernandez.L.R.**2005**.Substitution de solvants et matières actives de synthèse par un combiné «solvant/actif » d'origine végétale, Thèse de doctorat en agro ressources, Institut National Polytechnique, Toulouse.
98. Herndon.E.M, Jin.L and Brantley.S.L. **2011**. *Environ,SciTechn* 01 45 (1), 241–247.
99. Holdcraft.Rw and Braun.Re.**2004**.Hormonal regulation of spermatogenesis,*Int J Androl* ; 27: 335-42.
100. Horváth et al., **2012**. Ainsi Fordahl et al.,**2012**
101. Huang.C.C, Chu.N.S, Lu.C.S, Wang.J.D, Tsai.J.L, Tzeng.J.L, Wolters.E.C and Calne.D.B. **1989**.Chronic manganese intoxication,*Arch,Neurol*,(46),P:1104–1106.
102. Huang.Z, Pan.P, Wu.J, Han.Q and Chen.Heavy.2014.metals in vegetables and the health risk to population in Zhejiang, China, *Food Control* (36) 248–252.
103. Hussain.A.I, Anwar.F, Hussain.Sherazi.S.T and Przybylski.R.**2008**.Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of basil (*Ocimum basilicum*) essential oils depends on seasonal variations,*Food Chem*;108,P:986–995.
104. Ihsanullah.Daur.**2013**.Chemical composition of selected Saudi medicinal plants,*Arabian Journal of Chemistry*.
105. Imam.Z and Chandra.S.V.**1975**.Histochemical alterations in rabbit testis produced by manganese chloride,*Toxicol,Appl,Pharm* ;32 (3), 534–544.
106. Indravathi.G, Kiran.Kumari and Bhuvaneswari.Devi.**2014**.Manganese Induced Hematological Alterations in Albino Rats: Reversal Effect of Alpha- Tocopherol *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*;Vol. 3, Issue 7.
107. Iregren.A.**1990**. Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese,*Neurotoxicology and teratology* (12), 673-675.

Références bibliographique

- 108.** Jana.K, Jana.S and Samanta.P.K.**2006**.Effects of chronic exposure to sodium arsenite on hypothalamo-pituitary-testicular activities in adult rats: possible anestrogenic mode of action," *Reprod. Biol. Endocrinol*, vol. 4.
- 109.** Jarrar.Bashir.M and Noory.T.Taib.**2012**. Histological and histochemical alterations in the liver induced by lead chronic toxicity, *Saudi Journal of Biological Sciences* (19), 203–210 .
- 110.** Jianping.Zhanga, Hua.Caob, Ying.Zhangb, Yuanyuan.Zhanga, Juanjuan.Maa, Jiangyan. Wangc,Yonggang.Gaoa, Xuan.Zhanga, Fenghua.Zhangd and Li .Chua.**2013**. Nephroprotective effect of calcium channel blockers against toxicity of lead exposure in mice. *Toxicology Letters* ,(218) 273– 280.
- 111.** Johar.D, Roth.J.C, Bay.G.H, Walker.J.N and Krocza.T.J, Los.M.**2004**.Inflammatory response, reactive oxygen species, programmed (necrotic-like and apoptotic) cell death and cancer, *Rocz, Akad, Med, Bialymst* : 49, 31–39.
- 112.** Jouault.S.**2012**.La qualité des huiles essentielles et son influence sur leur efficacité et sur leur toxicite,Thèse de doctorat en pharmacie, Université de lorraine.P :17-30.
- 113.** Jung-Chun.Liao, Jeng-Shyan.Deng, Chuan-Sung.Chiu, Wen-ChiHou, Shyh-ShyunHuang, Pei-HsinShie, and Guang-Jhong.Huang.**2012**. Anti-Inflammatory Activities of Cinnamomum cassia Constituents In Vitro and In Vivo Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,Article ID 429320,12 :pages doi:10.1155/2012/429320.
- 114.** Junji.Akai and Anawar.HossainMd.**2013**.Mineralogical approach in elucidation of contamination mechanism for toxic trace elements in the environment: Special reference to arsenic contamination in groundwater *Physics and Chemistry of the Earth* 58–60, 2–12.
- 115.** Kahloula.K.**2010**. Effets De l'exposition Chronique Au Plomb Pendant La Période De La Gestation Et Lactation Sur Les Fonctions Neurocomportementales Chez Les Jeunes Rats Wistar. Impact Sur Les Récepteurs Glutamatergiques.These De Doctorat En Biologie. Université D'oran Es-Sénia.Faculté Des Sciences.P :170.
- 116.** Kaludin.I and Ganovski.K.**1981**.Manganese and zinc absorption in juvenile, sexually mature and pregnant animals,*Vet,Med,Nauk*.(18),64–69.
- 117.** Karmakar.N, Saxena.R and Anand.S.**1986**.Histopathological changes induced in rat tissues by oral intake of lead acetate, *environ,Res.* (41) 23–28.
- 118.** Kim.S.H, Hyun.S.H. And Choung.S.Y.**2006**. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice, *J Ethnopharmacol*, 104, 119-23.

Références bibliographique

119. Kirchgessner.M.**1982**.Changes in absorption of manganese during gravidity and lactation,Ann, Nutr,Metab,(26),83–89.
120. Koedrith .p,Kim.H, Weon.H.J and Seo.Y.R.**2013**.Toxicogenomic approaches for understanding molecular mechanisms of heavy metal mutagenicity and carcinogenicity, Int ,J, Hyg,Environ,Health:(216)P : 587–598.
121. Kojima.M, Sekikawa.K, Nemoto.K and Degawa.M.**2005**.Tumor necrosis factor-aindependent down regulation of hepatic cholesterol 7a-hydroxylase gene in mice Treated With Lead Nitrate.Toxicol. Sci. 87, 537–542.
122. Kontur.P. J and Fechter.L.D.**1985**.Brain manganese, catecholamine turnover, and the development of startle in rats prenatally exposed to manganese,Teratology (32), 1-11.
123. Kpodekon.T.M, Boko.C.K, Mainil.J.G, Farougou.F, Sessou.Ph, Yehouenou.B, Gbenou.J, Duprez.N.J, Marjorie and Bardiau.**2013**. Composition chimique et test d'efficacité in vitro des huiles essentielles extraites de feuilles fraîches du basilic commun (*Ocimum basilicum*) et du basilic tropical(*Ocimum gratissimum*) sur *Salmonella enterica* sérotype Oakland et *Salmonella enterica* sérotype Legon. J. Soc. Ouest-Afr. Chim. 035 ; 41 - 48.(Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie).
124. Krachler.M.**1999**.Trace element transfer from the mother to the newborn ,investigations on triplets of colostrum, maternal and umbilical cord sera,Eur,J,Clin ;Nutr,53, 486–494.
125. Krishnamoorthy.B, Zachariah.T.J, Rema.J, et Mathew.A.P.**1999**.Evaluation of selected Chinese cassia (*Cinnamomum cassia* Blume) accessions for chemical quality, Journal of spesces and aromatic crops, (8) ,P: 193-195.
126. Kumar .U and Prakash .V.**2012**.Comparative analysis of antioxidant activity and phytochemical screening of some indian medicinal plants, Int J Pharm Pharm Sci ,4(3),P: 291-295.
127. Lai.C, Minski.J, Chan.W, Leung. K and Lim.L.**1999**.Manganese mineral interactions in brain. Neurotoxicology (20), 433-444.
128. Lai.P.K. et Roy.J.**2004**.Antimicrobial and chemopreventive properties of herbs and spices, Curr Med Chem, 11, P :1451-60.
129. Lakkal.F.Z.**2012**.L'évaluation de l'effet prophylactique de l'huile essentielle de *Syzygium aromaticum* sur les rats wistar intoxiqués par le plomb. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'ingénieur d'état en biologie, Option : Contrôle de la qualité et analyses.

Références bibliographique

- 130.** Lal.S, Gupta.S. K and Chandra.S.V. **1980.** The effect of manganese administration, alone or combined with zinc, mercury and cadmium, on the tissue levels of these elements in rats. *Toxicology letters* (5), 203-206.
- 131.** Le.T.H, Lim.E.S, Hong.N.H, Lee.S.K, Shim.Y.S, Hwang.J.R, Kim.Y.H and Min.J.**2013.** Proteomic analysis in *Daphnia magna* exposed to As(III), As(V) and Cd heavy metals and their binary mixtures for screening potential biomarkers, *Chemosphere* ,(93) 2341–2348.
- 132.** Lebda et al., **2012** ; Racette et al., **2012**).
- 133.** Lebda, M.A., El-Neweshy, M.S., El-Sayed, Y.S., 2012. Neurohepatic toxicity of subacute manganese chloride exposure and potential chemoprotective effects of lycopene. *Neurotoxicology* 33, 98–104.
- 134.** Lee.B.K and Kim.Y.**2011.**Relationship between blood manganese and blood pressure in the Korean general population according to KNHANES 2008 ,*Environ,Res*,111,797–803.
- 135.** Lee.J.S, Choi.M.S,Jeon.S.M, Jeong.T.S, Park.Y.B, Lee.M.K. and Bok.S.H.2001.Lipid-lowering and antioxidative activities of 3,4-di(OH)-cinnamate and 3,4di(OH)-hydrocinnamate in cholesterol-fed rats, *Clin Chim Acta* 314, 221-9.
- 136.** Li.S, Wang.C, Peng. X et Wu. X.**2013.**Effects of Aqueous Extracts and Essential Oil from *Cinnamomum cassia* on Rat Colonic Mucosal Morphology and Bacteroidales, *Journal of Food and Nutrition Research*, 1(2), 7–12.
- 137.** Lin.J.L, Tan.D.H, Ho.H.H and Yu .C.C.**2001.**Environmental lead exposure and progressive in korean lead workers, *Environ-Health Percept*: 113 - 36.
- 138.** Lin.J.L, Tan.D.H, Ho.H.H and Yu .C.C.**2002.**Environmental lead exposure and urate excretion in the general population.*am.j.med* ,113-563.
- 139.** Lin.J.L, Yeh.K.H, Tseng.H.C, Chen.W.Y, Lai.H.H and Lin.Y.C.**1993.**Urinary N-Acetylglucosaminidase Excretion And Environmental Lead Exposer ,*Green Cross Health Service In Korean Lead Workers,Occup,Environ,Med*: 60 - 551.
- 140.** Linsheng.W, Yafang.Z and Boquan.J.**2013.**Comparison of Microwave-assisted Hydrodistillation with the Traditional Hydrodistillation Method in the Extraction of Essential Oils from Dwarfed *Cinnamomum Camphora* var ,*Linaolifera Fujita* Leaves and Twigs, *J ,Adv. J,Food Sci,Technol*, 5(11): 1436-1442.
- 141.** Liu.C, Mab.J and Sun.Y.**2011.**Protective role of puerarin on lead-induced alterations of the hepatic glutathione antioxidant system and hyperlipidemia in rats,*food chem,toxicol* :49, 3119–3127.

Références bibliographique

- 142.** Lombardi.M.E, Ladman.B.S, Alphin.R.L and Benson.E.R.**2008**.inactivation of avian influenza virus using common detergents and chemicals. *avian dis.* 52, 118–123.
- 143.** Lown.B.A, Morganti.J.B, D'Agostino.R, Stineman. C. H and Massaro.E. J.**1984**. Effects on the postnatal development of the mouse of preconception, postconception and/or suckling exposure to manganese via maternal inhalation exposure to MnO₂ dust,*Neurotoxicology* (5), 119-129.
- 144.** M. Kojima, K. Sekikawa, K. Nemoto, M. Degawa, Tumor Necrosis Factor- α independent
- 145.** Mahan.K. I, Foderaro.T. A, Garza.T. L, Martinez.R. M, Maroney.G. A, Trivisonno.M. R and Willging.E.M.**1987**. Microwave digestion techniques in the sequential extraction of calcium, iron, chromium, manganese, lead, and zinc in sediments. *Analytical chemistry*(59), 938-945.
- 146.** Maheshwari.R.K, Chauhan.A.K, GUPTA.A and SHARMA.S.**2013**.Cinnamon an imperative spice for human comfort, *IJPRBS*, 2(5),P:131-145.
- 147.** Mahoney.J.P and Small.W.J.**1968**.Studies on manganese.3.The biological half-life of radiomanganese in man and factors which affect this half-life, *J,Clin. Invest.* 47, 643–653.
- 148.** Malcom.D.**1970**.the effects of lead on the kidney,*Trans,Soc Occup,Med*,20:50-53.
- 149.** Manach. Cand Donovan.JL.**2004**.Pharmacokinetics and metabolism of dietary flavonoids in humans,*Free Radic,Res*;38(8):771-85.
- 150.** Marcelo.Farina, Daiana.Silva.Avila, João.Batista , Teixeira.Rocha and Michael.AschnerMetals.**2013**.Oxidative stress and neurodegeneration:A focus on iron, manganese and mercury*Neurochemistry International* :(62) 575–594
- 151.** Marques.M, Millás.I, Jiménez.A, García-Colis.E and Rodrigues-Feo.J.A.**2001**.Alteration of the soluble guanylate cyclase system in the vascular wall of lead induced hypertension in rats, *j,am,soc,nephrol*,(12):2594–2600.
- 152.** Martin.J.A, Brooks.D.A, Prieto.L, Gonzalez.R, Torrado.A, Rojo.I, Lopez de Uralde.B, Lamas.C, Ferritto.R, Dolore and Martin-Ortega.M.**2005**.2Alkoxydihydrocinnamates as PPAR agonists,Activity modulation by the incorporation of phenoxy substituents, *Bioorg Med Chem Lett*, 15, 51-5.
- 153.** Mayer.F.**2012**.Utilisations thérapeutiques des huiles essentielles: étude de cas en maison de retraite, Thèse de doctorat en pharmacie, Université de lorraine.P :10-31.

Références bibliographique

- 154.** Mehana.E.E, Abdel Raheim.M.A, Meki.B and Khalid Majid.Fazili., **2012.**Ameliorated Effects Of Green Tea Extract On Lead Induced Liver Toxicity In Rats.Experimental And Toxicologic Pathology :(64)291–295
- 155.** Mena.I, Marin.O, Fuenzalida.S and Cotzias.G.C.**1967.**Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover,Neurology (17), 128-136.
- 156.** Mergler.D and Baldwin.M.**1997.** Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: an update,Environmental research(73), 92-100.
- 157.** Michaux.P, Boiteau.H.L and Tolot.**1971.**Valeur et limite de dépistage clinique et biologique en pathologie industrielle,Arch. Mal. Prof, (32): 1-2 ,56-66
- 158.** Millet.F.**2013.** Le grand guide des huiles essentielles,Paris: Edition Marabout,479p.
- 159.** Milne, D.B.**1990.** Manganese content of the cellular components of blood,Clin,Chem,36, 450–452.
- 160.** Ming-Song.Tsai, Kai-Wei.Liao, Chia-Huang.Chang, Ling-Chu.Chien, I-Fang.Mao, Yen-An. Tsai and Mei-Lien.Chen.**2015.**The critical fetal stage for maternal manganese exposure Environmental Research,(137)215–221
- 161.** Ming-Song.Tsai, Kai-Wei.Liao, Chia-Huang.Chang, Ling-Chu.Chien, I-Fang.Mao.f, Yen-An Tsai and Mei-Lien Chen.**2015.**The critical fetal stage for maternal manganese exposure Environmental Research ,(137) 215–221.
- 162.** Miwa.O, Takao, Yoko.K, Noburu.M and Kunitoshi.M.**2004.**Possible mechanisms underlying the testicular toxicity of oxfendazole in rats. Toxicol. Pathol. 32 (1),P :1–8.
- 163.** Modesto.Dos , Santos .V, Da Costa.Arruda, De Farias.Polcheira, Da Silva.De Souza, Rodrigues Oliveira Santos and Santos Corrêa.Da Costa.**2013.**Acute hepatitis due to infectious mononucleosis in a 21-year-old-man,Rev. Méd.Chil,141, 917–921.
- 164.** Molina .M.R, Phattananudee.S, Kim.J, Thompson.K, Wessling-Resnick.M, Maher.T.J and Brain .J.D.**2011.**Ingestion of Mn and Pb by rats during and after pregnancy alters iron metabolism and behavior in offspring, Neurotoxicology,(32)413–422.
- 165.** Mostafaloua.B, Maryam.Baerib, Haji Bahadarb.C,Mohammad.Soltany-Rezaee-Radb, Mahdi .Gholamib et Mohammad Abdollahib.**2015.**molecular mechanisms involved in lead induceddisruption of hepatic and pancreatic glucosemetabolismsara,environmental toxicology and pharmacology,39 (2015) 16–26.
- 166.** Mousa.Amany.M and Shehab.Amal.A.**2015.**The effect of manganese on the olfactory bulb of adult male albino rat and the role of meloxicam: A histological and immunohisto-chemical study Journal of Microscopy and Ultrastructure (3),P:8–18.

Références bibliographique

- 167.** Moussa Sa, Bashandy Sa. **2008.** Biophysical and biochemical changes in the blood of rats exposed to lead toxicity, *Rom J Biophys*;18(2):123–33.
- 168.** Mudipalli.A. **2007.** Lead hepatotoxicity and potential health effects, *ind,j,med,res* ;126,518–527.
- 169.** Murth.R.C, Srivastava.R.S, Gupta.S.K and Chandra.S.V. **1980.** Manganese induced testicular changes in monkeys, *Exp,Path* ;(18), P:24–224.
- 170.** Nachtman.J. P, Tubben.R. E and Commissaris.R. L. **1986.** Behavioral effects of chronic manganese administration in rats: locomotor activity studies, *Neurobehavioral toxicology and teratology* (8), 711-715.
- 171.** Navarro-Moreno.L.A, Quintanar-Escorza.M.A, González.B, Mondragón.A, Cerbón-Solorzáno.J, Valdés.A and Calderón-Salinas.A. **2009.** Effects of lead intoxication on intercellular junctions and biochemical alterations of the renal proximal tubule cells. *toxicology in vitro.*(23) 1298–1304.
- 172.** Newairy A.S.A and Abdou H.M. **2009.** Protective role of flax lignans against lead acetate induced oxidative damage and hyperlipidemia in rats, *Food Chem, Toxicol* :47, 813–818.
- 173.** Newland.M. C and Weiss.B. **1992.** Persistent effects of manganese on effortful responding and their relationship to manganese accumulation in the primate globus pallidus, *Toxicology and applied pharmacology* (113), 87-97.
- 174.** Ni.Y, Petre.C, Bosmans.H, Miao.Y, Grant.D, Baert.A.L and Marchal.G. **1997.** Comparison of manganese biodistribution and MR contrast enhancement in rats after intravenous injection of MnDPDP and MnCl₂. *Acta Radiol* (38), 700-707.
- 175.** Nicole.M.R, DeWolf,S and Carneiro.B. **2015.** Evaluation of the developmental toxicity of lead in the Danio rerio body, Department of Biology, Sacred Heart University, Fairfield CT, United States, journal homepage: www.elsevier.com/locate/aquatox, *Aquatic Toxicology*.
- 176.** Nkwenkeu.S.F, Kennedy.G, Philippe.S and Zayed.J. **2002.** Oral manganese intake estimated with dietary records and with direct chemical analysis, *The Science of the total environment* (287), 147-153.
- 177.** Oladipo Ademuyiwaa.B, Rakhi Agarwal.A, Ramesh Chandraa and Jai Raj Beharia. **2009.** Lead-induced phospholipidosis and cholesterologenesis in rat tissues, *Chemico-Biological Interactions* :(179)314–320.

Références bibliographique

- 178.** Olmedo.P, Pla.A, Hernández.A, Barbier.F, Ayouni.L and Gil.F.**2013.**Determination of toxic elements (mercury cadmium, lead, tin and arsenic) in fish and shellfish samples. Risk assessment for the consumers, *Environ. Int.* (59) 63–72.
- 179.** Oualdali.O.**2012.**l'étude de l'effet des pectines de carottes sur les marqueurs hématologique, hépatique et rénales d'intoxication au plomb chez le rat wistar. Thèse de Doctorat en biochimie, Faculté des sciences. Université d'Oran.
- 180.** Oulhote.Y.**2012.**Contribution de l'environnement résidentiel à l'exposition au plomb des enfants de 6 mois à 6 ans en France,2008-2009,Thèse de doctorat en biologie, L'université de Lorraine.
- 181.** P.J, Lee B.K.**2005.**Associations among lead dose biomarkers, uric acid, and renal function renal insufficiency ,*arch,intern,med*: 161 - 264.
- 182.** Pappas.B. A, Zhang.D, Davidson.C.M, Crowder.T, Park.G.A and Fortin.T.**1997.**Perinatal manganese exposure: behavioral, neurochemical, and histopathological effects in the rat, *Neurotoxicology and teratology* (19), 17-25.
- 183.** Parsons.P.J and Schwartz.B.S. **2003.** Association Of Lead Biomarkers With Renal Function.
- 184.** Pasha.Q, Malik.S.A and Shah.H.M.**2008.**Statistical analysis of trace metals in the plasma of cancer patients versus controls, *J,Hazard,Mater*,(153) 1215–1221.
- 185.** Patil.A.J, Bhagwat.V.R, Patil.J.A, Dongre.N.N, Ambekar.J.G, Jailkhani.R and Das.K.K. **2006.**Effect of lead (pb) exposure on the activity of superoxide dismutase and catalase in battery manufacturing workers (bmw) of western maharashtra (india) with reference to heme biosynthesis,*Int,J,Environ,Res,Public Health*:(3)329–337.
- 186.** Peili.Huang , Chunxia.Chen , Hui.Wang , Guojun.Li , Haiming.Jing , Ying.Han , Na.Liu , Yang.Xiao,Qihong.Yu,Yuting.Liu,Pengwen.Wang,Zhixiong.Shi,Zhiwei.Sun.**2011.**Manganese effects in the liver following subacute or subchronic manganese chloride exposure in rats *Ecotoxicology and Environmental Safety* ;(74) 615-622.
- 187.** Penalver.R.**1955.** Manganese poisoning. *Industrial medicine & surgery* (24), 1-7.
- 188.** Pierron.C.**2014.**Les huiles essentielles et leurs expérimentations dans les services hospitaliers de France : exemples d'applications en gériatrie-gérontologie et soins palliatifs, Thèse de doctorat en pharmacie, Université de lorraine.P :19-30.
- 189.** Pine.M, Lee.B and Dearth.R.**2005.** *Toxicol. Sci.* 85, 880–885.
- 190.** Plenat.**2007.**La fixation et les fixateurs: les fondamentaux,Les critères de choix d'un substitut du formol/*Annales de pathologie* ,vol:27, P :88-89.Abdel Moneima.Ahmed,

- Mohamed. Dkhila and Saleh Al-Quraishy. **2011**. The protective effect of flaxseed oil on lead acetate-induced renal toxicity in rats, *Journal Of Hazardous Materials* :(194) 250–255.
- 191.** Ponnappakkam.T, Iszard.M and Henry-Sam.G. **2003**. Effects of oral administration of manganese on the kidneys and urinary bladder of Sprague-Dawley rats, *International journal of toxicology* (22), 227-232.
- 192.** Ponnappakkam.T.P, Sam.G.H and Iszard.M.B. **2003**. Histopathological changes in the testis of the Sprague Dawley rat following orally administered manganese, *Bullet, Environ, Contam, Toxicol.* 71 (6), 1151.
- 193.** Ponnappakkam.T.P, Sam.G.H and Iszard.M.B. **2003**. Histopathological changes in the Testis of the Sprague Dawley Rat Following Orally Administered Manganese, *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology*, vol. 71, P :1151.
- 194.** Prabhakaran.K, Chapman.G.D and Gunasekar.P.G. **2009**. BNIP3 up-regulation and mitochondrial dysfunction in manganese-induced neurotoxicity, *Neurotoxicology* (30), p : 414-422.
- 195.** Prasad.N.S, Raghavendra.R, Lokesh.B.R. et Naidu.K.A. **2004**. Spice phenolics inhibit human PMNL 5-lipoxygenase, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 70, 521-8.
- 196.** Prasad.R.C. **2005**. An extract of *Syzygium aromaticum* represses genes encoding hepatic gluconeogenic enzymes, *Journal of Ethnopharmacology*; (96), P: 295-301.
- 197.** Quintanar-Escorza.B, González-Martínez.C, Intriago-Ortega.Ma, Del Pilar.B, Calderón-Salinas.A. **2010**. oxidative damage increases intracellular free calcium [ca²⁺]i concentration in human erythrocytes incubated with lead, *Toxicology In Vitro* :(24) 1338–1346.
- 198.** Quintanar-Escorza.M.A, González-Martínez.M.T, Navarro.L, Maldonado.M, Arévalo.B and Calderón-Salinas.J.V. **2007**. Intracellular free calcium concentration and calcium transport in human erythrocyte of lead-exposed workers, *Toxicol, Appl, Pharmacol* :(220)1–8.
- 199.** Rafie.Hamidpour, Mohsen.Hamidpou, Soheila.Hamidpour and Mina.Shahlari. **2015**. Cinnamon from the selection of traditional applications to its novel effects on the inhibition of angiogenesis in cancer cells and prevention of Alzheimer's disease, and a series of functions such as antioxidant, anticholesterol, antidiabetes, antibacterial, antifungal, nematicidal, acaracidal, and repellent activities , *Journal of Traditional and Complementary Medicine* xxx.

Références bibliographique

- 200.** Rahman.Sonia, Begum.Halima, Rahman.Zaida, Ara.Ferdous, Iqbal.Md.Jalaluddin and Abul Kalam Mohammad Yousuf.**2013**.Effect of Cinnamon (Cinnamomum cassia) as a Lipid Lowering Agent on Hypercholesterolemic Rats,Journal of Enam Medical College,Vol 3,No 2.
- 201.** Rai.N.K, Ashok.K, Rai.A, Tripathi.K, Nagar.G.K, Mitra.K and Bandyopadhyay.S.**2013**. Exposure to As Cd and Pb-mixture impairs myelin and axon development in rat brain, optic nerve and retina, Toxicol,Appl,Pharm,(273) P :242–258.
- 202.** Ranjit.Kumar, Asif.Iqbal, Arun.Kumar.Singh, Nath.A, SinghJ.K, Ali1.Md, Arun.Kumar.**2014**.Hypoglycemic and Nephroprotective Effect of Cinamomum Cassia on Alloxan Induced Diabetic Mice,International Journal of Diabetes Research , 3(3): 36-40.
- 203.** Ranjit.Kumar, Asif.Iqbal, Arun.Kumar.Singh, Nath.A, SinghJ.K, Ali.Md, Arun.Kumar.**2014**.Hypoglycemic and Nephroprotective Effect of Cinamomum Cassia on Alloxan Induced Diabetic Mice,International Journal of Diabetes Research,3(3):36-40.
- 204.** Rao.P.V. and Gan.S.H.**2014**.Cinnamon:A Multifaceted Medicinal Plant ,Evidence Based Complementary and Alternative Medicine,P :1-12.
- 205.** Rendón-Ramírez.A, Cerbón-Solórzano.J, Maldonado-Vega.M, Quintanar-Escorza.M.A and Calderón-Salinas.J.V.**2007**.Vitamin-e reduces the oxidative damage on delta-aminolevulinic dehydratase induced by lead intoxication in rat erythrocytes,Toxicol,In Vitro 21 (6) 1121–1126.
- 206.** Roberto.Lucchini, Michael.Aschner, Yangho.Kim And Marko Sarić. **2015**.handbook on the toxicology of metals, volum 274 manganese.
- 207.** Rodrigues.Al, Rocha .Jb, Mello.Cf and Souza.Do.**1996**.Effect of perinatal lead exposure on ratbehaviour in open-field and two-way avoidance tasks.Pharmacol Toxicol,(79) 150–6.
- 208.** Sabaar.M.**2013**.conséquences de la toxicité du plomb sur l’activité des ganglions de la base et rythmes circadiens chez le rat. Thèse de doctorat en biologie. Faculté des sciences. Université rabat.
- 209.** Saikat.Dewanjee,Ranabir.Sahu, Sarmila.Karmakar and Moumita.Gangopadhyay.**2013**. Toxic effects of lead exposure in wistar rats,Involvement Of Oxidative Stress And The Beneficial Role Of Edible Jute (Corchorus Olitorius) Leaves,Food And Chemical Toxicology : (55) 78–91.

Références bibliographique

- 210.** Saka.Saad, Bahi.Ahlem and Aouacheri.Wassila.**2011.**The effect of oxidative stress induced by lead acetate on the glutathione enzymatic system in rats,Société Française de Toxicologie Analytique, Ann Toxicol Anal ; 23(3): 139-145.
- 211.** Sanchez.D.J, Domingo.J.L, Llobet,J. M and Keen.C. L.**1993.**Maternal and developmental toxicity of manganese in the mouse,Toxicology letters (69), 45-52.
- 212.** Sánchez-González.Cristina , López-Chaves.Carlos, Gómez-Aracena.Jorge , Galindo.Pilar , Pilar.Aranda and Llopis.Juan.**2015.**Association of plasma manganese levels with chronic renal failure Journal of Trace Elements in Medicine and Biology ;(31) 78–84
- 213.** Sassine.M.P, Mergler.D, Bowler.R and Hudnell.H. K. **2002.**Manganese accentuates adverse mental health effects associated with alcohol use disorders,Biological psychiatry(51), 909-921.
- 214.** Seddik.L.**2014.**L'évaluation de l'effet protecteur de l'extrait de la feuille d'olive chez les rats intoxiqué par l'acétate du plomb au niveau cérébral. Thèse de Doctorat en biochimie appliqué, Faculté des sciences. Université d'Oran.
- 215.** Seddik.Leila, Bah.Tm, Aoues.A,Brnderdour. Mouhamed,Silmani.Miloud.**2010.**Dried leaf extract protects against lead-induced neurotoxicity in wistar rats .Eur ,J,Sci,Res; 42(1):139-151.
- 216.** Shabanel-Neweshy.Mahmoud, Saidel-Sayed.Yasser.**2011.**Influence of vitamin c supplementation on lead-induced histopathological alterations in malerats.,Experimental and toxicologic pathology,p :221–227.
- 217.** Shaimia.S, Idrissib.M, Ben Driss.E.K, Bencheikh Soulaymaniba,R.**2014.**Assessment of lead exposure around a contaminated industrial site in Morocco. Toxicologie Analytique & Clinique.
- 218.** Shalan.Mg, Mostafa.Ms, Hassouna.Mm and El-Nabi.Se.**2005.**Amelioration of lead toxicity on rat liver with vitamin c and silymarin supplements,Toxicology,206(1):1–15.
- 219.** Sharma.S, Shrivastava.S and Shukla.S.**2013.**Reversal of lead-induced toxicity due to the effect of antioxidants. J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 32, 177–187.
- 220.** Shen.Y, Jia.L.N, Honma.N, Hosono.T, Ariga.T, et Seki.T.**2012.**Beneficial Effects of Cinnamon on the Metabolic Syndrome, Inflammation, and Pain, and Mechanisms Underlying These Effects , A Review ,Journal of Traditional and Complementary Medicine.(2),P : 27-32 .

Références bibliographique

- 221.** Shukakidze. A, Lazriev.I and Mitagvariya.N.**2003**.Behavioral impairments in acute and chronic manganese poisoning in white rats,Neuroscience and behavioral physiology (33), 263-267.
- 222.** Skerfving.S, Bergdahl.I.A.**2015**.Handbook on the Toxicology of Metals,Chapter :43, Fourth Edition /Volume I: General Considerations, Editors :Nordberg,G.F., Fowler,A.B., Nordberg, M.
- 223.** Smith.S, Gancarz.D, Rofe.F, Kempson.I.M, Weber.J and Juhasz.A.L.**2012**. Antagonistic effects of cadmium on lead accumulation in pregnant and non-pregnant mice, J. Hazard. Mater. (199) 453–456.
- 224.** Spadoni.F, Stefani.A, Morello.M, Lavaroni.F, Giacomini.P, Sancesario.G.**2000**.Selective vulnerability of pallidal neurons in the early phases of manganese intoxication,Exp,Brain Res,(135),P:544–551
- 225.** Subash.B.P, Prabuseenivasan.S. Et Ignacimuthu.S.**2007**.Cinnamaldehyde-a potential antidiabetic agent, Phytomedicine, 14,P:15-22.
- 226.** Sumanta.Kumar.Goswami, Mohammed.Naseeruddin.Inamdar, Rohitash.Jamwal and Shekhar Dethe.**2013**.Efficacy of Cinnamomum cassia Blume,in age induced sexual dysfunction of rats Journal of Young Pharmacists Journal of Young Pharmacists ;(5) P :148-153.
- 227.** Suresh.S, Prithiviraj.E and Prakash.S.**2010**.Effect of Mucuna pruriens on oxidative stress mediated damage in aged rat sperm,Int,J,Androl;33,P:22e32.
- 228.** Susheela.R.**2007**.Hand Book of Spices, Seasonings and Flavorings,2:Edn, Taylor and Francis Group, LLC, Boca Raton, London New York. 330 p.
- 229.** Taylor.F.V, Bugge.D, Jackson.P.B and Chen.C.Y.**2014**. Pathways of CH₃Hg and Hg ingestion in benthic organisms: an enriched isotope approach, Environ,Sci, Technol. (48) 5058–5065.
- 230.** Teixeira.B, Marques. A, Ramos.C, Neng.N.R, Nogueira.J.M, Saraiva.J.A and Nunes.M.L.**2013**. Chemical composition and antibacterial and antioxidant properties of commercial essential oils. Ind,Crops Prod;43, P:587–595.
- 231.** Telisman.S, Colak.B, Pizent.A, Jurasovic.J and Cvitkovic.P.**2007**.Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. Environ Res(105) : 256-266.
- 232.** Temidayo.Omobowale, Ademola.Oyagbemi, Akinleye.Akinrinde, Adebowale.Saba, Oluwabusola. Daramola, Blessing.Ogunpolu and James. Olopade.**2014**.Failure of recovery from lead induced hepatotoxicity and disruption of erythrocyte antioxidant

Références bibliographique

- defence system in wistar rats.Rev,Environmental Toxicology And Pharmacology ,(37) 1202–1211.
- 233.** Tholin.K.**1993**.Manganese status during pregnancy,Ann,N,Y,Acad,Sci :(678), 359–360.
- 234.** Tholin.K.**1995**.Changes in blood manganese levels during pregnancy in iron supplemented and non supplemented women,J,Trace Elem,Med,Biol :(9), 13–17.
- 235.** Tizaoui. Kh.**2013**.Elimination des métaux lourds en solution aqueuse par des argiles algériennes. Mémoire en vue de l’obtention du diplôme de magister en chimie, faculté des sciences, universite abou bekr belkaid Tlemcen, Algérie , chapitre :1, p :21.
- 236.** U.S. Cdc.**2012**. What do parents need to know to protect their children, update on blood lead levels in children.
- 237.** Upadhyay.Ak, Mathur.R, Bhadauria.M and Nirala.Sk.**2009**.Therapeutic influence of zinc and ascorbic acid against lead induced biochemical alterations,Thérapie; 64(6): 383–388.
- 238.** Vanda.Andrade, Luisa.Mateus, Camila.Batore, Michael.Aschner and Marreilha.dos.Santos.**2014**.Changes in rat urinary porphyrin profiles predict the magnitude of the neurotoxic effects induced by a mixture of lead, arsenic and manganese,NeuroToxicology,(45),P:168–177.
- 239.** Verhoeven.W.M, Egger.J.I and Kuijpers.H. J.**2011**. Manganese and acute paranoid psychosis: a case report,Journal of medical case reports (5), 146.
- 240.** Verhoeven.W.M, Egger.J.I, and Kuijpers.H.J.**2011**. Manganese and acute paranoid psychosis a case report ?Journal of medical case reports,(5) 146.
- 241.** Vezer.T, Papp. A, Hoyk.Z, Varga.C, Naray. M and Nagymajtenyi. L.**2005**. Behavioral and neurotoxicological effects of subchronic manganese exposure in rats,Environmental toxicology and pharmacology (19), 797-810.
- 242.** Vigh.Yokoyama and Ramezanzadeh.F.**2008**. Reprod,Toxicol(25), 219–223.
- 243.** Webster.W.S and Valois.A.A.**1987**.Reproductive toxicology of manganese in rodents, including exposure during the postnatal period,Neurotoxicology (8), 437-444.
- 244.** Wedler.F.C.**1993**.Biological significance of manganese in mammalian systems,Progress in medicinal chemistry (30), 89-133.
- 245.** Wei.M.C, Zong.W.X, Cheng.E.H, Lindsten.T, Panoutsakopoulou.V, Ross.A, Roth.K.A, Macgregor.G.R, Thompson.C.B, Korsmeyer.S.J, Proapoptotic.B.A.X and Bak.A.**2001**.Requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death, science :(292) 727-730.

Références bibliographique

- 246.** Weiss.B.**2006.** Economic implications of manganese neurotoxicity, *Neurotoxicology* (27), 362-368.
- 247.** Weiss.B.**2006.**Economic implications of manganese neurotoxicity,*Neurotoxicology* (27), 362-368.
- 248.** Wenda-Rozewicka.L, Machlewicz.M., Barcew-Wiszniewska.B and Piasecka.M.**1996.**The ultrastucture of the testis in rats after long-term treatment with lead acetate,*Andrologia*;(28) 97-102.
- 249.** Wepener.V, Vanvuren.H.J and Dupreez.H.H. **1992.** Effect of manganese and iron at a neutral and acidic ph on the haematology of the banded tilapia,*Tilapia Sparrmanii*,*Bull, Environ, Contam, Toxicol*,(49) 613–619.
- 250.** Werner.M.**2000.** Guide de l’Aromathérapie. Marabout,P:131-132 ; 220 ; 227 ; 228.
- 251.** Wirth.J.J, Rossano.M.G, Daly.D.C, Paneth .N, Puscheck.E, Potter.R.C and Diamond.M.P.**2007.**Ambient manganese exposure is negatively associated with human sperm motility and concentration,*Epidemiology* ;18 (2),P :270–273.
- 252.** Wirth.J.J, Rossano.M.G, Daly.D.C.**2007.***Epidemiology* 18, 270–273
- 253.** Wittczak.T, Dudek.W and Krakowiak.A.**2008.***Int,J,Occup,Med,Environ,Health* (21), 81–83.
- 254.** Xiao-fei.Liu, Li-ming.Zhang, Hua-nan.Guan, Zi-wei.Zhang and Shi-wen.Xu.**2013.**Effects of oxidative stress on apoptosis in manganese-induced testicular toxicity in cocks *Food and Chemical Toxicology*;(60),P:168–176.
- 255.** Yong-Ming.Yana, Ping.Fanga, Mu-Tian.Yanga, Ning.Lic, Qing.Lua and Yong-Xian.Chenga. **2015.** Anti-diabetic nephropathy compounds from *Cinnamomum cassia* *Journal of Ethnopharmacology* ;(165),P : 141-147.
- 256.** Yüce.A, Türk.G, Çeribas.i.S, Sönmez.M, Çiftçi.M, Güvenç.M. **2013.**Effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) bark oil on testicular antioxidant values, apoptotic germ cell and sperm quality,*Andrologia*;(45),P:248e255.
- 257.** Zhang.P, Anglade.P, Hirsch.E.C, Javoy-Agid.F and Agid.Y. **1994.** Distribution of manganese-dependent superoxide dismutase in the human brain,*Neuroscience* (61), 317-330.
- 258.** Zhanga.J,Caob.H, Zhangb.Y, Zhanga.Y, Maa. J, Wangc.J, Gaoa.Y, Zhanga.X, Zhangd.F, and Chua.L.**2013.**Nephroprotective effect of calcium channel blockers against toxicity of lead exposure in mice, *Toxicology Letters journal homepage: www.elsevier.com/locate/toxlet*.

Références bibliographique

- 259.** Zhao.Q, Wang.W, Cao. Y ,Chen.Y , Ren.A Ge.Y, Yu.Z , Wan .S, Hu.A and Bo.Q .**2014.** Potential health risks of heavy metals in cultivated topsoil and grain including correlations with human primary liver, lung and gastric cancer,in Anhui province, Eastern China, Sci,Total Environ,470 .340–347.
- 260.** Zota.A.R, Ettinger.A.S, Bouchard.M.**2009.**Epidemiology, (20), 367–373.