



# Remercimment

Je remercie toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réussite de mes études et à la réussite de ce travail.

Madame et Messieurs les membres du Jury :

Je suis extrêmement reconnaissant envers vous, Monsieur le Professeur **SLIMANI Miloud**, d'avoir accepté d'être le président du jury de mon mémoire

Monsieur le Docteur **ZIANI kaddour** pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de ce mémoire de fin d'étude.

Monsieur le Docteur **KAHLOULA KHALED** pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de cette mémoire de fin de detude

Je présente mes sincères remerciements à **Dalal KOURAT** pour son immense soutien et son dévouement sans faille qui ont grandement contribué à la réussite de ce projet. Je lui suis infiniment reconnaissante pour tout ce qu'elle a fait pour moi.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers **SOUIDI Sendous Wadjila** pour sa précieuse contribution à l'élaboration de cette mémoire.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes remerciements les plus sincères à mon encadreur, le Docteur **ADLI Djallal Eddine Houari**. C'est grâce à votre précieuse aide, vos conseils éclairés et vos remarques pertinentes que ce travail a pu être réalisé avec succès.

Votre extrême gentillesse, votre expertise pratique ainsi que vos qualités humaines et professionnelles m'inspirent une admiration profonde et un profond respect.

## Dédicace

Je dédie ce modeste travail à mes chers parents qui m'ont accompagné et soutenu durant ce long chemin.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour nous, à mon ami, que dieu te garde, à toi mon père.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ;  
maman que j'adore

À mes grands-parents, ceux qui ne m'oublient jamais dans leurs prières, je souhaite exprimer toute ma reconnaissance. Vous êtes une source constante de soutien et d'amour dans ma vie, et je suis extrêmement reconnaissant(e) de vous avoir comme guides et modèles. Votre présence bienveillante et vos prières m'ont donné la force et la confiance nécessaires pour poursuivre mes rêves. Merci du fond du cœur pour tout ce que vous faites, votre amour inconditionnel et votre soutien indéfectible.

À mes chers frères Walid, iliess, Adel, et ma sœur Bouchra, je tiens à exprimer toute ma gratitude. Votre présence dans ma vie est un véritable cadeau et je suis reconnaissant(e) d'avoir des frères et une sœur aussi merveilleux(es). Votre soutien indéfectible a été essentiel pour la réussite de ce projet. Vos encouragements, vos conseils et votre confiance ont été une source d'inspiration et de motivation pour moi.

A toute ma famille, mes tantes et mes oncles, mes cousins et cousines

A tous mes amis et à tous ceux qui me sont chers

## Résumé

L'objectif de cette étude est d'évaluer d'une part, les modifications induites par une intoxication par l'oxytétracycline (OTC) selon deux approches expérimentales : neurocomportementales et biochimiques chez des jeunes rats wistar, d'autre part, l'efficacité de l'huile essentielle de cannelle (*Cinnamomum cassia*) (HEC) à rétablir ou non les effets néfastes de l'antibiotique étudié.

L'extraction de l'HEC de *Cinnamomum cassia* par hydrodistillation nous a permis d'obtenir une HEC avec un rendement de 0,97%

Nos résultats ont démontré que l'intoxication par l'OTC chez les jeunes rats Wistar entraînait une diminution significative du poids corporel par rapport aux rats témoins. De plus, l'étude expérimentale a révélé une augmentation marquée des poids des reins, et une baisse du poids de foie et du cerveau, ce qui indique une perturbation fonctionnelle.

Sur le plan comportemental, les rats intoxiqués ont présenté des symptômes tels que l'anxiété, la dépression, des troubles de l'activité locomotrice et une altération de la mémoire.

Par ailleurs, l'intoxication à l'OTC a entraîné des perturbations au niveau des paramètres biochimiques. On a observé une augmentation des concentrations des biomarqueurs hépatiques, tels que les enzymes TGO et TGP, ainsi que la bilirubine, au niveau sanguin, cette perturbation indique une altération du fonctionnement hépatique. De même, le bilan protéique a constaté une augmentation des niveaux d'urée et de créatinine, qui révèle une fonction rénale altérée. De plus, le dosage de bilan a révélé une augmentation des triglycérides et du cholestérol total, suggérant une perturbation du métabolisme lipidique.

Cependant, l'administration de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* à une dose de 0,1 ml/kg pendant une durée de 14 jours aux rats préalablement intoxiqués à l'OTC. En effet, le traitement avec l'huile essentielle a permis de restaurer le poids corporel des rats intoxiqués ainsi que les poids des organes étudiés, de plus, une amélioration significative remarquée des comportements des rats, avec une diminution de l'anxiété, de la dépression et une amélioration de l'activité locomotrice et de la mémoire.

Au niveau biochimique, l'administration de l'huile essentielle a régulé les paramètres hépatiques, ramenant leurs niveaux à des valeurs proches de celles des rats témoins. De même, les marqueurs rénaux ont été normalisés après le traitement avec l'huile essentielle. De plus, on a observé une régulation des niveaux de triglycérides et de cholestérol total, indiquant une amélioration du métabolisme lipidique.

Les résultats obtenus mettent en évidence les propriétés bénéfiques de la *Cinnamomum cassia* en atténuant les effets indésirables de l'oxytétracycline chez les jeunes rats Wistar, ce qui contribue à réduire la toxicité induite par ce médicament.

**Mots clés :** l'oxytétracycline, *Cinnamomum cassia*, les rats wistar, Rein, Foie, Cerveau, sanguin

## **Abstract**

The objective of this study is to evaluate, on one hand, the modifications induced by oxytetracycline (OTC) intoxication using two experimental approaches: neurobehavioral and biochemical, in young Wistar rats, and on the other hand, the effectiveness of cinnamon essential oil (*Cinnamomum cassia*) (CEO) in restoring or mitigating the adverse effects of the antibiotic under study.

The extraction of CEO from *Cinnamomum cassia* through hydrodistillation yielded an oil with a yield of 0.97%.

Our results demonstrated that OTC intoxication in young Wistar rats resulted in a significant decrease in body weight compared to control rats. Additionally, the experimental study revealed a marked increase in kidney weights and a decrease in liver and brain weights, indicating functional disruption.

Behaviorally, intoxicated rats exhibited symptoms such as anxiety, depression, locomotor activity disturbances, and memory impairment.

Furthermore, OTC intoxication led to disruptions in biochemical parameters. Increased concentrations of hepatic biomarkers, such as AST and ALT enzymes, as well as bilirubin, were observed in the blood, indicating impaired liver function. Similarly, the protein profile showed elevated levels of urea and creatinine, indicating impaired renal function. Additionally, the lipid profile analysis revealed increased levels of triglycerides and total cholesterol, suggesting disturbances in lipid metabolism.

However, the administration of *Cinnamomum cassia* essential oil at a dose of 0.1 ml/kg for a duration of 14 days to rats previously intoxicated with OTC showed promising results. Indeed, treatment with the essential oil restored the body weight of intoxicated rats as well as the weights of the organs studied. Moreover, a significant improvement was observed in the behaviors of the rats, with a decrease in anxiety, depression, and improvement in locomotor activity and memory.

Biochemically, administration of the essential oil regulated hepatic parameters, bringing their levels close to those of control rats. Likewise, renal markers were normalized after treatment with the essential oil. Furthermore, a regulation of triglyceride and total cholesterol levels was observed, indicating an improvement in lipid metabolism.

The obtained results highlight the beneficial properties of *Cinnamomum cassia* in attenuating the undesirable effects of oxytetracycline in young Wistar rats, thereby contributing to reducing the toxicity induced by this medication.

**Keywords:** oxytetracycline, *Cinnamomum cassia*, Wistar rats, Kidney, Liver, Brain, Blood.

## ملخص

الهدف من هذه الدراسه هو تقييم التغيرات التي تسببها التسمم بالاكسيتتراسكلين وذلك لدى الفئران ويستار من جهة ومن جهة اخرى تقييم فعاليه الزيت القرفه الاساسي في تخفيف او عدم تخفيف تأثيرات الضاره للمضادات الحيويه المدروسه دليله باستخدام نهجين تجريبيين سلوكيين العصبين طريق التقطير المائي تمكنا من استخلاص الزيت القرفه بنسبه عائد 0.97%

اظهرت نتائجنا ان التسمم بالاكسيتتراسكلين والسكلين لدى الفئران وستار الصغيره يؤدي الى انخفاض ملحوظ في وزن جسمان مقارنة مع فئران المشاهده بالاضافه الى ذلك كشفت الدراسه التجريبيه عن زياده ملحوظه في اوزان الكلى وانخفاض في وزن الكبد والدماغ مما يشير الى وجود اضطراب وظيفي على الصعيد السلوكي اظهرت الفئران المتسممه اعراضا مثل القلق والاكتئاب والاضطرابات الحركه وتدهور الذاكر

علاوه على ذلك تسبب التسمم بالاكسين تروسكلين في تركيز المؤشرات الكبدية مما يشير الى اضطرابات في وظيفه الكبد بالاضافه الى ذلك تم ملاحظه الزيادة في اليوريا والكيراتين مما يكشف عن اضطراب في وظيفه الكلى وعلى ذلك تم ملاحظه زياده في مستويات الدهون الثلاثيه والكولسترول الكليما يشير الى اضطراب في استقلاب الدهون تم اعطاء زيت القرفه الاساسي بجرعه 0.1 مل كغ في الواقع تمكن علاج بزيت القرفه الاساسي في استعادة وزن الجسماني للفئران المتسممه لمدة 14 يوم لفئران تعرضت مسبقا للتسمم بالاكسيتتراسكلين بالاضافه الى ذلك لوحده تحسن والاوزان الاعضاء المدروسه ملحوظ في سلوك الفئران مع انخفاض في القلق والاكتئاب وتحسن في الحركه والذكره

على الصعيد الكيميائي قام زيت القرفه الاساسي بتنظيم المؤشرات الكبدية مع اعاده مستوياتها الى قيم القريبه من تلك الفئران الشاهده وبالمثل تم تحسين مؤشرات الكليه بعد العلاج بزيت القرفه الاساسي بالاضافه الى ذلك لوحده تنظيم مستويات الدهون الثلاثيه والكولسترول الكلي مما يشير الى تحسن في استقلاب الدهون

تسلط نتائجنا المستخلصه الضوء على الخصائص المفيده لزيت القرفه في تخفيف التأثيرات السلبيه للاكسيتتراسكلين على الفئران ويستار الصغيره مما يساهم على تقليل تسمم الناجم عن الدواء

**الكلمات المفتاحيه :** اكسيتتراسكلين , القرفه , الكلى, الكبد , الدماغ

## Table des matières

Introduction .....	15
Chapitre I oxytétracycline .....	17
I. Antibiotiques .....	18
I.1. Historique .....	18
I.2. Définition .....	18
I.3. Types des antibiotiques .....	18
I.4. Mode d'action des antibiotiques .....	19
I.5. Résistance bactérienne aux antibiotiques .....	20
I.5.1. La résistance naturelle .....	20
I.5.2. La résistance acquise .....	20
I.6. Le choix de l'antibiotique à utiliser repose sur plusieurs critères .....	22
I.7. Classification des antibiotiques .....	23
I.7.1. Les $\beta$ -lactamines .....	23
I.7.2. Les macrolides .....	23
I.7.3. Glycopeptides .....	24
I.7.4. Les <b>aminoglycosides</b> .....	24
I.7.5. Sulfamides .....	24
I.7.6. ; Quinolones .....	24
I.7.7. Les tétracyclines .....	25
I.8. Consommation des antibiotiques dans le monde .....	25
I.9. Usage des antibiotiques en médecine vétérinaire .....	26
I.10. Risques sanitaires causés par les résidus d'antibiotiques .....	26
I.10.1. Risque allergique .....	27
I.10.2. Risque cancérogène .....	27
I.10.3. Risque de perturbation de la flore digestive du consommateur .....	27
I.10.4. Risque d'entraîner une insuffisance rénale .....	28
I.11. Pharmacocinétique des principes actifs .....	28
I.11.1. L'absorption .....	28
I.11.2. Distribution .....	29
I.11.3. Métabolisme et biotransformations .....	29
I.11.4. Élimination .....	29
I.12. Les tétracyclines .....	30
I.12.1. Mode d'action : .....	30

II.12.2 :Spectre d'action	31
I.12.3:Pharmacocinetique	31
I .12.4 : L'oxytétracycline	32
I.12.4.1: L'histoire de la découverte de l'oxytétracycline (OTC)	32
I.12.4.2 :Définition	33
I.12.4.3:Principales propriétés physicochimiques	34
I.12.4.4 :la biosynthèse de oxytetracycline	34
I.12.4.5 :Indication	35
I.12.4.6:La dose létale médiane	35
I.12.4.7.:conséquences nuisibles et dangerosité	35
Chapitre II <i>Cinnamomum cassia</i>	36
II. les huiles essentielles	37
II.1 .Partie de la plante contenant les huiles essentielles	37
II.2.Les méthodes d'extraction et l'obtention des huiles essentielles	38
II.3.Rendements des d'huiles essentielles	39
II.4 . Méthode de conservation Les huiles essentielles	40
II.5.Les composants des huiles essentielles	40
II.6 . Évaluation qualitative et quantitative des huiles essentielles	40
II.7 .Rôle des huiles essentielles dans les plantes	41
II.8.Toxicité de certaines huiles essentielles	41
II.9 .La cannelle de Chine ( <i>Cinnamomum Cassia</i> )	41
II.9.1.Position systématique de cannelier ( <i>Cinnamom cassia</i> )	42
II.9.2 :Dénomination de <i>Cinnamomum cassia</i>	42
II.9.3 :Description botanique de <i>Cinnamomum cassia</i>	43
II.9.4 :Huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i>	43
II.9.5 :Composition chimique de l'huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i>	44
II.9.6 :Usage traditionnel de la <i>Cinnamomum cassia</i>	44
II.9.7 :Propriétés phasrmacologiques	44
II.9.8 :Posologie et mode d'administration	45
II.9.9 :Interactions médicamenteuses	45
II.9.10 :Toxicité	46
ChapitreIII Matériels et Méthodes	47
III.1 :L'objectif	48
III.2 :Le matériel végétal	48
III.3 :L'extraction de l'huile essentielle	48
III.4 : Conservation de l'huile essentielle obtenue	50



III.5 :Détermination du rendement d'extraction .....	51
III.6 :Préparation de solution injectable .....	51
□ Matériels vegetale .....	51
□ Matériels animal.....	51
III.7 :le degré de la purté.....	51
III.8 :Animaux d'expérimentation :.....	52
III.9 : La répartition des groupes .....	52
III.10: Le sacrifice des rats.....	53
III.11 :Détermination du poids corporel et poids des organes :.....	54
III.12 : Les tests neurocomportementaux :.....	54
III.12.1 :Tests L'Openfield.....	54
III.12.2 :Tests de plus maze.....	55
III.12.3 :Test de la nage forcée .....	56
III.12.4 :Tests de Y maze .....	57
III.13 : Dosages biochimiques .....	57
III.13.1: Dosage de la glycémie .....	57
III.13.2.Evaluation des marqueurs du fonctionnement rénal.....	58
III.13.3: Evaluation des marqueurs du fonctionnement hépatique.....	58
III.13.4 :Evaluation des paramètres lipidiques .....	59
III.14 :Analyses statistiques .....	60
CHAPITRE IV Résultats et Interprétation .....	61
IV.1 .Le rendement de huile essentielle .....	62
IV.2 .L'effet de l'intoxication par l'oxytétracycline et l'huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i> sur les poids corporelle .....	62
IV. 3 .L'effet de l'intoxication par l'oxytétracycline et l'huile essentielle de <i>Cinnamomum cassia</i> sur les poids des organe .....	62
IV.4 :Les tests neuro comportementaux .....	64
IV.4.1 :Effet oxytetracycline et de HECC sur les niveaux de l'activité locomotrice mesurés dans L'Open Field (OFT) .....	64
IV.4.2 .L'effet d'une intoxication par l'oxytétracycline et l'HECC sur les niveaux d'anxiété mesurés dans le test du labyrinthe en croix surélevée (EPM) .....	65
IV.4.3 .L'effet de l'oxytétracycline et huile <i>Cinnamomum cassia</i> sur la performance dépressif mesurée par l'épreuve de la nage forcéé (FST).....	66
IV.4.4 .L'effet d'une intoxication par l'oxytétracycline et l'HECC sur la mémoire de travaille mesurés dans le test de Ymaze.....	67
IV.5 .Dosage Biochimique .....	68
IV.5.1 .La glycémie .....	68

IV.5.2 .Exploration de la fonction rénale .....	69
IV.5.3 .Exploration de la fonction hépatique.....	70
IV.5.4.Exploration des fonctions lipidique.....	72
Discussion .....	74
Conclusion.....	85
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	86

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 01.** paramètres pharmacocinétiques et posologie des tétracyclines.

**Tableau 02 .** Position systématique de cannelier (*Cinnamom cassia* )

**Tableau 03.**Levaluation de la croissance corporelle chez les differants sous groupes de rats

**Tableau 04 .** Représent le poids des organe

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1 .** les cibles et les mécanismes de résistance des ATB

**Figure 2 .**site de fixation de tetracycline au ribosome bactérien

**Figure.3 .**Structure de l'oxytétracycline .

**Figure.4.**La partie spécifique de la plante qui contient les huiles essentielles.

**Figure5.**d'entraînement à la vapeur d'eau

**Figure6.** Montage d'extraction par Hydrodistillation

**Figure7 .**Montage d'extraction par Hydro-diffusion

**Figure 8:** L'écorce de la cannelle de Chine (*Cinnamomum cassia* )

**Figure9 .**Description de la plante *Cinnamomum cassia*

**Figure10 .** cannelle a l'état frais et broyat (photos original )

**Figure11.**Protocole d'extraction

**Figure12 .**Dispositif de décantage

**Figure13 .**montage dedhydrodistilation

**Figure14 .** L'huile de *Cinnamomum cassia* obtenu

**Figure 15 .**L'huile essentielle de la *Cinnamomum cassia* obtenue après l'extraction. (photos origine)

**Figure16 .**Oxytetracycline (photos origine)

**Figure 17.** Protocole expérimental

**Figure 18:** Le test d'Open Field.

**Figure 19:** le tests de plus maze

**Figure 20:**le test de la nage forcée

**Figure 21:** le tests de Y maze

**Figure 22** .La comparaison des différents paramètres du test open -field entre les jeunes rats (TEM,,INTOX, INTOX-T) Les valeurs sont exprimé en moyenne  $\pm$  SEM ; (\*:  $p<0.001$ ).

**Figure 23** : La comparaison des différents paramètres du test plus maze entre les jeunes rats (TEM ,INTOX, INTOX-T),les valeurs sont exprimé en moyenne  $\pm$  SEM ; (\*\*:  $p<0.01$ ) et (\*\*\*:  $P<0,001$ )

**Figure 24** :Le temps d'immobilité durant le test de la nage forcée des jeunes rats(TEM, TEM-T ,INTOX, INTOX-T) Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM ; (\*\*\*:  $p<0,001$ ) .

**Figure 25** . Le % d'altérnance le nombre de visite durant le test de Ymaze des jeunes (TEM, TEM-T ,INTOX, INTOX-T). Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM, (\*\*:  $p<0.01$ )

**Figure 26** .Les niveaux de glycémie sanguin chez les rats (TEM ,TEM-T,INTOX,INTOX-T), les valeurs sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM ( $p<0,05$ )..

**Figure 27** .Comparaison entre les valeurs de creatinine sanguin des lots : (TEM,,INTOX, INTOX-T). les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM ( $p>0,05$ )

**Figure 28** .Comparaison entre les valeurs de l'urée sanguin lots : (TEM ,INTOX, INTOX-T) les valeurs sont exprimé en moyennens  $\pm$  SEM ( $p<0,05$ )

**Figure 29** :La comparaison entre les teneur sérique TGO: (TEM,,INTOX, INTOX-T) , les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM (\* $p<0.05$ )

**Figure 30** .La comparaison entre les teneur sérique TGP : (TEM ,INTOX, INTOX-T) , les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM (\*:  $p<0.05$ ).

**Figure 31** .Les niveaux de bilirubine totale chez les rats (TEM, TEM -T ,INTOX, INTOX-T), les valeurs sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM (\* $p<0,05$ ).

**Figure 32**.Les niveaux de bilirubine Direct chez les rats (TEM, TEM -T,INTOX, INTOX-T), les valeurs sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM (\* $p<0,05$ ).

**Figure 33**.Les niveaux de bilirubine indirect chez les rats (TEM, TEM -T ,INTOX, INTOX-T), les valeurs sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM (\* $p<0,05$ ).

**Figure 34** . Comparaison entre les valeurs de cholestérol des lots (TEM ,INTOX, INTOX-T). les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM (\* $p<0,05$ )

**Figure 35**.Comparaison entre les valeurs de triglycérides des lots : (TEM,INTOX, INTOX-T). les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM (\* $p<0,05$ )

## Liste des abréviations

**ANOVA** :Analysis of variance.

**ACE** : Extrait aqueux de cannelle

**ASAT** : Aspartate aminotransférase

**ALAT** : Alanine aminotransférase

**C.cassia** :*Cinnamomum cassia*

**FST** : Test de la nage forcée

**GFAP**. La protéine d'acides fibrillaires gliales

**g** : grammes

**HMG CoA** : Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase

**HE** .l'huile essentielle

**HPA** : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

**INTOX** : Intoxiqué intoxiqué traité

**INTOX-TRT** : intoxiqué traité

**kg** : kilogrammes

**mg** :milligrammes

**ml** : millilitre

**NH 3** :Ammoniac

**NADH** : Nicotinamide adénine dinucléotide

**nm** : nanomètre

**OTC** : oxytetracycline

**OFT**: tests l'openfield

**SEM** . erreur standard moyenne

**TIM** : le temps d'immobilité

**T** : Témoin

**TEM-T** : Témoin traité

**TGO** : La GLUTAMATE-OXALOACETATE-TRANSAMINASE

**TGP** : La GLUTAMATE-PYRUVATE TRANSAMINASE

**TG** : Triglycérides

**%** : Pour- cent

°C : Degré Celsius

## Introduction

L'oxytétracycline (OTC) est un antibiotique de la famille des tétracyclines largement utilisé pour traiter les infections bactériennes chez l'homme et les animaux causés par des micro-organismes sensibles Gram-positifs et Gram-négatifs **Nelson (2011)**. En raison de son efficacité antimicrobienne et de son faible coût, il est largement utilisé dans les pays en développement pour traiter un large éventail d'infections **Mohamed (2015)**. En Algérie, l'industrie avicole a connu un développement important depuis les années 1980 grâce à l'implication de l'Etat, mais elle reste en dessous des normes internationales **Kaci (2014)**. Environ 240 millions de poulets sont produits chaque année, avec plus de 3 milliards d'œufs de consommation **Alloui (2011)**. L'utilisation des avicultures est courante dans le monde entier, notamment en Algérie **Hamel (2020)**. Les antibiotiques et les antimicrobiens vétérinaires sont utilisés à des fins thérapeutiques, prophylactiques, métaphylactiques et comme additifs alimentaires ou promoteurs de croissance **Bowater et al., (2009)**. Cependant, leur mauvaise utilisation par les éleveurs, ainsi que le non-respect des délais d'attente après le traitement des animaux, peut entraîner la présence de résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale **Aning (2007)**. Ces résidus peuvent causer des risques pour la santé humaine, tels que des allergies, des cancers, des modifications de la flore intestinale et la résistance bactérienne **Emitelli (2022)**. Les doses élevées d'OTC peuvent être toxiques, en règle générale, des doses excessives d'OXT se produisent comme nocives car elles peuvent entraîner de nombreux effets indésirables, certains d'entre eux pouvant être potentiellement mortels. **Saraswat (1997)**.

Les médicaments à base de plantes sont une source importante de nouvelles molécules pharmaceutiques utilisées pour traiter des maladies graves. De nombreuses espèces végétales contiennent des phytoconstituants tels que les glycosides, les saponines, les flavonoïdes, les stéroïdes, les tanins, les alcaloïdes et les terpènes, qui leur confèrent des propriétés pharmacologiques. Ces composés naturels ont démontré divers effets thérapeutiques, tels que des actions anti-inflammatoires, antioxydantes, antimicrobiennes, anticancéreuses et immunomodulatrices. etc.( **Batiha et al., 2020**).

*Cinnamomum cassia* est une herbe médicinale traditionnelle qui a été utilisée pour le traitement du diabète, de l'ischémie, des cancers et des maladies anti-inflammatoires **Medagama, (2015)** ; **Zaidi et al.,(2015)**,La cannelle contient des huiles vitales et autres dérivés ; comme le cinnamaldéhyde, l'acide cinnamique et le cinnamate qui a un large éventail d'effets biologiques,

notamment ; antioxydant et anti-inflammatoire **Rao et Gan, (2014)** et anti-tumoral **Herdwiani et al., (2016)** l'activité antibactérienne **Djilaili, (2018)** . Des études antérieures ont montré que la cannelle et ses huiles vitales ont des propriétés neuroprotectrices contre les maladies neurodégénératives troubles comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson **Yulug et al., (2018)**.

En tenant compte de ces informations bibliographiques, notre étude se concentre sur l'exploration de l'effet de l'huile essentielle de la plante de cannelle (*Cinnamomum cassia*) sur l'intoxication par l'oxytétracycline chez le jeune rat Wistar. Pour ce faire, nous prévoyons de réaliser une série d'expériences qui aborderont les points suivants :

- ❖ La première série d'expériences se concentre sur l'extraction de l'huile essentielle de la plante *Cinnamomum cassia*.
- ❖ La deuxième série d'expériences vise à évaluer les effets toxiques de l'oxytétracycline (OTC) chez les jeunes rats Wistar, ainsi qu'à explorer les effets sur la fonction rénale, hépatique et lipidique en utilisant des approches biochimiques
- ❖ La troisième série vise à évaluer les effets indésirables d'une intoxication chez de jeunes rats Wistar en utilisant des tests neurocomportementaux.
- ❖ la quatrième série d'expériences a pour objectif de tester les effets de l'administration intrapéritonéale de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* sur les effets de l'oxytétracycline chez de jeunes rats Wistar.



# **Chapitre I**

## **oxytétracycline**

## **I. Antibiotiques**

### **I.1. Historique**

En **1929**, Alexander Fleming fait une découverte fortuite lors de l'examen de cultures de (*staphylocoques*) en boîtes de Petri au St Mary's Hospital de Londres. Il a observé que quelques moisissures de *Penicillium notatum* avaient accidentellement poussé autour des colonies bactériennes, et que ces dernières ne se développaient pas dans leur voisinage. Fleming a émis l'hypothèse que cette moisissure produisait une substance capable de supprimer la croissance des *staphylocoques*, et il a confirmé cette hypothèse en prouvant que le bouillon filtré de la moisissure pouvait reproduire ce phénomène.

Par la suite, d'autres ont été découverts, notamment les sulfamides en **1935** et de nombreux autres à partir de champignons inférieurs et de bactéries *telluriques*.

Les tétracyclines ont été découvertes dans les années 1950. ( **Soussy et Duval ., 1990; Puyt et Guérin-Faublée, 2006**).

### **I.2 .Définition**

Les susceptibles sont des substances naturelles produites par des micro-organismes tels que des bactéries ou des champignons, ou synthétisés chimiquement., qui ont la capacité d'inhiber la croissance ou de détruire des bactéries et d'autres micro-organismes à des concentrations très faibles. Cette définition de (**Waksman ,1944**) a été acceptée et reprise par (**Puyt et Abaline , 2004**).

Les antibiotiques (ATB) sont considérés comme étant d'une importance capitale grâce à leur efficacité dans la lutte contre les infections bactériennes humaines ou animales, associées généralement à une faible résistance. Ils constituent la classe de médicaments la plus utilisée, ayant révolutionné le traitement de nombreuses maladies qui étaient auparavant incurables, telles que la tuberculose et la brucellose, tout en contribuant significativement au développement de l'industrie de l'élevage (**Régnier, Martinez et al., 2008**).

### **I.3.Types des antibiotiques**

Il existe deux types d'antibiotiques d'origine naturelle ou synthétique

- **Origine naturelle** : Environ 10 000 supposés d'origine naturelle ont été répertoriés dans le monde, dont 70 % ont révélé des actinomycètes microfilamenteux, avec le genre

*Streptomyces* en tant que producteur majeur d'antibiotiques tels que les tétracyclines et les aminoglycosides. Les champignons, notamment *Penicillium*, *Cephalosporium* et *Aspergillus*, représentent 20 % de ces pourraient, tandis que les bactéries (non actinomycètes), en particulier les genres *Bacillus* et *Pseudomonas*, représentent 10 %. Un exemple de ces bactéries est la *bacitracine*, utilisée pour certains traitements locaux (Mehdi, 2008) (GOUARI et Soufyane.,2022).

- **Origine synthétiques :** Les ATB synthétiques peuvent être obtenues à partir de dérivés artificiels ou en recréant des substances initialement extraites de micro-organismes. Il existe deux catégories d'antibiotiques synthétiques : ceux d'origine synthétique, tels que les sulfamides, le métronidazole, l'isoniazide, l'acide nalidixique et les fluoroquinolones, et ceux d'origine semi-synthétique, qui sont obtenus en modifiant en laboratoire une substance produite par un micro-organisme (Mehdi, 2008), (Gouari et Soufyane.,2022).

#### **I.4 .Mode d'action des antibiotiques**

Contrairement aux antiseptiques et aux désinfectants, les ATB ont une action très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne, ce qui explique leur activité à des concentrations très faibles. Selon les molécules, leur action se manifeste sur des sites différents. ( Chebira et Mekroud2018).

Certains suggèrent en inhibant la dernière étape de la biosynthèse du peptidoglycane, un composant essentiel de la paroi bactérienne qui confère à la bactérie sa forme et sa rigidité pour résister à la forte pression osmotique intracytoplasmique. Cette action entraîne une lyse bactérienne lors de la multiplication cellulaire, car la nouvelle bactérie n'est plus protégée (Katzung et Lagier 2000).

Les ATB peuvent aussi agir sur *la membrane cellulaire* en perturbant sa structure et son fonctionnement, ce qui peut entraîner des perturbations graves dans les échanges électrolytiques avec le milieu extérieur de la bactérie. (Chaebira,2019)

Les ATB aussi cibler *les ribosomes*, provoquent ainsi l'arrêt de la synthèse des protéines ou la production de protéines anormales. (Chaebira,2018)

Les pourraient aussi agir sur *l'ADN* en évitant sa réplication et la biosynthèse des protéines. (Chaebira,2018)

Les peuvent également agir en tant qu'antimétabolites bactériens, c'est-à-dire qu'ils peuvent perturber les étapes du transit intermédiaire des bactéries. (Cuq, 2008) ; (Cohen et Jaquot, 2001) ;(PUYT, 2006) ; (Puyt J.D 2002) ; (Yala, Merad et AL, 2001)

## **I.5 .Résistance bactérienne aux antibiotiques**

La résistance aux antibiotiques est la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques. Les antibiotiques exercent une pression sélective dans l'environnement. Les bactéries présentant une mutation leur permettant de survivre, continuent à se reproduire, en transmettant à leur descendance leurs gènes de résistance, produisant rapidement une génération des bactéries majoritairement résistantes Chen.,et al 2004) (Schwarz et Chaslus-dancla., 2001).( Sarmah et al.,2006)

il existe deux types de résistance bactérienn (Ahanogbe,2014) (Carlson et coll ., 1978)

**I.5.1 .La résistance naturelle :** La résistance naturelle ou intrinsèque se réfère au phénomène selon lequel toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre bactérien sont résistantes à un antibiotique. Cette résistance peut être due à des particularités structurales de la paroi cellulaire qui empêchent d'atteindre leur cible, ou encore à l'absence de cette dernière. Ces facteurs sont des caractéristiques inhérentes et font partie du patrimoine génétique de l'espèce bactérienne ( Normark, B. Henriques et Normark, S 2002)

**I.5.2 .La résistance acquise :**La résistance acquise correspond à l'acquisition de la résistance par une souche normalement sensible. Cette résistance peut être acquise par mutation chromosomique ou par transfert de gènes. La résistance par mutation chromosomique est due à une altération de l'information génétique endogène. Les antibiotiques permettent aux mutants résistants de se multiplier plus facilement. La cause principale de l'extension des résistances aux antibiotiques est leur prescription à grande échelle en thérapeutique humaine. La résistance par acquisition de gène est due à la transmission d'éléments génétique mobiles exogènes comme les plasmides et les transposons par transduction, conjugaison ou transformation ( H. Goosens et al .,2006), (Guindi,2008),Parmi les éléments qui contribuent à la résistance aux susceptibles, on peut citer des facteurs tels que( (Boutrid, 2019) ; (Douafer,2020) ; (Silbergeld et al ., 2008) (Figure 3)

- **La mutation de la cible de l'antibiotique**

La capacité d'un micro-organisme à résister aux effets d'un antibiotique peut résulter de la présence d'une mutation altérant le site de fixation de l'antibiotique sur sa cible dans la cellule. Chaque antibiotique agit en se fixant sur une cible spécifique dans la cellule (par exemple, la

*paroi* ou le *ribosome*). Dans le cas de la *streptomycine*, l'un des premiers susceptibles d'être utilisés pour traiter la tuberculose, ce mécanisme de résistance peut empêcher la liaison de l'antibiotique à sa cible.

- **La modification de l'antibiotique**

De nombreuses souches résistantes fabriquent une enzyme qui modifie ou qui clive la molécule d'antibiotique, la rendant inactive. C'est le mécanisme principal de résistance aux bêta-lactamines (famille des pénicillines et des céphalosporines) qui implique les enzymes de la famille des bêtalactamases

- **La réduction de la perméabilité membranaire**

Les bactéries résistantes ont attribué le nombre de porines, qui sont normalement constituées de protéines formant des canaux, permettant ainsi à l'antibiotique de pénétrer dans la cellule. En fermant ces pores, la bactérie peut éviter l'entrée de l'antibiotique dans la cellule et ainsi développer une résistance.

- **L'efflux des antibiotiques**

Les bactéries peuvent expulser les ATB de leur cellule en utilisant un processus de transport actif, les éjecter ainsi hors de la cellule. Ce mécanisme est connu sous le nom d'efflux et constitue l'un des principaux moyens de résistance aux susceptibles chez certaines espèces bactériennes, telles que *Pseudomonas aeruginosa*, qui est un pathogène opportuniste souvent impliqué dans les infections nosocomiales (**Toma et Serawit 2015**).

La résistance acquise aux ATB peut être responsable d'échecs thérapeutiques en médecine humaine et vétérinaire, constituant une menace sérieuse pour la santé publique. Initialement considéré comme un problème hospitalier (**Perrin-Guyomard et al ., 2005**), la résistance aux supposés s'est fait dans la communauté. Selon les Centres de Contrôle et de Prévention des maladies (CDC), la résistance aux ATB peut être responsable de milliers de décès chaque année dans l'Union Européenne et aux États-Unis, et près de 2 millions de personnes développent une infection résistante aux médicaments chaque année rien qu'aux États-Unis. Si rien n'est fait, certains chercheurs prédisent que la résistance aux pourrait causer 10 millions de décès chaque année d'ici 2050, dépassant ainsi le cancer comme principale cause de mortalité dans le monde . (**Collier .,2018**)

Les diagnostics incorrects, les prescriptions excessives et l'utilisation inappropriée d'antibiotiques chez les animaux d'élevage, tels que leur utilisation comme additifs alimentaires

pour stimuler leur croissance, contribuent tous au phénomène de la résistance aux supposés ces pratiques retenues la sélection de souches bactériennes résistantes et contribuent à la propagation de ces souches dans l'environnement. (Schwarz et Chaslus-dancla., 2001)

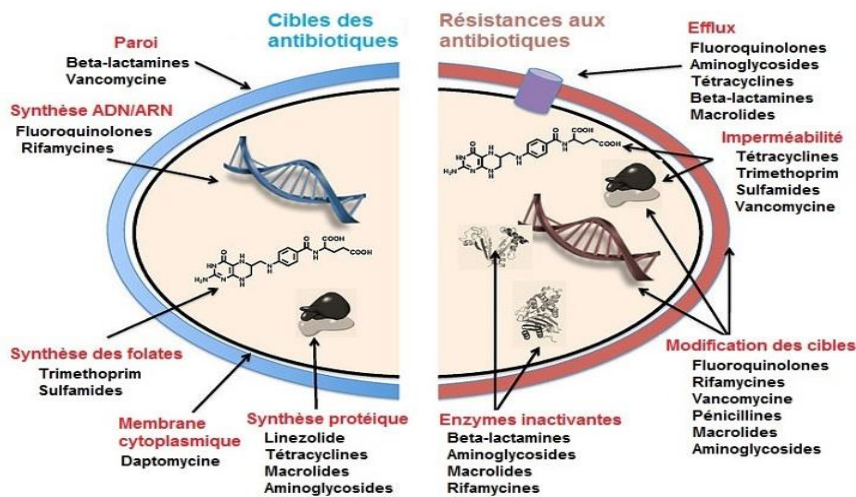


Figure1. les cibles et les mécanismes de résistance des ATB (Maurin, 2018)

### I.6 .Le choix de l'antibiotique à utiliser repose sur plusieurs critères :

Pour assurer une efficacité maximale de l'antibiothérapie, il est important de connaître le spectre d'activité de l'antibiotique vis-à-vis de la ou des bactéries impliquées dans l'infection. Il est également essentiel de déterminer le foyer infectieux pour obtenir une concentration efficace de l'antibiotique à ce niveau, ainsi que de comprendre les propriétés pharmacocinétiques de chaque antibiotique, notamment leur diffusion tissulaire. Certains pourraient, tels que les aminosides, ne peuvent pas être pris par voie orale car ils ne sont pas alimentés par l'intestin, tandis que d'autres, tels que les aminosides, se concentrent dans les urines et sont particulièrement utiles pour traiter les infections urinaires (Veysièrè, 2019).

Il existe également des formes locales d'antibiotiques, telles que les collyres, les solutions auriculaires ou nasales et les pommades, qui peuvent être suffisantes pour traiter certaines infections (Veysièrè, 2019).

Il est important de prendre en compte les contre-indications et les effets indésirables des ATB, tels que les réactions allergiques, la désactivation, la photosensibilisation, la tendinite et la

résistance rénale, afin d'adapter le traitement en conséquence ,de plus, l'apparition d'un effet indésirable grave peut limiter l'utilisation ultérieure de la même famille (Veysiere, 2019).

## **I.7 .Classification des antibiotiques**

Les antibiotiques peuvent être classés selon :

Les ATB sont classées en fonction de leur origine, leur nature chimique et leur mécanisme d'action.( Thiele-bruhn.,2003) ,parmi les ATB les plus importants, on retrouve les  $\beta$ -lactamines, les tétracyclines, les aminoglycosides, les macrolides, les glycopeptides, les sulfamides et les fluoroquinolones ( Kümmerer et Klaus.,2009) .

**I.7.1 .Les  $\beta$ -lactamines**, dont la pénicilline a été découverte par Fleming en 1929, sont un groupe d'antibiotiques qui ont été produits en grande quantité par fermentation et hémi-synthèse (Françoise V et al., 2008) ,.( Bensaha et al ., 2021) ,les exemples de molécules de cette famille sont nombreux, parmi lesquels on peut citer l'amoxicilline, l'ampicilline, la pipéracilline, la pénicilline G, la pénicilline V, la cloxacilline, la dicloxacilline et autres (Agence de la santé publique du Canada, 2020) ,les  $\beta$ -lactamines sont les bactéricides les plus couramment prescrits en médecine générale, en partie parce qu'ils sont généralement faciles à utiliser et qu'ils conviennent à de nombreuses situations d'antibiothérapie. Leur spectre d'activité est variable en fonction de leur classe et parfois en fonction des molécules dans chaque classe (Schlemmer B., 2017), .( Bensaha et al ., 2021)

**I.7.2 .Les macrolides** sont une classe d'antibiotiques bactériostatiques qui ont été découverts en 1949 avec l'isolement de l'érythromycine ,cette classe comprend également quatre autres désignés dérivés semi-synthétiques qui ont un spectre large et peuvent lutter contre plusieurs types de bactéries à Gram positif tels que Staphylocoque MRSA et Streptocoque, ainsi que certains types de bactéries à Gram négatif tels que Neisseria, Moraxelles, Campylobacter , Helicobacter et Legionella ,de plus, ils peuvent également être efficaces contre certaines anaérobies telles que Eubacterium et Propionibacterium, ainsi que d'autres bactéries telles que Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia et Borrelia. (Leclercq, 2006)(Kirst, 2017)

effectivement, le mode d'action des macrolides est l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes ,pour cela, les macrolides se lient à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, ce qui empêche la formation de liaisons peptidiques entre les acides aminés ,en conséquence, la croissance et la multiplication bactériennes sont bloquées, ce qui permet de traiter les infections bactériennes. (Hash, 1972)

En effet, au Canada, les macrolides sont utilisés non seulement pour traiter les infections bactériennes chez les humains, mais aussi dans la production animale. Ils sont notamment utilisés pour prévenir et traiter les maladies respiratoires chez les porcs, les volailles et les bovins. (**Gouvernement du Canada, 2020**).

**I.7.3 .Glycopeptides** : L'antibiotique glycopeptide vancomycine est utilisé pour traiter les infections bactériennes importantes causées par des bactéries à Gram positif, elle agit en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire de la bactérie, plus précisément, la vancomycine se lie au D-alanyl D-alanine, qui est un précurseur important dans la synthèse du peptidoglycane, un composant essentiel de la paroi cellulaire bactérienne. En se liant à cette molécule, la vancomycine inhibe la synthèse du peptidoglycane, ce qui rend la paroi cellulaire fragile. En conséquence, le matériel intracellulaire de la bactérie fuit, ce qui conduit à la mort de la cellule bactérienne. (**Patel et al., 2021**).

**I.7.4 .Les aminoglycosides** sont des produits proposés par des bactéries appartenant à la famille des actinomycètes, cette classe d'antibiotiques comprend plusieurs molécules antibactériennes telles que la *streptomycine*, *l'amikacine*, la *gentamicine* et la *tobramycine* (**Agence de la santé publique du Canada, 2020**). Les aminoglycosides agissent en se liant à la sous-unité 30S des ribosomes bactériens, ce qui empêche la traduction des ARN messagers en protéines, bien que certains aminoglycosides soient produits naturellement, d'autres sont semi-synthétiques, ces derniers ont été parmi les premiers utilisés pour traiter les infections chez les humains. Cependant, de nombreuses résistances ont émergé au fil des années, et ces résistances ont été largement remplacées par d'autres dans les années 1980 (**Krause et al., 2016**).

**I.7.5 .Sulfamides** : Les sulfamides sont utilisés au Canada pour traiter les infections chez les humains, les animaux de compagnie et dans la production animale (**Gouvernement du Canada, 2020**) (**Goldstein F., 2006**). Ils sont constitués d'un noyau paraminobenzène sulfonamide avec un radical R. Ils ont une activité bactériostatique. Ils bloquent l'action de la synthétase. (**Huang et al., 2007**)

**I.7.6 .Quinolones** : les quinolones sont des synthétiques dérivés de l'acide nalidixique. Ils sont couramment utilisés pour traiter une variété d'infections bactériennes à Gram positif et négatif, et comprennent des médicaments tels que la ciprofloxacine, la gatifloxacine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine (**Agence de la santé publique du Canada, 2020**) ; (**Francois, 2003**), provoquant ainsi des dommages aux fonctions catalytiques de ces enzymes (**Aldred et al., 2014**).



Au Canada, les quinolones sont les quatrièmes ATB les plus prescrites pour les humains (**Gouvernement du Canada, 2020**).

**I.7.7 .Les tétracyclines** :sont des bactériostatiques qui ont été découverts dans les années 1940 et qui sont des produits par des bactéries du genre *Streptomyces*. Elles sont efficaces contre une grande variété de bactéries à Gram positif et négatif ,les tétracyclines concernées en bloquant la synthèse protéique en se liant au site A du ribosome 30S, ce qui empêche l'aminocyl-ARNt de s'y fixer(**Chopra et al .,2001**).

Parmi cette classe d'antibiotiques, on retrouve des molécules telles que l'oxytétracycline, la chlortétracycline, la doxycycline, la minocycline et les glycylicyclines ,au Canada, les tétracyclines sont largement utilisées dans la production animale (**Gouvernement du Canada, 2020**).

## **I.8 .Consommation des antibiotiques dans le monde**

Chaque année aux États-Unis, plus de 16 millions de kilogrammes de composés antimicrobiens sont utilisés, dont environ 70 % sont utilisés à des fins non thérapeutiques ,les tétracyclines (15,8%), les sulfamides (2,3%), les aminoglycosides (1,2%), et les fluoroquinolones (0,19%) sont les plus appropriés les plus utilisés (**Toprak et al .,2011**). Au cours des dernières décennies, le nombre d'antibiotiques utilisés dans l'alimentation animale a augmenté d'autant, passant de près de 91 000 kilogrammes en 1950 à 9,3 millions de kilogrammes en 1999. Les tétracyclines représentent plus de 5,6 millions de livres par an (**Toprak et al .,2011**) ; (**Boutrid ,2019**)

Selon une étude, la consommation d'agents antimicrobiens en médecine vétérinaire en Europe est estimée à 3 494 tonnes, dont les tétracyclines représentent 2 294 tonnes, suivis des macrolides (424 tonnes), des pénicillines (322 tonnes), des aminoglycosides (154 tonnes ), des fluoroquinolones (43 tonnes) et des associations de sulfamides avec le triméthoprim (75 tonnes) ( **SO, Roach** et al 2015).

Selon (**Bonjar et G .,2004**), les tétracyclines sont les plus susceptibles d'être utilisées au Royaume-Uni, suivis des sulfamides, des bêta-lactames, des macrolides, des aminoglycosides et des fluoroquinolones

La consommation annuelle d'antibiotiques en Afrique au cours des cinq dernières années était de  $14\,595 \pm 1\,457$  kg, avec une répartition en différentes classes d'antibiotiques comme suit : les tétracyclines étaient les plus consommées avec 7 975 kg (54,65% ), suivies de sulfamides

avec 3 103,96 kg (21,27%), des aminoglycosides avec 954,5 kg (6,56%), des bêta-lactames avec 905 kg (6,20%), des quinolones avec 94 kg (0,64%) et des macrolides avec 35 kg (0,24%) ( **Hasani, Amin et al .,2014**)

### **1.9 .Usage des antibiotiques en médecine vétérinaire**

L'utilisation de médicaments vétérinaires, notamment les antimicrobiens, a favorisé l'intensification de la production animale au cours des dernières décennies en élevage moderne (**JP, 2005**), (**Tatsadjieu Ngoume L., 2009**) : (**Chebira, 2018**)

les antibiotiques sont la principale classe de médicaments vétérinaires utilisés depuis les années 1950 pour traiter les infections bactériennes chez les animaux ,en médecine vétérinaire, il existe quatre utilisations possibles des antibiotiques, chacune ayant un objectif spécifique, comme l'ont souligné .( **Schwarz et al .,2001**) et (**Kehrenberg et al. (2001)**).

Les utilisés sont utilisés en médecine vétérinaire pour un usage thérapeutique curatif dans le but de guérir les animaux qui sont cliniquement malades et d'éviter la mortalité. (**Jacquemin, 2006**) ; (**Mckellar, 2001**)

Les antibiotiques sont utilisés à titre prophylactique dans le cas d'une infection collective et très contagieuse qui survient dans un grand troupeau et évolue de manière aiguë dans de tels cas, lorsqu'il existe suffisamment de facteurs concordants pour impliquer une ou plusieurs bactéries, l'ensemble du groupe d'animaux est traité ,ceci est fait pour empêcher la propagation de la maladie et pour s'assurer que tous les animaux sont protégés contre l'infection. (**Jacquemin, 2006**) ; (**Maillard, 2002**)

Les ATB peuvent également être administrés à des moments critiques de la vie des animaux, tels que lors de la naissance ou du sevrage, pour prévenir des infections bactériennes. Cependant, cela doit être effectué après un examen de laboratoire pour identifier la nature de l'infection et évaluer l'efficacité de l'antibiotique. (**Chebira, 2018**)

L'utilisation d'ATB comme additifs dans l'alimentation animale pour améliorer la croissance a été largement critiquée dans la littérature scientifique (**Jacquemin, 2006**) ; (**Bezoen et al, 1999**).

### **I.10 .Risques sanitaires causés par les résidus d'antibiotiques**

Après avoir été administrés aux animaux, les traitements aux pourraient entraîner la présence de résidus dans les tissus et les aliments d'origine animale ,Si les conditions d'utilisation telles que la posologie et le temps d'attente ne sont pas respectées ou s'il y a des erreurs dans la

conduite de l'élevage, cela peut avoir des conséquences graves sur la santé des consommateurs (Fagbamila et al . , 2010; Hsieh MK, 2011)

### **I.10.1 .Risque allergique**

Les plus fréquemment citées comme étant à l'origine des allergies sont les  $\beta$ -lactamines, les tétracyclines, les quinolones, les macrolides et les sulfamides ,les actifs de ces médicaments, ainsi que les petites molécules telles que les haptènes, peuvent se lier de manière irréversible à des molécules plus grosses, souvent des protéines, appelées molécules porteuses. ce processus peut donner lieu à la formation de complexes qui peuvent être à la fois immunogènes et allergènes, selon une étude menée par(Demoly et al., 2000)

Pour qu'une personne développe une allergie, elle doit avoir été exposée à l'allergène au moins deux fois : la première exposition, souvent sans symptômes, permet à l'organisme de reconnaître l'allergène, tandis que la seconde exposition déclenche une réaction allergique, même à de très faibles doses d'allergène. Les taux de résidus sont très faibles par rapport aux concentrations d'antibiotiques utilisés en traitement ou en prophylaxie. Par conséquent, il est peu probable que les résidus soient responsables de la sensibilisation initiale de l'individu, mais plutôt qu'ils contiennent comme un facteur déclencheur d'une réaction allergique préexistante (Spertini et al., 2012).

Les plus souvent impliqués dans les réactions allergiques sont les bétalactamines et les sulfamides. La fréquence de réaction allergique aux sulfamides est estimée à 1/10 000 ( Merad et Merad .,2001 ).

### **I.10.2 .Risque cancérigène**

Une consommation régulière d'aliments contenant des résidus d'antibiotiques peut entraîner des effets cancérigènes à long terme ,cette incidence semble être liée aux résidus de deux familles d'antibiotiques : les nitrofuranes et les nitroimidazoles ,ces molécules sont reconnues pour leur potentiel génotoxique et cancérigène (Perrin-guyomard., et al 2005)

Des expériences réalisées sur des animaux ont révélé que l'utilisation prolongée de ces derniers pourrait entraîner des altérations du matériel génétique et favoriser l'apparition de tumeurs .( Leitner et al ., 2001).

### **I.10.3 .Risque de perturbation de la flore digestive du consommateur**

Les résidus d'antibiotiques ont une activité qui peut entraîner la mort de certaines bactéries ou leur incapacité à se développer dans l'intestin ,cela peut réduire la vitesse de croissance, l'affinité

pour les substrats nutritionnels ou l'adhésion bactérienne ,en atteignant certaines populations bactériennes de la flore intestinale, cela peut conduire à la prolifération d'autres bactéries opportunistes ou pathogènes ,cette réduction de la résistance à la colonisation est appelée "abaissement des barrières microbiologiques", l'effet de barrière est défini comme l'action antagoniste due à la microflore envers certaines bactéries, notamment celles provenant de l'extérieur (**Perrin-guyomard et al., 2005**).

Les ATB susceptibles d'entraîner des symptômes gastro-intestinaux tels que des nausées et des vomissements (macrolides et bêtalactamines), des susceptibles et des colites (macrolides et association amoxicilline + acide clavulanique) ainsi que des douleurs épigastriques causées par des ulcérations des muqueuses (tétracyclines) (**Merad et Merad .,2001**).

#### **I.10.4 .Risque d'entréne une insuffisance rénale**

Les ATB sont largement utilisés dans le traitement des infections, mais certains d'entre eux peuvent causer des dommages aux reins, surtout ceux qui sont éliminés par les voies urinaires. Chez les personnes souffrant déjà d'une insuffisance rénale, cela peut aggraver les lésions rénales et augmenter l'accumulation de substances toxiques dans le corps ce risque est particulièrement préoccupant pour les susceptibles d'avoir des effets toxiques à des taux proches des taux thérapeutiques, tels que les aminosides, la vancomycine et les polymyxines (**Merad et Merad .,2001**).

#### **I.11 .Pharmacocinétique des principes actifs**

Pour qu'un antibiotique puisse éradiquer une infection, il doit parvenir au site d'action dans l'organisme,cela implique que l'antibiotique subisse une série de processus pharmacocinétiques simultanés, comprenant l'absorption, la distribution, le accéléré et l'excrétion. (**Boutrid ,2019**)

##### **I.11.1 .L'absorption**

La phase d'absorption correspond à la libération du médicament et à son entrée dans la circulation sanguine ,ce processus implique différents mécanismes tels que la diffusion passive, le transport actif et la diffusion facilitée, et se produit pour toutes les voies d'administration sauf la voie intraveineuse ,la solubilité de la forme posologique, la voie d'administration et les propriétés physico-chimiques de la substance médicamenteuse jouent un rôle important dans la régulation du processus d'absorption (**.Rowland et Tozer.,2011**).

### **I.11.2 .Distribution**

La distribution de l'antibiotique se réfère à sa répartition dans le corps après son absorption dans la circulation sanguine ,cette répartition implique deux fractions du principe actif dans le sang : une fraction libre qui se diffuse librement et atteint les organes cibles pour y exercer son action, et une fraction liée aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine ,cette liaison peut influencer la biodisponibilité biphasique et l'élimination du médicament, mais elle est réversible, les ATB qui se fixent fortement aux tissus laisseront en général plus de résidus , en outre, un antibiotique très diffusible est éliminé facilement par le rein, ce qui peut être bénéfique pour la thérapie (**Morin et al., 2005**).

### **I.11.3 .Métabolisme et biotransformations**

Les médicaments subissent des transformations métaboliques dans l'organisme, qui ont pour objectif principal la formation de métabolites présentant des propriétés physico-chimiques favorables à leur élimination ,ces produits de biotransformation ont généralement une solubilité réduite dans les lipides et sont de nature polaire (**Jumaa et Karaman, 2015**).

La majorité des réactions métaboliques des médicaments sont catalysées par des enzymes et se déroulent principalement dans le foie, un organe très vascularisé et riche en enzymes. Cependant, en plus du foie, le consommé des médicaments peut également avoir lieu dans le plasma sanguin et dans la lumière de l'intestin, où des réactions hydrolytiques et réductrices peuvent se produire, ainsi que dans d'autres tissus (**Martin, 2008**) .

Le débit des médicaments comprend deux phases distinctes : la phase I et la phase II. La phase I implique des réactions de biotransformation telles que l'oxydation, la réduction ou l'hydroxylation (**Martin, 2008**),, qui peuvent produire des produits avec une activité réduite ou augmentée. La phase II consiste en des réactions de conjugaison avec des substances endogènes pour produire des conjugués hydrosolubles et faciles à éliminer (**Bhattacharjee, 2016**)..les biotransformations sont essentielles pour la formation des résidus dans les animaux traités et pour déterminer les propriétés pharmacologiques et toxicologiques des métabolites produits. (**Rotschafer, 2016**).

### **I.11.4 .Elimination**

L'élimination est la phase finale du transport des médicaments, qui se produit lorsque le principe actif ou ses métabolites sont des excrétés de l'organisme. Le taux d'élimination joue un rôle important dans la durée de l'effet pharmacologique. Bien que le rein soit l'organe d'excrétion le plus important, il existe d'autres voies d'excrétion non rénales, telles que le foie, la glande

salivaire, la sueur, les glandes mammaires et les poumons. Les médicaments ionisés au pH physiologique et ceux à faible solubilité dans les lipides sont principalement éliminés par l'excrétion rénale (ARMSTRONG et al., 2012).

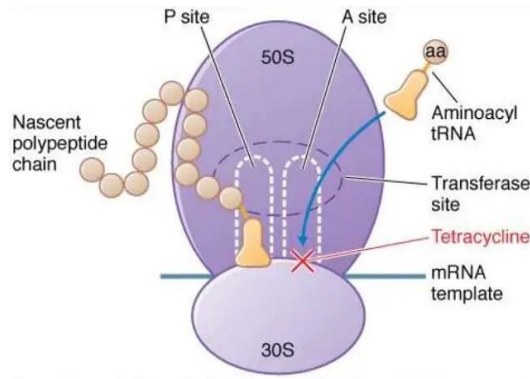
## **I.12 .Les tétracyclines**

Les tétracyclines tirent leur nom de leur structure tétracyclique qui possède un noyau naphtacènicarboxamide. La première tétracycline, appelée Auréomycine, a été produite à partir de champignons Actinomycètes, plus précisément *Streptomyces auréofaciens*, et doit son nom au pigment jaune d'or produit par ce champignon à un certain stade de développement. Les tétracyclines sont utilisées pour traiter un large éventail d'infections bactériennes, y compris celles causées par des bactéries à *Gram positif*, *Gram négatif* et *anaérobies*, ainsi que certaines autres infections, elles sont également utilisées pour produire plusieurs dérivés semi-synthétiques appartenant à la classe des tétracyclines. (Diaz torres et al., 2003)

Les tétracyclines peuvent être classées en deux générations selon leur mode de production. Les tétracyclines de première génération sont obtenues par fermentation, et contiennent la chlortétracycline, l'oxytétracycline, la tétracycline et la déméclocycline. Les tétracyclines de deuxième génération sont obtenues par hémisynthèse à partir des premières, et contiennent la doxycycline et la minocycline. ((Eliopoulos et al 2003); (Évrard et Olivier., 2006)

### **I.12.1 . Mode d'action :**

Les tétracyclines ont bloqué de manière irréversible la liaison de l' aminoacyl-ARNt avec le ribosome, en se fixant à la sous-unité 30S. en conséquence, la synthèse protéique est inhibée. Pour traverser la membrane cytoplasmique, elles utilisent un mécanisme de transport actif. Bien qu'elles soient principalement bactériostatiques, elles peuvent devenir bactéricides à fortes doses, car elles ont la capacité de se lier à des cations bivalents comme le  $Mg^{++}$ , qui est essentiel à de nombreuses activités enzymatiques. Les tétracyclines sont plus efficaces à pH acides et sont qualifiées d'antibiotiques temps-dépendants. Cela signifie que leur efficacité est renforcée par le temps de contact avec la bactérie plutôt que la concentration de l'antibiotique (Zouaghi, 2007) (Figure2)



**Figure 02 :site de fixation de tetracycline au ribosome bactérien ( Nisha Rijal, 2022)**

### **I.12.2 .Spectre d'action :**

Les tétracyclines sont connues pour être très efficaces contre les bactéries *Gram+* et *Gram-*, ainsi que contre les bactéries *anaérobies classiques*, à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*, *Arcanobacterium pyogenes*, certaines souches du genre *Proteus*, le genre *Nocardia* et les *mycobactéries*. Elles ont également une action sur les *chlamydies*, les rickettsies, les mycoplasmes et même certains protozoaires intracellulaires, grâce à leur capacité à traverser facilement la membrane cellulaire. La minocycline est considérée comme légèrement plus active que les autres composés de la famille des tétracyclines. **(Gerand et al 2003)**

En chimie, les tétracyclines sont caractérisées par la présence de quatre cycles aromatiques polysubstitués. Elles ont une solubilité limitée dans l'eau à un pH de 7,0 et se distinguent par leur couleur jaune caractéristique **(Zouaghi ,2007)**

Les tétracyclines ont été parmi les premiers susceptibles d'être disponibles en clinique et présentent un large spectre d'action. L'un des membres les plus importants de cette famille d'antibiotiques est l'oxytétracycline, qui est devenu rapidement un médicament de choix en médecine vétérinaire pour traiter diverses affections en raison de son excellente efficacité et de sa faible résistance **(Dicko, 2010)**

### **I.12.3.Pharmacocinetique**

- **L'absorption**

les tétracyclines est bonne par voie orale en raison de la lipophilie suffisante de ces molécules ,elle est toutefois réduite en cas de présence de cations bivalents ou de fer dans l'alimentation ou dans les préparations médicamenteuses ,Les voies intra-veineuse et intra-musculaire utilisant

des sels hydrosolubles sont délicates à mettre en oeuvre en raison du risque de thrombophlébite d'une part et de douleur d'autre part. .( van.,et al 2007)

- **Distribution:** En raison de leur balance hydrophile/hydrophobe adéquate, les tétracyclines se distribuent largement dans les liquides et tissus de l'organisme, il présentent une affinité particulière pour les os et les dents .( van.,et al 2007)
- **Metabolisme :** les tétracyclines implique une métabolisation partielle par le foie .( van.,et al 2007).
- **L'élimination :** l'excrétion se fait principalement par voie rénale et est inversement proportionnelle à la liaison aux protéines .( Van.,et al 2007)

**Tableau 1:** paramètres pharmacocinétiques et posologie des tétracyclines.( Van.,et l 2007)

ATB	dose posologique	Pic sérique mg /kg	Absorption (% de la dose)	Liaison protéine (%)	t <sub>1/2</sub>
Oxytétracycline	250–500 mg 4x/jour	0.9	58	35	10
tétracycline	250–500 mg 4x/jour	2.2	77	65	6-8
minocycline	100-200 mg 1x/jour	2.5	95	76	15
doxycycline	100-200 mg 1x/jour	2.5	93	93	15-20
tigécycline	100 mg 1x/jour (IV)	1-1.5	---	70-90	27

## I .12.4 .L'oxytétracycline

### I.12.4.1.L'histoire de la découverte de l'oxytétracycline (OTC)

Après la découverte de la pénicilline G en 1928, la recherche de micro-organismes producteurs d'antibiotiques dans le sol a commencé en 1939 (Jre, 2001). En 1944, une souche appelée *Streptomyces aureofaciens* a été identifiée après l'analyse de nombreux échantillons de



différentes régions. Cette souche possédait des propriétés antimicrobiennes étendues et une naissance donnée à la substance Auréomycine, qui a été mise sur le marché en 1948.

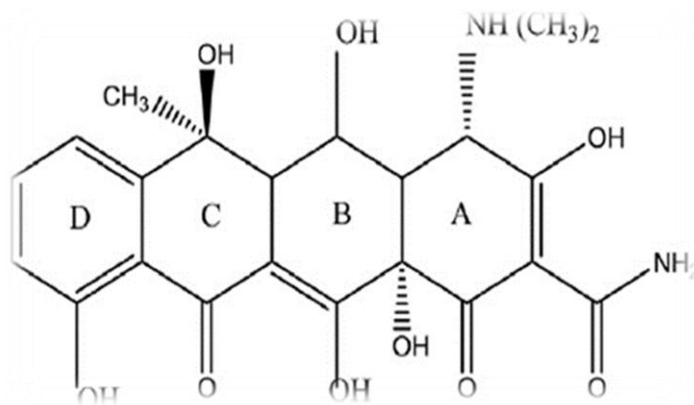
En **1950**, les laboratoires Pfizer ont isolé une deuxième souche de *Streptomyces* produisant des substances antimicrobiennes (**Finlay AC, 1950**). Cette souche, appelée *Streptomyces rimosus* en raison de son apparence fissurée sur gélose, produisait la Terramycine ND, qui avait un spectre d'activité similaire à celui de l'*auréomycine* (**Jre, 2001**). Il a ensuite été découvert que les deux molécules partageaient une structure de base commune, appelée TC, sur laquelle se trouvait soit un groupement chlore sur le carbone 7 (C7) dans le cas de l'*auréomycine* (**Stephens, 1952**), soit un groupement hydroxyle sur le C5 dans le cas de la *Terramycine*. Les principes actifs ont ensuite été renommés chlortétracycline (CTC) et oxytétracycline (OTC).

L'efficacité antimicrobienne de l'OTC a été démontrée in vitro, et son efficacité dans des infections expérimentales a été prouvée, ce qui en a rapidement fait l'une des molécules les plus utilisées en antibiothérapie (**Kapusnik-uner, 1996; Unin, 1961**), en médecine vétérinaire disponibles, seuls le TC, le CTC, l'OTC et la doxycycline sont dans le commerce, et parmi ces quatre molécules, l'OTC reste de loin la molécule la plus utilisée à ce jour (**Riviere, 1995**).

#### **I.12.4.2 .Définition**

L'oxytétracycline est un antibiotique naturel produit par le champignon *Streptomyces rimosus*. Ce médicament présente une activité anti-infectieuse très étendue, agissant contre de nombreux organismes à gramme positif et négatif. En raison de son large spectre d'action et de sa capacité de diffusion tissulaire, l'oxytétracycline est un antibiotique couramment utilisé dans la médecine humaine et vétérinaire pour traiter un grand nombre d'infections. En particulier, il est souvent utilisé pour traiter les infections des appareils pulmonaires, digestifs et génito-urinaires (**Ndong-Ekorezock, 2006**).

L'oxytétracycline, représentée dans (**la figure3**), est un antibiotique naturel produit par le champignon *Streptomyces rimosus*, sa structure est caractérisée par un squelette de base dérivé du naphtacène qui résulte de la condensation en ligne de quatre cycles insaturés à six chaînons. De plus, la structure est très oxygénée, comportant notamment un noyau phénol, un enchaînement  $\beta$ -dicétophénolique contenant deux fonctions cétones et un hydroxyle phénolique et énolique, ainsi qu'un hydroxyle énolique. La molécule contient également une fonction amine tertiaire basique (groupement diméthylamine) et une fonction carboxamide. Cette structure complexe confère à l'oxytétracycline un large spectre d'activité anti-infectieuse contre un grand nombre d'organismes à gram positif et négatif (**Delépée, 2003**).



**Figure.3: Structure de l'oxytétracycline (Rakshit,2013).**

### **I.12.4.3 .Principales propriétés physicochimiques**

**A /Propriétés physique:** L'Oxytétracycline est une substance de couleur jaune, solide et crémeuse, qui a une saveur amère mais ne dégage pas d'odeur. Elle a une masse molaire de 496,89 g/mol et un point de fusion de 182°C. En tant que molécule non ionisée, elle est peu soluble dans l'eau, mais devient soluble dans l'eau et les alcools lorsqu'elle est ionisée, tout en restant insoluble dans les solvants organiques. Elle est stable à une température de 25°C et un taux d'humidité compris entre 43% et 81% pendant six semaines, à un pH entre 3,8 et 5, où son activité est maintenue à 90%. Cependant, si elle est conservée à un pH supérieur à 7, son activité diminue rapidement. (Delépée,2003)

**B.Propriétés chimiques ;**L'Oxytétracycline présente une base faible en raison de la présence d'un groupement diméthylamine. Cependant, ses fonctions cétones et alcools lui confèrent une acidité faible. L'Oxytétracycline a trois constantes d'acidité pKa : 3,3 (fonction phénolique, carboxamide et cétone du cycle A), 7,3 (enchaînement dicétophénolique) et 9,1 (groupement diméthylamine). En milieu polaire ou aqueux, l'Oxytétracycline a un caractère amphotère. Son point isoélectrique est à un pH de 5,0. (Delépée,2003)

### **I.12.4.4 .la biosynthèse de oxytetracycline**

Des études génétiques et biochimiques ont permis d'explorer les différentes étapes de la biosynthèse de l'oxytétracycline (OTC), un antibiotique à large spectre qui agit en inhibant la synthèse des protéines chez les bactéries. L'OTC appartient à la famille des polykétides aromatiques bactériens, qui est une classe de produits naturels structurellement différenciés. Les polykétides ont une importance significative en pharmacologie car ils peuvent agir comme agents anticancéreux, immunosuppresseurs, candidats médicamenteux et autres types de

médicaments. Parmi les exemples les plus populaires de polykétides utilisés en médecine, on peut citer la tétracycline, l'érythromycine, la doxorubicine, la rapamycine et la lovastatine. L'OTC est produit par une polycétide synthase de type II, de modifications effectuées par des cyclases, suivies des oxygénases, des transférases et d'autres enzymes personnalisées. (Pickens, 2010; O'hagan, 1991)

#### **I.12.4.5 .Indication**

L'oxytétracycline a un large spectre d'activité qui couvre les bactéries Gram positif et négatif, les bactéries *anaérobies*, les *mycoplasmes*, les *rickettsies*, les *Chlamydiae* et les *leptospires* ,en plus de cela, elle est active contre les *amibes*, les *coccidies* ainsi que *Histomonas*. Cette capacité étendue, ainsi que sa bonne capacité à se diffuser dans les tissus, font de l'oxytétracycline un médicament de choix dans le traitement des infections [(Dicko, 2010)].

#### **I.12.4.6 .La dose létale médiane**

la DL 50 de l'oxytétracyclines de 4840 mg/kg ,cela signifie qu'il faudra administrer une dose de 4840 milligrammes d'oxytétracycline par kilogramme de poids corporel d'un animal pour provoquer la mort chez 50 % des animaux testés lors d'une étude expérimentale (Merck.,2021)

#### **I.12.4.7 .conséquences nuisibles et dangerosité**

On considère que les tétracyclines ont un indice thérapeutique élevé du point de vue pharmacologique. Cela signifie que malgré leur utilisation généralisée, il existe peu de publications sur leurs propriétés et leurs effets indésirables. (Lairmore, 1984)

L Oxytétracycline est généralement bien tolérée avec des effets secondaires minimes et considérée comme relativement non toxique lorsqu'elle est utilisée correctement. , elle peut causer de nombreuses réactions indésirables telles que des vomissements, des irritations cutanées, des allergies, des altérations de la flore intestinale, des lésions rénales et hépatiques, ainsi que des effets indésirables sur le développement des dents chez les nourrissons et les enfants . Il est donc important de suivre les doses prescrites et les instructions d'utilisation pour éviter ces effets indésirables (Riviere , 1995. )

# Chapitre II

## *Cinnamomum cassia*

## II. les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont des extraits végétaux obtenus à partir de plantes dites aromatiques, qui contiennent une grande variété de molécules aromatiques dans leurs feuilles, fruits, graines, écorces ou racines ,ces molécules aromatiques constituent le ou les principes essentiels des plantes ,les huiles essentielles ont une texture huileuse, mais sont souvent volatiles, très odorantes et colorées, allant du jaune pâle au rouge foncé, en passant par le vert émeraude ou encore le bleu. Elles sont moins denses que l'eau, avec une densité de l'ordre de 0,750 à 0,990, et sont solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, les huiles, les émulsifiants et la plupart des solvants organiques, mais insolubles dans l'eau(**Bardeau, 2009**).

### II.1 .Partie de la plante contenant les huiles essentielles

La production d'huiles essentielles est souvent spécifique à une partie de la plante, et peut varier en fonction de la partie utilisée ,par exemple, l'huile essentielle d'écorce de cannelle peut provenir de l'écorce ou des feuilles, et ces différentes parties fournissent des huiles essentielles avec des propriétés différentes (**Danièle, 2014**), ses huiles essentielles se trouvent dans diverses parties des plantes, telles que les fleurs (lavande), les feuilles (eucalyptus, laurier), les fruits (anis, orange), les graines (muscade), l'écorce (cannelle), les rhizomes (gingembre, curcuma), les racines (vétiver), et le bois (camphrier) (**Sahraoui, 2015**), La synthèse et l'accumulation des huiles essentielles sont généralement associées à la présence de structures histologiques spécialisées (**Figure.4**) : cellules à huiles essentielles des Lauraceae, poils sécréteurs des Lamiaceae, poches sécrétrices des Myrtaceae ou des Rutaceae, canaux sécréteurs des Apiaceae ou des Asteraceae (**Teuscher et al., 2005**)

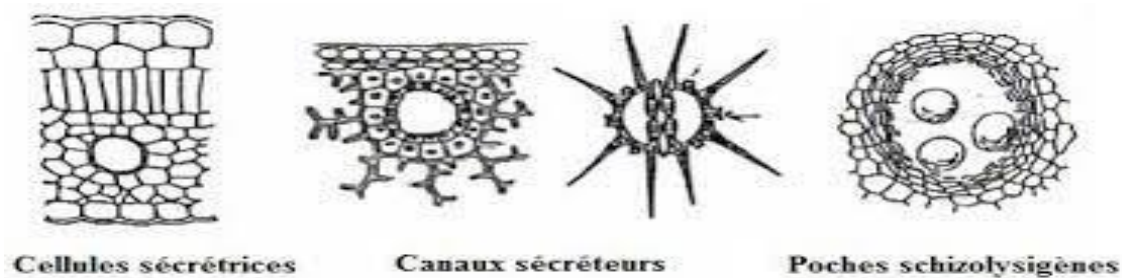


Figure.4:La partie spécifique de la plante qui contient les huiles essentielles.

( Adolph,2012)

## II.2.Les méthodes d'extraction et l'obtention des huiles essentielles

L'extraction des huiles essentielles est une opération complexe et délicate qui vise à récupérer une substance fragile présente en faible quantité dans la plante, tout en préservant sa qualité. En raison de la diversité des matières premières et de la grande sensibilité de certains composants aux hautes températures, différentes méthodes d'extraction des extraits végétaux sont nécessaires pour obtenir des huiles essentielles de haute qualité (Hilal, 2011).

- **Entraînement à la vapeur d'eau :** Contrairement à l'hydrodistillation, cette méthode (illustrée dans la **figure5**) n'implique pas de contact direct entre l'eau et la matière végétale à traiter (Florence, 2012 ; Adli, 2015 ; Brahimi, 2019). Au lieu de cela, le matériel végétal est placé sur une grille perforée à travers laquelle passe la vapeur d'eau. La vapeur endommage la structure des cellules végétales et libère les molécules volatiles qui sont ensuite entraînées vers le réfrigérant (Florence, 2012).

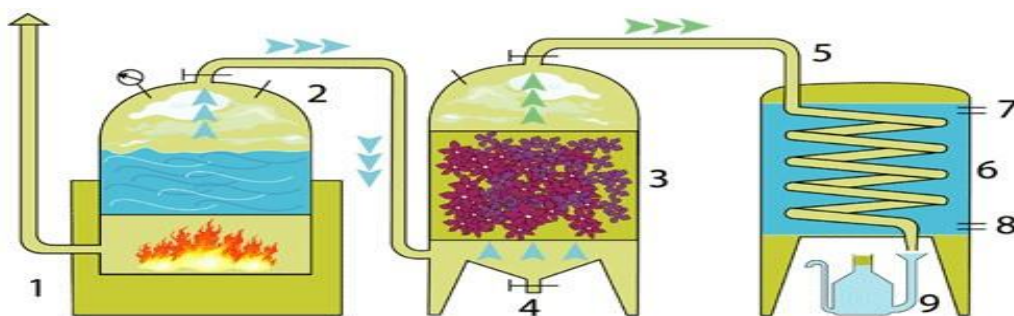
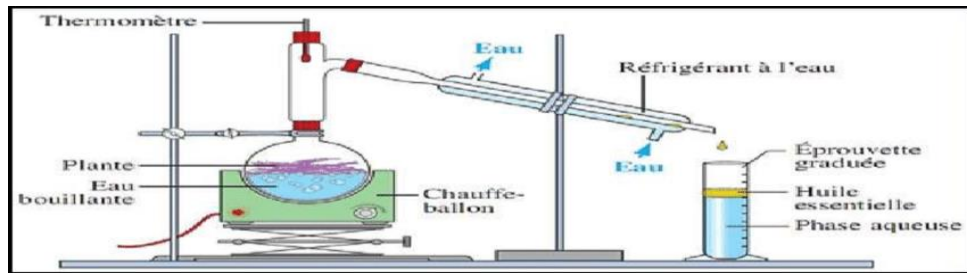


Figure5:d'entraînement à la vapeur d'eau (Blondel, 2014).

1 : Foyer – 2 : Chaudière – 3 : Vase à fleurs – 4 : Vidange de condensation – 5 : Col de cygne – 6: Réfrigérant avec serpentin – 7 : Sortie d'eau chaude – 8 : Arrivée d'eau froide – 9 : Essencier servant à la décantation de l'essence et de l'hydrolat

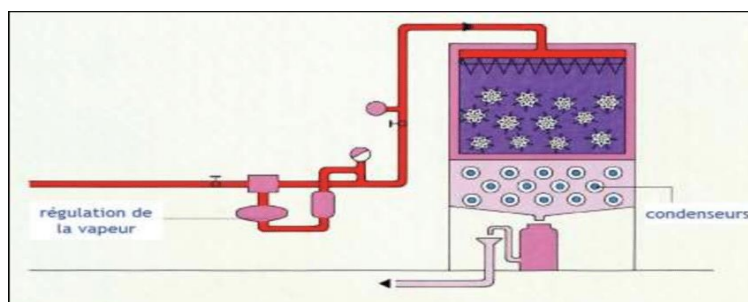
- **Hydro distillation** : la méthode hydrodistillation est la plus ancienne et simple (**figure6**), le matériel végétal est chauffé dans un alambic rempli d'eau, les vapeurs se condensent dans un réfrigérant, et l'huile essentielle se sépare de l'hydrolat par différence de densité. L'huile essentielle flotte au-dessus de l'hydrolat. **Brahimi,**



2019 ; Asbahani et al., 2015)

**Figure6: Montage d'extraction par Hydrodistillation (fatima zohra, 2015)**

- **Hydro-diffusion** Il s'agit d'une méthode relativement nouvelle (illustrée dans la (**figure7**). L'hydrodiffusion est une variante de l'entraînement à la vapeur qui exploite l'action osmotique de la vapeur d'eau. Elle implique le passage de la vapeur d'eau à travers la matrice végétale, du haut vers le bas et à pression réduite (**El haib, 2011**).



**Figure7: Montage d'extraction par Hydro-diffusion (Goudjil,2016)**

### II.3.Rendements des d'huiles essentielles

Les quantités d'huiles essentielles contenues dans les plantes sont généralement très faibles. il peut parfois falloir plusieurs tonnes de plantes pour obtenir un litre d'huile essentielle. Le rendement peut varier de 1 à 10 %, à l'exception de certaines plantes comme le bouton floral du

giroflor où le rendement peut atteindre largement les 15 % (Abir , et al ., 2020, ou la noix de muscade, qui peut produire de 5 à 15 % d'huile essentielle ,bien que plusieurs types de plantes contiennent des huiles essentielles ou des substances apparentées, peu d'espèces sont utilisables en pratique (Labioud, 2016),ses rendements d'extraction des huiles essentielles varient en fonction des techniques et des procédés utilisés ainsi que de la période de récolte des plantes (Bouazia et Nasrallah, 2020

#### **II.4 . Méthode de conservation Les huiles essentielles**

Les huiles essentielles de qualité supérieure peuvent être conservées pendant plusieurs années dans des conditions conformes, jusqu'à cinq ans ,cependant, les essences de Citrus peuvent être conservées pendant une période légèrement plus courte (trois ans). Étant donné que les huiles essentielles sont volatiles, il est essentiel de fermer correctement les flacons et de les stocker dans des récipients en aluminium ou en verre teinté (de préférence brun, vert ou bleu) pour les protéger de la lumière, à une température ambiante de maximum 20 degrés. Il existe des normes spécifiques pour l'emballage, le conditionnement et le stockage des huiles essentielles (**norme AFNOR NF T 75-001, 1996**), ainsi que pour le marquage des récipients contenant des huiles essentielles (**norme NF 75-002, 1996**) (Mayer, 2012).

#### **II.5.Les composants des huiles essentielles**

Les huiles essentielles sont des mélanges complexes de composants appartenant principalement aux groupes de terpénoïdes et des composés aromatiques dérivés du phénylpropane ,,elles peuvent également renfermer divers produits issus de processus dégradatifs mettant en jeu des constituants non volatils (Bruneton, 1999)

- **Groupe des terpénoïdes** :dans la composition des HE on rencontre des terpènes avec une formule générale  $(C_5H_8)_n$  et dont la masse moléculaire n'est pas élevée à savoir des monoterpènes avec dix atomes de carbone, des sesquiterpènes avec quinze atomes de carbone et des rares diterpènes avec vingt atomes de carbones (Kaloustian et al ; 2012).
- **Groupes des composés** : aromatiques dérivés du phénylpropane, ce sont les dérivés du phénylpropane (C6-C3). Ils sont beaucoup moins fréquent que les précédents on cite l'acide et l'aldéhyde cinnamique de l'essence de cannelle, l'eugénol (clou de girofle). (Kaloustian et al ; 2012)



## **II.6 . Évaluation qualitative et quantitative des huiles essentielles**

La composition chimique des huiles essentielles peut varier en fonction de différents facteurs tels que le stade de développement des plantes, les organes utilisés pour l'extraction, la période et le lieu de récolte (**Delaquis et al., 2002 ; Gonny et al., 2004 ; Burt, 2004**). Pour étudier leur composition, les méthodes couramment utilisées sont La chromatographie en phase gazeuse (**Bouchra, 2021**) , Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GPC/SM) (**Zaibet et Wafaa.,2018**)), La chromatographie liquide haute performance (**Zaibet,2018**)

## **II.7 .Rôle des huiles essentielles dans les plantes**

Les huiles essentielles sont essentielles à la survie des plantes car elles jouent un rôle fondamental dans leur protection et leur défense contre les microbes (**Tajkarimi et al., 2010**). Étant donné qu'elles ne peuvent pas se déplacer pour éviter les menaces, les plantes ont développé des systèmes de défense très efficaces, notamment à travers la production d'huiles essentielles qui ont des propriétés antibactériennes et antifongiques (**Danièle, 2014**). Ces métabolites secondaires sont également impliqués dans les interactions entre la plante et son environnement, tels que la régulation de la germination et la protection contre les prédateurs, les insectes et les champignons, ainsi que l'attraction des pollinisateurs (**Pichersky et Gershenzon, 2002; Unsicker et al., 2009**).

## **II.8.Toxicité de certaines huiles essentielles**

Certaines huiles essentielles peuvent présenter des risques de caractéristiques en raison de la variabilité des matières premières utilisées et d'une possible confusion avec d'autres plantes. Les matières premières végétales évoluent au fil du temps, ce qui peut entraîner des variations significatives dans la composition de leurs huiles essentielles. Il est donc essentiel de mener des contrôles rigoureux pour limiter ces variations et garantir la sécurité d'utilisation des huiles essentielles. (**Teuscher et al., 2005**)

## **II.9 .La cannelle de Chine (*Cinnamomum Cassia*)**

*Cinnamomum Cassia* est produite par un arbre tropical à feuillage persistant de la même famille que le laurier et du même genre que la cannelle de Ceylan, qui pousse à l'état sauvage dans le sud-est de l'Asie, de la Chine à la Birmanie et à l'Indonésie. On la cultive également en Amérique du Sud , On utilise son écorce, grise et rugueuse à l'extérieur, brun rouge et lisse à l'intérieur, beaucoup plus épaisse que celle de la cannelle de Ceylan. L'écorce est récoltée au

cours de la saison des pluies, quand elle se détache aisément. Au séchage, elle se replie sur elle-même en rouleaux (figure8) (Shilei et al., 2011)



Figure 8: L'écorce de la cannelle de Chine (*Cinnamomum cassia*) (leila el halaissi, 2020)

### II.9.1. Position systématique de cannelier (*Cinnamom cassia*) .

Dans le règne végétal, le cannelier (*Cinnamom cassia*) occupe une position systématique clairement définie en tant que membre de la famille des Lauracées.

Tableau 2 .(Paul, 2001) ; (Ravindran et al., 2004)

<b>Règne</b>	Végétale
<b>Embranchement</b>	<i>Spermatophytes</i>
<b>Sous-embranchement</b>	<i>Angiospermes</i>
<b>Classe</b>	<i>Dicotylédones (Magnoliopsida)</i>
<b>Ordre</b>	<i>Lurales</i>
<b>Famille</b>	<i>Lauraceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Cinnamomum</i>
<b>Espèce</b>	<i>Cinnamomum cassia</i>

### II.9.2 .Dénomination de *Cinnamomum cassia* (Teuscher et al., 2005).

-Nom Arabe : Kerfee قرفة

-Nom français : cannelle de Chine

-Nom latin : *Cinnamomum aromaticum*



2013a), Cette écorce possède également des propriétés pharmaceutiques hautement recommandées.(Li et al., 2013).

### **II.9.5 .Composition chimique de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia***

La cannelle de Chine contient entre 1 et 4% d'huile essentielle, principalement composée de cinnamaldéhyde (70-88%) suivi de trans-2 méthoxycinnamaldéhyde (3-15%), benzaldéhyde (0,5-2%), aldéhyde salicylique (0,2-1%) et acétate cinnamyle (0-6%). En revanche, l'eugénol est présent en quantité négligeable (<0,5%). Des diterpènes tels que les cinnacasiols et cinnzeylanine ont également été identifiés, ainsi que des dérivés phénylpropaniques, des lignanes furanofuranique, des polysaccharides, des hétérosides mono- et sesquiterpéniques (cassioside, cinnamoside) et de nombreux dérivés flavaniques, notamment des poroanthocyanidols et des oligomères de 4 à 6 unités appellent les cinnamtanins (Bruneton, 1999 ; Teuscher et al., 2005).

### **II.9.6 .Usage traditionnel de la *Cinnamomum cassia***

La cannelle de chine *Cinnamomum cassia* est une épice très ancienne reconnue pour ses propriétés stomachiques, diurétiques, toniques et antiseptiques par les Romains et les Grecs (Bandara, Uluwaduge et Jansz 2012). Aujourd'hui, elle est largement utilisée en cuisine, mais son huile essentielle est également connue pour stimuler le système immunitaire et aider à lutter contre les états grippaux, les douleurs et les fièvres (Hul M Van., 2018).

### **II.9.7 .Propriétés phasrmacologiques**

Les épices sont couramment utilisées pour rehausser le goût et l'arôme des aliments. Cependant, certaines épices, telles que l'écorce de cannelle, ont également été reconnues pour leurs effets thérapeutiques bénéfiques.

- **Antidiabétique** :La cannelle est capable de réguler la glycémie. Des études ont démontré que les polyphénols trimères de procyanidine, présents dans la cannelle, agissent comme des mimétiques de l'insuline en activant les mêmes réactions biochimiques et en favorisant la synthèse du glycogène. (Anderson et al., 2004)
- **Antibactérien** :la *Cinnamomum cassia* possède des propriétés antimicrobiennes efficaces contre divers agents pathogènes. Des extraits éthanoliques de *C. cassia* ont montré une forte activité contre *Pseudomonas aeruginosa* en utilisant la méthode de diffusion du disque (Sharma et al., 2009).. De plus, la méthode de dilution sur gélose a révélé que le cinnamaldéhyde et ses extraits d'huile étaient efficaces contre plusieurs bactéries, dont *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*,

*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* et *Salmonella typhimurium*. La concentration minimale inhibitrice (CMI) du cinnamaldéhyde variait de 75 microg/ml à 600 microg/ml (Ooi et al., 2006).

- **Anti-oxydant** : L'extrait d'éthanol de *C. cassia* est un antioxydant puissant (Boğa et al., 2011), car il est capable d'inhiber la production de NO, un radical libre, en inhibant la protéine NF-κB par le cinnamaldéhyde. Cette propriété est utilisée dans la formulation d'une tisane contenant de la cannelle et d'autres herbes pour prévenir les maladies cardiovasculaires, le cancer, l'arthrite, etc.
- **Anti-cancéreux** : La cannelle est connue pour son activité antinéoplasique, ce qui signifie qu'elle est capable de ralentir la croissance des cellules cancéreuses et de les tuer. Des études ont montré que la cannelle a des propriétés anti-prolifératives et apoptotiques qui affectent divers types de cancers, notamment le cancer colorectal, la leucémie promyélocytaire humaine, l'hépatome, le cancer du col de l'utérus, le lymphome et le mélanome. Le cinnamaldéhyde est considéré comme le composé le plus toxique pour la croissance des cellules cancéreuses. (Ka, et al., 2003)
- **Anti-inflammatoire** : De nombreuses études ont mis en évidence l'effet anti-inflammatoire de la cannelle, des recherches récentes ont montré que les extraits de cannelle et leurs principaux composants, l'E-cinnamaldéhyde et l'o-méthoxycinnamaldéhyde, possèdent de puissantes propriétés anti-inflammatoires. (Gunawardena, et al 2015), Dans une étude ultérieure, cette même équipe de recherche a classé la cannelle du Sri Lanka comme le produit alimentaire le plus anti-inflammatoire parmi 115 aliments testés (Gunawardena et al., 2014).
- **Anti-mélanine** : Des cobayes ont été exposés à des rayons ultraviolets B pour augmenter la pigmentation de leur peau. L'acide cinnamique a ensuite été appliqué localement pour réduire la pigmentation. Les résultats ont montré que l'acide cinnamique réduisait la mélanine cutanée de 29% sans provoquer d'effets secondaires. (Kong et al., 2008).

### II.9.8 .Posologie et mode d'administration

Perte d'appétit et troubles digestifs : 1 à 6 g de poudre d'écorce / jour sans dépasser 4 g par dose unique ( Song et Xiao Fan., 2013) .

### II.9.9 :Interactions médicamenteuses

Tétracycline : diminution de l'absorption.

Propranolol : hallucinations visuelles.

Prudence avec les antiagrégants et anticoagulants ( **Song et Xiao Fan.,2013**)

**Effets secondaires** : la cannelle peut causer une perte d'appétit et des troubles digestifs tels que des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et de la diarrhée ( **Song et Xiao Fan.,2013**)

### **II.9.10 .Toxicité**

La cannelle de *Cinnamomum cassia* est une épice largement utilisée dans le monde entier pour sa saveur et ses bienfaits potentiels pour la santé. Cependant, il est important de noter que la cannelle contient de la coumarine, un composé potentiellement toxique en cas de consommation excessive. Les doses recommandées de cannelle peuvent correspondre à une consommation quotidienne de 3 à 24 mg de coumarine. Selon la monographie sur le genre *Cinnamomum*, la teneur en coumarine de l'huile essentielle d'écorce de *C. cassia* varie entre 0,28% et 15,3% (**Ravindran, Nirmal-Babu, et Shylaja 2003**), la teneur la plus élevée se trouvant dans une huile essentielle d'écorce de *C. cassia* originaire d'Australie. Cependant, les effets indésirables de la coumarine les plus fréquemment rapportés sont dermatologiques allergiques, hépatogastro-intestinaux, ou correspondant à des symptômes généraux tels que des maux de tête ou des malaises. Le système de notification des événements indésirables de la FDA aux États-Unis a enregistré 24 rapports d'effets indésirables liés à la coumarine, principalement hématologiques, pulmonaires et hépatiques.. En effet, cette substance naturelle, à forte concentration, peut endommager le foie et les reins. Il est donc important de respecter les doses préconisées et de surveiller les éventuels effets indésirables lors de la consommation de cannelle (**Nesslany, 2021**En outre, le cinnamaldéhyde, un autre composé présent dans la cannelle, peut également présenter une certaine fonctionnalité s'il est utilisé de manière pure sur la peau. Il est donc important de prendre des précautions lors de l'utilisation de l'huile essentielle de cannelle, en la diluant dans des huiles végétales et en respectant les concentrations recommandées(**Baudry et al., 2004**).

# **Chapitre III**

## **Matériels et**

## **Méthodes**

### **III.1 .L'objectif :**

Dans notre étude, on a cherché à améliorer les effets prophylactiques de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* chez les jeunes rats Wistar qui avaient été intoxiqués par l'oxytétracycline. on a adopté une approche multidisciplinaire en évaluant les effets de cette huile essentielle sur les rats à travers des mesures neurocomportementales et biochimiques.

### **III.2 .Le matériel végétal :**

La cannelle, une plante importée du Vietnam et disponible sur le marché algérien tout au long de l'année, est connue pour sa place importante dans la cuisine et la médecine traditionnelles. Dans le cadre de notre travail, notre étude est basée sur utilisation la *Cinnamomum cassia*, une variété de cannelle, pour extraire son huile essentielle à partir de son écorce. Cette plante a été achetée dans une épicerie de la ville de Saida, en Algérie, afin d'analyser ses propriétés et ses bénéfices potentiels pour la santé.

### **III.3 .L'extraction de l'huile essentielle**

Pour extraire l'huile essentielle, on a utilisé l'écorce de la plante *Cinnamomum cassia*. L'écorce a été broyée à l'aide d'un broyeur électrique domestique avec des cycles de broyage de 2 minutes, suivis d'une période de repos de 1 minute jusqu'à l'obtention d'une poudre ( figure10). La poudre obtenue était ensuite stockée dans un bocal en verre hermétique afin de préserver sa qualité initiale.



**Figure10:** cannelle a l'état frais et broyé (photos original )



Notre étude est basée sur l'extraction de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* par hydrodistillation, une méthode couramment utilisée en aromathérapie et en pharmacologie. Cette méthode consistait à immerger 25 g de poudre de *C. cassia* dans un flacon de 1 litre contenant de l'eau distillée pendant 30 minutes. Ensuite, le mélange a été porté à ébullition pendant environ 2 heures et demie. Les vapeurs chargées de substances volatiles traversaient un condenseur, où elles étaient condensées et récupérées sous forme de distillat dans un erlenmeyer ( **Jeyaratnam et al, 2016**). (figure11)

Pour obtenir une quantité suffisante d'huile essentielle, le processus d'hydrodistillation a été répété plusieurs fois, conformément à la méthode décrite par ( **Sedik, 2010**).



**Figure11: Protocole d'extraction (photos original)**

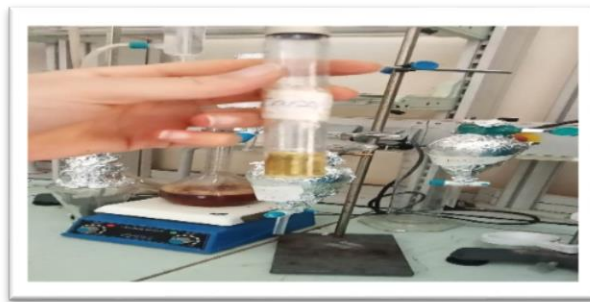


**Figure12:**Dispositif de décantage



**Figure13:**montage dedhydrodistilation

*(Des photos original)*



**Figure14:** L' huile de *Cinnamomum cassia* obtenu (photos original )

#### **III.4 . Conservation de l'huile essentielle obtenue :**

D'après les recommandations de (Grosjean et Nelly, 2007), il est préférable de conserver l'huile essentielle (HE) extraite dans un flacon en verre hermétiquement fermé, enveloppe de papier aluminium, à une température proche de 4°C. (figure 15) Cette méthode permet de protéger l'huile essentielle de l'air et de la lumière, afin de préserver sa qualité.



**Figure 15.** :L'huile essentielle de la *Cinnamomum cassia* obtenue après l'extraction. (photos origine)

### III.5 .Détermination du rendement d'extraction

Selon (**Haj ammar et al. (2009)**), le rendement en huile essentielle (RHE) correspond au rapport entre la masse de l'huile essentielle obtenue après extraction ( $M'$ ) et la masse de la matière végétale utilisée ( $M$ ).

$$RHE = M' / M \cdot 100$$

RHE : rendement en huile essentielle de *Cinnamomum cassia* (%)

$M'$ : masse de l'huile essentielle obtenue en gramme (g)

$M$  : masse de *Cinnamomum cassia* utilisée en gramme (g)

### III.6 .Préparation de solution injectable

- **Matériels végétale** :une dose de 0,1 ml/kg d'huile essentielle (HE) de *Cinnamomum cassia* a été dilué dans de l'eau bidistillée stérile (100  $\mu$ L) avec une goutte de tween 80. (**Adli ,et al., 2020**)
- **Matériels animal** : toutes les étapes de notre expérience sont inspirées des travaux de (**JayanthI et Subash.,2010**), pour la préparation de la solution injectable, des rats ont reçu une injection intra-péritonéale d'OTC à une dose de 200 mg/kg de poids corporel par jour, diluée dans 0,5 ml de sérum physiologique stérile

**III.7 .le degré de la purté** : l'Avicycline 20% est une formulation spécialisée d'oxytétracycline, un antibiotique. son objectif principal est d'assurer que l'oxytétracycline est présente de manière thérapeutique dans les tissus ciblés. ( **figure16**)



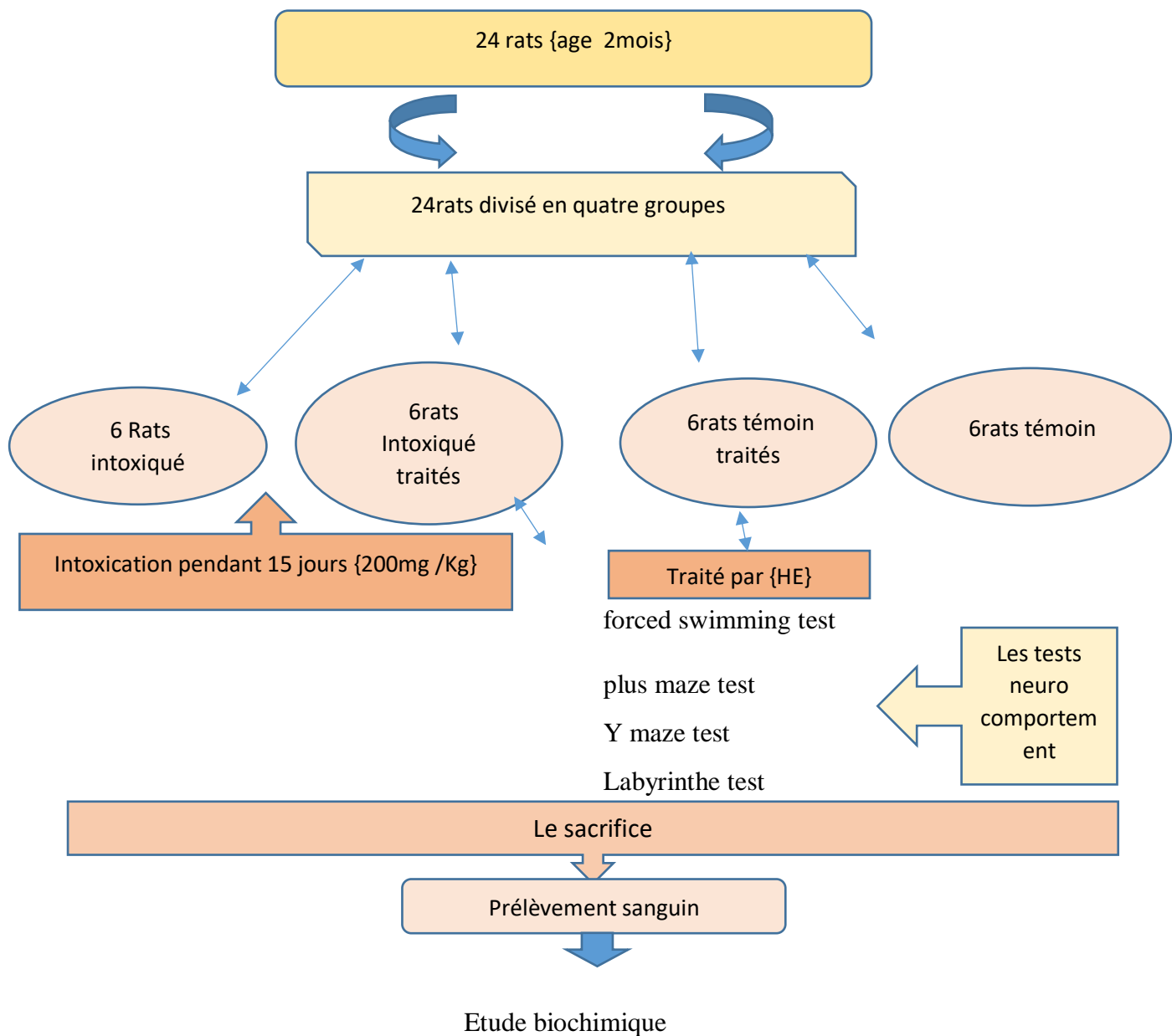
**Figure16:**oxytetracycline (photos origine)

### **III.8 .Animaux d'expérimentation :**

Les expériences ont été adaptées sur des jeune rats de souche Wistar âgés de 2 mois,les rats ont été placés dans une animalerie bien ventilée, maintenus à une température de  $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , un éclairage artificiel a été utilisé pour établir un cycle jour/nuit.

### **III.9 . La répartition des groupes :**

- Les rats témoins : ils n'ont reçu aucun traitement, uniquement de l'eau et de la nourriture.
- Les rats témoins traités : ils sont traités par une huile essentielle de la *Cinnamomum cassia* par voie intrapéritonéale, à une dose de 0,1 mL/kg de poids corporel pendant 14 jours (**Adli ,et al., 2020**)
- Les rats intoxiqués : ils représentent le groupe intoxiqué et ont reçu de l'oxytétracycline par voie intrapéritonéale, à une dose de 200 mg/kg de poids corporel pendant 15 jours (**JayanthI et Subash.,2010**)
- Les rats intoxiqués traités : ils ont reçu de l'oxytétracycline par voie intrapéritonéale, et une injection intrapéritonéale de 0,1 mL/kg de poids corporel pendant 14 jours (**Adli ,et al., 2020**) ; (**JayanthI et Subash.,2010**)



**Figure 17. Protocole expérimental**

### III.10 .Le sacrifice des rats

À la fin de l'expérimentation, les animaux sont sacrifiés par décapitation le matin ,le sang est collecté pour les analyses biochimiques et neurométaboliques. Ensuite, le corps de l'animal est ouvert et les organes tels que le foie, les reins et le cerveau sont prélevés ,ces organes sont soigneusement rincés avec de l'eau physiologique froide contenant une concentration de chlorure de sodium à 0,9% ,enfin, les organes sont pesés afin de déterminer leur poids respectif, cette procédure permet d'évaluer les variations éventuelles dans la masse des organes et fournit

des informations cruciales sur les effets du traitement ou des conditions expérimentales sur les organes examinés.

### **III.11 .Détermination du poids corporel et poids des organes :**

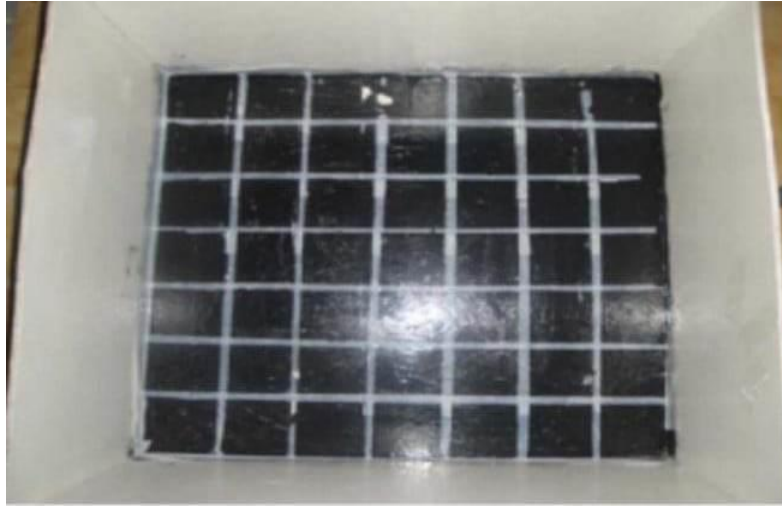
La croissance pondérale des rats a été enregistrée et enregistrée pendant 15 jours de traitement. Le poids des cerveaux, des foies et des reins des différents groupes a été mesuré après leur sacrifice.

### **III.12 . Les tests neurocomportementaux :**

Les expériences comportementales ont été adaptées dans des conditions spécifiques. Pour permettre une notation ultérieure par un observateur, les comportements ont été enregistrés sur vidéo. Avant chaque session, tous les équipements de test ont été soigneusement nettoyés. (André et al, 2014)

#### **III.12.1 .Tests L'Openfield :**

Le test de l'Open Field permet d'évaluer les capacités exploratoires et l'activité locomotrice des rats dans un environnement stressant. Ce test se déroule dans une grande boîte rectangulaire ouverte (90 cm de long, 70 cm de large et 60 cm de haut), avec un sol noir et des lignes blanches délimitant des carreaux de 10x10 cm. Chaque rat est placé dans l'un des quatre coins de l'Open Field, la tête tournée vers un coin, et son comportement est observé pendant 6 minutes. L'expérimentateur mesure six paramètres, notamment le temps de latence (exprimé en secondes) nécessaire pour que le rat quitte les quatre carreaux du coin, le nombre total de carreaux traversés par le rat pendant le test de 6 minutes (réfléchissant l'activité locomotrice ), le nombre de visites dans les neuf carreaux du centre, le nombre total de redressements, le nombre total de toilettages, le nombre total de défécations ( **Figure 18**) (Kahloula et al., 2014).



**Figure 18:** Le test d'Open Field.

### **III.12.2 .Tests de plus maze**

Le test utilisé pour évaluer l'état anxieux des rats consiste en un labyrinthe surélevé à une hauteur de 53 cm au-dessus du sol. Le dispositif est composé de quatre bras opposés deux à deux (longueur = 50 cm, largeur = 10 cm), dont deux sont fermés par des parois latérales de 30 cm de hauteur, tandis que les deux autres sont ouvertes. Les bras sont reliés par une plateforme centrale de 10 cm x 10 cm, le sol étant de couleur noire. Pour permettre une faible luminosité dans la pièce, une lampe halogène d'intensité réglable est utilisée. Le dispositif est également équipé d'une caméra vidéo qui enregistre le comportement de l'animal pendant toute la durée du test (**Figure19**)

Ce test consiste à exploiter le conflit existant entre le désir naturel des rats d'explorer leur environnement et leur peur instinctive des espaces ouverts. Chaque rat est placé sur un carré face centrale à un bras ouvert et son comportement d'exploration est enregistré pendant une période de 5 minutes. Le plancher est nettoyé à l'éthanol 10% après chaque rat afin d'éviter toute odeur qui pourrait altérer le comportement du rat suivant. Les paramètres analysés incluent le nombre d'entrées et le temps passé dans les bras ouverts (BO) et fermés (BF) (**Pellow et al,1985; Alicia et al,2007**).



**Figure 19:** le tests de plus maze

### **III.12.3 .Test de la nage forcée**

Le test de la nage forcée (ou Forced Swim Test = FST), également connu sous le nom de test de Porsolt d'après le nom du scientifique qui l'a découvert, est utilisé pour évaluer l'état dépressif des rats. Ce test comportemental est principalement utilisé pour prédire l'efficacité des traitements antidépresseurs (Porsolt et al, 1978). Le principe de ce test repose sur la corrélation supposée entre le comportement de résignation et l'état dépressif. Les rats sont délicatement déposés dans un cylindre de 20,7 cm de diamètre et 39 cm de hauteur, remplis d'eau à une température de 22°C et d'une hauteur de 15 cm, et sont laissés dans l'eau pendant une durée de 6 minutes (voir Figure 18). Après quelques minutes, la proportion de temps que les rats passent à nager diminue au profit d'un comportement d'immobilité, où l'animal flotte passivement en effectuant seulement les mouvements nécessaires pour maintenir sa tête hors de l'eau. Le temps d'immobilité est un indicateur de l'état pseudo-dépressif. Après chaque session de nage, les rats sont rapidement séchés avec une serviette et remis dans leur cage d'hébergement. L'eau du cylindre est changée entre chaque animal (**Figure 20**) (**Benabid et al, 2008**).



**Figure 20:**le test de la nage forcée



### III.12.4 .Tests de Y maze :

Le labyrinthe en Y est composé de trois allées disposées identiques selon les médianes d'un triangle équilatéral. Ces allées ont une longueur de 13 cm, une largeur de 4,5 cm et une hauteur de 5,5 cm (voir figure). Ce test d'alternance est couramment utilisé pour évaluer la mémoire de travail chez les rongeurs.

Le rat est placé dans l'une des trois branches du labyrinthe, puis il est laissé 5 minutes en libre exploration. On considère qu'il pénètre dans une branche si ses 4 pattes sont dedans. Pour la compatibilité lors des visites, on extrait le nombre total des visites comme indices d'activité générale, ainsi que la répartition des visites dans les trois agences. Les données présentent les résultats d'une analyse de cette distribution pour compter les alternances et s'expriment en pourcentage d'alternance, celui-ci étant calculé selon la formule :  $((\text{Nombre d'alternance})/(\text{Nombre de visites} - 2)) \times 100$  (Figure 21) (Kahloula,2017)



Figure 21: le tests de Y maze

### III.13 . Dosages biochimiques

#### III.13.1 .Dosage de la glycémie :

Le glucose présent dans le sérum sanguin est mesuré après avoir séparé le sang. Pour ce faire, le (kit Bio Systems) est utilisé, qui se base sur les réactions couplées suivantes.:





On mesure l'absorbance d'un complexe coloré à une longueur d'onde  $\lambda = 500 \text{ nm}$  à l'aide d'un spectrophotomètre

### III.13.2. Evaluation des marqueurs du fonctionnement rénal :

#### A. Dosage de l'urée

La concentration d'urée dans le sérum est mesurée à l'aide de la réaction de diacétylmonoxime. L'urée est d'abord dégradée en  $2\text{NH}_3$  par l'enzyme uréase. Ensuite, en présence de  $\text{NH}_3$ , de NADH et d'ions  $\text{H}^+$ , l'enzyme glutamate déshydrogénase catalyse la réaction d'amination réductrice de l' $\alpha$ -cétoglutarate pour former du glutamate et du  $\text{NAD}^+$ . La concentration d'ammoniaque est directement proportionnelle à la diminution de la concentration de NADH,  $\text{H}^+$ , qui est fournie à  $340 \text{ nm}$  à l'aide des (**kits Biomatérieux.**)

#### B. Dosage de créatinine

La méthode de **Jaffé** a été utilisée pour mesurer la quantité de créatinine dans le sérum, telle que décrite par (**Cook (1975)**). Cette méthode est basée sur une réaction colorimétrique.

Créatinine + acide picrique (pH alcalin)  $\rightarrow$  complexe jaune orange

La réaction de **Jaffé** pour la détermination de la créatinine dans le sérum se déroule dans un milieu alcalin. La créatinine présente dans l'échantillon réagit avec le picrate pour former un complexe appelé créatinine picrate. L'augmentation de l'absorbance à une longueur d'onde de  $500 \text{ nm}$  est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon.

### III.13.3 . Evaluation des marqueurs du fonctionnement hépatique

#### A : Dosage des transaminases (ASAT-ALAT)

Les enzymes ASAT (TGP) et ALAT (TGO) appartiennent à une famille d'enzymes appelées aminotransférases ou transaminases. Elles ont pour rôle de catalyseur la transformation réversible des acides  $\alpha$ -cétoniques en acides aminés en transférant des groupes amines.

amines.L. Aspartate +  $\alpha$ -cétoglutarate  $\xrightarrow{\text{TGO}}$  Oxaloacétique + L. glutamate.

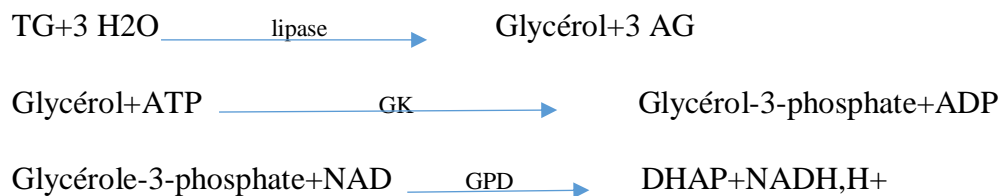
Alanine +  $\alpha$ -Cétoglutarate  $\xrightarrow{\text{TGP}}$  Pyruvate + glutamate.

La concentration des enzymes ASAT (TGP) et ALAT (TGO) dans le sang est mesurée en utilisant un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 505 nm, en se basant sur l'intensité de la couleur générée par la réaction enzymatique. Cette mesure est effectuée à l'aide d'un (**kit Chronolab**), où l'intensité de couleur est directement proportionnelle à la concentration de ces enzymes.

### III.13.4 .Evaluation des paramètres lipidiques

#### A :Dosage des triglycérides

La méthode (**Fossati (1974)**) a été employée pour mesurer les triglycérides dans le sérum. Cette méthode repose sur le dosage enzymatique du glycérol qui est libéré après hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines par la lipase.



La réaction est réalisée à pH = 9,4 en présence de magnésium et d'hydrazine. La lecture de l'absorbance est effectuée à une longueur d'onde de 340 nm.

#### B :Dosage de Cholestérol

On a mis en œuvre la méthode de (**Thomas., 1992**) qui consiste en deux étapes. Dans un premier temps, une réaction catalysée par une estérase de cholestérol hydrolyse les esters de cholestérol en cholestérol libre. Ensuite, le cholestérol libre réagit avec de l'oxygène en présence de cholestérol oxydase, qui produit de la cholesténone (une cétone résultant de l'oxydation de l'hydroxyle en position) et du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ainsi formé est ensuite réduit en eau en présence d'un indicateur et de peroxydase, et la quantité de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produite est mesurée en observant la formation de quinone-imine, détectée à une longueur d'onde de 500 nm.

#### 8.5 : Le dosage de la bilirubine

dans le dosage de la bilirubine total la bilirubine est couplée avec l'acide sulfaniliquediazoté en présence de caféine pour donner un colorant azoïque L'intensité de la coloration et mesurée à 578 nm Elle est directement proportionnelle à la concentration de l'échantillon (**Kit bioMaghreb**)

### **III.14 .Analyses statistiques :**

Les résultats ont été exprimés en moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne (SEM). Les données ont été analysées par des analyses de variance (one way Anova) (ANOVA). Lorsqu'une différence significative n'a été constatée, le test post-hoc de Student-Newman-Keuls a été mené. Pour toutes les analyses, une différence a été considérée comme significative à  $p \leq 0,05$ . Le logiciel utilisé sigmastat version 3.5.

# **CHAPITRE IV**

## **Résultats et**

## **Interprétation**

#### IV.1 .Le rendement de huile essentielle

La méthode d'hydrodistillation nous a permis d'obtenir une huile essentielle avec un rendement d'ordre 0,97%.

#### IV.2 .L'effet de l'oxytétracycline et l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* sur les poids corporelle

Le poids corporel constitue un bon indicateur de croissance chez les rats. Les résultats présentés dans le Tableau 03 montrent une réduction significative ( $***P<0,001$ ) du poids corporel chez les rats INTOX par rapport aux rats TEM tout au long de l'expérimentation. De plus, lors de l'administration de HECC, on a observé une augmentation significative ( $***P<0,001$ ) du poids corporel chez les rats INTOX-T par rapport aux rats INTOX.

**Tableau 03** .Levaluation de la croissance corporelle chez les differants groupes de rats(**TEM vs INTOX ;INTOX vs INTOX -T**)

Groupes(g)	T	TEM-T	INTOX	INTOX-T
Poids corporell(g)	200,167±3,669	141,125±6,509	111,667±4,761***	137,625±3,679***

Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM ( $***P<0,001$ )

#### IV. 3 .L'effet de l'oxytétracycline et l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* sur les poids des organe

Les résultats présentés dans le Tableau 04 ont montré une réduction non significative ( $p>0,05$ ) du poids du foie chez les rats INTOX par rapport aux rats TEM lors de l'administration de HECC , on observe une amélioration non significative ( $p>0,05$ ) du poids du foie chez les rats INTOX-T par rapport aux rats INTOX .

En ce qui concerne le poids des rein , les analyses statistiques ont montré une augmentation non significative ( $p>0,05$ ) du poids des rein chez les rats INTOX par rapport aux rats TEM lors de l'administration de HECC , on observe une amélioration non significative ( $P>0,05$ ) du poids des reins chez les rats INTOX-T par rapport aux rats INTOX.

En ce qui concerne le poids des cerveau , les analyses statistiques ont montré une réduction non significative ( $p>0,05$ ) du poids d u cerveau chez les rats INTOX par rapport aux rats TEM lors de l'administration de HECC, on observe une amélioration non significative ( $P>0,05$ ) du poids du cerveau chez les rats INTOX-T par rapport aux rats INTOX

**Tableau 04 .** Représent le poids des organe

Groupe (g)	T	TEM-T	INTOX	INTOX-T
Poids de foie	7,746 ±0,663	7,783±0,663	4,625 ±0,812	6,646 ±1,149
Poids de rein	1,444 ±0,318	1,924± 0,318	2,494 ±0,389	2,083 ±0,389
Poidsde cerveau	1,849 ±0,0856	1,738 ±0,0856	1,634 ± 0,148	1,841 ±0,148

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM ( $P>0,05$ ) ;

#### **IV.4 .Les tests neuro comportementaux**

##### **IV.4.1 .Effet oxytétracycline et de HECC sur les niveaux de l'activité locomotrice mesurés dans L'Open Field (OFT)**

Le graphe illustre les effets de l'oxytétracycline sur le comportement des rats dans le test de l'open field (OFT), en effet, six paramètres sont représentés sous forme de histogramme dans le graphe ci-dessous.

##### **▪ Temps de latence**

Les analyses statistiques montrent une augmentation hautement significative ( $*** :p<0,001$ ) du temps de latence chez les rats INTOX , comparé aux rats TEM , en revanche , lors d'une injection de HECC une diminution non significative du temps de latence chez les rats INTOX-T par rapport aux rats INTOX .

##### **▪ Le nombre de carreaux traversés**

Les analyses statistiques présentent une diminution hautement significative ( $*** :P<0,001$ ) de l'activité locomotrice (horizontale) chez les rats INTOX par l'oxytétracycline par rapport aux rats TEM, mesurée par le nombre de carreaux traversés , cependant, une injection de HECC montre une amélioration significative de l'activité locomotrice (horizontale) chez les INTOX -T par rapport aux rats INTOX

### ▪ **Le nombre de visites au centre**

L'analyse statistique révèle une diminution hautement significative du nombre de visites au centre chez les rats INTOX par rapport aux rats TEM (\*\*\*) : $p < 0,001$ ), de plus, après l'injection de HECC, une amélioration non significative du nombre de visites au centre est constatée chez les rats INTOX-T et traités par rapport aux rats INTOX .

### ▪ **Redressement**

L'analyse statistique révèle une diminution hautement significative (\*\*\*) : $p < 0,001$ ) du redressement, qui représente l'activité locomotrice verticale, chez les rats INTOX par rapport aux rats TEM ,de plus, le traitement par HEC montre une amélioration non significative de l'activité locomotrice chez les rats INTOX-T par rapport aux rats INTOX .

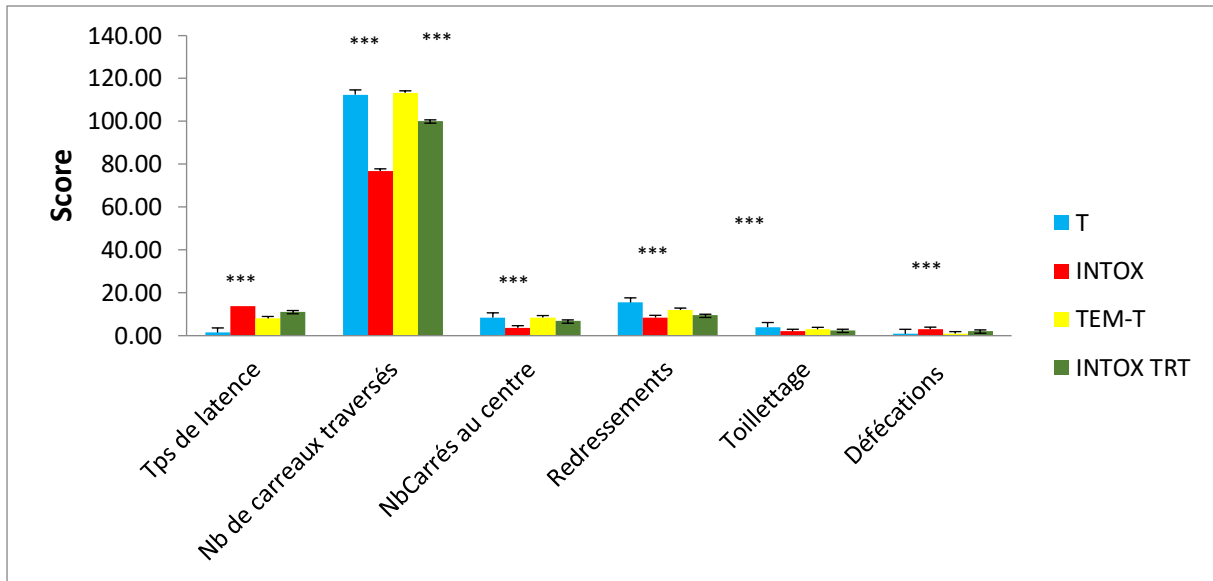
### ▪ **Toiletage**

Les analyses statistiques montrent une augmentation hautement significative de nombre de toiletage chez les rats TEM par rapport aux rats INTOX (\*\*\*) $p < 0,001$ ) , de plus, le traitement par l'huile essentielle de *Cinnamomum Cassia* (HECC) ne montre aucune amélioration significative du nombre de toiletages chez les rats (INTOX-T) par rapport aux rats intoxiqués non traités (INTOX).

### ▪ **Défécations**

Les analyses statistiques montrent une augmentation significative (\*\*\*) $p < 0,001$ ) de nombre défécation chez les rats INTOX par rapport au rats TEM , en revanche après une injection de HECC montre une amélioration non significative de nombre défécation chez les rats INTOX-T par rapport aux rats INTOX





**Figure 22** .La comparaison des différents paramètres du test open -field entre les jeunes rats (TEM,,INTOX, INTOX-T) Les valeurs sont exprimé en moyenne  $\pm$  SEM ; (\*\*\*) :  $p < 0.001$ ).

#### **IV.4.2 .L'effet de l'oxytétracycline et l'HECC sur les niveaux d'anxiété mesurés dans le test du labyrinthe en croix surélevée (EPM) a été examiné.**

La figure 23 illustre les effets de l'oxytétracycline sur le comportement des rats dans le teste plus maze . deux paramètres sont représentés sous forme d'histogrammes dans la figure ci-dessous

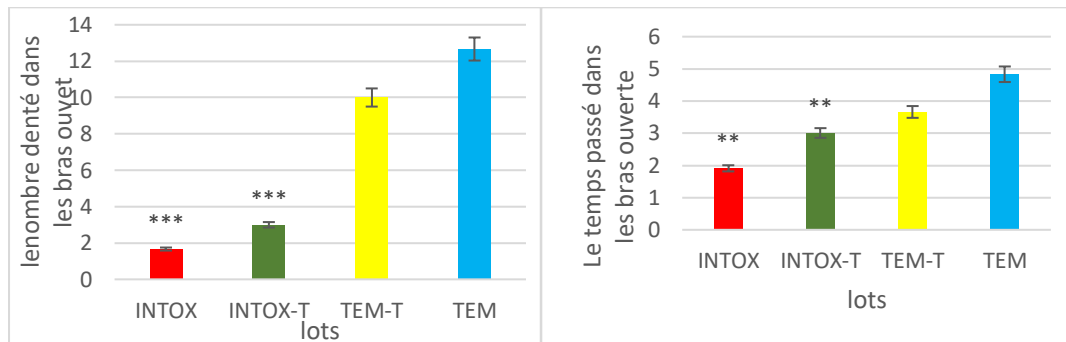
- **Nombre d'entrées dans les bras ouverts**

L'analyse statistique montre que les jeunes rats intoxiqués INTOX présentent une diminution significative (\*\*\*) $p < 0,001$ ) du nombre de visites dans les BO par rapport aux rats TEM, ces résultats confirment clairement que la loxytétracycline induisent l'instauration d'un état de stress, d'autre part le traitement par l'HECC montre une augmentation du nombre de visite dans les BO chez les rats INTOX-T par raport aux rats INTOX

- **Temps passé dans les bras ouverts**

L'analyse statistique révèle une diminution significative (\*\*) $p < 0.01$ ) de la durée de séjour dans les bras ouverts chez les rats INTOX par rapport aux rats TEM , cela suggère que les rats intoxiqués ont une plus grande aversion pour les espaces ouverts et la hauteur, ce qui peut être indicatif d'une augmentation de l'anxiété. Cependant, après le traitement par l'HECC par voie intrapéritonéale, on a constatée une amélioration de la durée de séjour dans les bras ouverts

,cela suggère que l'HECC a un effet positif sur l'anxiété induite par l'oxytétracycline, ce qui se traduit par une exploration plus fréquente des bras ouverts du dispositif.



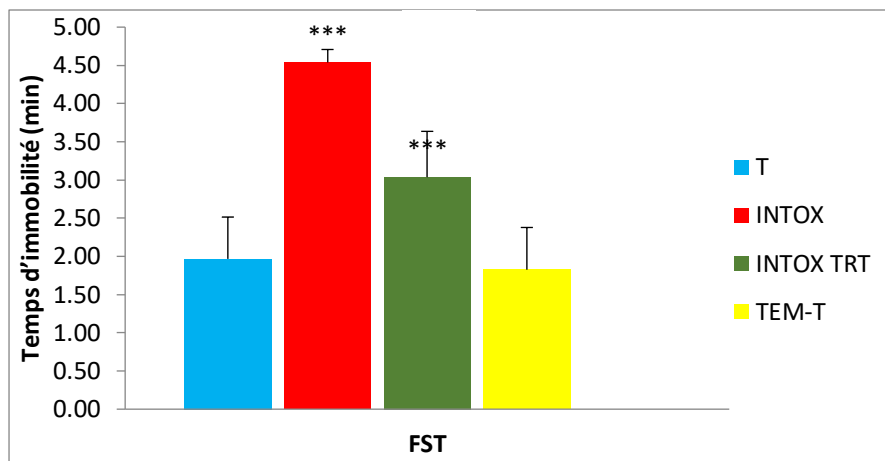
**Figure 23** : La comparaison des différents paramètres du test plus maze entre les jeunes rats (TEM ,INTOX, INTOX-T),les valeurs sont exprimé en moyenne  $\pm$  SEM ; (\*\*:  $p < 0.01$ ) et (\*\*\*:  $P < 0,001$ )

#### IV.4.3 .L'effet de l'oxytétracycline et huile *Cinnamomum Cassia* sur la performance dépressif mesurée par l'épreuve de la nage forcé (FST)

La figure 24 illustre les effets de l'oxytétracycline sur le comportement des rats dans le test de la nage forcé ,en effet ,un seul paramètre mesure représenté sous forme d'histogramme dans la figure ci-dessous.

- **Le temps d'immobilité (TIM)**

Les analyses statistiques ont révélé une différence hautement significative ( \*\*\* $p < 0,001$ ) dans le temps d'immobilité chez les rats intoxiqués INTOX comparé a celui des rats témoins (TEM), dans le même contexte, l'administration de l'huile essentielle de *Cinnamomum Cassia* (HECC) par voie intrapéritonéale a montré une diminution hautement significative ( \*\*\* $p < 0,001$ ) du temps d'immobilité chez les jeunes rats INTOX –T par rapport aux rats INTOX .



**Figure 24** :Le temps d'immobilité durant le test de la nage forcée des jeunes rats(TEM, TEM-T ,INTOX, INTOX-T) Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM ; (\*\*\*) :  $p < 0,001$ ).

#### **IV.4.4 .L'effet de l'oxytétracycline et l'HECC sur la mémoire de travail mesurés dans le test de Ymaze .**

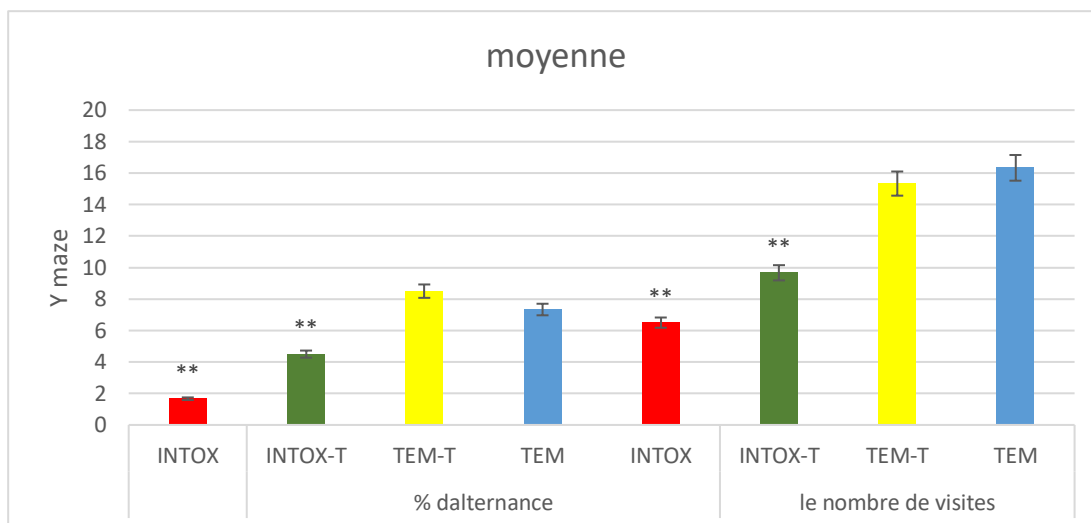
La figure **25** illustre les effets de l'oxytétracycline sur le comportement des rats dans le test du Y-maze. Deux paramètres sont représentés sous forme d'histogrammes dans la figure ci-dessous.

- **Le % d'alternance**

Les analyses statistiques ont révélé une diminution significative (\*\* $p < 0,01$ ) du pourcentage d'alternance chez les rats INTOX par rapport aux rats TEM, en revanche, l'administration de HECC a entraîné une amélioration significative (\*\* $p < 0,01$ ) du pourcentage d'alternance chez les rats INTOX-T par rapport aux rats INTOX

- **le nombre de visite**

Les analyses statistiques présentent une diminution significative (\*\* $p < 0,01$ ) du nombre de visites chez les rats INTOX par rapport aux rats TEM , l'administration de l'huile essentielle de *Cinnamomum Cassia* (HECC) a montré une amélioration significative (\*\* $p < 0,01$ ) du nombre de visites chez les rats INTOX –T par rapport aux rats INTOX ,

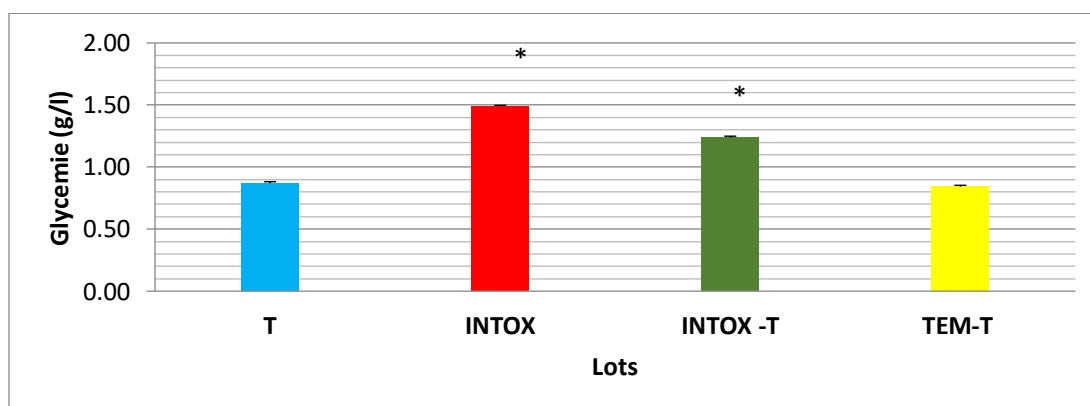


- Figure 25 .** Le % d'altérance le nombre de visite durant le test de Ymaze des jeunes (TEM, TEM-T ,INTOX, INTOX-T). Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM, (\*\*:  $p<0.01$ )

## IV.5 .Dosage Biochimique

### IV.5.1 .La glycémie

Les résultats relatifs au dosage du glucose sanguin indiquent une augmentation faiblement significative ( $*p < 0,05$ ) du taux de glycémie chez les rats INTOX par rapport aux rats TEM , en revanche, lors du traitement par HECC , on observe une diminution faiblement significative ( $*p < 0,05$ ) du taux de glucose chez les rats INTOX-T par rapport aux rats INTOX

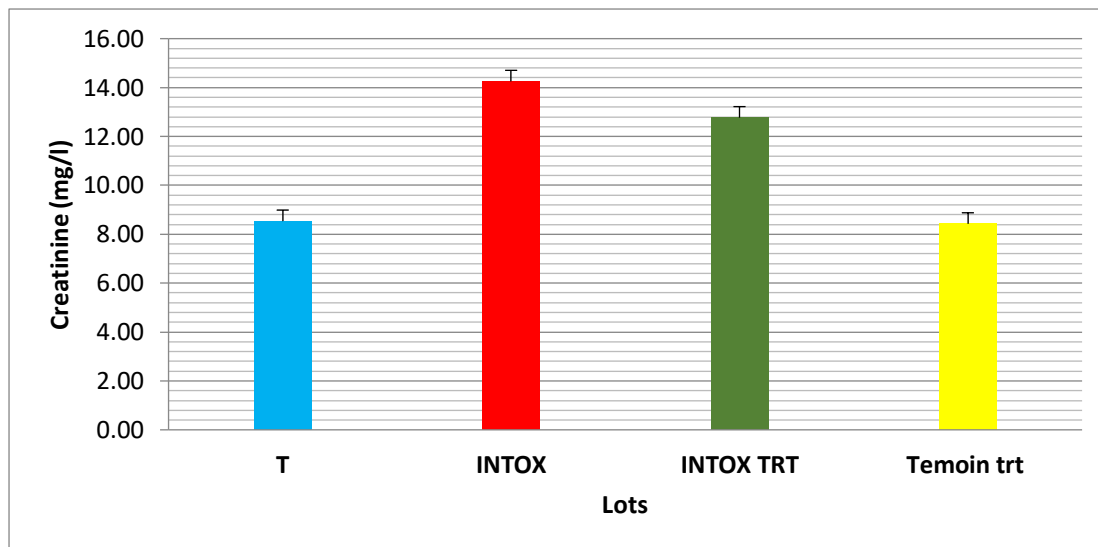


**Figure 26 .**Les niveaux de glycémie sanguin chez les rats (TEM ,TEM-T,INTOX,INTOX-T), les valeurs sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM ( $p < 0,05$ )..

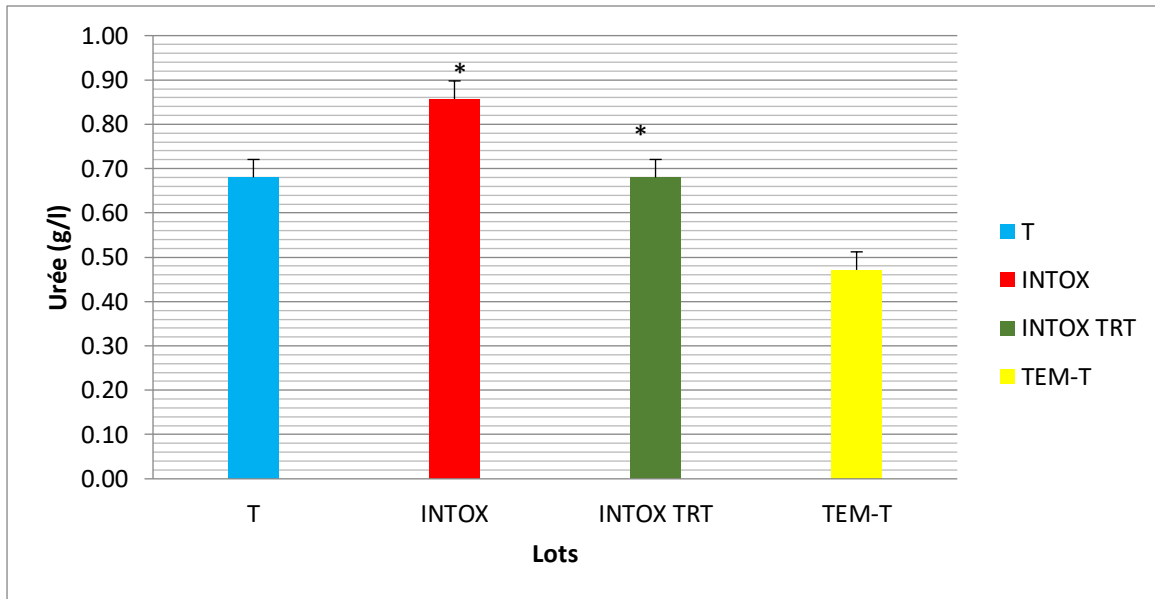
#### IV.5.2 .Exploration de la fonction rénale

Les valeurs enregistrées pour le dosage de l'urée et de la créatinine sanguine indiquent une évaluation faiblement significative (\*  $p < 0,05$ ) des valeurs de l'urée chez les groupes des rats INTOX, Comparaison avec les groupes des rats TEM, et une élévation non significative ( $P > 0,05$ ) de la créatinine chez les groupes INTOX par rapport aux rats TEM

cependant le lot **INTOX-T** a révélé une diminution faiblement significative des valeurs de l'urée (\* $p < 0,05$ ) et une diminution non significative ( $P > 0,05$ ) des valeurs de la créatinine par rapport à celle du lot **INTOX**



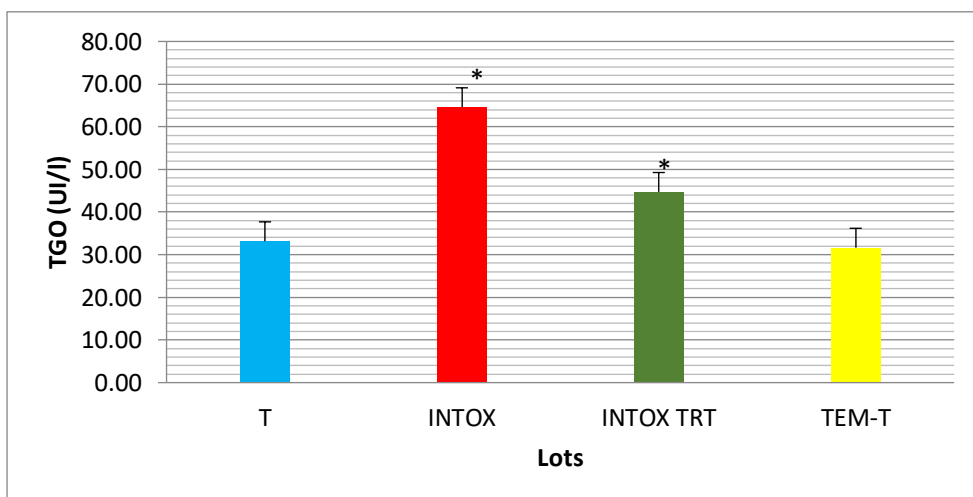
**Figure 27.** Comparaison entre les valeurs de créatinine sanguine des lots : (TEM,,INTOX, INTOX-T). les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM ( $p > 0,05$ )



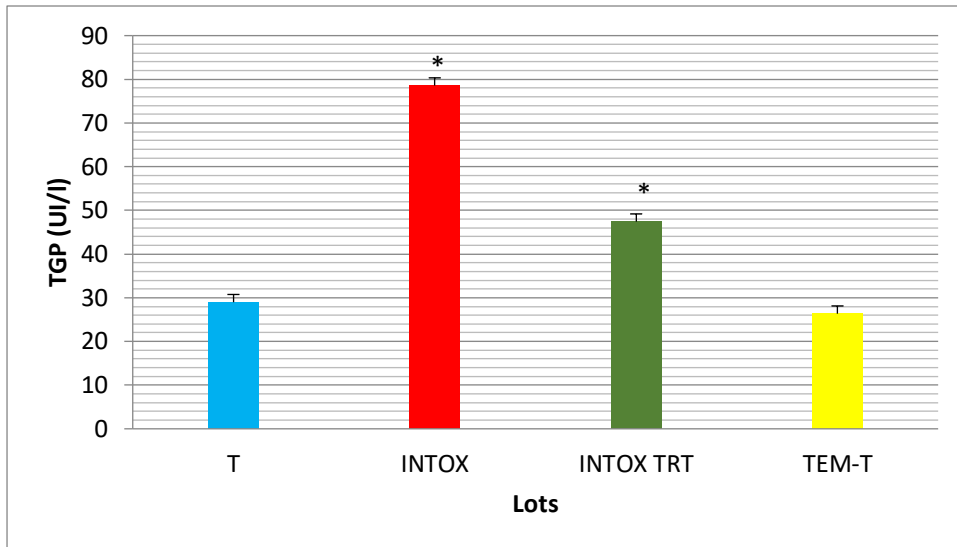
**Figure 28** .Comparaison entre les valeurs de l'urée sanguin lots : (TEM ,INTOX, INTOX-T) les valeurs sont exprimé en moyenne  $\pm$  SEM ( $p < 0,05$ )

#### IV.5.3 .Exploration de la fonction hépatique

Le dosage des transaminases a révélé une élévation faiblement significative ( $*p < 0,05$ ) des taux de TGO et TGP chez les animaux INTOX par rapport aux rats TEM ,cependant, les concentrations sériques de TGO et TGP des animaux INTOX-T présentent une diminution faiblement significative ( $*p < 0,05$ ) par rapport à celles des animaux INTOX.



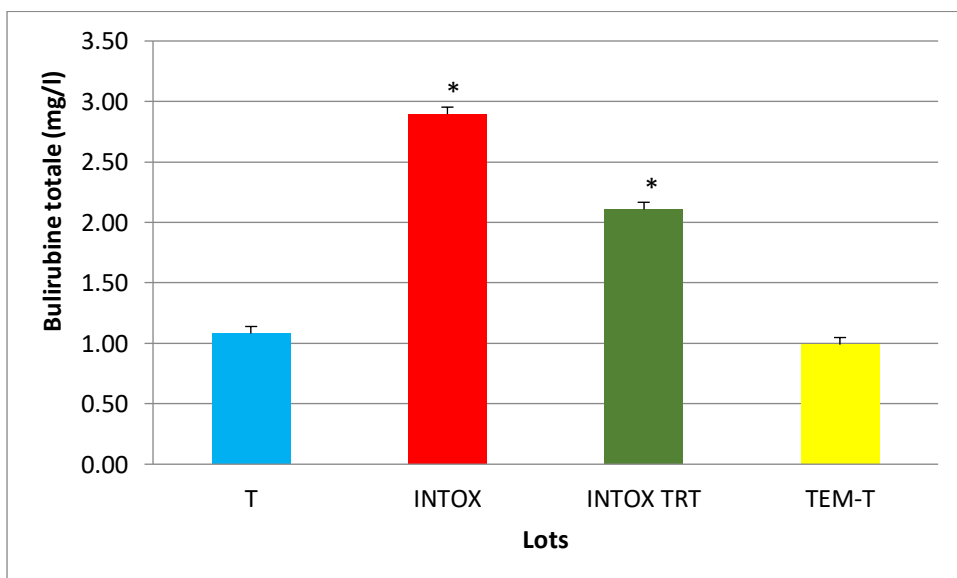
**Figure 29** :La comparaison entre les teneur sérique TGO: (TEM,,INTOX, INTOX-T) , les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM ( $*p < 0.05$ )



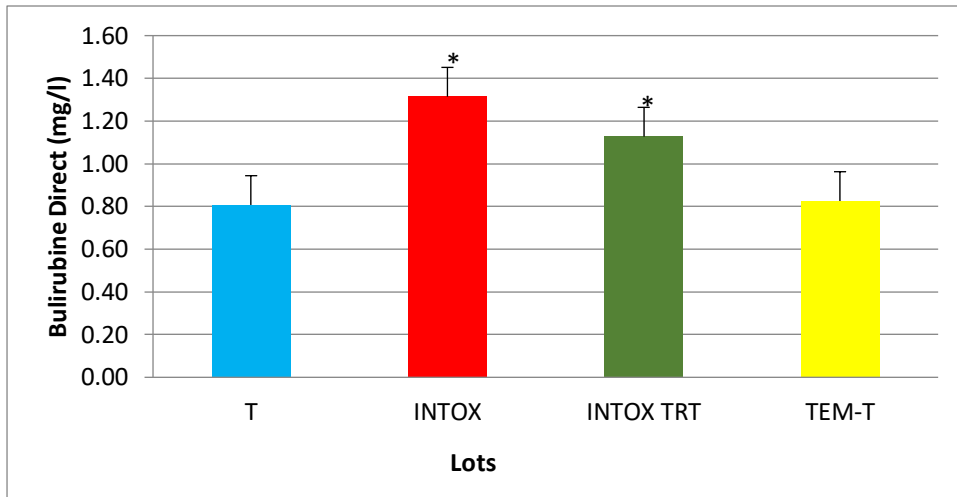
**Figure 30** .La comparaison entre les teneur sérique TGP : (TEM ,INTOX, INTOX-T) , les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM (\*:  $p < 0.05$ ).

### ▪ La bilirubine

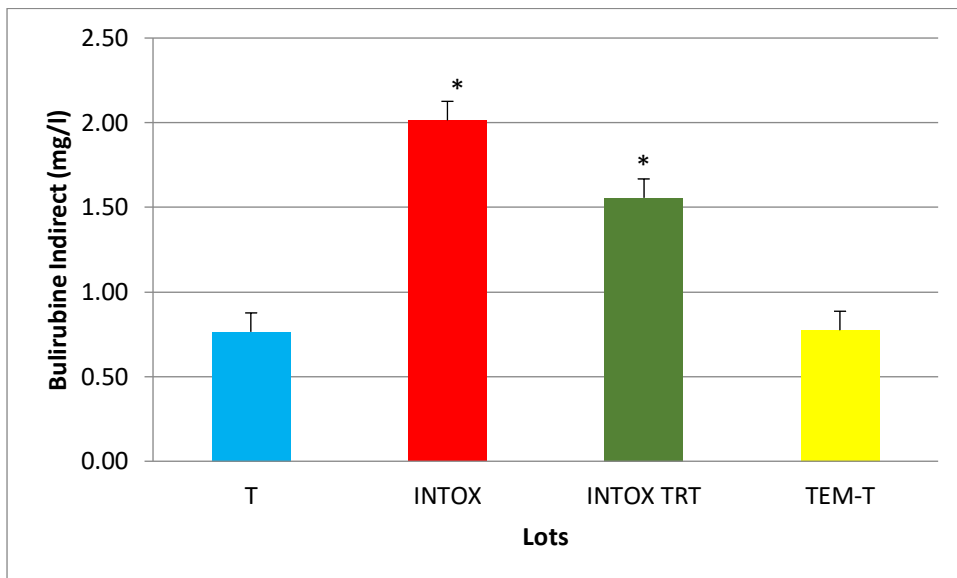
Les résultats obtenus lors du dosage des bilirubines indiquent une augmentation faiblement significative (\* $p < 0,05$ ) de la bilirubine totale, ainsi que de la bilirubine directe et indirecte chez les rats INTOX par rapport aux rats TEM . Cependant, l'administration de HECC **INTOX-T** entraîne une diminution faiblement significative (\* $p < 0,05$ ) du taux de bilirubine chez les rats INTOX-T par rapport aux rats INTOX .



**Figure 31** .Les niveaux de bilirubine totale chez les rats (TEM, TEM –T ,INTOX, INTOX-T), les valeurs sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM (\* $p < 0,05$ ).



**Figure 32.** Les niveaux de bilirubine Direct chez les rats (TEM, TEM -T,INTOX, INTOX-T), les valeurs sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM (\* $p < 0,05$ ).



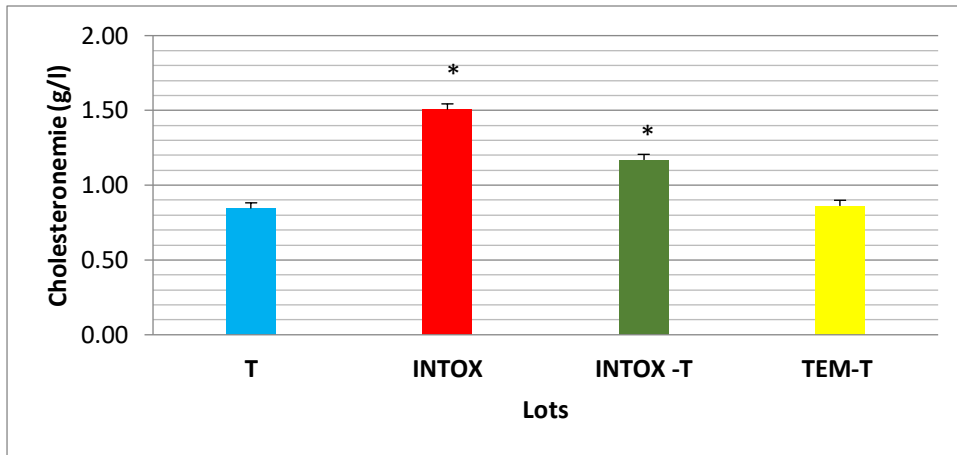
**Figure 33.** Les niveaux de bilirubine indirect chez les rats (TEM, TEM –T ,INTOX, INTOX-T), les valeurs sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM (\* $p < 0,05$ ).

#### IV.5.4.Exploration des fonctions lipidique

##### ▪ Cholestérol

Des analyses statistiques ont révélé une augmentation faiblement significative (\* $p < 0,05$ ) du taux de cholestérol chez les rats intoxiqué INTOX par rapport aux rats TEM, tandis qu'une diminution légèrement significative (\* $p < 0,05$ ) du taux de cholestérol a été constatée chez les rats INTOX-T par rapport aux rats INTOX

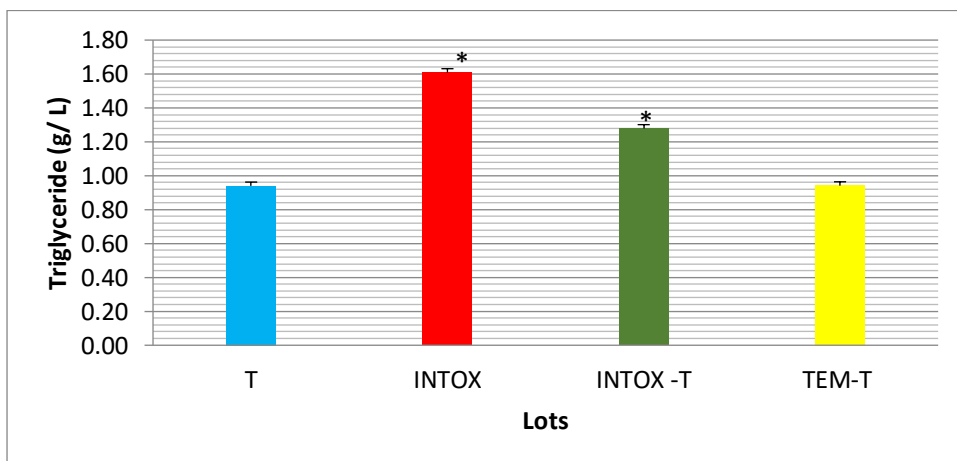




**Figure 34.** Comparaison entre les valeurs de cholestérol des lots (TEM ,INTOX, INTOX-T). les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM (\* $p < 0,05$ )

#### ▪ Triglycérides

Les analyses statistiques ont révélé une augmentation légèrement significative (\* $p < 0,05$ ) du taux de triglycérides chez les rats INTOX par rapport aux rats TEM ,en revanche, les rats INTOX-T ont montré une diminution légèrement significative (\* $p < 0,05$ ) du taux de triglycérides par rapport aux rats INTOX .



**Figure 35.** Comparaison entre les valeurs de triglycérides des lots : (TEM,INTOX, INTOX-T). les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM (\* $p < 0,05$ )

# Discussion

L'objectif de cette étude est d'explorer les effets thérapeutiques de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* sur les jeunes rats Wistar soumis à une intoxication chronique par l'oxytétracycline.

Il existe divers facteurs, qu'ils soient d'origine biologique ou chimique, qui peuvent représenter un risque pour la santé humaine, des études spécifiques réalisées sur des animaux ont démontré que l'utilisation inadéquate d'antimicrobiens chez les volailles peut conduire à la présence de résidus de ces substances dans la viande et les os **Nelson et al. (2011)** ; **Alaboudi et al. (2013)** ; **Liu et al. (2017)**, cette situation est préoccupante pour la population humaine qui consomme ces produits alimentaires **Maddaleno et al. (2021)**, par ailleurs, l'administration de doses élevées d'oxytétracycline, un antimicrobien fréquemment utilisé, peut entraîner une résistance et engendrer de nombreux effets indésirables sur différents systèmes de l'organisme, notamment le système rénal, hépatique et système nerveux

L'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* est largement reconnue comme une précieuse source de nouvelles molécules pharmaceutiques pour le traitement de diverses maladies, extraite de l'écorce de *Cinnamomum cassia*, cette huile essentielle possède des propriétés thérapeutiques remarquables et des effets bénéfiques sur la santé, elle contient plusieurs composés bioactifs tels que le cinnamaldéhyde, l'eugénol et le cinnamate de méthyle, qui lui confèrent ses propriétés médicinales.

### **Le rendement de l'huile essentielle**

L'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* a été extraite par hydrodistillation, obtenant ainsi un rendement de 0,97%, ces résultats concordent avec les travaux précédents, tels que ceux réalisés par **Adli et al., (2020)**, qui ont également obtenu un rendement de 1 %. d'autres études, telles que celles accordées par **Linsheng W et al. (2013)** ; **Krishnamoorthy BT et al. (1999)**, ont rapporté des rendements variant entre 0,4% et 4,9% respectivement. De plus, le GPG-MS de cette huile essentielle a révélé divers composés chimiques de diverses natures tels que le E-cinnamaldéhyde (85,775%), le linalol (3,707%), le Z-cinnamaldéhyde (3,22%) et l'eugénol (0,48%).

Cette variation du rendement en huile essentielle est courante et peut être attribuée à la perte d'huile dans la phase aqueuse du distillat, ainsi qu'à la méthode d'extraction utilisée, elle peut

également dépendre de facteurs tels que l'espèce végétale, la période de récolte, les techniques de culture et d'autres variables spécifiques à chaque situation. (Karousou,et al 2005)

## **Effet de l'intoxication de l'oxytétracycline et de la *Cinnamomum cassia* sur le poids corporel**

L'exposition des rats à l'oxytétracycline pendant leur période de développement a entraîné une diminution significative de leur poids corporel et une augmentation du poids de leurs reins par rapport aux rats témoins, cette réduction de poids était accompagnée d'une baisse de la prise alimentaire, ce qui a conduit à une diminution de la prise de poids globale, ces résultats sont en accord avec les études effectuées précédemment par Hue et al. (2015) et Oda.,(2018) qui ont également observé des effets similaires du traitement à l'oxytétracycline sur le poids corporel et le poids des reins par contre Oda .,(2018) indiquent que le traitement OTC entraîne augmentation du poids de foie

Mais notre étude a révélé une diminution significative du poids du foie chez les rats exposés à l'oxytétracycline, ce qui peut être attribué du à la destruction des hépatocytes causée par ce traitement, selon l'étude de Pessayre et al. (2001)), l'oxytétracycline peut entraîner une stéatose microvésiculaire sévère du foie chez l'homme, et des doses excessives de ce médicament ont été associées à des lésions hépatiques, comme rapporté par (Saraswat,et al .,1997), Selon Alexander, (2015) ;El-Deab et Soheir.,(2021) des fortes doses de plusieurs formes de tétracycline ont été associés à une stéatose hépatique aiguë qui peut être sévère et entraîner une insuffisance hépatique et décès

Par ailleurs, on a également constaté une diminution du poids du cerveau chez les rats exposés à l'oxytétracycline, cette diminution peut être attribuée au stress, selon .( Echouffo-Tcheugui el 2018) le premier effet du stress sur notre organisme est l'activation d'un axe nerveux et hormonal, nommé l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui aboutit à la sécrétion de la principale hormone du stress le cortisol, un cortisol sérique plus élevé était associé à des volumes cérébraux plus faibles, selon l'équipe de Sudha Seshadri.,(2019) de l'université du Texas à San Antonio ont montré que le stress réduit le volume du cerveau,

En conséquence, l'administration intra-péritonéale de *Cinnamomum Cassia* chez des rats intoxiqués par l'oxytétracycline a conduit à une augmentation du gain de poids et à une

amélioration du poids des organes ,par rapport aux rats intoxiqués non traités. Il est possible d'attribuer ces effets bénéfiques sur le poids à la présence de composés phénoliques dans la cannelle, ces résultats sont cohérents avec les résultats de l'étude. (**Tuzcu et al. (2017)** ; **Guergueb ,(2022)** ; **Ahmad, (2015)**; **Beji,(2018)**)

### **Effet de l'oxytétracycline et de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* sur le comportement cognitif chez le rat.**

Cette étude est la première à examiner les effets de l'intoxication par l'oxytétracycline sur le comportement des jeunes rats Wistar.

L'Open Field est largement utilisé comme un test pour évaluer à la fois l'activité locomotrice et l'anxiété chez les rongeurs. les résultats de cette étude mettent en évidence les effets d'une intoxication à l'oxytétracycline chez de jeunes rats Wistar en pleine période de développement. Les rats intoxiqués ont montré une hypoactivité locomotrice, une augmentation du nombre de défécations, une diminution du nombre de traversées au centre de l'Open Field, ainsi qu'une réduction du nombre de redressements, ces observations provoquent une diminution de la motivation à explorer un nouvel environnement, ce qui peut être attribué à une augmentation du niveau d'anxiété, conformément aux études antérieures réalisées par **Katez et al .(1987)** ; **Tobach, (1966)**, on suppose que ces effets pourraient être causés par le stress induit par l'oxytétracycline, qui a été associé à une augmentation de la concentration plasmatique de corticostérone selon les travaux de **Bhatnagar et al. (2006)** ; **IMarini et al. (2006)**; **Barnum et al. (2007)**, en outre, des niveaux élevés d'anxiété au sein de l'Open Field, comme rapporté par **reganthalet al . (2019)**, pourrait expliquer la réduction du nombre de traversées dans le dispositif, indiquer une diminution de l'activité motrice caractéristique d'un niveau d'anxiété élevée chez ces animaux, comme décrit dans les études de **Prutet Belzung, (2003)** ; **Meerlo et al., (1996)** ;**Mariniet al. (2006)**; **Kin et al. (2008)** ; **Kalvez, 2010)**. **Carli et al.(1989)**; **Kasar et al. (2009)** ; **Lorsuwannarat ,et al . (2014)** ; **GuedrI, et al . (2017)**.

Dans le dispositif de l'Open Field (FO), l'entrée au centre est considérée comme un indicateur fiable d'anxiété, réagissant aux agents anxiolytiques et étant sensible aux états anxieux induits par le stress, une étude antérieure réalisée **Hom. (2006)** )à montré que dans l'Open Field (OF), une diminution du comportement anxieux se manifestait par une augmentation du temps passé au centre.

Cependant, dans notre étude, a observé qu'une administration intrapéritonéale de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* chez des rats intoxiqués par l'oxytétracycline a entraîné une

nette amélioration de l'activité locomotrice, ainsi que des améliorations de leur état exploratoire et émotionnels, ces résultats révèlent que l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* a un effet bénéfique sur le comportement anxieux des rats intoxiqués par l'oxytétracycline, ces résultats sont en accord avec d'autres études, notamment l'étude menée par **Etaee ,(2019)**, qui suggère que l'administration de la cannelle produit des propriétés anxiolytiques, de plus, une autre étude menée par **Sohrabi et al (2017)** a également démontré les propriétés anxiolytiques de l'huile essentielle de cannelle chez la souris. ainsi, ces résultats convergent avec nos observations et renforcent l'idée que l'huile essentielle de cannelle peut avoir des effets bénéfiques sur l'anxiété.

Le test de plus maze ( EPM ) a été largement validé pour mesurer le comportement lié à l'anxiété chez les rongeurs **Etaeet et al (2017)** .De plus, ce test a révélé des altérations du comportement anxieux chez les jeunes rats, avec un temps de séjour réduit dans les bras ouverts par rapport aux rats témoins, donc on a conjecturé que l'absence de bactéries intestinales pourrait être responsable du comportement anxieux observé dans le test, ainsi que du dysfonctionnement de la modulation des circuits cérébraux. ces résultats révèlent que le manque de bactéries intestinales et le dysfonctionnement des circuits cérébraux pourraient être des facteurs contribuant au développement des comportements anxieux. (**Gareau,et al .,2011**)

Il est maintenant bien établi que l'intestin et le cerveau communiquent de manière constante et bidirectionnelle, grâce à des stimuli neuronaux, **Crayan et al .(2012)**, d'autres études, telles que celles de **Gareau,et al .(2011)** ;**Neufeld et al .(2011)**, corroborent avec nos résultats en démontrant que l'absence totale de bactéries est associée à des modifications du comportement anxieux.

Des recherches supplémentaires ont également révélé que les souris sans microbiote intestinal présentaient des altérations de certaines fonctions cérébrales liées aux neurotransmetteurs, **Sherwin, (2018)** ,d'autres chercheurs ont démontré que l'administration d'antibiotiques, perturbant ainsi le microbiote intestinal des souris, induisait également des anomalies comportementales et cérébrales **Bercik, et al .(2011)**; **Scheen et André (2019)**.

Cependant, nos études ont montré que l'administration de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* à des rats préalablement intoxiqués par l'oxytétracycline a entraîné une nette augmentation du temps de séjour ainsi que du nombre d'entrées dans les bras ouverts, ce qui confirme les propriétés anxiolytiques de cette huile essentielle, ces résultats sont en accord avec d'autres recherches, notamment une étude qui a démontré les effets anxiolytiques de de la

*Cinnamomum cassia* dans le test du labyrinthe surélevé **Nguyen,et al . (2022)** .De plus, une étude précédente a rapporté que des injections intrapéritonéales répétées d'huile essentielle de cannelle ont des effets anxiolytiques chez la souris **Sohrabi,et al .(2017)**,des études antérieures ont également suggéré que le cinnamaldéhyde, composé présent dans l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia*, pourrait avoir des effets thérapeutiques sur les troubles psychiatriques en raison de ses propriétés neuroprotectrices et anti-neuro-inflammatoires observées dans des modèles in vitro et in vivo **Emamghoreishi,et al .(2019)** ;**FU et al (2017)** ; **Zhao,at al . (2015)**

Le test de la nage forcée est largement utilisé comme modèle pour évaluer l'activité antidépressive potentielle chez les rongeurs **Cryan et al . (2002)** ; **Emamghoreishi et al. (2009)** ,Cependant, les résultats obtenus ont montré un temps d'immobilité plus élevé chez le groupe exposé à l'oxytétracycline par rapport au groupe témoin ,ces résultats provoquent une réduction de la nage et de l'installation d'un état de désespoir, donc on a Prédications que ce comportement dépressif et du a une altération des régions cérébrales responsables de ce comportement, ainsi que des systèmes sérotoninergiques, cette altération peut provoquer divers troubles psychiatriques, comme le souligne l'étude de (**Coppen, (1967)** ) ; **Liu et al . (2018)** qui sont découvert qu'un déficit en 5-HT (sérotonine) dans le cerveau peut entraîner des symptômes dépressifs tels qu' une humeur dépressive, des recherches supplémentaires, induit par **Hogenelst et al. (2016)** ,ont également montré qu'une déficience en 5-HT peut augmenter les émotions négatives associées à la dépression majeure, telles que le dégoût, la peur, l'anxiété, l'hostilité, l'irritabilité et la solitude, **Dinan ., et al (2022)** ;**MILANI,(2021)** sont montré que Les antibiotiques ont été associés à des effets secondaires psychiatriques tels que la dépression et l'anxiété, et que les animaux traités par Tétracycline montrent des altérations importantes de l'activité sérotoninergique centrale.

De plus, d'autres études attendues par **Ryan et al., (2012)** , ont démontré l'implication de l'activité dopaminergique dans le traitement des troubles dépressifs et anxieux. Ainsi, un mauvais fonctionnement des neurones DA peut provoquer des symptômes dépressifs, notamment le désespoir et la perte d'intérêt **Kasch et al. (2002)**; **Dunlop et Nemeroff.(2007)** Par ailleurs, l'administration de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* a entraîné une réduction du temps d'immobilité chez les rats intoxiqués et traitée par rapport aux rats intoxiqués non traités, ces résultats concordent avec les études démontrant que la cannelle et son métabolite, le benzoate de sodium, peuvent augmenter les niveaux de facteurs neurotrophiques tels que le BDNF, qui sont bénéfiques dans le traitement des troubles dépressifs **.(Jana et al .,2013)**

L'huile essentielle de cannelle pourrait donc avoir des effets bénéfiques en diminuant les symptômes des troubles dépressifs et anxieux, et pourrait être utilisée comme complément thérapeutique aux médicaments conventionnels **Sohrabi et al. (2017)**, de plus, des études ont montré que la cannelle peut réguler le processus inflammatoire dans l'hippocampe ,ce qui suggère qu'elle pourrait également agir en augmentant les niveaux de sérotonine de manière optimale dans cette région du cerveau, contribuant ainsi à son efficacité antidépressive. **Parisa (2020)**

Le stress est une expérience inévitable dans la vie qui peut perturber les processus cognitifs et la neuroplasticité ,dans notre étude, on a formulé l'hypothèse que l'intoxication par l'oxytétracycline induit du stress, ce qui conduit à une diminution significative du pourcentage d'alternance et du nombre de visites, ces résultats peuvent être attribués aux perturbations et altérations des capacités d'apprentissage et de mémorisation provoquées par le stress.

Les principales réponses physiologiques au stress sont modifiées par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (**HPA**) et le système sympathico-médullo-surrénalien, qui modulent les niveaux de corticostérone et de catécholamines **Cohen et Hamrick (2003); Yi et al. (2013)**, **Echouffo-tcheugui et al (2018)** et selon l'équipe de **Sudha Seshadri.(2019)** de l'université du Texas à San Antonio ont montré que des concentrations élevées en cortisol, la principale hormone du stress, sont associées à des altérations cognitives notamment la mémorisation, les troubles de l'apprentissage et de la mémoire sont souvent associés à des altérations spécifiques de l'hippocampe, une région cruciale dans ces fonctions comportementales , **Vann et al (2011)** où une diminution du volume hippocampique peut correspondre à des troubles de la mémoire. (**Galinowski, Lho 2003**)).

Dans cette étude, on a administré l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* pour évaluer ses effets sur la mémoire chez jeunes rats wistar ,les résultats ont montré une augmentation du nombre de visites et du pourcentage d'alternance, ce qui suggère que l'huile essentielle de cannelle peut améliorer ces fonctions cognitives. Des études antérieures ont également soutenu les effets bénéfiques de la cannelle ,une étude menée par **Mustafa, (2020)** a indiqué que l'extrait aqueux de cannelle (ACE) pourrait être considéré comme une stratégie thérapeutique efficace pour soulager les plaques  $\beta$ -amyloïdes.

De plus, **Nakhae et al (2023)** ont démontré que l'ajout de cannelle ou de cinnamaldéhyde à un milieu cellulaire pouvait réduire l'agrégation de tau et de l'amyloïde  $\beta$ , tout en améliorant la viabilité cellulaire.



Des études antérieures, telles que celles attendues par **Frydman-marom et al .(2011) ; Modi, (2015)**, ont également montré que l'utilisation de l'ACE réduisait significativement l'expression de GFAP dans le cortex cérébelleux, ce qui a pour effet de protéger la mémoire et la capacité d'apprentissage.

Ces résultats concordent avec nos résultats propres, ce qui renforce l'idée que l'utilisation de l'huile essentielle de cannelle et de ses composants actifs peuvent avoir des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives.

### **Impact d'une intoxication par l'oxytétracycline et du huile essentielle de la *Cinnamomum cassia* sur les paramètres biochimiques**

Notre étude expérimentale menée sur de jeunes rats Wistar a permis d'observer les perturbations induites par l'intoxication à l'oxytétracycline et leurs impacts sur les paramètres biochimiques. De plus, on a examiné l'effet de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* pour atténuer ces perturbations.

#### **Sur la glycémie**

Lorsque les jeunes rats sont exposés à l'oxytétracycline, une augmentation significative de leur taux de glucose sanguin est observée par rapport aux rats témoins ,cette hyperglycémie peut être le résultat d'une sensibilité altérée à l'insuline induite par une inflammation. Selon **Bourcigaux,(2011)**, lors de l'inflammation, des hormones de stress et des médiateurs de l'inflammation sont sécrétés en plus grande quantité, ce qui altère la sensibilité à l'insuline et sa sécrétion pancréatique, cette diminution de sensibilité conduit à une augmentation de la production d'insuline par les cellules bêta pour compenser, cependant, à terme, ces cellules s'épuisent, entraînant une production insuffisante d'insuline et une accumulation de glucose dans le sang **Diabète de type 2.(2017)**

De plus, l'accumulation de triglycérides dans le foie peut contribuer à l'hyperglycémie, comme indiqué par **Gastaldelli et al. (2000) ; Adali, (2022)**

Cependant, les résultats de notre étude montrent que l'administration de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* chez les animaux exposés à l'oxytétracycline (OTC) a entraîné une diminution du taux de glucose par rapport aux rats intoxiqués , ces résultats peuvent être expliqués par l'effet de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia*, qui est connue pour réduire le taux de glucose sanguin.

D'autres travaux de recherche ont également corroboré ces résultats en soulignant les effets hypoglycémiant de la cannelle, par exemple, une étude menée par **Rezaiguia,(2020)** a mentionné que la cannelle avait un effet hypoglycémiant, **Khan, (2003)** a noté que les extraits

de cannelle étaient utiles pour réduire la glycémie à jeun. **Beejmohun, (2014)** a également souligné que l'extrait de cannelle pourrait être d'un grand intérêt pour réduire l'hyperglycémie, contribuant ainsi à diminuer les risques de troubles métaboliques, en outre, des études ont indiqué que la cannelle avait des effets hypoglycémiant, hypolipémiant et anti-oxydant **Rafehi et al. (2012) ; Medagama .(2015)**, en conclusion, l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* peut être considérée comme une solution naturelle et sûre pour réduire l'hyperglycémie, ce qui pourrait contribuer à prévenir le développement de troubles métaboliques.

### **Sur la fonction rénal**

Dans notre étude, on a révélé des niveaux élevés d'urée et de créatinine dans le sérum des rats intoxiqués par rapport aux rats témoins, l'urée et la créatinine sont des marqueurs biochimiques spécifiques largement utilisés dans le diagnostic des lésions rénales (**Alqasoumi et al.,2012 ; Soliman et al., 2012**) ,lorsqu'il y a une atteinte rénale, ces marqueurs sont excrétés en grande quantité dans le sang **Nwanjo et al. (2005)**.

Ces résultats sont cohérents avec les études antérieures ,par exemple, **Gnanasoundari et Pari., (2006)** ont constaté une élévation des valeurs d'urée et de créatinine suite à un traitement à l'oxytétracycline, indiquant un dysfonctionnement rénal, des résultats similaires ont été rapportés par **Oda .(2018)**., qui ont observé une augmentation significative des valeurs d'urée et de créatinine sériques suite à une intoxication à l'oxytétracycline, ces résultats sont également en accord avec les rapports antérieurs de **Tarara et al. (1976)**, (**Gnanasoundari et Pari .(2006)**) et **Shabana et al. (2012)**, qui ont tous observé des lésions rénales causées par l'oxytétracycline et une augmentation des taux d'urée et de créatinine.

En outre, **Elshopakey,(2020)** a également rapporté des taux élevés d'urée et de créatinine, reflétant un dysfonctionnement rénal, , comme indiqué précédemment par **Ahmed, et al. (2017)**

Ces résultats soutiennent donc l'idée que l'oxytétracycline peut induire des dommages rénaux, Ce qui se manifeste par une augmentation des marqueurs d'urée et de créatinine dans le sérum. L'administration de l'extrait de cannelle (HECC) a été associée à une diminution significative des marqueurs rénaux tels que la créatinine et l'urée,ces résultats sont en accord avec les observations d'autres études qui ont également rapporté les effets néphroprotecteurs de la cannelle, montrant une réduction des taux sériques d'urée et de créatinine chez les rats traités avec de la cannelle **Su, et al., (2007) ;El-yamani (2011) ;Ullah, et al. (2013)**.

Ces résultats suggèrent que la cannelle pourrait avoir un effet bénéfique sur la fonction rénale en atténuant la toxicité rénale et en améliorant les marqueurs rénaux

## Sur la fonction hépatique

Le foie est un organe essentiel qui joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre du corps l'évaluation de la fonction hépatique peut être réalisée en mesurant l'activité des transaminases, à savoir l'ASAT et l'ALAT ((Chinoy, 2001; Ulican et al., 2003 ; El-demerdash, 2004; Porchezian et Ansari, 2005 ; Yeh et al., 2009; Shati et Alamri,2010; Bai et al., 2012).

Dans notre étude, on'a observé une augmentation de la concentration des enzymes ALT et AST chez les rats intoxiqués par l'oxytétracycline par rapport aux rats témoins, ces résultats suggèrent un dysfonctionnement hépatique dû à l'effet destructeur du médicament sur les cellules hépatocytaires **El-deab, (2021)**, nos études sont en accord avec d'autres recherches qui indiquent que le dysfonctionnement hépatique est associé à des niveaux élevés d'enzymes sériques, témoignant de fuites cellulaires et d'une perte d'intégrité fonctionnelle de la membrane cellulaire dans le foie **Zimmerman , Seeff et al.(1970) ; Binta, (2003)**, selon **Pari Let al.(2006)**, l'oxytétracycline provoque des modifications structurelles et fonctionnelles de la membrane cellulaire, augmentant ainsi sa perméabilité et entraînant une fuite de l'enzyme marqueur hépatique,. par ailleurs, des doses élevées de différentes formes de tétracycline, telles que l'oxytétracycline, ont été associées à une stéatose hépatique aiguë pouvant entraîner une insuffisance hépatique et être potentiellement mortelle (**Ottay , Maikel .,(2015)**)

On'a également trouvé une élévation du taux de bilirubine chez les rats intoxiqués par l'oxytétracycline par rapport aux rats témoins, la bilirubine est un produit de dégradation de l'hémoglobine, l'élévation de la bilirubine peut également survenir en cas d'incapacité du foie à la sécréter ou à l'excréter **Bragança et al.(2017)**, l'augmentation des taux sériques de bilirubine est due à des lésions biliaires **Moss et Butterworth (1974) ; Oda et al., (2018)** a indiqué que le traitement par l'oxytétracycline augmente le taux de la bilirubine ; ainsi que **Tanvir et al .(2019)** a montré que l'exposition orale à la tétracycline a causé de graves lésions hépatiques et l'augmentation de concentrations de bilirubine cette augmentation de la bilirubine reflète les lésions hépatiques causées par l'oxytétracycline et confirme le dysfonctionnement hépatique observé dans notre étude.

De plus, notre étude a révélé une diminution significative des paramètres hépatiques suite à l'administration de l'huile essentielle de *Cinamomum cassia* (HECC) chez les rats intoxiqués, par rapport aux rats intoxiqués non traités. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par d'autres études , par exemple, **Anbu et Anuradha .(2012)** ont observé que l'eugénol, présent

dans la cannelle, réduisait les niveaux de transaminases dans le plasma, **Al mamun .,(2017))** a également mentionné l'effet réparateur et hépatoprotecteur de la cannelle, (**Shalaby , Saifan et al .(2014))** ont souligné les effets hépatoprotecteurs de l'extrait aqueux de cannelle, de plus, **Eidi, Akram et al., (2012))** a démontré l'efficacité de l'extrait de cannelle dans la prévention des lésions hépatiques, une autre étude **Elshopakey et al .(2021)** a montré que l'administration de *Cinnamomum* a amélioré la lésion hépatique .

enfin, (**Elkomy et al.,2016))**a montré que l'administration de l'extrait de *Cinnamomum* normalisait les valeurs de la bilirubine, ainsi que **Abd el fadil et al.(2020)** indique que l'extrait de cannelle peut être utilisé comme agent hépatoprotecteur..

### **Sur les lipides**

Les lipides regroupent différents types de graisses, tels que les acides gras saturés ou insaturés, les phospholipides, le cholestérol et les triglycérides **Beaudet et al.(2001)**,

Les résultats des analyses lipidiques ont démontré une augmentation significative du cholestérol et des triglycérides chez les rats ayant subi une intoxication à l'oxytétracycline, par rapport aux rats témoins , ces résultats divergents de l'étude menée par **Oda et al. (2018)**, qui n'a observé aucune différence significative dans les niveaux de cholestérol total et de triglycérides chez les rats intoxiqués par l'oxytétracycline ,une autre étude réalisée par **Attia, (2019)** à montré que l'injection d'oxytétracycline chez les rats entraînait une augmentation du cholestérol sérique et des triglycérides,OTC peut également causé des altérations de l'hormone thyroïdienne selon **Pearce, (2012)** proposé que le traitement par l'oxytétracycline puisse induire des altérations de l'hormone thyroïdienne, ce qui pourrait augmenter la synthèse hépatique du cholestérol en stimulant l'activité de l'enzyme HMG CoA réductase.De plus, des études ont suggéré que l'oxytétracycline pourrait causer des lésions hépatiques en inhibant la sécrétion de lipoprotéines dans le foie et en favorisant la biosynthèse du cholestérol et des triglycérides **Lettéron, (2003)**

Le traitement par l'HECC chez les rats intoxiqués par l'OTC a montré une amélioration des niveaux de cholestérol et de triglycérides, ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans l'étude de **Elkomy,(2016)** qui a observé une diminution significative des triglycérides et du cholestérol total suite à l'administration de cannelle, d'autres travaux de recherche tels que ceux de **Shalaby et al .(2014) ; Kim et al.(2006) ; Khan, (2003 )** ont également conclu que les extraits de cannelle étaient efficaces pour réduire les niveaux de cholestérol et de triglycérides, et qu'ils présentaient des effets hypolipémiants et hépatoprotecteurs

## Conclusion

Notre étude expérimentale s'est concentrée sur les effets de l'intoxication à l'oxytétracycline (OTC) sur plusieurs aspects, notamment les paramètres biochimiques, neurocomportementaux et le poids corporel chez des jeunes rats Wistar. On a également évalué l'efficacité de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* (HECC) pour atténuer les dommages induits par cet antibiotique.

Les résultats ont révélé une diminution significative du poids corporel chez les rats intoxiqués par l'OTC, ainsi qu'une réduction marquée du poids des organes tels que les reins et le cerveau, tandis que le foie a présenté une augmentation de poids, indiquant une perturbation fonctionnelle.

Sur le plan comportemental, l'intoxication à l'OTC a engendré des troubles tels que l'anxiété, la dépression, des altérations de l'activité locomotrice et une perte de mémoire.

Par ailleurs, l'intoxication à l'OTC a provoqué des perturbations biochimiques, caractérisées par une augmentation des biomarqueurs du fonctionnement hépatique et rénal, notamment les enzymes TGO et TGP, ainsi que les taux de bilirubine. Les résultats ont également montré une altération de la fonction rénale, avec une augmentation des niveaux d'urée et de créatinine dans le plasma, de plus une élévation significative des triglycérides et du cholestérol a été observée chez les rats intoxiqués par rapport au groupe témoin.

L'extraction de l'huile essentielle de *Cinnamomum cassia* (HECC) par hydrodistillation a donné un rendement de 0,97%.

Le traitement des rats intoxiqués à l'oxytétracycline (OTC) avec l'HECC, à une dose de 0,1 ml/kg, a montré des effets bénéfiques. En effet, l'HECC a amélioré le poids corporel des rats, rétabli le fonctionnement normal du foie et des reins en régulant les enzymes TGO et TGP, les taux de bilirubine, d'urée et de créatinine, ainsi que les niveaux des lipides, de plus, l'HECC a également induit un impact positif sur le comportement des rats intoxiqués.

A la fin, notre étude a mis en évidence les effets néfastes de l'intoxication chronique à l'OTC sur les paramètres biochimiques, comportementaux et le poids corporel chez les jeunes rats Wistar. Cependant, l'utilisation de l'HECC a montré des améliorations significatives en rétablissant ces perturbations et en atténuant les altérations biochimiques induites par l'OTC

**REFERENCES**

**BIBLIOGRAPHIQU**

**ES**

## A

**ANSEL**, Jean-Luc. Les arbres parfumeurs. Eyrolles, 2003.

**ALEXANDER**, A. F. : Oxytetracycline-associated nephrotoxicosis in feedlot calves. J. Am. Vet. Med. Assoc.,(2015) 185, 793-795.

**AFNOR**. « Recueil de normes : les huiles essentielles. Tome 2. Monographies relatives aux huiles essentielles ». AFNOR, Paris, 2000, 661-663.

**AFNOR**. Cannelle, le guide des plantes, 2019 <https://www.guide-des-plantes.com/cannelle>

Norman J. Les épices leur emploi dans la cuisine d'aujourd'hui Ratier, Paris 1991

**ANDERSON**, Richard A., **BROADHURST**, C. Leigh, **POLANSKY**, Marilyn M., et al. Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. Journal of agricultural and food chemistry, 2004, vol. 52, no 1, p. 65-70.

**ALABOUDI**, Akram, **BASHA**, Ehab Abu, et **MUSALLAM**, Immadidden. Chlortetracycline and sulfanilamide residues in table eggs: Prevalence, distribution between yolk and white and effect of refrigeration and heat treatment. Food control, 2013, vol. 33, no 1, p. 281-286.

**ADLI**, Djallal Eddine Houari, **BRAHMI**, Mostapha, **KAHLOULA**, Khaled, et al. The therapeutic effect of Cinnamomum cassia essential oil against hepatotoxicity induced by co-exposure to lead and manganese in developing Wistar rats. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 2020, vol. 10, no 5, p. 49-55

**AHANOGBE**, Kokou Anani Lem. Resistance bactérienne en cas d'infections de plaies diabétiques: diagnostic et surveillance au Laboratoire Rodolphe Merieux de bamako. 2014.

**AL MAMUN**, Abdullah, **HOSSAIN**, Mahbulul, **UDDIN**, Md Sahab, et al. Comparison of the hypoglycemic, hypolipidemic and hepatoprotective effects of Asparagus racemosus Linn. in combination with gliclazide and pioglitazone on alloxan-induced diabetic rats. Pharmacology & Pharmacy, 2017, vol. 8, no 02, p. 52-74.

**ARIAS**, P., Pinochet, LF, Disi, A. (2002). Étude du développement du tissu nerveux chez des embryons de truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) traités à l'oxytétracycline. Anat. Histol. Embryol. 31, 144–147. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0264.2002.00376.x>

**ANBU**, S. et **ANURADHA**, C. V. Protective effect of eugenol against alcohol-induced biochemical changes in rats. International Journal of Research in Biotechnology and Biochemistry, 2012, vol. 2, no 2, p. 13-18.

**ANING, K. G., DONKOR, E. S., OMORE, A., et al.** Risk of exposure to marketed milk with antimicrobial drug residues in Ghana. *The Open Food Science Journal*, 2007, vol. 1, no 1.

**ADIR J.** Enterohepatic circulation of tetracycline in rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1975 ; 64 : 1847

**ANDRE, Caroline, DINEL, Anne-Laure, FERREIRA, Guillaume, et al.** Diet-induced obesity progressively alters cognition, anxiety-like behavior and lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior: focus on brain indoleamine 2, 3-dioxygenase activation. *Brai*

**ABD EL FADIL, Hosny, MOUSTAFA, Amira, KHALIFA, Hesham, et al.** Cinnamon Extract Ameliorates Liver Damage And Oxidative Stress Induced By Paracetamol In Male Rats. *Damanhour journal of veterinary sciences*, 2020, vol. 3, no 2, p. 12-20.

**ALDRED, Katie J., KERNS, Robert J., et OSHEROFF, Neil.** Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*, 2014, vol. 53, no 10, p. 1565-1574.

**AHMED, Walaa MS, ABDEL-AZEEM, Naglaa M., IBRAHIM, Marwa A., et al.** Neuromodulatory effect of cinnamon oil on behavioural disturbance, CYP1A1, iNOS transcripts and neurochemical alterations induced by deltamethrin in rat brain. *Ecotoxicology and environmental safety*, 2021, vol. 209, p. 111820.

**ANSARI, Reyaz W., SHUKLA, Rajendra K., YADAV, Rajesh S., et al.** Cholinergic dysfunctions and enhanced oxidative stress in the neurobehavioral toxicity of lambda-cyhalothrin in developing rats. *Neurotoxicity research*, 2012, vol. 22, p. 292-309

**ADOLPHE CHRISTIAN NGAKEGNI-LIMBILI,** Etude de synergie des effets chimiques et biologiques des lipides de réserves et des huiles essentielles des fruits et graines saisonniers de la sous-région Afrique Centrale, thèse de doctorat, 28 juin 2012

**ADALI, Hamza, BENDALI BRAHAM, El Yacine, et BENACHOUR, Karine.** ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE SUR L'INCIDENCE DU DIABETE DE TYPE II DANS LA WILAYA DE MEDEA. 2022. Thèse de doctorat

**AHMED, Ahmady Y., GAD, Amany M., et EL-RAOUF, Ola M. Abd.** Curcumin ameliorates diclofenac sodium-induced nephrotoxicity in male albino rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 2017, vol. 31, no 10, p. e21951.

**AHMAD, Rabiatal Adawiyah, SERATI-NOURI, Hamed, MAJID, Fadzilah Adibah Abdul, et al.** Assessment of potential toxicological effects of cinnamon bark aqueous extract in rats. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, 2015, vol. 5, no 1, p. 42.



**ARMSTRONG, E. S., KOSTRUB, C. F., CASS, R. T., et al.** Antibiotic Discovery and Development. 2012.

## **B**

**BEDI, G., TONZIBO, Z. F., CHOPARD, C., et al.** Etude des effets anti douleurs des huiles essentielles de *Chromolaena Odorata* et de *Mikania Cordata*, par action sur la lipoxygénase L-1 de soja. *Physical and Chemical News*, 2004, vol. 15, p. 124-127.

**BAREL, S., SEGAL, R., et YASHPHE, J.** The antimicrobial activity of the essential oil from *Achillea fragrantissima*. *Journal of Ethnopharmacology*, 1991, vol. 33, no 1-2, p. 187-191.

**BAUDRY F, Debauche P Et Baudoux D (2004).** Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française - v (3) : Arts vétérinaire - section 1 : Bovins. éd. Inspir SA Paris, 314 p.

**BAHAR, Tidjani Bahar.** Impact d'une phase bactérienne sur la dissolution d'un polluant résiduel en milieu poreux. 2016. Thèse de doctorat. Université de Lorraine.

**BOUCHRA, Leïla.** Développement d'analyseur de chromatographie en phase gazeuse à base de composants MEMS pour l'exploration in-situ d'environnements planétaires. 2021. Thèse de doctorat. Université Paris-Saclay.

**BESSAH, R. et BENYOUSSEF, El-Hadi.** La filière des huiles essentielles Etat de l'art, impacts et enjeux socioéconomiques. *Journal of Renewable Energies*, 2015, vol. 18, no 3, p. 513–528-513–528.

**BUI, Van Hoi, et al.** Contribution à l'étude de la présence et du devenir des résidus de médicaments dans les compartiments aquatiques. 2013. Thèse de doctorat. Bordeaux 1.

**BROCHOT, Amandine, GÉRARD, Philippe, BÄCKHED, Fredrik, et al.** Reduced obesity, diabetes and steatosis upon cinnamon and grape pomace 1 are associated with changes in gut microbiota and markers of gut barrier 2. 2017.

**BEVILACQUA, S.** Evaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy [PhD Thesis]. 2011.

**BENSAHA, Nawal, MEZZOUDJ, Chaïma, et KHENNOUCHI, Nour Chems El Houda.** Incidence des infections nosocomiales en service de réanimation médicale. 2021.

**BJÖRKLUND, H. V. et BYLUND, G.** Comparative pharmacokinetics and bioavailability of oxolinic acid and oxytetracycline in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Xenobiotica*, 1991, vol. 21, no 11, p. 1511-1520.

**BLACK, W. D., FERGUSON, H. W., BYRNE, P., et al.** Pharmacokinetic and tissue distribution study of oxytetracycline in rainbow trout following bolus intravenous administration. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 1991, vol. 14, no 4, p. 351-358.

**BJÖRKLUND, Harry et BYLUND, Göran.** Temperature-related absorption and excretion of oxytetracycline in rainbow trout (*Salmo gairdneri* R.). *Aquaculture*, 1990, vol. 84, no 3-4, p. 363-372.

**BEJI, Raja Serairi, KHEMIR, Sameh, WANNES, Wissem Aidi, et al.** Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant influences of the spice cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) in experimental rats. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, vol. 54.

**BENSAHA, Nawal, MEZZOUDJ, Chaïma, et KHENNOUCHI, Nour Chems El Houda.** Incidence des infections nosocomiales en service de réanimation médicale. 2021

**BHATTACHARJEE, Mrinal K.** Chemistry of antibiotics and related drugs. Cham : Springer, 2016.

**BERCIK, Premysl, DENOU, Emmanuel, COLLINS, Josh, et al.** The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 2011, vol. 141, no 2, p. 599-609. e3.

**BONJAR, GH Shahidi.** Screening for antibacterial properties of some Iranian plants against two strains of *Escherichia coli*. *Asian Journal of plant sciences*, 2004.

**BOURCIGAUX, N.** L'insuline en réanimation—L'insulinothérapie en réanimation médicale, quelle insuline et pour quel patient?. *Médecine Intensive Réanimation*, 2011, vol. 20, no Suppl. 2, p. 523-527

**BAUDOUX, Dominique.** L'Aromathérapie, se soigner par les huiles essentielles, éditions.2008

**BENARABA, Rachida.** Insulinorésistance et stress oxydant dans le syndrome métabolique: étude expérimentale des effets protecteurs de microconstituants nutritionnels (Polyphénols du thé, de la cannelle et chrome III). 2007. Thèse de doctorat. Université Joseph-Fourier-Grenoble I

**BEEJMOHUN, Vickram, PEYTAVY-IZARD, Marie, MIGNON, Cyril, et al.** Acute effect of Ceylon cinnamon extract on postprandial glycemia: alpha-amylase inhibition, starch tolerance test in rats, and randomized crossover clinical trial in healthy volunteers *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2014, vol. 14, p. 1-11. DOI : [10.1186/1472-6882-14-351](https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-351)

**BINTA**, Mlle **TIMBO**. Étude phytochimique et des activités biologiques de *Trichilia emetica* Vahl (Meliaceae). 2003. Thèse de doctorat. Thèse de doctorat en pharmacie **faculté** de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie du Mali. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00037-9](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00037-9)

## **C**

**CANDAN**, Ferda, **UNLU**, Mehmet, **TEPE**, Bektaş, et al. Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* Afan.(Asteraceae). *Journal of ethnopharmacology*, 2003, vol. 87, no 2-3, p. 215-220.

**CHINOY**, **N. J.** et **MEMON**, M. R. Beneficial effects of some vitamins and calcium on fluoride and aluminium toxicity on gastrocnemius muscle and liver of male mice. *Fluoride*, 2001, vol. 34, no 1, p. 21-33.

**CALVEZ**, Juliane. Stress et prise alimentaire-Application à l'étude de l'effet anti-stress d'un extrait de levure chez le rat. 2010. Thèse de doctorat. AgroParisTech.

**CATTOIR** V. Chloramphénicol, fosfomycine, acide fusidique et polymyxines.

In : **ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P**, **LECLERCQ.R**, **BINGEN.E** 2ème édition, 2006 :P349-364

**CHEBIRA**, Bessam et **MEKROUD**, Abdeslam. Detection et quantification par chromatographie liquide haute performance (HPLC) de quelques antibiotiques utilisés en apiculture en Algérie. 2018.

**CARLSSON**, A. S., **JOSEFSSON**, **GORAN**, et **LINDBERG**, L. A. R. S. Revision with gentamicin-impregnated cement for deep infections in total hip arthroplasties. *JBJS*, 1978, vol. 60, no 8, p. 1059-1064.

**CHOPRA** I., **HAWKEY** P.M., **HINTON** M. Review. Tetracyclines, molecular and clinical aspects. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1992 ; 29 : 245-277.

**CLARKE** C.R., **WANG** Z., **CUDD** L., **BURROWS** G.E., **KIRKPATRICK** J.G., **BROWN** M.D. Pharmacokinetics of two long-acting oxytetracycline products administered subcutaneously and intramuscularly. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1999 ; 22 : 65-67

**CHANG** R., **BELLIDO** F. Cyclines. In : **BRYSKIER** A. Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques. Paris : Ellipses Edition Marketing S.A., 1999 ; 657-668

## D

**DOMINGUEZ SALINAS**, Elena. Etat des lieux de la filière de la cannelle à Mayotte: caractérisation et propositions pour son développement. 2003. Thèse de doctorat. ENGREF.

**DEMOLY**, P., **BENCHERIOUA**, A. M., **KVEDARIENE**, V., et al. Diagnostic des allergies médicamenteuses: questionnaire européen. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2000, vol. 40, no 4, p. 494-499

**DR. DAVID FRAWLEY ET DR. VASANT LAD** , Cinnamon; Cinnamomum zeylanicum, Soma Brew: Cinnamon; Cinnamomum zeylanicum, consulté le 9/6/2023

**DANIELE**, F. (2014). Huiles essentielles, le guide visuel. Quotidien Malin éditions, Pp : 9-12.

**DJAZER**, H. (2014). Extraction et analyse physico-chimique et effet antimicrobien des huiles essentielles et de l'extrait méthanolique du Romarin « Rosmarinus officinalis.L » de deux régions Blida et Djelfa. Mémoire de Master. Université Blida 1, Algérie.

**DELÉPÉE**, Raphaël. Devenir dans l'environnement dulçaquicole de l'oxytétracycline, l'acide oxolinique et la fluméquine, antibiotiques utilisés en thérapeutique piscicole. 2003. Thèse de doctorat. Université de Nantes.

**DELAQUIS**, Pascal J., **STANICH**, Kareen, **GIRARD**, Benoit, et al. Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils. International journal of food microbiology, 2002, vol. 74, no 1-2, p. 101-109.

**DINAN**, Katherine et **DINAN**, Timothy. Antibiotics and mental health: The good, the bad and the ugly. Journal of Internal Medicine, 2022, vol. 292, no 6, p. 858-869.

**DE MAACK**, Frédéric et **SABLIER**, Michel. Couplages chromatographiques avec la spectrométrie de masse. Techniques de l'ingénieur. Analyse et caractérisation, 1994, vol. 3, no P2614, p. P2614. 1-P2614.16.

**D.MOHAMMEDI**, Classification et mode d'action des antibiotiques., [file:///C:/Users/HP/Downloads/Documents/classification et mode d action des antibiotique s.pdf](file:///C:/Users/HP/Downloads/Documents/classification%20et%20mode%20d%20action%20des%20antibiotique%20s.pdf)

**DOUAFER**, Hana. Développement et évaluation d'une forme pharmaceutique antibiotique pour inhalation vis-à-vis des bactéries pulmonaires résistantes de Pseudomonas aeruginosa. 2020. Thèse de doctorat. Aix-Marseille.

**DJILAILI**, Imen, **KHARROUBI**, Salima, et **SLIMANE**, Fatima. Evaluation de l'activité antibactérienne de l'huile essentielle de la cannelle de Chine (*Cinnamomum cassia*). 2018. Thèse de doctorat. Université ibn khaldoun-tiaret.

**DIAZ-TORRES**, M. L., **MCNAB**, R., **SPRATT**, D. A., et al. Novel tetracycline resistance determinant from the oral metagenome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2003, vol. 47, no 4, p. 1430-1432.

**DELÉPÉE**, Raphaël. Devenir dans l'environnement dulçaquicole de l'oxytétracycline, l'acide oxolinique et la fluméquine, antibiotiques utilisés en thérapeutique piscicole. 2003. Thèse de doctorat. Université de Nantes.

**DICKO**, Sako Agaïchatou Assagaye. La qualité en 2009 des Oxytétracyclines injectables à usage vétérinaire disponibles au Mali. 2010. Thèse de doctorat. Thèse de doctorat en pharmacie de la Faculté de Médecine de l'Université de Bamako (Mali).

**DOS SANTOS BRAGANÇA**, A. et **TRAN**, N. T. ÉLÉVATION DES TESTS HÉPATIQUES. **DEL CASTILLO**, Jérôme. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des tétracyclines administrées via l'aliment chez le porc. National Library of Canada= Bibliothèque nationale du Canada, Ottawa, 2002.

**DUGGAR**, B. M. Aureomycin: a product of the continuing search for new antibiotics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, vol. 1241, no 1, p. 163-169.

**DUNLOP**, BW et Nemeroff, CB (2007). Le rôle de la dopamine dans la physiopathologie de la dépression. *Cambre. Psychiatrie générale* 64, 327–337. doi : 10.1001/archpsyc.64.3.327

**Diabète de type 2** », Inserm - La science pour la santé.

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2> (**consulté le 27 MAI 2023**)

**DELAFORGE**, Leslie. Thèse d'exercice. 2022.

## **E**

**ELSHOPAKEY**, Gehad E. et **ELAZAB**, Sara T. Cinnamon aqueous extract attenuates diclofenac sodium and oxytetracycline mediated hepato-renal toxicity and modulates oxidative stress, cell apoptosis, and inflammation in male albino rats. *Veterinary Sciences*, 2021, vol. 8, no 1, p. 9.

**ELKOMY**, Achraf, **ABOUBAKR**, Mohamed, **SOLIMAN**, Ahmed, et al. Toxicité hépatique induite par le paracétamol et amélioration par la cannelle chez le rat. *Int J Pharmacol Toxicol*, 2016, vol. 4, p. 187.

**EMAMGHOREISHI**, Masoumeh, **FARROKHI**, Majid Reza, **AMIRI**, Atena, et al. The neuroprotective mechanism of cinnamaldehyde against amyloid- $\beta$  in neuronal SHSY5Y cell line: The role of N-methyl-D-aspartate, ryanodine, and adenosine receptors and glycogen synthase kinase-3 $\beta$ . *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 2019, vol. 9, no 3, p. 271.

**ELIOPOULOS**, George M., **ELIOPOULOS**, George M., et **ROBERTS**, Marilyn C.

**EL-DEAB**, Soheir M. et **ALAMER**, Huda A. Protective Effect of Sowthistle (*Sonchus oleraceus*) on liver function and serum lipids in Rats intoxicated with Oxytetracycline. *Egyptian Journal of Nutrition and Health*, 2021, vol. 16, no 1, p. 21-28.

**ÉVRARD**, Olivier. *Chroniques des cendres: Anthropologie des sociétés khmou et dynamiques interethniques du Nord-Laos*. IRD éditions, 2006.

**ELGHOZZI**, Amira. Extraction of oxytetracycline starting from the meats of chickens and identifications by thin layer chromatography.

**En ligne** Coppen, A. (1967). La biochimie des troubles affectifs. *Br. J. Psychiatrie* 113, 1237–1264. doi : 10.1192/bjp.113.504.1237

**EIDI**, Akram, **MORTAZAVI**, Pejman, **BAZARGAN**, Maryam, et al. Hepatoprotective activity of cinnamon ethanolic extract against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in rats. *Excli Journal*, 2012, vol. 11, p. 495..

**ECHOUFFO-TCHEUGUI**, Justin B., **CONNER**, Sarah C., **HIMALI**, Jayandra J., et al. Circulating cortisol and cognitive and structural brain measures: The Framingham Heart Study. *Neurology*, 2018, vol. 91, no 21, p. e1961-e1970

**ELKOMY**, Ashraf, **ABOUBAKR**, Mohamed, **SOLIMAN**, Ahmed, et al. Paracetamol induced hepatotoxicity and amelioration by cinnamon in rats. *Int J Pharmacol Toxicol*, 2016, vol. 4, p. 187.

**EL-YAMANI**, M. Cinnamon, cardamom and ginger impacts as evaluated on hyperglycemic rats. *Res J Specific Educ*, 2011, vol. 20, p. 665-678.

## **F**

**FRANCHOMME**, Pierre, **JOLLOIS**, Roger, et **PÉNOËL**, Daniel. *L'aromathérapie exactement: encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des extraits aromatiques*. Paris, France: Roger Jollois, 2001

**FRANCOIS.J**, **CHOMARAT.M**, **WEBER.M**, **GERARD.A** De l'antibiogramme à la prescription. *BIOMERIEUX*, 2<sup>ème</sup> édition, 2003 : p8-p22

**FINLAY**, Alexander C., **HOBBY**, G. L., **P'AN**, S. Y., et al. Terramycin, a new antibiotic. *Science*, 1950, vol. 111, no 2874, p. 85-85.

**FOSSATI**, Plero et **PRENCIPE**, Lorenzo. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clinical chemistry*, 1982, vol. 28, no 10, p. 2077-2080.

**FATMA ZOHRA**, Fethallah. Etude de l'effet du stress chronique de prédation sur les paramètres biochimiques et comportementales chez le Hamster Syrien. 2019. Thèse de doctorat. Université laarbi tebessi tebessa.

**FU**, Yan, **YANG**, Pin, **ZHAO**, Yang, et al. trans-Cinnamaldehyde inhibits microglial activation and improves neuronal survival against neuroinflammation in BV2 microglial cells with lipopolysaccharide stimulation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, vol. 2017.

**FATRANSKA**, M., **BUDAI**, D., **OPRSALOVA**, Z., et al. Acetylcholine and its enzymes in some brain areas of the rat under stress. *Brain research*, 1987, vol. 424, no 1, p. 109-114.

**FADOUA**, YOUNES. Étude botanique, phytochimique et activités biologiques d'une espèce végétale utilisée en médecine traditionnelle Algérienne (*teucrium polium*.)

**FRYDMAN-MAROM**, Anat, **LEVIN**, Aviad, **FARFARA**, Dorit, et al. Orally administered cinnamon extract reduces  $\beta$ -amyloid oligomerization and corrects cognitive impairment in Alzheimer's disease animal models. *PloS one*, 2011, vol. 6, no 1, p. e16564

## **G**

**GUERGUEB**, Amel, **NOUADRI**, Boutheyna, et **HAMADOUCHE**, Nadira. Contribution à l'étude de l'effet des trois plantes médicinales sur le système reproducteur chez les rats mâles wistar Albinos. 2022

**GOUARI**, Soufyane. Mécanismes d'action et de Résistance aux Antibiotiques. 2021. Thèse de doctorat. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.

**GARNERO J.** La cannelle de Ceylan: son huile essentielle et ses produits d'extraction. *Phytother.* 1984, 11: 5-15.

**GIRAUD-ROBERT**, A.-M., **MYON**, E., **CHENAIE**, P., et al. Efficacité du traitement des affections bronchiques aiguës par des Gouttes aux Essences®. *Phytothérapie*, 2004, vol. 2, p. 175-179.

**GUNAWARDENA**, Dhanushka, **KARUNAWEEERA**, Niloo, **LEE**, Samiuela, et al. Anti-inflammatory activity of cinnamon (*C. zeylanicum* and *C. cassia*) extracts—identification of E-cinnamaldehyde and o-methoxy cinnamaldehyde as the most potent bioactive compounds. *Food & function*, 2015, vol. 6, no 3, p. 910-919

**GUINDO**, A. Y. Etude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques dans le centre de sante de référence de la commune iii du district de Bamako [thèse]. Université de Bamako, 2008.

**GROSJEAN**, Nelly. L'aromathérapie beauté: guide des compositions d'huiles essentielles naturelles bio et des hydrosols (sortant de l'alambic pour des recettes efficaces de beauté saine.. Éditions 5 ml, 2007.

**GOUDJIL**, Mohamed Bilal. Composition chimique, activité antimicrobienne et antioxydante de trois plantes aromatiques. 2016. Thèse de doctorat.

**GERAND** J.Tartora, Berdell R.funk, Christine L.case. Introduction à la microbiologie édition du Renouveau Pédagogique. Canada. P 2003.603, 609 .

**GAREAU**, Mélanie G., WINE, Eytan, RODRIGUES, David M., et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. Gut, 2011, vol. 60, no 3, p. 307-317.

**GHARRED**, Tahar, JEBALI, Jamel, BELGACEM, Mariem, et al. Assessment of the individual and mixture toxicity of cadmium, copper and oxytetracycline, on the embryo-larval development of the sea urchin *Paracentrotus lividus*. Environmental Science and Pollution Research, 2016, vol. 23, no18,p.18064-18072. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6988-3> .

**GRONDEL**, J. L., NOUWS, J. F. M., DE JONG, M., et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in carp, *Cyprinus carpio* L., following different routes of administration. Journal of Fish Diseases, 1987, vol. 10, no 3, p. 153-163.

**GALINOWSKI**, A. et LÔO, H. Biologie du stress. In : Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. Elsevier Masson, 2003. p. 797-803

**GOLDSTEIN** F. Sulfamides et triméthoprim In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition, 2006 : P341-348 (**GOLDSTEIN** F., 2006)

**GNANASOUNDARI**, Muthurangam et PARI, Leelavinothan. Impact of naringenin on oxytetracycline-mediated oxidative damage in kidney of rats. Renal failure, 2006, vol. 28, no 7, p. 599-605.

**GUEDRI**, Kamilia, FRIH, Hacène, CHETTOUM, Aziez, et al. Chronic restraint stress induced neurobehavioral alterations and histological changes in rat. Toxicology and Environmental Health Sciences, 2017, vol. 9, p. 123-129.



## H

**HAMDANI**, F. Z. Déterminisme moléculaire de l'activité antifongique des huiles essentielles extraites à partir des feuilles d'agrumes. 2015. Thèse de doctorat. Thèse, Université Hassiba

**HIROI**, Ryoko et **NEUMAIER**, John F. Differential effects of ovarian steroids on anxiety versus fear as measured by open field test and fear-potentiated startle. *Behavioural brain research*, 2006, vol. 166, no 1, p. 93-100.

**H. GOOSENS**, D. Guillemot, M. Ferech, B. Schlemmer, M. Costers, M. van Breda, L.J. Baker, O.Cars, P.G. Davey, National campaigns to improve antibiotic use, *European Journal of Clinical Pharmacology*. 62 (2006) 373–379.

**HUANG**, Xiaojia, **YUAN**, Dongxing, et **HUANG**, Benli. Simple and rapid determination of Sulfonamides in milk using Ether-type column liquid chromatography. *Talanta*, 2007, vol. 72, no 4, p. 1298-1301

**HSIEH**, M. K., **SHYU**, C. L., **LIAO**, J. W., et al. Correlation analysis of heat stability of veterinary antibiotics by structural degradation, changes in antimicrobial activity and genotoxicity. *Veterinari Medicina*, 2011, vol. 56, no 6, p. 274-285.

**HERNROTH**, Bodil, **SKÖLD**, Helen Nilsson, **WIKLANDER**, Kerstin, et al. Simulated climate change causes immune suppression and protein damage in the crustacean *Nephrops norvegicus*. *Fish & shellfish immunology*, 2012, vol. 33, no 5, p. 1095-1101.

**HENRY**, Richard J. The mode of action of sulfonamides. *Bacteriological reviews*, 1943, vol. 7, no 4, p. 175-262.

**HAMEL**, Lamis Lamis, **KHALOUCHE**, Nada, et **ARHAB**, Rabeh. Mise au point d'une technique de détection des résidus d'antibiotiques dans la viande du poulet. 2020.

**Hong** F, Liu H, Lu J, et al. Effets de l'exposition subchronique à l'oxytétracycline sur le microbiote intestinal et le métabolisme des lipides chez la souris. *Toxicol Lett*. 2019;314:47-59. doi : 10.1016/j. toxlet.2019.07.015

**Hussain**, Z.; Khan, J.A.; Arshad, A.; Asif, P.; Rashid, H.; Arshad, M.I. Protective effects of *Cinnamomum zeylanicum* L.(Darchini) in acetaminophen-induced oxidative stress, hepatotoxicity and nephrotoxicity in mouse model. *Biomed. Pharmacother*. 2019, 109, 2

**HASANI**, Amin, **KARIMINIK**, Ashraf, et **ISSAZADEH**, Khosrow. Streptomycetes: characteristics and their antimicrobial activities. 2014

## **J**

**JOY**, P. P., **THOMAS**, J., et **SAMUEL**, M. Cinnamon (*Cinnamomum verum* Presl) for flavour and fragrance. Pafai J, 1998, vol. 20, no 2, p. 37-42.

**J. ENTOMOL.** zool. Standard. , 8 ( 2020 ), p. 1075 – 1082

**JAYANTHI**, R. et **SUBASH**, P. Antioxidant effect of caffeic acid on oxytetracycline induced lipid peroxidation in albino rats. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2010, vol. 25, p. 371-375.

**JAYANTHI**, R. et **SUBASH**, P. Antioxidant effect of caffeic acid on oxytetracycline induced lipid peroxidation in albino rats. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2010, vol. 25, p. 371-375.

**JANA**, Arundhati, **MODI**, Khushbu K., **ROY**, Avik, et al. Up-regulation of neurotrophic factors by cinnamon and its metabolite sodium benzoate: therapeutic implications for neurodegenerative disorders. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2013, vol. 8, p. 739-755

**Jumaa S.** & Karaman R., 2015. Antibiotics. Edition: 1, Chapter: 2, Publisher: Nova Science Publishers, pp.41-73

## **K**

**KH. CHAGRA.**, étude des propriétés physico-chimiques et biologique et l'efficacité inhibitrice de corrosion du l'huile essentielle du clou du girofle (*Syzyguim aromaticum* (L)), mémoire de master, université Mohamed Khider Biskra, 2019

**KN Prasad** et al. Flavonoid content and antioxidant activities of innovative food *Cinnamomum* Sci species. Technol emergency. (2009)

**KONG**, Yeon Hee, **JO**, Youn Ock, **CHO**, Chang-Won, et al. Inhibitory effects of cinnamic acid on Melanin biosynthesis in skin. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2008, vol. 31, no 5, p. 946-948.

**KATZUNG**, Bertram G. et **LAGIER**, Georges. Pharmacologie fondamentale et clinique. Piccin, 2000.

**KRISHNAMOORTHY, B., ZACHARIAH, T. JOHN, REMA, J., et al.** Evaluation of selected Chinese cassia (*Cinnamomum cassia* Blume) accessions for chemical quality. *Journal of Spices and Aromatic Crops*, 1999, vol. 8, no 2, p. 193-195

**KHAOULA, Douadi.** Synthèse, étude structurale et mise au point du comportement pharmaceutique d'une nouvelle série de molécules bioactives. 2021.

**KECK, G., MARTELL, C., et GÉRARD, J.** Etude pharmacocinétique de l'oxytétracycline (OTC) chez la truite arc-en-ciel-Conséquences thérapeutiques et hygiéniques-Influence d'une enzyme protéolytique (Fradiase ND).*Rev Méd Vét*, 1984, vol. 135, p. 217-228.

**KAPUSNIK-UNER, J. E.** Antimicrobial agents: Tetracyclines, Chloramphenicol, Erythromycin, and Miscellaneous anti-bacterial agents. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1996, p. 1123-1154.

**KAPUSNIK-UNER, J. E.** Antimicrobial agents: Tetracyclines, Chloramphenicol, Erythromycin, and Miscellaneous anti-bacterial agents. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1996, p. 1123-1154.

**KUNIN, Calvin M. et FINLAND, Maxwell.** Clinical pharmacology of the tetracycline antibiotics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1961, vol. 2, no 1, p. 51-69

**KACI, Ahcène.** LES DETERMINATIONS DE LA COMPETITIVITE DES ENTREPRISES AVICOLES ALGERIENNES. 2014. Thèse de doctorat

**KAROUSOU, Regina, KOUREAS, Dimitrios N., et KOKKINI, Stella.** Essential oil composition is related to the natural habitats: *Coridothymus capitatus* and *Satureja thymbra* in NATURA 2000 sites of Crete.*Phytochemistry*, 2005, vol. 66, no 22, p. 2668-2673.

**KÜMMERER, Klaus.** Antibiotics in the aquatic environment—a review—part I. *Chemosphere*, 2009, vol. 75, no 4, p. 417-434.( KÜMMERER et Klaus.,2009)

**KRAUSE, Kevin M., SERIO, Alisa W., KANE, Timothy R., et al.** Aminoglycosides: an overview.*Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2016, vol. 6, no 6, p. a027029.

**KÜMMERER, Klaus.** Antibiotics in the aquatic environment—a review—part I. *Chemosphere*, 2009, vol. 75, no 4, p. 417-434.

**KELLY**, Robert G. et **BUYSKE**, Donald A. Metabolism of tetracycline in the rat and the dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1960, vol. 130, no 2, p. 144-149.

**KAROUSOU**, Regina, **KOUREAS**, Dimitrios N., et **KOKKINI**, Stella. Essential oil composition is related to the natural habitats: *Coridothymus capitatus* and *Satureja thymbra* in NATURA 2000 sites of Crete. *Phytochemistry*, 2005, vol. 66, no 22, p. 2668-2673.

**KASCH**, Karen L., **ROTTENBERG**, Jonathan, **ARNOW**, Bruce A., et al. Behavioral activation and inhibition systems and the severity and course of depression. *Journal of abnormal psychology*, 2002, vol. 111, no 4, p. 589.

**KHAN**, Alam, **SAFDAR**, Mahpara, **ALI KHAN**, Mohammad Muzaffar, et al. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2003, vol. 26, no 12, p. 3215-3218.

**KIM**, Sung Hee, **HYUN**, Sun Hee, et **CHOUNG**, Se Young. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of ethnopharmacology*, 2006, vol. 104, no 1-2, p. 119-123.

**KOOI**, Evert-Jan, **PRINS**, Marloes, **BAJIC**, Natasha, et al. Cholinergic imbalance in the multiple sclerosis hippocampus. *Acta neuropathologica*, 2011, vol. 122, p. 313-322.

## **L**

**LE MINOR**, Léon et **VÉRON**, Michel. Bactériologie médicale. In : *Bactériologie Médicale*. 1984. p. 773-773.

**LE MINOR**, L. et **VÉRON**, M. Bactériologie médicale, 2<sup>ème</sup> Edition Flammarion Médecine-Sciences. Paris, 1989, vol. 2, p. 428-432.

**LECLERCQ**.R Macrolides-lincosamides-streptogramines In : *ANTIBIOGRAMME COURVALAIN* P.**LECLERCQ** R., **BINGEN** E. 2<sup>ème</sup> édition, 2006 :P299-324

**LEELAVINOTHAN** et **GNANASOUNDARI**, Muthurangam. Influence of naringenin on oxytetracycline mediated oxidative damage in rat liver. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 2006, vol. 98,

**LEITNER**, Alexander, **ZÖLLNER**, Peter, et **LINDNER**, Wolfgang. Determination of the metabolites of nitrofuran antibiotics in animal tissue by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2001, vol. 939, no 1-2, p. 49-58.

**LAIRMORE**, Michael Dale, **ALEXANDER**, A. F., **POWERS**, B. E., et al. Oxytetracycline-associated nephrotoxicosis in feedlot calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1984, vol. 185, no 7, p. 793-795.

**LIMPOKA**, Malinee. Disposition of oxytetracycline in cattle, sheep and swine. University of Illinois at Urbana-Champaign, 1979.

**LORSUWANNARAT**, Natcha, **PIEDRAFITA**, David, **CHANTREE**, Pathanin, et al. The in vitro anthelmintic effects of plumbagin on newly excysted and 4-weeks-old juvenile parasites of *Fasciola gigantica*. *Experimental parasitology*, 2014, vol. 136, p. 5-13

**LETTÉRON**, Philippe, **SUTTON**, Angela, **MANSOURI**, Abdellah, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice. *Hepatology*, 2003, vol. 38, no 1, p. 133-140.

**LEILA EL HALAISSI**, Propriétés de la cannelle, la plante magique de la passion, **23/12/2020**, [Propriétés de la cannelle, la plante magique de la passion \(horoscope-du-jour-gratuit.com\)](http://horoscope-du-jour-gratuit.com) consulté le 9/6/2023

**LIU**, Yi, **ZHAO**, Jingping, et **GUO**, Wenbin. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Frontiers in psychology*, 2018, vol. 9, p. 2201

## **M**

**MOREL**, Jean-Michel. *Traité pratique de phytothérapie: remèdes d'hier pour médecine de demain*. Grancher, 2008.

**MAYER**, Florence. *Utilisations thérapeutiques des huiles essentielles: étude de cas en maison de retraite*. Doctorat thesis. Université de Lorraine, France, 2012.

**M. Mog**, D. Waikhom, SP Panda, S. Sharma, S. Ngasotter, S. Tesia, S. Varshney Antibiotic resistance issues associated with the use of oxytetracycline in aquaculture: a review

**MOG**, Manu, NGASOTTER, Soibam, TESIA, Somlang, et al. Problems of antibiotic resistance associated with oxytetracycline use in aquaculture: A review. *J. Entomol. Zool. Stud.*, 2020, vol. 8, p. 1075-1082

**M. MERAD\***, R. MERAD D'ACCIDENTS, PRINCIPAUX TYPES. TOXICITE DES ANTIBIOTIQUES ,2001[https://www.academia.edu/es/31561763/Toxicite\\_Des\\_Antibiotiques](https://www.academia.edu/es/31561763/Toxicite_Des_Antibiotiques)

**MERCK** Oxytetracycline (10%) Liquid Formulation 12.9.202 1product\_safety-data-sheets\_ah-sds\_Oxytetracycline (10\_pct) Liquid Formulation AH CA EN.pdf

**MADDALENO**, Aldo, MATURANA, Matías, POKRANT, Ekaterina, et al. Concentrations d'oxytétracycline et de florfénicol dans les prémélanges d'additifs alimentaires autorisés pour les poulets à griller : évaluation du degré d'accord avec l'étiquetage des fabricants. *Animaux* , 2021, vol. 11,n° 6, p. 1797. <https://doi.org/10.3390/ani11061797>

**MAMERI**, Nadia et TOUATI, A. Encadreur. Etude de la sensibilité aux antibiotiques des bacilles à Gram négatif isolés au niveau de l'EPSP de Boghni, Tizi Ouzou. 2011.

**MORETAIN**, J. P. Les résidus d'antibiotiques dans les aliments. Laboratoire d'études et de recherches sur les médicaments vétérinaires et les désinfectants, Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), Fougères, France, 2005.

**MOSS**, Donald William et BUTTERWORTH, Peter James. *Enzymology and medicine*. Pitman Medical, 1974.

**MILANI**, Christian. Metagenomic analyses of bifidobacterial communities. *Bifidobacteria: Methods and Protocols*, 2021, p. 183-193.

**MARINI**, Francesca, POZZATO, Chiara, ANDREETTA, Valentino, et al. Single exposure to social defeat increases corticotropin-releasing factor and glucocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus. *Brain research*, 2006, vol. 1067, no 1, p. 25-35.

**MEERLO**, P., DE BOER, S. F., KOOLHAAS, J. M., et al. Changes in daily rhythms of body temperature and activity after a single social defeat in rats. *Physiology & behavior*, 1996, vol. 59, no 4-5,p. 735-739.

**MEERLO**, P., OVERKAMP, G. J. F., BENNING, M. A., et al. Long-term changes in open field Behaviour following a single social defeat in rats can be reversed by sleep deprivation. *Physiology & behavior*,1996, vol. 60, no 1, p. 115-119.

**MIZOGUCHI**, Kazushige, YUZURIHARA, Mitsutoshi, ISHIGE, Atsushi, et al. Effect of chronic stress on cholinergic transmission in rat hippocampus. *Brain research*, 2001, vol. 915, no 1, p. 108-111.

**MUSTAFA**, Hesham N. Neuro-amélioration du cinnamaldéhyde dans le modèle de rat de la maladie d'Alzheimer induite par l'aluminium. *Journal d'histotechnologie*, 2020, vol. 43, n° 1, p. 11-20. [doi.org/10.1080/01478885.2019.1652994](https://doi.org/10.1080/01478885.2019.1652994)

**MORIN R.**, Uhland C. & Lévesque G., 2005. L'utilisation des antibiotiques en pisciculture au Québec. *Aquicole*, 9 (3) : 06 **MAYER, D. G.** Overview of toxicological studies. *Drugs*, 1987, vol. 34, no Suppl 1, p. 150-153.

**MONTAGNAC**, Richard, **BRIAT**, Claude, **SCHILLINGER**, Francis, et al. Les insuffisances rénales aiguës aux quinolones. *Revue générale à propos d'une observation avec cristallisation liée à la ciprofloxacine. Néphrologie & thérapeutique*, 2005, vol. 1, no 1, p. 44-51.

**MEYER**, Katie A., **KUSHI**, Lawrence H., **JACOBS JR**, David R., et al. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *The American journal of clinical nutrition*, 2000, vol. 71, no 4, p. 921-930.

**MARTIN**, Cl. Urgences et infections. Guide de bon usage des antibiotiques, antifongiques, antiviraux, antiseptiques. 2008.

**MEDAGAMA**, Arjuna B. The glycaemic outcomes of Cinnamon, a review of the experimental evidence and clinical trials. *Nutrition journal*, 2015, vol. 14, p. 1-12.

**MEDAGAMA**, Arjuna B. The glycaemic results of cinnamon, a review of experimental evidence and clinical trials. *Nutrition Review*, 2015, vol. 14, p. 1-12.

## N

**NGAKEGNI-LIMBILI**, Adolphe Christian. Etude de synergie des effets chimiques et biologiques des lipides de réserve et des huiles essentielles des fruits et graines saisonniers de la sous-région Afrique Centrale. 2012. Thèse de doctorat.

**NGUYEN**, VanHue, **NGUYEN**, VanToan, **LI**, ChunBao, et al. The degradation of oxytetracycline during thermal treatments of chicken and pig meat and the toxic effects of degradation products of oxytetracycline on rats. *Journal of food science and technology*, 2015, vol. 52, p. 2842-2850. <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1306-x>

**Nguemtchouimbouga**, () et Afssaps, (2008)- Méthodes d'extraction des huiles.

**NUSS**, Philippe. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2015, p. 165-175.

**NEUFELD**, K. M., **KANG**, Nancy, **BIENENSTOCK**, John, et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 2011, vol. 23, no 3, p. 255-e119

**NELSON**, ML ; **Levy**, SB L'histoire des tétracyclines. *Ann. NY Acad. Sci.* **2011** , 1241 , 17–32.

**NESSLANY**, Fabrice, **BOUTEFNOUCHET**, Sabrina, **CHAMPY**, Pierre, et al. Avis de l'Anses relatif à l'évaluation du risque d'hépatotoxicité lié à la teneur en coumarine de certaines plantes pouvant être consommées dans les compléments alimentaires ou dans d'autres denrées alimentaires. 2021. Thèse de doctorat. ANSES

**NAKHAEE**, Samaneh, **KOOSHKI**, Alireza, **HORMOZI**, Ali, et al. Cinnamon and cognitive function: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Nutritional Neuroscience*, 2023, p. 1-15.

**NGOUNE**, Léopold **TATSADJIEU**, **TANEDJEU**, **KEMGANG SONFACK**, et **MBOFUNG**, Carl MF. Impact de l'utilisation des antibiotiques sur la sensibilité des bactéries pathogènes de poules dans la ville de

**NGAOUNDERE**. *Cameroon Journal of Experimental Biology*, 2009, vol. 5, no 2.

**NGUYEN**, Ly Thi Huong, **NGUYEN**, Nhi Phuc Khanh, **TRAN**, Khoa Nguyen, et al. Anxiolytic-like Effect of Inhaled Cinnamon Essential Oil and Its Main Component Cinnamaldehyde in Animal Models. *Molecules*, 2022, vol. 27, no 22, p. 7997

**NASSIMA**, **BOUCHELOUKH** et **TAKIA**, **KADJA**. Etude botanique et phytochimique de la plante médicinale *Rosmarinus officinalis* L. 2019. Thèse de doctorat. Abdelhafid Boussouf University centre-Mila.

**NORMARK**, B. Henriques et **NORMARK**, S. Evolution and spread of antibiotic resistance. *Journal of internal medicine*, 2002, vol. 252, no 2, p. 91-106

**NDONG** Ekorezock J. Quality control of injectable oxytetracycline for veterinary use available in Mali. Doctoral thesis in Pharmacy, Mali. 91 p., (2006).

**NADIR**, Alloui. Situation actuelle et perspectives de modernisation de la filière avicole en Algérie. *J. la Rech. Avic. algérienne*, 2011.



**NISHA RIJA**, Tetracyclines: Mode of Action and Mechanism of Resistance October 4, 2022, Tetracyclines: Mode of Action and Mechanism of Resistance • Microbe Online

**NWANJO, H. U., OKAFOR, M. C., et OZE, G. O.** Changes in biochemical parameters of kidney Function in rats co-administered with chloroquine and aspirin. *J. Clin. Sci*, 2005, vol. 23, p. 10-12.

## **O**

**OOI, Linda SM, LI, Yaolan, KAM, Sheung-Lau, et al.** Antimicrobial activities of cinnamon oil and cinnamaldehyde from the Chinese medicinal herb *Cinnamomum cassia* Blume. *The American journal of Chinese medicine*, 2006, vol. 34, no 03, p. 511-522.

**OTTAY, Maikel Ch et ALEXANDER, Stanly W.** Analisis laporan keuangan untuk menilai kinerja keuangan pada PT. BPR Citra Dumoga Manado. *Jurnal Emba: Jurnal Riset Ekonomi, Manajemen, Bisnis Dan Akuntansi*, 2015, vol. 3, no 1.

**OPATOWSKI, Marion.** Résistance bactérienne aux antibiotiques, apport du système national des données de santé. 2020. Thèse de doctorat. Université Paris-Saclay.

« Oxytetracycline », *British National Formulary*, [En ligne], Disponible sur : <http://bnf.org/bnf/index>.

**ODA, Samah S., WAHEEB, Reham S., and EL-MADDAWY, Zeynab Kh.** Potential efficacy of Coenzyme Q10 against oxytetracycline-induced hepatic and reproductive toxicity in male rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, 2018, vol. 8, no. 1, p. 098-107.

**Ocharadenus baccatus** in ulcerative colitis. *Phytopharmacology*. 2(1) 58-71.

## **P**

**PRASAD, K. Nagendra, YANG, Bao, DONG, Xinhong, et al.** Flavonoid contents and antioxidant activities from *Cinnamomum* species. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 2009, vol. 10, no 4, p. 627-632. député

**PERRIN-GUYOMARD, Agnes, POUL, Jean-Michel, CORPET, Denis E., et al.** Impact of residual and therapeutic doses of ciprofloxacin in the human-flora-associated mice model. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2005, vol. 42, no 2, p. 151-160 .

**PAUL I,** (2001). *Encyclopedia des planets medicinal*. Larousse. 2<sup>ème</sup> edition. p 82. Londres

**PURCHON, N.** La bible de l'aromathérapie, Edition Marabout Contribution à l'étude de l'action antimicrobienne de quelques huiles essentielles extraites de plantes malgaches. II: Les lauracées. *Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar*, 2001, vol. 56, no 1, p. 261-271.

**PIERRON**, Charles. Les huiles essentielles et leurs expérimentations dans les services hospitaliers de France: exemples d'applications en gériatrie-gérontologie et soins palliatifs. 2014. Thèse de doctorat. Université de Lorraine.

**PARI**, Leelavinothan et GNANASOUNDARI, Muthurangam. Influence of naringenin on oxytetracycline mediated oxidative damage in rat liver. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 2006, vol. 98, no 5, p. 456-461.

**POYART C.** Tétracyclines. In : **ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E** 2ème édition, 2006 : P325-334.

**PEARCE**, Elizabeth N. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, vol. 97, no 2, p. 326-333.

**PERRIN-GUYOMARD**, Agnes, **POUL**, Jean-Michel, **CORPET**, Denis E., et al. Impact of residual and therapeutic doses of ciprofloxacin in the human-flora-associated mice model. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2005, vol. 42, no 2, p. 151-160.

**PICKENS**, Lauren B. et **TANG**, Yi. Oxytetracycline biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, vol. 285, no 36, p. 27509-27515

**PRESCOTT**, John Francis, **BAGGOT**, J. Desmond, et al. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Blackwell scientific publications, 1988.

**PUYT J-D**, Guérin-Faublée V. 2006. Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. Bases de l'antibiothérapie. Edition 2006, page 1-27

**PHILIPON A.**, **PAUL G.**, **GIROUD J.P.** Tétracyclines. In : **GIROUD J.P.**, **MATHE G.**, **MEGNIEL G.** Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique. Paris : Expansion Scientifique, 1979 ; 1432-1445

## **R.**

**RAVINDRAN**, P. N., **NIRMAL-BABU**, K., et **SHYLAJA**, M. (ed.). Cinnamon and cassia: the genus *Cinnamomum*. CRC press, 2003.

**ROTSCHAFER J.C.**, **Andes D.R.** & **Rodvold K.A.**, 2016. Antibiotics pharmacodynamics. Edition: 1, Chapter: 4, Publisher: Humana Press, pp. XI, 666

**ROWLAND**, M. et **TOZER**, T. N. Fundamental concepts and terminology. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and applications*, 2011, p. 17-45.

**RÉGNIER**, S., **MARTINEZ**, V., **VEZIRIS**, N., et al. Traitement des infections cutanées à *Mycobacterium fortuitum*: deux cas. In : *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. Elsevier Masson, 2008. p. 591-595.

- ROUMAÏSSA, MECHERI** et SAOUSSEN, MOUCHERONNE. Étude bibliographique de l'effet larvicide de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* à l'égard de *Culex pipiens*: Morphométrie. 2020. Thèse de doctorat. Université laarbi tebessi tebessa.
- RAVINDRAN, P. N., NIRMAL-BABU, K.,** et SHYLAJA, M. (ed.). Cinnamon and cassia: the genus *Cinnamomum*. CRC press, 2003.
- RABAUD, C.** et MAY, T. Glycopeptides. *Encycl MédChir, Maladies infectieuses*. 2007.
- RABAUD C** et MAY T. Acide fusidique. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*, 8-004-J-20, 2000 : 3
- RAKSHIT, Sudipta, ELZINGA, Evert J., DATTA, Rupali,** et al. In situ attenuated total reflectance Fourier-transform infrared study of oxytetracycline sorption on magnetite. *Journal of environmental quality*, 2013, vol. 42, no 3, p. 822-827.
- REMITA, Khaled** et RAHHOU, Mohammed. Contribution à l'utilisation de la luffa cylindrica dans la rétention de l'oxytétracycline. 2012. Thèse de doctorat.
- RIVIERE J.E., SPOO J.W.** Tetracyclines antibiotics. In : RICHARD ADAMS H. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 7 th edition. Ames : Iowa State University Press, 1995 ; 784-796.
- ROGSTAD, Astri, HORMAZABAL, Victor, ELLINGSEN, Odd F.,** et al. Pharmacokinetic study of oxytetracycline in fish. I. Absorption, distribution and accumulation in rainbow trout in freshwater. *Aquaculture*, 1991, vol. 96, no 3-4, p. 219-226.
- ROMVARY, A., SIMON, F., KOVACSICS,** et al. RESIDUES INVESTIGATION IN CARPS TREATED WITH OXYTETRACYCLINE. *Magyar Allatorvosok Lapja*, 1991, vol. 46, no 8, p. 463-466.
- RYAN, John P., SHEU, Lei K., CRITCHLEY, Hugo D.,** et al. A neural circuitry linking insulin resistance to depressed mood. *Psychosomatic medicine*, 2012, vol. 74, no 5, p. 476.
- REZAIGUIA, Amel, DRID, Sabrina,** et ACHOURI, Rima. Impact du saturnisme sur la santé et effets préventifs de la cannelle «Synthèse bibliographique». 2020. Thèse de doctorat. Université laarbi tebessi tebessa.
- RAFEHI, H., VERVERIS, K.,** et KARAGIANNIS, T. C. Controversies surrounding the clinical potential of cinnamon for the management of diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2012, vol. 14, no 6, p. 493-499.

## S

**SIANI, A. C., RAMOS, MF de S., MENEZES-DE-LIMA JR, O., et al.** Evaluation of anti-inflammatory-related activity of essential oils from the leaves and resin of species of *Protium*. *Journal of Ethnopharmacology*, 1999, vol. 66, no 1, p. 57-69.

**SILBERGELD, Ellen K., GRAHAM, Jay, et PRICE, Lance B.** Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Annu. Rev. Public Health*, 2008, vol. 29, p. 151-169.

**SARASWAT, B., VISEN, P. K., PATNAIK, G. K., et al.** Protective effect of picroliv, active constituent of *Picrorhiza kurrooa*, against oxytetracycline induced hepatic damage. *Indian journal of experimental biology*, 1997, vol. 35, no 12, p. 1302-1305. ( **SARASWAT,et al .,1997**)

**SHARMA, Anjana, CHANDRAKER, S., PATEL, V. K., et al.** Antibacterial activity of medicinal plants against pathogens causing complicated urinary tract infections. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 2009, vol. 71, no 2, p. 136.

**SM Limbu, L. Zhou, S.-XX Sun, M.-LL Zhang, Z.-YY Du** Chronic exposure to low environmental concentrations and aquaculture legal doses of antibiotics causes systemic adverse effects in Nile tilapia and causes differential risk to human health Approximately.

**Spertini F., Comte D., Petitpierre S. & Bart P.A., 2012.** Allergie aux béta-lactamines. In *Revue Médicale Suisse*, 337 : 836-842

**SOHRABI, Reyhaneh, PAZGOOHAN, Nasim, SERESHT, Hasan Rezaei, et al.** Repeated systemic administration of the cinnamon essential oil possesses anti-anxiety and anti-depressant activities in mice. *Iranian journal of basic medical sciences*, 2017, vol. 20, no 6, p. 708

**SCHWARZ, Stefan et CHASLUS-DANCLA, Elisabeth.** Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Veterinary research*, 2001, vol. 32, no 3-4, p. 201-225 .

**SCHWARZ, S., KEHRENBERG, C., et WALSH, T. R.** Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International journal of antimicrobial agents*, 2001, vol. 17, no 6, p. 431-437.

**SARMAH, Ajit K., MEYER, Michael T., et BOXALL, Alistair BA.** A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere*, 2006, vol. 65, no 5, p. 725-759

**SPEER, Brenda S., SHOEMAKER, Nadja B., et SALYERS, Abigail A.** Bacterial resistance to

tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. *Clinical microbiology reviews*, 1992, vol. 5, no 4, p. 387-399.

**Saleh IA**, Gamal AS, Awaad AS, Abd El Raheim MD. 2012. Anti-inflammatory activity, safety and protective effects of *Leptadenia pyrotechnica*, *Haloxylon salicornicum* and

**SCHNAPPINGER**, Dirk et **HILLEN**, Wolfgang. Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. *Archives of microbiology*, 1996, vol. 165, p. 359-369.

**SPERANZA**, Estève. Effet de la 2-pyrrolidone sur les paramètres pharmacocinétiques de l'oxytétracycline administrée par voie intraveineuse chez le mouton. 2001. Thèse de doctorat.

**STEFFENAK**, I., **HORMAZABAL**, V., et **YNDESTAD**, M. Residues of quinolones in fish and the Effect of cooking on the residues in the fish. In : *Euroresidue II. Proceedings of the Euroresidue II Conference*. Springer Verlag Veldhoven, 1993. p. 646-649.

**SAADA**, Khadidja et **TOUATI**, Naoual. Traitement de Métronidazole par procédés électro-fenton. 2019. Thèse de doctorat.

**SAMUEL**, Seriki A., **FRANCIS**, Adebayo O., **DENEN**, Atsukwei, et al. Effects of prolonged fasting on sperm count. *Journal of Molecular Pathophysiology*, 2015, vol. 4, no 3, p. 99-102.

**STEPHENS C.R.**, **CONOVER L.H.**, **HOCHSTEIN F.A.**, **REGNA P.P.**, **PILGRIM F.J.**, **BRUNINGS K.J.**, **WOODWARD R.B.** Structure of aureomycin and terramycin. *The Journal of the American Chemical Society*, 1952 ; 74 : 4976-4977

**SALLIE**, R. W., **REED**, W. D., et **SHILKIN**, K. B. Confirmation of the efficacy of hepatic tissue iron index in differentiating genetic haemochromatosis from alcoholic liver disease complicated by alcoholic haemosiderosis. *Gut*, 1991, vol. 32, no 2, p. 207-210.

**SARASWAT**, B., **VISEN**, PK, **PATNAIK**, GK, et al. Protective effect of picroliv, an active constituent of *Picrorhiza kurrooa*, against oxytetracycline-induced liver damage. *Indian Journal of Experimental Biology*, 1997, vol. 35, no. 12, p. 1302-1305.

**SOLIMAN**, Gamal A., **DONIA**, Abd El Raheim M., **AWAAD**, Amani S., et al. Effect of *Emex spinosa*, *Leptadenia pyrotechnica*, *Haloxylon salicornicum* and *Ochradenus baccatus* extracts on the reproductive organs of adult male rats. *Pharmaceutical biology*, 2012, vol. 50, no 1, p. 105-112.

**SHERWIN**, Eoin, **DINAN**, Timothy G., et **CRYAN**, John F. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2018, vol. 1420, no 1, p. 5-25.

**SCHEEN**, André. L'alcool, problème de santé publique: de la consommation hedonique à la déchéance physique et psychologique. *Revue Médicale de Liège*, 2019, vol. 74, no 5-6.

**SU, Lan, YIN, Jun-Jie, CHARLES, Denys, et al.** Total phenolic contents, chelating capacities, and radical-scavenging properties of black peppercorn, nutmeg, rosehip, cinnamon and oregano leaf. *Food chemistry*, 2007, vol. 100, no 3, p. 990-997.

**SO, A., SHAH, T. J., ROACH, Steven, et al.** International Agreement to Address the Contribution of Animal Agriculture to Antibiotic Resistance: A One Health Approach. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 2015, vol. 43, no 2.

**SHALABY**, Mostafa Abbas et SAIFAN, Hamed Yahya. Some pharmacological effects of cinnamon and ginger herbs in obese diabetic rats. *Journal of intercultural ethnopharmacology*, 2014, vol. 3, no 4, p. 144.

**STRESS** : Il altère la mémoire et peut rétrécir le cerveau, 12 janv. 2019, <https://www.santelog.com/actualites/stress-il-altère-la-mémoire-et-peut-retrecir-le-cerveau>, consulté le 2/6/2023

**SCRIVER**, Charles R. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, 2001.

**SCRIVER**, Charles R. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, 2001.

**SOUSSY, C. J., LE VAN THOI, J., et DUVAL, J.** Activité antibactérienne de norfloxacine, ofloxacine et ciprofloxacine en fonction des phénotypes de résistance à l'acide nalidixique et à la péfloxacine. *Pathologie et biologie*, 1990, vol. 38, no 5, p. 376-384

## **T**

**TEUSCHER**, Eberhard, ANTON, Robert, et LOBSTEIN, Annelise. *Plantes aromatiques: épices, aromates, condiments et huiles essentielles*. Tec & Doc, 2005

**TANVIR, E. M., HASAN, Md Asif, NAYAN, Shariful Islam, et al.** Ameliorative effects of ethanolic constituents of Bangladeshi propolis against tetracycline-induced hepatic and renal toxicity in rats. *Journal of food biochemistry*, 2019, vol. 43, no 8, p. e12958.

**THOMAS, C.** *Labor diagnostik v on Erkrankung en der Nier en und ableitendenHar (hrsg)*  
Dans: Thomas L, 6 éd. Philadelphia, Labor und Diagnose, 1992.

**TOMA, Alemayehu et DEYNO, Serawit.** Overview on mechanisms of antibacterial resistance. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*, 2015, vol. 2, no 1, p. 27-36.

- TOURE**, Daouda. Etudes chimique et biologique des huiles essentielles de quatre plantes aromatiques médicinales de Côte d'Ivoire. 2015. Thèse de doctorat. Université Felix Houphouët Boigny, Côte d'Ivoire.
- TOMI**, Félix, **BRADESI**, Pascale, **BIGHELLI**, Ange, et al. Computer-aided identification of individual components of essential oils using carbon-13 NMR spectroscopy. *J. Magn. Reson. Anal.*, 1995, vol. 1, p. 25-34.
- TEUSCHER**, Eberhard, **ANTON**, Robert, et **LOBSTEIN**, Annelise. *Plantes aromatiques: épices, aromates, condiments et huiles essentielles*. Tec & Doc, 2005.
- THIELE-BRUHN**, Sören. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils—a review. *Journal of plant nutrition and soil science*, 2003, vol. 166, no 2, p. 145-167.
- TOURE**, Daouda. Etudes chimique et biologique des huiles essentielles de quatre plantes aromatiques médicinales de Côte d'Ivoire. 2015. Thèse de doctorat. Université Felix Houphouët Boigny, Côte d'Ivoire.
- TARIQ**, Saleha, **RIZVI**, Syed Faheem Askari, et **ANWAR**, Ummer. Tetracycline: classification, structure activity relationship and mechanism of action as a therapeutic agent for infectious lesions—a mini review. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 2018, vol. 7, no 2, p. 5787-5796.
- TONG D**, Li X, Chen X, Wang H, Liu Y, Zhang X. Stress oxydatif induit par l'oxytétracycline et dysfonctionnement hépatique chez la souris. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013;35(2):227-233. doi : 10.1016/j.etap.2012.12.008
- TUZCU**, Zeynep, **ORHAN**, Cemal, **SAHIN**, Nurhan, et al. Cinnamon polyphenol extract inhibits hyperlipidemia and inflammation by modulation of transcription factors in high-fat diet-fed rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, vol. 2017.
- TUCKER**, Laura B. et **MCCABE**, Joseph T. Measuring anxiety-like behaviors in rodent models of traumatic brain injury. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2021, p. 264
- TOPRAK E.**, **VERES A.**, **MICHEL J.B.**, **CHAIT R.**, Hartl D.L. & Kishony R., 2011. Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sustained drug selection. *Nat. Genet.*, 44: 101–105
- TOBACH**, E. et **GOLD**, P. S. Behavior of the guinea pig in the open-field situation. *Psychological Reports*, 1966, vol. 18, no 2, p. 415-425
- TARARA**, R. P., **HANSEN**, L. G., et **SIMON**, J. Effects of repeated administration of oxytétracycline On kidney, liver, and liver mixed-function oxidases in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 1976, vol. 35, no 2, p. 321-331

## U

**UNLU**, Mehmet, **ERGENE**, Emel, **UNLU**, Gulhan Vardar, et al. Composition, antimicrobial activity and in vitro cytotoxicity of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae). *Food and chemical toxicology*, 2010, vol. 48, no 11, p. 3274-3280

## V

**VEYSSIERE**, Anaïs. La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019. *Sciences du Vivant [q-bio]*, 2019.

**VAN BAMBEKE**, Françoise et **PHARM**, Sc. Pharmacologie et Pharmacothérapie anti-infectieuse. *Syllabus Natl Belge Pharmacol*, 2007, vol. 2008, p. 1-134

**VANDERSCHUREN**, Louk JMJ, **ACHTERBERG**, EJ Marijke, et **TREZZA**, Viviana. The Neurobiology of social play and its rewarding value in rats. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016, vol. 70, p. 86-105.

**VANN**, Seralynne D. et **ALBASSER**, Mathieu M. Hippocampus and neocortex: recognition and spatial memory. *Current opinion in neurobiology*, 2011, vol. 21, no 3, p. 440-445

## W

**WICHTL** M., **ANTON** R. Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 4<sup>ème</sup> édition. Tee & Doc et Editons médicales internationales, Paris 2003

**WEI**, Linsheng, **ZHANG**, Yafang, et **JIANG**, Boquan. 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. *Advance Journal of Food Science and Technology*, 2013, vol. 5, no 11, p. 1436-1442.

**WESTRA**, William H., **MCMURRAY**, J. Scott, **CALIFANO**, Joseph, et al. Squamous cell carcinoma of the tongue associated with the use of cinnamon gum: about a case. *Head & Neck: Journal of Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 1998, vol. 20, no. 5, p. 433-437

**WALSH**, Christopher, et al. Antibiotics: actions, origins, resistance. *American Society for Microbiology (ASM)*, 2003.

**WAGLECHNER**, Nicholas et **WRIGHT**, Gerard D. Antibiotic resistance: it's bad, but why isn't it worse?. *BMC biology*, 2017, vol. 15, no 1, p. 1-8.

**WARNAKULA**, Samantha, **HSIEH**, Joanne, **ADELI**, Khosrow, et al. New insights into how the intestine can regulate lipid homeostasis and impact vascular disease: frontiers for new



pharmaceutical therapies to lower cardiovascular disease risk. *Canadian Journal of Cardiology*, 2011, vol. 27, no 2, p. 183-191.

## **Y**

**YALA D.**, MERAD A.S., MOHAMEDI D., OUAR–KORICHI M.N. *Médecine du Maghreb* 2001, n°91 : p5-12

## **Z**

**ZHIRI**, A. et BAUDOX, D. *Chemotyped essential oils and their synergies. Inspier development*, Luxemburg, 2005.

**ZAIBET**, Wafaa. *Composition chimique et activité biologique des huiles essentielles de Daucus aureus (Desf) et de Reutera lutea (Desf.) Maire, et leur application comme agents antimicrobiens dans le polyéthylène basse densité (PEBD)*. 2018. Thèse de doctorat.

**ZIADI**, Hazar. *Essai d'amélioration du taux de rétention de la tétracycline dans un polymère à empreinte moléculaire formé de co-polymères fonctionnalisés de l'acide lactique*. 2010.

**ZOUAGHI**, Atef. *Determination of optimal conditions of oxytetracyclin production from streptomyces rimosus; Optimisation de la production de l'oxytetracycline par Streptomyces rimosus*. 2007

**ZEH**, Jeanne A., BONILLA, Melvin M., ADRIAN, Angelica J., et al. *From father to son: transgenerational effect of tetracycline on sperm viability*. *Scientific reports*, 2012, vol. 2, no 1, p. 1-5.

**ZHAO**, Jingru, ZHANG, Xiangjian, DONG, Lipeng, et al. *Cinnamaldehyde inhibits inflammation and brain damage in a mouse model of permanent cerebral ischaemia*. *British Journal of Pharmacology*, 2015, vol. 172, no 20, p. 5009-5023

**ZIMMERMAN**, Hyman J. *Enzymes in hepatic disease*. *Diagnostic enzymology*, 1970, p. 24-26.

