

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ LARBI TEBESSI -TEBASSA-
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE APPLIQUÉE



Mémoire en vue de l'obtention d'un Diplôme de Mater L.M.D.

Domaine : Science de la nature et de la vie
Filière : Biologie Appliquée
Option : Biochimie appliquée

Thème

**Impact du saturnisme sur la santé et effets préventifs de la cannelle
«Synthèse bibliographique»**

Présenté par

Amel Rezaiguia

Sabrina Drid

Rima Achouri

Devant le jury

M^r bouzeraa hayette

MCB Université Larbi Tebesi -Tebessa- **Président**

M^{me} amamra rima

MCB Université Larbi Tebesi -Tebessa- **Examinateur**

M^{me} Messaadia Amira

MCB Université Larbi Tebesi -Tebessa- **Promoteur**

Date de soutenance :21.06.2020

Dédicaces

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral, ma source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi mon père
Noureddine.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, maman Zoubida.

A mon frère Oualid et ma sœur Amira qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

À toute ma famille.

À mon oncle Mounir Drid.

À ma tante Houria Drid.

À mes binômes Amel et Rima.

À tous mes amis de la promo « Biochimie Appliquée ».

Sabrina

Je dédie ce modeste travail a mes chers parents; j'espère qu'ils seront fiers de moi, que dieu les protège.

A mon frère Mohamed Lamine et mes sœurs.

A mon binôme : Sabrina et Rima

A tous mes enseignants et mes camarades de la promotion 2020

Amel

A mes parents *Achouri Badr Eddine & Boutehloula Nour El Houda*, aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procurent santé et longue vie.

À mon seul frère Bassem Qu'ALLAH te protège

A celui qui m'a soutenue tout au long de ce projet : mon fiancé *Zaidi AbdelHak* et *Ma belle familles*

A mes chers amis et camarades

A mes binômes Sabrina et Amel merci d'être toujours là pour moi.

Rima

Témoignage

En cette situation particulière que traverse notre pays suite à la pandémie causée par le corona virus, on exprime notre reconnaissance et profonde gratitude au près de tout les professionnels du secteur de la santé en particulier ceux en première ligne prêts à se sacrifier pour lutter contre cet ennemie microscopique.

Solidaire on sortira de cette épreuve délicate plus fort

Remerciement

Nous tenons à remercier tout d'abord, Dieu qui nous a donné la force et le courage pour réaliser ce travail durant cette période de confinement.

Notre première pensée va tout naturellement à notre encadreur Dr. Messaadia Amira qui nous a apporté aides et conseils pour la réalisation de ce travail.

Nos sincères remerciements vont également aux membres de jury de thèse pour avoir accepté de nous assister et évaluer.

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Propriétés physiques et chimiques du plomb et de ses principaux dérivés inorganiques	04
2	La production totale des principaux minerais en Algérie	05
3	Effet du plomb sur les différents systèmes physiologiques	10
4	Les espèces réactives de l'Oxygène	13
5	Systématique des canneliers	20
6	Production de cannelle dans le monde (données FAO, 2017)	19
7	Constituants chimiques de l'écorce de <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	24

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Mécanisme de transport du plomb au niveau de l'endothélium capillaire cérébral	06
2	Devenir du plomb dans l'organisme	08
3	Plomb et biosynthèse de l'hème	08
4	Effet du plomb inorganique sur les enfants et les adultes. Taux minimum où l'effet peut être observé	11
5	La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants	12
6	Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie	14
7	Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides	17
8	Quelques modifications des chaînes latérales AA des protéines après attaque radicalaire	17
9	Endommagement de l'ADN par les attaques radicalaires	18
10	Élimination des radicaux libres oxygénés et azotés dans les cellules des mammifères	19
11	Ecorce de <i>C. zeylanicum</i> (A) et écorce de <i>C. cassia</i>	20
12	Description du cannelier de Ceylan ou <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	22
13	Procédure de fabrication des bâtonnets de cannelle	23
14	Structure des principaux composants présents dans l'écorce de la cannelle de Ceylan	24

OH•	Radical hydroxyle
Pb	Plomb
R•	Radical lipidique
ROO•	Radical peroxyde
ROOH	Hydroperoxyde lipidique
ROS	Reactive oxygen species
SAA	Spectrométrie d'absorption atomique
Se	Sélénium
SM	Spectrométrie de masse
SOD	Superoxyde dismutase
TF	Température de fusion (°C)
TIMS	Thermal Ionisation Mass Spectrometry
UV	Ultra-violet
Zn	Zinc
eNOS	Nitrique oxyde synthase endothéliale

Table des matières

Remerciement et dédicace

Résumé (arabe-français-anglais)

Liste des Tableaux

Liste des Figures

Liste des abréviations

Introduction

Revue bibliographique

Chapitre1 :L'exposition au plomb

Propriétés physico-chimiques du plomb.....03

Les sources d'exposition.....03

Le plomb en Algérie... ..05

La cinétique du plomb dans le corps... ..06

Absorption... ..06

Distribution... ..07

Elimination... ..07

La toxicité du plomb.....09

Toxicité aiguë.....09

Toxicité chronique... ..09

Les effets de l'exposition au plomb sur la santé... ..09

Plomb et stress oxydatif09

Chapitre2 : Le stress oxydant

Définition du stress oxydant.....12

Origine du stress oxydant... ..12

Définition des radicaux libres... ..13

Le radical anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$)13

Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).....13

Radical hydroxyle (OH^{\bullet}).....14

Monoxyde d'azote (NO^{\bullet}).....14

Potentialité toxique des espèces radicalaires14

Peroxydation lipidique14

Oxydation des protéines15

Dommmage oxydatifs de l'ADN.....	15
Oxydation des glucides	16
Les systèmes de défense antioxydant.....	16
Systèmes enzymatiques antioxydants	16
Système non enzymatique	18
Chapitre 3 : La cannelle	
3.1. Etude botanique de la cannelle	20
Origine et historique	21
Exigence climatique	21
Description botanique du cannelier de Cylan	22
Récolte et conservation de l'écorce de la cannelle.....	23
Constituants chimiques de la drogue végétale.....	24
Propriétés pharmacologiques et emplois.....	25
Chapitre 4 : Analyse et discussion des articles scientifiques	
l'exposition au plomb « Quels risques pour la santé ? »... ..	26
La cannelle « une alternative thérapeutique »... ..	35
Conclusion et perspective	
Références bibliographiques	

Résumé

Le saturnisme correspond à une imprégnation excessive des individus au plomb, tout particulièrement, les enfants. Cette substance est l'un des métaux les plus anciennement et les plus largement utilisés par l'homme. Sa toxicité est connue depuis l'antiquité et elle est toujours d'actualité.

Ce travail consiste à décrire dans une première partie les intoxications par les dérivés du plomb, les sources d'expositions, la toxico-cinétique ainsi que les effets pathologiques des expositions aiguës et chroniques.

Les chélateurs chimiques utilisés dans les procédures de traitement ne sont pas anodins. La quête d'une thérapie douce et naturelle qui apporte des résultats avantageux sans effets secondaires continue. Les chercheurs en phytothérapie ont manifesté un intérêt accru à l'utilisation de plantes médicinales ayant une activité antioxydante pour la protection contre la toxicité des métaux lourds.

La Cannelle (*Cinnamomum zeylanicum*), appartient à la famille des Lauracées, épice potentiellement bénéfique pour la santé. Nous abordons dans une deuxième partie, ses nombreux effets thérapeutiques à savoir : anti-inflammatoire, neuro-protecteur, hépato-protecteur, hypoglycémiant, hypolipémiant et anti-oxydant.

En tout état de cause, la réussite d'un traitement implique l'identification et l'éviction de la source de contamination.

Mots clés : *Plomb, saturnisme, toxicité, antioxydant, cannelle*

Abstract

Lead poisoning corresponds to an excessive impregnation of leaded individuals, especially children. This substance is one of the oldest and most widely used metals by humans. Its toxicity has been known since ancient times and is still relevant today.

This work consists in describing in a first part poisoning by lead derivatives, sources of exposure, toxicokinetics as well as the pathological effects of acute and chronic exposures. The chemical chelators used in treatment procedures are not trivial. The quest for a gentle and natural therapy that brings beneficial results without side effects continues. Phytotherapy researchers have shown an increased interest in the use of medicinal plants with antioxidant activity for protection against the toxicity of heavy metals.

Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*), belongs to the Lauraceae family, a spice potentially beneficial for health. In a second part, we discuss its many therapeutic effects, namely: anti-inflammatory, neuroprotective, hepatoprotective, hypoglycemic, lipid-lowering and antioxidant.

In any event, the success of a treatment implies the identification and removal of the source of contamination.

Keywords: Lead, lead poisoning, toxicity, antioxidant, cinnamon

ملخص

التسمم بالرصاص يتوافق مع الاستهلاك المفرط للرصاص من طرف الأشخاص. و بصفة خاصة الأطفال. هذه المادة هي واحدة من أقدم المعادن وأكثرها استخداما من قبل البشر تسميته معروفة منذ العصور القديمة ومازالت قائمة لحد اليوم. يتكون هذا العمل من عدة أجزاء حيث نتحدث في الجزء الأول عن التسمم بمشتقات الرصاص. مصادر التعرض. والحركية السمية. بالإضافة إلى أننا تحدثنا عن الأعراض المرضية الناتجة عن التعرض المزمنة والحادة للرصاص.

Les chélateurs الكيميائية التي تستعمل في إجراءات العلاج مهمة. ويستمر البحث عن علاج لطيف وطبيعي الذي يحقق نتائج مفيدة دون أعراض جانبية متواصلة. اظهر باحثو العلاج بالنباتات اهتماما متزايدا لاستعمال نباتات طبية لديها نشاط مضاد للأكسدة من اجل الحماية ضد سمية المعادن الثقيلة .

القرفة (cinnamomum zeylanicum) وهي la luaracées تنتمي إلى عائلة التوابل يمكن أن تكون مفيدة للصحة. في الجزء الثاني نناقش آثاره العلاجية المتعددة من بينها: مضاد للالتهابات حماية الأعصاب, حماية الكبد, نقص الدهون ومضادات الأكسدة. على أي حال إن نجاح العلاج يتضمن تحديد وإخلاء مصدر التلوث.

الكلمات المفتاحية: رصاص ، تسمم بالرصاص ، سمية ، مضاد للأكسدة ، قرفة.



Introduction Générale

Introduction

Du fait de ses propriétés physiques, le plomb est un métal largement utilisé depuis la période antique mais a connue son apogée avec la révolution industrielle (**Lessler, 1988**). Extrait de minerais pour la production d'ustensiles, de récipients, de conduites, de soudure et de monnaies (**Garnier, 2005**) provoquant ainsi une augmentation de l'intensité des émissions dans l'atmosphère (**Gildlow, 2004 ; Zhang et al., 2013**).

En 2006, l'essence chargée de plomb devait être éliminé de manière définitive à travers la planète. Les seuls pays à continuer à utiliser cette essence sont l'Algérie, l'Irak, le Yémen, le Myanmar, la Corée du Nord et l'Afghanistan (**web 1**).

Le plomb est un polluant peu mobile qui s'accumule au cours du temps, une fois déposé sur les sols, il demeure dans les couches superficielles représentant une source rémanente de poussières légères pénétrant les habitats (**Derache, 1989**).

Le plomb est particulièrement toxique pour le corps humain où il n'a pas de rôle physiologique à jouer (**Missoun, 2012**), même à de faible dose, il est responsable d'effets graves sur la santé, en particulier chez la population «à risque» des enfants de moins de 6 ans (**Junji et Anawar, 2013 ; Grandjean et al., 2015**). Il cause des dysfonctionnements cognitifs, des désordres neurophysiologiques, de l'hypertension et un affaiblissement rénal et hépatique. La pathologie de la toxicité du plomb est multifactorielle, car le plomb interrompt directement l'activation d'enzymes, empêche compétitivement l'absorption minérale, se lie aux protéines ayant un groupement sulfhydryles, change l'homéostasie du calcium. Parmi ces effets délétères, est l'augmentation de la production des radicaux libres accompagné d'une baisse au niveau des systèmes antioxydants disponibles dans le corps (**Loikkanen et al., 2003 ; Adli, 2015**).

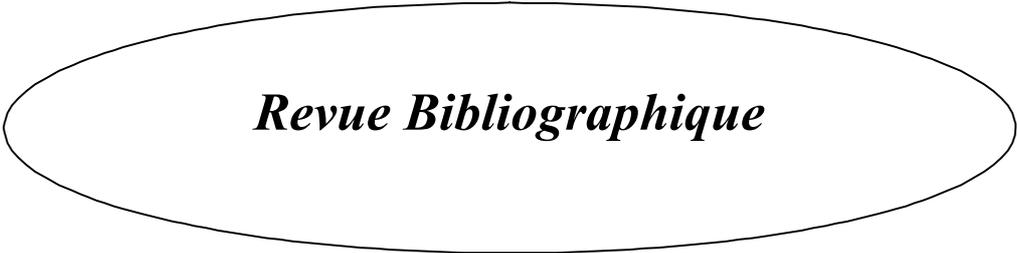
De ce fait l'importance clinique des thérapeutiques à base de plantes a reçu une attention considérable ces dernières années, les épices sont reconnus comme sources d'antioxydants naturels qui peuvent protéger contre le stress oxydant et jouer un rôle important dans la prévention de nombreuses pathologies (**Gião et al., 2010**).

Notre étude s'est intéressée à l'une d'entre elles en l'occurrence la cannelle. Le genre *Cinnamomum* (Lauraceae) comprend plus de 250 espèces, parmi lesquelles *Cinnamomum verum* J.Presl (synonyme: *C. zeylanicum*, Cannelier de Ceylon) et *Cinnamomum cassia* (L.) J.Presl (synonyme: *C. aromaticum*, la cannelle de cassia ou la cannelle chinoise) sont les plus

couramment utilisées pour des vertus culinaires et thérapeutiques (**Dashti-Ret *et al.*, 2009 ; Nabavi *et al.*, 2015**).

Plusieurs investigations chimiques sur cette plante ont mené à l'isolement et l'identification d'un grand nombre de composés biologiquement actifs, comme : l'aldéhyde cinnamique, l'acétate de cinnamyle, l'eugenol, la catéchine, l'épicatéchine et les oligo-proanthocyanidines (**Kaul *et al.*, 2003 ; Chen *et al.*, 2014 ; Vallverdú-Queralt *et al.*, 2014**) possédant divers propriétés pharmacologiques a savoir anti-inflammatoire, antimicrobienne (**Ainane *et al.*, 2019**), neuro-protectrices, hépato-protectrice (**Shamsi-Baghbanan *et al.*, 2014**) hypoglycémiant, hypolipémiant et anti-oxydantes (**Rafehi *et al.*, 2012 ; Medagama, 2015**).

A la lumière de ces données, notre étude vise à évaluer théoriquement les conséquences toxicologiques de l'exposition au plomb et étudier la potentialité thérapeutique de l'écorce de cannelle.



Revue Bibliographique

Chapitre 1 :

Le plomb

1.1 Propriétés physico-chimiques du plomb

Le plomb du latin *plombum* est un métal lourd sans goût ni odeur caractéristique. Il existe 20 isotopes, dont 16 sont radioactifs et 04 naturels : ^{204}Pb , ^{206}Pb , ^{207}Pb et ^{208}Pb , leur abondance relative dans la nature est respectivement de 1.48%, 23.6%, 22.6%, 53.6% (**Garnier, 2005**).

Le plomb élémentaire a une faible conductivité électrique et sa masse élevée lui confère un important pouvoir d'absorption des rayonnements X , γ et électromagnétiques (**Haguenoer et al., 1982 ; Lauwerys et al., 1983 ; Falcy et al., 2003 ; Bonnard et al., 2006**). Les principales propriétés physico-chimiques du plomb et de quelques-uns de ses dérivés inorganiques sont résumées dans le Tableau 1.

Les sources d'exposition

Le plomb est ubiquitaire, c'est-à-dire qu'on le trouve à peu près partout (air ambiant, poussières, eau potable, sol contaminé, aliments, boissons, certains cosmétiques « kohl »), mais il se trouve en plus grande quantité dans certains milieux de travail. C'est le cas notamment dans les industries où l'on fabrique des batteries, des munitions, des murs de protection contre les radiations, des câbles pour les communications, des équipements électroniques, des recouvrements résistant aux produits chimiques, des équipements de contrôle du bruit et des équipements de transport, dans les fonderies, les entreprises de fabrication de radiateurs ou encore de production d'alliages avec d'autres métaux (**Turcot et al., 2003**).

La consommation d'aliments ou de boissons acides après un contact prolongé avec une céramique artisanale, un étain décoratif ou un récipient en cristal peut s'avérer dangereuse selon la nature des pigments mis en œuvre. Des mesures réglementaires ont progressivement été mises en place afin d'interdire l'utilisation des peintures contenant du plomb et de réduire son utilisation pour la distribution d'eau potable (**Turcot et al., 2003**).

Tableau 1 : Propriétés physiques et chimiques du plomb et de ses principaux dérivés inorganiques (IPCS, 1995)

Dénomination	Symbole	M (m/l)	D	TF (°C)	Aspect	Solubilité
Plomb	Pb	207.19	11.35	327.5	Solide gris-bleuâtre très mou, malléable	Insoluble dans l'eau froide, faiblement soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'acide nitrique et dans l'acide sulfurique à chaud, faiblement soluble dans l'alcool
Acétate de plomb	Pb(C ₂ H ₃ O ₂)	325.28	3.25	280	Poudre blanche	Très soluble dans l'eau (20 à plus de 200 g/l, selon la température)
Carbonate de plomb	PbCO ₃	267.2	6.14	400	Poudre blanche	Très peu soluble dans l'eau (1.75mg/l) ; très soluble dans les acides
Chlorure de plomb	PbCl ₂	278.11	5.85	501	Cristaux blancs	Faiblement soluble dans l'eau chaude et l'acide HCl
Nitrate de plomb	Pb(NO ₃) ₂	331.20	4.53	470	Cristaux blancs	Très soluble dans l'eau (surtout l'eau chaude), l'alcool et l'ammoniaque
Oxyde de plomb	PbO	223.21	9.5	888	Cristaux jaunes à jaune rougeâtre	Très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acide acétique
Sulfate de plomb	PbSO ₄	303.25	6.2	1170	Cristaux blancs	Soluble dans les acides et bases concentrés, insoluble dans l'éthanol

M : masse molaire (mol/l) ; D : densité, TF : température de fusion (°C)

Le plomb en Algérie

La diversité géologique de l'Algérie, de par son évolution, fait que son potentiel minier est considérable. Ses ressources ont de tout temps suscité la curiosité des conquérants. Les Berbères, avant l'époque des Phéniciens, exploitaient déjà le fer. Au fil du temps, certains minerais ont prédominé par rapport à d'autres, selon les besoins et le degré de développement des populations locales. Mais c'est à partir de la colonisation française que les premières recherches et explorations ont été menées pour localiser la plus grande partie des gîtes et gisements. S'en suivra une exploitation massive de plusieurs matériaux et minerais jusqu'à l'indépendance de l'Algérie (Taleb Narsis, 2012).

Des travaux réalisés par la recherche minière, pour le compte de l'Etat, ont permis de mettre en évidence plusieurs gîtes ayant totalisés une production moyenne annuelle représentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : La production totale des principaux minerais en Algérie (Taleb Narsis, 2012).

Minéraux	Lieu	Production totale
Le fer	Les gisements de Ghar Djébilet, Tindouf	3.5 milliards de tonnes à 57% Fe
Le diamant	Région de Reggane	1500 grains de diamant
L'or	Gisement de l'Amessmessa région du Hoggar	3.38*10 ⁶ tonnes teneur 18g/T
Plomb et zinc	Nord de l'Algérie	150*10⁶ de tonnes/an
Le sel (gemme et lagunaire)	Sud est Algérien	1.5*10 ⁹ de tonnes
Le phosphate	Djebel Onk Tebessa	2*10 ⁹ de tonnes
Le feldspath	Ain Barbar Annaba	7*10 ⁶ de tonnes
Fluorine	Gisement Ait Oklan Tamanrasset	1.22*10 ⁶ de tonnes de minerais à 30%
Le talc	Est de l'Algérie	De 200.000 à 600.000 tonnes

La cinétique du plomb dans le corps

Absorption

Trois voies d'exposition au plomb sont mise en évidence pour l'homme : l'inhalation, l'ingestion et le contacte cutanée (**figure2**).

□ **Voies respiratoires** : C'est habituellement la principale voie d'absorption liée à l'activité professionnelle ou à des sources environnementales. La rétention respiratoire des particules est comprise entre 50 à 70% selon leur granulométrie et la ventilation des personnes exposées (**Garnier, 2005**). Les poussière dont le diamètre aérodynamique est compris entre 0.1 et 0.5 μm sont celles qui sont les mieux absorbées ; leur passage systémique est d'autant plus important qu'elles sont plus hydrosolubles ou acido-solubles, alors que les particules de diamètre supérieur à 5 μm se déposent dans l'arbre respiratoire, mais elles sont drainées vers le carrefour aérodigestif et finalement dégluties (**ATSDR,1999**).

□ **Voies digestives** : elle résulte de la contamination d'aliments ou d'objets portés à la bouche. Chez l'adulte, en moyenne, seulement 05 à 10% de la dose ingérée est absorbée au niveau gastro-intestinal. Le passage systémique est beaucoup plus important chez le jeune enfant (40-50%) (**Traore, 2007**). Il s'effectue principalement par un mécanisme de transport actif ; même en cas de prise massive, la diffusion passive est un phénomène mineur (**figure 1**). Il est fortement augmenté par le jeûne, la carence martiale en Fe, Mg^{2+} , les régimes pauvres en calcium en Vit D et riche en graisses (**Garnier, 2005 ; Adli, 2015 ; Happiette, 2010**).

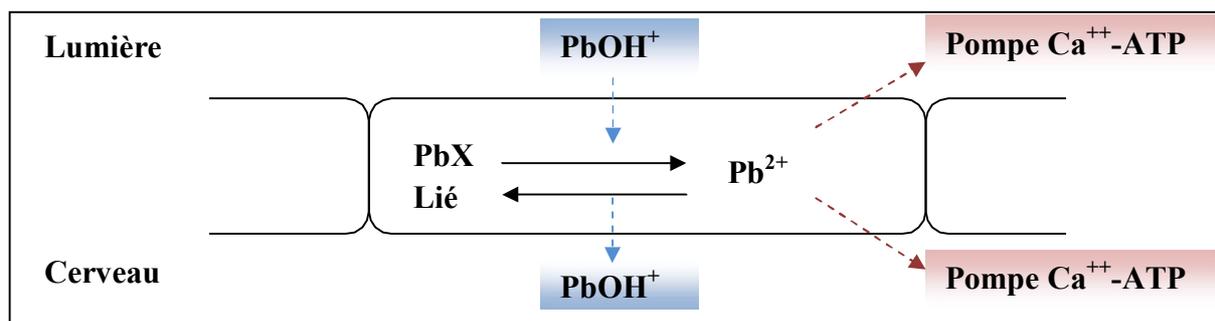


Figure1 : Mécanisme de transport du plomb au niveau de l'endothélium capillaire cérébral (**Bradbury et Deane, 1993**)

□ **Voies cutanées** : le passage transcutané des dérivés inorganiques du plomb est très faible (< 0.5%) si la peau est intacte (**Moore et al., 1980**), mais si elle présente des lacérations, certains composés organiques notamment le tétra éthyle et le tétra méthyle de plomb pénètrent dans l'organisme grâce à leur liposolubilités (**Bress, 1991**). Il est préférable de prendre les mesures préventives appropriées.

Distribution

Le plomb n'est pas métabolisé dans l'organisme, il se distribue dans trois compartiments en fonction de sa cinétique d'élimination : le sang, les tissus mous et l'os, dont les demi-vies respectives sont de 36 jours, 40 jours et 27 ans (**Bonnard *et al.*, 2006**) (**figure 2**).

-Dans le sang à l'état d'équilibre, le plomb sanguin ne représente que 1 à 2% de la quantité existant dans l'organisme. Plus de 90% du (Pbs) est fixé sur les hématies sous forme non diffusible, le reste de plomb plasmatique (moins de 10%) est lié à l'albumine et aux gammaglobulines (**Mortureux *et al.*, 2013**).

-dans les tissus mous, 05 à 10% de la fraction non-excrété du plomb absorbé est réparti dans les cellules de divers organes-cibles (**Haguenoer *et al.*, 2004**), où il interagit avec le calcium à différents niveaux cellulaires, il inhibe les systèmes de transport membranaire (pompes $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$) (**Titton *et al.*, 2010 ; Gharbi & Zeghib, 2016**).

-dans l'os, près de 95% du plomb présent dans l'organisme est fixé sur l'os, il ne produit pas d'effet toxique et ses mouvements sont très lents couplés à ceux du calcium, en conséquence, sa concentration augmente avec l'âge. Certains facteurs prédisposent à la libération du plomb à partir des os. C'est le cas notamment des infections aiguës ou chroniques, de l'acidose postopératoire, de l'alcoolisme, des fractures, de certains médicaments et de la grossesse ou de l'allaitement (**ATSDR, 1999**). La déminéralisation des os peut constituer une source importante d'exposition (**Landrigan, 2000**).

Le plomb traverse facilement la barrière placentaire, expliquant le risque d'intoxication fœtale lorsque la mère est exposée (**Garnier, 2005**). Le passage plus important du métal à travers la barrière hémato-encéphalique chez l'enfant rend compte de la prédominance des manifestations encéphaliques dans le saturnisme de l'enfant (**Dumont et Letienne, 1994**).

Elimination

L'excrétion du plomb est principalement urinaire (> 75%) (**Orloff *et al.*, 2004**) et fécale (15-20%) (**Laurewys, 1983 ; Bonnard *et al.*, 2006 ; Nordberg *et al.*, 2015**). Le reste est éliminé dans les phanères, les ongles, la sueur et les sécrétions bronchiques (**figure2**). En raison de sa similarité avec le calcium, le plomb peut aussi être excrété par voie lactée. La concentration de plomb dans le lait est généralement comprise entre 10 et 30% (**INRS, 2003 ; Adli, 2015**).

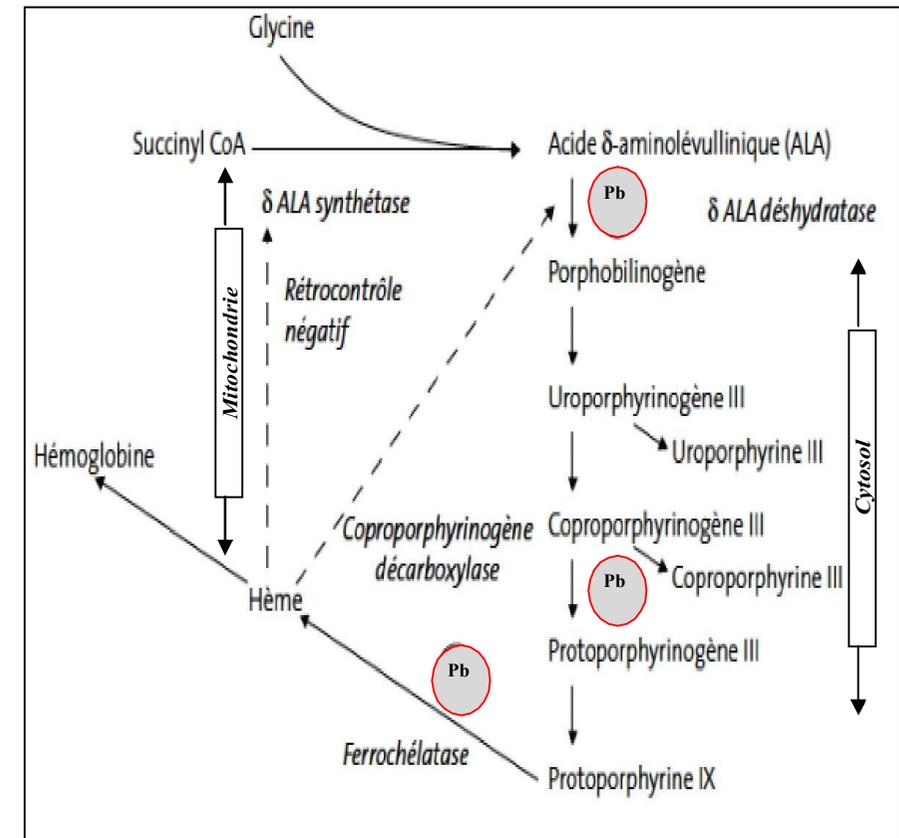
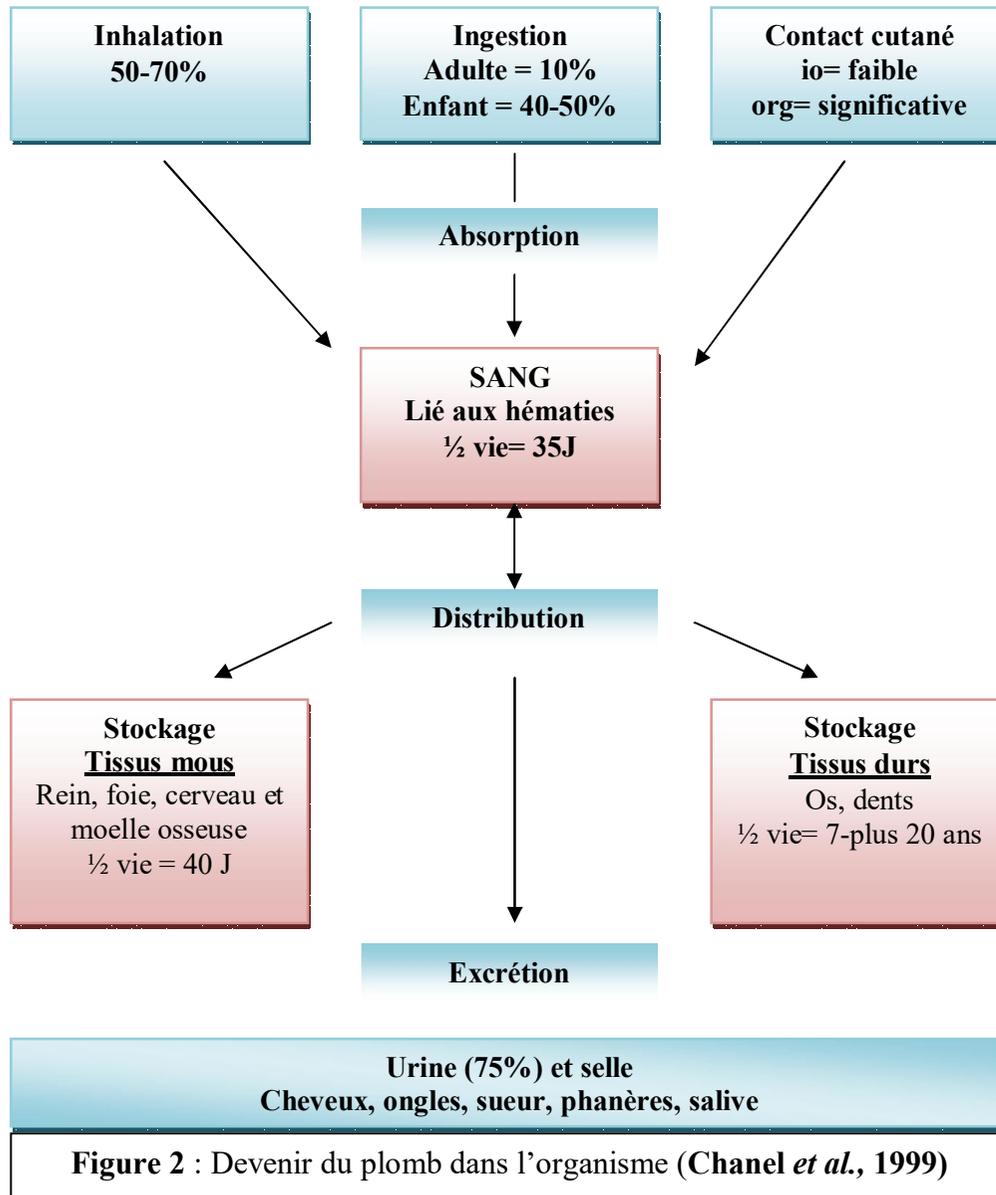


Figure 3 : Plomb et biosynthèse de l'hème (Garnier, 2005)

La toxicité du plomb

Toxicité aiguë

L'intoxication aiguë par le plomb est rare. Elle est en effet secondaire à une ingestion massive ou une administration parentérale d'un dérivé inorganique. Des troubles digestifs modérés sont habituellement observés (**Sixel-Dietrich *et al.*, 1985 ; Bismuth *et al.*, 2000**), ils s'accompagnent d'une hémolyse, d'une cytolysse hépatique et d'une atteinte tubulaire rénale. Plus rarement, des arthralgies et/ou des signes d'atteinte neurologique centrale (céphalées, agitation, délire, hallucination) (**Bismuth *et al.*, 2000**).

Toxicité chronique

L'exposition répétée au plomb produit des effets nocifs dans de nombreux organes et tissus. Spécifique dysfonctionnement : du système nerveux central et périphérique, du système rénal, du système hématologique, gastro-intestinal et reproductif (**Oualdali, 2012**).

Les effets sur la sante

Le plomb ne joue aucun rôle physiologique au sein de l'organisme (**Khaloula, 2009**) mais il est toxique pour les systèmes hématopoïétiques, rénaux, reproducteurs, osseux, cardiovasculaires, nerveux central et périphérique (**Adli, 2015**) le tableau 3 et la figure 4 regroupent les signes majeurs observés après l'exposition au plomb.

Du fait de la limitation des utilisations du plomb, les teneurs de plombémie sont de plus en plus faibles. Actuellement, il existe plusieurs techniques (SAA, AES, SM, TIMS, fluorescence) pour évaluer le taux de plomb dans différents échantillons biologiques à savoir sang, plasma, urines, cheveux et autres tissus comme l'os, les dents, le foie, etc. (**Chanel *et al.*, 1999**).

Plomb et stress oxydatif

L'accumulation de quantités significativement élevée du Pb au niveau du foie est impliquée dans l'induction d'un effort oxydant important ; et ce par une peroxydation de lipide avec l'inhibition concomitante de plusieurs enzymes antioxydants telles que la superoxyde dismutase (SOD), catalase, glutathion peroxydase, le glutathion réductase. Ceci a été accompagné d'une augmentation simultanée en bisulfure de glutathion (GSSG) et d'une réduction du rapport GSH/GSSG (**Sandhir et Gill, 1995 ; Aykin *et al.*, 2003**).

Tableau 3 : Effet du plomb sur les différents systèmes physiologiques.

Effet hématologiques : Le plomb interfère avec la synthèse de l'hème en inhibant des enzymes importants de la voie de biosynthèse, une anémie s'installe, induisant la diminution de la demi-vie des érythrocytes et une baisse du taux d'hémoglobine dans le sang (**figure3**) (**Garnier, 2015**).

Effet sur le système digestif : une douleur abdominale intense et brutale accompagné d'une constipation, de nausées et de vomissement, une discrète cytolysse hépatique et des crises de pancréatite aigue peuvent être observés (**Falcy et al., 2003**). On observe rarement un liseré gingival gris à bleu ardoise) à l'interface dent-gencives.

Effet sur le système nerveux central et périphérique : C'est une complication de l'intoxication saturnine plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. L'action sur le système nerveux se traduit par une encéphalopathie et une neuropathie périphérique (**Bonnard et al., 2006**) avec hypertension intracrânienne se traduisant par une apathie, des céphalées, des vomissements, puis une confusion, une somnolence, des troubles de l'équilibre, suivies d'un coma et de convulsions pouvant conduire à la mort (**Bailly et al., 2001 ; Gharbi et Zeghib, 2016**).

Effet sur le système rénal : La toxicité aigue et caractérisée par une réduction de la capacité de résorption des composés de faible poids moléculaire (**Khalil-Manesh et al., 1994**), alors que la toxicité chronique se traduit par une néphropathie qui évolue vers une néphrite chronique interstitielle et une réduction de la filtration glomérulaire (**Jacobs, 2012 ; Adli, 2015**).

Effet sur le système cardio-vasculaire : Plusieurs études montrent qu'il existe une corrélation positive entre la plombémie et la pression artérielle (**Beliles, 1994**), essentiellement due à une anomalie de système rénine-angiotensine (**Bonnard et al., 2006**). Des lésions dans les cellules endothéliales avec pour conséquence une modification de l'élasticité artérielle et une sclérose des vaisseaux rénaux (**Bonnard et al., 2006**). Le plomb a un effet arythmogène sur le myocarde et peut produire des modifications dégénératives au niveau cardiaque (**Amdur et al., 1996 ; Allouche, 2009**).

Effets sur le système respiratoires : L'inhalation des dérivés insolubles de plomb peut provoquer une diminution des macrophages alvéolaires, menant à l'apparition d'un cancer pulmonaire (**Chanel et al., 1999**).

Effets sur la reproduction : *chez le rat male, une hypofertilité masculine (**Alexander et al., 1996 ; Garnier, 2014**) qui se traduit essentiellement par : des anomalies fonctionnelles et morphologiques du sperme, une dégénérescence testiculaire, une hyperplasie prostatique (**Bonnard et al., 2006**) et une modification du taux de testostérone, LH et FSH (**Bailly et al., 2001**). *Chez le rat femelle, il entraîne un retard d'ouverture vaginale, une atrophie ovarienne, avec diminution de la sécrétion de progestérone et une altération endométriale au moment de l'implantation. De plus, une atteinte des récepteurs oestrogéniques utérins peut influencer le maintien de la gestation (**Bonnard et al., 2006 ; Gharbi et Zeghib, 2016**).

Effet cancérogène : Certains dérivés de plomb exercent une faible activité génotoxique, expliqué par une perturbation de l'activité des enzymes impliqués dans la synthèse, la réparation de la structure hélicoïdale de l'ADN (**Fwlor et al., 1980 ; Zelikoff et al., 1988**). Une analyse des études épidémiologiques a montré des excès discrets mais significatifs des cancers gastriques, broncho-pulmonaires et des voies urinaires chez les travailleurs exposés au plomb (**Bismuth, 2000**). En raison des données expérimentales, le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé le plomb dans le groupe 2B des substances possiblement cancérogènes pour l'espèce humaine (**Bismuth, 2000**).

Effets sur le développement osseux : Augmente la déminéralisation osseuse en inhibant l'activation de la vitamine D, la diminution de la fixation du calcium et également en interférant avec la régulation hormonal et le métabolisme osseux (**Gonzalez Riola et al., 1997 ; Carmouche et al., 2005 ; Ouldali, 2012**).

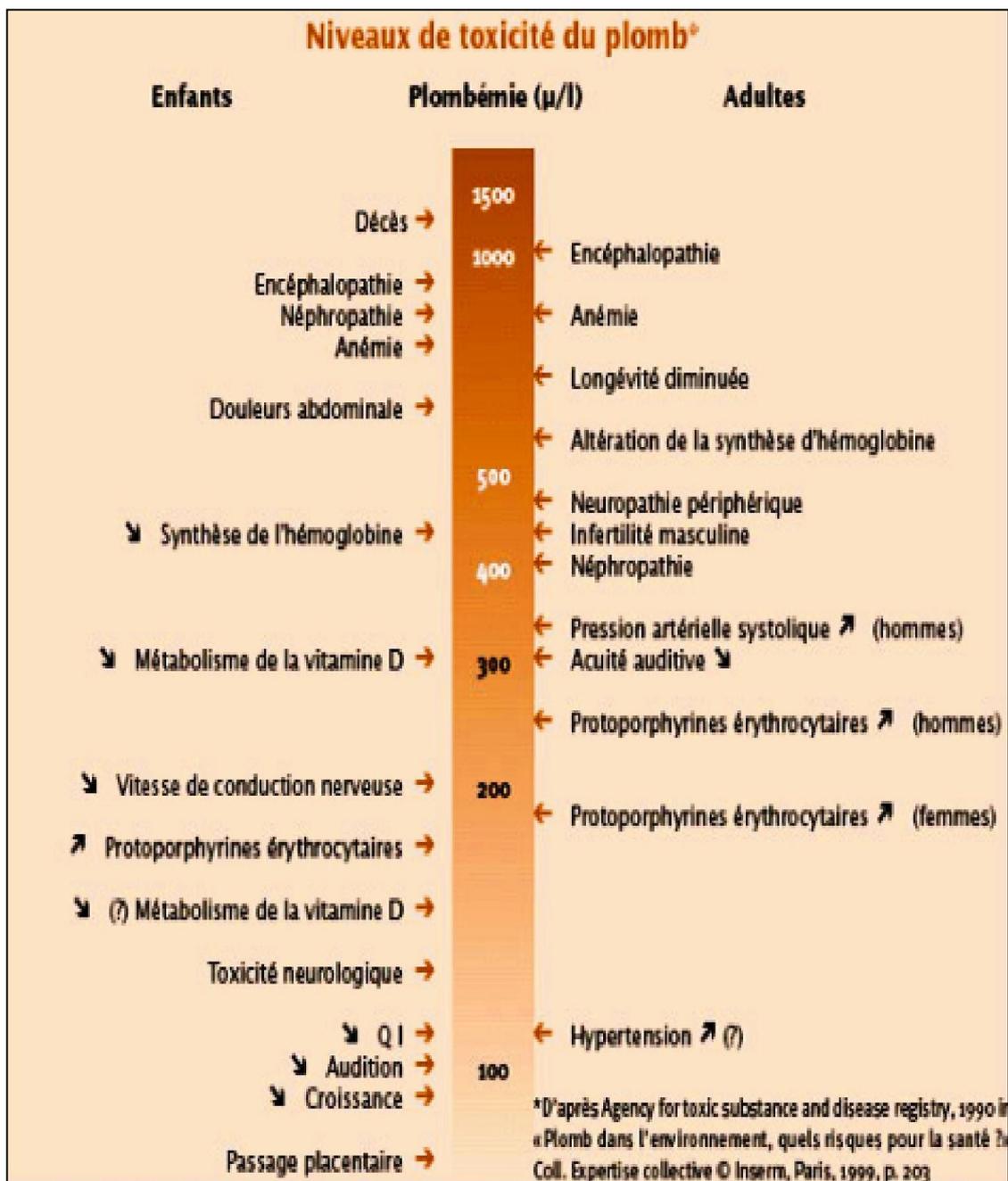
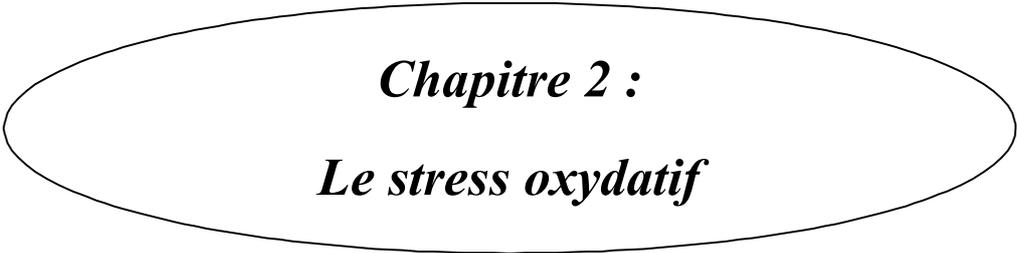


Figure 4 : Effet du plomb inorganique sur les enfants et les adultes. Taux minimum où l'effet peut être observé (Chanel *et al.*, 1999)



Chapitre 2 :
Le stress oxydatif

Définition du stress oxydant

Dans les circonstances normales, les cellules des êtres aérobies produisent en permanence et en faible quantités des espèces réactives d'oxygène (ERO) à l'issue de nombreux processus cellulaires. Le contrôle rigoureux des systèmes de défense préserve les cellules de leurs effets néfastes, dans ces circonstances on dit que la balance (antioxydant/pro-oxydant) est en équilibre. Quand cet équilibre est rompu par déficit en antioxydant ou une surproduction incontrôlée d'espèces radicalaires et leurs dérivées secondaires il survient un stress oxydant (**figure 5**) (Favier, 2003 ; Helliwell et Gutteridge, 2007).

Le stress oxydatif n'est pas une maladie mais un mécanisme physiopathologie. Un excès d'espèces réactives mal maîtrisé favorisera le développement de maladies tell que : le cancer, le diabète, les maladies neurodégénératives et les maladies cardio-vasculaires (Ratnam *et al.*, 2006 ; Mercan, 2010 ; Hocin et Gorine, 2017).

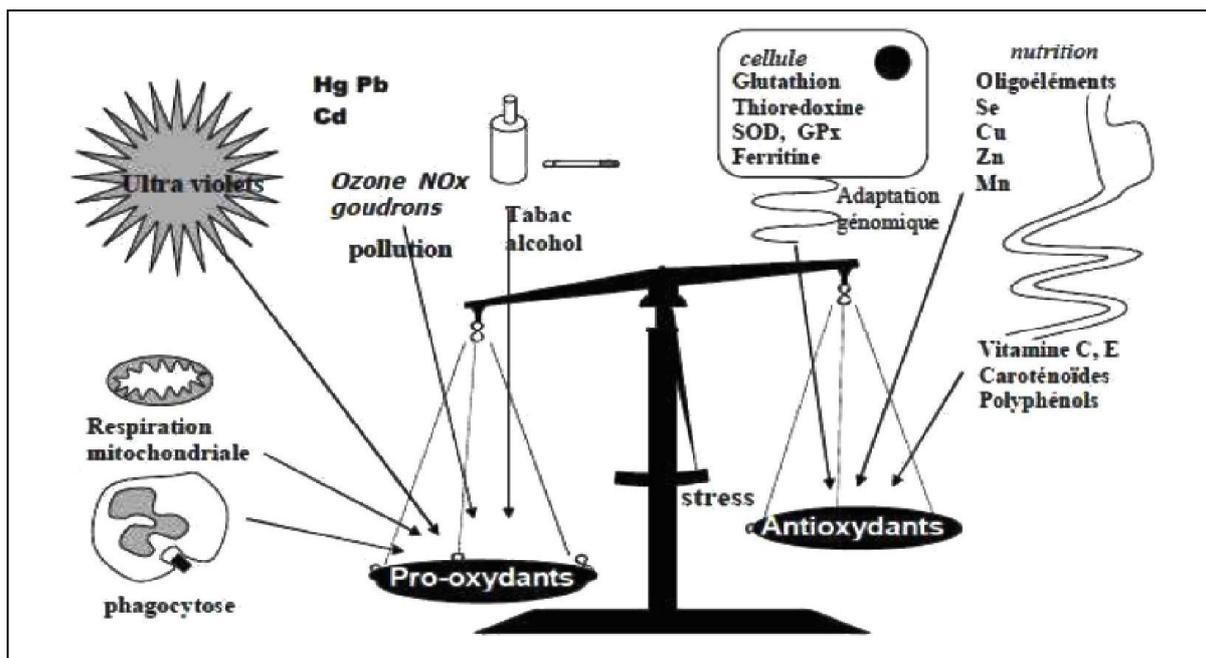


Figure 5 : La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (Favier, 2006)

Origine du stress oxydant

Le stress oxydatif peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents prooxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs prooxydants (Tabac, alcool, médicaments, rayons ultraviolets, pesticides, ozone, amiante, métaux toxiques) (Magder, 2006).

Définition des radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique qui possède un électron non apparié (célibataire) sur sa couche externe. Cet état lui confère une instabilité énergétique et cinétique qui le rend généralement capable de réagir avec d'autres molécules chimiques environnantes (Arange, 2010 ; Hocin et Gorine, 2017). On trouve plusieurs types d'espèces réactives d'oxygène et d'azote.

Le radical anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$)

Il existe trois voies de génération endogène des anions superoxydes ($O_2^{\bullet-}$), à savoir : la chaîne de transfert des électrons située au niveau des mitochondries (Turrens, 2003) la flambée respiratoire des cellules phagocytaires (Babior *et al.*, 2002); ainsi que l'activité des enzymes de type oxydase (Terada *et al.*, 1991). En milieu aqueux, le ($O_2^{\bullet-}$) est peu réactif, ce qui lui permet de se déplacer assez loin de son lieu de production pour subir une dismutation spontanée afin de donner du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (tableau 4) (Adjélé, 2003).

Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

Dérivé réactif de l'oxygène potentiellement toxique, l'absence de charges électriques à sa surface le rend très lipophile et peu réactif en milieux aqueux. En présence d'ions métalliques, le peroxyde d'hydrogène peut se décomposer en radical hydroxyl ($OH\cdot$) (Cash *et al.*, 2007) (tableau 4).

Tableau 4: Les espèces réactives de l'Oxygène (Migdal, 2011).

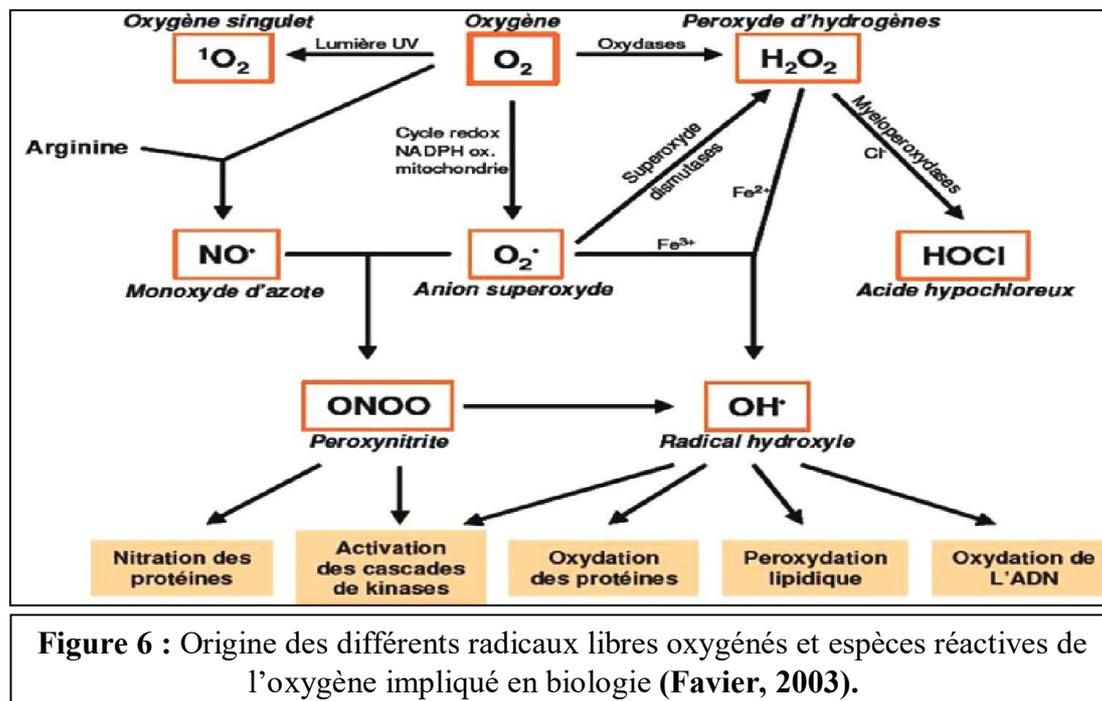
Espèces Réactives de l'Oxygène		Réaction
Anion superoxyde	$O_2^{\bullet-}$	$O_2 + e^- \longrightarrow O_2^{\bullet-}$
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2	$O_2^{\bullet-} + e^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2$
Radical hydroxyle	$HO\cdot$	$H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow HO\cdot + HO^- + Fe^{3+}$ (1) $H_2O_2 + O_2^{\bullet-} \longrightarrow O_2 + HO\cdot + HO^-$ (2) $H_2O_2 + H_2O_2 \longrightarrow 2 H_2O + O_2$ $H_2O_2 + 2 GSH \longrightarrow 2 H_2O + GSSG$
Radical Peroxyle	$RO_2\cdot$	$R\cdot + O_2 \longrightarrow RO_2\cdot$
Hydroperoxyde	RO_2H	$RO_2\cdot + RH \longrightarrow RO_2H + R\cdot$

Radical hydroxyle (OH•)

Apparaît comme l'espèce réactive ayant une responsabilité majeure dans la cytotoxicité des radicaux libres (Guetteridge, 1993). Il intervient directement dans la dégradation des acides nucléiques (ADN), la peroxydation des lipides détériorant les membranes lipidiques des cellules et l'oxydation des protéines (Adjélé, 2003).

Monoxyde d'azote (NO•)

Les systèmes enzymatiques nitrique oxyde synthase (NOS) produisent à partir de l'acide aminé L-arginine, le monoxyde d'azote à des fins de médiation par les neurones, les cellules endothéliales ou les macrophages. L'isoforme inductible iNOS de l'enzyme peut être exprimée en réponse aux agents pro-inflammatoires, produisant ainsi de grandes quantités de monoxyde d'azote comparativement aux faibles quantités générées par l'isoforme endothéliale eNOS (Rao, 2004). Le NO• peut interagir rapidement avec l'anion superoxyde et produire du peroxynitrite beaucoup plus réactif et délétère que ses précurseurs (Murphy *et al.*, 1998 ; Sorg, 2004; Zerargui, 2015) (figure 6).



Potentialité toxique des espèces radicalaires

Peroxydation lipidique

L'agression par les ERO déclenche une réaction en chaîne «la peroxydation lipidique», elle se déroule en trois phases (Oostenbrug *et al.*, 1997 ; Lacolley, 2007).

□ **Phase initiation** : l'acide gras polyinsaturé est attaqué par un radical hydroxyle ($\text{OH}\cdot$), ce dernier est capable d'arracher l'hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, position particulièrement fragile pour donner un radical lipidique ($\text{R}\cdot$). Cette molécule réagit avec l'oxygène moléculaire pour former un radical peroxyde ($\text{ROO}\cdot$).

□ **Phase propagation** : le radical peroxyde ($\text{ROO}\cdot$), en arrachant un hydrogène à une molécule d'acide polyinsaturée adjacente, devient un hydroperoxyde (ROOH), tandis que le deuxième acide gras subit la même suite de modifications. Le (ROOH) peut subir plusieurs modes d'évolution : soit réduits et neutralisés par la glutathion peroxydase ou continue à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes acides et alcanes. Le radical peroxyde, après cyclisation et fragmentation, peut libérer le malonalaldéhyde (MDA) ou l'hydroxynonanal (**figure 7**) (Kohen et Nyska, 2002 ; Guichardant *et al.*, 2006).

□ **La terminaison** : cette phase consiste à former des composés stables le plus souvent à l'issue de la réaction d'un radical avec des molécules antioxydantes dite 'briseur de chaîne' comme la vitamine E intercalée dans la bicouche lipidique des membranes.

La peroxydation lipidique est considérée comme une des conséquences les plus vulnérables des attaques radicalaires. Elle est responsable des altérations cellulaires et diminution de la fluidité membranaire (Davies, 2000 ; Favier, 2003).

Oxydation des protéines

Les protéines peuvent subir une oxydation de leurs acides aminés, soit au niveau de la chaîne latérale, avec formation de produits d'oxydations, soit au niveau de la liaison peptidique, entraînant la fragmentation de la chaîne (Berlette et Stadtman, 1997). Les acides aminés les plus sensibles aux attaques radicalaires sont ceux renfermant un atome de soufre et les acides aminés aromatiques (Dean *et al.*, 1997). L'oxydation de ces acides aminés génère des groupements hydroxyles et carbonyles sur les protéines et peut également induire des modifications structurales plus importantes comme des réticulations intra ou intermoléculaires, ce qui affecte leurs fonctionnements (**figure 8**) (Jung *et al.*, 2007). Les protéines dénaturées perdent leurs propriétés biologiques et deviennent incapables de se fixer correctement sur un récepteur ou fixer spécifiquement un ligand, altérant ainsi la signalisation cellulaire (Favier, 2003).

Domage oxydatifs de l'ADN

Les espèces réactives, et plus particulièrement le radical hydroxyle ($\text{HO}\cdot$), peuvent induire des cassures de l'ADN, des mutations ponctuelles (simple ou double brins) ou bien altérer les systèmes de réparation. Les ERO peuvent induire notamment des oxydations, des nitrations

ou des méthylation des bases (**figure 9**). Ces modifications vont ainsi perturber la transcription et la traduction par la suite, aboutissant à la formation d'une protéine tronquée et/ou non fonctionnelle. Ces altérations sont souvent à l'origine des phénomènes de mutagenèse, carcinogénèse ou encore de vieillissement prématuré (**Valko et al., 2007**).

Oxydation des glucides

Les espèces réactives de l'oxygène attaquent les mucopolysaccharides et notamment les protéoglycanes du cartilage. Par ailleurs, le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques en présence de traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes, H_2O_2 et $OH\bullet$, qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement du céto-aldéhyde, formant un dérivé AGE. Ce phénomène de glycosoxydation est très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine (**Favier, 2003**).

Les systèmes de défense antioxydant

Les systèmes de défense permettent de réguler la production de ROS ou de neutraliser les oxydants. Ces systèmes de défense sont enzymatiques ou non enzymatiques (**figure 10**). Généralement lors d'un stress oxydatif, les antioxydants sont consommés tandis que le taux d'enzymes antioxydants est soit augmenté par expression moléculaire en cas de faible stress oxydatif, soit diminué lorsque l'intensité du stress est trop importante (**Collard, 2019**).

Systèmes enzymatiques antioxydants

- **Superoxyde dismutase (SOD)** : enzyme localisée dans le cytosol et les mitochondries, elle a 03 cofacteurs : Cu et Zn dans le cytosol, Mn dans les mitochondries. Elle catalyse la dismutation de l'anion superoxyde ($O_2\bullet^-$) (**Adjélé, 2003**).
- **Catalase (CAT)**: enzyme localisée dans le cytosol et les peroxysomes, son rôle est d'accélérer la réaction spontanée qui permet de transformer de H_2O_2 en eau et en dioxygène évitant ainsi la formation de radicaux OH (**Adjélé, 2003**).
- **Glutathion peroxydase et glutathion réductase** : ces deux enzymes sont localisées dans le cytosol et dans les mitochondries. La glutathion peroxydase est une sélénoenzyme (Se-GPx) qui joue un rôle très important dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène. La glutathion réductase (GR), quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG tout en utilisant le NADPH comme un cofacteur (**Martínez Cayuela, 1995 ; Sorg, 2004**).

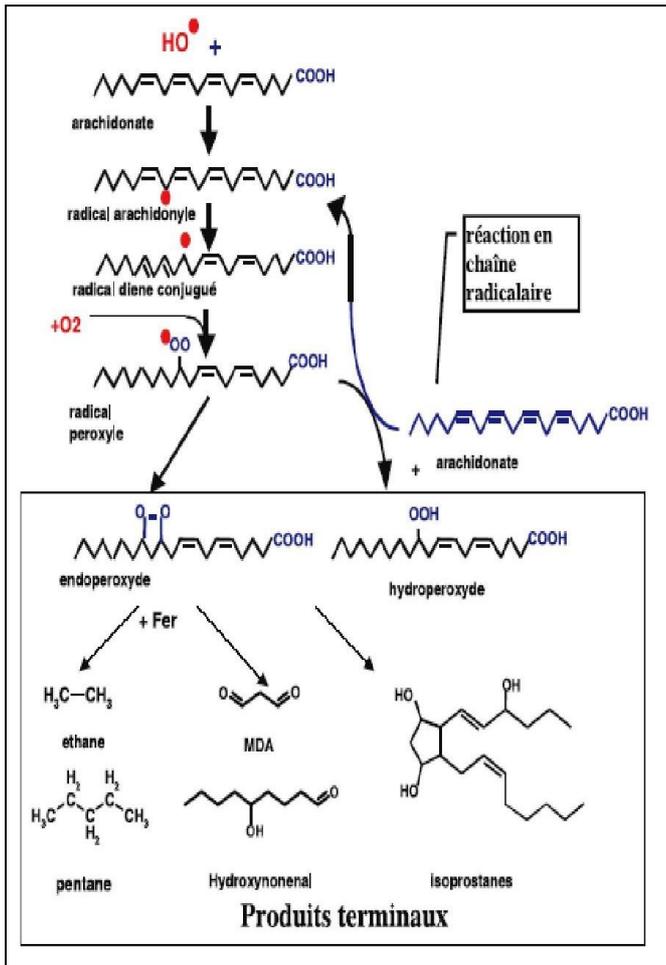


Figure 7: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides (Favier, 2003).

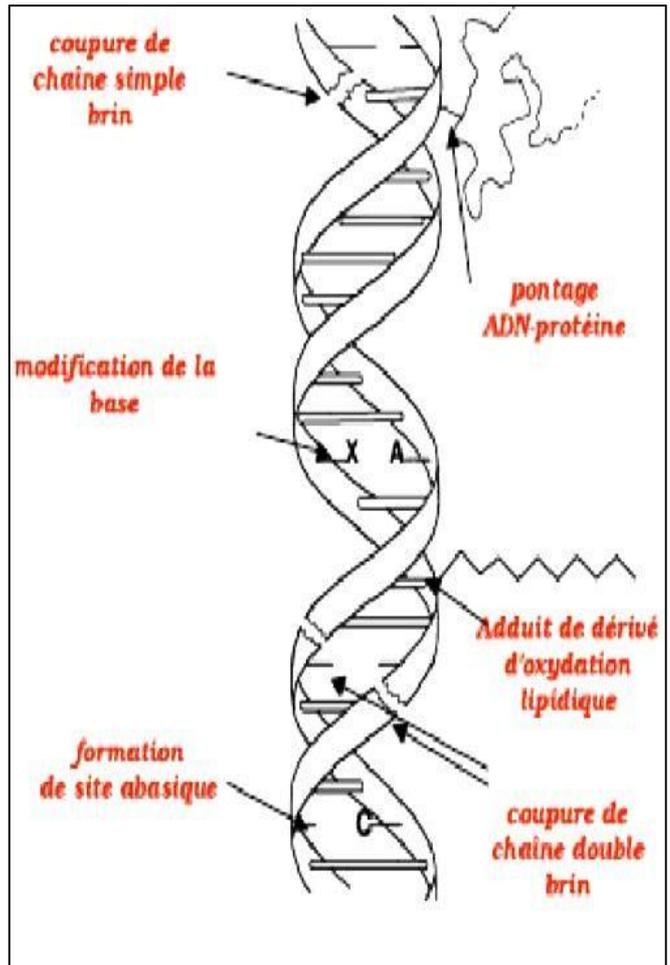


Figure 9 : Endommagement de l'ADN par les attaques radicalaires (Favier, 2003)

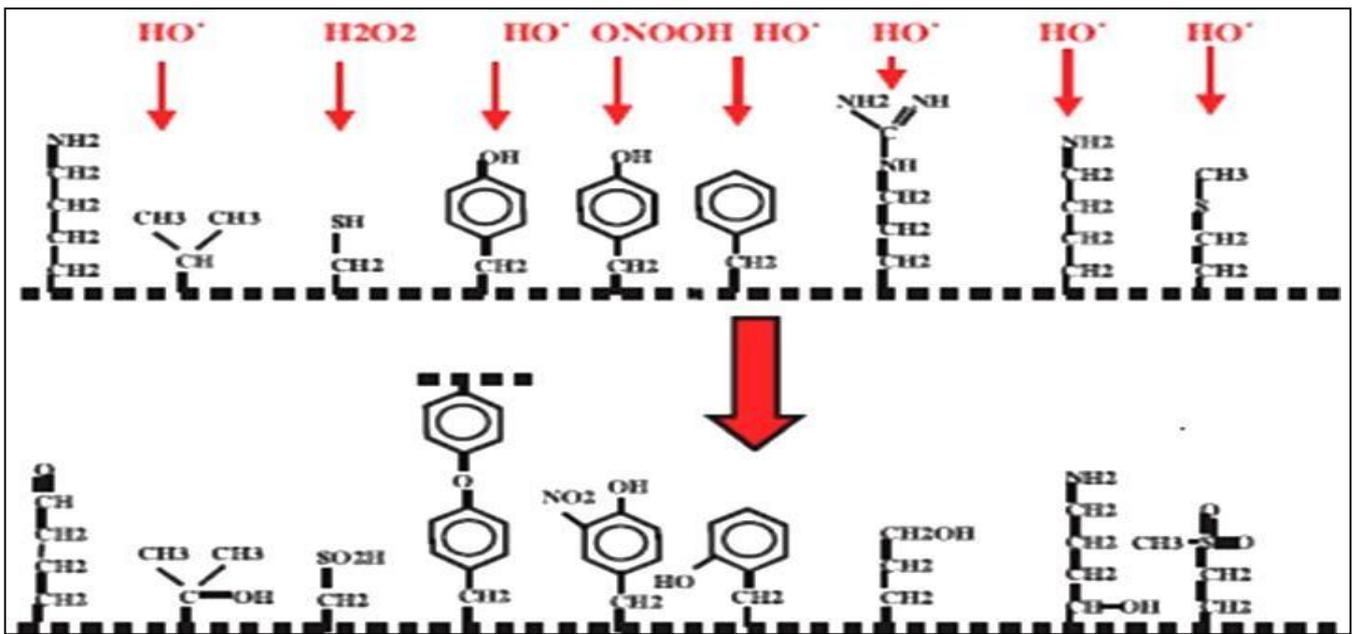


Figure 8 : Quelques modifications des chaînes latérales AA des protéines après attaque radicalaire (Favier, 2003).

Système non enzymatique

- **Le glutathion (GSH) :** γ -glutamyl-cystéinyl-glycine ou thiol non protéique, est le plus abondant tripeptide dans le corps humain. Il joue un rôle essentiel dans la protection contre les ROS (Yu, 1994) ou le monoxyde d'azote (Favier, 2003), un processus durant lequel le glutathion passe d'une forme réduite (GSH) à une forme oxydée (GSSG) (Yu, 1994).
- **Les vitamines :** les vitamines captent l'électron libre d'un radical qui devient une molécule ou un ion stable. La vitamine devient un radical détruit ou régénéré (Collard, 2019).
- **Le bêta-carotène :** On les trouve dans les fruits, les carottes, les légumes rouges et vertes. Possèdent une forte activité antioxydante, comme piègeur non stoechiométrique d'oxygène singulet, $\frac{1}{2} O_2$ (radical formé sous l'action des rayonnements UV) (Adjélé, 2003).
- **Les oligoéléments :** le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique (Pincemail *et al.*, 2007).
- **Les polyphénols :** regroupent une grande variété de composés comprenant entre autres les flavonoïdes, les anthocyanes et les tanins. Ce sont des composés ubiquistes que l'on retrouve dans les plantes. Ils attirent l'attention depuis quelques années à cause de leurs propriétés antioxydantes. En effet, ils sont capables de piéger des radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices (Delattre *et al.*, 2005).

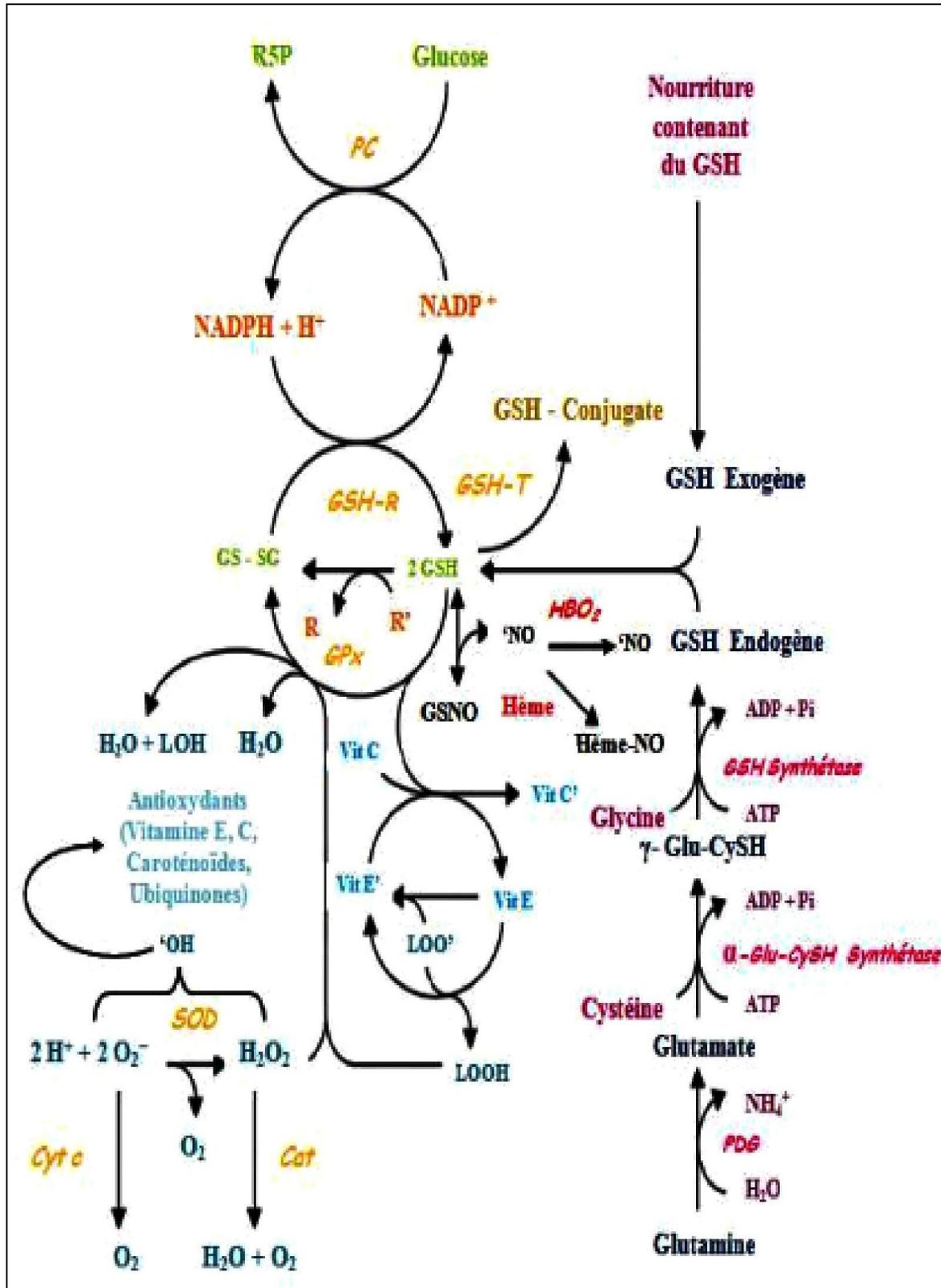


Figure 10 : Élimination des radicaux libres oxygénés et azotés dans les cellules des mammifères (Fang *et al.*, 2002)

Chapitre 3 :

La cannelle

Etude botanique de la cannelle

Le cannelier est un arbre de la famille des Lauracées, ce sont des plantes souvent aromatique et vertes ; poussant dans des zones tropicales et subtropicales. Il existe 54 genres dont le genre *Cinnamomum* renferme de nombreuses espèces en fonction de leur provenance : la cannelle de Ceylan ou *Cinnamomum zeylanicum* produite au Sri Lanka. La casse ou cannelle de Chine, *Cinnamomum cassia* est une espèce voisine qui possède pratiquement les mêmes propriétés thérapeutiques et qui fournit une cannelle de qualité inférieure (**figure 11**), (**Edet, 2004**).

Tableau 5 : Systématique des canneliers (**Domínguez Salinas, 2003**).

Embranchement	: Spermaphytes
Sous embranchement	: Angiospermes
Classe	: Dicotylédones
Sous classe	: Magnolidées
Ordre	: Laurales ou magoliales
Famille	: Lauracées
Genre	: <i>Cinnamomum</i>

Cette substance aromatique, connue en Orient depuis longtemps, apparaît en Europe sous le nom de "canela" qui se transforme par la suite d'abord en "cannelle" et enfin en "Cannelle". Ce mot qui dérive du latin "canna" = roseau, tuyau (ou de son diminutif cannula), lui-même issu du grec kanna (désignant tout végétal à tige creuse) .

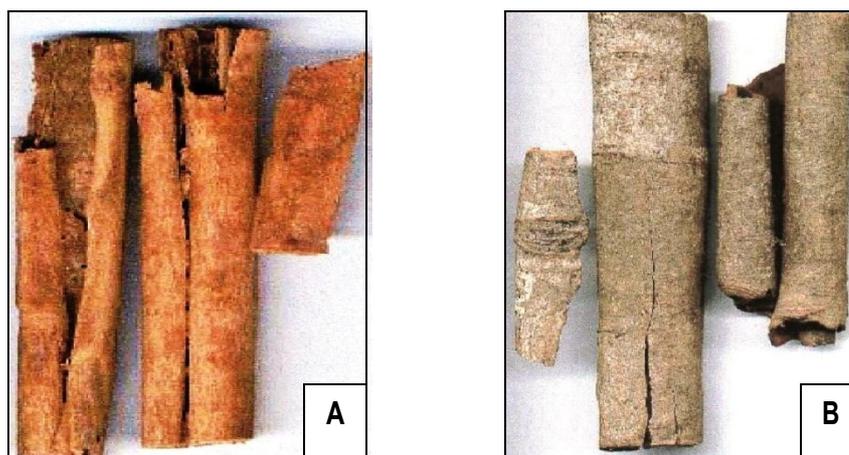


Figure 11 : Ecorce de *C. zeylanicum* (A) et écorce de *C. cassia*

Origine et Historique

La véritable cannelle vient de Ceylan. C'est une île où l'on trouve de grandes quantités de canneliers. Depuis 1972, le Ceylan est devenu le Sri Lanka signifiant «île resplendissante» (**Barbier, 2014**).

La cannelle est utilisée depuis plus de 5000 ans par les plus vieilles médecines du monde ; c'est sans doute la plus ancienne des épices mentionnée dans les papyrus. La médecine Ayurvédique (Inde) et la médecine traditionnelle chinoise s'en servaient souvent mélangées avec d'autres épices tel le curcuma ou le gingembre comme fortifiant. Dès 1500 ans avant JC, les Égyptiens s'en servaient pour embaumer les cadavres (**Dechambre, 1876**) et confectionner des parfums. Ils lui découvrirent aussi des propriétés apéritives et digestives (**Pacchioni, 2011**).

En Europe, c'est une épice de luxe prisée, utilisée pour soigner les maladies du foie et les angines de poitrine. De nos jours, la cannelle est essentiellement cultivée en Chine, en Indonésie, au Sri Lanka, au Vietnam et à Madagascar (**Barbier, 2014**) (**tableau6**).

Tableau 6 : Production de cannelle dans le monde (données FAO, 2017) (**web 2**)

Pays producteur	Production (tonnes)
Indonésie	89500
Chine	69500
Viêtnam	22000
Sri Lanka	15865
Madagascar	2400
Timor oriental	108
Grenade	100
Sao Tomé-et-Principe	55
Dominique	50
Seychelles	30
Comores	9
Total	199647

Exigence climatique

Le cannellier est une plante résistante qui tolère une large plage de conditions climatiques. Le cannellier sauvage pousse dans des forêts tropicales humides jusqu' à une altitude de 1800m.

La culture nécessite une pluviométrie de 1500-2500 mm et une température moyenne de 27°C à 30°C. La proximité de la mer est bonne pour la culture. Le sol doit être sablonneux avec une incorporation d'humus pour obtenir une écorce douce et odorante (Wichtl et Anton, 2003 ; Edet, 2004).

Description botanique du cannelier de Ceylan : *C. zeylanicum*

L'arbre : le cannelier est un arbre de grande taille (**figure12**) qui, à l'état sauvage, peut atteindre 8 à 17 mètres de haut. L'écorce du tronc, rugueuse et épaisse, est d'abord verdâtre puis devient grisâtre à l'extérieur et brun rougeâtre à l'intérieur (Wichtl et Anton, 2003 ; Edet, 2004). Dans la *C. cassia* l'écorce est plus foncée.

Les feuilles : sont persistantes, coriaces et opposées, plus étroite chez le *C. cassia*. Mesure de 15 à 20 cm de long et 7cm de large, strié longitudinalement sur la surface supérieure. La jeune feuille est rouge vermillon à pourpre, puis devient vert jaune, avant de devenir à maturation complète, verte brillante, luisante et lisse sur les surfaces supérieures et plus pale et glabre sur les surfaces inférieures (**figure12**). Les feuilles ont un goût aromatique épicé et agréable. Une fois broyées, les feuilles dégagent une odeur forte de clou de girofle (Barbier, 2014).

Les fleurs : sont petites, tubulaires et hermaphrodites à corolle évasée, jaune blanchâtre de 3 mm de diamètre. Elles se composent de 6 lobes arrondis ; leur texture est duveteuse (**figure12**). La fleur libère une odeur désagréable (Barbier, 2014).

Le fruit : C'est une baie ellipsoïde de 1.5 cm de long de couleur bleu-noir (**figure12**) à mésocarpe mince, charnu et endocarpe mince. Le cannelier fleurit en janvier et les fruits mûrissent 6 mois plus tard (Barbier, 2014).



Arbre



Feuille



Fleur



Fruit

Figure 12 : Description du cannelier de Ceylan ou *Cinnamomum zeylanicum* (web 3)

Récolte et conservation

La cannelle est une épice qui s'obtient après un prélèvement de la partie interne de l'écorce du cannelier (a). Il existe différentes méthodes de travail pour écorcer les canneliers, les étapes suivies pendant ce processus sont regroupées dans la figure 13. Les tiges feuillues sont étêtées au couteau et aussi effeuillées (b). Après l'écorçage des baguettes du haut en bas (c), les rubans d'écorce sont mis en bottes, enveloppés dans des nattes et laissés ainsi toute une nuit (d). De cette façon, ils restent assez humides et subissent une légère fermentation qui facilite l'enlèvement de l'épiderme subéreux et de l'hypoderme pulpeux (e). Après séchage au soleil pendant deux ou trois jours et sous l'effet de la dessiccation les bords longitudinaux se recourbent dormant ainsi au ruban un aspect de tuyau cylindrique (f). Des petits bâtons sont coupés à une taille adéquate et emballés pour y être commercialisé plus tard (g-h).

La camelle est soumise plutôt à un processus de stérilisation pour la protéger des attaques de champignons et d'insectes (Domínguez Salinas, 2003).

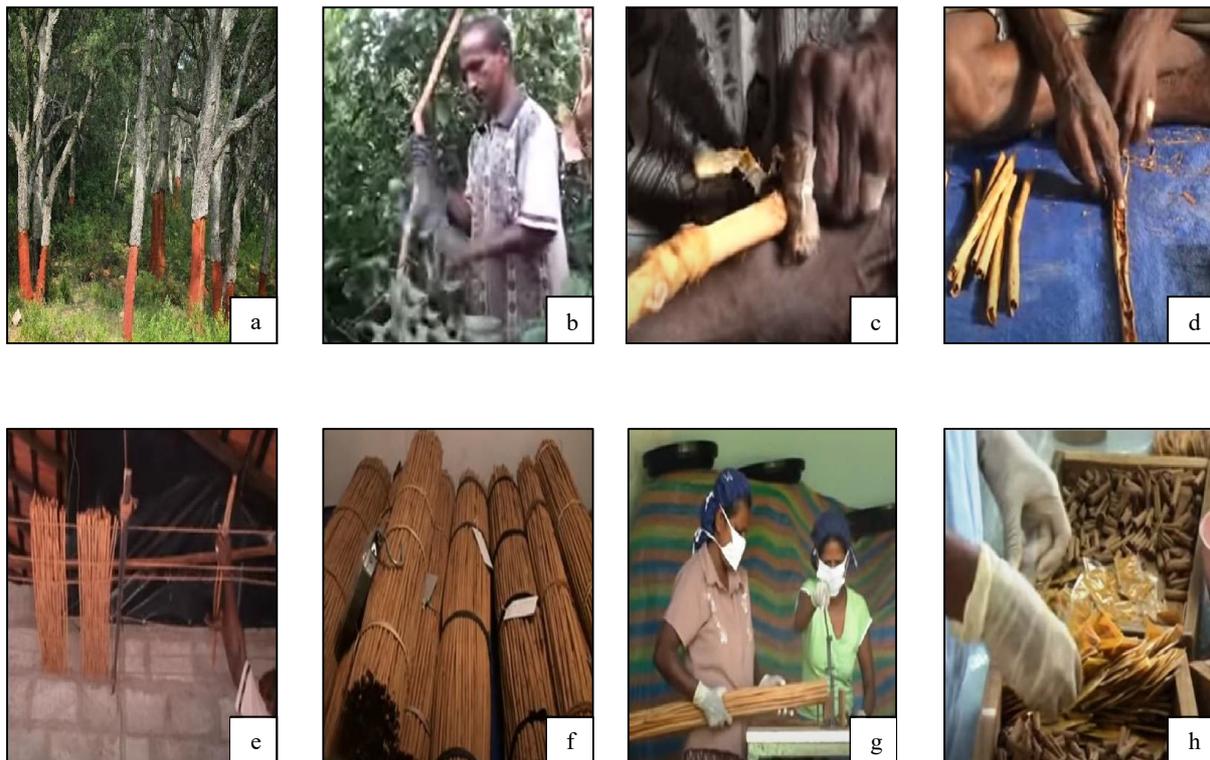


Figure 13: Procédure de fabrication des bâtonnets de cannelle (web 4)

Constituants chimiques de la drogue végétale

La cannelle de Ceylan est une drogue à huile essentielle. Son écorce en est très riche, elle contient aussi des flavonoïdes, des diterpènes, des tanins, de l'amidon et des mannites (tableau 7, figure 14) (Goetz, 2012).

Tableau 7 : Constituants chimiques de l'écorce de *Cinnamomum zeylanicum* (Goetz, 2012).

Familles de constituants	Constituants
Huiles essentielle (0.5 à 2.5% ; contenant 45 constituants)	Dérivés phénylpropaniques : E-cinnamaldéhyde (65 à 80%), eugénol (jusqu'à 10%), O-méthoxycinnamaldéhyde, benzoate de benzyle, acétate de cinnamyle, monoterpènes, sesquiterpènes
Flavonoïdes	Quercétine, kaempferol, quercitrine
Acides phénols	Acide protocatéchique, acide vanillique et gentisique
Diterpènes	Cincassiols, cinnzeylanine
Oligomères proanthocyanidoliques (tanins condensés)	Oligomères proanthocyanidoliques trimères, tetramères de type A
Glucides	Amidon, mucilages (α -D-glucanes), mannitol, arabino-xylane, β
Oligo-éléments	P, S, Mn, Fe, Zn, I,.....

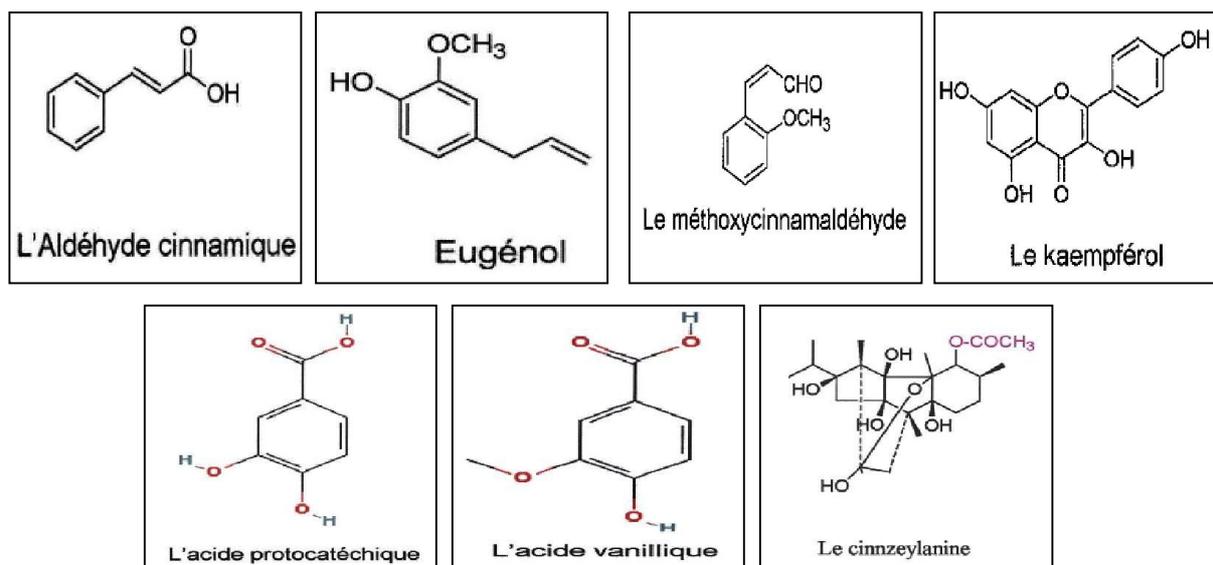


Figure 14: Structure des principaux composants présents dans l'écorce de la cannelle de Ceylan (Edet, 2004)

Propriétés pharmacologiques et emplois

La cannelle est une plante majeure de la médecine traditionnelle, utilisée depuis la nuit des temps pour ces propriétés : carminative, sudorifique, antispasmodique, antiseptique, tonique, etc (**Disalvo *et al.*, 2016**).

Les deux espèces *C. zeylanicum* et *C. cassia* ont des propriétés très semblables. Les études précédentes sont réalisées sur l'une ou l'autre en fonction des pays et parfois l'origine n'est même pas connue, ce qui rend difficile l'attribution des effets biologiques à telle ou telle espèces.

L'écorce de cannelle est utilisée pour traiter : l'hyperglycémie, la diarrhée chronique, le rhumatisme, le froid, l'hypertension, les souffrances abdominales, les troubles rénaux, les troubles digestifs tels que le ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, l'éructation et la flatulence (**Kumar, 2006 ; Direct et Thacker, 2012**).

Le cinnamaldéhyde (figure 14), qui est le constituant majeur de l'huile essentiel est sédatif du SNC, stimulant respiratoire et myocardique (**Bruneton, 2009**). Il possède aussi une activité antibactérienne vis-à-vis plusieurs microorganismes (**Ainane *et al.*, 2019**).

En plus de toutes ces propriétés, la cannelle est réputée d'avoir une forte activité lipolytique (**Khan *et al.*, 2010**). D'autres travaux ont montré que l'extrait éthanolique de l'écorce de cannelle possède une action inhibitrice d'endotoxine bactérienne (**Azumi et Tanamoto, 1999**).

En parallèle de l'action pharmacologique, l'huile essentielle et le cinnamaldéhyde peuvent être à l'origine de certaines manifestations allergiques, se traduisant par une urticaire, des œdèmes de la face et des lèvres (**Aouadhi, 2010**).

Note

Ce travail avait comme objectif, une étude expérimentale portée sur des rats de laboratoire «*Albinos wistar*», que nous avons procuré de l'institut Pasteur d'Alger au mois de mars.

On a espéré réaliser une étude hématologique, biochimique, toxicologique, hormonale et comportementale ; mais malheureusement suite à la propagation de la pandémie du covid-19 tous les laboratoires y compris l'animalerie de notre université « Larbi Tebessi » sont fermés.

Un confinement de plus de 04 mois a rendu la réalisation de notre étude impossible, pour cela on vous propose une analyse approfondie de plusieurs articles scientifiques qu'on a consulté afin de mieux comprendre d'une part les effets dévastateurs de l'exposition au plomb sur la santé, et d'une autre part, les effets protecteurs d'une plante médicinale la «Cannelle» comme une alternative de traitement.



Images : entretien et adaptation des rats.

The title text is centered within a thin black oval border. The text is in a bold, italicized serif font.

***Analyse et discussion des
articles scientifiques***

4. Discussion

L'exposition au plomb « Quels risques pour la santé ? »

Le plomb est un polluant environnemental et industriel. Sa présence dans les tissus humains et animaux a souvent été associée à des risques considérables pour la santé (**Juberg *et al.*, 1997 ; Adli, 2015**). Il modifie la biologie de la cellule en perturbant de nombreuses voies métaboliques et différents processus physiologiques. Plusieurs expériences ont révélé qu'après expositions sub-chronique ou chronique, des effets systémiques principalement hématologiques, neurologiques, rénaux, cardiovasculaires, immunologiques et autres, peuvent être observés.

Effets hématologiques : selon **Garnier (2015)**, Le plomb induit une anémie hypochrome de type microcytaire, avec en général, une augmentation du nombre des réticulocytes à granulations basophiles. Cela est probablement dû à la diminution de la durée de vie des érythrocytes et de la baisse de la synthèse de l'hème par inhibition enzymatique. De plus, la fixation du plomb aux groupements thiols et phosphates des membranes augmente leur fragilités et entraîne une modification de la perméabilité. Cet effet, accompagné d'une inhibition du transport actif par inhibition de l'ATPase Na /K dépendante.

Le plomb inhibe trois enzymes : la déshydratase de l'acide δ -aminolévulinique (ALAD), la ferrocélatase (catalyse la synthèse de l'hème par association de 4 molécules de protoporphyrine et un atome de fer) et à un moindre degré la coproporphyrinogène décarboxylase. Il en résulte respectivement une accumulation d'acide δ -aminolévulinique (ALA), une diminution de la quantité d'hème formé accompagnée d'une augmentation du taux de protoporphyrine érythrocytaire (s'associant au zinc pour former la protoporphyrine zinc) et une augmentation du coproporphyrinogène et des coproporphyrines érythrocytaires. Le plomb provoque une hyperstimulation de l'érythropoïèse objectivée par des érythroblastes de taille variable avec des anomalies nucléaires et une hémoglobine anormale, avec production accrue d'érythrocytes anormaux (**Garnier, 2015**).

Effets immunologique : Le plomb induit une diminution de la résistance aux germes pathogènes par suppression de l'immunité humorale. Il agit sur les cellules myéloïdes par augmentation des précurseurs dans la moelle avec diminution consécutive des cellules matures. Il provoque aussi une altération de la reconnaissance immunitaire et peut inhiber la production de l'interleukine-2 (**Amdur et al., 1996**).

Effet sur la reproduction : Selon plusieurs auteurs, le plomb traverse la barrière placentaire pendant la gestation est perturbe le développement embryonnaire (**Kahloula et al., 2009 ; Betharia et Maher, 2012**). Il a été trouvé qu'il agit sur la fertilité des progéniteurs et le développement de la progéniture ;

□ *Fertilité :* Chez le rat mâle et la souris, l'acétate de plomb induit une stérilité et des anomalies fonctionnelles et morphologiques du sperme (rats recevant eau de boisson contenant 273 à 819 mg/l pendant 45 jours (**Anjum et al., 2011**) ; 10 ou 15 mg/kg pc/j pendant 20 jours (**Ait Hamadouche et al., 2013**) ; souris ingérant 0,1 à 4 % d'acétate de plomb dans la nourriture, pendant 8 semaines (**Amdur et al., 1996**)). Chez la souris femelle, l'ingestion d'acétate de plomb (à des doses de 2, 4 ou 8 mg/kg pc/j, pendant 60 jours, 5 j/sem) affecte la croissance et le développement des follicules ovariens, dès la plus faible dose testée (**INERIS, 2016**).

□ *Développement :* En début de gestation, le plomb provoque, chez la souris, l'exencéphalie et la spina bifida ; en fin de gestation, l'injection de plomb à des rattes produit des hémorragies cérébrales et une hydrocéphalie (**INRS, 2018**). Le cerveau du fœtus est particulièrement sensible en raison d'une plus grande perméabilité de la barrière méningée. Le plomb diminue les connections intercellulaires, d'où une modification des circuits neuronaux, il induit une différenciation précoce des cellules gliales, gênant la migration des cellules nerveuses pendant la structuration du cerveau ; diminue la libération de neuro-transmetteurs (acétylcholine, noradrénaline, acide gamma-aminobutyrique et dopamine), probablement par interférence avec le calcium et le zinc au niveau de la synapse. Des quantités significatives de plomb sont transmises par le lait maternel aux petits (**Ronis, 1996**).

Le plomb et ses composés peuvent modifier les taux de certaines hormones, notamment via une action sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Chez le rat femelle, une diminution

de la sécrétion de progestérone est observée au moment de l'implantation. De plus, une atteinte des récepteurs œstrogéniques utérins peut influencer le maintien de la gestation (**Derelanko et Auletta, 2014**).

Effets sur le comportement : selon **Kahloula et al. (2009)**, l'administration de plomb engendre un effet dépressif. Etant donné que tout comportement dépend d'une commande cérébrale, les désordres comportementaux observés chez l'animal anxieux suite à l'exposition au plomb orientent la réflexion vers l'existence d'un dysfonctionnement dans la circulation ou le traitement de l'information au sein du système nerveux central (**Slimani et al., 1997**). En outre, **Adli (2015)** confirme l'impact anoréxigène du plomb. Une diminution de la consommation de la nourriture accompagnée d'une diminution du gain de poids sont remarqués chez les animaux de l'expérience suite à l'administration chronique de plomb (0.2% pendant la période de développement et croissance). Cela est expliqué par un effet sur le centre nerveux responsables de la régulation de la satiété et de la faim (**Gautam et al., 2001 ; Smith et al., 2008 ; Ibrahim et al., 2012**).

Il est connu que le plomb peut induire une réduction de la transmission catécholaminergique qui s'effectue soit par une inhibition de la synthèse de dopamine et/ou par accélération de son auto-oxydation (**Schwartz et al., 2000**) ; ainsi que, par inhibition des récepteurs post synaptique de la dopamine (**Auclair et al., 2004**). De plus, les résultats obtenus par **Djebli et al. (2004)** montrent que l'exposition au plomb induit une diminution de la recapture de la dopamine par les terminaisons pré-synaptique neuronales ; ce qui peut expliquer que l'augmentation dans l'activité exploratrice et le comportement stéréotypé des rats intoxiqué et dû à la mise à disposition de la dopamine au niveau post-synaptique (**Adli, 2015**).

des études anatomiques réalisées par (**Patrick et al., 1995**) révèlent un développement anormal des cellules de Purkinji du cervelet et des anomalies de leur branchement dendritique chez des chats traités au plomb. Les études neurophysiologiques de **Kumar et al. (2014)** ont montré aussi une diminution de l'amplitude des potentiels dans les cellules de Purkinjie du cervelet soumis à l'action du plomb. Le cervelet a un rôle important dans la coordination motrice est se trouve modérément atteint chez l'homme et l'animal exposé à de faibles doses de plomb (**Carlson, 1991**). Dans ce contexte, **Seddik et al. (2011)** ont rapporté que

l'exposition chronique au plomb chez les rats a provoqué la fragmentation de l'ADN dans le cortex frontal, l'hippocampe et le cervelet, ce qui indique un mécanisme apoptotique sous-jacent. La perte de l'intégrité cellulaire dans ces trois régions du cerveau pourrait être en relation avec certain signe clinique de l'intoxication au plomb tels que des perturbations dans la réponse émotionnelle, la mémoire et l'apprentissage (**Schneider et al., 2012**).

Effet sur les paramètres biochimiques : Après absorption digestive, le plomb passe dans le sang où il se répartit dans les hématies, sous une forme non diffusible avant d'aller se fixer dans les tissus ou être éliminé dans les urines. Le sang est donc le carrefour de tous les trajets du plomb dans l'organisme (**Pezerat, 2006**). Selon plusieurs auteurs, l'analyse biochimique du sang révèle quand à elle, plusieurs anomalies aux seins des différents organes, décrites par des changements des teneurs plasmatiques des bio-indicateurs rénaux, lipidiques, hépatiques, etc.

□ Selon **Adli (2015)**, l'exposition au plomb, induit une élévation significative du taux de glucose sanguin suite à un dysfonctionnement du métabolisme énergétique. **Kasdallah et al. (2005)**, expliquent cette hyperglycémie par une intense glycogénolyse hépatique et musculaire pour couvrir les besoins énergétiques cérébraux, alors que les travaux de **Ramirez-cervante et al. (1978)** et **Moastafalou et al. (2015)** ont interprété que le plomb provoque des effets néfastes sur le pancréas et plus exactement sur l'excrétion d'insuline par les îles de Langerhans.

□ Suivant, les données obtenues par **Fowler et Du val, 1991** il existe une corrélation étroite entre la plombémie et l'augmentation des teneurs sériques en urée et créatinine, cela est peut être expliqué par une augmentation de la dégradation des protéines totales indiquant un dysfonctionnement rénale. D'autres travaux viennent pour confirmer ces résultats, selon **Thylambal et Saroja, (2004)** ; **Saka et al. (2011)** et **Adli, (2105)**, les cellules rénales ne sont plus capables de contrôler le processus d'excrétion urinaire, car les reins sont parmi les organes les plus sensibles au plomb.

Sur le plan histologique, Un certain nombre d'études animales ont montré que l'administration chronique de composés du plomb, par voies orale ou cutanée, induit une néphropathie interstitielle chronique évoluant vers une fibrose et une atrophie glomérulaire et tubulaire

(**Adli, 2015**). Ces altérations pourraient être le résultat d'un changement hydrauliques dans le tissu rénal et suggèrent une défaillance partielle des pompes de transport ionique dans les cellules tubulaire (**Wei et al., 2001**).

L'effet cellulaire le plus caractéristique est la formation d'inclusions intranucléaires dans l'épithélium tubulaire proximal. Elles apparaissent, chez le rat et la souris, à des doses non symptomatiques. Elles sont formées d'un complexe plomb-protéine et seraient le reflet d'un mécanisme d'adaptation ou de protection constitué lors du transport transcellulaire du plomb (**Jacobs, 2012**). Les inclusions se raréfient lorsque l'atrophie et la fibrose interstitielle rénale s'aggravent. La synthèse et la libération de rénine sont augmentées après exposition courte ou modérée au plomb et réduites si l'exposition est prolongée. Ces effets sur le système rénine-angiotensine peuvent être la cause de l'hypertension artérielle associée à l'exposition (**Jacobs, 2012**).

□ D'après **Hanan et al. (2012)** et **Sharma et al. (2013)** le plomb s'est avéré responsable d'une augmentation du taux des triglycérides et cholestérol au niveau sanguin, cela permet de suggérer une éventuelle altération du métabolisme des lipides.

□ Le foie constitue une cible importante du plomb, il possède une grande affinité pour les groupements thiols des protéines membranaire des hépatocytes. Une hépato-toxicité s'installe provoquant des nécroses hépatiques et la sortie des aminotransférases dans le sérum (**Gurer et Ercal, 2000 ; Lombardi et al., 2008**). Ceci est dû à une perturbation du système de défense antioxydant par génération accrue des radicaux libres d'une part ainsi qu'un appauvrissement des réserves en antioxydant d'une autre part (**Jarrar et al., 2012 ; Adli, 2015**). **Upadhyay et al. (2009)** ont démontré que les rats nourris par des aliments contaminés par le plomb subissent un état de stress oxydatif lié à une élévation sérique des TGO et TGP et des phosphatases alcalines (PAL). Ce phénomène est dû à l'accumulation des acides aminés tels que l'alanine et l'acide glutamique résultant de la dégradation des protéines. Ces acides aminés se transforment sous l'action des aminotransférases en corps cétoniques puis en glucose (néoglucogénèse).

Selon **Ibrahim et al. (2012)** les altérations se traduisent aussi par une augmentation du taux de bilirubine, cette élévation s'explique par l'induction des enzymes de l'hème oxygénase

(une oxydoréductase qui catalyse la dégradation de l'hème en biliverdine qui ensuite sera convertie en bilirubine), ce dernier est transporté dans le foie sous forme d'un complexe avec le sérum. Ensuite, la bilirubine est conjuguée avec le glucuronide dans le foie sous l'effet toxique du plomb, qui le rend inactive. Ainsi, la bilirubine présente un rôle protecteur contre les lésions oxydatives de la membranes cellulaire induite par le métal (**Noriega *et al.*, 2003**).

□ Plusieurs auteurs indiquent que le plomb altère l'homéostasie calcique par l'inhibition de l'activité de la vitamine D dans le foie et le rein (**Chichovska et Anguelov, 2006 ; Quintanar-Escorza *et al.*, 2007 ; Herman et Geraldine, 2009**). Le plomb interfère aussi sur les processus cellulaires et moléculaires médiés par le calcium aux niveaux membranaire et cytoplasmique.

-Au niveau de la membrane cellulaire, le plomb entre en compétition avec le calcium au niveau des systèmes de transports membranaires comme les canaux calciques voltage dépendants, (**Büsseberg *et al.*, 1994**) et les pompe Ca^{2+} /ATPases membranaires (**Bettaiya *et al.*, 1996**) qui sont des éléments importants dans le maintien de l'homéostasie calcique.

-Au niveau intracytoplasmique, le calcium ionisé joue un rôle majeur de messenger intracellulaire en se liant sur divers récepteurs et effecteurs. Le plomb interfère avec ces processus dépendants du calcium en prenant sa place sur des sites spécifiques au niveau de protéines liant spécifiquement le calcium (**Simons, 1993**). Le plomb active la calmoduline (**Goldstein, 1993**) et la protéine kinase C (**Goldstein, 1993 ; Schanne et al., 1997**) et pourrait ainsi altérer les mécanismes de signalisation intracellulaire (**Simons, 1993**). De plus, le plomb inhibe les mécanismes de captation et de stockage mitochondrial du calcium qui sont également des éléments régulateurs de l'homéostasie calcique

□ Le plomb induit une diminution du taux plasmatique du fer total et une hypermagnésémie. Ces phénomènes sont l'indice d'un dysfonctionnement de la moelle osseuse ainsi qu'une atteinte rénale et hépatique respectivement (**Todorovic *et al.*, 2008 ; Herman et Geraldine, 2009 ; Royer, 2009**).

Effet sur le système cardiovasculaire : le plomb a un effet arythmogène sur le myocarde et peut produire des modifications dégénératives au niveau cardiaque. Cet effet serait dû à sa capacité à former des complexes avec les macromolécules intracellulaires, en se substituant au calcium. Au niveau vasculaire, le plomb provoque des lésions dans les cellules endothéliales

avec pour conséquence une modification de l'élasticité artérielle et une sclérose des vaisseaux rénaux (**Amdur et al., 1996**).

Effets osseux : Le plomb est à l'origine d'effets sur la croissance et le métabolisme minéral de l'os. Suite aux expériences réalisés par **Hamilton et O'Flaherty (1994)**, une réduction de 20 % du contenu en calcium et phosphore des os a été observée chez les jeunes rats ayant des plombémies de 400 µg/l (expositions pré et postnatale) ; pour le groupe le plus exposé (plombémie de 700 µg/l), un retard général de croissance (poids et taille) de 10 % a été rapporté. Par ailleurs **Gonzalez Riola et al. (1993)** et **Escribano et al. (1997)** ont montré que des rates exposées approximativement à 1 mg/kg pc/j d'acétate de plomb pendant 50 jours présentaient une nette diminution de la structure trabéculaire du fémur et du cartilage. Des résultats similaires ont été obtenus chez des rats mâles après 03 à 12 mois d'exposition au plomb (7,7 mg/kg pc/j). Une augmentation du délai de réparation de fractures, voire une absence totale de consolidation, a été mise en évidence chez des souris pour des plombémies supérieures à 400 µg/l (**Carmouche et al., 2005**).

Effets sur les oxydations cellulaires : Le premier dérivé actif de l'oxygène produit de manière constante est l'anion superoxyde. Ce radical est à l'origine de la formation de radicaux beaucoup plus toxiques comme le peroxyde d'hydrogène ou le radical hydroxyle, l'un des radicaux libres les plus réactifs. Ce radical réagit avec des molécules biologiques à l'endroit même où il est produit, en particulier au niveau des structures lipidiques des membranes cellulaires. La peroxydation lipidique conduit à une désorganisation cellulaire. Cet effet délétère sera d'autant plus prononcé que les systèmes de défense antioxydante sont absents, insuffisants ou dépassés.

L'impact pro-oxydant du plomb a été étudié et démontré dans de nombreuses études. Selon **Missoun, (2012)** l'activité de la superoxyde dismutase SOD a diminué chez les rats intoxiqués par le plomb avec une dose de 1g/l. Cela est peut être due à la production massive des anions superoxydes ou à une déficience en cuivre (cofacteur indispensable au fonctionnement correcte de l'enzyme). Le SOD joue un rôle très important dans le système antioxydant par la dismutation de l'anion superoxyde pour former H₂O₂ et O₂ (**Matés et al., 2000 ; Mylorie et al., 2001**).

Dans ce même contexte les résultats obtenus par **Aouacherie et Saka (2020)**, montrent que l'administration quotidienne de plomb à une dose de 20mg/l pendant 03 mois , provoque chez les rats une augmentation de la concentration de malondialdéhyde MDA, de l'activité enzymatique de glutathion réductase GR ainsi qu'une diminution de l'activité enzymatique de la catalase, glutathion peroxydase GPx et de la superoxyde dismutase SOD dans le foie et les reins, ceci est le résultat d'une peroxydation lipidique suite à un état de stress oxydatif (**Berrahal et al., 2007**). La liaison des cations métalliques aux enzymes pourrait également altérer leur activité, non seulement en inhibant, mais aussi en stimulant la fonction catalytique de l'enzyme. Plusieurs auteurs (**Fowler et al., 2004; Masso et al., 2007**) ont pu mettre en évidence une réponse similaire de la SOD face aux contaminants métalliques. Néanmoins, des réponses très variables de la CAT ont été décrites chez les animaux exposés au plomb (**Patra et al., 2001**) en fonction de la dose et la durée d'exposition. La CAT catalyse la réaction de détoxification d'H₂O₂ par dismutation en eau et en oxygène et agit en synergie avec la SOD (**Toppi et Gabrieli, 1999**). Toutefois, une production accrue du peroxyde d'hydrogène peut excéder les capacités antioxydantes de cette enzyme, se traduisant par une inhibition de leur activité (**Atli et al., 2006**). **Reddy et al. (2014)** and **Hasanuzzaman et al. (2018)** ont également signalé que la diminution de l'activité CAT était due à la toxicité du plomb.

La détoxification des métabolites toxiques se fait par le scavenging (balayage) du glutathion réduit (GSH). Cependant, les quantités élevées des métabolites toxiques conduisent à un épuisement des réserves en GSH suite à l'augmentation des radicaux libres ou par inhibition de la glutathion synthétase (GS) par le plomb (**Saka et al., 2011**).

La diminution de GPx et l'augmentation sensible de l'activité enzymatique de la GR après le traitement par l'acétate de plomb peut être expliquée par la participation du glutathion réduit dans les réactions de réduction des peroxydes formés. Le glutathion réduit (GSH) transformé en sa forme oxydée (GSSG), entraîne alors la modification du ratio normal GSH/GSSG. En fait, la glutathion réductase utilisant le NADPH.H⁺ restaure ce rapport à l'ordre de 100/1 par la réduction du GSSG en GSH (**Maughana et Foyer, 2006**). **Sies et al. (1983)** ont affirmé que cette enzyme est responsable de la régénération de plus de 97 % du glutathion réduit total à partir du glutathion oxydé.

En revanche, l'activité élevée de la GST chez les rats traités explique la participation de cette enzyme dans les réactions de conjugaison des composés toxiques électrophiliques dérivant du métabolisme de l'acétate de plomb avec le GSH pour former les acides mercapturiques non

toxiques excrétés dans les urines (**Saka *et al.*, 2011**). La capacité du GSH à réduire les hydroperoxydes formés lors du métabolisme du plomb, sous l'action de la GPx, conduit à l'oxydation massive du GSH en glutathion oxydé (GSSG) menant à un déséquilibre du rapport GSH/GSSG. La diminution de l'activité de cette enzyme (GPx) montre que les tissus hépatiques et rénales peuvent probablement contenir une concentration élevée de peroxyde d'hydrogène H₂O₂ et d'hydroperoxydes organiques (ROOH) (**Saka *et al.*, 2011 ; Aouacheri et Saka, 2020**).

La cannelle « une alternative thérapeutique prometteuse »

En parallèle à l'utilisation des chélateurs modernes et synthétiques, il est aussi possible de faire recours à la médecine alternative et traditionnelle. Des études *in vitro* et *in vivo* sur des extraits de cannelle ou ses composants (principalement le cinnamaldéhyde) ont révélé que ces substances présentent une grande variété d'effets pharmacologiques (Shen *et al.*, 2012 ; Sihoglu Tepe et Ozaslan, 2020).

Activité sur la reproduction : En général, les effets de la cannelle sur le système reproducteur n'ont pas encore été entièrement identifiés. Selon Elgawish et Abdelrazek, (2014), l'amélioration des paramètres de reproduction (FSH, LH et testostérone) après l'administration de cannelle est probablement due à la présence de composés influençant l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les recherches effectuées par Shagauo et Davidson (2006), ont également montré que la cannelle augmente la sécrétion de GnRH responsable de la prolifération des cellules sexuelles chez les rats adultes. Le cinnamaldéhyde extrait de la cannelle libère l'AMPc en reliant le calcium à la membrane cellulaire et provoque une augmentation de la sécrétion de noradrénaline, cette dernière augmente la sécrétion de LH avec l'activation de l'oxyde nitrique.

L'oxyde nitrique affecte l'axe de l'hypothalamus et libère l'hormone gonadotrophine (GnRH). Les hormones gonadotropin augmentent la sécrétion d'autres hormones telles que la LH et la FSH de l'hypophyse. L'hormone LH affecte les cellules de Leydig et ces cellules libèrent l'hormone de testostérone. La testostérone est l'hormone la plus importante dans la prolifération des cellules sexuelles (Sato et Tsakanmamoto, 2000).

Activité sur le comportement et le système nerveux central : La Cannelle est reconnue pour avoir un effet positif sur le cerveau et son fonctionnement. En effet son arôme et ses principes actifs favorisent la concentration et la mémoire. Par ailleurs, d'après une récente étude réalisée à Santa Barbara, certains composants de la Cannelle, aideraient à empêcher ou à retarder le développement de maladies neurovégétatives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Derabla et Zamouche, 2016).

L'huile essentielle de *Cinnamomum zeylanicum* est employée en aromathérapie pour diminuer la déprime au sens mineure comme la dépression hivernale. Le linalol, un alcool monoterpénique présent dans l'huile essentielle de cannelle de Ceylan. Par inhalation, ce composé a des effets sédatifs sur l'anxiété, l'agressivité et le comportement social (**Lynck et al., 2009 ; Bureau, 2010**). **Barbier, (2014)** soulignait aussi le fait que le linalol a en plus une action antalgique.

Harada et Ozaki, (1972) montrent que l'aldéhyde cinnamique dosé à 10 mg/kg, induit une phase d'éveil de quelques minutes, de façon comparable à l'aminopyrine. Cette phase d'excitation est rapidement suivie d'une phase sédatrice.

Activité sur le système cardiovasculaire : D'après une étude réalisée récemment, la Cannelle favorise une meilleure circulation sanguine. En réduisant l'inflammation des vaisseaux sanguins, elle permet de prévenir tous risques de maladies cardiaques et d'athérosclérose (**Derabla et Zamouche, 2016**).

Selon les expériences de **Harada et Yano, 1975** regroupées dans les travaux de **Edet, (2015)** l'administration de l'aldéhyde cinnamique à 10mg/kg aura un effet vasodilatateur comparable et plus efficace qu'une dose de 10µg de trinitrine. La vasodilatation entraîne une diminution de la pression artérielle pendant 5 à 10 min, qui va d'une part stimuler la respiration et d'autre part augmenter la fréquence cardiaque.

Activité anticancéreuses et immunomodulatrices : Une étude précoce sur les extraits hydrosolubles de cannelle a montré qu'elle augmentait l'activité de la glutathion S-transférase (GST) chez les souris ayant reçu de l'uréthane, une substance cancérigène, et empêchait la cancérogenèse (**Abraham et al., 1998**). De plus, un extrait aqueux de cannelle réduit la prolifération cellulaire et bloque le cycle cellulaire des cellules Jurkat, Wurzburg et U937 en phase G2/M (**Schoene et al., 2005**). Le cinnamaldéhyde extrait de la poudre de *C. cassia* serait un puissant inducteur d'apoptose dans les cellules de leucémie promyélocytaire humaine, dans lequel l'aldéhyde stimule une cascade apoptotique conduisant à l'activation de la caspase-3 (**Nishida et al., 2003**). Le 2'-hydroxycinnamaldéhyde et le 2'-benzoxycinnamaldéhyde isolés de l'écorce de *C. cassia* présentent une cytotoxicité contre plusieurs cellules tumorales humaines telles que les cellules HCT-15 et SK-MEL-2 (**Lee et**

al., 1999). Koh et al. (1998) ont rapporté que ces deux composés inhibent la prolifération des lymphocytes et modulent la différenciation des lymphocytes T in vitro.

Activité anti-inflammatoire : la cannelle de la chine est depuis très longtemps présente dans les mélanges de plantes chinoises à visées anti douleur et antipyrétique (Edet, 2015). Une étude japonaise réalisée par Kurokawa en 1998 met en évidence une propriété anti-pyrétique de la cannelle de Chine notamment sur celle induite par le virus de la grippe. L'infection virale induit une production d'interféron puis d'interleukine α ainsi qu'une élévation de l'activité des cyclooxygénases entraînant la production de prostaglandines E₂, le tout entraînant de la fièvre. Les anti-inflammatoires classiques (tel que l'aspirine) inhibent les cyclooxygénases. La cannelle de Chine quand à elle inhibe la production d'interleukine α grâce à six dérivés du cinnarnyl (acide 2-hydroxycinnamique, 2-hydroxyacetophene, Acide cinnamylesteracetique, Acide ethylestercinnamique, 4-Allylanisole, 7-hydroxycoumarine).

En 2002, une équipe a testé diverses molécules issues de plantes, en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme cyclooxygénase 2 (COX 2) responsables de la production de prostaglandines E2 largement associées au processus inflammatoire. Cette étude montre que le cinnamaldéhyde et l'eugénol présentent une bonne activité anti-inflammatoire (Huss *et al.*, 2002).

Activité hépatique : après une étude comparative réalisée par Lee et al. (2003), sur une population de rats nourrie pendant 06 semaines avec une alimentation riche en lipides est traités avec soit de la cinnamate (acide extrait de la cannelle) soit du lovastatine (une statine inhibitrice de la biosynthèse du cholestérol au niveau du foie). Les résultats obtenus sont probants : le taux de HDL-cholestérol est augmenté, la quantité de cholestérol au niveau du foie est diminuée ainsi que les triglycérides en présence de cinnamate. Il se trouve également capable d'inhibé de façon importante l'HMG-Co-A réductase. Sur le plan histologique, il n'y a pas d'accumulation de gouttelettes lipidiques au niveau du foie comme c'est le cas avec le groupe témoin.

Activité insulinique : Les épices sont souvent employées dans l'alimentation comme exhausteur de goût et d'arôme. Mais il semble que certaines épices et notamment la cannelle jouent un rôle sur le métabolisme du glucose.

La cannelle présente un double effet : à la fois elle potentialise l'activité de l'insuline, mais elle possède sa propre activité «insuline like», c'est à dire qu'elle potentialise l'utilisation du glucose sans la présence d'insuline (**Berrio *et al.*, 1992**).

Lors d'un fonctionnement normal, il y a un système de phosphorylation-déphosphorylation au niveau du récepteur de l'insuline: La PI 3'kinase se fixe sur le récepteur de l'insuline et permet une autophosphorylation voir une activation de ce dernier, il peut recevoir l'insuline. Le site devient inactif lorsqu'il y a déphosphorylation par une protéine tyrosine phosphatase PTPase 1 β .

Dans des pathologies comme l'obésité ou le diabète non insulino-dépendant de type 2, il semble qu'un trop grand nombre de récepteurs à l'insuline soit inactivé donc déphosphorylé, cela pourrait être liée à une activité trop importante de la PTPase 1 β ainsi qu'à des facteurs génétiques et environnementaux. Cliniquement on observe une insulino-résistance, qui se manifeste progressivement par : Un défaut de la consommation du glucose à concentration normale en insuline, Une baisse de la stimulation de la synthèse de glycogène au niveau du muscle et l'activité du glycogène synthétase est défectueuse.

Il a été révélé que les composés (poly-phénoliques) de la cannelle inhibent la PTPase 1 β et active la PI 3' kinase, ce qui permet de maintenir le récepteur de l'insuline activé au niveau des tissus utilisateurs de glucose (**Imparl-radosevich *et al.*, 1998 ; Qin *et al.*, 2003**). Ils stimulent la synthèse du glycogène à un taux similaire à celui de l'insuline et agit également en synergie (**Jarvill-Taylor *et al.*, 2001**).

Par la suite, l'effet antidiabétique de la cannelle a été étudiée intensivement par de nombreux chercheurs (**Anderson *et al.*, 2004; Chase et McQueen, 2007; Pham *et al.*, 2007; Shen *et al.*, 2010**). Ils ont généralement constaté que la cannelle améliore la résistance à l'insuline et le métabolisme du glucose *in vitro* et *in vivo* (**Talpur *et al.*, 2005 ; Roffey *et al.*, 2006 ; Subash *et al.*, 2007; Cao *et al.*, 2007; Lee, 2011**). Parmi les composants de la cannelle, le cinnamaldéhyde diminue de manière significative et dose-dépendante la concentration plasmatique de glucose des rats rendus diabétiques par la streptozotocine (**Subash, 2007**). **Shen et al. (2010)** ont rapporté que les extraits de cannelle favorisent le transport du glucose par le transporteur GLUT 4 dans le tissu adipeux et les muscles. Des études de recherche

clinique soutiennent les effets positifs de la cannelle sur le diabète sucré de types 1 et 2 (**Mang et al., 2006; Suppakitiporn et Kanpaksi, 2006 ; Altschuler, 2007; Blevins et al., 2007**).

Ainsi, la cannelle pourrait jouer un rôle intéressant pour réduire les facteurs de risques associés au diabète et aux maladies cardiovasculaires. Il pourrait être utile d'envisager une introduction plus fréquente et régulière dans notre alimentation.

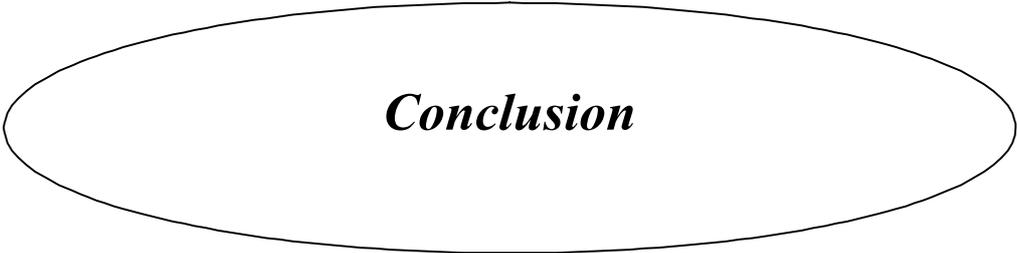
Activité antioxydante : Le stress oxydatif se produit naturellement à la suite du métabolisme aérobie. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'azotes (RNS) causent de graves dommages au matériel génétique, aux organites et par conséquent aux cellules (**Sihoglu Tepe et Ozaslan, 2020**).

Il existe des preuves scientifiques solides que l'augmentation de la quantités de ces radicaux sont liées au cancer, aux maladies cardiovasculaires et maladies neurologiques (**Araújo et al., 2016**). Ces dernières années, les scientifiques ont commencé à se concentrer sur la consommation de produits végétaux afin de réduire le stress oxydatif pour aider le mécanisme de défense antioxydant de l'organisme (**Sharma et al., 2012**). Les polyphénols, qui sont fréquemment dans les légumes, les fruits, les épices et les céréales, jouent un rôle important dans l'élimination des composés réactifs toxiques (**Kandi et Charles, 2018 ; Sridhar et Charles, 2019**).

Les extraits d'écorce de cannelle préparés avec de l'eau et de l'alcool ainsi que son huile essentielle ont été testés dans deux systèmes in vitro différents, à savoir la nitration induite par le peroxyde d'azote et la peroxydation lipidique. L'huile essentielle et son composant eugénol présentent tous deux une activité antioxydante dans ces systèmes (**Shobana et Naidu 2000; Dragland et al., 2003; Chericoni et al., 2005**). Les écorces de cannelle de *C. zeylanicum*, *C. cassia* ou d'autres espèces de cannelle auraient des activités antioxydantes et d'élimination des radicaux libres, dont certaines ont été mesurées en utilisant la 1,1-diphényl-2-picrylhydrazine (DPPH) **Shobana et Naidu, 2000; Dragland et al., 2003**).

L'activité antioxydante de *C. zeylanicum* a été rapportée précédemment plusieurs fois (**Tulini et al., 2017 ; Abeysekera et al., 2019; El Amrani et al., 2019; Moreno et al., 2019**). Dans

ces études, les chercheurs ont rapporté que les différentes parties et extraits de *C. zeylanicum* avaient une activité de nettoyage radical. De plus, l'écorce aqueuse extrait de *C. zeylanicum* a également été étudié in vivo sur des souris Balb / c et une augmentation significative de la capacité antioxydante a été observée (**Hussain *et al.*, 2019**).



Conclusion

Conclusion

Le plomb se produit naturellement dans l'environnement. Cependant, la plupart des niveaux élevés proviennent des activités humaines. Le plomb n'a aucun rôle biologique bénéfique détectable, mais au contraire son effet néfaste sur les dysfonctionnements physiologiques, biochimiques et comportementaux a été documenté chez l'animal et l'homme par plusieurs chercheurs.

Le plomb modifie la biologie de la cellule en perturbant de nombreuses voies métaboliques, il inhibe les enzymes de la biosynthèse de l'hème, catalyse des réactions de peroxydation des lipides et interfère avec les processus médiés par le calcium au niveau membranaire et cytosolique. Le plomb peut ainsi altérer certains mécanismes neurobiologiques jouant un rôle essentiel dans le développement cérébral. Les sels de plomb induisent une diminution de la fertilité, une fœto létalité et une tératogénicité chez de nombreuses espèces. Le mécanisme du stress oxydatif induit par le plomb implique un déséquilibre entre la génération et l'élimination des ROS (espèces réactives de l'oxygène) dans les tissus et les composants cellulaires causant des dommages aux membranes, à l'ADN et aux protéines.

Les chercheurs en phytothérapie ont manifesté un intérêt accru pour l'utilisation de plantes médicinales ayant une activité antioxydante pour la protection contre la toxicité des métaux lourds.

De tout temps, la cannelle fut employée à des fins thérapeutiques: déjà dans l'antiquité, la cannelle était utilisée pour ses propriétés digestives. Aujourd'hui, des études élargissent le champ d'action de la cannelle dans des domaines tels que l'inflammation, l'infection, le diabète, le cholestérol, la cancérologie et pouvoir antioxydant.

L'abondance de cette ressource laisse espérer qu'elle pourrait devenir un fournisseur de nouvelles molécules actives et être appréciée, enfin, pour d'autres critères que sa saveur et son odeur.

En guise de perspective, on espère concrétiser cette étude sur terrain afin d'approfondir nos connaissances. il serait intéressant de réaliser des testes de comportements, une batterie d'analyse toxicologiques, biochimiques et histologiques pour confirmer l'effet dévastateur du plomb et bénéfique voir protecteur de la cannelle sur les différents systèmes biologiques, on souhaite comparer le potentiel thérapeutique de la cannelle avec une autre plante cultivé en Algérie.

Références bibliographiques

A

Abeysekera WPKM., Arachchige SPG., Abeysekera WKSM., Ratnasooriya WD., Medawatta HMUI. Antioxidant and glycemic regulatory properties potential of different maturity stages of leaf of ceylon cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* blume) in vitro. *Evidence Based Complementary and Alternative* 2019 ; 26 : 93795.

Abraham SK., Singh SP., Kesavan PC. In vivo antigenotoxic effects of dietary agents and beverages co-administered with urethane: assessment of the role of glutathione S-transferase activity. *Mutation Research* 1998 ; 413 : 103-110.

Adjélé W., Leyli S. Les radicaux libres : une question d'équilibre. Mémoire de master Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines DESS IST 2003 ; 8, 9, 12, 13 p.

Adli DEH. Effets prophylactique de l'administration d'un extrait de *Syzygium aromaticum* (Clou de girofle) chez les rats wistar en croissance intoxiqués au plomb et au manganèse. Etude biochimique, histologique et neurocomportementale. Thèse de doctorat en Biochimie. Université d'Oran 2015, 26, 32, 35, 170p.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Lead. (Draft for Public Comment). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service 1999, 640p.

Ainane T., Khammour F., Merghoub N., Elabboubi M., Charaf S., Ainane A., Elkouali M., Talbi M., Abba H., Cherroud S. Cosmetic bio-product based on cinnamon essential oil "Cinnamomum verum" for the treatment of mycoses: preparation, chemical analysis and antimicrobial activity. *MOJ Toxicology* 2019 ; 5(1) : 5-8.

Ait Hamadouche N., Nesrine S., Abdelkeder A. Lead toxicity and the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Notuéea Scientia Biologicae* 2013 ; 5(1) : 1-6.

Alexander BH., Checkoway H., Van netten C., Muller CH., EwersTG., Kaufman JD., Muller BA., Vaughan TL., Faustman EM. Semen quality of men employed at a lead smelter. *Occupational and environmental medicine* 1996 ; 53 (6) :411-416.

Allouche L. Effet de l'intoxication chronique au plomb à faibles concentrations sur la qualité du sperme, les hormones gonadotrophines et la testostérone chez le rat. Etude biochimique. Thèse de doctorat en sciences biologique. Université Ferhat Abbas – Sétif, 2009.

Altschuler JA., Casella SJ., MacKenzie TA., Curtis KM. The effect of cinnamon on A1C among adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 813-816.

Amdur MO., Doull J., Klassen CD. Lead, In Castarett and Doull's Toxicology, Mc Graw-hill, 5 éd., New York, 1996.

Anderson RA., Broadhurst CL., Polansky MM., Schmidt WF., Khan A., Flanagan VP., Schoene NW., Graves DJ. Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2004 ; 52 :65-70.

Anjum MR., Sainath SB., Suneetha Y., Reddy PS. Lead acetate induced reproductive and paternal mediated developmental toxicity in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2011 ; 74(4) : 793-799.

Aouacheri O., Saka S. Cytoprotective effects of zingiber officinale against the oxidative stress induced by lead acetate toxicity in rats. *Phytothérapie* 2020 ; 221 : 1-9

Aouadhi S. Atlas des risques de la phytothérapie traditionnelle étude de 57 plantes recommandées par les herboristes. Mémoire de Master en Toxicologie. Faculté de Médecine Tunis 2010, 191p.

Araújo RFFD., Martins DBG., Borba MACSM. 2016. Oxidative stress and disease. In: Morales-Gonzalez, J.A., Morales-Gonzalez, A., Madrigal-Santillan, E.O. (Eds.), A Master Regulator of Oxidative Stress–The Transcription Factor Nrf2 Rijeka. InTech (Ch. 10).

Arange J. Rôle antioxydant et anti-apoptotique des brassinostéroïdes, une nouvelle stratégie de neuroprotection ? Thèse de doctorat. Université du Québec Trois-Rivières, 2010.

Atli GA., Alptekin O., Tuke S., Canli M. Response of catalase activity to Ag , Cd , Cr , Cu and Zn in five tissues of freshwater fish *Oreochromis niloticus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* 2006 ; 143 : 218-224.

Auclair A., Drouin C., Cotecchia C. 5-HT and α 1b-adrenergic receptors entirely mediate dopamine release, locomotor response and behavioural sensitization to opiates and psychostimulants. *European Journal of Neuroscience* 2004 ; 20 : 3037-3084.

Azumi S., Tanamoto K. Anti-endotoxin properties of a Cinnamon bark-derived compound and its effects on the endotoxin shock model. *Journal of Endotoxin Research* 1999 ; 5 : 109-117.

B

Babior BM., Lambeth JD., Nauseef W. The neutrophil NADPH Oxidase. *Archives Biochemistry Biophysics* 2002 ; 397 : 342-344.

Bailly C., Declercq C., Fabres B., Frery N., Girard I., Ledrans M., Peignier P., Rouge M., Roussel C., Schmitt M. Dépistage du saturnisme infantile autour des sources industrielles de plomb. Ministère de l'emploi et de la solidarité, 2001.

Barbier C. L'huile essentielle de cannelle de Ceylan (*Cinnamomum zeylanicum*). Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Picardie Jules Verne : Amiens France, 2014, 83,54p.

Beliles RP. The metals, Patthy's Industrial Hygiene and Toxicology, IIC, John Wiley and sons, 4 éd., New York, 1994, 2065-2087p.

Berlette BS., Stadtman ER. Protein oxidation in aging disease, and oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry* 1997 ; 272 : 20313-20316.

Berrahal AA., Nehdi A., Hajjaji N., Gharbi N., El-Fazâa S. Antioxidant enzymes activities and bilirubin level in adult rat treated with lead. *Comptes Rendus Biologies* 2007; 330: 581-588.

Berrio LF., Polamsky MM., Anderson RA. Insulin activity : stimulatory effects of cinnamon and brewer's yeast as influenced by albumin. *Hormone Research* 1992 ; 37 : 225-229.

Bismuth C., Baud F., Conso F., Dally S., Fréjaville J.-P., Garnier R., Jaeger A. Toxicologie clinique. Flammarion Médecine-Sciences, 5^{ème} édition 2000.

Betharia S., Maher TJ. Neurobehavioral effects of lead and manganese individually and in combination in developmentally exposed rats. *Neurotoxicology* 2012 ; 33 : 1117-1127.

Bettaiya R., Yallapraoada PR, Hall E, Rajanna S. In vitro effect of lead on Ca²⁺-ATPase in synaptic plasma membranes and microsomes of rat cerebral cortex and cerebellum. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 1996 ;33 : 157-162.

Blevins SM., Leyva MJ., Brown J., Wright J., Scofield RH., Aston CE. Effect of cinnamon on glucose and lipid levels in non insulin-dependent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2236-2237.

Bonnard N., Falcy M., Hesbert A., Jargot D., Pilière F., Schneider O., Serre P. Plomb et composés minéraux. Fiche toxicologique établie par les services techniques et médicaux de l'Institut national de recherche et de sécurité, Ed 2006. En ligne: http://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX_59-2/FicheTox_59.pdf

Bradbury Mwb., Deane R. Permeability of the blood-brain barrier to lead. *Neurotoxicology* 1993 ; 14: 131-136.

Bress WC., Bidanset JH. Percutaneous vivo and in vitro absorption of lead. *Veterinary and human toxicology* 1991;33(3) :212-214.

Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4^e ed.). Lavoisier-Tec & Doc collection : France 2009, 1292p.

Bureau L. Actualites en phytothérapie, Phytothérapie volume 8, issue 3, 2010, p. 204-209.

Busselbero D., Michael D., Platt B. Pb⁺ reduces voltage and N-methyl-D-aspartate (NMDA)-activated calcium channel currents. *Cellular and Molecular Neurobiology* 1994 ;14: 711-722.

C

Cao H., Polansky MM., Anderson RA. Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2007 ; 459 : 214-222.

Carlson JG., Evans RW. A broad view of brain injury rehabilitation. Community integrated network of excellence. *Journal of Insurance Medicine* 1991; 23(3):189-191.

Carmouche JJ., Puzas JE., Zhang X., Tiyapatanaputi P., Cory-Slechta DA., Gelein R., Zuscik M., Rosier RN., Boyce BF., O'Keefe RJ., Schwarz EM. Lead exposure inhibits fracture healing and is associated with increased chondrogenesis, delay in cartilage mineralization, and a decrease in osteoprogenitor frequency. *Environmental Health Perspectives* 2005 ; 113(6) : 749-755.

Cash T., Pan Y., Simon MC. Reactive oxygen species and cellular oxygen sensing. *Free Radical Biology and Medicine* 2007 ; 43 : 1219-1225.

Chanel O., Dollfus C., Haguenoer J-M., Hartemann P., Huel G., Larroque B., Lison D., Marret S., Pinon-Lataillade G., Prémont J. Plomb dans l'environnement : quels risques pour la santé ? Rapport de recherche. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). 1999, 451 p.

Chase CK., McQueen CE. Cinnamon in diabetes mellitus. *American Journal of Health System Pharmacy* 2007 ; 64 :1033-1035.

Chen P., Sun J., Ford P. Differentiation of the four major species of cinnamons (*C. burmannii*, *C. verum*, *C. cassia*, and *C. loureiroi*) using a flow injection mass spectrometric (FIMS) fingerprinting method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2014 ; 62(12) : 2516-2521.

Chericoni S., Prieto JM., Iacopini P., Cioni P., Morelli I. In vitro activity of the essential oil of *Cinnamomum zeylanicum* and eugenol in peroxy-nitrite-induced oxidative processes. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 2005 ; 53 : 4762- 4765.

Chichovska M., Anguelov A. Study of the influence of L.lysine and zinc administration during exposure to lead and ethanol in rats. *Veterinarski Arjuv* 2006 ; 76 : 65-73.

Collard J. Stress oxydant, système de défenses, 2019. En ligne : www.synlab.be.

D

Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair and replacement systems. *IUBMB Life* 2000 ; 50 : 279-289.

Dashti-R MH., Morshedi A. The effects of *Syzygium aromaticum* (clove) on learning and memory in mice. *Asian Journal of Traditional Medicines* 2009 ; 4 :4.

Dean RT., Fu S., Stocker R., Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochemical Journal* 1997; 324 : 1-18.

Dechambre A. Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales. Ed Masson-paris, 1876 p. 164 – 177.

Delattre J., Beaudoux JL., Bonnefont-Rousselot D. Radicaux libres et stress oxydant. *Aspects biologiques et pathologiques*. TEC & DOC - Lavoisier éditions médicales internationales : Paris, 2005.

Derabla Cherifa.,Zamouche Amel. Etude de l'activité antibactérienne des extraits alcooliques d'ail (*Allium sativum*) et de cannelle (*Cinnamomum zeylanicum*). du diplôme de Master Qualité des produits et Sécurité Alimentaire. Université 8 Mai 1945 Guelma ,2016 : 27.

Derache R. Toxicologie et sécurité des aliments. Collection Tec & Doc Paris 1989, 159-172.

Derelanko MJ., Auletta CS. Handbook of toxicology. 3^e ed, CRC Press, 2014 ; 1022p.

Direct J., Thacker E. The Cinnamon Book. James Direct, Incorporated : Etats unis 2012, 204p.

Disalvo M., Baker P., Baker P. Ceylon Cinnamon: And It's Life Changing Benefits CreateSpace Independent Scotts Valley, Californie (États-Unis) 2016, 40p.

Djebli N., Slimani M., Aoues A. Effect of lead exposure on dopaminergic transmission in the rat brain. *Toxicology* 2004 ; 207 : 363-368.

Domínguez Salinas E. Etat des lieux de la filière de la cannelle à Mayotte : caractérisation et propositions pour son développement. Direction de l'agriculture et de forêt, Mémoire du Master Foresterie Rurale et tropicale. Ecole national de génie rural, des eaux et des forêts 2003, page 21.

Dragland S., Senoo H., Wake K., Holte K., Blomhoff R. Several culinary and medicinal herbs are important sources of dietary antioxidants. *The Journal of Nutrition* 2003 ; 133 : 1286-1290.

Dumont D., Letienne F. Intoxication par le plomb. *La Revue du Praticien* 1994 ; 44(4) : 557-563.

E

Edet F. La cannelle de Ceylan et ses activités biologiques. Thèse de doctorat. Université Joseph Fourier, Faculté de pharmacie de Grenoble 2004, 157p.

El Amrani, S., Lalami, A.E., Zoubi, Y.E., El Moukhafi, K., Bouslmati, R. Evaluation of antibacterial and antioxidant effects of cinnamon and clove essential oils from Madagascar. *Materials Today-Proceedings* 2019 ; 13 : 762-770.

Elgawish R.A.R., Abdelrazek H.M.A. Effects of lead acetate on testicular function and caspase-3 expression with respect to the protective effect of cinnamon in albino rats, *Toxicology Reports* 2014 : 1-27.

Escribano A., Revilla M., Hernandez ER., Seco C. Effect of lead on bone development and bone mass : a morphometric, densitometric, and histomorphometric study in growing rats. *Calcified Tissue International* 1997 ; 60(2) : 200-203.

F

Falcy M., Hesbert A., Jargot d., Protois JC., Reynier m., Schneider O., Serre p. Plomb et composés minéraux. Fiche toxicologique n°59 note établie par les services techniques et médicaux de l'Inrs institut national de l'environnement industriel et des risques plomb et dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques 2003.

Fang YZ., Yang S., Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002 ; 18 : 872-879.

Favier A. Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. Mécanismes biochimiques. *L'actualité Chimique* 2003 : 108-115.

Favier A. Oxidative stress in human disease. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2006 ; 64(6) : 390-396.

Fowler BA et Du Val G. Effects of lead on the kidney : Roles of high-affinity lead binding proteins. *Environmental Health Perspectives* 1991 ; 91 : 77-80.

Fowler BA., Kimmel CA., Woods JS. Chronic low-level lead toxicity in the rat :III. An integrated assessment of long-term toxicity with special reference to the kidney. *Toxicology and applied pharmacology* 1980 ; 56(1) : 59-77.

Fowler BA., Whittaker MH., Lipsky M., Wang G., Chen XW. Oxidative stress induced by lead, cadmium and arsenic mixtures: 30-days, 90-days, and 180-days drinking water studies in rats: an overview. *Biometals* 2004 ; 17 :567-568.

G

Garnier R. Toxicité du plomb et de ses dérivés. *EMC-Toxicologie Pathologie* 2005 ; 2(2) : 67-88.

Garnier R. effets associés aux plombémies faibles. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. *EMC-Toxicologie Pathologie* 2014; 2: 67-88.

Garnier R. Toxicité du plomb et de ses dérivés. *EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement* 2015 ; 10 (2) : 1-13.

Gautam AK., Agarwal K., Shah B.,Kumar S., Saiyed HN. Lead induced spermatocy in mouse and MPG treatment. *Environmental Biology* 2001 ; 22(4) : 287-291.

Gharbi S., Zeghib K. L'effet de *Aquilaria malaccensis* et *Aristolochia longa* sur la toxicité de plomb chez les rattes Wistar. Etude biochimique, Mémoire de Master Académique en Sciences Biologiques. Université Echahid Hamma Lakhdar -EL OUED, 2016.

Gião MS., Pastana D., Faria A., Guimarães JT., Pintado ME., Calhau C., Azevedo I., Malcata FX. Effects of extracts of selected medicinal plants upon hepatic oxidative stress. *Journal of Medicinal Food* 2010 ; 13(1) : 131-136.

Gidlow DA. Lead toxicity. *Occupational Medecine* 2004 ; 54 : 76-81.

Goetz P., Guedira K. Introduction à la phytothérapie anti-infectieuse. In : Phyto-Aromathérapie des Maladies Infectieuses. Matière Médicale et Application. Ed. Springer, Paris 2012.

Goldstein G. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. *Neurotoxicology* 1993 ; 14: 97-102.

Gonzalez Riola J., Hernandez ER., Escribano A., Revilla M., Ca-Seco, Villa LF., Rico H. Effect of lead on bone and cartilage in sexually mature rats : a morphometric and histomorphometry study. *Environmental Research* 1997 ; 74(1) : 91-93.

Grandjean P., Katherine TH. Trace elements as paradigms of developmental neurotoxicants : Lead, methylmercury and arsenic. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2015 ; 31 : 130-134.

Guetteridge JM. Free radicals in disease processes : a complication of cause and consequence. *Free Radical Research* 1993 ; 19 : 141-158.

Guichardant M., Bacot S., Moliere P., Lagarde M. Les biomarqueurs de la peroxydation lipidique. *Oléagineux, corps gras, lipides*. 2006 ; 13(1) : 31-34.

Gurer H., Ercal N. Can antioxydants be beneficial in the treatment of lead poisoning ? *Free Radical Biology and Medicine* 2000 ; 29(10) : 927-945.

H

Haguenoer JM., Declercq C. Les explorations complémentaires selon le seuil. *Santé publique*. 2004 ; 16 : 51-61.

Haguenoer JM., Furon D. Toxicologie et Hygiène Industrielle II. Les dérivés minéraux, 2ème partie. Éd. Technique et Documentation-Paris, 1982. 47-128 p

Halliwell B., Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 4^{ed}. University Press : Oxford, 2007.

Hamilton JD., O'Flaherty EJ. Effects of lead exposure on skeletal development in rats. *Fundamental and Applied Toxicology* 1994 ; 22(4) : 594-604.

Happiette L. Le saturnisme d'hier et d'aujourd'hui. Thèse de doctorat en médecine. Université paris VII Denis Diderot, 2010 : 114p.

Harada M., Ozaki Y. Pharmacological studies on chinese Cinnamon. I. Central effect of cinnamaldehyde. *Yakugaku Zasshi* 1972 ; 92 : 135-140.

Harada M., Yano S. Pharmacological studies on chinese Cinnamon II effects of cinnamaldehyde on the cardiovascular and digestive systems. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1975 ; 23 : 941-947.

Hasanuzzaman M., Nahar K., Rahman A., Inafuku M., Oku H., Fujita M. Exogenous glutathione attenuates lead-induced oxidative stress in wheat by improving antioxidant defense and physiological mechanisms. *Journal of Plant Interactions* 2018 ; 13:203-212.

Herman DS., Geraldine TV. Influence of Minerals on lead-induced alterations in liver function in rats exposed to long term lead exposure. *Journal of Hazardous Materials* 2009 ; 166 : (3) : 1410-1414.

Hocine FM., Gorine MA. Évaluation de l'exposition au plomb et cadmium et impact sur quelques paramètres du statut oxydant/anti oxydant chez les ouvriers exposes aux fumées de soudage. Etude de Toxicologie Industrielle et Environnementale, mémoire de Master Académique en Sciences Biologique. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen 2017, 7,8 p.

Hussain Z., Khan JA., Arshad A., Asif P., Rashid H., Arshad MI. Protective effects of Cinnamomum zeylanicum L. (Darchini) in acetaminophen-induced oxidative stress, hepatotoxicity and nephrotoxicity in mouse model. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2019 ; 109 : 2285-2292.

Huss U., Ringbom T., Perera P., Bohlin L., Vasange M Screening of ubiquitous plant constituents for COX-2 inhibition with a scintillation proximity based assay. *Journal of Natural Products* 2002 ; 65 : 1517-1521.

I

Ibrahim NM., Eweis EA., EL-Beltagi HS., Abdel-Mobdy YE. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albinos rat. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2012 ; 2(1) : 41-46.

Imparl-radosevich J., Deas S., Polansky MM., Baedke DE., Ingebritsen TS. Regulation of PTP-1 and insulin receptor kinase by fractions from cinnamon : implications for Cinnamon regulation of insulin signalling. *Hormone Research* 1998 ; 50 : 177-182.

Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Plomb et ses dérivés inorganiques. Fiche de données toxicologiques et environnementales. INERIS, 2016 (www.ineris.fr/substances/fr/).

Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Plomb et composés minéraux, Fiche toxicologique N°59 2018, 26p.

International Programme on Chemical Safety (IPCS). Environmental health criteria 165. Inorganic lead. Geneva: *World Health Organization* 1995 : 300p.

J

Jacobs DE. Lead. In : Bingham E., Corhssen B. Patty's toxicology. 6th edition. Volume 1. Oxford. John Wiley and Sons 2012 : 381-426.

Jarrar BM., Noory TT. Histological and histochemical alterations in the liver induced by lead chronic toxicity. *Saudi Journal of Biological Sciences* 2012 ; (19) : 203-210.

Jarvill-Taylor KJ., Anderson RA., Graves DJ. Hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of the American College of Nutrition* 2001 ; 20 : 327-336.

Juberg DR., Kleiman CF., Simona CK. Position paper of the American Council on Science and Health : lead and human health. *Ecotoxicology Environmental Safety* 1997 ; 38 : 162-180.

Jung T., Bader N., Grune T. Oxidized proteins: intracellular distribution and recognition by the proteasome. *Archives Biochemistry Biophysics* 2007 ; 462 : 231-237.

Junji A., Anawar H. Mineralogical approach in elucidation of contamination mechanism for toxic trace elements in the environment : Special reference to arsenic contamination in groundwater. *Physics and Chemistry of the Earth* 2013 ; 58(60) :2-12.

K

Kahloula K. Behavioural and neurochemical studies of perinatal lead. *European Journal of Scientific Research* 2009 ; 35(4) : 603-614.

Kahloula K., Slimani M., Dubios M., Bonnet JJ. D-cycloserine enhances spatial learning performances of rats chronically exposed to lead during the developmental period. *African journal of neurological sciences* 2009, 28.

Kandi S., Charles AL. Measurement, correlation, and thermodynamic properties for solubilities of bioactive compound (-)-epicatechin in different pure solvents at 298.15 K to 338.15 K. *Journal of Molecular Liquids* 2018 ; 264 : 269-274.

Kasdallah AG., Mornagui B., Gharbi N., Machghoul S., El-Faza S. Metabolic and endocrine effects of water and/or food deprivation in rats. *Comptes Rendus Biologies* 2005 ; 328 : 463 :470.

Kaul PN., Bhattacharya AK., Rao BRR., Syamasundar KV., Ramesh S., Volatile constituents of essential oils isolated from different parts of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* Blume). *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2003 ; 83(1) : 53-55.

Khalil-Manesh F, Tartaglia-Erler I, Gonick Hc. Experimental model of lead nephropathy. IV. Correlation between renal function changes and hematological indices of lead toxicity. *Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease* 1994 ; 8: 13-19.

Khan R., Khan Z., Shah SH. Cinnamon may reduce glucose, lipid and cholesterol level in type 2 diabetic individuals. *Pakistan Journal of Nutrition* 2010 ; 9(5) : 430-433.

Koh WS., Yoon SY., Kwon BM. Cinnamaldehyde inhibits lymphocyte proliferation and modulates T-cell differentiation. *International Journal of Immunopharmacology* 1998 ; 20 : 643-660.

Kohen R., Nyska A. Oxidation of biological systems : oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology* 2002 ; 30 : 620-650.

Kumar V. The Secret Benefits of Spices and Condiments. Sterling Publishers Pvt. Ltd, 2006. 75 p.

Kumar V., Kalita J., Misra UK., Bora HK. A study of dose response and organ susceptibility of copper toxicity in a rat model. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2014 ; 29 : 269-274.

Kurokawa M., Kumeda CA., Yamamura JL., KamiyamaT., Shiraki K. Antipyretic activity of cinnamyl derivatives and related compound in influenza virus infected mice. *European Journal of Pharmacology* 1998 ; 348 : 45-51.

L

Lacolley P. Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux. *John Libbey Eurotext* : Paris, 2007.

Landrigan Pj., Boffetta P., Apostoli P. The Reproductive Toxicity and Carcinogenicity of Lead : A Critical Review. *American Journal of Industrial Medicine* 2000 ; 38(3): 231-243.

Lauwerys RR. Biological monitoring of exposure to inorganic and organometallic substances, in *Industrial chemical exposure : guidelines for biological monitoring.* *Davis B.A., Ed., Biomedical Publication, New York* 1983, 9.

Lee CW., Hing DH., Han SB. Inhibition of human tumor growth by 2'-hydroxyl- and 2'-benzoxycinnamaldehyde. *Planta Medica* 1999 ; 65 : 263-266.

Lee JS., Jeon SM., Park Em., Huh TL., Kwon OS., Lee MK., Choi MS. Cinnamate supplementation enhances hepatic lipid metabolism and antioxidant defense systems in high cholesterol-fed rats. *Journal of Medicinal food* 2003 ; 3 : 183-191.

Lee T., Dugoua JJ. Nutritional supplements and their effect on glucose control. *Current Diabetes Reports* 2011 ; 11 :142-148.

Lessler M. Lead and lead poisoning from antiquity to modern times. *The Ohio Journal of Science* 1988 ; 3 : 78-84.

Loikkanen J., Naarala J., Vahakangas Kh., Savolainen K. Glutamate increases toxicity of inorganic lead in GT1-7 neurones : partial protection induced by flunarizine. *Archives toxicology* 2003 ; 77 (12) : 663-671.

Lombardi ME., Ladman BS., Alphin RL., Benson ER. Inactivation of avian influenza virus using common detergents and chemicals. *Avian diseases* 2008 ; 52 :118-123.

Lynck VM, Silva AL, Figueiro M.Inhaled linalool-induced sedation in mice, *Phytomedicine*, volume 16, issue 4,2009, p. 303-307.

M

Magder S. Reactive oxygen species: Toxic molecules or spark of life? *Critical Care Medicine Journal* 2006 ; 10 : 208-216.

Mang B., Wolters M., Schmitt B., Kelb K., Lichtinghagen R., Stichtenoth DO., Hahn A. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *European Journal of Clinical Investigation* 2006 ; 36 : 340-344.

Martínez-Cayuela M. Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie* 1995 ; 77(3) :147-161.

Masso EL., Corredor L., Antonio MT. Oxidative damage in liver after perinatal intoxication with lead and/or cadmium. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2007 ; 21, 210- 216.

Mates JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology* 2000 ; 153 : 83-104.

Maughana S., Foyer CH. Engineering and genetic approaches to modulating the glutathione network in plants. *Physiologia Plantarum* 2006 ; 126: 382-397.

Medagama AB. The glycaemic outcomes of Cinnamon, a review of the experimental evidence and clinical trials. *Nutrition Journal* 2015 ; 14(1) : 108.

Mercan MD. Le stress oxydatif. Unilabs A.R.L., Lausanne2010, pp 3-15.

Migdal C, Serres M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/Sciences*, 2011 ; 27 : 405-412.

Missoun F. Impact d'une intoxication au plomb au niveau hépatique, rénal et cérébral chez le rat wistar jeune et adulte « étude histologique, biochimie et neurocomportementale ». Thèse de doctorat en Biochimie Appliquée. Université d'Oran, 2012.172p.

Moore MR., Meredith PA., Watson WS., Sumner DJ., Taylor MK., Goldberg A. The percutaneous absorption of lead-203 in humans from cosmetic preparations containing lead acetate, as assessed by whole-body counting and other techniques. *Food Cosmetic Toxicology* 1980 ; 18 : 399-405.

Moreno EKG., Thomaz DV., Machado FB., Leite KCS., Rodrigues ESB., Fernandes MA., Carvalho MF., de Oliveira MT., Caetano MP., Peixoto, C.E.D., Isecke, B.G., Gil, E.D., de Macedo, I.Y.L. Antioxidant study and electroanalytical investigation of selected herbal samples used in folk medicine. *International Journal of Electrochemical Science* 2019 ; 14 : 838-847.

Mortureux M. Expositions au plomb: effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/ Janvier. Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail. (Ed.) Vol. (9). 2013.

Mostafalou S., Baeri M., Bahadar H., Soltany-Rezaee-Rad M., Gholami M., Abdollahi M. Molecular mechanisms involved in lead induced disruption of hepatic and pancreatic glucose metabolism. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2015 ; 39 :16-26.

Murphy MP., Packer MA., Scarlett JL., Martin SW. Peroxynitrite: a biologically significant oxidant. *General Pharmacology* 1998 ; 31 : 179-186.

Mylorie AA., Collins H., Umbles C., Kyle J. Erythrocyte super-oxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2001 ; 82 : 512-520.

N

Nabavi SF., Di Lorenzo A., Izadi M., Sobarzo-Sánchez E., Daglia M., Nabavi SM. Antibacterial Effects of Cinnamon: From Farm to Food, Cosmetic and Pharmaceutical Industries. *Nutrients* 2015 ; 7(9) : 7729-7748.

Nanan A., Riham M Effect of lead toxicity on cytogenicity, biochemical constituents and tissue residue with protective role of activated charcoal and casein in male rats. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* 2012 ; 6(7) : 497 :509.

Nishida S., Kikuichi S., Yoshioka S., Tsubaki M., Fujii Y., Matsuda H., Kubo M., Irimajiri K. Induction of apoptosis in HL-60 cells treated with medicinal herbs. *The American Journal of Chinese Medicine* 2003 ; 31 :551-562.

Nordberg GF., Fowler B., Noordberg M. Handbook on the toxicology of metals. Fourth Edition-Acadimic Press, 2015 : 369 P.

Noriega GO., Tomaro ML., Del Battle AM. Bilirubin is highly effective in preventing in vivo delta-aminolevulinic acid- induced oxidative cell damage. *Biochemica et Biophysica Acta* 2003 ; 1638 (2) : 173-178.

O

Oostenbrug GS., Mensink RP., Hardeman MR., De Vries T., Brouns F., Hornstra G.

Exercise performance, red blood cell deformability, and lipid peroxidation : effects of fish oil and vitamin E. *Journal of Applied Physio* 1997 ; 83 : 746-752.

Orloff KG., Mistry K., Charp P., Metcalf S., Marino R., Shelly T., Melaro E., Donohoe AM., Jones RL. Human exposure to lead in groundwater. *Environmental Research* 2004 ; 94 :319-326.

Oualdali O. L'étude de l'effet des pectines de carottes sur les marqueurs hématologique, hépatique, et rénales d'intoxication au plomb chez le rat wistar. Thèse de doctorat en biochimie, Faculté des sciences. Université d'Oran 2012.

P

Pacchioni I. Aromatherapia tout sur les huiles essentielle, éditions aroma therapy, 2011. 146p.

Patra RC., Swarup D., Dwivedi SK. Antioxidant effects of a-tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stress to the liver, kidney and brain in rats. *Toxicology* 2001 ; 162 : 81-8.

Patrick GW., Anderson WJ., Brophy P. Dendritic alterations of cortical pyramidal neurons in postnatally lead-exposed kittens : a Golgi-Cox study. *Dev Neurosci* 1995 ; 17 : 219-229.

Pham AQ., Kourlas H., Pham DQ. Cinnamon supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2007 ; 27 :595-599.

Pezerat H. Additif au mémoire d'avril sur le projet d'une nouvelle rédaction. *La revue de Médecine Interne* 2006 ; 5 : 1-4.

Pincemail J., Degrune F., Voussure S., Malherbe C., Paquot N., Defraigne JO. Effet d'une alimentation riche en fruits et légumes sur les taux plasmatiques en antioxydants et des marqueurs des dommages oxydatifs. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2007 ; (21)2 : 66-75.

Q

Qin B., Nagasaki M., Ren M., Bajotto G., Oshida Y., Sato Y. Cinnamon extract (traditional herb) potentiates in vivo insulin-regulated glucose utilisation via enhancing insulin signalling in rats. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2003 ; 62 : 139-148.

Quintanar-Escorza MA., Gonzalez-Martinez MT., Navarro L., Maldonado M., Arévalo B., Calderon-salinas JV. Intracellular free calcium concentration and calcium transport in human erythrocyte of lead exposure workers. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2007 ; 220 : 1-8.

R

Rafehi H., Ververis K., Karagiannis TC. Controversies surrounding the clinical potential of cinnamon for the management of diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012 ; 14(6), 493- 499.

Ramirez-cervante B., Embree JW., Hine CH., Nelson KW., Varner MO., Putnam RD. Health assessment of employers with different body burden of lead. *Journal of Occupational Medicine* 1978 ; 20(8) : 610-617.

Rao KV., Norenberg MD. Manganese Induces The Mitochondrial Permeability Transition In Cultured Astrocytes. *Journal Of Biological Chemistry* 2004 ; 279 : 32333-32338.

Ratnam VD., Ankola DD., Baradwaj V., Sahana DK., Ravi Kumar MNV. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *Journal Control Release* 2006 ; 20;113(3):189-207.

Reddy YA., Chalamaiah M., Ramesh B., Balaji G., Indira P. Ameliorating activity of ginger (*Zingiber officinale*) extract against lead induced renal toxicity in male rats. *Journal of Food Science and Technology* 2014 ; 51: 908-14.

Ronis MJ. Reproductive toxicity and growth effects in rats exposed to lead at different periods during development. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1996 ; 136 : 361-371.

Roffey B., Atwal A., Kubow S., Cinnamon water extracts increase glucose uptake but inhibit adiponectin secretion in 3T3-L1 adipose cells. *Molecular Nutrition and Food Research* 2006 ;50 :739-745.

Royer I. Le magnésium. Apports réels et recommandés. *Objectif nutrition* N°51, 2009 : 1-4.

S

Saka S., Bahi A., Aouacheri W. L'effet du stress oxydant induit par l'acétate de plomb sur le système enzymatique du glutathion chez les rats. *Annales de Toxicologie Analytique* 2011 ; 23(3) : 139-145.

Sandhir R., Gill Kd. Effect of lead on lipide peroxidation in liver of rats. *Biological trace element research* 1995 ;48 :91-97.

Sato Y., Tsukanmamoto. Effects of nitric oxide stimulation on the brain. *Drugs Today* 2000 ; 36 : 38-92.

Schanne FA., Long GJ., Rosen JF. Lead induced rise in intracellular free calcium is mediated through activation of protein kinase C in osteoblastic bone cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 1997 ; 1360: 247-254

Schneider JS., Mettil W., Anderson DW. Differential effect of postnatal lead exposure on gene expression in the hippocampus and frontal cortex. *Journal of Molecular Neuroscience* 2012 ; 47 : 76-88.

Schoene NW., Kelly MA., Polansky MM., Anderson RA. Water-soluble polymeric polyphenols from cinnamon inhibit proliferation and alter cell cycle distribution patterns of hematologic tumor cell lines. *Cancer Letters* 2005 ; 230 :134-140.

- Schwartz BS., Lee BK., Lee GS., Stewart WF., Simon D., Kelsey K., Todd AC.** Associations of blood lead, dimercaptosuccinic acid-chelatable lead and tibial lead with polymorphisms in the vitamin D receptor and delta-aminolaevulinic acid dehydratase genes. *Environmental Health Perspectives* 2000 ; 108 : 949-954.
- Seddik L., Bah TM., Aoues A., Slimani M., Benderdour M.** Elucidation of mechanisms underlying the protective effects of olive leaf extract against lead-induced neurotoxicity in Wistar rats. *Journal of Toxicological Sciences* 2011 ; 36 : 797-809.
- Shagauo RB., Davidson AM.** The effect of *Cinnamomum zeylanicum* on histological structure of testis in rats. *Endocrinology* 2006 ; 63 : 241-252.
- Shamsi-Baghdan H., Sharifian A., Esmaeili S., Minaei B.** Hepatoprotective herbs, avicenna viewpoint. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2014 ; 16(1) : 123-132.
- Sharma P., Jha A.B., Dubey R.S., Pessarakli M.** Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *J. Bot.*, 2012 ; 21 : 7037.
- Sharma S., Shrivastava S., Shukla S.** Reversal of lead-induced toxicity due to the effect of antioxidants. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* 2013 ; 32 : 177-187.
- Shen Y., Fukushima M., Ito Y., Muraki E., Hosono T., Seki T., Ariga T.** Verification of antidiabetic effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) using insulin-uncontrolled type 1 diabetic rats and cultured adipocytes. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 2010 ; 74 : 2418-2425.
- Shen Y., Jia LN., Honma N., Hosono T., Ariga T., Seki T.** Beneficial effects of cinnamon on the metabolic syndrome, inflammation, and pain, and mechanisms underlying these effects - A review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 2012 ; 2 : 27-32.
- Shobana S., Naidu KA.** Antioxidant activity of selected Indian spices. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000 ; 62 : 107- 110.
- Sihoglu Tepe A., Ozaslan M.** Anti-Alzheimer, anti-diabetic, skin-whitening, and antioxidant activities of the essential oil of *Cinnamomum zeylanicum*. *Industrial Crops and Products* 2020 ; 145 : 112069.
- Simons TJ.** Lead-calcium interactions in cellular lead toxicity. *Neurotoxicology* 1993 ; 14: 77-86
- Sies H., Brigelius R., Akarboom TPM.** Intrahepatic glutathione status. In: Larsson A (coordinator). Functions of glutathione: biochemical, physiological, toxicological and chemical aspects. New York: Raven Press, 1983 : 51-65.
- Sixel-Dietrich F., Doss M., Pfeil CH., Solcher H.** Acute lead intoxication due to intravenous injection. *Human Toxicology* 1985;4:301-9.
- Slimani M., Bensahla Talet A., Boutiba Z.** Effet du lindane sur le fonctionnement hépatique et cérébral chez le rat. *Maghreb médical* 1997 ; 319 : 50-53

Smith DM., Mielke HW., Heneghan JB. Subchronic lead feeding study in male rats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 2008 ; 55(3) : 518-528.

Sorg O. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality. *Comptes Rendus Biologies* 2004 ; 327 : 649-662.

Sridhar K., Charles AL. In vitro antioxidant activity of Kyoho grape extracts in DPPH and ABTS assays: estimation methods for EC using advanced statistical programs. *Food Chemistry* 2019 ; 275 : 41-49.

Subash Babu P., Prabuseenivasan S., Ignacimuthu S. Cinnamaldehyde-a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine* 2007 ; 14 : 15-22.

Suppapitiporn S., Kanpaksi N. The effect of cinnamon cassia powder in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2006 ; 89 : S200-205.

T

Taleb Narsis S. Contribution à l'étude d'impact de l'exploitation du gisement ferrifère de la mine de l'Ouenza sur l'environnement. Mémoire de magistère : pollution des écosystèmes ; diagnostique et procédés de traitement. Annaba : Université Badji Mokhtar, 90p.

Talpur N., Echard B., Ingram C., Bagchi D., Preuss H. Effects of a novel formulation of essential oils on glucose-insulin metabolism in diabetic and hypertensive rats: a pilot study. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2005 ;7 : 193-199.

Terada LS., Willingham IR., Rosandich ME., Leff JA., Kindt GW., Repine JE. Generation of superoxide anion by brain endothelial cell xanthine oxidase. *Journal of Cellular Physiology* 1991 ; 148(2) : 191-196.

Thylambal R., Saroja PM. Therapeutic efficacy of lipoic acid in combination with dimercaptosuccinic acid against lead-induced renal tubular defects and on isolated brush-border enzyme activities. *Chemistry and Biology* 2004 ; 147 : 259.

Titton M., Thos A-L., Albouy J., Ségovia-Kueny S., Coly J., Nicolas C., Harry P., Lagarce F., Jeannel D., Devin E., Delhommelle A., Motti G., Precausta D., Pechard F., Chatelin S. Le saturnisme intoxication par le plomb. Agence Régionale de Santé du Centre. Ed. 2010.

Todorovic T., Vujanovic D., Dozic I., Petkovic-Curcin A. Calcium and magnesium content in hard tissues of rats under condition of subchronic lead intoxication. *Magnesium Research* 2008 ; 21(1) : 43-50.

Toppi DS., Gabbrieli R. Response to cadmium in higher plants. *Environmental and Experimental Botany* 1999 ; 41 : 105-130.

Traore S. Relationship between stress, eating behavior, and obesity *Nutrition* 2007 ; 23(11) :887-894.

Tulini FL., Souza VB., Thomazini M., Silva MP., Massarioli AP., Alencar SM., Pallone EMJA., Genovese MI., Favaro-Trindade CS. Evaluation of the release profile, stability and antioxidant activity of a proanthocyanidin-rich cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) extract

co- encapsulated with alpha-tocopherol by spray chilling. *Food Research International* 2017 ; 95 :117-124.

Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *The journal of physiology* 2003 ; 552 : 335-344.

Turcot J., Deshaies P., Létourneau O., Bach Q., Malo S., Giroux D., Lefebvre C., Provençal F., Simard H., Bergeron S., Lepage D., Gauthier D., Tremblay L. Guide de prévention « l'exposition au plomb ». Direction de la prévention-inspection de la CSST en collaboration avec la Direction des communications. Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec. Bibliothèque Nationale du Québec 2003, 63p.

U

Upadhyay AK., Mathur R., Bhaduria M., Nirala SK. Therapeutic influence of zinc and ascorbic acid against lead induced biochemical alterations. *Thérapie* 2009 ; 64(6) : 383-388.

V

Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin MTD., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal Biochemistry Cell Biology* 2007 ; 39 : 44-84.

Vallverdú-Queralt A., Regueiro J., Martínez-Huélamo M., Rinaldi Alvarenga JF., Leal, LN., Lamuela-Raventos RM. A comprehensive study on the phenolic profile of widely used culinary herbs and spices: Rosemary, thyme, oregano, cinnamon, cumin and bay. *Food Chemistry* 2014 ; 154 : 299-307.

W

Wichtl M., Anton R. Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 4ème édition. Tee & Doc et Editons Médicales Internationales, Paris 2003.

Wei MC., Zong WX., Cheng EH., Lindsten T., Panoutsakopoulou V., Ross A., Roth KA., MacGregor GR., Thompson CB., Korsmeyer SJ. Proapoptotic Bax and Bak : a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science* 2001 ; 292 : 727 :730.

Webographie

Web1	:	https://maghrebemergent.info/l-algerie-est-encore-l-un-des-rares-pays-a-commercialiser-l-essence-au-plomb/ [23.05.2020]
Web2	:	https://www.gastronomiac.com/glossaire_des_produits/cannelle/ [01.04.2020].
Web3	:	http://fleurs-fruits-feuilles-de.com/cinnamomum_verum.php? Liste=morus alba.php [05.04.2020]
web 4	:	www.planete-responsable.com [03.05.2020]

X

Y

Ykin-Burns N., Laegeler A., Kellogg G., Ercal N. oxidative effects of lead in young and adult fisher 344 rats , *arch. Environ. Contam toxicol.*2003,44 :417-420.

Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiological Reviews* 1994 ; 74 : 136-162.

Z

Zelicoff Jt., Li Jh., Hartwig A., Wang Xw., Costa M., Rossman Tg. Toxicology of lead compounds. *Carcinogenesis*1988 ; 9 : 1727-1732.

Zerargui Fatima. Activité antioxydante des extraits de racines *Tamus communis* L. et caractérisation des substances bioactives. Étude biochimique, Thèse de doctorat en Biochimie. Université Ferhat Abbas Sétif 2015, page 27.

Zhang J., Cao H., Zhang Y., Ma J., Wang J., Gao Y., Zhang X., Zhang F., Chu L. Nephroprotective effect of calcium channel blockers against toxicity of lead exposure in mice. *Toxicology Letters* 2013; 218(3) : 273-280.