



République Algérienne Démocratique et Populaire
Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem
Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie
Département de Biologie



UNIVERSITÉ
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE

Spécialité : Pharmacotoxicologie

Par
Bettahar Wiame
&
Boudella Ahlem

Thème :

Etude de l'effet thérapeutique des noyaux de dattes (Phoenix dactylifera L.) sur l'atténuation de l'altération de la mémoire induite par l'intoxication au D-galactose/ALCl3 chez la souris.

Soutenue le 23 juin 2024 devant le jury composé de :

Présidente	Benhamimed Elattafia	MCA	Université de Mostaganem
Encadreur	Chemini-Bendiab Hadjer	MAB	Université de Mostaganem
Examinatrice	Douichene Salima	MCA	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2023/2024

Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah de nous avoir donné le courage, la patience et la chance d'étudier et de suivre le chemin de la science.

*Nous sommes enchantées au moment de présenter ce travail, d'adresser nos remerciements à notre encadrant madame **Chenini-Bendiab Hadjer**, on la remercie vivement pour la qualité de son encadrement exceptionnel, sa patience, sa rigueur, sa gentillesse, pour tous ses conseils, ses précieux remarques et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire de fin d'étude.*

*Nos remerciements s'adresse à madame **Benhamimed Elattafia** « Maître de Conférences A » au département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, qui nous a fait l'honneur de présider le jury de la soutenance.*

*Nos remerciements également à madame **Douichene Salima** « Maître de Conférences A » au département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, d'avoir accepté d'examiner ce travail et de nous apporter ses connaissances scientifiques. .*

*Notre profonde gratitude s'adresse à Monsieur le Professeur **Djebli Noureddine**, pour son suivi régulier, pour ces fructueux conseils et remarques, pour ses encouragements et sa présence. Ainsi que de nous avoir ouvert les portes du laboratoire de recherche « Pharmacognosie et Api- Phytothérapie » [L.P.A.P]. Nos sincères remerciements à l'ingénieure du laboratoire Mme **Medjahed Wahiba** pour son aide. .*

*Grand merci également à Melle **Mostefa Nadjet**, pour sa belle gentillesse et ses conseils. Merci de fond du cœur qu'Allah te protège.*

*Sans oublier Mme **Djeïd**, enseignante à la faculté de SNV, de l'université de Mostaganem pour son aide et surtout sa gentillesse.*

Enfin, nos sincères remerciements à tous les enseignants de la spécialité « Pharmacotoxicologie » ayant contribué à notre formation durant notre parcours d'étude.

Un grand merci à tous.

DÉDICACE

A mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que Allah te garde dans ma vie, à toi mon père. J'espère seulement être digne de ta fierté.

À cette source de tendresse, de patience et de générosité À ma mère, t'a toujours rêvé de ce jour-là quand j'aurais mon diplôme, dommage que tu n'es pas d'entre nous, mais je te dis maman j'ai réussi, que ce travail traduit ma gratitude et mon affection. " الله يرحمك "

A ma deuxième mère qui me donne toujours l'espoir et qui n'a jamais cessé de prier pour moi, voici enfin les prémices de tes efforts ce travail est le fruit de tes conseils.

A ma très chère et unique sœur Wahiba, mon amie et ma confidente, ma source de bonheur, puisse Allah te préserver des malheurs de la vie et te procurer longue vie.

A mon très cher frère Hicham, en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que tu représentes pour moi.

A mes chers frères, pour leurs appuis et leurs encouragements

«Faysal, Imad, Ahmed, Abd Elnour »

A Madame Bendiab

Qui nous a épaulés, dirigé et aidé durant toute l'année

À mes amis « Mareim », « Romaiassa » surtout ma binôme « Wiame »

Ahlam

Dédicace

À l'aide d'Allah, le tout puissant qui ma aider et donner la force, le courage, la volonté et surtout la patience pour réaliser ce travail que je dédie :

*À ma chère mère **Bouras Aïcha**,*

*À mon cher père **Hbib**,*

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai jamais vous remercier comme il se doit. Mes parents qui ont sacrifié, qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me conseiller, de me soutenir et de m'encourager durant toute ma vie..

*À ma précieuse sœur **Yousra** et sa fille **Ritel**, qu'Allah les protège.*

*À mes chers frères : **Mohammed el-Hocine, Fath-Ennour, Saâd, Abdelhak et Fateh**,*

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

*À mme **Chenini-Bendiab Hadjer** pour ses constantes orientations durant ce travail, sa méticuleuse attention, pour ses conseils, sa disponibilité et son extrême amabilité malgré sa grande charge de travail.*

À toute ma famille,

*À mes Chères partenaires et collègues **Ahlem** et **Meriem**, merci beaucoup pour votre confiance durant toutes la période de réalisation de ce projet et pour les beaux moments ensemble.*

Et a toutes mes amies,

*Surtout : **Racha, Aouali, Kenza**, et **Randa** qui m'aident et me soutiennent, Merci.*

À tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

*À mon pays « **L'Algérie** ».*

Bettakar Wiame.

Résumé

Les plantes médicinales sont actuellement suscitées l'intérêt de la recherche afin d'élaborer de nouvelles formulations thérapeutiques à base de molécules naturelles. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à l'effet neurothérapeutique de la partie non comestible du fruit dattier (*Phoenix dactylifera* L.) de la variété Deglet Nour. L'objectif de cette étude est d'évaluer *in vivo* l'activité neuroprotectrice de l'extrait éthanolique des noyaux de dattes (END) Algériennes selon un modèle expérimental d'Alzheimer. Des souris NMRI ont été réparties en 6 groupes (n=5) ; groupe témoin (T), groupe modèle Alzheimer (ALZ), trois groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique des noyaux à 50, 100 et 200mg/kg (ALZ-END50, ALZ-END100 et ALZ-END200 respectivement) et un groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg (ALZ-STD). Le protocole expérimental a été réparti en deux phases ; La première consiste à l'administration quotidienne par gavage gastrique des solutions durant 45 jours. La seconde repose sur l'induction de la maladie d'Alzheimer par exposition au chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné à une injection intrapéritonéale (IP) de D-galactose à 120mg/kg pendant 45 jours. La détermination de l'efficacité neuroprotectrice de l'extrait END est basée principalement sur des tests neurologiques de mémoire suivi de l'étude histologique du tissu cérébral. Les résultats des tests de mémoire obtenus ont indiqué une forte amélioration des capacités cognitives et de mémorisation chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait éthanolique des noyaux de dattes à 200mg/kg (Alz-END200) comparativement au groupe modèle Alzheimer (ALZ). L'histologie a révélé une minimisation des lésions neuronales au niveau de l'hippocampe chez le groupe Alz-END200 par rapport au modèle Alzheimer (ALZ). Finalement, cette étude pourrait éventuellement suggérer que l'extrait éthanolique de noyaux de dattes Algériennes serait une source prometteuse de molécules bioactives dans la neuroprotection de la maladie d'Alzheimer.

Mots clés :noyaux de dattes, maladie d'Alzheimer, effet neurothérapeutique, souris, étude histologique.

Abstract

Medicinal plants are currently attracting research interest with a view to developing new therapeutic formulations based on natural molecules. In this context, we investigated the neurotherapeutic effect of the inedible part of the date fruit (*Phoenix dactylifera* L.) of the Deglet Nour variety. The aim of this study is to evaluate *in vivo* the neuroprotective activity of ethanolic extract of Algerian date pits (END) in an experimental model of Alzheimer's disease. NMRI mice were divided into 6 groups (n=5); control group (T), Alzheimer's model group (ALZ), three Alzheimer's model groups treated with ethanolic extract of date stones at 50, 100 and 200mg/kg (ALZ-END50, ALZ-END100 and ALZ-END200 respectively) and an Alzheimer's model group treated with Donepezil at 1mg/kg (ALZ-STD). The experimental protocol was divided into two phases: the first involved daily administration of the solutions by gastric gavage for 45 days. The second was based on induction of Alzheimer's disease by exposure to aluminum chloride (AlCl₃) at 100mg/kg combined with intraperitoneal (IP) injection of D-galactose at 120mg/kg for 45 days. The second is based on the induction of Alzheimer's disease by exposure to aluminum chloride (AlCl₃) at 100mg/kg combined with an intraperitoneal (IP) injection of D-galactose at 120mg/kg for 45 days. Determination of the neuroprotective efficacy of NDT extract was based primarily on neurological memory tests followed by histological studies of brain tissue. The results of the memory tests obtained indicated a strong improvement in cognitive and memorization capacities in the Alzheimer's model group treated with ethanolic extract of date pits at 200mg/kg (Alz-END200) compared with the Alzheimer's model group (ALZ). Histological examination revealed minimal neuronal damage in the hippocampus of the Alz-END200 group compared with the Alzheimer model (ALZ). Finally, this study could possibly suggest that ethanolic extract of Algerian date pits would be a promising source of bioactive molecules in the neuroprotection of Alzheimer's disease.

Key words: date pits, Alzheimer's disease, neurotherapeutic effect, mice, histological study.

الملخص

تستحوذ النباتات الطبية حاليًا على الاهتمام البحثي بهدف تطوير تركيبات علاجية جديدة تعتمد على الجزيئات الطبيعية. من صنف دقلة نور. وفي هذا السياق قمنا بدراسة التأثير العلاجي العصبي للجزء غير الصالح للأكل من فاكهة التمر الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط العلاجي العصبي للمستخلص الإيثانولي لنوى التمر الجزائري في الجسم الحي في نموذج تجريبي لمرض الزهايمر.

فُسِّمَت فئران الرنين المغناطيسي إلى 6 مجموعات (ن=5)؛ مجموعة التحكم ، ومجموعة نموذج الزهايمر ، وثلاث مجموعات نموذج الزهايمر المعالجة بالمستخلص الإيثانولي لنوى التمر بجرعات 50 و 100 و 200 ملجم/كجم ومجموعة نموذج الزهايمر المعالجة بالدونيبيل بجرعة 1 ملجم/كجم

تم تقسيم البروتوكول التجريبي إلى مرحلتين؛ الأولى تتألف من إعطاء المحاليل يوميًا عن طريق التجرع المعدي لمدة 45 يومًا. واستندت المرحلة الثانية على تحريض مرض الزهايمر عن طريق التعرض لكلوريد الألومنيوم بجرعة 100 ملجم/كجم مع حقن داخل الصفاق بجرعة 120 ملجم/كجم لمدة 45 يومًا. استند تحديد الفعالية الوقائية العصبية لمستخلص في المقام الأول على اختبارات الذاكرة العصبية متبوعة بدراسات نسيجية لأنسجة المخ. وقد أشارت نتائج NDT مادة من د-غالانكتور (IP). اختبارات الذاكرة التي تم الحصول عليها إلى وجود تأثير وقائي عصبي قوي.

الكلمات المفتاحية: نوى التمر، مرض الزهايمر، التأثير العلاجي العصبي، الفئران، دراسة نسيجية

Table de matière

Introduction générale	1
------------------------------------	---

Partie 1 : Partie bibliographique

Chapitre I : Maladie d'Alzheimer

I.1. Le système neurologique et la mémoire	3
I.2. Généralités sur la maladie d'Alzheimer.....	4
I.3. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer.....	5
I.4. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	6
I.4.1. Atrophie cérébrale	7
I.4.2. Lésions neuronales.....	8
I.5. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer	9
I.5.1. Diagnostic clinique.....	9
I.5.2. Diagnostic biologique et radiologique.....	10
I.5.3. Diagnostic histologique.....	11
I.6. Les stades de la maladie d'Alzheimer.....	11

Chapitre II : Traitements

II.1. Traitements synthétiques.....	13
II.1.1. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase(AChEI).....	13
II.1.2. Antagonistes du N -méthyl d -aspartate (NMDA).....	15
II.2. Les effets indésirables des inhibiteurs	16
II.3. Quelques plantes utilisées pour leur propriété neuroprotectrice.....	16
II.3.1. <i>Ginkgo biloba</i> L. (Yín Xìng ou Yín Hsìng).....	16
II.3.2. <i>Melissa officinalis</i> K.....	17
II.3.3. <i>Panax ginseng</i>	17
II.3.4. <i>Angelica gigas</i> Nakai	18
II.3.5. <i>Portulaca oleracea</i> L.....	18
II.3.6. <i>Curcuma longa</i>	19

Chapitre III : Palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.)

III.1. Palmier dattier	
III.1.1. Généralités	20
III.1.2. Classification	20
III.1.3. Description botanique.....	21
III.1.4. Répartition géographique du palmier dattier et production de ses fruits.....	21

III.2. Fruit du palmier dattier.....	24
III.2.1. Description de la datte.....	24
III.2.2. Variétés de dattes Algériennes	25
III.2.3 Composition biochimique de la datte.....	25
III.2.3.1. Composition biochimique de la partie comestible « pulpe » des dattes.....	25
III.2.3.2. Composition biochimique de la partie non comestible « noyau » des dattes.....	26
III.2.4. Composition phytochimique des noyaux des dattes.....	27
III.2.4.1. Acides phénoliques.....	28
III.2.4.2. Flavonoïdes.....	28
III.2.4.3. Tanins.....	28
III.2.4.4. Saponosides	28
IV.5. Propriétés thérapeutiques des noyaux dattes	28
III.5.1. Activité antioxydant.....	28
III.5.2. Activité Antiinflammatoire.....	28
III.5.3. Activité hépato-protectrice.....	29
III.5.4. Activité antidiabétique	29

Partie II : Etude expérimentale

Matériels et méthodes

I.1. Matériel végétal.....	30
I.1.1. Extraction des noyaux de dattes.....	30
I.2. Matériel animal.....	31
I.3. Teste de toxicité.....	32
I.4. Evaluation de l'activité neuroprotectrice de noyaux de dattes.....	33
I.4.1. Répartition des groupes d'expérimentation.....	33
I.4.2. Administration des solutions.....	33
I.4.3. Induction de la maladie d'Alzheimer.....	34
I.5. Paramètres biologiques étudiés	35
I.5.1. Evolution pondérale.....	35
I.5.2. Consommation des solutions	35
I.6. Paramètres neurologiques étudiés.....	35
I.6.1. Labyrinthe radiaire à huit bras.....	35
I.6.2. Labyrinthe aquatique de Morris.....	36
I.7. Etude histologique	36
I.7.1. Fixation.....	36
I.7.2. Macroscopie L'examen macroscopique.....	36

I.7.3. Imprégnation (circulation).....	36
I.7.4. Inclusion.....	37
I.7.5. Microtomie.....	37
I.7.6. Coloration.....	37
I.7.7. Montage.....	38
I.7.8. Lecture microscopique	38
I.8. Analyse statistique	38

Résultats et discussion

II.1. Test de toxicité	39
II.2. Evaluation biologique.....	39
II.2.1. Évolution pondérale.....	39
II.2.2. Consommation de solutions	41
II.3. Tests neurologiques de mémoire	41
II.3.1. Labyrinthe radiaire à huit bras.....	41
II.3.2. Labyrinthe aquatique de Morris	44
II.4. Etude histologique du cerveau	46
Discussion	49
Conclusion et perspective	54
Références bibliographie	57

Annexes

Liste des figures

Figure 1 : L'organisation du système nerveux	3
Figure 2 : Organigramme récapitulatif de deux types de mémoire	4
Figure 3 : Nombre de personnes atteintes de démence en million (carré noir) par aire géographique en 2015 avec des projections pour 2030 et 2050. Les pourcentages correspondent au nombre de cas comparé à 2015	6
Figure 4 : Caractéristiques neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer	7
Figure 5 : Différence entre un cerveau sain et un cerveau d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer	8
Figure 6 : Neurones en dégénérescence neurofibrillaire	9
Figure 7 : Neurones en dégénérescence neurofibrillaire	10
Figure 8 : L'histologie de la maladie d'Alzheimer	11
Figure 9 : Les stades de la maladie d'Alzheimer	12
Figure 10 : Structure chimique de la Donépézil (Aricept®)	13
Figure 11 : Structure chimique de la rivastigmine (Exelon®)	13
Figure 12 : Structure chimique de la galantamine (Reminyl®)	14
Figure 13 : Structure de La mémantine chimique (Reminyl®)	14
Figure 14 : a : Arbre <i>Ginkgo biloba</i> L et b : feuilles typiques de Ginkgo biloba en forme d'éventail	17
Figure 15 : a. <i>Melissa officinalis</i> et b. Fleurs en bouton.....	17
Figure 16 : <i>Panax ginseng</i>	18
Figure 17 : : <i>Angelica gigas nakai</i>	18
Figure 18 : a. Fleurs de <i>Portulaca oleracea</i> et b. <i>Portulaca oleracea</i>	19
Figure 19 : <i>Curcuma longa</i> : a. partie aérienne et b. racine.....	19
Figure 20 : : (a) schéma de palmier dattier (<i>Phoenix dactylifera</i> L.), (b): palmier Dattier	21
Figure 21 : Répartition géographique du genre Phoenix dans le monde	22
Figure 22 : principaux pays producteurs des dattes 2019	22
Figure 23 : Carte de répartition du palmier en Algérie	23
Figure 24 : Schéma représente une coupe de la datte et de son noyau	25
Figure 25 : poudre de noyaux de dattes	31

Figure 26 : Organigramme représentatif du protocole d'extraction éthanolique de noyaux de datte	31
Figure 27 : Souris femelles de souche NMRI	32
Figure 28 : Répartition des lots pour le teste de toxicité	32
Figure 29 : Répartition des groupes d'expérimentations.....	33
Figure 30 : L'administration de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes par gavage gastrique.....	34
Figure 31 : L'injection par voie intra péritonéale de d'une solution de D-galactose de 120mg/kg.....	34
Figure 32 : Moyenne de l'évolution pondérale durant le traitement préventive	39
Figure 33 : Moyenne de l'évolution pondérale durant l'induction de la maladie d'Alzheimer	40
Figure 34 : Moyenne du volume de solutions consommées durant le long de l'expérimentatin	40
Figure 35 : Effe Effet de l'extrait éthanolique de noyaux dattes sur la mémoire spatiale de travail (MST).	41
Figure 36 : Effet de l'extrait éthanolique de noyaux dattes sur la mémoire spatiale de travail (MST).	42
Figure 37 Effet de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes sur la mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)	43
Figure 38 : Effet de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes sur la mémoire du labyrinthe aquatique de Morris : Mémoire spatiale de travail (MST).....	44
Figure 39 : Effet de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes sur la mémoire du labyrinthe aquatique de Morris : Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)	45
Figure 41 : Photomicrographie de l'hippocampe cérébrale coloré au Rouge Congo (X40) Photomicrographie de l'hippocampe cérébrale coloré au Rouge Congo (X40) T : Groupe témoin, ALZ : Groupe modèle Alzheimer, ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200 : Groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg respectivement.....	47
Figure 41 : Photomicrographie de l'hippocampe cérébrale coloré au Rouge Congo (X40) Figure 41 : Photomicrographie de l'hippocampe cérébrale coloré au Rouge Congo (X40). Chez T : Groupe témoin, ALZ : Groupe modèle Alzheimer. ALZ-STD : Groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg	46

Liste des tableaux

Tableau 1 : la classification du palmier dattier.....	20
Tableau 2 : production des dattes en Algérie.....	24
Tableau 3 : Contenu nutritionnel de pulpes de dattes.....	26
Tableau 4 : Contenu nutritionnel de noyaux de dattes.....	27
Tableau 5 : Test de toxicité des extraits de noyaux de dattes à 50mg/kg, 100mg/kg200mg/kg, au cours des 24h et 14 jours d'observation.....	39

Liste des abréviations

Ach : L'acétylcholine.

AChE : L'acétylcholinestérase.

AChEI : Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

AlCl₃ : chlorure d'aluminium.

ALZ : . : Groupe modèle Alzheimer.

ALZ-END100 : Groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 100

ALZ-END200 : Groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 200

ALZ-END50 : Groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50

ALZ-STD: groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.

APP : Précurseur des peptides β A.

BEUH : La butyrylcholinestérase.

BHE : La barrière hématoencéphalique.

COAG : Le Comité de l'agriculture.

DN : Deglet Nour

END : L'extrait éthanolique de noyaux de dattes.

FAO: Food Agriculture Organisation.

GAL : La galantamine.

HAS : La Haute Autorité de Santé.

IP : Intra péritonéale.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire.

L.P.A.P : Pharmacognosie & Api-Phytothérapie.

LCR : le liquide céphalo-rachidien.

MA : Maladie d'Alzheimer.

MCT : La mémoire à court terme.

MLT : La mémoire à long terme.

MSR : la mémoire spatiale de référence conditionnée.

MST : la mémoire spatiale de travail.

ND : noyaux de dattes

NFT : Neurofibrillaires.

NMDA : N-méthyl-D-aspartate.

NMDAR : Récepteurs N-méthyl-D-aspartate.

NMRI : naval medical research institut

OMS : L'Organisation Mondiale de la Santé.

Pg : punica grantum.

SNC : Le système nerveux central.

SNP : Le système nerveux périphérique.

SP : Les plaques séniles.

STD : Standar.

T : Témoins.

TAU : tubulin-associated unit (protéine animale).

βA : bêta-amyloïde.

Introduction générale

Introduction générale

La maladie d'Alzheimer (MA), première cause de démence (Avinens, 2022 ; Huang, 2023). En 2017, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a annoncé que plus de 50 millions de personnes sont atteintes de la MA, ce chiffre devrait tripler et passer à 152 millions en 2050 (OMS, 2017).

La Maladie d'Alzheimer est une affection cérébrale neurodégénérative qui associe des altérations progressives des fonctions cognitives, et de la mémoire, d'une manière irréversible (El kadmiri, 2013 ; Dubois et Michon, 2015).

De tous les troubles neurocognitifs majeurs, la maladie d'Alzheimer est celle qui est le plus souvent diagnostiquée (MSSSQ, 2020). Elle est surnommée « Maladie des 4A » car elle est très souvent caractérisée par la présence de 4 troubles cognitifs (Amnésie, Aphasie, Apraxie, et Agnosie) (Grandjean, 2018).

À l'heure actuelle, seuls les traitements médicamenteux symptomatiques mais non étiologique de la maladie sont disponibles (Mengxi et Changiz, 2017). Les traitements médicamenteux existant sont principalement basés sur les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) comme le donépézil, rivastigmine, et la galantamine, et les antagonistes des récepteurs du

N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) comme la mémantine (Breijyeh et Karaman, 2020). Cependant ces médicaments possèdent des effets indésirables cliniquement significatifs sur le système cardiovasculaire. En effet des cas d'arythmie et de syncope ont été signalés (Ferreri et al., 2007). Ce qui a mené à rechercher des thérapies naturelles alternatives inoffensives et efficaces tel que le traitement par les plantes médicinales « phytothérapie ». C'est dans ce contexte que l'objectif de notre expérimentation est de déterminer l'activité thérapeutique d'un produit naturel, qui est le noyau de dattes (*Phoenix dactylifera* L.) de la variété « Deglet Nour », afin d'atténuer la perte de la mémoire chez un modèle expérimental d'Alzheimer.

Le fruit du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) est constituée d'un épicarpe, d'un endocarpe et d'un noyau (Munier, 1973). Le noyau de datte est riche en différents composés phytochimiques parmi lesquels, il a été élucidé les composés phénoliques (Mansouri et al., 2005), qui permettent de conférer à ce produit naturel des propriétés thérapeutiques telles que hépatoprotectrice (Abdlazize et al., 2014), antidiabétique (Marghoob, 2015), antioxydante (Dammak, 2007) et anticancéreuse (Eid et al., 2014). Ce travail est constitué de deux parties, la première est une étude bibliographique entamant trois chapitres ; le premier est consacré à la maladie d'Alzheimer. Le second aborde le traitement de

Introduction générale

cette pathologie. La description du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) est présenté dans le dernier chapitre.

La seconde partie concerne l'étude expérimentale. Cette dernière repose sur l'investigation *in vivo* de l'activité neuroprotectrice de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes de la variété Deglet Nor, suite à l'induction de la maladie d'Alzheimer selon un model expérimental. Les résultats obtenus des tests neurologiques de la mémoire ont été analysé statistiquement et appuyé par un examen histologique du tissu cérébral. Cette étude a été valorisée par une discussion et finalisé par une conclusion générale.

Partie bibliographique

Chapitre I

La maladie d'Alzheimer

I.1. Le système neurologique et la mémoire

Le système nerveux est un réseau complexe qui permet les interactions entre l'organisme et son environnement en captant et en intégrant l'information. Il est divisé en deux grandes parties ; le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP) (Messé, 2010 ; Bonnet, 2020).

Le cerveau humain est une machine fascinante qui possède la partie la plus volumineuse de l'encéphale (Nachite, 2013). Il constitue un ensemble de neurones qui permettent de recevoir l'information, et les cellules gliales qui en sont les composants élémentaires. Le rôle du cerveau est ainsi pour gérer différentes fonctions neuropsychiques telles que l'attention, la mémoire et la perception (Restrepo et Venet, 2022).

Le système nerveux central dispose de plusieurs protections contre le milieu extérieur, les os du crâne et la barrière hématoencéphalique (BHE). Alors que la boîte crânienne et la colonne vertébrale protègent le SNC des chocs physiques, la BHE forme une structure quasiment imperméable aux cellules et molécules du système périphérique (Renaud *et al.*, 2015) (Fig. 1).

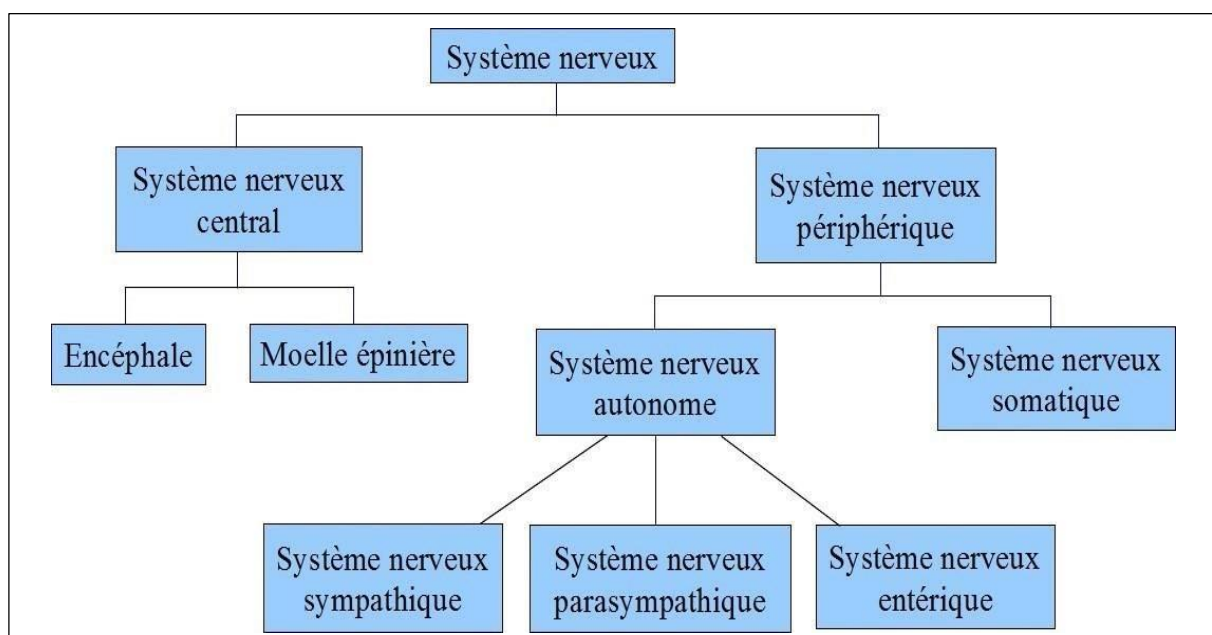


Figure 1 : : L'organisation du système nerveux (Curie, 2013).

La mémoire sert à connecter l'individu avec le monde extérieur : c'est la fonction qui permet de capturer, coder, sauvegarder et restaurer les stimulations et informations que nous percevons. La mémoire est une fonction importante du cerveau. Elle permet à l'homme de se construire et de s'adapter à son environnement. Elle lui permet également d'acquérir et de conserver des

Chapitre I : La maladie d'Alzheimer

informations qu'il pourrait utilisée ultérieurement, ce qui suppose que le système nerveux soit capable de stocker et restituer ces données (Garrigues et Sentiers, 2010 ; Eustache, 2014).

C'est un processus qui nous entraine à aborder différemment une situation ultérieure, en ayant la capacité à se rappeler du passé (Zavialoff et Brenot, 1989 ; Robert, 2008).

Les chercheurs distinguent classiquement la mémoire à court terme (MCT) et la mémoire à long terme (MLT). La première concerne la rétention temporaire d'informations. Toutes les nouvelles informations passent par la mémoire à court terme, qui présente une capacité de stockage limitée mais sous un format facilement accessible (Guénard, 2001). Le cortex préfrontal joue un rôle essentiel dans l'établissement des modèles soutenus d'activité neurale qui représentent des informations dans la mémoire à court terme (Courtney, 2010). Et la deuxième est le lieu de stockage de toutes les expériences, événements, catégories, règles, informations, mots, émotions, capacités, et jugements qui ont été acquis par les mémoires sensorielles et à court terme. Elle nous permet de conserver des informations pour une longue durée parfois illimitée. La MLT constitue pour chaque personne, toute sa connaissance du monde et d'elle-même (France et al., 2013) (Fig. 2).

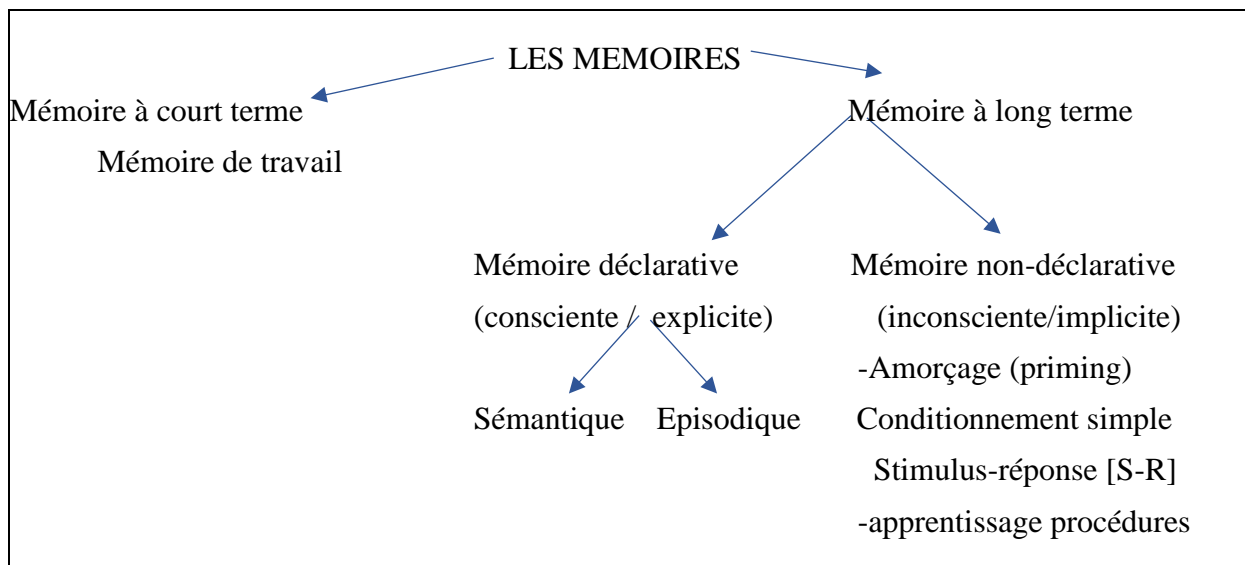


Figure 2 : Organigramme récapitulatif des deux types de mémoire (Frayssinhes et Pasquier, 2018).

I.2.Généralités sur la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie progressive, chronique, neurodégénérative évolutive dite démence cervicale. Elle associe des troubles prédominants de la mémoire, des troubles cognitifs et/ou du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des malades atteints d'Alzheimer (Carolina et al., 2007 ; Plancher et al., 2008).

Chapitre I : La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer a été initialement décrite par Alois Alzheimer (1864-1915) un médecin psychiatre, Neurologue allemand, qui l'a découverte en 1907 (**Ouldjaoui, 2011**).

À travers le célèbre cas d'Auguste Deter. Cette femme âgée de 51 ans a été admise à la clinique de Francfort le 25 novembre 1901 pour des troubles mentaux d'installation et d'évolution progressives, associant ses symptômes de déclin progressif des fonctions cognitives à des lésions cérébrales spécifiques, des plaques séniles et des enchevêtrements neurofibrillaires (**Tetsumori et al., 2015 ; Belarbi et Ouali, 2024**).

La MA est la cause la plus fréquente de déclin cognitif progressif chez les personnes âgées à l'origine de 60% à 70% des cas. Elle est reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une priorité mondiale de la santé publique (**Qiao-Xin Li et Colin, 2007 ; Lane et al.,2018**).

La Haute Autorité de Santé (HAS – ex Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé « ANAES ») définit la MA comme une affection neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives et des lésions neuropathologies spécifiques (**Saint-Aubert, 2012**).

La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus courante, avec une prévalence qui devrait augmenter considérablement avec le vieillissement de la population mondiale. L'examen neurochimique d'échantillons de cerveau provenant de cas de MA a conduit à la démonstration d'une perte dramatique des innervations cholinergiques corticales. Des études neuro-pathologiques ultérieures ont révélé une dégénérescence des neurones magnocellulaires basaux du cerveau antérieur et des déficits cholinergiques dans le cortex et l'hippocampe . Ces observations ont conduit à l'introduction d'inhibiteurs de la cholinestérase comme premier traitement de la MA (**Alena et al.,2015**).

I.3. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer

Au niveau mondial, on compte 35.6 millions de personnes atteintes de démence avec une répartition pour 60 % dans les pays développés (4,5 millions au Etats Unis par exemple) mais le nombre de cas tend également à augmenter en Chine, Inde et dans d'autres pays d'Asie et du pacifique Ouest (**Drouet, 2014**).

Le taux de prévalence des démences est estimé à 48,6/1000 patients et le taux d'incidence à 17,2/1000 personnes/années chez les patients de plus de 60 ans et il y a 250 000 nouveaux cas chaque année. Dans le monde, plus de 55 millions de personnes souffrent de démence en 2015, qui résulte de diverses pathologies et lésions cérébrales (**OMS, 2023**). Ce chiffre devrait

atteindre 75 millions d'ici 2030 et 131 millions d'ici 2050, la plus forte augmentation étant attendue dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire (Prince *et al.*, 2015 ; OMS, 2017 ; Julien, 2019) (Fig. 3).

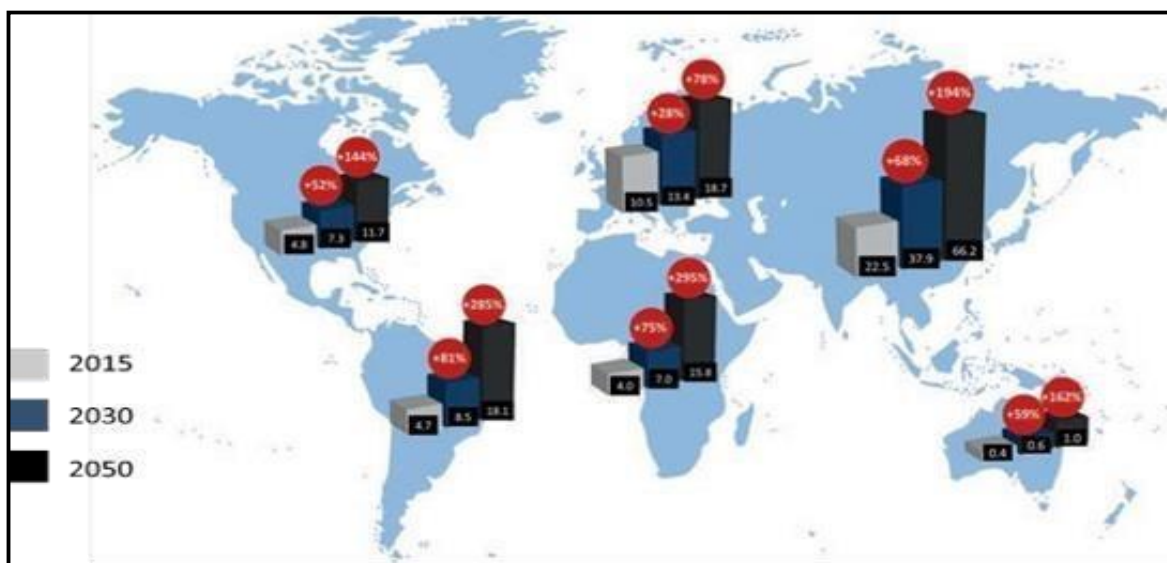


Figure 3 : Nombre de personnes atteintes de démence en million (carré noir) par aire géographique en 2015 avec des projections pour 2030 et 2050. Les pourcentages correspondent au nombre de cas comparé à 2015 (Perneczky, 2018).

Selon les études de septembre 2016 en Algérie, la maladie d'Alzheimer touche environ 40% des personnes de 90 à 95 ans, 20% des personnes ayant de 85 à 89 ans, et 12% des personnes âgées de 55 à 69 ans. On estime qu'un homme sur huit et une femme sur quatre en souffrent au cours de leur existence (Meribout *et al.*, 2016).

Selon l'OMS, la maladie d'Alzheimer touche plus de femmes que d'hommes. Pour un homme de 65 ans, le risque résiduel au cours de la vie de développer la maladie d'Alzheimer est de 6,3 % et le risque résiduel de démence est de 10,9 %, les risques correspondants pour une femme de 65 ans sont de 12 % et 19 %, soit presque le double de ceux des hommes (Podcasy et Epperson, 2022).

I.4. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Selon le consensus international, la maladie d'Alzheimer est une maladie multifactorielle qui s'articule autour de deux types de lésions cérébrales principales : les plaques séniles (PS) et les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Les hypothèses physiopathologiques de la MA sont basées sur l'analyse spatio-temporelle des lésions. Les processus de formation et de progression

de ces lésions ont été étudiés au niveau moléculaire pour mettre en évidence les principaux acteurs impliqués (Jourdan, 2016).

La pathologie de la MA est caractérisée par la présence des lésions amyloïdes et protéine tau. Les mécanismes par lesquels ces lésions stimulent les symptômes avec un effet en cascade ont été décrits. Cela a commencé par l'apparition de lésions amyloïdes (Selkoe et Hardy, 2016). La distribution spatiale des lésions amyloïde et tau suit une évolution hiérarchique et stéréotypée (Jagust, 2018). Comme l'avait mentionné Duyckaert et ses collègues (2015), cette évolution suggère non seulement la dysfonction des mécanismes de clairance des lésions. Elle suggère que cette évolution est en partie indépendante du volume lésionnel. Il existerait donc une vulnérabilité cellulaire sélective et prédictive du pattern de neurodégénérescence (Duyckaerts et al., 2015) (Fig. 4).

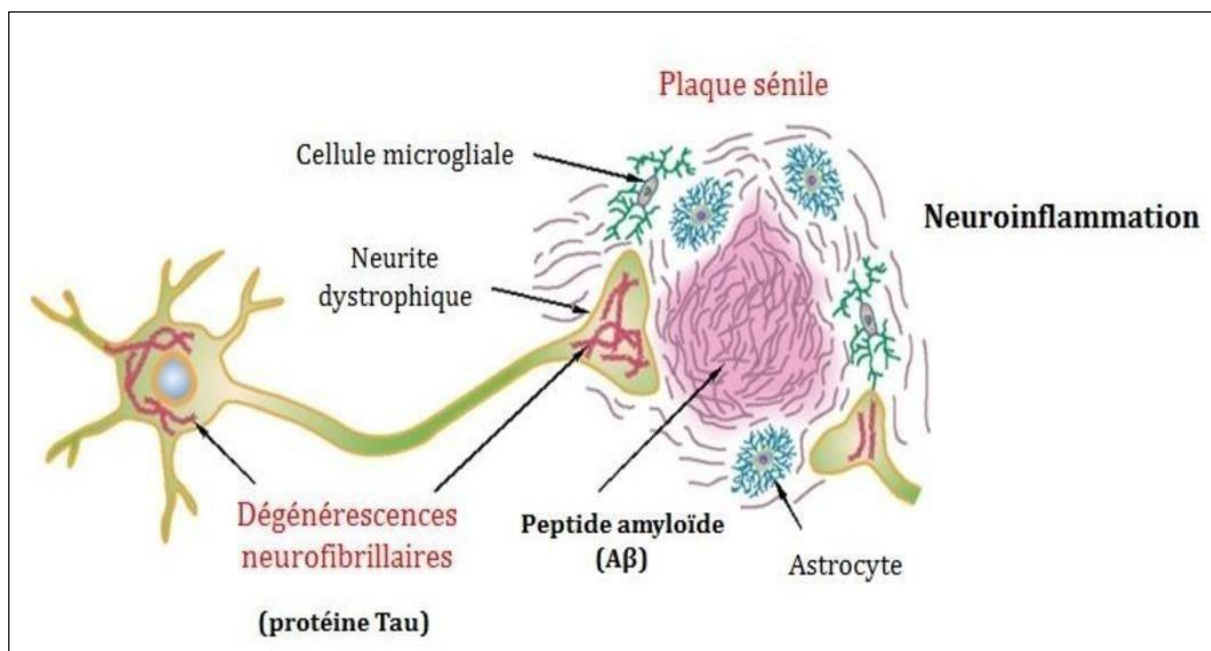


Figure 4 : Caractéristiques neuropathologies de la maladie d'Alzheimer (Dansokho, 2015).

I.4.1. Atrophie cérébrale

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, une atrophie corticale pourrait être observée, avec une perte d'environ 8% de son poids tous les 10 ans contrairement à une personne en bonne santé qui n'en perd que 2%. Au cours du vieillissement chez le sujet sain, l'atrophie touchera les lobes frontaux, alors que chez les malades d'Alzheimer cette perte sera surtout localisée au niveau de l'hippocampe. Puis ces lésions se propageront à d'autres zones du cerveau telles que du langage, de la réalisation des gestes et celle du raisonnement. Ces différentes lésions seront distinguées grâce à la technique de l'IRM ou du scanner (Delacourt, 2007) (Fig. 5).

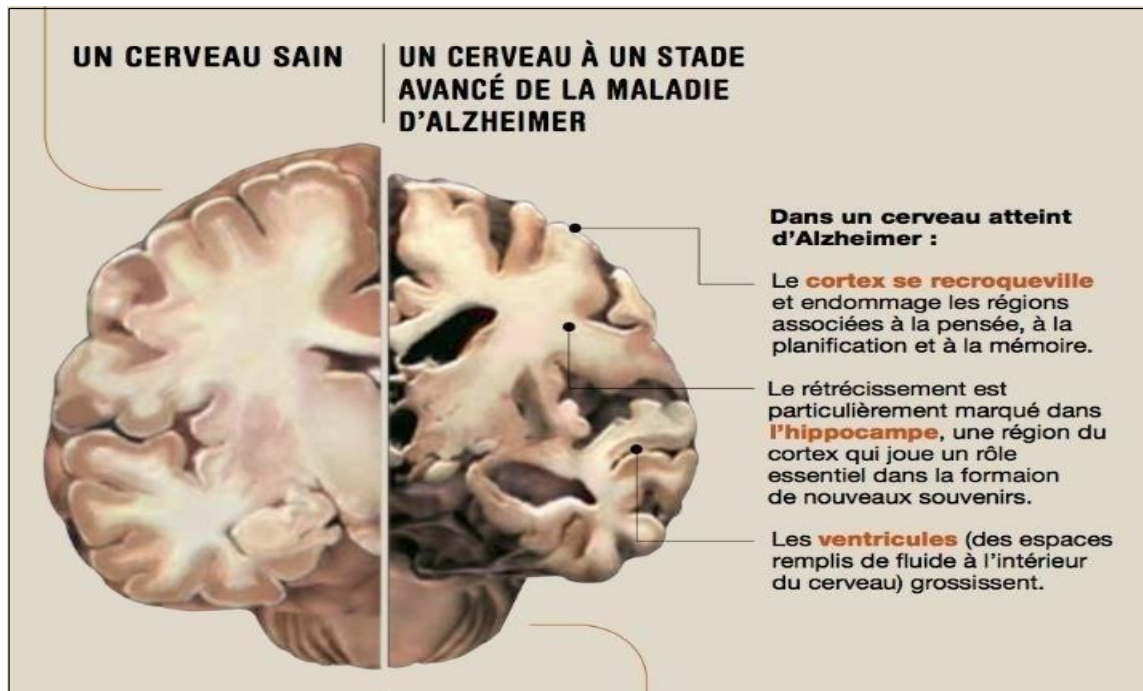


Figure 5 : Différence entre un cerveau sain et un cerveau d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer (Bigot-Corbel, 2017).

I.4.2. Lésions neuronales

Chez les malades atteints de la maladie d'Alzheimer, il existe une mutation du gène codant pour la protéine APP sur le chromosome 21, cela empêche l'action de l' α -secrétase. La protéine APP sera alors coupée par la β -secrétase. Puis action de la γ -secrétase et donc libération du fragment β amyloïde, qui ne sera pas dégradé par les lysosomes. Une accumulation de la protéine β -amyloïde d'environ 40 à 42 acides aminés. L' $A\beta_{40}$ pose peu de problème contrairement au fragment $A\beta_{42}$ qui lui sera insoluble et va s'agglutiner et former des dépôts amyloïdes. Ces dépôts présenteront un effet toxique pour le cerveau en raison de l'entrée massive de calcium, qu'il stimulera la microglie et augmentera ainsi la production de radicaux libres, provoquant une réaction, les infections provoquent ainsi la mort des cellules nerveuses par nécrose ou apoptose. Toute cette cascade extracellulaire se produit à la surface des neurones et commence par le cortex puis se propage à l'hippocampe. De tels dépôts empêchent ainsi le bon fonctionnement de Neurones et provoquent une altération de la transmission des messages nerveux (Delacourte, 2007) (Fig. 6).

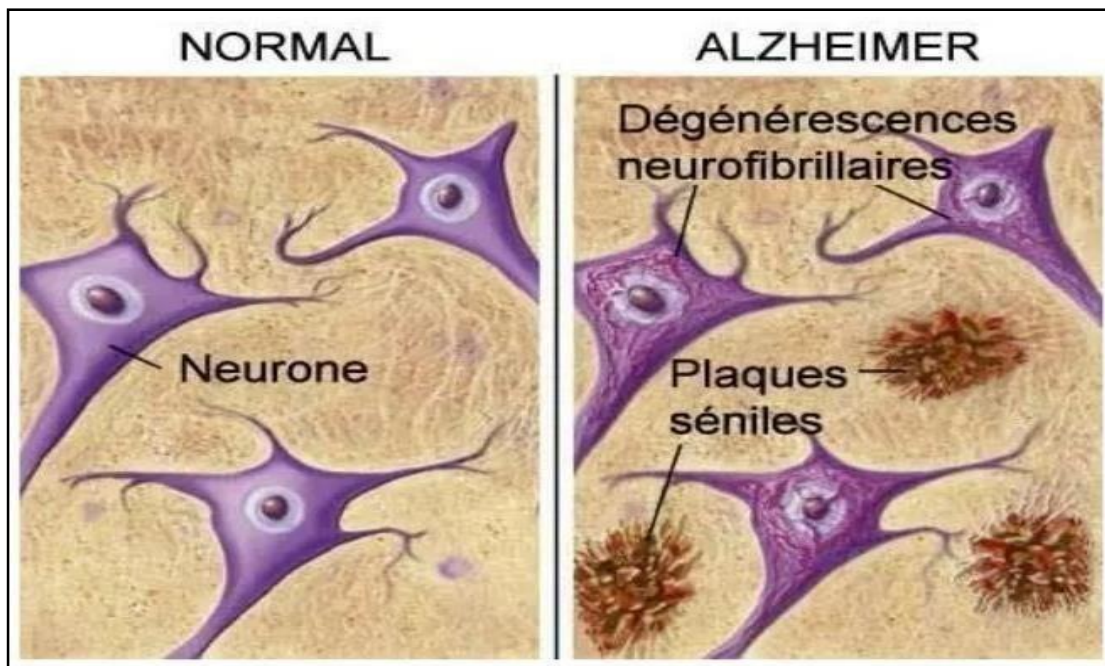


Figure 6 : Neurones en dégénérescence neurofibrillaire (Glasman, 2020).

I.5 Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

I.5.1. Diagnostic clinique

La maladie d'Alzheimer entraîne des troubles affectifs et émotionnels comme l'anxiété, l'apathie, l'irritabilité, l'instabilité de l'humeur, l'euphorie, la dépression ou les délires et les hallucinations. De plus, elle provoque des troubles du comportement dits perturbateurs tels que l'agressivité, l'agitation, le comportement moteur aberrant (errance, activité répétitive ou excessive, déambulation sans but apparent ou inappropriée, fugue). Lorsque les troubles du comportement deviennent trop envahissants, la personne est le plus souvent institutionnalisée (Fonteix F, 2016). Les symptômes se développent avec le temps. Cette évolution est variable d'un individu à l'autre. Les troubles de la mémoire sont le symptôme le plus courant. Il doit être connecté à désorganisations cognitives plus hétérogènes apparaissent également telles que les troubles de l'attention, des phénomènes d'aphasie (trouble du langage), d'apraxie (incapacité à réaliser des gestes ou écrire) ou d'agnosie (perte de reconnaître ou identifier des objets), Ou encore de la perte des fonctions exécutives, c'est-à-dire de la capacité à adapter son comportement à un contexte donné (Graham et al., 2004 ; ministère des solidarités et de la santé, 2018). Les troubles de la

mémoire représentent la pierre angulaire des manifestations cliniques de la maladie d'Alzheimer, ils entraînent une perturbation de l'autonomie et des activités de la vie quotidienne (Lapré, 2010).

I.5.2. Diagnostic biologique et radiologique

La mémoire est perturbée de manière systématique et précoce dans la maladie d'Alzheimer (Dubois et al., 1998). Le diagnostic de cette maladie repose actuellement sur des critères cliniques appréciables à un stade relativement avancé de la maladie où les troubles cognitifs et la perte neuronale sont déjà importants. En effet, la MA est une pathologie neurodégénérative évolutive caractérisée par des lésions neuropathologies (Derouesné, 2010).

Le diagnostic repose sur des critères établis en 1984 par le NINCDS-ADRDA (NINCDS : National institute of neurological disorders and stroke, et ADRDA : Alzheimer's disease related disorders association) et révisés en 2011. Ils comprennent des tests neuropsychologiques qui permettent d'évaluer les capacités cognitives comme la mémoire, le langage ou encore la performance dans l'exécution de tâches exécutives, accompagnés d'examen neurobiologiques basés principalement sur l'imagerie cérébrale et la recherche de biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (McKhann et al., 2011). L'électroencéphalogramme et l'imagerie sont aussi des éléments importants du diagnostic. L'imagerie structurelle (CT-scan, IRM) et fonctionnelle (PET-scan, SPECTscan) évaluent l'atrophie régionale hippocampique par analogie l'épaisseur de la partie interne du lobe temporal droit mais aussi à partir de lobe frontal. Ces techniques d'imagerie évaluent également l'implication des vaisseaux sanguins et anomalies de la substance blanche, ceci à des fins de diagnostic différentiel (Anderson et al., 2005) (Fig. 7).

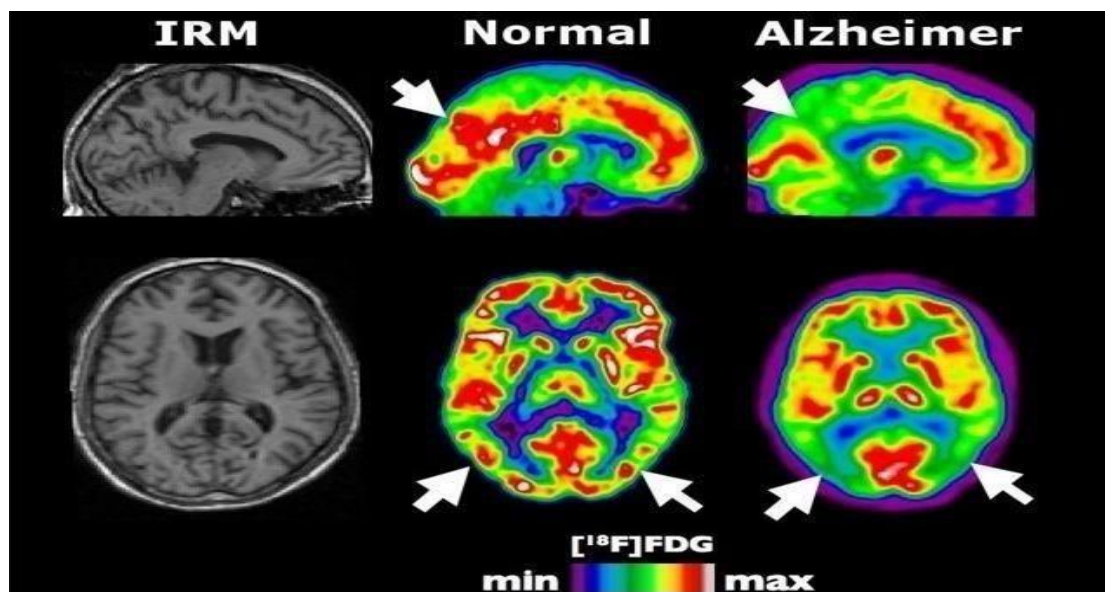


Figure 7 : Image de la structure (IRM) du cerveau normal et un cerveau atteint (Adrien, 2016).

I.5.3. Diagnostic histologique

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est comparable au diagnostic des autres démences. Cependant, malgré des caractéristiques cliniques et spécifiques d'imagerie et de laboratoire, le diagnostic définitif de la maladie d'Alzheimer ne peut être confirmé que par l'évaluation histologique du tissu cérébral (Huang, 2023).

Au décès du patient, l'hypothèse de la maladie d'Alzheimer peut être validée par un examen neuropathologie du cerveau qui révèle des dépôts amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires en abondance dans l'hippocampe et le cortex associatif (Rnicolet, 2002).

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histologique des lésions cérébrales après le décès du patient, les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Les premières sont formées par l'accumulation extracellulaire de peptide bêta-amyloïde A β , qui est issu de la protéine APP (protéine précurseur de l'amyloïde). Les dégénérescences neurofibrillaires, quant à elles, sont des accumulations intracellulaires de protéine tau. Elles ont la forme de filaments entourés en hélice, logés dans les corps cellulaires et les prolongements des neurones (Delatour et Dhenain, 2008) (Fig. 8).

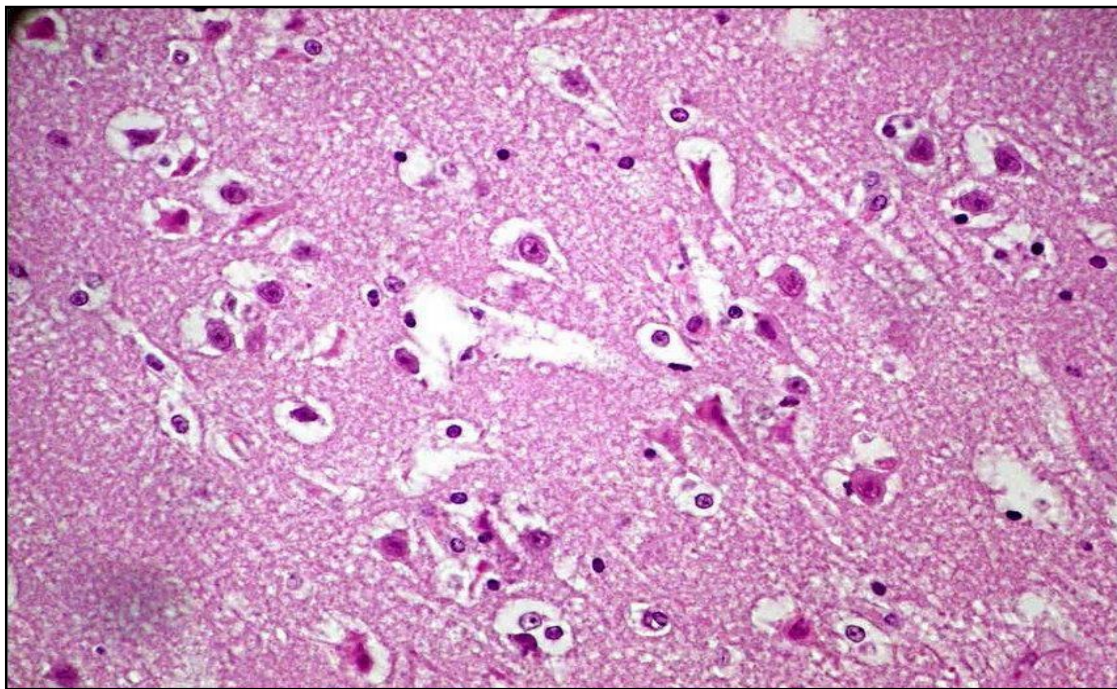


Figure 8 : L'histologie de la maladie d'Alzheimer
(Archivo Veterinario del Este, 2011).

Les stades de la maladie d'Alzheimer

L'échelle de déclin global, publiée par le psychiatre **Barry Risberg en 1982**, est souvent utilisée pour déterminer la gravité du déclin cognitif d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer ou de troubles apparentés. Elle permet de suivre l'évolution rapide de la maladie d'Alzheimer ou non dans tous les sujets. En fonction des changements de son état de santé et de la perte de certaines fonctions et capacités, le neurologue peut déterminer l'étape que traverse le patient. Pour ce faire, il utilisera divers tests, certains facteurs favorisent le ralentissement des déclin, il est néanmoins possible de dégager un profil général de l'évolution de la maladie d'Alzheimer

que l'on peut organiser en quatre stades (Phaneuf et Bal-Craquin, 2007 ; Michon et Dubois, 2015 ; Wallyn, 2021) (Fig. 9).

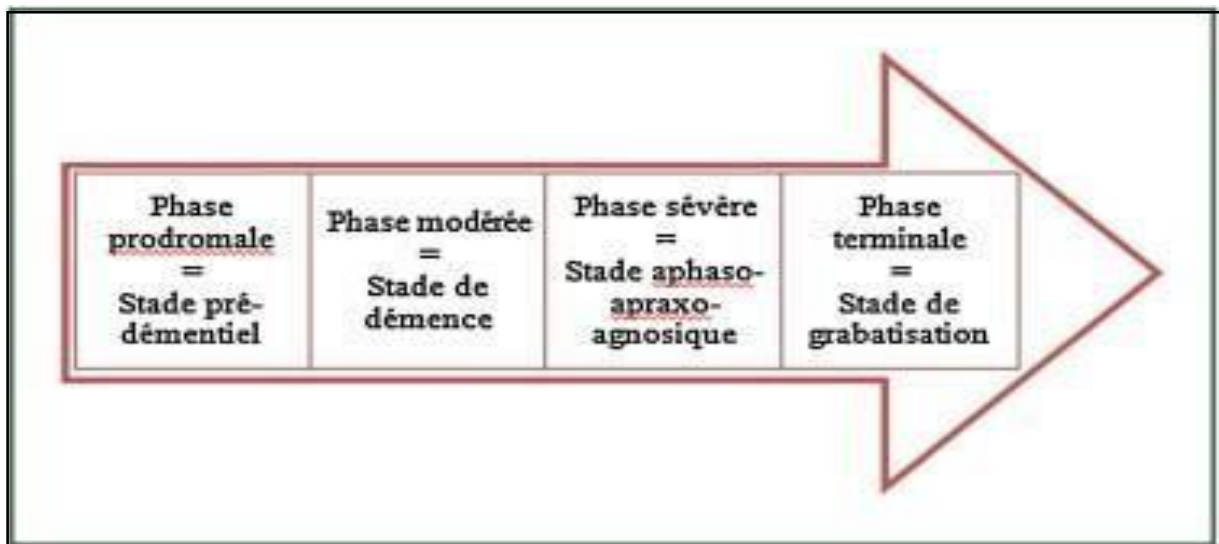


Figure 9 : Les stades de la maladie d'Alzheimer (Müller et Gillet, 2015).

Chapitre II

Traitements

II.1. Traitements synthétiques

La maladie d'Alzheimer(MA) représente un problème majeur de santé publique (**Hamidouch, 2017**), Il n'existe aucun remède contre la maladie d'Alzheimer, mais il existe des traitements qui peuvent réduire la progression de la maladie, ainsi que des options médicamenteuses et non médicamenteuses qui peuvent aider à traiter les symptômes. **D'après alzheimer's association (2024)** comprendre les options disponibles peut aider les personnes vivant avec la maladie et leurs soignants à faire face aux symptômes et à améliorer leur qualité de vie.

A l'heure actuelle, il n'existe que deux classes de médicaments approuvés pour traiter la MA, à savoir les inhibiteurs à l'enzyme cholinestérase (analogues d'origine naturelle, synthétiques et hybrides) et aux antagonistes de N-méthyl D-aspartate (NMDA) (**Breijyeh et Karamam, 2020**).

A ce jour, les traitements disponibles sur le marché, agissent principalement sur les troubles de mémoires. Ils sont indiqués dans les stades légers à modérés de la MA, et ciblent les deux systèmes cholinergiques et glutaminergiques (**Hamidouch, 2017**).

II.1.1. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase(AChEI)

Selon l'hypothèse cholinergique, la MA serait due à la réduction de la biosynthèse de l'acétylcholine (ACh), l'augmentation des niveaux cholinergiques en inhibant l'acétylcholinestérase (AChE) est considérée comme l'une des stratégies thérapeutiques qui augmentent la fonction des cellules cognitives et neurales. Les AChEI sont utilisés pour inhiber la dégradation de l'acétylcholine dans les synapses, ce qui entraîne une accumulation continue d'ACh et l'activation des récepteurs cholinergiques. Le premier AChEI est la Tacrine⁴¹ décrite comme un AChEI réversible en 1953 par Shaw et Bentley et développée par Pfizer en 1993 et retiré en 2004. La tacrine provoque une inhibition allostérique réversible de l'enzyme grâce à sa liaison à une région hydrophobe proche du site anionique à la surface de l'enzyme (**Breijyeh et Karaman, 2020**). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHE) acutellent utilisés : Donépézil (Aricept®) en 1996, Rivastigmine (Exelon®) en 2000 et Galantamine (Reminyl®) en 2001.

a. Donépézil (Aricept®)

Le donépézil est un dérivé de l'indanonebenzylpipéridine et considéré comme le principal médicament pour le traitement de la MA et est une deuxième génération d'AChEI. Il se lie de manière réversible à l'acétylcholinestérase et inhibe l'hydrolyse de l'acétylcholine, ce qui entraîne une concentration plus élevée d'ACh au niveau des synapses

(Breijyeh et Karaman, 2020). Le donépézil est rapidement absorbé par l'intestin, les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum en 3 à 4 heures avec des comprimés de 10 mg, La demi vie du donépézil est d'environ 70 heures avec les comprimés (Dalton et al., 2022) (Fig. 10).

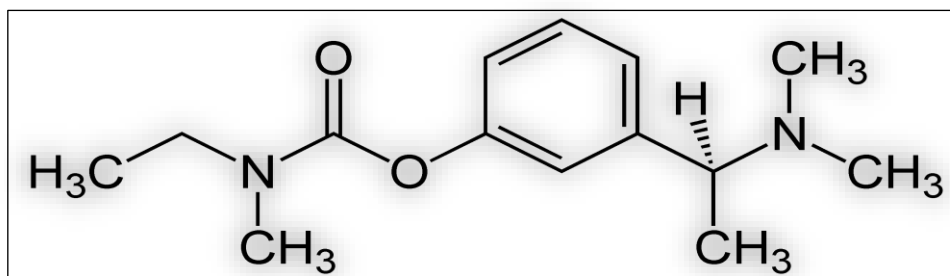


Figure 10 : Structure chimique de la Donépézil (Aricept®) (Breijyeh et Karaman, 2020).

b. Rivastigmine (Exelon®)

La rivastigmine est un inhibiteur pseudo-irréversible de l'AChE et de la butyrylcholinestérase (BuChE) qui agit en se liant aux deux sites actifs de l'AChE, ce qui a pour conséquence d'empêcher le dégradation de l'ACh. La BuChE se trouve principalement dans les cellules gliales avec 10 % de l'activité de l'AChE dans le cerveau normal, alors que dans le cerveau atteint de MA, son activité est augmentée à 40–90 %, tandis que l'activité de l'ACh est réduite simultanément, ce qui suggère que l'action de la BuChE peut indiquer une démence modérée à sévère (Breijyeh et Karaman, 2020) (Fig. 11).

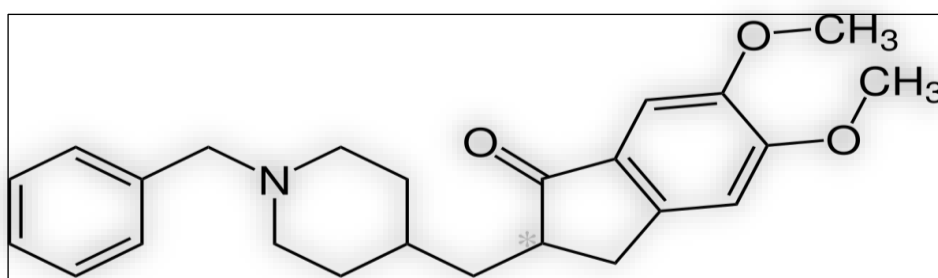


Figure 11 : Structure chimique de la rivastigmine (Exelon®) (Breijyeh et Karaman, 2020).

c. Galantamine (Reminyl®)

La galantamine (GAL) est considérée comme un médicament standard de première intention pour les cas de MA légers à modérés. GAL est un alcaloïde sélectif de l'isoquinoléine tertiaire doté d'un double mécanisme d'action dans lequel il se lie de manière allostérique à la sous-unité α des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine et les active et un inhibiteur compétitif de l'AChE. GAL peut améliorer les symptômes comportementaux, les activités de la vie

quotidienne et les performances cognitives avec une bonne efficacité et tolérabilité, similaire à d'autres inhibiteurs de l'AChE (Breijyeh et Karaman, 2020) (Fig. 12).

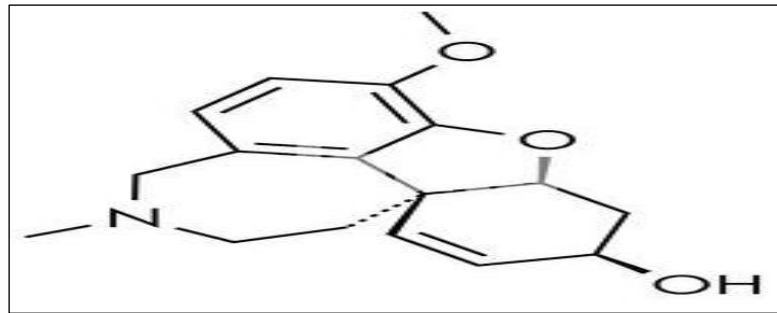


Figure 12 : Structure chimique de la galantamine (Reminyl®) (Shimizu et kristof., 2017).

II .1.2. Antagonistes du N -méthyl d -aspartate (NMDA)

Récepteur au N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) joue un rôle dominant dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. La régulation des NMDAR entraîne un afflux de Ca^{2+} qui active la transmission du signal et, par conséquent, provoque la transcription des gènes essentiels à la formation d'une potentialisation à long terme (LTP), ce qui est important pour le développement de la maladie, la neurotransmission, la capacité d'adaptation et la formation de la mémoire (Breijyeh et Karaman, 2020).

La mémantine

La mémantine est un antagoniste non compétitif de très faible affinité du NMDAR, un sous-type de récepteur du glutamate qui empêche la suractivation du système du glutamate impliqué dans les troubles de l'humeur. La mémantine est utilisée pour traiter les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer, seule ou en association avec l'AChEI (Breijyeh et Karaman ,2020) (Fig. 13).

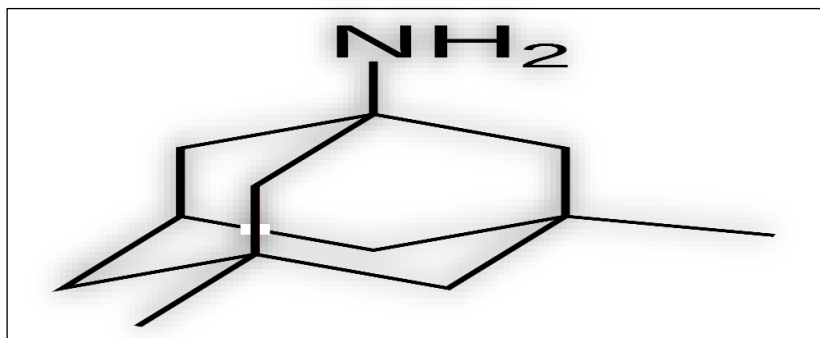


Figure13 : Structure de La mémantine chimique (Reminyl®) (Breijyeh et Karaman, 2020).

II.2. Les effets indésirables des inhibiteurs

Les effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de l'ACh sont gastro-intestinaux (incluant nausées et vomissements, perte du poids, fatigue, sensation de vertiges, céphalées, somnolence), cardiaques (ralentissement du cœur et troubles du rythme cardiaque) ou neuropsychiques (hallucinations, agitation, agressivité, convulsions, fatigue et crampes musculaires, maux de tête, douleurs, vertiges, malaise, etc.). Peuvent interagir avec de nombreux autres médicaments, dont certains disponibles sans ordonnance (par exemple, l'ibuprofène ou certains médicaments contre le rhume) (vidal et al., 2014).

II.3. Quelques plantes utilisées pour leur propriété neuroprotectrice

Aujourd'hui, la phytothérapie s'appuie sur les avancées scientifiques et les recherches visant à identifier les extraits actifs présents dans les plantes. Il s'agit de la phytothérapie (Srief, 2023). Malgré les avancées considérables de la médecine moderne et des méthodes de synthèse, il est observé actuellement un regain d'intérêt marqué envers la phytothérapie. Selon l'OMS, il a été estimé que plus de 80% de la population mondiale a recours à des pharmacopées traditionnelles pour traiter divers maladies (Srief, 2023). L'utilisation de plantes médicinales pour divers problèmes de santé n'est pas seulement un choix, mais également liée à la pauvreté et au coût élevé des médicaments modernes (Ngbolua, 2011). De plus, les extraits de plantes peuvent avoir un rôle alternatif ou complémentaire dans le traitement ou la prévention des maladies neurodégénératives (Lin, 2011 ; Pandareesh et al., 2015).

II.3.1. *Ginkgo biloba L.* (Yín Xìng ou Yín Hsìng)

Originaire d'Asie, seul survivant de la famille des ginkgoacées, largement représentée jusqu'à la fin de l'ère tertiaire. Cet arbre dioïque à la longévité exceptionnelle mesure jusqu'à 40 mètres de hauteur (Iorrain, 2019).

L'extrait de feuille de *Ginkgo biloba* est le phytomédicament le plus vendu en Europe, où il est utilisé pour traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce, de la démence vasculaire, des acouphènes d'origine vasculaire. C'est également l'un des 10 médicaments à base de plantes les plus vendus aux États-Unis. Les préparations standardisées contiennent 24 % de glycosides flavonoïdes de ginkgo, 6% de lactones terpéniques et pas plus de 5 parties par million d'acides ginkgoliques. (Sierpina et al., 2003) (Fig. 14).

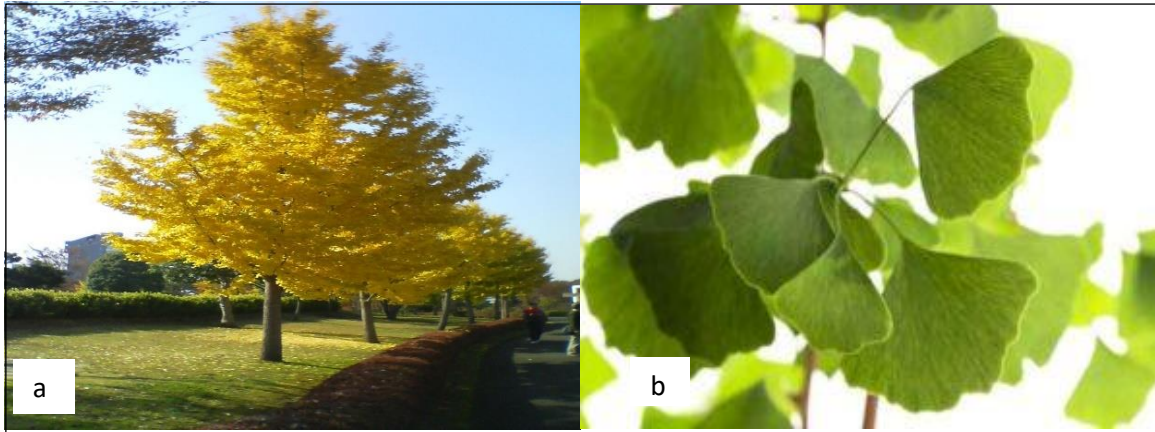


Figure14 : a : Arbre *Ginkgo biloba* L. (Hodgson, 2016) b : feuilles typiques de *Ginkgo biloba* en forme d'éventail (Iriti et al., 2010).

II.3.2. *Melissa officinalis* K

Originnaire de la partie nord-orientale du bassin méditerranéen (Balkans, Turquie), la mélisse été introduite dans sa partie occidentale au moyen âge. Plante herbacée vivace, d'une hauteur de 40 à 80 cm, où elle peut pousser spontanément, ou bien être cultivée dans les jardins, elle est commune en Europe (Iorrain, 2019). Elle possède plusieurs propriétés thérapeutiques comme inhibition de l'AChe, antioxydant, anti-inflammatoire et prévention d'accumulation bêta-amyloïde, et ces effets font de *Melissa officinalis* un potentiel de médicaments pour améliorer la mémoire (Eivani et Khosronezhad, 2020) (Fig. 15).



Figure15 :a. *Melissa officinalis* et b. Fleurs en bouton (Bernard, 2012).

II.3.3. *Panax ginseng*

Le *Panax ginseng* considéré comme « Le Seigneur des herbes », est une plante herbacée vivace appartenant à la famille des Araliacées et utilisée depuis plus de 4000 ans en Chine, en Corée et au Japon. Des études pharmacologiques modernes ont identifié près de 200 composants actifs du ginseng. Les composants actifs ont diverses activités pharmacologiques dans de nombreuses

maladies, telles que l'ischémie myocardique, l'insuffisance cardiaque, la dépression, le diabète de type II, la maladie de Parkinson De nombreux composés médicinaux chinois contenant du ginseng ont été développés pour traiter la démence, comme la formule Huannaoyi, la capsule Dengzhan Shengmai et la formule Shenma Yizhi (Wang et al., 2023) (Fig. 16).



Figure16 : Panax ginseng : a. parties aériennes et b. racine (Iriti et al., 2010).

II.3.4. *Angelica gigas Nakai*

L'angélique est une plante bisannuelle de la famille des ombellifères des Apiacées. Les extraits de racine d'*Angelica gigas Nakai* et les composés chimiques isolés de type coumarine procurent d'amélioration cognitive et des effets neuroprotecteurs à la fois *in vitro* et *in vivo* et archangelica réduit l'activité de l'acétylcholinestérase (Kudoh et al., 2020) (Fig. 17).

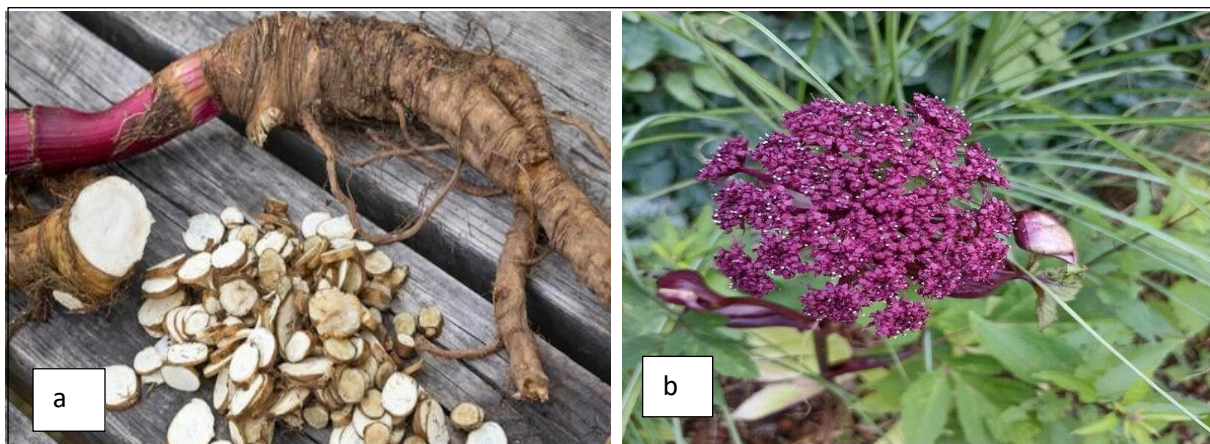


Figure17 : *Angelica gigas nakai* : a. racine et b. partie aériennes (Lestriez, 2023).

II.3.5. *Portulaca oleracea L*

Portulaca oleracea L est une plante herbacée annuelle à tiges rougeâtres et à feuilles alternes, largement distribuée dans les régions tropicales et subtropicales du monde. Il est utilisé en médecine traditionnelle. La pharmacopée chinoise l'enregistre avec la fonction d'éliminer la

chaleur, de contrecarrer la toxicité. Les recherches pharmacologiques ont indiqué que *P. oleracea* possède diverses bio activités, notamment anti-inflammatoires, neuroprotectrices, antidiabétiques et antioxydants. (Zhao, 2019) (Fig. 18).

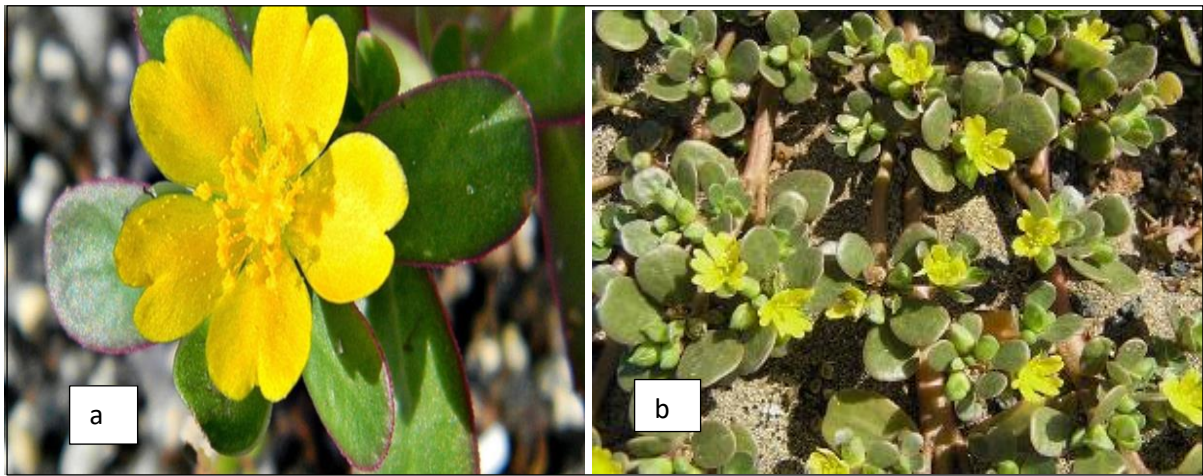
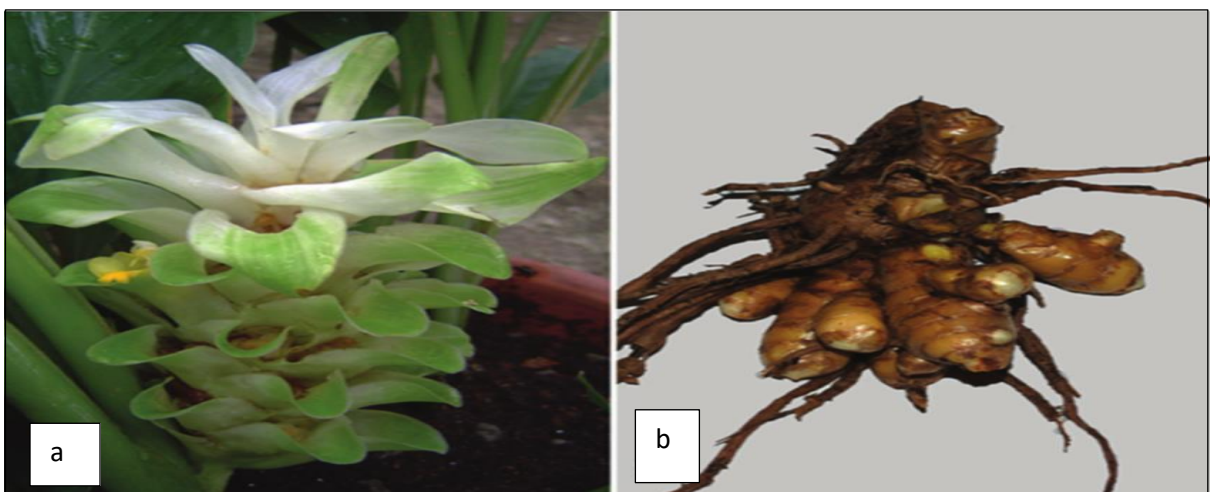


Figure18 : a. Fleurs de *Portulaca oleracea* et b. *Portulaca oleracea* L (Mojisola, 2020).

II.3.6. *Curcuma longa*

La curcumine est un composant biologique actif du curcuma (*curcuma longa*), utilisé comme épice pour le curry et une espèce médicinale les plus puissantes qui démontre un effet antioxydant contre la cascade de réactions des neurofibrillaires (Douichene, 2012).

Il a été récemment montré que la curcumine peut inhiber l'agrégation des protéines, comme la protéine amyloïde- β ($A\beta$), qui est liée à plusieurs pathologies neurologiques, telles que la maladie d'Alzheimer (AM) (Douichene et al., 2020) (Fig. 19).



Figur19: *Curcuma longa* : a. partie aérienne et b. racine (Iriti et al., 2010).

Chapitre III

Palmier dattier

(Phoenix dactylifera L.)

III.1. Palmier dattier

III.1.1. Généralités

La culture du palmier dattier revêt une importance socio-économique certaine, particulièrement dans les pays du Maghreb. Les palmeraies les plus importantes étant localisées en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. Sa culture fut introduite dans différentes régions (**El Hadrami, 1998**).

P. dactylifera appartient à la famille des Arecaceae (anciennement, Palmaceae) qui compte environ 200 genres et plus de 2 500 espèces. Le Phoenix (Coryphoideae phoeniceae) est l'un des genres avec environ 14 espèces dont *P. dactylifera* (**Siddiq et al., 2013 ; Eoin, 2016**).

C'est une plante arborescente à un tronc cylindrique. Ce tronc élancé marqué par les vestiges des palmes reçoit le nom de stipe. L'élongation du stipe s'effectue dans sa partie coronaire par le bourgeon terminal ou phyllophore. Le stipe ne se ramifie pas, mais le développement des gourmands ou des rejets peut donner naissance à des pseudo-ramifications. Son système racinaire est fasciculé, les racines se ramifient peu et n'ont relativement que peu de racelles (**Munier, 1**

La Deglet Nour veut dire « doigts de lumière ». Elle est qualifiée de « la reine des dattes » et l'un des produits phares de l'agriculture Algérienne. Cette datte est légendaire pour la perfection qu'on lui connaît dotée d'un goût très doux, juteuse et quasi transparente (**Bennamia et Messaoudi, 2006**).

III.1.2. Classification

Le Palmier Dattier est une espèce appartenant au genre Phoenix. Sa position systématique est donnée selon Munier (1973) comme suite (**Tab. 1**).

Tableau 1 : la classification du palmier dattier

Embranchement	Phanérogames.
Sous-embranchement	Angiospermes.
Classe	Monocotylédones.
Groupe	Phoenocoides.
Famille	Arecaceae (Palmaceae).
Sous-famille	Coryphoideae.
Genre	Phoenix.
Espèce	<i>Phoenix dactylifera</i> L.

III.1.3. Description botanique

Le palmier dattier est une plante monocotylédone à croissance apicale dominant (Sedra, 2003), dont la hauteur varie de 20 à 30 mètres. Ses feuilles sont Pennées, divisée et mesurant de 4 à 7 mètres de long et possède un tronc cylindrique. La racine est très développée et atteint les profondeurs des ressources en eau et fasciculé, les racines se ramifient peu et n'ont relativement que peu de radicules (Hadjari et Hanifi, 2005). Les palmiers mâles sont appelés communément dokkars ou pollinisateurs (Chaibi et al., 2002) (Fig. 20).

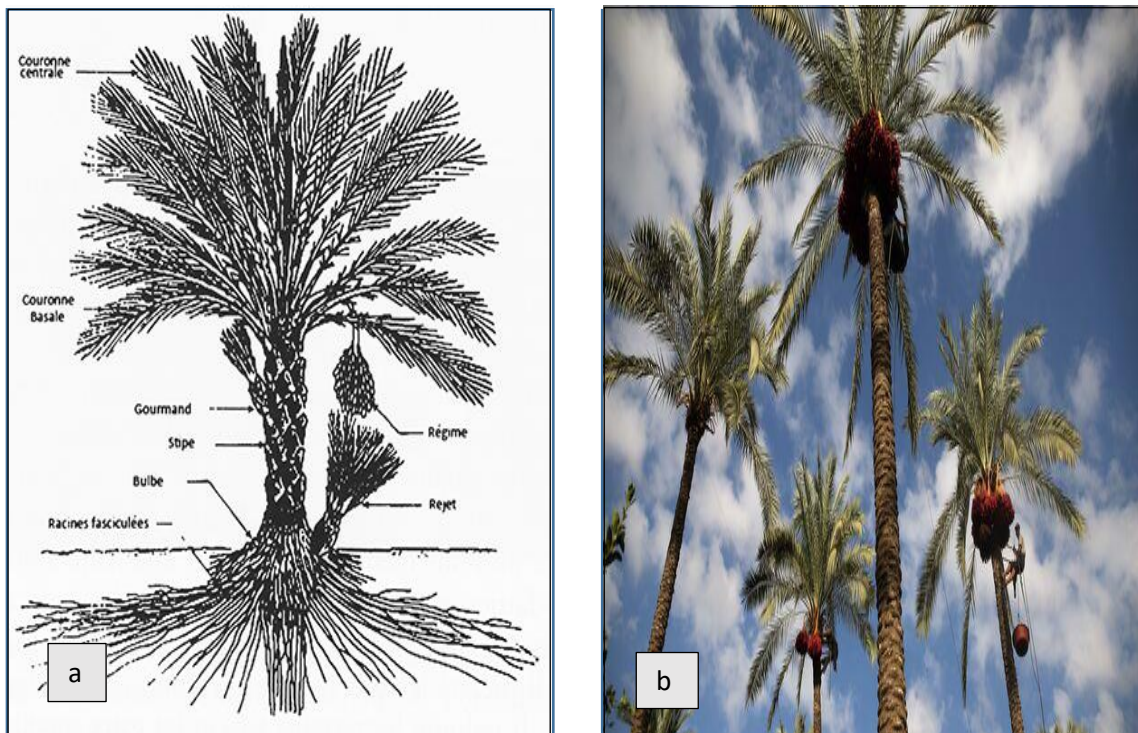


Figure20 : (a) schéma de palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) (Munier, 1973).

(b): palmier Dattier (sputnik Afrique, 2021).

III.1.4. Répartition géographique du palmier dattier et production de ses fruits

a. Dans le monde

Le palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) est une espèce cultivée anciennement de la région du moyen-orient et de l'Afrique du nord, Il est aujourd'hui également cultivé dans de nombreuses régions arides et semi-arides du monde entier (COAG, 2020).

L'Afrique arrive en deuxième position contient dix mille palmiers (Algérie, Egypte, Libye, Mali, Maroc, Mauritanie, Niger, Somalie, Soudan, Tchad et Tunisie) (FAO, 2013) (Fig. 21).

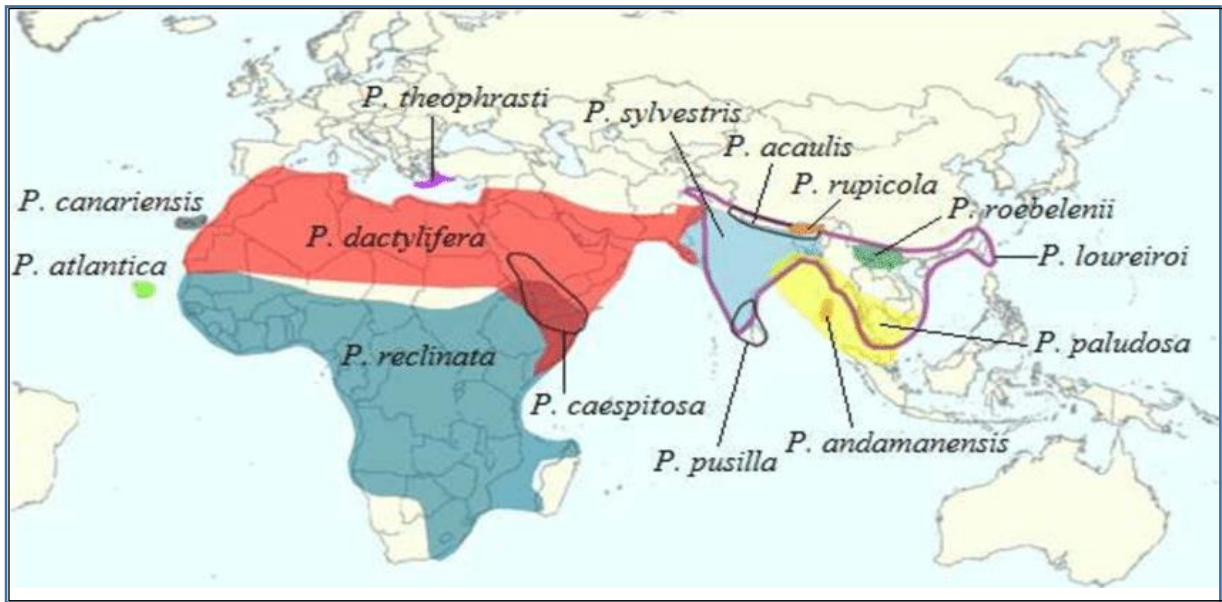


Figure21 : Répartition géographique du genre Phoenix dans le monde
(Tengberg et al., 2013).

D'après les statistiques de Food Agriculture Organisation en 2019, le volume de production mondiale de dattes s'élève à environ 9,07 millions de tonnes métriques, contre 8,4 millions de tonnes métriques en 2017. Le moyen-orient et l'Afrique du nord représentent 90 % de la production mondiale. Comme le montre la figure 22, l'Égypte est le premier producteur mondial de dattes, suivie par l'Arabie Saoudite, l'Iran et ensuite l'Algérie (FAO,2019) (Fig. 22).

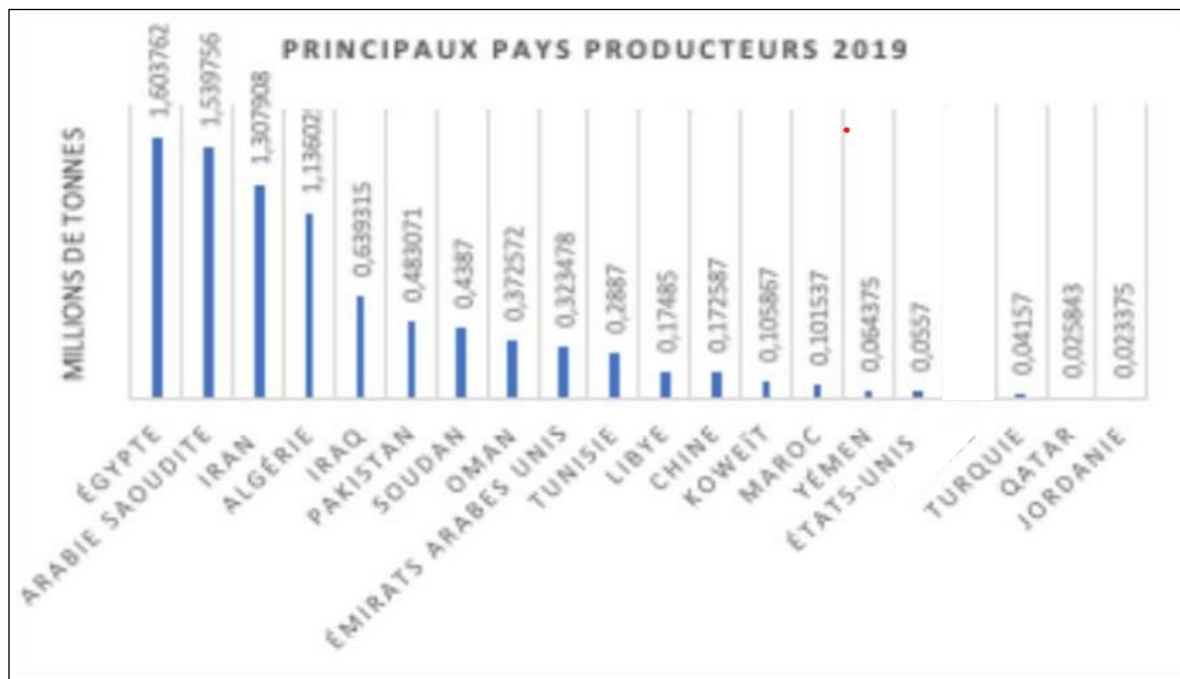


Figure 22 : principaux pays producteurs des dattes 2019
(boughzala et bemahmoud, 2022)

b. En Algérie

L'Algérie est classé au premier rang dans le Maghreb sixième rang mondial pour sa production annuelle moyenne de dattes de 500 000 tonnes (**Mrabti, 2018**). La plupart des palmeraies sont situées principalement au sud-est, en raison de leur importance. L'orientation diminue vers l'ouest et le sud et se situe dans la province d'Oued, Biskra et Ouargla est l'endroit où les conditions environnementales sont les meilleures et où la gestion des palmiers est la mieux maîtrisée (**Messar, 1996**). Classé premier à Biskra, avec plus de 23% du patrimoine national de la culture des dattes, suivi par la province de Adrar, d'environ 21%, et par la province de l'Oued, de plus de 20% (**Benziouche, 2012**) (**Fig. 23**).

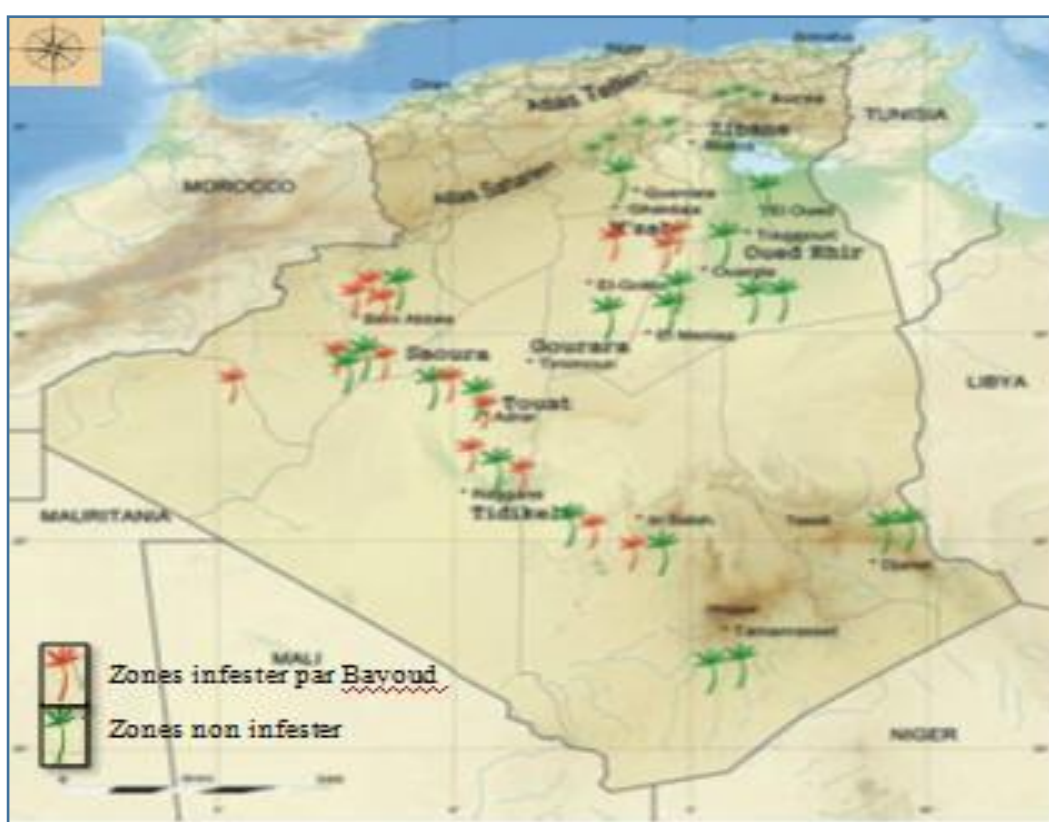


Figure 23 : Carte de la répartition du palmier dattier en Algérie (**Bouguedoura et al., 2015**).

D'après le salon international de la datté de Biskra (2017) selon les statistiques du Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural, le palmier dattier occupe en Algérie une superficie évaluée à 167.000 hectares pour un nombre de palmiers estimé à plus de 18,6 millions d'unités et une production de dattes, toutes variétés confondues, de près de 990.000 tonnes (**Tab. 2**).

D'après Algérie ECO (2023) Les autorités agricoles de la wilaya de Biskra prévoient une production de dattes dépassant les 4 millions de quintaux pour la saison agricole 2023-2024, soit une augmentation de 100.000 quintaux par rapport à la saison agricole précédente.

Tableau 2 : production des dattes en Algérie (Le salon international de la datte de biskra, 2017)

wilaya	Production (Tonnes)	Nombre de E palmier dattier	Surface area (Hectares)
Biskra	4.077.900	4.315.100	42.910
El Oued	2.474.000	3.788.500	36.980
Ouargla	1.296.300	2.576.600	21.980
Adrar	910.300	3.799.000	28.330
Ghardaia	565.000	1.246.500	10.8506
Béchar	300.500	1.639.800	14.120
Tamanrasset	109.400	688.900	7.000
Khenchela	68.200	124.400	770
Tébessa	20.500	61.800	820
Laghouat	16.200	37.300	320
Illizi	15.600	129.100	1.250
Batna	14.000	28.700	190
El Bayadh	10.300	63.900	640
Naama	10.200	50.600	510
Tindof	8.400	45.2006	430
Djelfa	6.800	10.100	100
M'Sila	0	0	0
Total	9.903.600	18.605.100	166.900

III.2. Fruit du palmier dattier

III.2.1. Description de la datte

Le fruit du palmier dattier, est une baie appelée « Datte, Tmar en arabe » de forme allongée, oblongue ou ronde, ovale et parfois sphérique. Elle est constituée d'un noyau, présentant une consistance solide et est entouré de la partie comestible appelée pulpe ou chair (**Espirad, 2002**). Les dimensions de la datte sont très variables, de 2 à 8 cm de longueur et d'un poids de 2 à 8 grammes selon les variétés. Le noyau ou graine de dattes représente 7 à 30 % du poids de la datte (**Adrar, 2016**). Leur couleur va du blanc jaunâtre au noir en passant par les couleurs ambre, rouges, brunes plus ou moins foncées (**Djerbi, 1994**) (**Fig. 24**).

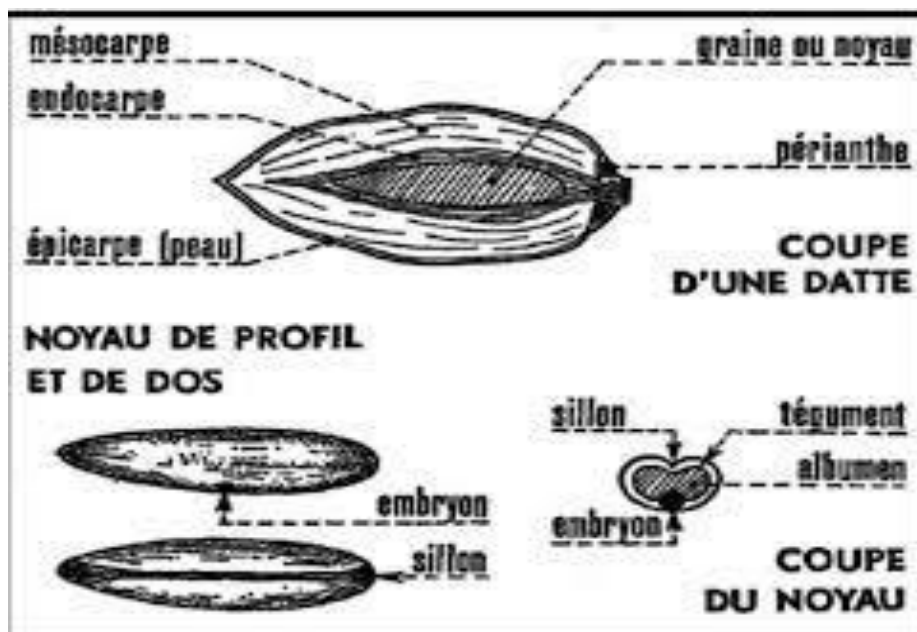


Figure24 : Schéma représente une coupe de la datte et de son noyau (Munier, 1973).

III.2.2. Variétés de dattes Algériennes

L'Algérie a plus de 10 millions de palmiers dattiers qui produisent plus de 800 variétés de datte (Kriker et al., 2005). La consistance de la datte est variable. Les dattes sont réparties à maturité en trois catégories selon leur caractéristiques biochimiques (Mrabet et al., 2008 ; Kader et Hussein, 2009 ; Benhalima et Hammou, 2020)

- Datte molle qui représente une teneur en eau supérieur à 30%, de texture fibreuse et aqueuse. Par exemple : Ghars, Litima, Abad.
- Datte demi-molle qui représente une teneur en eau comprise entre 10 et 30%. Comme exemple Deglet-Nour, Tazeuine, Hmira, Ouarglia, Tazerzait.
- Datte sèche qui représente une teneur en eau inférieur à 10%, qui durcissent sur l'arbre et ont une texture farineuse comme Degla-Beida, Mech-Degla.

III.2.3 Composition biochimique de la datte

III.2.3.1. Composition biochimique de la partie comestible « pulpe » des dattes

Les fruits de *P. dactylifera* apportent une alimentation riche en nutriment en raison de leur contenu diversifié. Se compose essentiellement d'eau, de sucres réducteurs « glucose et fructose » et de sucres non réducteurs, « saccharose ». Les constituants non glucidiques représentent les protides, les lipides, la cellulose, les cendres (sels minéraux), les vitamines et les enzymes (Hasan et al., 2010 ; Al Juhaimi et al., 2018) (Tab. 3).

Tableau 3 : Contenu nutritionnel de pulpes de dattes

Nutriments	Teneur	Référence
Glucide Lipides Protéines Fibres alimentaires Pectine	44–88% 0.2–0.5% 2.3–5.6% 11.5% 0.5–3.9%	Al-Shahib and Marshall (2013)
Acide ascorbique Cendres (sels minéraux)	30–50 mg/kg 3.5–4.2%	Al-Oqla and Sapuan (2014) ; Ismail et al. (2006)
Vitamine A Vitamine B Vitamine E Calcium Sodium Magnésium	10.50 ug/100 g 824.98 mg/kg 12.98 mg/kg 614.74 mg/kg 485.86 mg/kg 660.74 mg/kg	Hasan et al. (2010)
Potassium Glucose et fructose Eau	50–60% 65 and 80% 7% (dried), 79% (fresh)	Al Juhaimi et al. (2018)
Acides aminés essentiels Lysine Isoleucin Thréonin	184 mg/100 g 122 mg/100 g 98 mg/100 g	Elguerrouj et al. (2011) ; Hasan et al. (2010)

III.2.3.2. Composition biochimique de la partie non comestible « noyau » des dattes

Le noyau ou graine de dattes est composé d'un albumen blanc, dur et corné protégé par une enveloppe cellulosique, plusieurs études concernant les caractérisations du noyau de la datte ont relevé sa richesse en diverses substances biochimiques et minérales (Ben Abbes, 2011 ;Adrar, 2016) (Tab. 4).

Tableau 4 : Contenu nutritionnel de noyaux de dattes

Nutriments	Teneur	Référence
Glucide	8,70-9,54g/100g	Bouhlali et al. (2017)
Lipides	5,66-6,97g/100g	
Protéines	4,30-6,14mg/100g	
Fibres alimentaires	15,84-19,9mg/100g	
Cendres	1,09-1,3mg/100g	
Glucose	20,1%	Khalid et al. (2016)
Fructose	16,1%	
Sacharose	2,8%	
Acides aminés essentiels		Assirey (2015)
Glutamate	265mg/100g	
Asparagine	225mg/100g	
Arginine	60mg/100g	
Calcium	2mg/100g	Khalid et al. (2016)
Potassium	4,6mg/100g	
Phosphore	-	
Zinc	1,91	
Acide oléique	48.67%	Amira et al. (2011), Nehdi et al. (2018)
Acide laurique	17.26%	
Acide stéarique	10.74%	
Acide linoléique	8.13%	
a-Tocotrienol	19.07%	
a-tocopherol	17.52%	

III.2.4. Composition phytochimique des noyaux des dattes

Les noyaux du fruit dattier sont riches en composés tels que les caroténoïdes, les polyphénols (Ex : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les isoflavones, les tanins et les lignanes) et les Stérols (**Martín-Sánchez et al., 2014**).

III.2.4.1. Acides phénoliques

Les acides phénoliques révélés dans l'extrait éthanolique de noyaux de dattes ont représentés par trois dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque (protocatéchique, gallique, p-OH benzoïque) et un dérivé de l'acide cinnamique (caféique) (Al-Farsi et Lee, 2008).

III.2.4.2. Flavonoïdes

Les extraits aqueux et éthanolique de noyaux étudié par Chenini (2022) ont présenté des teneurs en flavonoïdes (46.6 mg EQU/100g, 165.3 mg EQU/100g respectivement) beaucoup moins élevées que celles retrouvées par Metoui et al. (2019). Les flavanols totaux, y compris les catéchines, se trouvent dans la partie comestible. Il est plus élevé que dans les noyaux à dattes (Hammouda et al., 2013).

III.2.4.3. Tanins

Les proportions des tanins condensés ont été plus élevées que les tanins hydrolysables dans les noyaux de dattes, avec des teneurs plus accentuées dans l'extrait éthanolique de noyaux (927.9mg EC/100g) indiquées par Adeosun et al. (2016).

III.2.4.4. Saponosides

Les études de Gaceb et tarak (2013) portant sur la présence des saponosides dans les extraits « aqueux et diéthyl-éther », des noyaux des dattes ont enregistré des saponosides à un taux de 33,75%, soit le tiers du taux global détecté (99,98%).

IV.5. Propriétés thérapeutiques des noyaux dattes

III.5.1. Activité antioxydant

P. dactylifera contient un pourcentage élevé de vitamine C, A et E ainsi qu'une teneur en phénols totaux élevée (hasan et al., 2010 ; samad et al., 2016). Les extraits aqueux de noyaux de dattes ont un effet préventif et protecteur sur le stress oxydatif. Par conséquent, leur effet hépato protecteur et néphroprotecteur est lié à l'activité antioxydante conférée probablement par les composés phénoliques et autres constituants photochimiques contenus dans les noyaux de dattes (Chenini, 2022).

III.5.2. Activité Antiinflammatoire

Les extraits de noyaux de dattes pourraient potentiellement exercer une activité antiinflammatoire par l'inhibition de la dénaturation des protéines, la stabilisation des membranes lysosomales, la capacité de piégeage des radicaux libres d'oxyde nitrique et l'inhibition de la production de protéine C-réactive et de fibrinogène. Toutefois, les noyaux de dattes avaient suscité une plus importante activité antiinflammatoire, et cela certainement grâce aux fortes teneurs en leurs composés bioactifs (Chenini, 2022).

III.5.3. Activité hépato-protectrice

Les extraits du noyau des dattes ont le potentiel de rétablir et réduire les intoxications qui affectent le tissu hépatique (Al-Qarawi et al., 2008 ; Abdelazize et al., 2015).

III.5.4. Activité antidiabétique

L'extrait de noyaux administré a permis d'améliorer significativement le taux élevé de glucose chez les rats diabétiques comparativement au groupe témoin diabétique (TD) pendant et après la période thérapeutique (Melek et al., 2019).

Partie expérimentale

Matériels et méthodes

I.1. Matériel végétal

Le produit choisi dans notre étude est le noyau de palmier dattier « *Phoenix dactilyfera* L. » de la variété « Deglet Nour ». Les dattes sont récoltées en octobre 2018 à pleine maturité « stade tamar » de la région de Tolga, wilaya Biskra -Algérie-. Après que les noyaux ont été séchés pendant 7 jours à 50°C, puis broyés afin d'obtenir une poudre fine et homogène (Diab, 2012). Ce produit naturel a été conservé à -20°C jusqu'à utilisation (Fig. 25).



Figure 25 : a : Palmier dattier (*Phoenix dactilyfera* L.) du cultivar de notre récolte.
b : Poudre homogène de noyaux de dates

I.1.1. Extraction des noyaux de dattes

Une extraction solide-liquide par macération a fait objet de notre étude. La solution éthanolique de noyaux de dattes a été préparée à 10%. 30g de poudre de noyaux ont été extraites avec un volume de 300ml d'éthanol 70%. Le mélange obtenu a été agité pendant 24 heures sous agitation orbitale à température ambiante, puis filtré sous vide à l'aide de l'entonnoire de Büchner n°4. Ensuite, le volume total du filtrat recueillie a été concentré à sec en utilisant un évaporateur à 40°C. l'extrait brut obtenu a été pesé afin de calculer le rendement .

La figure 26 représente un schéma récapitulatif de l'extraction éthanolique de noyaux de dattes suivant notre protocole expérimental.

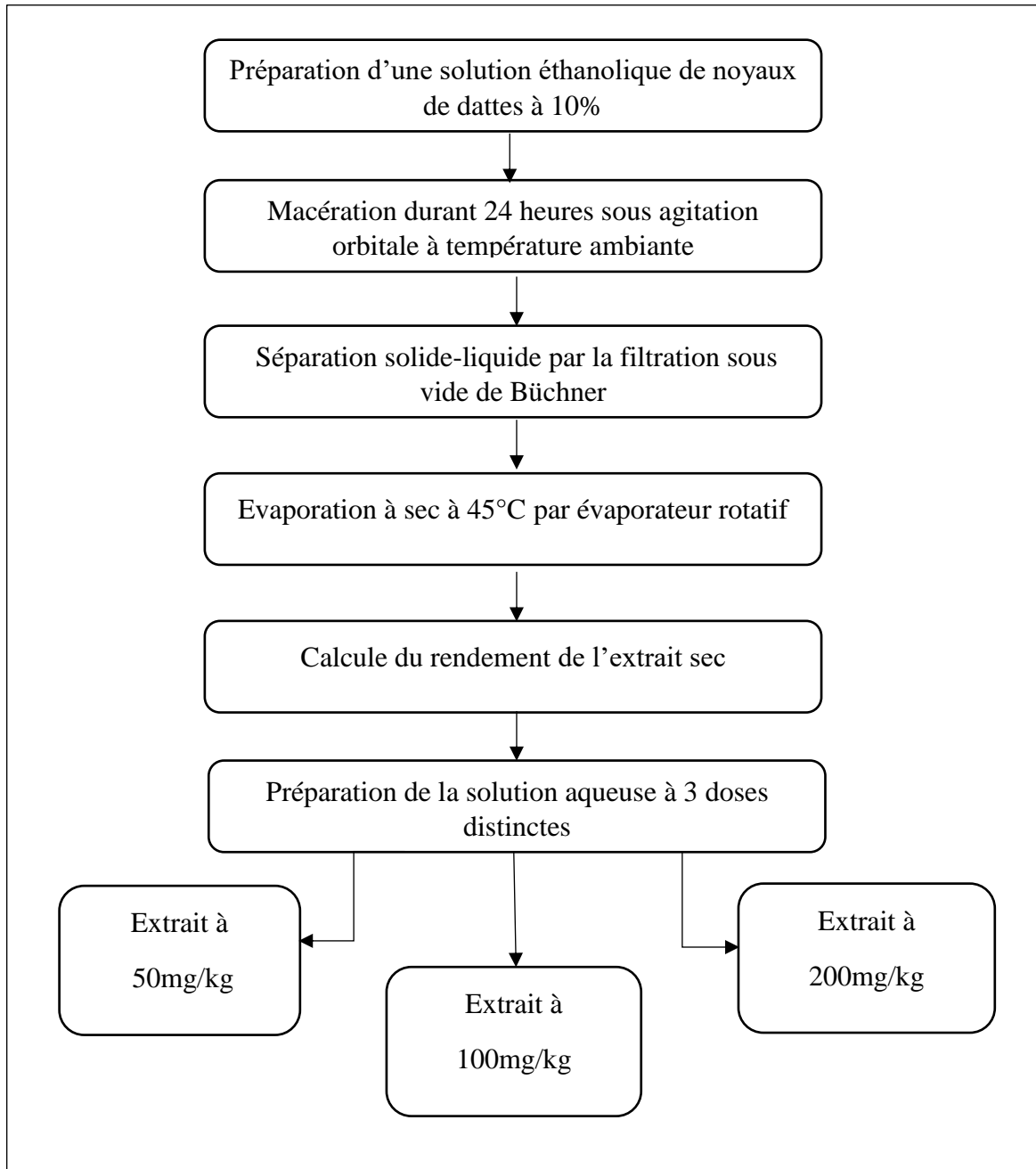


Figure 26 : Organigramme représentatif du protocole d'extraction éthanolique de noyaux de dattes.

I.2. Matériel animal

Pour réaliser cette étude, nous disposons d'un effectif de Trente-neuf souris femelles de souche NMRI ayant un poids corporel moyen de 32 ± 5 g. Ces animaux proviennent du centre animalier de l'Institut Pasteur d'Alger. L'expérimentation a été réalisée au niveau de l'animalerie du laboratoire de « Pharmacognosie & Api-Phytothérapie » (L.P.A.P) de l'université de Mostaganem. Les souris ont bénéficié d'une période d'adaptation. Durant cette période, une alimentation standard et un accès libre à l'eau du robinet sont mis à leur disposition,

avec un rythme diurne adapté (12 heures de lumière/12 heures d'obscurité) et une température favorable (Fig.27).



Figure 27: Souris femelles de souche NMRI (Animalerie du laboratoire « pharmacognosie et api- phytothérapie » [L.P.A.P] de l'Université de Mostaganem, 2024).

I.3. Teste de toxicité

Avant d'entammer toute expérimentation *in vivo*, il est indispensable de réaliser un test de toxicité afin de vérifier les effets toxiques de l'extrait. Le principe de ce test est d'observer l'apparition de changements de comportement, de troubles moteurs, de convulsions ou encore de mortalité. Ces signes sont observés régulièrement jusqu'à 14 jours (OCDE, 2008).

Un effectif de neuf souris a été reparti en trois groups, correspondant à trois doses choisies : 50, 100 et 200mg/kg. Une administration via dose unique des extraits a été effectuée par gavage gastrique (Fig. 28).

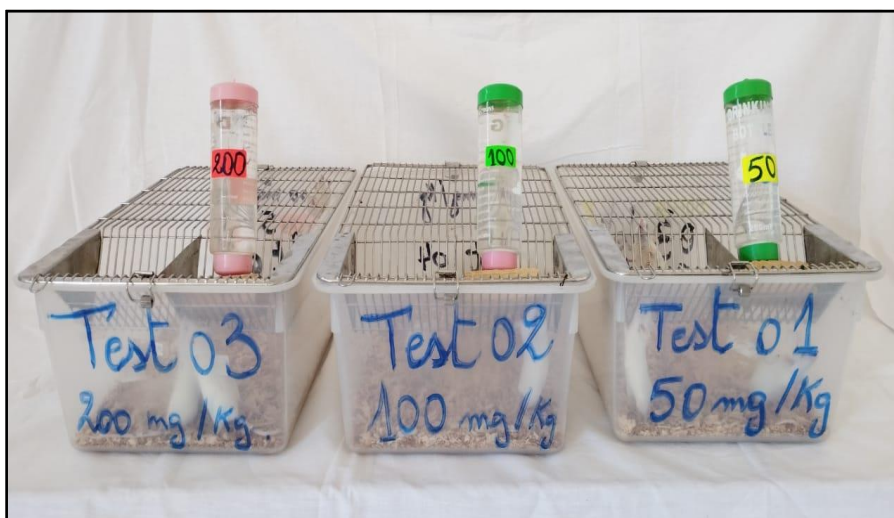


Figure 28 : Répartition des lots pour le test de toxicité (Animalerie du laboratoire « pharmacognosie et api- phytothérapie » [L.P.A.P] de l'Université de Mostaganem, 2024).

I.4. Evaluation de l'activité neuroprotectrice de noyaux de dattes

I.4.1. Répartition des groupes d'expérimentation

La répartition de 30 souris a été effectuée selon l'homogénéisation de leur poids corporel en six groupes, dont 5 souris chacun, comme suit (Fig.29) ;

Groupe T : considéré comme le témoin de l'expérimentation

Groupe ALZ : considéré comme le contrôle du modèle Alzheimer

Groupe ALZ-END50 : les souris ont reçu l'extrait de noyaux de dattes à 50mg/kg

Groupe ALZ-END100 : les souris ont reçu l'extrait de noyaux de dattes à 100mg/kg

Groupe ALZ-END200 : les souris ont reçu l'extrait de noyaux de dattes à 200mg/kg

Groupe ALZ-STD : les souris ont reçu un médicament synthétique

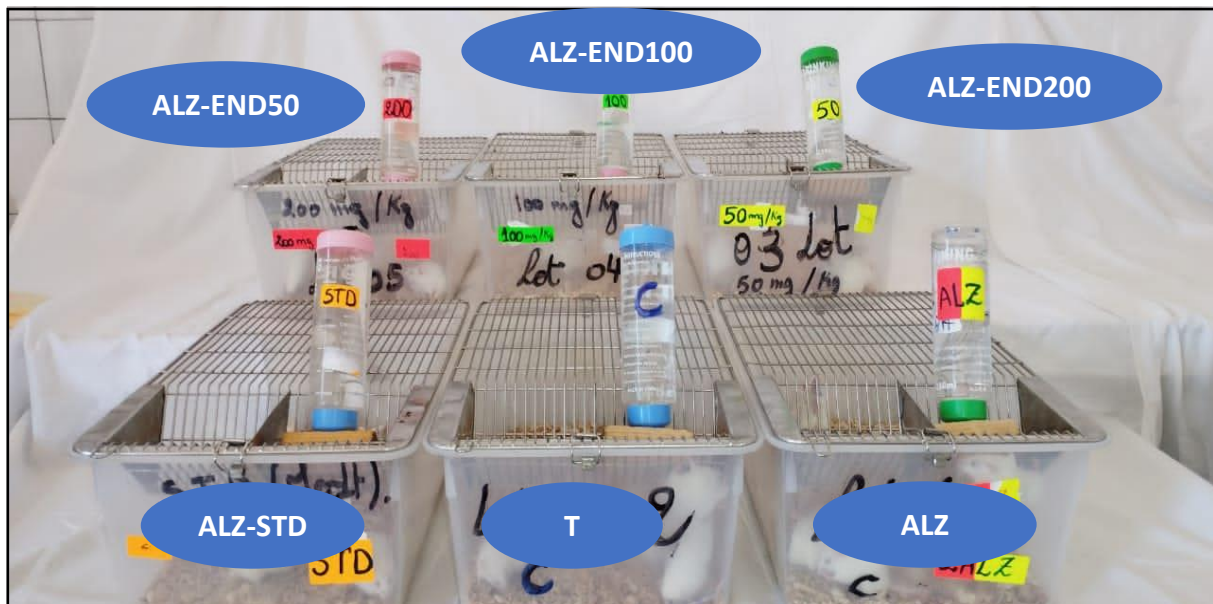


Figure 29 : Répartition des groupes d'expérimentation (Animalerie du laboratoire « pharmacognosie et api- phytothérapie » [L.P.A.P] de l'Université de Mostaganem, 2024).

I.4.2. Administration des solutions

une période préthérapeutique de 45 jours a été établie selon le protocole décrit par **Feng et al. (2018)** ; **Xing et al. (2018)**. L'administration quotidienne par gavage gastrique de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (END) à 50, 100 et 200mg/kg a été effectuée chez les groupes ALZ-END50, ALZ-END100 et ALZ-END200 respectivement. Le groupe STD quant à lui, à reçu le traitement de référence, le Donépézile à 1mg/kg. Alors que les groupes témoins (T) et le contrôle du modèle Alzheimer (ALZ) ont reçu l'eau distillée, utilisé comme véhicule des extraits (Fig. 30).



Figure 30 : Administration des solutions par gavage gastrique (Animalerie du laboratoire « pharmacognosie et api- phytothérapie » [L.P.A.P] de l'Université de Mostaganem, 2024).

I.4.3. Induction de la maladie d'Alzheimer

Après les 45 jours de la période thérapeutique, l'induction de la maladie d'Alzheimer à été effectuée. En effet, tous les groupes ont été exposé au tétrachlorure d'Aluminium ($AlCl_3$) à 100mg/kgpar voie orale, combiné à une injection quotidienne en intra péritonéale (IP) de 0.1ml d'une solution de D-galactose de 120mg/kg, et ce durant 45 jours. Exeptionnelement le groupe témoin qui a reçu l'eau physiologique(**Feng et al. (2018)** et **Xing et al. (2018)**)(**Fig. 31**)

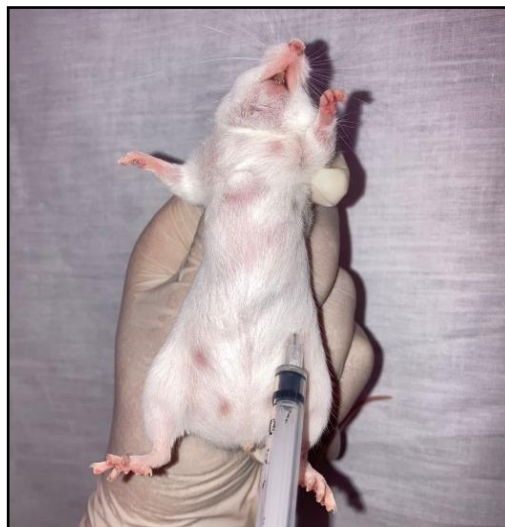


Figure 31 : Administration des solutions par injection intrapéritonéale (Animalerie du laboratoire « pharmacognosie et api- phytothérapie » [L.P.A.P] de l'Université de Mostaganem, 2024).

I.5. Paramètres biologiques étudiés

I.5.1. Evolution pondérale

Afin d'apprécier l'évolution pondérale des animaux, durant les 90 jours de la période d'expérimentation, des mesures hebdomadaires du poids corporel pour chaque souris ont été réalisées.

I.5.2. Consommation des solutions

Les mesures de la consommation des solutions ont été effectuées chaque 15 jours, pour chaque groupe pendant toute la période d'expérimentation (90jours).

I.6. Paramètres neurologiques étudiés

I.6.1. Labyrinthe radiaire à huit bras

I.6.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST)

Ce test a été mis au point par **Wan et al. (1997)**. La souris est testée dans un labyrinthe fermé comportant huit bras radiaux, dont l'une des extrémités contient un stimulus (nourriture). La souris devait chercher la nourriture à l'extrémité de chaque couloir, et une erreur était enregistrée si la souris visitait deux fois le même couloir, durant cinq minutes. Quatre jours d'entraînement ont été mis en place pour calculer le nombre d'erreurs commises par la souris (visites répétées du bras). Le test de mémoire de travail spatiale a été réalisé le 5ème jour, lors d'une session de 5 min.

I.6.1.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Dans ce test, seuls deux bras du labyrinthe radial ont été utilisés. L'un d'entre eux était éclairé et contenait une récompense (nourriture). La souris était placée au centre du labyrinthe et les deux bras étaient ouverts simultanément. Quatre jours d'entraînement ont été mis en place, et le temps passé dans le bras éclairé avec la nourriture a été mesuré pendant 5 min/jour. Le test de mémoire spatiale de référence conditionnée a été réalisé le 5ème jour, durant une séance de 5min) **Olton et Feustle (1981)**.

I.6.1.3. Distinction de position

Cette épreuve se caractérise par l'utilisation de six bras dans un ordre alterné de bras appâtés et non appâtés. La souris est placée sur la plate-forme centrale et les six bras sont ouverts l'un après l'autre, trois avec de la nourriture (bras appâté) et trois sans nourriture (bras non appâté). Le temps passé par la souris dans les bras appâtés a été enregistré, pendant 4 jours d'apprentissage, à raison de 5 min/jour. Le test de distinction de position a été réalisé le jour 5, pendant une session de 5 minutes (**Wan et al. (1997)**).

I.6.2. Labyrinthe aquatique de Morris

Cette épreuve a été élaborée par Morris (1984) pour examiner la mémoire de la souris, en utilisant ou non des indices distaux à retrouver la plate-forme immergée dans un bassin rempli d'eau tiède (25°C). Les performances d'apprentissages ont été évaluées sur la base de mesures du temps nécessaire pour atteindre la plate-forme. Ce temps avait tendance à diminuer à chaque essai (Zerrouki et *al.*, 2021).

I.6.2.1 Mémoire spatiale de travail (MST)

La souris est placée dans un récipient contenant de l'eau tiède maintenue à 25°C. Une plate-forme visible est placée dans le bassin, entourée de repères visuels. Le temps mis par la souris pour monter sur la plate-forme est calculé au cours de quatre essais d'apprentissage sur 4 jours, le 5^{ème} jour représentant le test, pendant une session de 5 minutes.

I.6.2.2 Mémoire spatiale de référence (MSR)

L'eau du récipient est colorée à l'aide d'un colorant non toxique pour rendre la plateforme invisible. Le temps que met la souris pour retrouver la plateforme est calculé au cours de 4 essais d'apprentissage pendant 4 jours et le 5^{ème} jour représente le test durant 5 minutes.

I.7. Etude histologique

L'étude anatomopathologique a été établie à la fin de l'expérimentation au niveau du laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université Abdelhamid Ibn Badis – Mostaganem, suivant le manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie (Marck, 2010).

I.7.1. Fixation

Les cerveaux ont été prélevés puis fixés dans une solution de formol à 10% pour une conservation optimale.

I.7.2. Macroscopie L'examen macroscopique

Préparation des fragments pour chaque organe, puis l'introduction de ces fragments dans des cassettes d'inclusion, les cassettes ont été marquées sur leur bord par la référence de chaque souris.

I.7.3. Imprégnation (circulation)

Afin d'obtenir des coupes d'une épaisseur appropriée il faut durcir le tissu, cela est réalisé par son imprégnation par une matière rigide qui lui donne la résistance mécanique voulue. Cette étape repose sur la substitution de l'eau dans les tissus par une solution hydrophobe chimiquement inactive telle que la paraffine. Plusieurs étapes doivent être suivies :

Post fixation

- 1 bac de formol à 10%

Déshydratation

- 1 bac d'éthanol 96% durant 1 heure
- 1 bac d'éthanol 96% durant 1 heure
- 1 bac d'acétone durant 2 heures

Substitution

- 1 bac de toluène / xylène durant 2 heures

Imprégnation

1 bac de paraffine à 70°C durant 1 heure

I.7.4. Inclusion

Mise de la pièce prélevée dans un moule en acier et son enrobage avec de la paraffine liquide. Une fois le bloc préparé, il est stocké dans un congélateur (-20°C)

I.7.5. Microtomie

Cette étape permet la réalisation des coupes sur le bloc à l'aide d'un microtome. L'ensemble des tranches obtenues forme un ruban de qualité très fine (2 à 4µm). Les coupes sont ensuite étalées sur des lames de verre en utilisant une plaque chauffante afin d'éviter la formation de plis et de stries.

I.7.6. Coloration

Avant l'étape de déparaffinage, un séchage des lames est nécessaire pour faciliter l'adhérence des coupes sur la lame de verre. Cette cuisson est réalisée dans une étuve à 58°C pendant 1 heure.

I.7.6.1. Déparaffinage

La première étape de toute coloration d'une coupe histologique est d'éliminer la paraffine du tissu pour que les colorants puissent le pénétrer.

1 bac de toluène / xylène durant 10 mn.

I.7.6.2. Réhydratation

Consiste à substituer progressivement le solvant du tissu par des bains d'éthanol pour amener à l'eau.

1 bac d'éthanol à 70% durant 5 mn

1 bac d'éthanol à 80% durant 5 mn

1 bac d'éthanol à 96% durant 5 mn

Rinçage à l'eau durant 10 mn

I.7.6.3. Coloration au rouge congo

Le tissu cérébrale a été coloré par le rouge congo

1 bac d'hématoxyline de Harris durant 10mn

1 bac de solution rouge congo durant 20 mn

1 bac de l'eau pour le rinçage

1 bac d'éthanol 96% durant 2mn

I.7.7. Montage

Cette opération consiste à fixer à l'aide d'une résine synthétique (solution EUKITT) une lamelle couvre-objet sur la coupe (la lame) afin de la protéger de la dégradation chimique des colorants qui s'oxydent à l'air et des bris mécaniques.

I.7.8. Lecture microscopique

Les tissus étudiés ont été observés après montage par microscope pour évaluer certaines morphologies et anatomies cellulaires.

I.8. Analyse statistique

L'analyse statistique des données expérimentales obtenues lors des tests effectués a été réalisée à l'aide d'un logiciel XLstat. Les résultats obtenus ont été exprimés par la moyenne plus au moins écart type, puis analysés par le *test t de student* pour deux échantillons. Les valeurs exprimées: * significatif ($P \leq 0.05$) ; ** très significatif ($p < 0,01$) ; *** hautement significatif ($p < 0,001$).

Résultats et discussion

II.1. Test de toxicité

L'administration par gavage gastrique des extraits éthanoliques de noyaux de dattes (*Phoenix dactylifera* L.) à 50, 100 et 200 mg/kg n'a induit aucun signe de toxicité au cours des 24 heures, et ceci jusqu'à 14 jours d'observation. Les manifestations apparentes en question ont concerné ; le comportement des animaux, leur nutrition, mobilité, convulsion, coma, mortalité (**Tab. 5**).

Tableau 5 : Test de toxicité des extraits de noyaux de dattes au cours des 24h jusqu'à 14 jours d'observation.

Temp Groupes	Observations de toxicité durant 24 Heures	Observations de toxicité durant 14 Jours
Groupe END50	Aucun signe apparent	Aucun signe apparent
Groupe END100	Aucun signe apparent	Aucun signe apparent
Groupe END200	Aucun signe apparent	Aucun signe apparent

II.2. Evaluation biologique

II.2.1. Évolution pondérale

Les résultats obtenus de l'évolution pondérale durant la période thérapeutique sur les six semaines d'expérimentation, ont montré des poids corporels pratiquement constants chez tous les groupes d'expérimentation. Cependant, les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 100 et 200 mg/kg (ALZ-END100 et ALZ-END200 respectivement) ont enregistré une perte de poids significativement accentué à partir de la 5^{ème} et 6^{ème} semaine comparativement aux groupes témoin (T) et modèle Alzheimer (ALZ). Tandis que le groupe standard (ALZ-STD) a affiché un poids significativement élevé (**Fig. 32**).

Concernant la deuxième période qui consiste à l'induction de la maladie d'Alzheimer (MA), les résultats sont presque similaires à la période précédente. En effet, une masse corporel significativement faible a été affichés chez les groupes ALZ-END100 et ALZ-END200 en comparaison avec les groupes témoins (T) et modèle Alzheimer (ALZ) durant le long des six semaines d'expérimentation (**Fig. 33**).

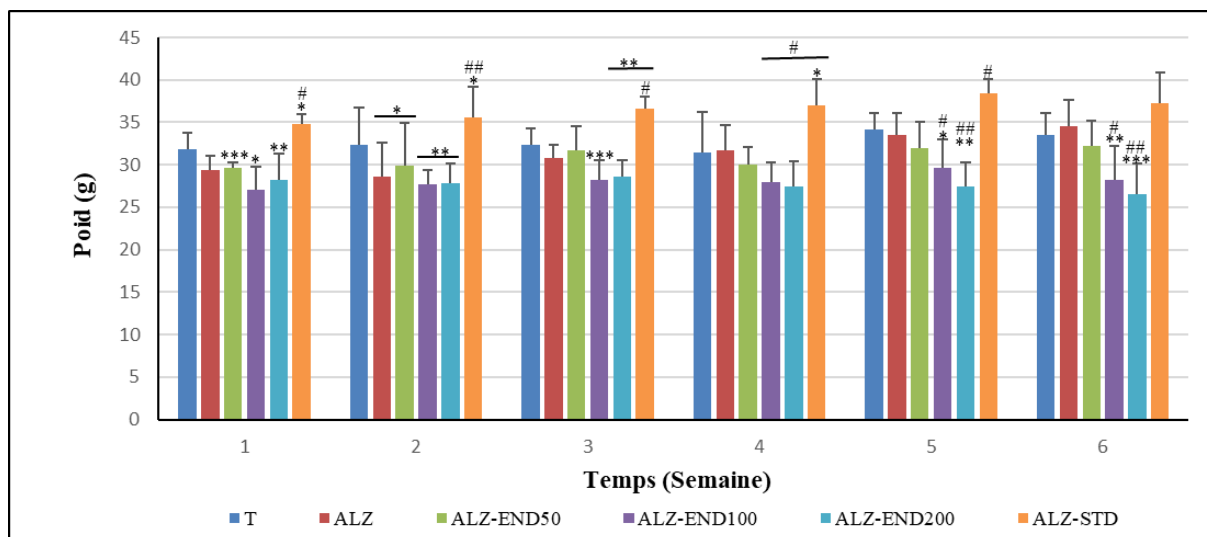


Figure 32 : Moyenne de l'évolution pondérale durant la période thérapeutique. **T :** groupe témoin, **ALZ :** groupe modèle Alzheimer, **ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200 :** Groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg respectivement, **ALZ-STD :** groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type. * significatif ($P \leq 0.05$), ** très significatif ($p \leq 0,01$), *** hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement au groupe témoin (T). #significatif ($P \leq 0.05$), ## très significatif ($p \leq 0,01$), ### hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement aux groupe modèle Alzheimer (ALZ).

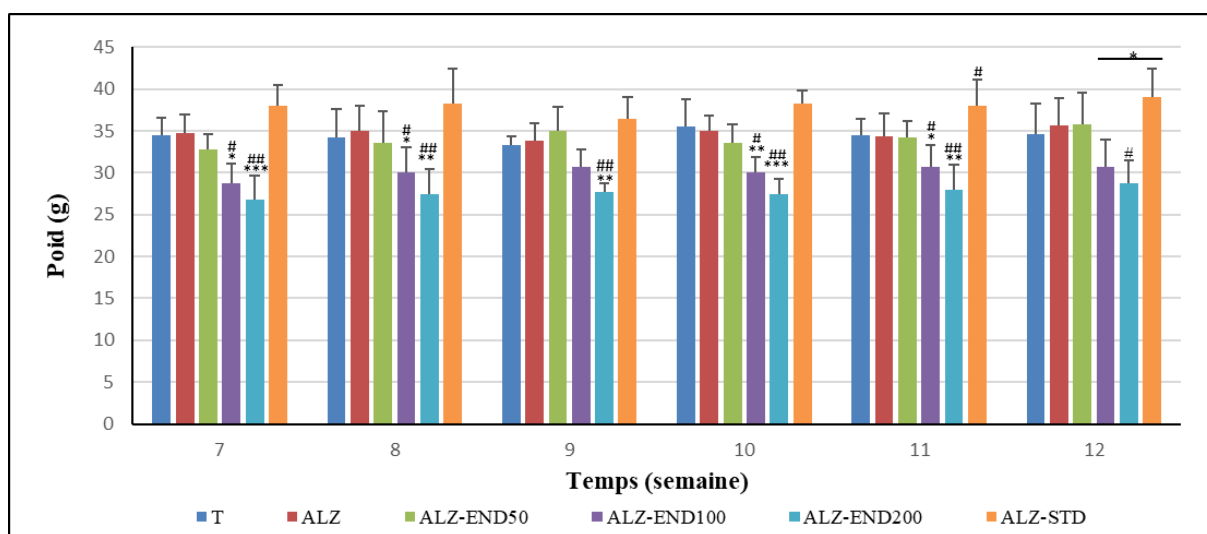


Figure 33 : Moyenne de l'évolution pondérale durant la période d'induction de la maladie d'Alzheimer.

T : groupe témoin, **ALZ :** groupe modèle Alzheimer, **ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200 :** Groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg respectivement, **ALZ-STD :** groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type. * significatif ($P \leq 0.05$), ** très significatif ($p \leq 0,01$), *** hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement au groupe témoin (T). #significatif ($P \leq 0.05$), ## très significatif ($p \leq 0,01$), ### hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement aux groupe modèle Alzheimer (ALZ).

II.2.2. Consommation de solutions

Durant la période thérapeutique, tous les groupes d'expérimentation ont consommé un volume d'eau pratiquement similaire, compris entre 130ml et 200 ml par 15 jours. Cependant, au cours de l'induction de la maladie, une réduction du volume des solutions a été notée chez les groupes modèles Alzheimer comparativement au groupe témoin (T) (**Fig. 34**).

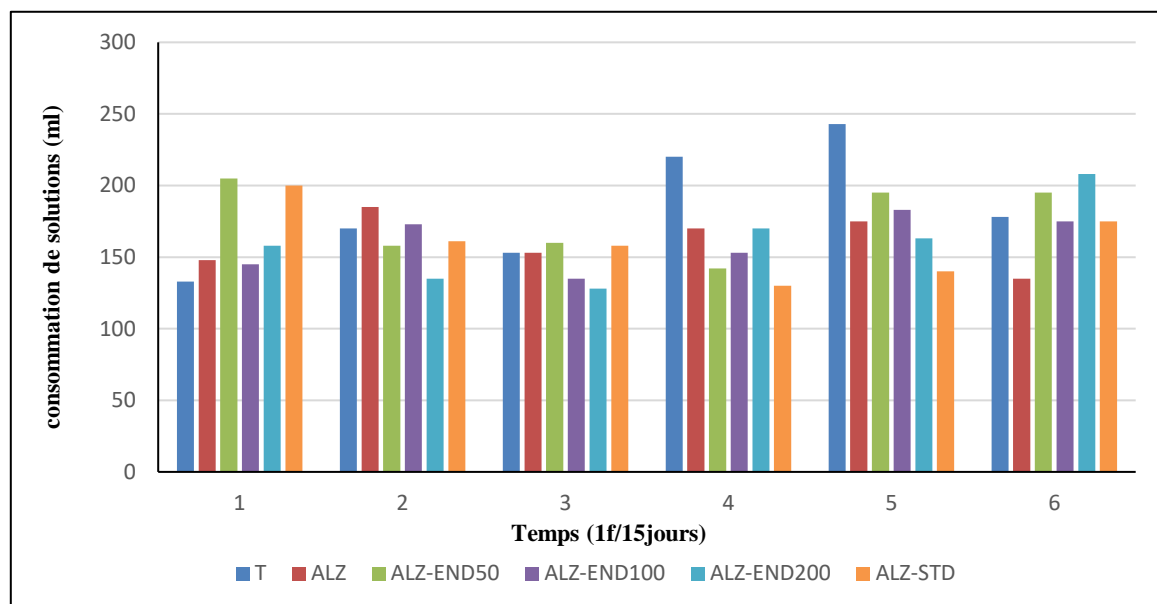


Figure 34 : Moyenne du volume de solutions consommées durant le long de l'expérimentation. **T** : groupe témoin, **ALZ** : groupe modèle Alzheimer, **ALZ-END50**, **ALZ-END100**, **ALZ-END200** : Groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg respectivement, **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type. * significatif ($P \leq 0.05$), ** très significatif ($p \leq 0,01$), *** hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement au groupe témoin (T). #significatif ($P \leq 0.05$), ## très significatif ($p \leq 0,01$), ### hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement aux groupe modèle Alzheimer (ALZ).

II.3. Tests neurologiques de mémoire

II.3.1. Labyrinthe radiaire à huit bras

II.3.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST)

Le nombre d'erreur (le score) enregistré durant le test de mémoire spatiale de travail, chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ) a été significativement élevé ($P \leq 0.05$) au 3^{ème} et 4^{ème} jour d'apprentissage, comparativement au groupe témoin (T). Cependant, un nombre d'erreur (score) significativement réduit a été remarqué, au dernier jour d'entraînement, chez tous les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux avec les trois doses (ALZ-END50, ALZ-END100 et ALZ-END200) et le donépézil comparativement au groupe modèle Alzheimer (ALZ) (**Fig. 35A**).

En ce qui concerne le 5^{ème} jour qui représente le test, une augmentation hautement significative ($p \leq 0,001$) du nombre d'erreur a été notée chez les groupes ; modèle Alzheimer (ALZ) et ceux traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 50 et 100mg/kg (ALZ-END50 et ALZ-END100 respectivement) en comparaison avec le témoin (T). Néanmoins, un nombre significativement réduit de visites répétées a été enregistré chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux (ALZ-END100, ALZ-END200), avec une différence hautement significative ($p \leq 0,001$), comparativement au groupe modèle Alzheimer (ALZ). Alors que le groupe standard (ALZ-STD) a réalisé des répétitions significativement élevées ($p \leq 0,05$) par rapport au témoin (T) et significativement diminuées ($p \leq 0,05$) comparativement au modèle Alzheimer (ALZ) (**Fig. 35B**).

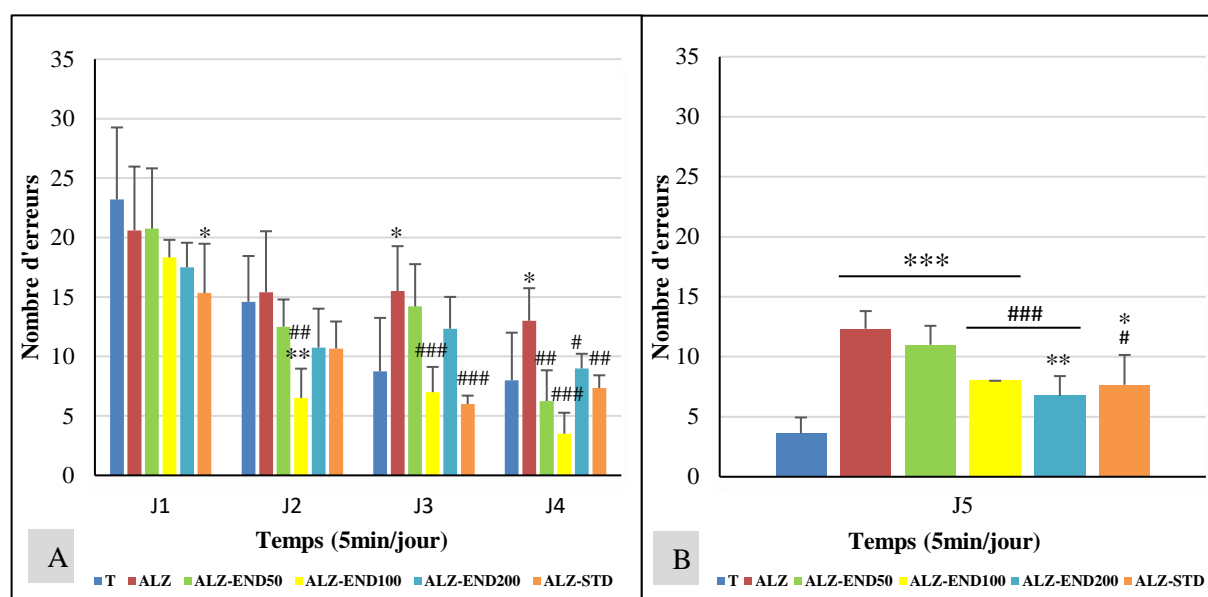


Figure 35 : Effet de l'extrait éthanolique de noyaux dattes sur la mémoire spatiale de travail (MST). : **A** : Quatre jours d'apprentissage. **B** : Test au 5^{ème} jour

T : Groupe témoin, **ALZ** : Groupe modèle Alzheimer, **ALZ-END50**, **ALZ-END100**, **ALZ-END200** : Groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg respectivement, **ALZ-STD** : Groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type. * significatif ($P \leq 0.05$), ** très significatif ($p \leq 0,01$), *** hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement au groupe témoin (T). #significatif ($P \leq 0.05$), ## très significatif ($p \leq 0,01$), ### hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement aux groupe modèle Alzheimer (ALZ).

II.3.1.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Le test de mémoire spatiale de référence conditionnée a indiqué durant les deux derniers jours d'apprentissage, que le groupe modèle Alzheimer (ALZ) a séjourné plus longtemps dans le bras éclairé avec une différence très significative ($p \leq 0,01$) au 3^{ème} jour et hautement significative ($p \leq 0,001$) au 4^{ème} jour comparativement au groupe témoin (T).

Toutefois, tous les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes et le standard ont affiché un temps significativement diminué passé dans le bras éclairé comparativement au groupe Alzheimer (ALZ) durant les deux derniers jours d'apprentissage (Fig. 36A).

Lors du test (5ème jour) de mémoire spatiale de référence conditionnée, le groupe modèle Alzheimer (ALZ) a continué à préférer le bras éclairé, en passant un temps significativement élevé ($p \leq 0.01$) dans ce dernier comparativement au témoin (T). Tandis que, les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg ont passé un temps réduit hautement significatif ($p \leq 0.001$) par rapport au groupe modèle Alzheimer (ALZ). Ainsi que le groupe standard (ALZ-ASTD) qui a manifesté le même comportement que les groupes traités avec le produit naturel étudié, mais avec une différence très significative ($p \leq 0.01$) en comparaison avec le groupe ALZ (Fig. 36B).

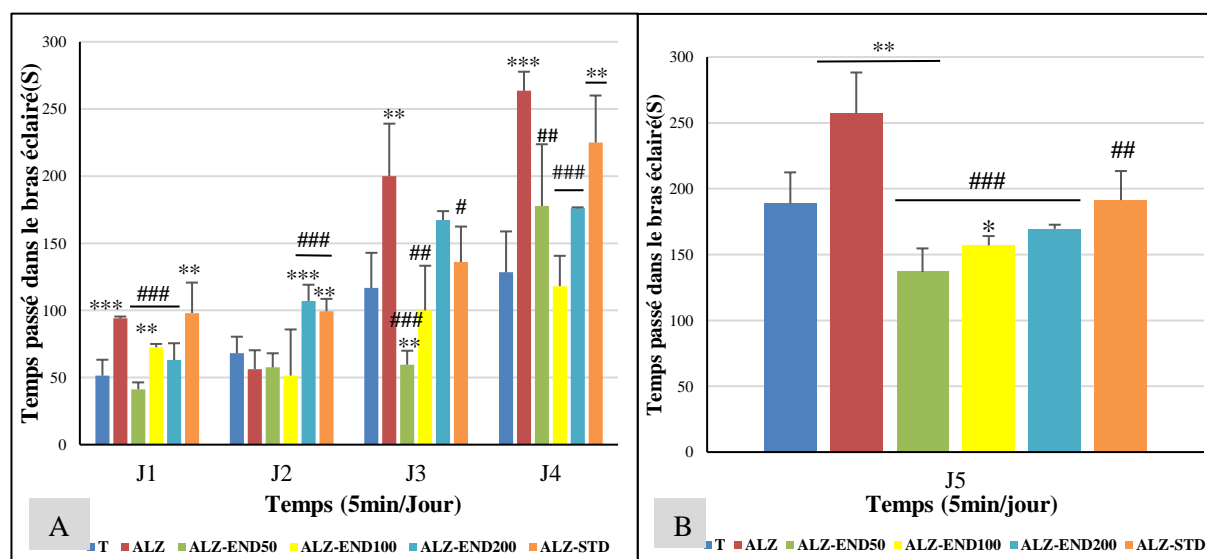


Figure 36 : Effet de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes sur la mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) : **A :** Quatre jours d'apprentissage. **B :** Test au 5^{ème} jour

T : Groupe témoin, **ALZ :** Groupe modèle Alzheimer, **ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200 :** Groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg respectivement, **ALZ-STD :** Groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type. * significatif ($P \leq 0.05$), ** très significatif ($p \leq 0,01$), *** hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement au groupe témoin (T). #significatif ($P \leq 0.05$), ## très significatif ($p \leq 0,01$), ### hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement aux groupe modèle Alzheimer (ALZ).

II.3.1.3. Distinction de position

Les résultats obtenus lors du test de la distinction de position au cours des deux derniers jours d'apprentissage ont révélé temps de séjours significativement long ($p \leq 0.001$) dans les bras appâtés chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ) en comparaison avec le groupe témoin (T).

Néanmoins, au 4^{ème} jour d'entraînement, les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 100 et 200mg/kg (ALZ-END100 et ALZ-END200) ainsi que le donépézil (ALZ-STD) ont passé un temps significativement réduit ($p \leq 0.001$) dans les bras appâtés par rapport au groupe ALZ (**Fig. 37A**).

Lors du test (5^{ème} jours) de cette épreuve, une augmentation très significative ($p \leq 0.01$) du temps passé dans les bras appâtés a été indiquée chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ) comparativement au groupe témoin (T). Alors que, tous les groupes Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg (ALZ-END50, ALZ-END100 et ALZ-END200 respectivement) ainsi que le donépézil (ALZ-STD) ont séjourné dans les bras appâtés durant un laps de temps significativement court ($p \leq 0.001$) par rapport au groupe ALZ. Cette durée a été presque similaire entre les groupes ALZ-END200, ALZ-STD avec le groupe témoin (T) (**Fig. 37B**).

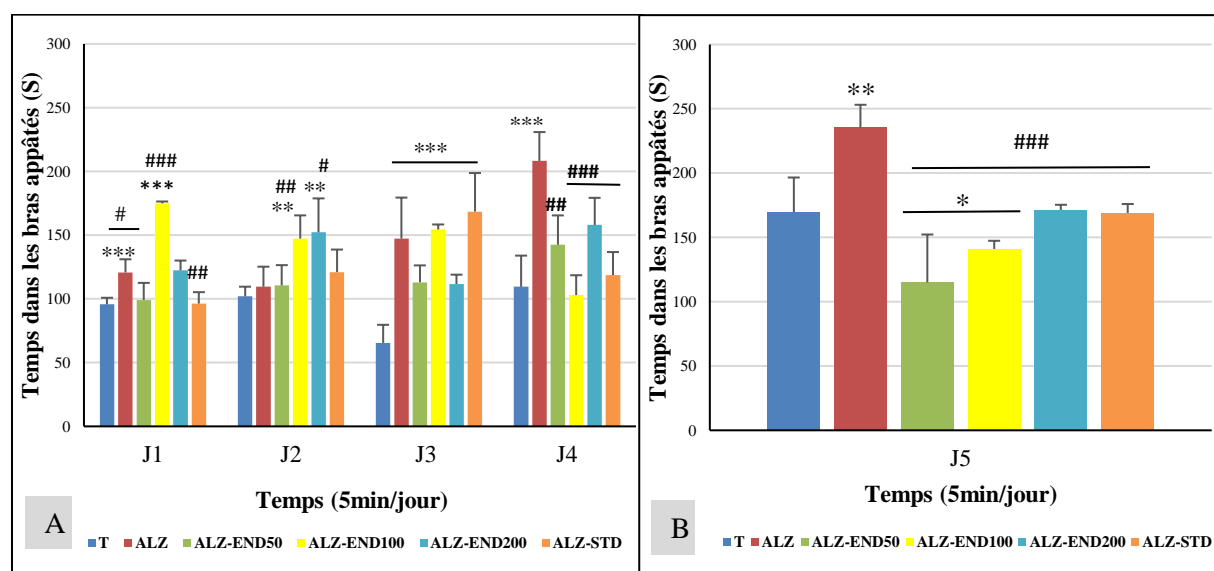


Figure 37 : Effet de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes sur la mémoire de distinction de position. **A** : Quatre jours d'apprentissage. **B** : Test au 5^{ème} jour

T : Groupe témoin, **ALZ** : Groupe modèle Alzheimer, **ALZ-END50**, **ALZ-END100**, **ALZ-END200** : Groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg respectivement, **ALZ-STD** : Groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type. * significatif ($P \leq 0.05$), ** très significatif ($p \leq 0,01$), *** hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement au groupe témoin (T). #significatif ($P \leq 0.05$), ## très significatif ($p \leq 0,01$), ### hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement aux groupe modèle Alzheimer (ALZ).

II.3.2. Labyrinthe aquatique de Morris

II.3.2.1. Mémoire spatiale de travail (MST)

Durant les jours d'apprentissage de cette épreuve (Labyrinthe aquatique de Morris) les résultats ont indiqué que le groupe Alzheimer (ALZ) a pris un temps significativement plus long ($P \leq 0.05$) a retrouvé la plateforme visible par rapport au groupe témoin (T).

Alors que, tous les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes (ALZ-END50, ALZ-END100 et ALZ-END200) et le groupe standard (ALZ-STD) ont retrouvé la plateforme visible selon un temps significativement réduit comparativement au groupe modèle Alzheimer (ALZ) (**Fig. 38A**).

Les mêmes constatations ont été repérées au cours du test. En effet, le groupe modèle Alzheimer (ALZ) a parcouru un temps significativement élevé ($P \leq 0.001$) pour monter sur la plateforme en comparaison avec le témoin (T). Cependant, tous les groupes traités ont retrouvé la plateforme avec un temps significativement réduit ($P \leq 0.001$) comparativement au groupe Alzheimer (ALZ). De plus les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes (ALZ-END50, ALZ-END100 et ALZ-END200) ont enregistré une durée plus courte pour arriver à la plateforme visible que celle parcourue par le groupe témoin (T) (**Fig. 38B**).

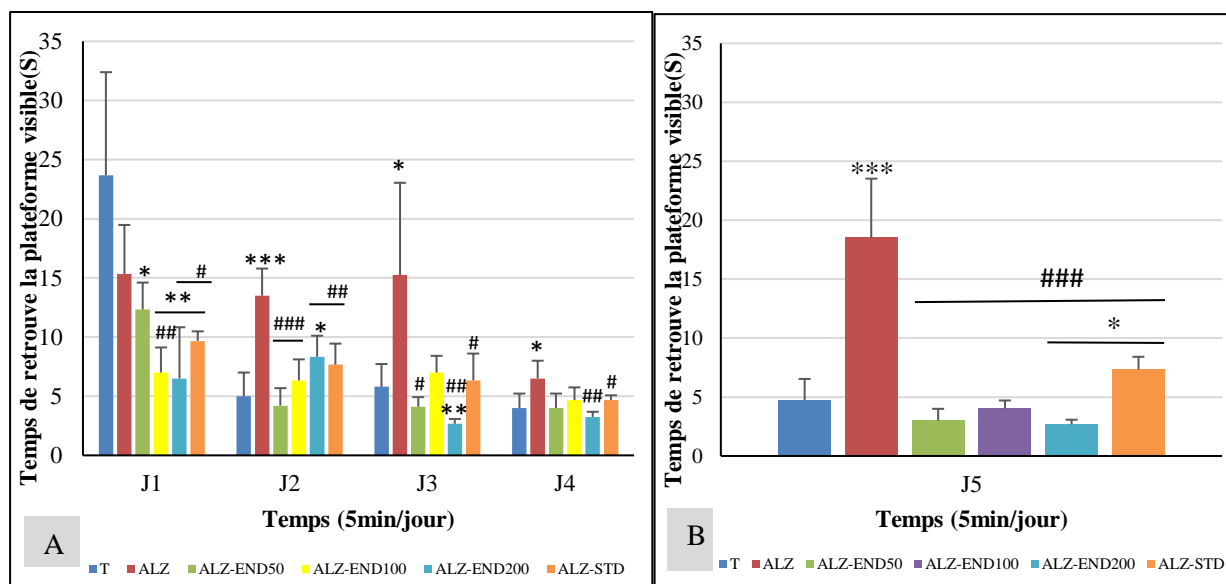


Figure 38 : Effet de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes sur la mémoire du labyrinthe aquatique de Morris : Mémoire spatiale de travail (MST). **A** : Quatre jours d'apprentissage. **B** : Test au 5^{ème} jour

T : Groupe témoin, **ALZ** : Groupe modèle Alzheimer, **ALZ-END50**, **ALZ-END100**, **ALZ-END200** : Groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg respectivement, **ALZ-STD** : Groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type. * significatif ($P \leq 0.05$), ** très significatif ($p \leq 0,01$), *** hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement au groupe témoin (T). #significatif ($P \leq 0.05$), ## très significatif ($p \leq 0,01$), ### hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement aux groupe modèle Alzheimer (ALZ).

II.3.2.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Au cours de l'épreuve de la mémoire spatiale de référence, les résultats du dernier jour d'apprentissage ont révélé que tous les groupes d'expérimentation ont détecté la plateforme invisible au moins de 5 seconds chronos. Seul le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait

de noyaux de dattes à 200mg/kg (ALZ-END200) a parcouru un temps significativement réduit afin de retrouver la plateforme comparativement au groupe ALZ (**Fig. 39A**).

Concernant le test de cette épreuve, les résultats ont déterminé que le groupe modèle Alzheimer (ALZ) a pris plus un temps significativement long ($P \leq 0.05$) à détecter la plateforme invisible par rapport au groupe témoin (T). Cependant les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 100 et 200mg/kg (ALZ-END100 et ALZ-END200 respectivement) ont présenté une durée de temps significativement courte ($P \leq 0.05$) pour atteindre la plateforme invisible en comparaison avec le modèle Alzheimer. Ce laps de temps était identique à celui parcouru par le groupe témoin (T) (**Fig. 39B**).

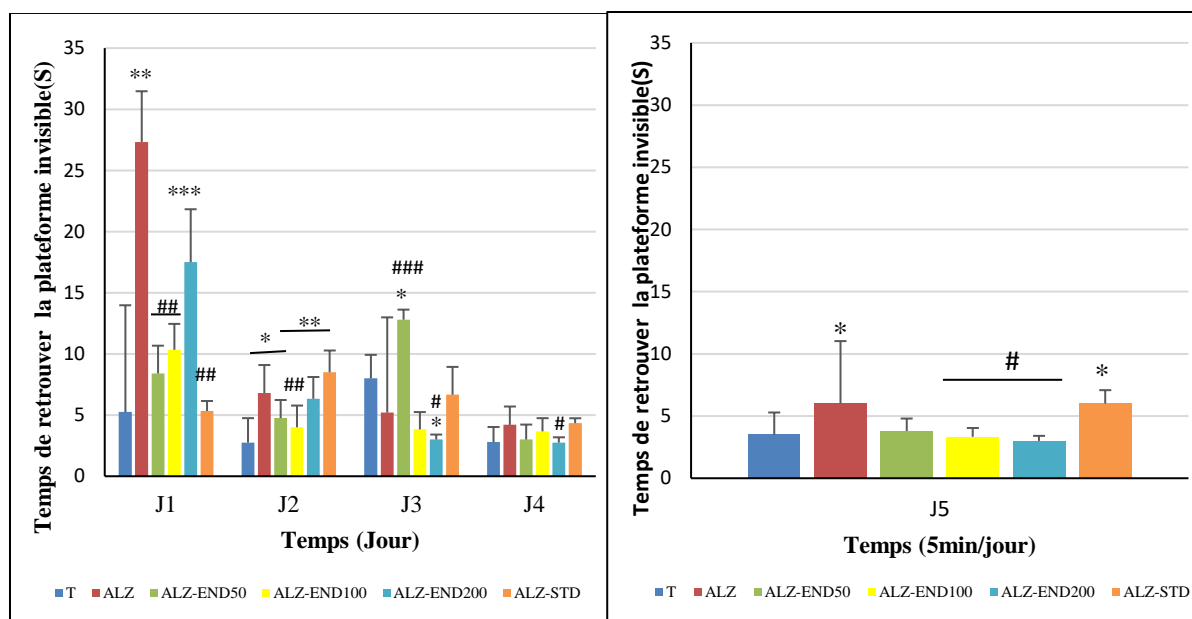


Figure 39 : Effet de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes sur la mémoire du labyrinthe aquatique de Morris : Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR). **A** : Quatre jours d'apprentissage. **B** : Test au 5^{ème} jour

T : Groupe témoin, **ALZ** : Groupe modèle Alzheimer, **ALZ-END50**, **ALZ-END100**, **ALZ-END200** : Groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg respectivement, **ALZ-STD** : Groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type. * significatif ($P \leq 0.05$), ** très significatif ($p \leq 0,01$), *** hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement au groupe témoin (T). #significatif ($P \leq 0.05$), ## très significatif ($p \leq 0,01$), ### hautement significatif ($p \leq 0,001$) Comparativement aux groupe modèle Alzheimer (ALZ).

II.4. Etude histologique du cerveau

La lecture microscopique au niveau de l'hippocampe a démontré une nette observation d'un tissu sain, absence de cellule pycnotique et lésions neuronale chez le Témoin (T). Par contre, la présence de la fluorescence qui représente les plaques amyloïdes a été remarquée chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ) ainsi qu'une persistance de la dégénérescence neurofibrillaire correspondant à une accumulation anormale de filaments à l'intérieur du neurone, et quelques

cellules pycnotiques. Alors que l'histologie des groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50 mg/kg (ALZ-END50) et 100mg/kg (ALZ-END100) a présenté au niveau de l'hippocampe, quelques lésions neuronales avec la présence des enchevêtrements neurofibrillaires, mais les plaques séniles n'étaient pas visibles. Quant au groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 200 mg/kg (ALZ-END200), sa lecture microscopique du tissu cérébral a montré une région hippocampique presque saine, sans présence de plaques amyloïdes, ni de cellules apoptotiques. Ce cas de figure rappelle largement celui retrouvé chez le groupe témoin (T) (**Fig. 40**).

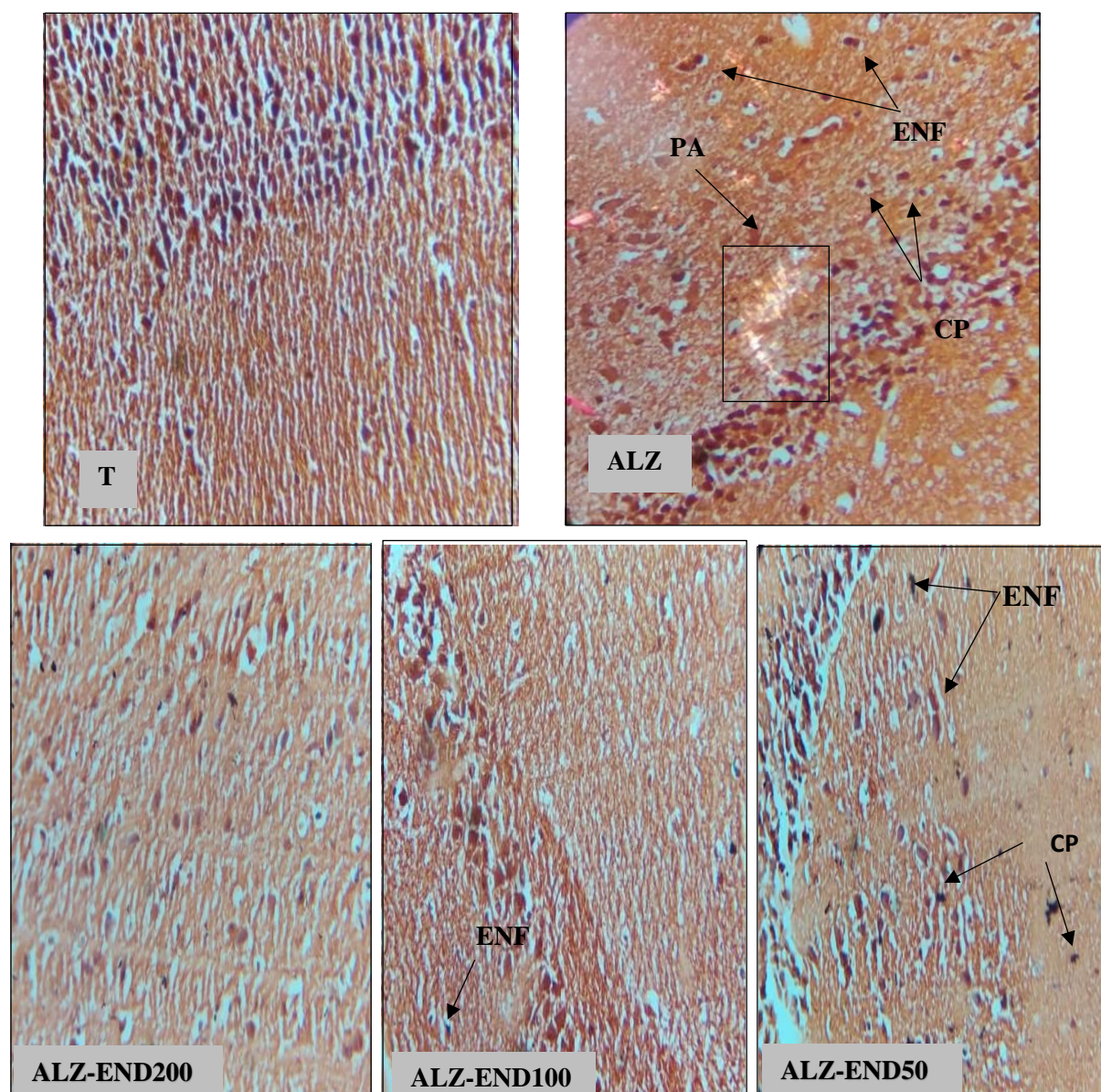


Figure 40 : Photomicrographie de l'hippocampe cérébrale coloré au Rouge Congo (X40) chez les groupes : témoin (T), modèle Alzheimer (ALZ) et modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg (ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200 respectivement). CP : cellule pycnotique. PA : plaques amyloïdes. ENF: enchevêtrements neurofibrillaires.

L'étude microscopique de l'hippocampe chez le groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg (**ALZ-STD**) a montré une diminution de la gravité des lésions neuronales par rapport au modèle Alzheimer (**ALZ**), cependant, la dégénérescence neurofibrillaire reste persistante (**Fig. 41**).

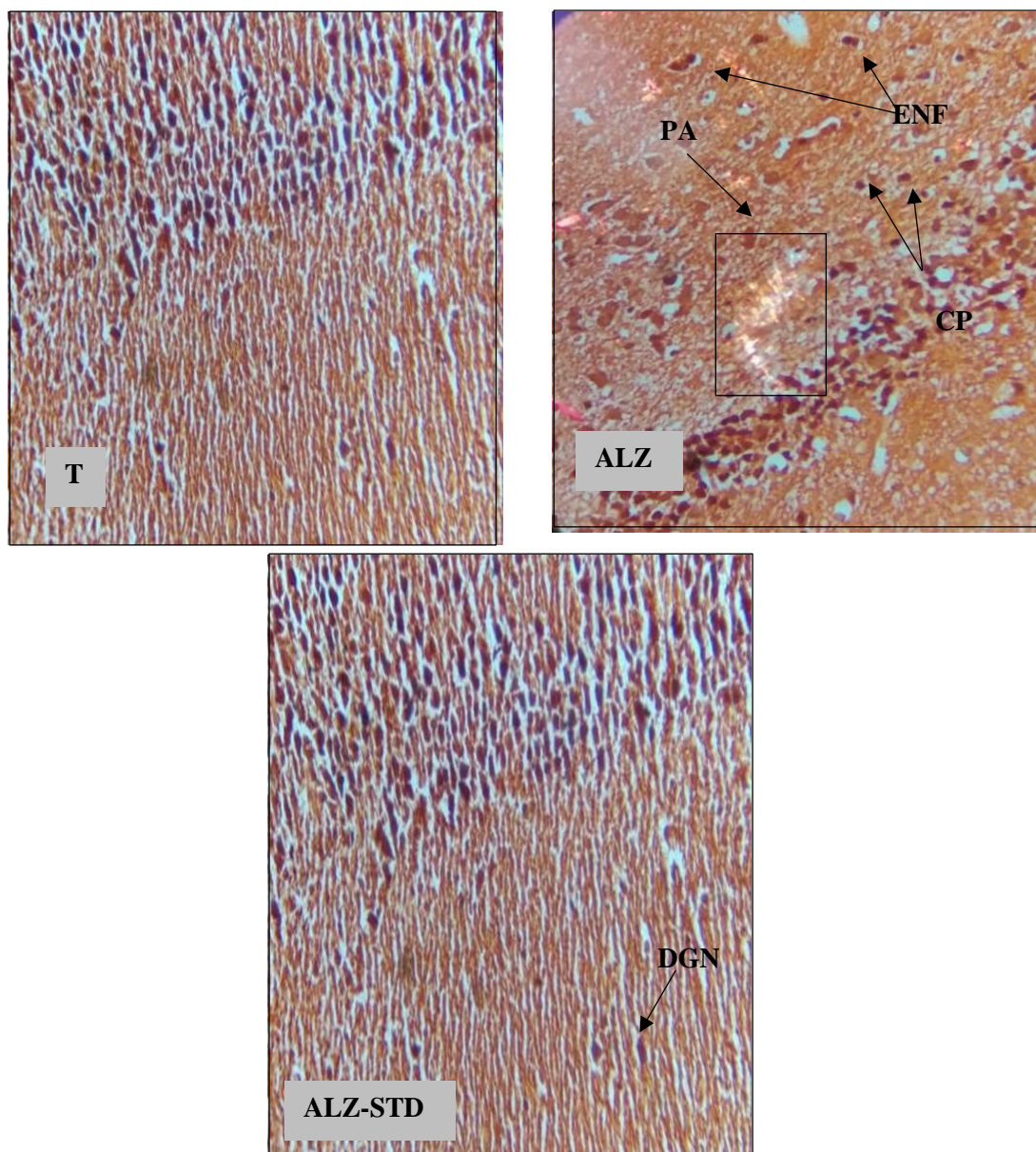


Figure 41 : Photomicrographie de l'hippocampe cérébrale coloré au Rouge Congo (X40) chez les groupes : témoin (**T**), modèle Alzheimer (**ALZ**) et modèle Alzheimer traité avec le donépézil à 1mg/kg (**ALZ-STD**). CP : cellule pycnotique. PA : plaques amyloïdes. DGN : dégénérescence neurofibrillaire

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative entraînant une atrophie hippocampique ainsi qu'une perte progressive de la mémoire et des fonctions cognitives **(Heng, 2022)**.

Cette dégénérescence est irréversible, donc aucun traitement curatif n'est retenu pour diminuer le développement de cette pathologie, même s'il existe, il y aura d'autres effets néfastes pour l'organisme **(Sally et Greg, 2011)**, ce qui exige une recherche des traitements alternatifs non nocifs tels que la phytothérapie **(Zerrouki, 2012)**. Ce travail a pour objet d'évaluer *in vivo* l'activité neuroprotectrice de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (END) sur la maladie d'Alzheimer à trois doses choisies 50, 100 et 200mg/kg.

Un protocole expérimental décrit par **Feng et al. (2018)** ; **Xing et al. (2018)** a été réalisé stipulant l'induction du modèle Alzheimer par l'exposition au Chlorure d'Aluminium ($AlCl_3$) à 100 mg/kg combiné à une injection intrapéritonéale au D-galactose à 120mg/kg. Cette méthode a été déjà établie par plusieurs chercheurs en utilisant différentes doses de l' $AlCl_3$ et le D-galactose **(Rebai et Djebli, 2008 ; Zerrouki al., 2016 ; Douichene et al., 2016)**.

La présente expérimentation a été répartie en une période pré-thérapeutique de 45 jours, représentant l'administration journalière du traitement par gavage gastrique, suivie de l'induction de la maladie d'Alzheimer durant les 45 jours qui suivent.

Avant d'entamer l'évaluation de l'effet neurothérapeutique de l'extrait étudié, un test de toxicité a été réalisé au préalable. L'administration par gavage gastrique de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (END) à 50mg/kg, 100mg/kg, et 200mg/kg n'a induit aucun trouble de comportement ni de létalité au cours des 14 jours d'observation. Ce qui signifie que l'extrait étudié (END) est dépourvu d'effets toxiques à la dose limite de 200mg/kg. Plusieurs études ont rapporté des résultats similaires, et ont utilisé des doses thérapeutiques proches de celles choisies pour notre étude **(Ali Haimoud et al., 2016 ; Ague et al., 2017 ; Melek et al., 2019)**.

Deux paramètres biologiques ont été mesurés durant tout le long de l'expérimentation, à savoir les mesures de l'évolution pondérale (chaque semaine) et la consommation des solutions (chaque 15 jours), afin d'apprécier et d'évaluer la physiologie et la croissance des souris selon nos conditions de travail.

Durant la période pré-thérapeutique, les résultats de l'évolution pondérale indiquent que le poids corporel est pratiquement équivalent chez tous les groupes d'expérimentation, à l'exception d'une légère diminution chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes (ALZ-END100, ALZ-END200) comparativement au groupe témoin (T) et Alzheimer (ALZ).

Les résultats obtenus durant la période d'exposition à l'AlCl₃/D-gal ont indiqué une perte de poids pratiquement négligeable chez les groupes modèles Alzheimer par rapport au groupe témoin (T). Ceci a été en accord avec les résultats mentionnés par **Feng et al. (2018)** qui ont indiqué que le D-gal et AlCl₃ n'ont pas affecté le poids corporel des souris. Toutefois, **Tair et al. (2016)** ont constaté un effet néfaste du chlorure d'aluminium sur le poids corporel des rats mâles après injection intrapéritonéale de 50mg/kg durant 90 jours. Cependant, le groupe Alzheimer traité avec le donépézil à 1mg/kg (ALZ-STD) a indiqué une légère augmentation dans le poids corporel.

Les résultats de la mesure de consommation d'eau durant la période thérapeutique affichent un volume de la solution consommée pratiquement identique chez les groupes modèles Alzheimer comparé au témoin (T). Tandis que pendant la période d'exposition au chlorure d'aluminium (AlCl₃) tous les groupes modèles Alzheimer ont consommé pratiquement moins de solutions que le groupe témoin (T). Ces résultats s'accordent avec les travaux menés par **Domingo et al. (1987)** ; **Kowalczyk et al. (2004)**; **Djebli et al. (2008)**. Néanmoins, les résultats rapportés par **Douichene et al, (2016)**, ont enregistré une consommation de volume d'eau plus élevée chez le groupe Alzheimer par rapport au groupe témoin, ceci ne correspond pas à nos résultats.

Le cerveau est considéré comme le plus vulnérable aux manifestations toxiques de l'Aluminium, et il est particulièrement sensible au stress oxydatif en raison de l'augmentation des niveaux de radicaux libres et la diminution des niveaux d'antioxydants à la suite d'une toxicité (**Chaitanya et al., 2012** ; **Giorgianni et al., 2014** ; **Kumar et Gill, 2014**).

Dans notre étude, la mémoire et les capacités d'apprentissage chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ) ont été considérablement altérées après une période de 45 jours d'exposition au chlorure d'aluminium dans les deux tests de mémoire utilisées. Ces résultats indiquent que l'AlCl₃ conduit à des déficits d'apprentissage et de mémoire (**Coa et al., 2016**).

L'exposition de l'AlCl₃ combiné au D-Galactose perturbe nettement la mémoire et les fonctions cognitives, et provoque par la suite des degrés similaires d'altération de la mémoire de référence et de la mémoire de travail dans le test du labyrinthe de Morris (**Yang et al., 2014**). Cela suggère un effet néfaste de l'aluminium sur la mémoire en raison de la réduction de la capacité fonctionnelle de la neurotransmission comme cela a été suggéré précédemment (**AbuTaweel et al., 2012**).

Les résultats de l'évaluation de la mémoire spatiale de travail MST (labyrinthe radiaire à 8 bras) ont démontré que le nombre de visites répétées chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ) est significativement supérieur à celui du groupe témoin (T), durant la période d'apprentissage et le test . Ces résultats correspondent aux travaux menés par **Morri et al, (2011)**;

Zerrouki et al, (2016); Douichne et al. (2016). Le nombre de bars visités en répétition chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes (END) et le donépézil (ALZ-STD) est significativement diminué comparativement au groupe modèle Alzheimer (ALZ). En revanche le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 200mg/kg (ALZ-END200) semblent enregistrer un nombre d'erreur le plus proche de celui du groupe témoin (T). Ces résultats s'accordent avec les travaux de **Tarragon et al. (2012)**. La mémoire de travail est évaluée lorsque les rats entrent dans chaque bras une seule fois. La ré-entrée dans le même bras se traduit par une erreur de mémoire de travail (**Tarragon et al. 2012**).

Une perturbation des fonctions de l'hippocampe produit des déficits dans les processus d'apprentissage et d'acquisition dans la mémoire à court terme, ces altérations sont considérées comme caractéristiques de la Maladie d'Alzheimer (**Detke et al., 1995**).

L'altération de la mémoire spatiale est la conséquence de la neurodégénérescence et de la modification du cortex cérébral, du cervelet, et l'hippocampe en raison d'un niveau élevé de stress oxydatif induit dans le modèle d'Alzheimer (**Thangarajan et al., 2014**). Une perturbation des fonctions de l'hippocampe produit un déficit dans le processus d'apprentissage et d'acquisition dans la mémoire à court terme. Ces changements sont le résultat de dégénérescence des neurones chez le modèle Alzheimer (**Zerrouki et al., 2021**).

Dans le test MSR (labyrinthe radiaire à deux bras), nous avons observé que les souris modèles Alzheimer passent plus de temps dans le bras éclairé que les souris témoins. Ces résultats ne sont pas cohérents avec ceux obtenus par **Zerrougui et al. (2016) ; Douichene et al. (2016)**. L'exposition subchronique à l'aluminium altère la mémoire spatiale de travaille, en particulier la mémoire à long terme (mémoire de référence) (**Zhang et al., 2013**). Les souris Alzheimer traitées avec les extraits de noyaux de dattes (ALZ-END) et le donépézil (ALZ-STD) passent un séjour plus court dans le bras éclairé (présence d'aliment) comparativement aux souris modèle Alzheimer (ALZ). Ces observations ne correspondent pas à celles décrites par **Levin, (1988)** qui dispose que la mémoire de référence est évaluée lorsque les rats visitent uniquement les bras du labyrinthe contenant une récompense. L'échec (absence de nourriture) se traduire par une erreur de mémoire de référence.

A propos du test de distinction de position réalisé, les résultats ont montré une augmentation significative du temps de visite des bras appâtés chez les souris modèle Alzheimer par rapport aux témoins. Ces résultats se contredisent avec le travail de **Douichene et al, (2016)**. Les souris modèle Alzheimer passent plus de temps dans les bras appâtés comparativement aux souris témoins. Alors que le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à

200mg/kg et le donépézile (ALZ-END200, ALZ-STD respectivement) passent une durée de temps similaire au groupe témoin (T). Nos constatations correspondent avec le principe du test selon **Ernesto et al. (2012)**. Ces résultats ont montré que les souris modèle Alzheimer présentent des niveaux de performances significativement moindres que les autres groupes, expliquant le déficit en mémoire spatiale qui est probablement causé par l'aluminium (Al) (**Santucci et al, 2004**).

Dans les deux versions du test du labyrinthe aquatique de Morris, la mémoire de travail spatiale (MST) et la mémoire spatiale de référence (MSR), il a été constaté que le groupe modèle Alzheimer a rencontré des difficultés à retrouver la plate-forme visible (MST) et invisible (MSR) au cours des 4 jours d'apprentissage et le 5ème jour du test par rapport aux témoins (T). Ces résultats révèlent des déficits dans l'apprentissage spatial et la capacité de mémorisation, ce qui est conforme aux travaux de **Luo et al. (2007)** ; **Zerrouki et al. (2020)**.

En revanche, le temps de latence semble être réduit au fur et à mesure des essais concernant les groupes modèles Alzheimer traitées (ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200, ALZ-STD) qui ont retrouvé la plateforme beaucoup plus rapidement comparativement au modèle Alzheimer. Ce qui signifie que les souris sont parvenues à mémoriser l'emplacement de la plateforme avec les essais répétés. Ce résultat concorde avec les travaux de **Ronald et al, (2012)**, **Pujari et al. (2014)** et **Subash et al. (2015)**.

Les caractéristiques neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (MA) comprennent la présence de dépôts extracellulaires des plaques amyloïdes (PA) et la formation intracellulaire d'enchevêtrements neurofibrillaires (ENF) dans le cerveau, ainsi qu'un dysfonctionnement synaptique caractérisé sur le plan neurochimique par une diminution constante de la neurotransmission cholinergique et une perte importante de cellules neuronales (**Blennow et al., 2006**). Ces lésions contiennent un excès de la protéine tau hyperphosphorylée et une surabondance de glie réactive dans le cerveau de la MA (**Thangavel et al., 2012**).

L'examen histologique au niveau de l'hippocampe cérébral indique la présence des enchevêtrements neurofibrillaires, des plaques amyloïdes des cellules pycnotiques chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ) et une perte neuronale bien démontrée comparativement au groupe témoin (T) qui présente une condensation des neurones au niveau dans la région de l'hippocampe. Ceci correspond aux résultats de la recherche effectuée par **Khalil et al. (2020)** qui ont révélé une organisation tissulaire normale dans la région de l'hippocampe. Le chlorure d'Aluminium (AlCl₃) s'accumule principalement dans l'hippocampe. Ce dernier est particulièrement vulnérable à la maladie d'Alzheimer et qu'il joue un rôle important dans les processus d'apprentissage et de mémorisation (**Impellizeri et al, 2023**). Par conséquent, ces

altérations ont été associées à des troubles de l'apprentissage et de la mémoire (**Brodal, 2003**). D'autres recherches ont signalé que les cellules vacuolées sont une caractéristique marquante à la fois dans le parenchyme cérébral vieillissant et exposé à l'aluminium, et peuvent être considérées comme les stades initiaux de la mort des cellules qui produisent un aspect gonflé avec des limites indistinctes (**Ponsar et al., 1993 ; Struys-Ponsar et al., 1994**).

Par ailleurs, ces altérations ont été minimisées chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 200mg/kg (ALZ-END200) qui a présenté un aspect régulier avec la présence de légères lésions notamment, les dégénérescences neurofibrillaires ainsi que les noyaux pycnotiques, ce qui est presque similaire au groupe témoin (T). Ces résultats ont été en concordance avec ceux apportés par **Pujari et al. (2011)**, qui ont observé d'importante atténuation des lésions neuronales après administration de l'extrait méthanolique de datte à 100 et 300mg/kg.

Dans la présente étude, Ces résultats suggèrent un rôle prometteur de l'extrait de noyaux de dattes (*P. dactylifera*) contre la maladie d'Alzheimer, les démences séniles et les troubles de la mémoire liés à l'âge.

Conclusion et perspective

La phytothérapie est l'utilisation de plantes médicinales pour traiter et prévenir les maladies à des fins préventives, curatives ou palliatives. Elle constitue un traitement homéopathique et complémentaire très prometteur. C'est une forme de médecine naturelle qui utilise les propriétés des plantes.

Notre expérimentation consiste en l'investigation du potentiel neuroprotecteur de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (*P. dactylifera*) de la variété Deglet Nour, contre la maladie d'Alzheimer chez les souris de souche NMRI suivant un protocole expérimental, réparti en deux phases distinctes. La première représente la période de traitement préventif pendant 45 jours. La seconde repose sur l'induction de la maladie d'Alzheimer par l'exposition au tétrachlorure d'aluminium (AlCl₃) durant les 45 jours qui suivent.

Un test de toxicité réalisé au préalable de l'expérimentation selon l'essai N°425 (OCDE, 2008) a affirmé que l'extrait éthanolique de noyaux de dattes n'a engendré aucun effet toxique durant les 14 jours d'observation.

Pendant la période de traitement préventif, l'évolution pondérale a montré que le poids corporel est pratiquement équivalent chez tous les groupes d'expérimentation, à l'exception d'une légère diminution chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 100 et 200 mg/kg (ALZ-END100, ALZ-END200). De plus cette perte de poids est restée modérée au cours de la deuxième période du protocole expérimental.

La mesure de la consommation des solutions quant à elle, était pratiquement égale durant la période thérapeutique. Alors que la période d'exposition au chlorure d'aluminium, tous les groupes modèles Alzheimer ont consommé un volume de solution inférieur par rapport au groupe témoin.

L'évaluation du potentiel neuroprotecteur contre la maladie d'Alzheimer de l'extrait éthanolique des noyaux de dattes a été déterminée par l'appréciation de la modulation des troubles neurologiques observés chez les groupes modèles Alzheimer traités (ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200), qui se manifestent par l'atténuation de l'altération des capacités cognitives et des perturbations de la mémoire comparativement au groupe modèle Alzheimer.

Les résultats du test de la mémoire spatiale de travail (MST) dans le labyrinthe radiaire à huit bras, ont enregistré un nombre d'erreur significativement inférieur ($p \leq 0.001$) chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 100 et 200 mg/kg (ALZ-END100 et ALZ-END200) comparativement au modèle Alzheimer (ALZ).

Quant au test de mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR), le temps passé dans le bras éclairé a indiqué des valeurs significativement diminuées ($p \leq 0.001$) chez les groupes modèles

Conclusion et perspectives

Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 50, 100 et 200 mg/kg (ALZ-END50, ALZ-END100 et ALZ-END200), ainsi que le groupe standard (ALZ-STD) ($p \leq 0.01$) en comparaison avec le groupe Alzheimer (ALZ).

Les mêmes résultats ont été constatés au cours du test de distinction de position. Correspondant ainsi à un temps passé dans les bras appâtés significativement court ($p \leq 0.001$) chez tous les groupes modèles Alzheimer traités (ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200 et ALZ-STD) par rapport au modèle Alzheimer non traité (ALZ).

Concernant le test du labyrinthe aquatique de Morris, de la mémoire spatiale de travail (MST), les résultats ont affiché un laps de temps à retrouver la plateforme visible significativement restreint ($p \leq 0.001$) chez tous les groupes modèles Alzheimer traités (ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200 et ALZ-STD) en comparaison avec le groupe Alzheimer (ALZ).

Dans le même labyrinthe aquatique, avec le test de mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR), les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 100 et 200mg/kg (ALZ-END100, ALZ-END200) ont détecté la plateforme invisible sur une durée de temps significativement réduite ($p \leq 0.05$) par rapport au modèle Alzheimer (ALZ). Ce laps de temps était similaire à celui parcouru par le groupe témoin (T).

Ces tests neurologiques ont été largement confirmés par l'étude histologique du tissu cérébral. En effet, des lésions neuronales avec accumulation de plaques amyloïdes et la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires ont été révélés microscopiquement au niveau de l'hippocampe chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ). Par contre, une atténuation remarquable de ces altérations a été constatée chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 200mg/kg, qui a représenté un cas de figure presque similaire à celui du groupe témoin (T).

D'après les résultats des tests neurologiques et histologiques du cerveau établis dans notre expérimentation, une amélioration remarquable d'apprentissage et un réel rétablissement de la mémoire chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes (ALZ-END200) ont été constatés par rapport au groupe modèle Alzheimer (ALZ). De ce fait et à terme de notre recherche *in vivo*, il serait envisageable d'octroyer un éventuel effet neurothérapeutique à l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (*P. dactylifera* L.) de la variété Deglet Noor d'Algérie. Ce potentiel est probablement lié à la richesse de molécules actives contenues dans ce produit naturel.

En perspective, il serait intéressant d'apporter à cette présente étude, considérée comme étape préliminaire, de nouvelles données précises sur le mécanisme d'action des molécules bioactives de notre produit étudié, avec une identification et isolation des principes actifs concernés par

Conclusion et perspectives

l'effet neurothérapeutique, Une étude *in vitro* serait également intéressante à mener afin de déterminer l'activité anti-cholinestérasique et antibutyrylcholinestérasique de la solution éthanolique de noyaux dattes. Un examen immuno-histochimique pourrait également appuyer les résultats histologiques de notre étude.

Références bibliographiques

Abdelaziz, DHA., Ali, S.A., Mostafa, MAA (2015). Phoenix dactylifera seeds ameliorate early diabetic complications in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*. 53: 792-799. DOI: 10.3109/13880209.2014.942790.

Abdelaziz et Ali (2014) ; El-Neweshy et al (2013). The protective effect of Phoenix dactylifera L. seeds against CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. *J Ethnopharmacol* 2014; 155 (1): 736743. Therapeutic effects of date palm (Phoenix dactylifera L.) pollen extract on cadmium-induced testicular toxicity. *Andrologia* 2013; 45 (6): 369- 378.

Abu-Taweel, GM., Ajarem, JS., Ahmad, M (2012). Neurobehavioral toxic effects of perinatal oral exposure to aluminum on the developmental motor reflexes, learning, memory and brain neurotransmitters of mice offspring. *Pharmacol Biochem Behav.* 101(1): 49–56. DOI:10.1016/j.pbb.2011.11.003.

ADRAR, I (2016). Utilisation des noyaux de dates pour l'élimination de l'ion Fe²⁺ en solution aqueuse. Mémoire de Magister. Université Mouloud Mammeri. TiziOuzou. 102p.

Agu, C.V., Apeh, V. O., Okonkwo, C.C., Njoku, O.U., Iloabuchi, K.V., Ogbu, P.N (2017). Ethanolpulp extract of date palm (Phoenix dactylifera) modulates hematinic indices in diabetic rats. *Annals. Food Science and Technology*. 18(2): 297-306.

AL Juhaimi, F. O., zcan, M.M., Adiamo, O.Q., Alsawmahi, O.N., Ghafoor, K., Babiker E.E (2018). Effect of date varieties on physicochemical properties, fatty acid composition, tocopherol contents, and phenolic compounds of some date seed and oils. *J Food Proc Preserv.* 42(7): E13584. DOI: 10.1111/jfpp.13584.

AL Juhaimi, F., O' zcan, MM., Adiamo, OQ., Alsawmahi, ON., Ghafoor, K., Babiker , EE (2018). Effect of date varieties on physicochemical properties, fatty acid composition, tocopherol contents, and phenolic compounds of some date seed and oils. *J Food Proc Preserv.* 42(7): E13584. DOI: 10.1111/jfpp.13584.

AlFarsi et Lee (2008). Nutritional and functional properties of dates: a review. *Crit Rev Food Sci. Nutr.* 48(10): 877-87.

Al-Farsi MA et Lee CY (2008). Optimization of phenolics and dietary fibre extraction from date seeds. *Food Chem.* 108(3): 977–985. DOI: 10.1016/j.foodchem.2007.12.009. Bouhlali EDT, Hmidani A, Bourkhis B, Khouya T, Ramchoun M, Filali-Zegzouti Y, Alem C (2020). Phenolic profile and anti-inflammatory activity of four Moroccan date (Phoenix dactylifera L.) seed varieties. *Heliyon*6 (e03436). DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03436.

Algerie ECO (2023). Dattes : une production de 4 millions de quintaux attendue à Biskra.

- Ali Haimoud, S., Allem, R., Merouane, A (2016).** Antioxidant and anti-inflammatory properties of Widely consume d date palm (*Phoenix dactylifera* L.) Fruit varieties in Algerian oases. *Journal of Food Biochemistry*. 40: 463-471. DOI: 10.1111/jfbc.12227.
- Al-Oqla, F.M., Sapuan, S.M (2014).** Natural fiber reinforced polymer composites in industrial applications: feasibility of date palm fibers for sustainable automotive industry. *J Clean Prod*. 66(1): 347–354. DOI: 10.1016/j.jclepro.2013.10.050.
- Al-Qarawi, A.A., Abdel-Rahman, H., Mousa, H.M., Ali, B.H, El-Mougy, S.A (2008).** Nephroprotective action of *Phoenix dactylifera* in gentamicin-induced nephrotoxicity. *Pharm Biol*. 46(4): 227–230. DOI: 10.1080/138802007
- Al-Shahib, W., Marshall, R.J (2013).** The fruit of the date palm: it's possible use as the best food for the future? *Int. J. Food Sci. Nutr*. 54(4): 247–259. DOI: 10.1080/09637480120091982.
- Alzheimer's Association (2024.)** alzheimers-dementia /treatments. Treatements for alzheimer's
- Amira, E.A, Guido, F., Behija, S.E., Manel, I., Nesrine, Z., Ali, F., Mohamed, H., Nouredine, A.H., Lotfi, A (2011).** Chemical and aroma volatile compositions of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruits at three maturation stages. *Food Chem*. 127(4): 1744–1754. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.02.051.
- Archivo Veterinario del Este (2011).** vol. 3, n° 3 -Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Figura-Figura-Figura-8-8-8-8-Polioencefalomalacia-a-Region-parasagital_fig1_274709512 [accessed 3 Jun, 2024].
- Assire,y EAR (2015).** Nutritional composition of fruit of 10 date palm (*Phoenix dactylifera* L.) cultivars grown in Saudi Arabia. *Journal of Taibah University for Science*. 9(1): 75-79. DOI: 10.1016/j.jtusci.2014.07.002.
- Behaviors and Spatial Learning. *Advances in Biological Research* 2 (1-2):26-33.
- Belarbi S. et Oauli M (2024).** Les Biomarqueurs Du Liquide Céphalorachidien Dans La Maladie D'alzheimer Et Autres Démences, *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 23(1):18-26.
- Ben Abbes, F (2011).** Etude de quelques propriétés chimiques et biologiques d'extraits de dattes « *Phoenix dactylifera* L. ». Mémoire de Magister Génie des procédés pharmaceutiques. Université Ferhat Abbas-Setif. 68p
- Benziouche, S.E (2012).** Structure et contraintes de la filière dattes en Algérie. newmedit.iamb.it.
- Bernard, C (2012).** La mélisse (*Melissa officinalis*) : Propriétés et utilisations. Le jardin médicinal.

Références bibliographiques

Blennow, K., Leon, MJD., Zetterberg, H (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*. 368(9533): 387–403. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69113-7. Brodal P, editor (2003). *The central nervous system: structure and function*. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press; 2003. ISBN-13: 978-0195165609.

both Aluminum Neurotoxicity and Alzheimer's disease (Experimental Studies in Mice).

Bouhlali, EDT., Alem, C., Ennassir, J., Benlyas, M., Nait Mbark, A., Filali-Zegzouti, Y (2017). Phytochemical compositions and antioxidant capacity of three date (*Phoenix dactylifera* L.) seeds varieties grown in the South East Morocco. *J. King Saud Uni-Sci*. 16(4): 350-357. DOI: 10.1016/j.jssas.2015.11.002.

Breijyeh Z. and Karaman R (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment., *Breakthroughs in Medicinal Chemistry*, P11-14

Chenini, H (2022). Contribution à l'étude phytothérapeutique : neuroprotectrice, anti-inflammatoire, anti-ulcère, antidiabétique et antioxydante des dattes Algériennes (*Phoenix dactylifera* L.). These doctorat.3

COAG,2020. Proposition relative à la célébration d'une Année internationale du palmier dattier

Cui, Q., Li, X., Zhu, H (2016). Curcumin ameliorates dopaminergic neuronal oxidative damage via activation the Akt/Nrf2 pathway. *Mol Med Rep*. 13(2):1381-8. DOI: 10.3892/mmr.2015.4657.

Curie (2013). « Dans la vie, rien n'est à craindre, tout est à comprendre. » : <http://projetbiocellpeur.blogspot.com/p/secretion-dadrenaline>.

Dansokho, D C(2015). Role et potentialités thérapeutiques des cellules T régulatrices dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

Delacourte A. (2007) - Revue *Maladie d'Alzheimer : Physiopathologie, Médecine thérapeutique*, 1997 ; 3 (5) : 369-76. De Wouters N. - *Ateliers d'artthérapie: une nouvelle approche pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et troubles apparentés* - Oplinter Kluwer.

Diab, KAS et Aboul-Ela EI (2012). In vivo Comparative Studies on Antigenotoxicity of Date Palm (*Phoenix Dactylifera* L.) Pits Extract Against DNA Damage Induced by NNitrosoNmethyleurea in Mice. *Toxicol Int*. 19(3): 279-86. DOI: 10.4103/0971-6580.103669.

Djebli N., Benhamamouche, M.S (2008). "l'effet toxique de l'aluminium chez les souris" ;

Djebli, N et Rebai (2008). "Chronic Exposure to Aluminum Chloride in Mice: Exploratory

Djerbi, M (1994). Précis de phoéniculture. FAO, 192p.

- Douichen, S (2016).** Effets d'un traitement antioxydant sur l'intoxication chronique à l'Aluminium « Etude expérimentale chez la souris ». thèse de doctorat.
- Douichene, S., Djebli, N., Moussa, A., Zerrouki, KH (2012).** Alzheimer disease & Parkinsonism 2:3. Neuroprotective Effect of Curcumin with a Fixator of Absorption against both Aluminum Neurotoxicity and Alzheimer's disease (Experimental Studies in Mice). Vol. 3(11): 4514-4519 ISSN: 0975-8232.
- Drouet, J (2002).** « Approche médicaux sociale de la maladies d'Alzheimer en seine-Maritime, U.F.R de médecine et de pharmacie de Rouen,2014 ;(9).
- Du, Q., Zhu, X., et Si, J.2020.** Le polysaccharide angélique améliore les troubles de la mémoire chez le rat atteint de la maladie d'Alzheimer en activant la voie BDNF/TrkB/CREB ,vol 245, N 1, Doi: [10.1177/1535370219894558](https://doi.org/10.1177/1535370219894558),P 1-10
- Eid, N., Enani, S., Walton, G., Corona, G., Costabile, A., Gibson, G. Rowland, I., Spencer JPE (2014).** The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. J Nutr Sci 3: e46.
- Eivani, M and andkhosronezhad, N (2020).** Melissa officinalis: a memory enhancer remedy Physiol Pharmacol 24 159-164
- El Sohaimy, S., Abdelwahab, A., Brennan, C., Aboul-enein, A.(2015).** Phenolic content, antioxidant and antimicrobial activities of Egyptian date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruits. Aust. J. Basic Appl. Sci 2015; 9 (1): 141-147.
- Elguerrouj, M., Paquot, M., Robert, C., Benjouad, A., Bouakka, M., Hakkou, A (2011).** Physicochemical composition of two varieties of Moroccan palm date fruit. Asian J Chem. 23(5): 1932–1936.
- Eoin, NLN (2016).** Systematics: blind dating. Nat Plants 2(5): 16069. DOI: [10.1038/nplants.2016.69](https://doi.org/10.1038/nplants.2016.69).
- Espiard, E (2002).** Introduction à la transformation industrielle des fruits. Ed. Tech et Doc-Lavoisier, 360 p.
- FAO. Statistical Databases (2013):** www.FAO.org Accessed 20.01.2013.
- Feng, L., Wang, X., Peng, F., Liao, J., Nai, Y., Lei, H., Li M., Xu, H (2018).** Walnut Protein Hydrolysates Play a Protective Role on Neurotoxicity Induced by d-Galactose and Aluminum Chloride in Mice. Molecules. 23(9): 2308. DOI: [10.3390/molecules23092308](https://doi.org/10.3390/molecules23092308).
- Ferreri., Agbokou., Gauthier (2007).** Effets cardio-vasculaires des inhibiteurs de la cholinestérase dans la maladie d'Alzheimer. Revue Neurologique Vol 163, N° 10. pp. 968-974 Doi : RN-10-2007-163-1-0035-3787-101019-200703006.

Frayssinhes, J et Pasquier, F, « Neurosciences et apprentissages via les réseaux numériques », *Éducation et socialisation* [En ligne], 49 | , mis en ligne le 01 septembre 2018, consulté le 17 juin

2024. URL : <http://journals.openedition.org/edso/3920> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/edso.3920>.

Gaceb-Terrak, R., Rahmania, F (2013). Fatty Acids Derivatives and Steroidal Saponins: Abundance in the Resistant Date Palm to *Fusarium oxysporum* f. sp. *albedinis*, Causal Agent of Bayoud Disease. World Academy of Science, Engineering and Technology International Journal of Agricultural and Biosystems Engineering Vol:7, No:9, 2013.

Glasman, P (2020). Anesthésie et maladie d'Alzheimer : actualités. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2020.02.008>.

Guénard H. (2001). Physiologie humaine - Wolters Kluwer France

Hadjari et Hanifi, K (2005). La mise en oeuvre de la fermentation de jus de datte étude cinétique et biochimique, mémoire d'ingénieur en sciences alimentaire, Mascara, 21-22- 23 p

Hamidouch, K (2017). La place des composés "Multi Target Directe Ligands" dans le traitement de la maladie d'Alzheimer thèse de doctorat.

Hammouda, H., Cherif, J.K, Trabelsi-Ayadi, M, Baron, A, Guyot, S (2013). Detailed polyphenol and tannin composition and its variability in Tunisian dates (*Phoenix dactylifera* L.) at different maturity stages. *J Agric Food Chem.* 61: 3252–3263. DOI: 10.1021/jf304614j

Hasan, NS., Amom, ZH., Nor, AI., Mokhtarrudin. N., Esa, N.M., Azlan, A (2010). Nutritional composition and in vitro evaluation of the antioxidant properties of various dates extracts (*Phoenix dactylifera* L.) from Libya. *Asian J Clin Nutr* 2(4): 208–214. DOI: 10.3923/ajcn.2010.208.214.

Hasan, NS., AmomM, ZH., Nor, A.I., Mokhtarrudin, N., Esa, N.M., Azlan, A (2010). Nutritional composition and in vitro evaluation of the antioxidant properties of various dates extracts (*Phoenix dactylifera* L.) from Libya. *Asian J Clin Nutr* 2(4): 208–214. DOI: 10.3923/ajcn.2010.208.214.

Heng, S., Melody, B, Isa.belle, L (2022). Obésité et résistance centrale à la leptine Impact sur la maladie d'Alzheimer, m/s n° 8-9, vol. 38, <https://doi.org/10.1051/medsci/2022116>.

Huang, J (2023) MD, PhD, Troubles cognitifs et démence vasculaires, Department of Neurology, University of Mississippi Medical Center, Vérifié/Révisé.

Iriti, M., Vitalini, S., Fico, G et Faoro, F (2010). Neuroprotective Herbs and Foods from Different Traditional Medicines and Diets. *Molecules.* 15, 3517-3555; doi:10.3390

- Ismail, B., Haffar, I., Baalbaki, R., Mechref, Y., Henry, J (2006).** Physicochemical characteristics and total quality of five date varieties grown in the United Arab Emirates. *Int J Food Sci Technol.* 41(8): 919–926. DOI: 10.1111/j.1365-2621.2005.01143.x.
- Julia, V., Maciam, L, Dombrowicz, D (2015).** The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol.* 15(5): 308–322. DOI: 10.1038/nri3830.
- Kader, A.A., Awad, M.H (2009).** Harvesting and postharvest handling of dates, Project on the Development of Sustainable Date Palm Production Systems in the GCC countries of the Arabian Peninsula.
- KHALI, M., BOUSSENA, Z., BOUTEKRABTBL (2015).** Effet de l'incorporation de noyaux de dattes sur les caractéristiques technologiques et fonctionnelles de la farine de blé tendre
- Khalid. S., Ahmad, A., Masud, T., Asad, M.J., Sandhu, M (2016).** Nutritional assessment of ajwa date flesh and pits in comparison to local varieties. *Journal of Plant and Animal Sciences.* 26(4):1072-1080.
- Khalil, E.A., Afifi, F.U. et Al-Hussaini, M (2007).** Evaluation of the wound healing effect of
- KRIKER, A (2005).** Caractérisation des fibres de palmier dattier et propriétés des bétons et mortiers renforcés par ces fibres en climat chaud sec. Thèse de doctorat d'état. ENP.
- Kudoh, C., Hori, S., Ubagie, R., et Tabira, T (2020).** Effets de l'acide férulique et de l'extrait d'*Angelica archangelica* (Feru-guard ®) sur les troubles cognitifs légers : un essai prospectif multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo Vol 1, N 4 ,P393-398 , Doi [10.3233/ADR-200211](https://doi.org/10.3233/ADR-200211)
- Lane, C. A., Hardy, J., Schott, J.M (2018).** Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 25, 59–70. [CrossRef] [PubMed]
- Laure, S.A (2012),** Etude multimodale de la maladie d'Alzheimer : forme sporadique prodromale, formes génétiques, et altération du traitement visuel ;(9) **Lestriez, E (2023).** *Angelica gigas nakai* world flora. PlantNet.
- Lorin,I (2019).** grande manuel de phytothérapie :Melissa.p910-925 **lorrin.I.,2019.** grande manuel de phytothérapie :Ginkgo biloba,p632-662
- Margareta, T., Vincent, B et Claire, N (2013).** Le palmier dattier. *Revue d'ethnoécologie,* 4.doi :10.4000
- Martín-Sánchez, A.M., Cherif, S., Ben-Abda, J., Barber-Vallés, X., Pérez- Álvarez, JA., SayasBarberá, E (2014).** Phytochemicals in date co-products and their antioxidant activity. *Food Chem.* 158: 513–520. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.02.172.

- Melek, R.H., Saleh, D.O., Medhat, A, Farrag ARH, Farrag, H., Ghaly, N.S., Baraka, S.M (2019).** Antidiabetic and antioxidant activities of Phoenix dactylifera L. seed extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *MJBMB*.1: 53–59
- Mengxi, T., Changiz, T (2017).** Les mécanismes d'action de la curcumine dans la maladie d'Alzheimer. *JAlzheimers Dis* 58 (4): 1003-1016. PMID: 28527218 DOI: 10.3233 / JAD170188
- MESSAR, E.M (1996).** Le secteur phoenicicole algérien : situation et perspectives à l'horizon 2010. *Options Méditerranéennes. Sér. A / n° 28.* 23-44 pp
- Messé, A. (2010).** Caractérisation de la relation structure-fonction dans le cerveau humain à partir de données d'IRM fonctionnelle et de diffusion : méthodes et applications cognitive et clinique. Thèse de doctorat. Université Nice Sophia Antipolis.
- Metoui, M., Essid, A., Bouzoumita, A., Ferchichi, A (2019).** Chemical Composition, Antioxidant and Antibacterial Activity of Tunisian Date Palm Seed. *Pol J Environ Stud.* 28(1): 267-274. DOI: 10.15244/pjoes/84918.
- Mojisola, A (2020).** Portulaca oleracea, une plante comestible, thérapeutique et pour les soins de la peau. *La nouvelle tribune.*
- Moss JWE et Ramji DP (2016).** Nutraceutical therapies for atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 13(9): 513–532. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.103.
- Mrabet, A., Ferchichi, A., Chaira, N., Ben Salah, M., Baaziz, M., Mrabet, T.P (2008).** Physico-Chemical characteristics and total quality of date palm varieties Grown In the southern
- MUNIER P (1973).** Le palmier dattier. *Techniques agricoles et productions tropicales* Ed. Larousse, Paris: 221p
- MUNIER, P (1973).** Le palmier-dattier. E d. G-P. Maisonneuve et Larose. Paris.10-49p.
- Nachite F (2013).** Medulloblastome chez l'enfant : expérience de l'Institut National d'Oncologie (A propos de 37 cas et revue de littérature). Thèse de doctorat. Université Mohammed V – Souissi.
- Nehdi, I.A., Sbihi H.M., Tan, C.P., Rashi, U., Al-Resayes, S.I (2018).** Chemical composition of date palm (Phoenix dactylifera L.) seed oil from six Saudi Arabian cultivars. *J Food Sci.* 83(3): 624–630. DOI: 10.1111/1750-3841.14033.
- OECD (2008).** Test no. 425: Acute oral toxicity-up-and-down procedure. In *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4* (pp. 4–5).
- of tunisia. 11 (7). 1003-1008.2008. Etude Neurologique .Hématologique

Références bibliographiques

.Toxicologique. Domingo, J. L., Mercedes Gomez, M., Teresa Colomina Josep, L., Domingo, M., Gomez, M (2001). Risks of aluminum exposure during pregnancy. *Contributions to Science* .1(4):479-487.

OMS (2017), décembre 12. La démence. Consulté 4 décembre 2018, à l'adresse <http://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/dementia>.

Ouldjaoui, A., & Abadi, N. , 2011. Etude de la tolerance au gluco, insuline, cortisol, homocysteine et determination du polymorphisme des genes APOE et MTHFR dans la maladie d'alzheimer.

Perneczky R ;, Biomarkers for Alzheimer's Disease Drug Development, *Methods in Molecular Biology*, vol. 1750, LLC 2018.

Podcasy, L.J. and Epperson C.N(2022). Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues in clinical neuroscience*, 18: 437-446.

Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., et al (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*; 9(1): 63-75. e2.

Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.C., Wu, Y.T, Prina, M(2015). World Alzheimer Report: The Global Impact of Dementia, Alzheimer's disease International.

Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, C.G., Wu, Y., et al.2015. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London, Alzheimer's disease International: 87.

Restrepo, G., & Venet, M. (2022). Cerveau, développement et apprentissage. Editions JFD.

Robert, JP (2008). - Dictionnaire pratique de didactique du FLE - OPHRYS, **Salon international de la datte Biskra (2017).** Sidab.caci.

Sedra, M.H (2003). Le Palmier Dattier base de la mise en valeur des oasis au Maroc - Techniques phoénicoles et Création d'oasis- INRA-Editions : Division de l'Information et de la Communication. Rabat-Instituts Maroc. pp: 265

Shimizu, K et Krištof, J (2017). Enhancement of Percutaneous Absorption on Skin by Plasma Drug Delivery Method. INTECH. doi:10.5772

Siddiq, M., Aleid, S.M., Kader, A.A (2013). Dates Postharvest Science, Processing Technology and Health Benefits, 1st Edn. New Delhi: WileyBlackwell. pp: 328. ISBN: 9781118-29237-2.

Sierpina V. S, Wollschlaeger B, & Blumenthal, M (2003). Ginkgo biloba. *American family physician*, 68(5), 923-926.

Références bibliographiques

- some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (*Mus musculus*). *Journal of Ethnopharmacology*. 109: 104-112. Kowalczyk ,E., Kopff ,A., Kędziora ,J., Błaszczak ,J., Kopff ,M et al (2004). Effect of Long Term Aluminum Chloride Intoxication on Selected Biochemical Parameters and Oxidative- -Antioxidative Balance in Experimental Animals. *Polish Journal of Environmental Studies* 2004;13(1):41-43.
- SRIEF, M (2023)**. Etude phytochimique et encapsulation d'extraits aux effets anti-Alzheimer de deux espèces endémiques *Mentha × piperita* et *Cleome amblyocarpa*. these de 3eme cycle, ecole nationale superieure de biotechnologie, taoufik khaznadar.
- Tengberg, M., Gros-Balthazard, M., Newton, C., Ivorra, S., Pintaud, J-C et Terral, J-F (2013)**. Le palmier dattier Origine et culture en Égypte et au Moyen-Orient. DOI : 10.4000/ethnoecologie.1216
- Vican, V (2024)**. La phytothérapie dans la prise en charge de troubles circulatoires à l'officine.
- Wang, Z., Zahan ,Z., Liu,J., Guo ,M., et Li ,H (2023)**. *Panax Ginseng* dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et de la démence vasculaire Vol 47, N 4 ,p506-514.
- World Health Organization (2002)**. Ngbolua et al. 2011
- Zavialoff N., Brenot P (1989)**. La mémoire: Mémoire et cerveau - Editions L'Harmattan.
- Zhao, C., Zhang, C., Il, F., et al (2019)**. Deux nouveaux alcaloïdes de *Portulaca oleracea* L. et leurs bioactivités.
- Kumar, V et Choudhary, A (2016)**. Akarkara: a versatile medicinal plant. *J of Ayurveda and Hol Med (JAHM)*, 4: 1-14
- Luo, Y., Nie ,J., Gnogo Q.H., Lu Y.F., WU Q., et al.(2007)**. Protective effects of icariin against learning and memory deficits induced by aluminium in rats. Melek RH, Saleh DO, Medhat A, **Farrag, ARH., Farrag, H., Ghaly, NS., Baraka, SM (2019)**. Antidiabetic and antioxidant activities of *Phoenix dactylifera* L. seed extract in streptozotocin induced diabetic rats *MJBMB*.1: 53–59.
- Ponsar, C., Florence, A., Gauthier, A., Crichton, R., van den Bosch de Aguilar P (1993)**. Degenerative changes induced in the rat brain by administration of aluminium citrate: a model for the study of cerebral ageing involution. *Behav Process*. 29(1-2): 139-40. DOI :10.1016/0376 6357(93)90063-w.
- Pujari, R.R., Vyawahare, N.S., Kagathara, V.G (2011)**. Evaluation of antioxidant and neuroprotective effect of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) against bilateral common carotid artery occlusion in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*. 49: 627-633.

- Pujari, R.R., Vyawahare, N.S., Thakurdesai, P.A (2014).** Neuroprotective and antioxidant role of Phoenix dactylifera in permanent bilateral common carotid occlusion in rats. *J Acute Dis.* 3(2): 104-14. DOI: 10.1016/S2221-6189(14)60026-3.
- Rebai, O et Djebli, NE (2008).** Chronic exposure to aluminium chloride in mice: Exploratory behaviors and spatial learning. *Adv Biol Res* 2(1-2): 26–33.
- Ronald, D.C., Sujith ,K., Sathish ,V., Suba. (2012).** Memory Enhancing activity of Anacyclus pyrethrum in albino wistar rats. *Asian Pacific Journal Tropical Biomedicine.* 1-9. Santucci.
- Anthony, C., Cardiello, Julia (2004).** “Memory Reactivation in Rats Treated With the 5 HT₁ An Agonist 8-OHDP AT: A Case of Gone, but Not Forgotten” *Behavioral Neuroscience, Vol* 118(1), 248-252.
- Struys-Ponsar, C., Florence. A., Gauthier, R., Crichton, R.R., van den Bosch de Aguilar P (1994).** Ultrastructural changes in brain parenchyma during normal aging and in animal models of aging. *J Neural Transm Suppl.* 44: 111-32. DOI: 10.1007/978-3-7091-9350-1_9.
- Subash, S., Essa, M.M., Braidy, N., Awlad-Thani, K., Vaishnav, R., Al-Adawi, S., AlAsmi A., Guillemain GJ (2015).** Diet rich in date palm fruits improves memory, learning and reduces beta amyloid in transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. *Journal of Ayurveda & Integrative Medicine.* 6(2): 111- 120. DOI: 10.4103/0975-9476.159073.
- Tair, K., Kharoubi O, Tair OA, Hellal N, Benyettou I, Aoues A (2016).** Aluminium-induced acute neurotoxicity in rats: Treatment with aqueous extract of *Arthrophytum* (*Hammada scoparia*). *Journal of Acute Disease.* 5(6):470-482. DOI: 10.1016/j.joad.2016.08.028.
- Thangarajan, S., Deivasigamani, A., Natarajan, S.S., Krishnan, P., Koombankallil Mohanan, S (2014).** Neuroprotective activity of L-theanine on 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rat striatum. *Int J Neurosci.* 124(9): 673-84. DOI: 10.3109/00207454.2013.872642.
- Thangavel, R., Stolmeier, D., Yang, X., Anantharam, P., Zaheer, A (2012).** Expression of glia maturation factor in neuropathological lesions of Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 38(6): 572–581. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2011.01232. x.
- Yang, W.N., Hu, X.D., Han, H., Shi, L., Feng, G.F., Liu, Y., Qian, Y.H (2014).** The effects of valsartan on cognitive deficits induced by aluminum trichloride and d-galactose in mice. *Neurol Res* 36(7): 651–658. DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000295.

Giorgianni, C.M., D'Arrigo, G., Brecciaroli, R., Abbate, A., Spatari, G., Tringali, M.A., Gangemi, S., De Luca, A (2014). Neurocognitive effects in welders exposed to aluminium. *Toxicol Ind Health*. 30(4): 347-56. DOI: 10.1177/0748233712456062.

Zerrouki, K., Djebli, N., Gadouche, L., Erdogan Orhan, I., SezerSenol Deniz, F., Aslan Erdem, S (2021). Protective Effect of Boswellic Resin Against Memory Loss and Alzheimer's Induced by Aluminum Tetrachloride and D-Galactose (Experimental study in Mice). *Phytothérapie*. 19 (5-6): 306-315. DOI: 10.3166/phyto-2020-0222.

Zerrouki, Kh (2012). La neurotoxicité de l'aluminium, interaction maladie d'Alzheimer contribution à un traitement par le curcumin (étude expérimentale chez la souris).
Thèse magistral

Zerrouki, Kh., Djebli, N., Esra Eroglu, O., Nurten, O., Ozhan, G., et al (2016). Hypericum perforatum improve memory and learning in alzheimer's model: (experimental study in mice). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* ISSN- 0975-1491. Vol 8, Issue8.

Zhang, C.R., Aldosari, S.A, Vidyasagar, P.S, Nair, K.M, Nair, M.G (2013). Antioxidant and anti inflammatory assays confirm bioactive compounds in Ajwa date fruit. *J Agric Food Chem*. 61(24): 5834-40. DOI: 10.1021/jf401371v.

Annexes

Annexe 01 : Les étapes du protocole d'extraction éthanolique de noyaux de dattes.



Macération durant 24 heures sous agitation orbitale à température ambiante.



Filtration sous vide par Büchner n°4.



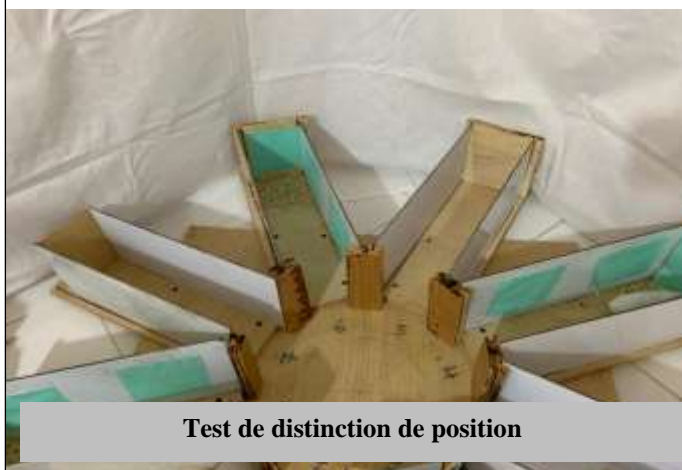
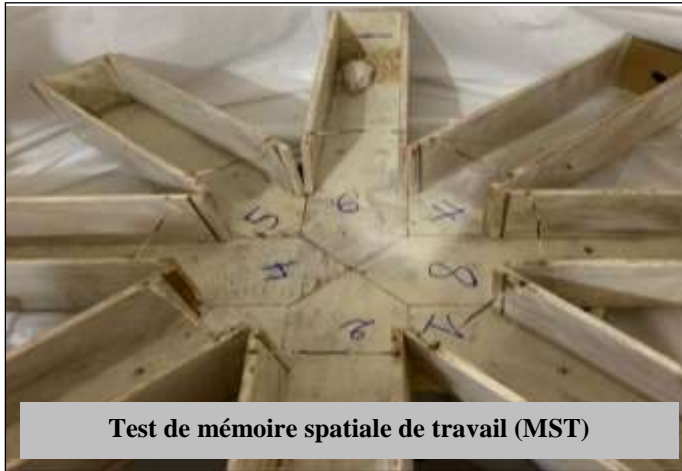
Evaporation à sec à 45°C par évaporateur rotatif



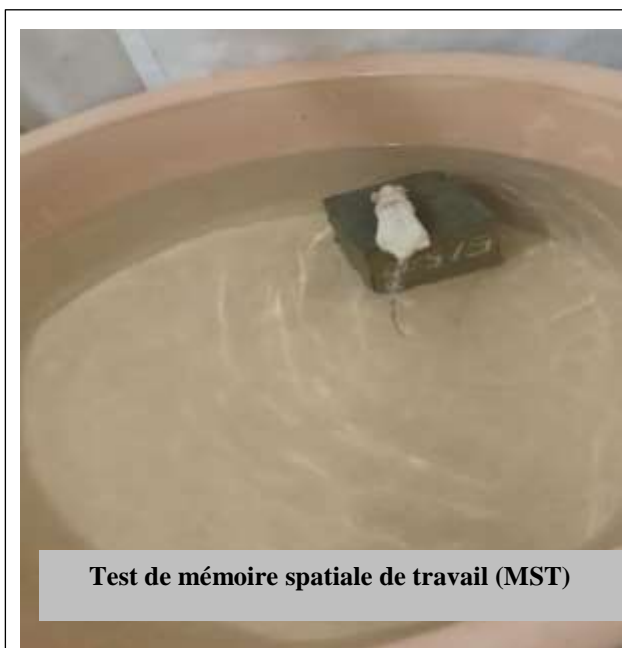
L'extrait brut de noyaux de dattes

Annexe 02 : Photos des tests neurologiques de mémoire

➤ Labyrinthe radiaire à huit bras



➤ Labyrinthe aquatique de Morris



Annexe 03 : Les étapes de l'étude histologique



Examen macroscopique



Imprégnation (circulation)



Inclusion/Enrobage



Les coupes microtomie du cerveau



Déparaffinage et Réhydratation



Coloration au rouge congo

Annexe 04 : L'évolution pondérale chez les groupes expérimentaux durant les 90 jours d'expérimentation.

➤ La période pré-thérapeutique durant 45 jours

S\ Lots	T	ALZ	ALZ-END50	ALZ-END100	ALZ-END200	ALZ-STD
S1	31,86±1.86	29,43±4.43	29,61±1.98	27,00±4.80	28,17±1.86	34,86±2.66
S2	32,33±1.67	28,67±3.99	29,83±1.46	27,75±2.91	27,83±2.54	35,60±2.98
S3	32,33±0.67	30,86±5.05	31,67±2.92	28,25±2.03	28,67±3.04	36,60±2.98
S4	31,40±2.79	31,75±1.64	30,00±2.35	28,00±2.24	27,40±3.36	37,00±3.94
S5	34,20±3.11	33,50±2.29	32,00±1.87	29,60±2.97	27,40±2.88	38,40±3.65
S6	33,50±1.12	34,60±3.65	32,25±1.48	28,25±3.11	26,50±1.66	37,20±3.70

➤ La période de l'induction de l'Alzheimer durant 45 jours

S\ Lots	T	ALZ	ALZ-END50	ALZ-END100	ALZ-END200	ALZ-STD
S7	34,50±2.06	34,80±3.35	32,75±1.09	28,75±3.34	26,75±1.92	38,00±3.67
S8	34,25±2.17	35,00±3.00	33,60±2.07	30,00±1.87	27,50±2.69	38,25±3.27
S9	33,25±1.92	33,80±3.70	35,00±2.83	30,67±2.16	27,75±1.92	36,50±3.77
S10	35,50±2.29	35,00±3.00	33,60±2.07	30,00±1.87	27,50±2.69	38,25±3.27
S11	34,50±2.96	34,40±2.97	34,25±0.96	30,67±1.78	28,00±3.00	38,00±2.74
S12	34,60±2.51	35,60±4.16	35,80±2.59	30,67±1.63	28,75±3.11	39,00±3.39

Annexe 05 : Le volume de la solution consommée durant les 90 jours d'expérimentation.

15Jrs \Lots	T	ALZ	ALZ- END50	ALZ- END100	ALZ- END200	ALZ-STD
15Jours	133	148	205	145	158	200
30jours	170	185	158	173	135	161
45 jours	153	153	160,0	135	128	158
60jours	220	170	142	153	170	130
75jours	243	175	195,0	183	163	140
90jours	178	135	195,0	175	208	175

Annexe 06 : Labyrinthe radiaire à huit bras

1. Mémoire spatiale de travail (MST)

Lots\Jours	J1	J2	J3	J4	Test J5
Témoin	23.20 ± 6.06	14.60 ± 3.85	8.75 ± 4.49	8.00 ± 4.00	3.60 ± 1.34
ALZ	20.60 ± 5.37	15.40 ± 5.13	15.50 ± 3.77	13.00 ± 2.77	12.33 ± 1.47
ALZ- END50	20.75 ± 5.07	12.50 ± 2.29	14.20 ± 3.56	6.25 ± 2.59	11.00 ± 1.58
ALZ- END100	18.33 ± 1.47	6.50 ± 2.47	7.00 ± 2.12	3.50 ± 1.77	8.00 ± 0.00
ALZ- END200	17.50 ± 2.06	10.75 ± 3.27	12.33 ± 2.68	9.00 ± 1.22	6.75 ± 1.64
ALZ-STD	15.33 ± 4.14	10.67 ± 2.27	6.00 ± 0.71	7.33 ± 1.08	7.67 ± 2.48

2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Lots\Jours	J1	J2	J3	J4	Test J5
Temoin	51.40 ± 11.84	68.00 ± 12.39	116.67 ± 26.21	128.33 ± 30.47	188.75 ± 23.68
ALZ	94.00 ± 1.41	56.25 ± 14.04	200.00 ± 39.06	263.50 ± 14.24	257.33 ± 30.95
ALZ- END50	41.25 ± 5.12	57.50 ± 10.55	59.50 ± 10.45	177.75 ± 45.96	136.75 ± 17.94
ALZ- END100	72.50 ± 2.47	51.50 ± 34.29	100.00 ± 33.23	118.00 ± 22.63	157.00 ± 7.07
ALZ- END200	63.00 ± 12.51	107.00 ± 12.08	167.33 ± 6.57	176.00 ± 0.71	169.50 ± 3.18
ALZ-STD	98.00 ± 22.68	99.33 ± 9.23	136.00 ± 26.42	225.00 ± 35.01	191.33 ± 22.11

3. Distinction de position

Lots\Jours	J1	J2	J3	J4	Test J5
Temoin	95.75±5.12	102.00±7.58	65.50±14.17	109.50±24.46	169.60±26.97
ALZ	120.75±10.35	109.50±15.77	147.33±32.14	208.25±22.63	235.33±17.78
ALZ- END50	99.20±13.37	110.60±15.88	113.00±13.29	142.50±23.01	115.00±37.25
ALZ- END100	175.00±1.41	147.33±18.18	154.50±3.89	103.00±15.56	141.00±6.36
ALZ- END200	122.33±7.76	152.25±26.59	111.67±7.36	158.00±21.30	171.33±4.02
ALZ-STD	96.33±8.95	121.00±17.72	168.50±30.24	118.67±18.09	169.00±6.96

Annexe 07 : Labyrinthe aquatique de Morris

1. Mémoire spatiale de travail (MST)

Lots\Jours	J1	J2	J3	J4	Test J5
Témoin	23.67±8.73	5.00±2.00	5.80±1.92	4.00±1.22	4.75±1.79
ALZ	15.33±4.14	13.50±2.29	15.25±7.79	6.50±1.50	18.50±5.02
ALZ- END50	12.33±2.27	4.20±1.48	4.10±0.82	4.00±1.22	3.00±1.00
ALZ- END100	7.00±2.12	6.33±1.78	7.00±1.41	4.67±1.08	4.00±0.71
ALZ- END200	6.50±4.33	8.33±1.78	2.67±0.41	3.25±0.43	2.67±0.41
ALZ-STD	9.67±0.82	7.67±1.78	6.33±2.27	4.67±0.41	7.33±1.08

2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Lots\Jours	J1	J2	J3	J4	Test J5
Temoin	5.25±2.28	2.75±0.83	8.00±3.54	2.80±0.84	3.50±1.12
ALZ	27.33±10.87	6.80±1.79	5.20±1.79	4.20±1.10	6.00±2.12
ALZ- END50	8.40±4.72	4.75±1.30	12.80±1.79	3.00±1.00	3.80±1.48
ALZ- END100	10.33±2.68	4.00±0.00	3.83±0.41	3.67±0.82	3.33±0.41
ALZ- END200	17.50±3.18	6.33±2.04	3.00±0.00	2.75±0.43	3.00±0.71
ALZ-STD	5.33±2.94	8.50±3.28	6.67±2.27	4.33±1.63	6.00±2.12