



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

UNIVERSITE  
 Abdelhamid Ibn Badis  
 MOSTAGANEM

# Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de  
**MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE**

**Spécialité : pharmacotoxicologie**

Par  
**BELARBI MERIEM**

Thème :

*Etude neurocomportementale et histologique de l'effet  
 neuroprotecteur des noyaux de dattes (Phoenix dactylifera L.)  
 chez le modèle Alzheimer étude in vivo*

Soutenu le 23/06/2024 devant le jury composé de :

<b>Président</b>	<b>Djebli Nouredine</b>	<b>Professeur</b>	<b>Université de Mostaganem</b>
<b>Encadreur</b>	<b>Chenini-Bendiab hadjer</b>	<b>MAB</b>	<b>Université de Mostaganem</b>
<b>Examineur</b>	<b>Benhamimed elattafia</b>	<b>MCA</b>	<b>Université de Mostaganem</b>

**Année Universitaire : 2023/2024**

## **Remerciements**

*Avant toutes choses, Je remercie **ALLAH**, le tout puissant, pour m'avoir donné la force et la patience.*

*J'exprime d'abord les plus sincères remerciements à mon encadreur*

*« **Mme chenini-Bendiab Hadjer** », enseignante au département de biologie de l'Université **ABDELHAMID IBN BADIS MOSTAGANEM**, pour sa précieuse aide et ses conseils.*

*J'exprime ma profonde gratitude au président du jury **Prof. Nouredine Djebli**, professeur et directeur du laboratoire « **Pharmacognosie & ApiPhytothérapie** » De l'université de Mostaganem qui m'a fait l'honneur de juger mon travail. Et m'a ouvert les portes du laboratoire de recherche « **LPAP** »*

*Mes remerciements d'adresse à **madame Benhamimed Elattafia** qui m'a Fait l'honneur d'accepter d'être examinatrice de ce travail*

*Je remercie l'ingénieur du laboratoire de **Pharmacognosie & Apiphytothérapie de l'université de Mostaganem, Mjahed Wahiba** pour son aide.*

*Je remercie également madame **Mostefa Najet** pour ces conseils et sa gentillesse*

*Enfin, Je remercie tous ceux et celles, qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## ***Dédicace***

*Avec l'aide d'ALLAH, j'ai pu réaliser ce modeste travail que  
je dédie :*

*A mon très cher père **Mostapha** pour son aide et sa  
compréhension*

*A ma mère **Fatiha**, pour sa gentillesse, sa patience et ses  
encouragements durant toute la période de mes études*

*A ma sœur **Khadija** A mon frère **Moulay** et à sa femme **Latifa**  
et ma cousine **Amel** qui grâce à elle j'ai choisie de faire les  
études de biologie*

*A mes meilleurs amis chacun à son nom surtout **Ahlem** et  
**Wiam***

## Résumé

Les plantes médicinales représentent aujourd'hui une source incontournable de nouvelles molécules thérapeutiques, très efficaces contre de nombreuses maladies neurodégénératives. Dans ce contexte nous nous sommes intéressés à l'effet neuroprotecteur des noyaux du fruit dattier (*phoenix dactylifera* L.). L'objectif de cette recherche est de contribuer à l'évaluation *in vivo* de l'activité Anti-Alzheimer de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (END) de la variété Deglet Nour. Le protocole expérimental repose sur une période de prétraitement de 45 jours qui consiste en l'administration quotidienne par gavage gastrique de l'extrait de noyaux de dattes à 50, 100, 200mg/kg chez les groupes Alz-END50 Alz-END100et Alz-END200 respectivement, un groupe standard traité avec le Donepezil à 1mg/kg été choisis comme référencée ainsi que les groupes témoin (T) et model Alzheimer (ALZ-C) qui ont reçu l'eau distillée. Cette étape est suivie d'une induction de la maladie d'Alzheimer par l'exposition au tétrachlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>) à 100mg/kg combinée à une injection intrapéritonéale (IP) de D-galactose à 120mg/kg durant 45 jours pour tous les groupes d'expérimentation à l'exception du groupe témoin (T). Des tests neurologiques de comportement ont été effectués afin d'apprécier l'efficacité neuroprotectrice de l'extrait étudié (END). Un examen histologique a été également réalisé sur le cerveau. Les résultats des tests comportementaux ont indiqué une amélioration de l'activité locomotrice et du sens de l'exploration, ainsi qu'un rétablissement des troubles de l'anxiété chez les groupes traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 100 et 200mg/kg (ALZ-END100 et ALZ-ENZ200). L'histologie du tissu cérébral a révélé une amélioration tissulaire présentant des altérations très modérées chez le groupe Alzheimer traité Alz-END200, par rapport au groupe contrôle du modèle Alzheimer (ALZ-C). Finalement, les résultats obtenus, nous permettent de conclure que l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (END) pourrait probablement être utilisé comme nouvelle source de molécules bioactives dans la neuroprotection contre la maladie d'Alzheimer.

Mots clés : (*phoenix dactylifera* L., neurodégénérative, effet neuroprotecteurs, souris, examen histologique.

## Abstract

Today, medicinal plants are an essential source of new therapeutic molecules that are highly effective against many neurodegenerative diseases. Alzheimer's is a chronic disease that affects behaviour and leads to gnostic disorders. In this context, we are interested in the neuroprotective effect of the pits of the date fruit (*phoenix dactylifera* L.). The aim of this research is to contribute to the *in vivo* evaluation of the anti-Alzheimer's activity of the ethanolic extract of date pits from the Deglet Nour variety. The experimental protocol is based on a 45-day pretreatment period consisting of the daily administration by gastric gavage of date kernel extract at 50, 100 and 200mg/kg in the Alz-END50, Alz-END100 and Alz-END200 groups respectively. A standard group treated with Donepezil at 1mg/kg was chosen as reference, as were the control (T) and Alzheimer model (ALZ) groups, which received distilled water. This was followed by induction of Alzheimer's disease by exposure to aluminium chloride (AlCl<sub>3</sub>) at 100mg/kg orally combined with a daily intraperitoneal (IP) injection of D-galactose at 120mg/kg for 45 days for all experimental groups except the control group (T). After 90 days, neurological behavioural tests were carried out to assess the neuroprotective efficacy of the extract studied (END). A histological examination was also carried out on the brain using Haematoxylin/Eosin staining. The results obtained showed a remarkable significant tissue improvement in Alzheimer's mice treated with ethanolic extract of date pits at 200mg/kg (AlzEND200) compared with Alzheimer's model mice (Alz-C). Finally, from these results we can conclude that ethanolic extract of date pits could probably be a new source of bioactive molecules in the neuroprotection of Alzheimer's disease.

Key words: *phoenix dactylifera* L., neurodegenerative, mouse, neuroprotecteurs effect, histological examination

## المخلص

العصبية الأمراض من العديد ضد للغاية الفعالة الجديدة العلاجية للجزيئات أساسياً مصدرًا اليوم الطبية النباتات تعد نحن السياق، هذا وفي .عصبية اضطرابات إلى ويؤدي السلوك على يؤثر مزمن مرض هو الزهايمر ومرض .التنكسية في المساهمة هو البحث هذا من الهدف .(phoenix dactylifera L.) التمر فاكهة لنوى العصبي الوقائي بالتأثير مهتمون يعتمد .نور دقلة صنف من التمر نوى من التمر لنوى الإيثانولي للمستخلص الحي الجسم في للزهايمر المضاد النشاط تقييم طريق عن يومياً التمر نوى مستخلص إعطاء من تتكون يوماً 45 لمدة العلاج قبل ما فترة على التجريبي البروتوكول Alz- و Alz-END100 و Alz-END50 مجموعات في كجم/ملجم 200 و 100 و 50 بجرعات المعدي التجرع مجموعة وكذلك كمرجع، كجم/ملجم 1 بجرعة بالدونيبيزول عولجت قياسية مجموعة اختيار وتم التوالي، على END200 طريق عن الزهايمر مرض تحريض ذلك أعقب .المقطر الماء تلقت التي (ALZ) الزهايمر نموذج ومجموعة (T) التحكم من (IP) الصفاق داخل يومي حقن مع الفم طريق عن كجم/ملجم 100 بجرعة (AlCl<sub>3</sub>) الألومنيوم كلوريد تعريض الضابطة المجموعة باستثناء التجريبية المجموعات لجميع يوماً 45 لمدة كجم/ملجم 120 بجرعة غالاكتورز-D الغالاكتورز كما .(END) المدروس للمستخلص العصبية الوقائية الفعالية لتقييم عصبية سلوكية اختبارات أجريت يوماً، 90 بعد .(T) تحسناً عليها الحصول تم التي النتائج أظهرت .إيوسين/الهيماتوكسيلين تلوين باستخدام الدماغ على نسيجي فحص إجراء تم (Alz- كجم/ملجم 200 بجرعة الإيثانولي التمر نوى بمستخلص عولجت التي الزهايمر فئران لدى الأنسجة في ملحوظاً الإيثانولي المستخلص أن نستنتج أن يمكننا النتائج، هذه من أخيراً، .(Alz-C) الزهايمر نموذج بفئران مقارنةً) (END200) الزهايمر لمرض العصبية الحماية في بيولوجياً النشطة للجزيئات جديداً مصدرًا يكون أن يمكن التمر لنوى

الكلمات المفتاحية: فونيكس داكلتيلفيراً فونيكس داكلتيلفيراً، تنكس عصبي، فأر، تأثير عصبي، الفحص النسيجي

## Table de matière

<b>Introduction générale</b> .....	1
<b>Partie 1 : Partie bibliographique</b>	
<b>Chapitre I : Maladie neurodégénérative « Alzheimer »</b>	
I.1. Introduction.....	3
I.2. Epidémiologie et prévalence .....	3
I.3. Facteurs de risque.....	4
I.3.1 L'âge .....	4
I.3.2. Le Sexe .....	4
I.3.3. La génétique .....	5
I.3.4. Les Pathologie associées.....	5
I.3.5. Les Facteurs médicamenteux.....	5
I.3.6. Autres.....	5
I.4. Physiopathologie .....	5
I.5. Symptômes .....	6
II.5.1. Troubles de mémoire .....	7
II.5.2 Troubles du langage et de la compréhension (Aphasie).....	7
II.5.3. Troubles de la reconnaissance (Agnosie).....	7
II.5.4 Symptômes neuropsychiatriques.....	7
I.6. Diagnostic biologique et radiologique.....	7
I.7. Les stades de la maladie d'Alzheimer.....	8
<b>Chapitre II : Traitement de la maladie d'Alzheimer</b>	
II.1. Traitements synthétiques.....	10
II.1.1. Les inhibiteurs de l'acétyl cholinestérases (AchE).....	10
II.1.2. Antagonistes du N -méthyl d -aspartate (NMDA).....	12
II.1.3 D'autres médicaments .....	12
II.2. Effets indésirables des traitements.....	12
II.3. Quelques plantes médicinales pourvues de propriétés neuroprotectrices.....	12
II.3.1 <i>Ginkgo biloba</i> L. ( <i>Yín Xìng</i> ou <i>Yín Hsìng</i> ) .....	13
II.3.2. <i>Curcuma longa</i> L .....	13
II.3.3 <i>Punica granatum</i> L. (Grenade).....	14

II.3.4 <i>Myrtus communis</i> L (Le myrte).....	14
II.3.5 <i>Salvia officinalis</i> L(sauge).....	15

### **Chapitre III : Dattes « *Phoenix dactylifera* L. »**

III.1. Généralités du palmier dattier.....	16
III.2. Systématique du palmier dattier.....	16
III.3. Description botanique et morphologique.....	16
III.4 Répartition géographique du palmier dattier.....	17
III.4.1 dans le monde .....	17
III.4.2 En Algérie.....	18
III.5. Production des dattes .....	19
III.5.1. Dans le monde.....	19
III.5.2. En Algérie.....	19
III.6. Description du fruit dattier.....	19
III.6.1 Variétés de la datte Algérienne .....	20
III.7 Composition biochimique des noyaux de dattes .....	21
III.8. Les composés phytochimiques des noyaux de dattes.....	21
III.8.1 Les polyphénols totaux.....	21
III.8.2. Caroténoïdes.....	22
III.9 Propriétés thérapeutiques des noyaux de dattes.....	22
III.9.1 Propriétés antioxydantes .....	22
III.9.2 Propriétés antibactérienne.....	22
III.9.3 Propriétés anti-inflammatoire.....	23
III.9.4. Propriétés hepatoprotectrice et néphroprotectrice.....	23

## Partie II : Etude expérimentale

### **Matériels et méthodes**

I.1. Matériel végétal.....	24
I.1.1. Extraction de noyaux de dattes.....	24
I.2. Matériel animal.....	25
I.3 Teste de toxicité.....	26
I.4. Evaluation de l'activité neuroprotectrice de noyaux de dattes.....	26
I.4.1 Répartition des groupes d'expérimentation.....	27
I.4.2 Prétraitement .....	27

I.4.3. Induction de la maladie d'Alzheimer.....	28
I.4.4. Tests de comportement neurologique .....	29
I.4.5. Examen macroscopique .....	30
I.4.6. Etude histologique.....	30
I.5. Analyse statistique .....	32

## **Résultats et discussion**

II.1 Test de toxicité .....	33
II.2. Tests de comportement neurologique.....	33
II.2.1. Activité locomotrice.....	33
II.2.2. Activité exploratrice .....	34
II.2.3 Tests de l'anxiété.....	35
II.3. Examen macroscopique du cerveau .....	37
II.4. Etude histologique du tissu cérébral .....	38
<b>Discussion</b> .....	41
<b>Conclusion et perspective</b> .....	44
<b>Références bibliographie</b> .....	46

## **Annexes**

## Listes des Figures

<b>Figure 1</b> : Personnes atteintes d'Alzheimer en fonction du temps selon.....	3
<b>Figure 2</b> : Répartition des cas atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) par tranche d'âge.....	4
<b>Figure 3</b> : Courbe d'incidence de la maladie d'Alzheimer en fonction du sexe et de l'Age.....	5
<b>Figure 4</b> : physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.....	6
<b>Figure 5</b> : Imagerie représentant le tep d'un cerveau sain et un cerveau atteint par Alzheimer.....	8
<b>Figure 6</b> : Progression des symptômes de la maladie d'alzheimer.....	9
<b>Figure 7</b> : Schéma d'une synapse cholinergique et mode d'action des inhibiteurs d'acétylcholinestérase.....	10
<b>Figure 8</b> : Structure chlorhydrate de donepezil.....	11
<b>Figure 9</b> : Structure de Rivastigmine tartrate.....	11
<b>Figure 10</b> : Structure de Galantamine hydrobromide.....	11
<b>Figure 11</b> : Structure du chlorhydrate de mémantine.....	12
<b>Figure12</b> : <i>Ginkgo biloba</i> L. ....	13
<b>Figure 13</b> : <i>Curcuma longa</i> L. ....	14
<b>Figure 14</b> : <i>Punica granatum</i> L.....	14
<b>Figure 15</b> : <i>Myrtus communis</i> L. ....	15
<b>Figure 16</b> : <i>Salvia officinalis</i> L. ....	15
<b>Figure 17</b> : Schéma de la morphologie du palmier dattier.....	17
<b>Figure 18</b> : Répartition géographique des oasis à palmier dattier dans le monde.....	18
<b>Figure19</b> : Carte de la répartition des palmier dattier en Algérie.....	18
<b>Figure20</b> : Les pays producteurs de dattes.....	19
<b>Figure 21</b> : La production des dattes de Biskra.....	20
<b>Figure 22</b> : Les variétés de datte.....	20
<b>Figure 23</b> : teneur en métabolites secondaires.....	23
<b>Figure 24</b> : Noyaux de dattes.....	24
<b>Figure 25</b> : Extraction des noyaux de dattes.....	25
<b>Figure 26</b> : Souris femelles de souche « NMRI » .....	25
<b>Figure 27</b> : répartition des tests de toxicité.....	26
<b>Figure 28</b> : répartition des lots.....	27

<b>Figure 29 :</b> Administration de la solution par gavage gastrique.....	<b>28</b>
<b>Figure 30 :</b> Administration des solutions par injection intrapéritonéale .....	<b>28</b>
<b>Figure 31 :</b> Effet de l'extrait éthanolique du noyau de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (test de l'activité locomotrice) .....	<b>34</b>
<b>Figure 32 :</b> Effet de l'extrait éthanolique du noyau de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (des trois phases du test exploratrice) .....	<b>35</b>
<b>Figure 33 :</b> Effet de l'extrait éthanolique du noyau de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (quatre phases du test de compartiment noir/blanc) .....	<b>36</b>
<b>Figure 34 :</b> Effet de l'extrait éthanolique du noyau de dattes sur le dysfonctionnement neurologique (quatre phases du test croix surélevée) .....	<b>37</b>
<b>Figure 35 :</b> poids du cerveau.....	<b>38</b>
<b>Figure 36 :</b> Photomicrographie de l'hippocampe coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40) chez témoin, (ALZ-C), et les doses.....	<b>39</b>
<b>Figure 37 :</b> Photomicrographie de l'hippocampe coloré à l'hématoxyline et à l'éosine chez témoin, (ALZ-C), (ALZ-STD) (X40).....	<b>40</b>

## Listes des tableaux

<b>Tableau 1</b> : classification du Palmier Dattier ( <i>Phoenix dactylifera</i> L.) .....	16
<b>Tableau 2</b> : Composition biochimique de noyaux de dattes.....	21
<b>Tableau 3</b> : Test de toxicité de l'extraits éthanolique de noyaux de dattes.....	33

## Liste des abréviations

**ACH** ; Acétylcholine

**ACHE** : Acétyle cholinestérase

**ADI** : Association internationale de la maladie d'Alzheimer

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AlCl<sub>3</sub>** : Trichlorure d'aluminium

**ALZ** : Alzheimer

**ALZ-C** : Groupe model alzheimer

**ALZ-END100** : Groupe model alzheimer traiter avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 100mg/kg

**ALZ-END200** : Groupe model alzheimer traiter avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 200mg/kg

**ALZ-END50** : Groupe model alzheimer traiter avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50mg/kg

**ALZ-STD** : : Groupe model alzheimer traiter avec le donepezil à 1mg/kg

**AVQ** : Activités de la vie quotidienne

**C** : Contrôle

**CACI** : Chambre Algérienne de commerce et d'industrie

**D.S.A** : Direction des Services Agricoles

**DN** : Deglet Nour

**EN** : Extraits de noyau

**END** : Ethanoliques de noyaux de dattes

**F.A.O** : Organisation pour l'alimentation et l'agriculture

**FRAP** : Pouvoir antioxydant de la réduction ferrique

**H/E** : Hématoxyline Harris eosine

**HPLC** : High-performance liquid chromatography

**IAchE** : Inhibiteur de l'acétyle cholinestérase

**IP** : Intra-péritonéale

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**MA** : Maladie d'Alzheimer

**MCI** : Mild cognitive impairment

**MENA** : Middle East and North Africa

**MMSE** : Mini-Mental State Examination

**ND** : Noyaux de dattes

**NMDAR** : Antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate

**NMRI** : Naval médical reserch institut

**OCDE** : Organisation de coopération et de développement économiques

**OMS** : organisation mondiale de la santé

**PAQUID** : Quid des Personnes Agées

**Pg** : punica grantum

**SCPD** : symptômes comportementaux et psychologiques de la démence

**SEM** : scanning électron microscope

**SNC** : système nerveux centrale

**STD** : standard

**T** : témoin

**TAC** : capacité antioxydante totale

**TAU** : tubulin-associated unit (protéine animale)

**TEP** : Tomographie par Emission de Positons

# **Introduction générale**

## Introduction générale

La maladie d'Alzheimer (MA) est la maladie la plus courante causant la démence, représentant 60 à 70 % des cas en 2017 (**Alzheimers Dément, 2017 ; Manoux, 2020**). A connu des évolutions majeures depuis les premiers critères diagnostiqués de 1980 (**Planche et al., 2024**). Aujourd'hui elle représente un problème prépondérant de santé publique. Sa prévalence dans le monde est conséquente, et son incidence ne cesse de croître. L'OMS a estimé que 35.6 million de personnes dans le monde vivaient avec la démence en 2015 (**Lane et al., 2019**).

C'est une maladie qui affectent le fonctionnement du système nerveux de façon progressive au cours de son évolution. Elle est caractérisée par une perte sélective de neurones, touchant des circuits nerveux spécifiques à la différence d'une encéphalopathie intéressant l'ensemble du cerveau (**Agid, 2018**).

À l'heure actuelle, seuls les traitements médicamenteux symptomatiques mais non étiologique de la maladie sont disponibles (**Mengxi et Changiz, 2017**). Le donepezil, la rivastigmine et la galantamine sont les inhibiteurs de l'acétyl cholinestérase (AChE) actuellement approuvés pour le traitement de la MA modère à sévère (**Chu 2012**).

Malgré des recherches précliniques et cliniques approfondies sur les troubles neurodégénératifs, les stratégies thérapeutiques restent limitées et causent des effets secondaires. Dans ce sens, la mise au point d'une nouvelle perspectives pharmacologique dérivée de produits naturels est justifiée, représentant ainsi « la phytothérapie » (**Nady et al., 2017**). Cette thérapie est basée principalement sur l'action de composés bioactifs retrouvés chez les plantes ayant la capacité à protéger ou traiter la maladie d'Alzheimer (**Mengxi et Changiz, 2017**).

C'est dans ce contexte que l'objectif de notre étude est de contribuer à l'évaluation *in vivo* de l'activité neuroprotectrices de l'extrait de noyaux de dattes de la variété Deglet Nour. Un composant de fruit du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.), qui est très répandu dans le sahara Algérien. Les noyaux de dattes sont très riches en diverses substances phytochimiques tels que les alcaloïdes, polyphénols, tanins et bien d'autres. Ces molécules bioactives qui leurs confèrent les propriétés thérapeutiques déjà élucidées telles que les activités ; hépato protectrice (**Abdlazize et al., 2014**), antidiabétique (**Marghoob, 2015**), antioxydante (**Dammak, 2007**) et anticancéreuse (**Eid et al., 2014**).

Le présent travail porte sur une première partie bibliographique contenant trois chapitres traitant ainsi des généralités sur la maladie d'Alzheimer suivie de traitements de cette pathologie neurodégénérative, enfin une description du produit naturel choisie à savoir les noyaux du fruit dattier (*Phoenix dactylifera* L.). Alors que la deuxième partie est consacrée à une recherche

appliquée. Cette dernière repose sur l'évaluation *in vivo* de l'activité neuroprotectrices de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes de la variété Deglet Nor. Le protocole expérimental est basé sur le modèle Alzheimer décrit par **Feng et al. (2018)** ; **Xing et al. (2018)**. Les résultats obtenus des tests neurologiques sont ensuite analysés statistiquement et complétés par une discussion et dénoués par une conclusion générale.

# **Partie bibliographique**

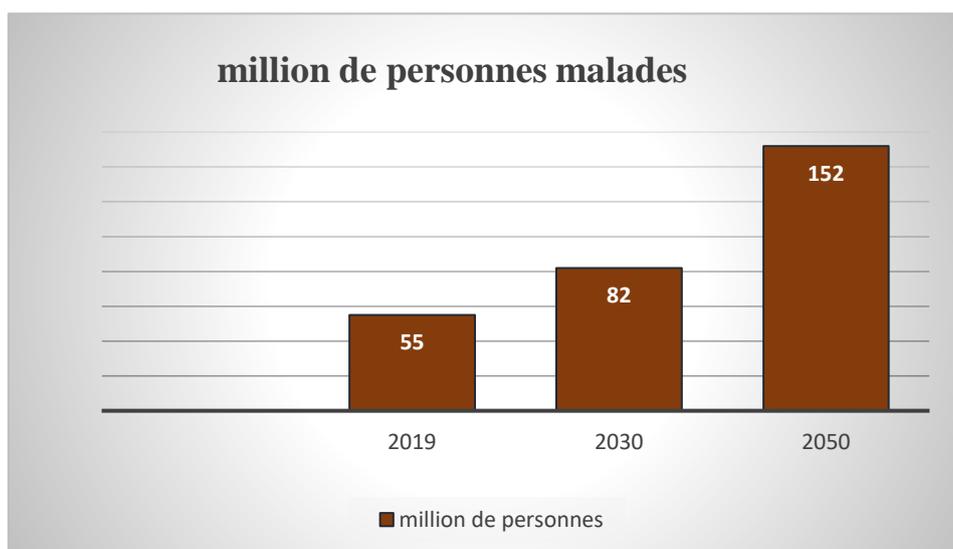
**Chapitre I**  
**Maladie neurodégénérative**  
**« Alzheimer »**

## I.1. Introduction

La maladie d'Alzheimer(MA) est une maladie neurodégénérative qui affecte principalement la mémoire entraînant un dysfonctionnement des connexions entre les neurones (**Prince et al., 2015**). Au niveau mondial, l'OMS estime que 35,6 millions de personnes sont touchées par la maladie d'Alzheimer ou apparentée à travers le monde (**Durand, 2017**). Cette pathologie évolue généralement vers une perte d'autonomie. C'est une des principales causes principales de l'handicap et de la dépendance chez les personnes âgées dans le monde depuis les avancées d'Alois Alzheimer qui a signalé le premier cas en 1907 dans la compréhension de cette pathologie (**stelzman et al., 1995**). La maladie d'Alzheimer est l'une des causes de décès dans le monde en fonction de l'âge et des conditions de santé. Les patients Alzheimer peuvent survivre de 8 à 15 ans après que les symptômes soient apparus (**Tetsumori et al., 2015**).

## I.2. Epidémiologie et prévalence

En l'absence de traitement curatif. La maladie d'Alzheimer représente 60 % à 70 % des cas de de démences dans le monde (**The World Alzheimer Report 2019**). En 2019, l'association internationale de la maladie d'Alzheimer (ADI) estime plus de 50 millions le nombre de personnes atteintes de démence dans le monde, chiffre qui devrait passer à 152 millions d'ici 2050. Une personne développe une démence toutes les trois secondes et le coût annuel de la prise en charge de la démence est estimé à 1 billion de dollars, chiffre qui devrait doubler d'ici 2030. (**Rapport mondiale sur la maladie d'Alzheimer 2019**). Selon les données de l'OMS publiées en 2020, les décès par Alzheimer en Algérie ont atteint 3.04% des décès totaux (**WORLD HEALTH ORGANIZATION 2020**) (**Fig. 1**).



**Figure 1** : Personnes atteintes d'Alzheimer en fonction du temps selon ADI (2019).

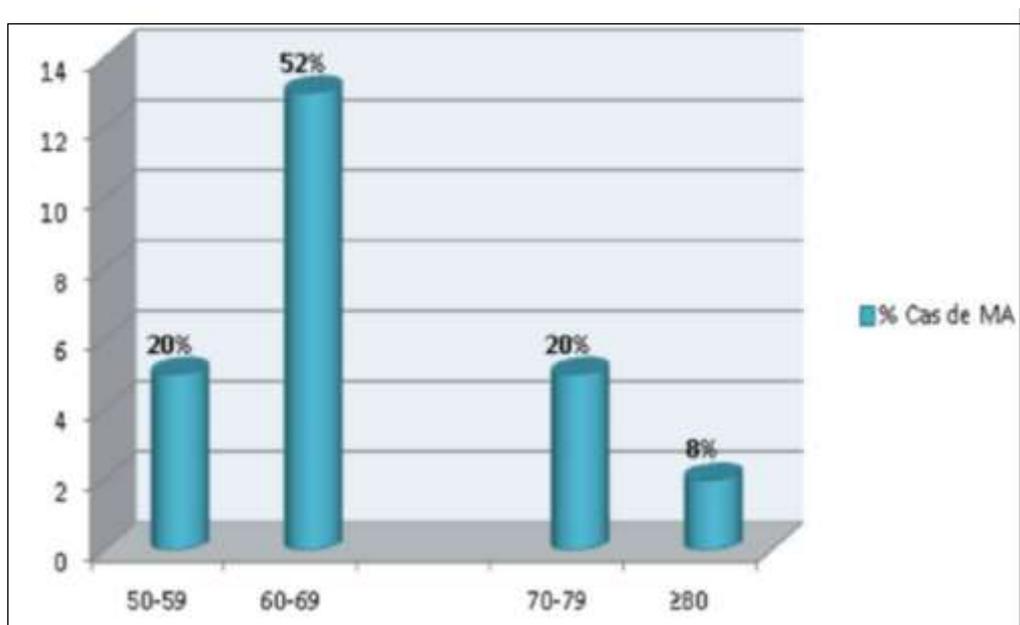
Les coûts de la maladie d'Alzheimer et des syndromes sont les plus coûteuses pour la société après l'âge de 65 ans en France, **Le rapport mondial 2015 de l'organisation Alzheimer's Disease International** l'estime à 818 milliards de dollars.

### I.3. Facteurs de risque

La maladie d'Alzheimer est multifactorielle. Elle est la conséquence d'une combinaison complexe de différents facteurs : âge, sexe, terrain génétique et facteurs environnementaux.

#### I.3.1 L'âge

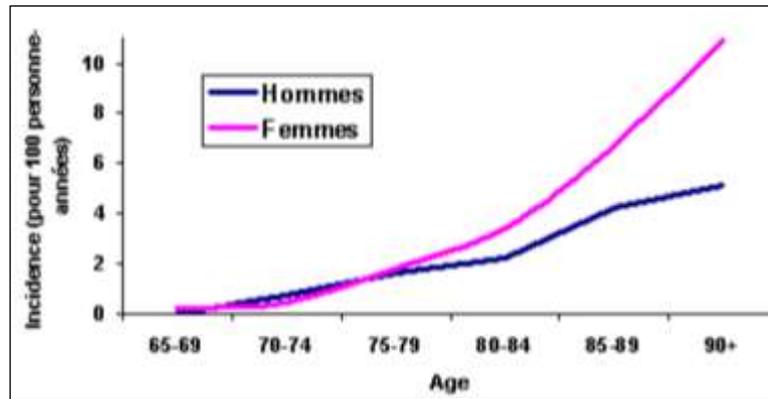
L'âge est le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. En effet, le nombre de nouveaux cas augmente de façon exponentielle avec l'âge touchant dans la plupart des cas des personnes âgées de plus de 65 ans (**Fratiglioni et al., 2000**), 20 % de la population de plus de 50 ans est concernée. La maladie d'Alzheimer touche environ 52% des personnes âgées de 60 à 69 ans, 8% des personnes ayant de 85 à 89 ans (**Kadmiri et al., 2014**) (**Fig. 2**).



**Figure 2** : Répartition des cas atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) par tranche d'âge (**kadmiri et al., 2014**).

#### I.3.2. Le Sexe

Selon l'étude PAQUID « Quid des Personnes Agées » la maladie d'Alzheimer touche plus de femmes que d'hommes, Cela s'explique en partie par une longévité plus importante (**Zaraa, 2015**) (**Fig. 3**).



**Figure 3** : Courbe d'incidence de la maladie d'Alzheimer en fonction du sexe et de l'Age (données Paquid (1988-2001) (Zaraa,2015)).

### I.3.3. La génétique

Les cas de maladie d'Alzheimer héréditaires, représentent moins de 1 % liées à un gène muté (Formaglio, 2022). Les familles dans lesquelles la maladie d'Alzheimer survient avant 65 ans ont permis d'identifier la mutation de trois gènes localisés sur deux chromosomes 14 et 22, La présence de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E serait également un facteur de risque (Zaraa, 2015).

### I.3.4. Les Pathologie associées

Le diabète, l'hypertension artérielle ou un taux de cholestérol élevé constituent des facteurs de risque (Volle et al., 2019). En effet, la MA est parfois nommée un diabète type 3. En outre, l'influence sur l'apport de glucose aux neurones, l'insuline possède plusieurs rôles majeure dans le cerveau (De felice, 2013).

### I.3.5. Les Facteurs médicamenteux

Certains anxiolytiques, antidépresseur et somnifères, qui comprennent de la benzodiazépine, à partir de trois mois de prise, ces médicaments augmenteraient le risque de développer la maladie d'Alzheimer (breining et al., 2016).

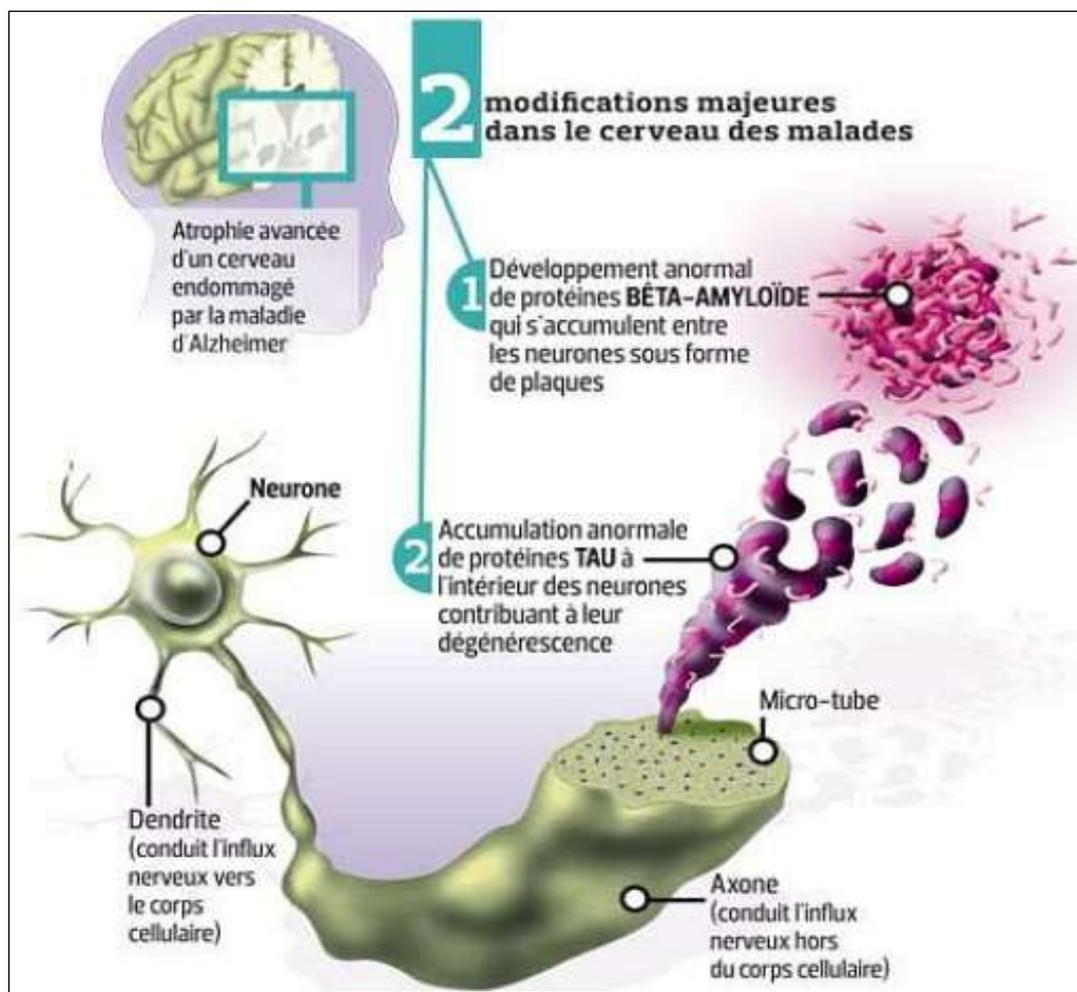
### I.3.6. Autres

La maladie d'Alzheimer pourrait être favorisée chez les personnes sédentaires, ayant subi des anesthésies répétées, l'obésité, une mauvaise alimentation, usage nocif de l'alcool, la dépression, l'absence d'activité et l'isolement social (OMS, 2017).

## I.4. Physiopathologie

La maladie d'Alzheimer entraîne une détérioration cognitive progressive, caractérisée par des dépôts de peptide bêta-amyloïde, et des enchevêtrements neurofibrillaires dans le cortex cérébral et les pertes synaptiques ou neuronales qui se traduisent par une atrophie massive des

zones affectées du cerveau, commençant généralement par le lobe temporal méstral (**Alzheimer's Disease Facts and Figures, 2022**). Deux protéines sont impliquées dans la pathogenèse de la MA : les agrégats de peptides bêta-amyloïdes et protéine tau provoquent l'accumulation progressive de bêta-amyloïde dans le cerveau, déclenchant des événements en cascade qui aboutissent à la mort des cellules neuronales et à des déficits progressifs des neurotransmetteurs notamment un déficit cholinergique (mort des neurones cholinergiques et diminution des récepteurs de l'Acétylcholine prédominant sur les récepteurs nicotiniques ) et une altération de la transmission glutaminergique, tous ces effets contribuent aux symptômes cliniques de la démence (**Kinney JW 2018**) (**Fig.4**).



**Figure 4** : physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (association d'Alzheimer tunisie, 2010).

## I.5. Symptômes

Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) sont l'une des manifestations majeures de la maladie d'Alzheimer. Associés aux troubles cognitifs, ils sont

retrouvés tout au long de l'évolution de la maladie et contribuent à la perte d'autonomie du patient (**benoit et al., 2023**).

### **II.5.1. Troubles de mémoire**

Les troubles de mémoire constituent le motif de consultation habituel. Ils traduisent l'altération des formations hippocampiques, indispensables aux processus de mémorisation des informations nouvelles. Un patient atteint de la maladie d'Alzheimer présente ainsi des pertes de mémoire (**Faan et al., 2016**).

### **II.5.2 Troubles du langage et de la compréhension (Aphasie)**

L'aphasie fait allusion à une altération qui se manifeste après une période de développement linguistique normale, mettant ainsi en relief la distinction entre les troubles de développement et ceux qui émergent ultérieurement dans la vie d'un individu (**Bouridah et al., 2023**). Selon **Viader et Lamber**, l'aphasie est un trouble complexe qui entrave à la fois la compréhension et l'expression des messages verbaux (**Viader, 2015**).

### **II.5.3. Troubles de la reconnaissance (Agnosie)**

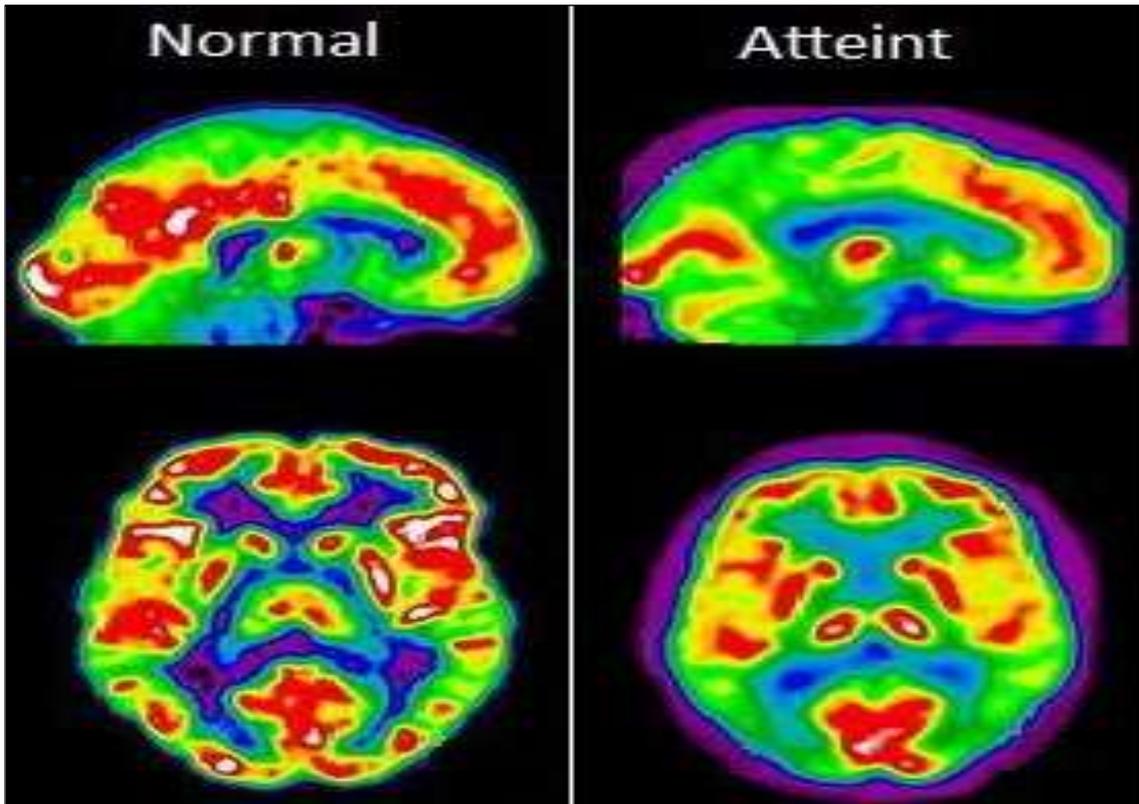
L'agnosie peut se définir comme un trouble de la reconnaissance des objets, des personnes ou des lieux, inexplicable par un déficit sensoriel et traduisant un déficit intellectuel (**Bergeron, 1995 ; Lapre, 2010**).

### **II.5.4 Symptômes neuropsychiatriques**

Les premiers symptômes neuropsychiatriques, associés à la MA, sont l'apathie, l'anxiété, l'irritabilité. En plus des comportements neuropsychiatriques classiques, anosognosie (c'est-à-dire manque de perspicacité) est souvent manifestée tôt (**Faan et al., 2016**).

## **I.6. Diagnostic biologique et radiologique**

Le bilan comprend des antécédents médicaux (anamnèse) et un examen neurologique standard, Les critères cliniques permettent de poser le diagnostic avec une précision de 85% et permettent de différencier la maladie d'Alzheimer avec d'autres variétés de démence (**Dubois et al., 2009**). La maladie d'Alzheimer peut être diagnostiquée de manière plus précoce et plus fiable grâce à des marqueurs biologiques par le dosage des taux de protéines bêta-amyloïdes et tau dans le liquide céphalo-rachidien. L'analyse IRM(L'Imagerie par Résonance Magnétique) qui explore la structure anatomique et fonctionnelle du cerveau, le TEP( La Tomographie par émission de positons) au 18FDG (métabolisme d'une cellule neuronale) ou avec des ligands radioactifs qui détermine les lésions bêta-amyloïde et tau, ce qui pourraient venir appuyer les hypothèses des neurologues(**Barthel et al., 2020**)(Fig.5).

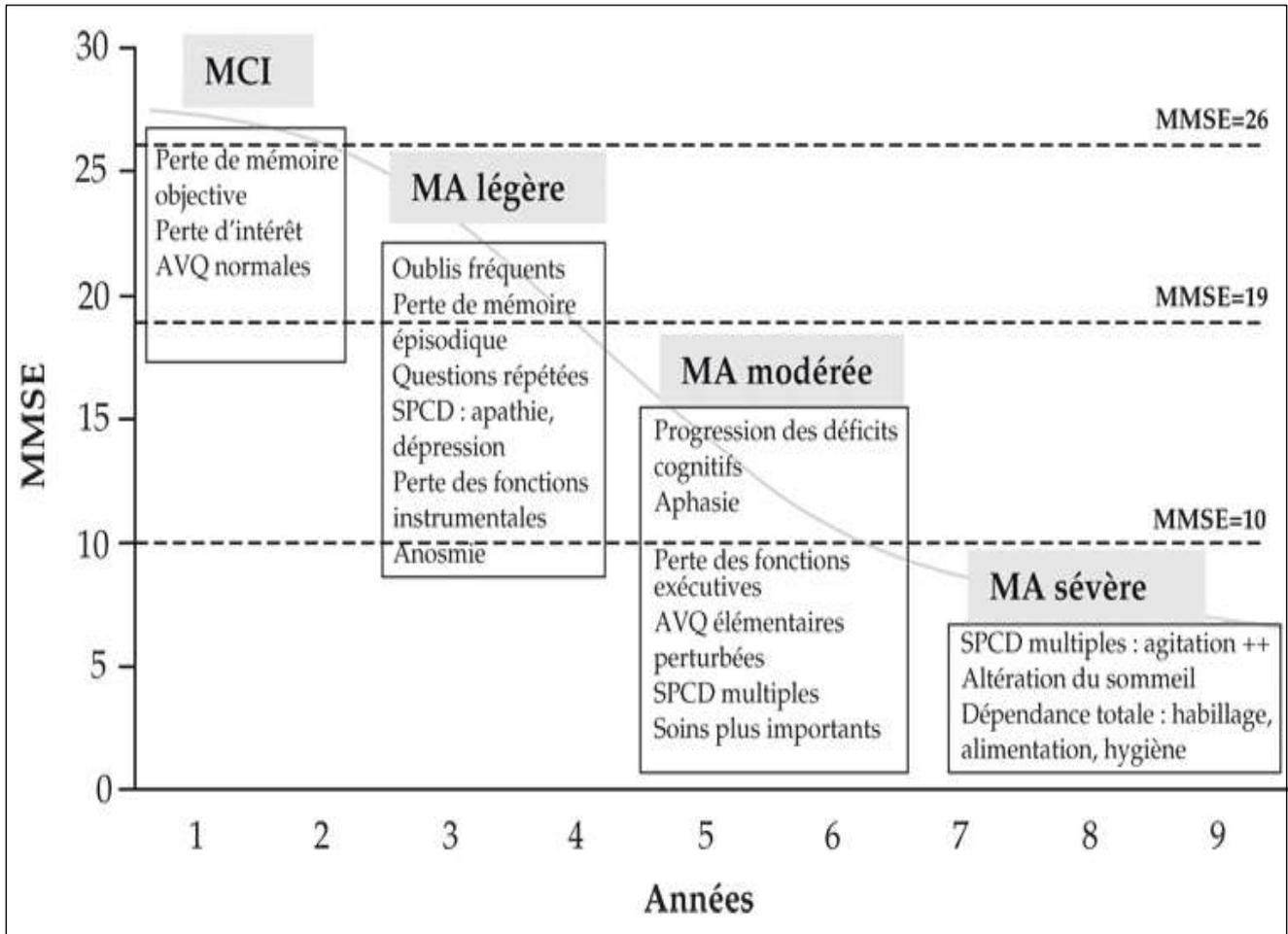


**Figure 5** : Imagerie représentant le tep (Tomographie par Emission de Positons) d'un cerveau sain et un cerveau atteint par Alzheimer (**Thibault et al., 2012**)

### **I.7. Les stades de la maladie d'Alzheimer**

Cette pathologie se caractérise par quatre grandes phases :

- Le stade prodromal ou MCI (mild cognitive impairment) qui correspond au début de la phase (Pas de déclin cognitif) : Elle ne présente aucun symptôme de la maladie d'Alzheimer , ni trouble de la mémoire ni changements de comportement caractéristiques de la maladie.
- Stade léger (Déclin cognitif léger) est décrit par les pertes de mémoire normales associées avec le vieillissement.
- La MA est souvent diagnostiquée au stade du déficit cognitif modéré la personne a des problèmes de mémoire et de réflexion importants.
- La phase de démence très sévère c'est un stade avancé il est caractérisé par des problèmes de langage, d'orientation, de motricité et d'agressivité (**Feldman et Woodward, 2005**) (**Fig.6**).



**Figure 6** : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (AVQ : activités de la vie quotidienne) ; SPCD : symptômes psychologiques et comportementaux des démences, MMSE (Le Mini-Mental State Examination) (Feldman et Woodward, 2005).

# **Chapitre II**

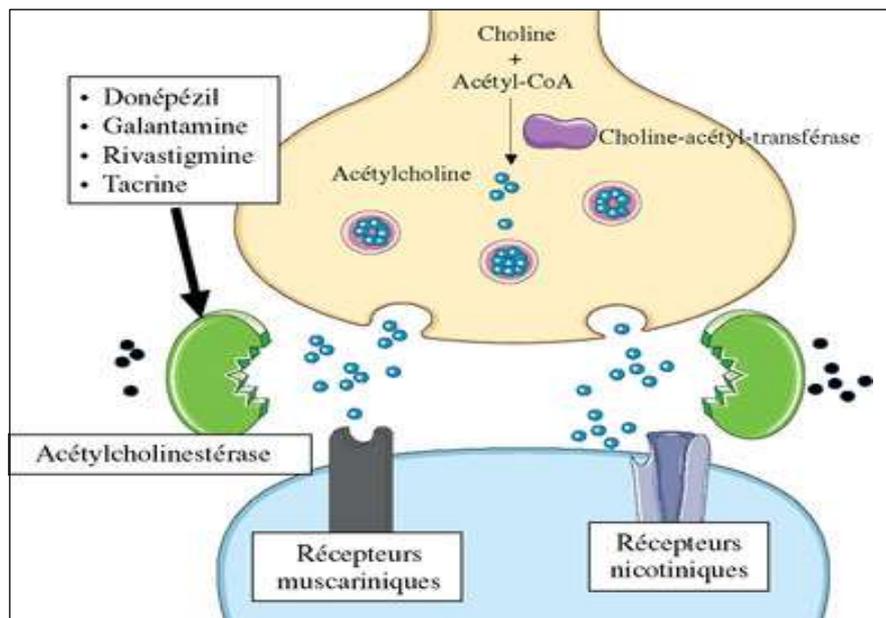
## **Traitement de la maladie d'Alzheimer**

## II.1. Traitements synthétiques

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif pour la maladie d'Alzheimer, mais certains médicaments permettent d'en améliorer les symptômes (**Leopoldo et al., 2006**). Le traitement actuel de la maladie d'Alzheimer repose principalement sur l'utilisation des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour les stades légers à modérés et antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate pour les stades avancés de la maladie. Ces traitements ont un impact sur les performances cognitives et ils peuvent retarder le déclin fonctionnel et les troubles du comportement (**Cheung et al., 2015**).

### II.1.1. Les inhibiteurs de l'acétyl cholinestérase (AChE)

Lors du fonctionnement normal d'une synapse cholinergique, l'acétylcholinestérase dégrade l'acétylcholine dans la fente synaptique. Des inhibiteurs de cette enzyme ont été développés afin de réduire cette dégradation physiologique et renforcer ainsi la transmission synaptique cholinergique (**Melkinova, 2007**). L'augmentation des concentrations synaptiques en acétylcholine favorise son action sur ses récepteurs muscariniques et nicotiniques qui tous les deux sont impliqués dans la stimulation cognitive. Il a fallu attendre des inhibiteurs passant la barrière hémato-encéphalique, comme la physostigmine pour que l'effet sur les fonctions cognitives et non cognitives puisse être évalué dans la maladie d'Alzheimer. Les molécules actuellement utilisées sont le donepezil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®) et la galantamine (Reminyl®). La tacrine a été la première sur le marché en 1990, elle n'est plus prescrite en raison de son hépato toxicité. (**Rogers et al., 2000**) (**Fig.7**).



**Figure 7** : Schéma d'une synapse cholinergique et mode d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (**Bordet, 2017**).

### I.1.1.1 Donepezil (aricept®)

Le donepezil est l'un des médicaments les plus couramment utilisés pour traiter la maladie d'Alzheimer. Il inhibe l'Acétylcholinestérase (AChE) avec une grande sélectivité et de manière non compétitive (Pohanka *et al.*, 2014) est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (Cheewakriengkrai *et al.*, 2013). Sa demi-vie longue de 70h, permet une prise unique par jour (5 mg par jour au début puis 10 mg par jour) (Fig.8).

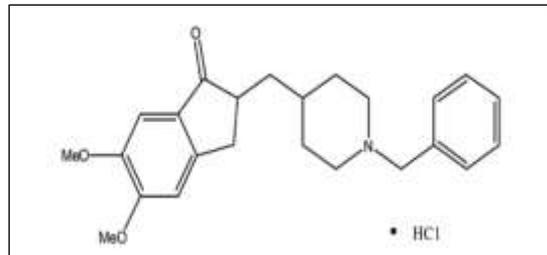


Figure 8 : structure chlorhydrate de donepezil (Meier-Davis *et al.*, 2012)

### I.1.1.2. Rivastigmine tartrate (Exelon®)

C'est un inhibiteur réversible, Son action est plus lente que celle du Donepezil, Le traitement par la rivastigmine dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée améliore la cognition, les activités de la vie quotidienne et la fonction globale. (Trevisiol *et al.*, 2007 ; Ferreri *et al.*, 2007) (fig.9).

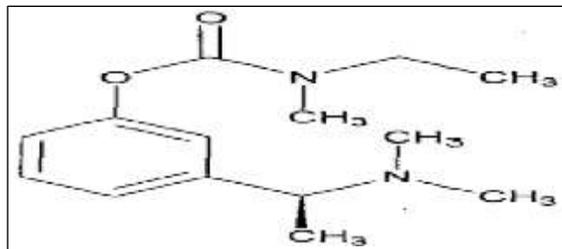


Figure 9 : structure de Rivastigmine tartrate (Amaro *et al.*, 2015)

### I.1.1.3. Galantamine hydrobromide (Reminyl®)

C'est un inhibiteur irréversible, compétitif et sélectif qui entraîne une modification allostérique est utilisée pour traiter la démence légère à modérée de type Alzheimer. La galantamine améliore la fonction des cellules nerveuses du cerveau. Il agit en empêchant la dégradation de l'acétylcholine (ACh), sa libération est prolongée (HealthJade, 2023) (fig.10).

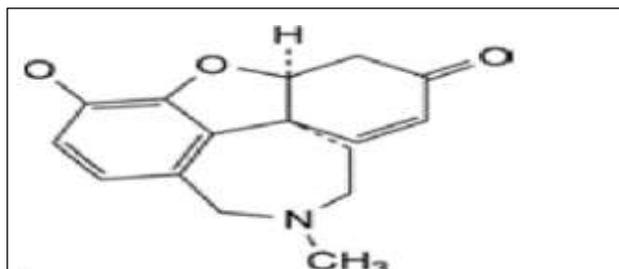


Figure 10 : structure de Galantamine hydrobromide (Petkova *et al.*, 2020).

## II.1.2 Antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate(NMDA)

### II.1.2.1 La mémantine (Ebixa®)

Est un antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate, elle est indiquée dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer, qui inhibe la suractivité glutamatergique dans la MA par une action modulatrice des récepteurs NMDA (Gallarda et al., 2004) (fig.11).

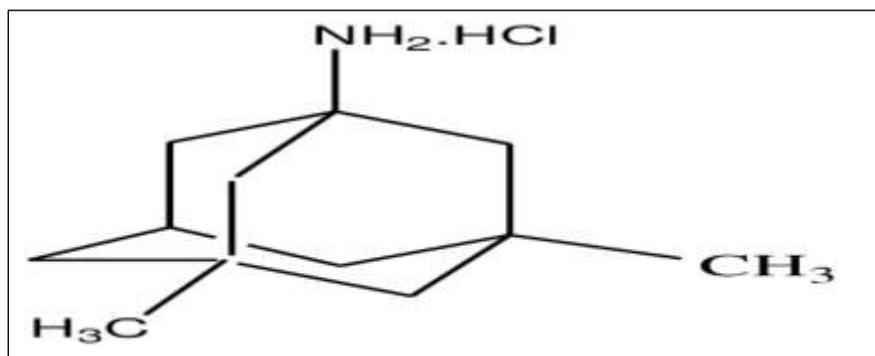


Figure 11 : Structure du chlorhydrate de mémantine (El-Tantawy et al., 2012)

### II.1.3 D'autres médicaments

Sont en cours d'étude. L'efficacité de la vitamine E à haute dose (1000 UI par voie orale 1 ou 2 fois/jour), de la sélégiline, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Emerson et al., 2024).

## II.2 Effets indésirables des traitements

Malheureusement, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) provoquent au cours du traitement des effets secondaires indésirables. En effet, ces produits inhibent également l'acétylcholinestérase périphérique et entraînent des effets de type nausées, vomissements, diarrhées, ainsi que l'hyper salivation, la sudation profuse, l'incontinence urinaire, les convulsions (Hersi et al., 2017). Les effets indésirables de la mémantine sont difficilement dissociables de la symptomatologie de la MA. Il s'agit d'hallucinations, de vertiges et de céphalées, de confusions, l'agitation est moins fréquente chez les patients traités par mémantine (Tariot et al., 2004).

## II.3. Quelques plantes médicinales pourvues de propriétés neuroprotectrices

A ce jour, les molécules naturelles provenant des plantes médicinales font l'objet de nombreuse recherche dans la pharmacologie. Les plantes qui agissent sur le cerveau sont connues sous le nom de plantes nootropes (Nootropic agissant sur l'esprit), et leurs constituants isolés sont connus sous le nom de médicaments intelligents (Rathee, 2008). Cet intérêt est essentiellement

dû à leur énorme potentiel thérapeutique conféré par divers composés actifs tels que les polyphénols qu'ils sont dépourvus d'effets secondaires (**Touami, 2017**).

Selon l'OMS (organisation mondiale de la santé) plus de 80% de la population mondiale ont recours à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de la santé (**OMS, 2022**).

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

Du terme chinois Ginkyo signifiant abricot argenté, en raison de ses graines jaunes, c'est un arbre grand et ancien, tolérant aux stress abiotiques/environnementaux et à sa résistance aux infections pathogènes. Cette espèce, qui appartient à la famille des Ginkgoaceae, est considérée comme un "fossile vivant" en raison de ses caractères primitifs et de l'absence de proches parents vivants (**Zhou & Zheng, 2004**). Aujourd'hui, des extraits standardisés sont largement prescrits en Europe et aux États-Unis pour le traitement symptomatique de la Maladie d'Alzheimer et de l'insuffisance cérébrale (**Birks & Grimley, 2009**). Contient 24% de flavonoïdes et 6% de lactones terpéniques, ce qui confère à cet extrait son action pharmacologique polyvalente unique (**Nowak et al., 2021**) (**Fig.12**).



**Figure 12** : *Ginkgo biloba* L. a : Arbre *Ginkgo biloba* L. b : les feuilles typiques en forme d'éventail (**Li et al., 2009**).

### II.3.2. *Curcuma longa* L

Le genre *Curcuma* appartient aux Zingibéracées, la même famille de Zingiber (gingembre). Le *Curcuma longa* est une plante vivace à tige courte qui pousse naturellement (**Strimpakos et al., 2008**), est une plante médicinale importante pour son activité anti-inflammatoire et antimicrobienne et antialzheimer (**Prucksunand et al., 2001**). La curcumine améliore les symptômes de la pathologie de la MA en inhibant la formation et favorisant la désagrégation des plaques amyloïdes- $\beta$  et atténuant l'hyper phosphorylation des protéines tau. Ce produit naturel abaisse le cholestérol, modifie l'activité microgliale, inhibe

l'acétylcholinestérase et assure la médiation de la voie de signalisation de l'insuline ((Tang & Taghibiglou, 2017) (fig.13).



Figure 13 : *Curcuma longa* L. a : parties aériennes. b : rhizome (Verma, 2024).

### II.3.3 *Punica granatum* L. (Grenade)

appelée grenade (Pg), est un membre de la famille des monogénériques, Punicaceae, et se trouve principalement en Iran, qui est considéré comme son principal centre d'origine (Hamid et al., 2012). L'huile de pépins de grenade contient des composés phytoestrogéniques et le fruit est riche en composés phénoliques dotés d'une forte activité antioxydante et neuroprotectrices (Loren et al., 2005). D'autres recherches ont démontré également que l'extrait de *Punica granatum* diminue de manière significative le niveau de peroxydation lipidique et augmenté le niveau de glutathion antioxydant dans les tissus cérébraux. Les préparations de *Punica granatum* pourraient être protectrices dans le traitement des troubles cognitifs tels que la démence et la maladie d'Alzheimer (Sokindra et al., 2009) (Fig.14).



Figure 14 : Le grenadier dans la région Atlassienne. a : le fruit. b : la fleur (Narbonne, 2017).

### II.3.4 *Myrtus communis* L (Le myrte)

Est un arbuste à feuilles persistantes appartenant à la famille des Myrtacées. Il pousse spontanément dans toute la région méditerranéenne. De taille modeste, avec une hauteur comprise entre 1 et 3 mètres (Isabelle, 2023), utilisé depuis l'Antiquité à des fins médicinales,

alimentaires et épicées.(Elfellah et al., 1984 ;Vasconcelos et al., 2017) Les propriétés biologiques attribuées à divers organes (feuilles et baies) du myrte peuvent être dues à divers composés tels que des composés volatils ou des huiles essentielles (terpénoïdes et le linalol), des flavonoïdes, coumarines, tannins, acides caféique, acides gras dans divers organes (Alipour et al., 2014). Jusqu'à présent, plusieurs études ont indiqué que les herbes de myrte pourraient être utilisées comme source d'agents antioxydants neuroprotecteur (Hayder et al., 2004 ; Hayder et al., 2008) (Fig.15).



**Figure 15** : a : Feuille de Myrtus, b : fruit (Fritz et al., 2003 ; Isabelle, 2023)

### II.3.5 *Salvia officinalis* L(sauge)

*Salvia* est un genre important de la famille des Lamiacées, qui comprend environ 900 espèces, et certaines espèces ont été cultivées dans le monde entier à des fins médicales et culinaires (Miraj et Kiani, 2016). Elle est utilisée pour le traitement de différents types de troubles, notamment les convulsions , les ulcères, la goutte, les rhumatismes , l'inflammation, les étourdissements , les tremblements, la paralysie, la démence .les études ont révélé un large éventail d'activités pharmacologiques, notamment des effets anticancéreux, anti-inflammatoires, Activité anticholinestérasique, antioxydants, antimicrobiens (Ghorbani et al., 2017) L'huile essentielle de *S. officinalis* a montré une inhibition modérée envers Acétylcholinestérase (AChE) (Orhan et al., 2008)(Fig.16).



**Figure 16** : *Salvia officinalis* L. a : fleurs, b : feuilles (Franco et al., 2010)

# **Chapitre III**

## **Dattes**

**« *Phoenix dactylifera* L. »**

### III.1. Généralités du palmier dattier

Le palmier dattier a été dénommé *Phoenix dactylifera* par Linne en 1753 qui signifie dattier chez les phéniciens, et dactylifera dérive du terme grec « dactulos » signifiant doigt allusion faite à la forme du fruit (Djerbi, 1994). Palmier dattier (Français), Nakhla (Arabe), Palma datilera (Espagnol) (Tirichine, 2010). Le palmier dattier (*Phoenix Dactylifera* L) est l'arbre providence des régions sahariennes. Il est bien adapté aux conditions du milieu aride et constitue la principale richesse des oasis (Gilles, 2000). Le palmier atteint une hauteur de 20 à 30 m, a un tronc cylindrique avec une couronne de feuilles (4 à 7 mètres de long) (Chniti, 2015).

### III.2. Systématique du palmier dattier

Le genre *Phoenix dactylifera* L. fait partie de la classe des Monocotylédones, d'une famille de plantes tropicales (Arecaceae), la mieux connue sur le plan systématique. Cette famille est représentée par 200 genres et 2700 espèces. La sous famille des Coryphoideae est elle-même subdivisée en trois tribus (Ridakare et al., 1990) (Tab1).

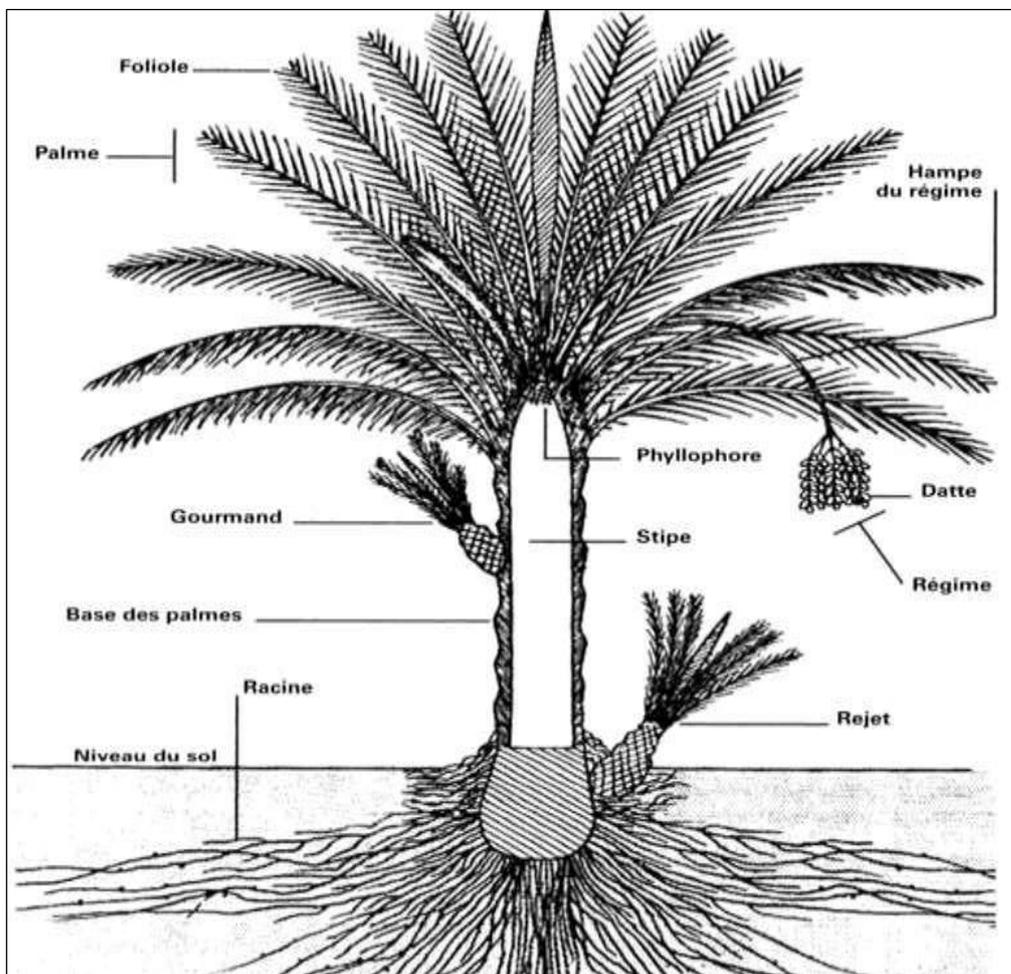
**Tableau 1** : classification du Palmier Dattier (*Phoenix dactylifera* l.) (Munier, 1973).

Embranchement	Angiospermes
Classe	Monocotylédones
Famille	Arecaceae (Palmacées)
Tribu	Phoenicea
Genre	<i>Phoenix</i>
Espèce	<i>Phoenix dactylifera</i> L.

### III.3. Description botanique et morphologique

Le palmier dattier, monocotylédone arborescente, considéré comme une herbe géante pour ses caractéristiques morphologiques, On distingue quatre parties : le stipe, les racines, les feuilles et l'appareil reproducteur (Peyron, 2000). La ramification est de type monopodiale, la hauteur et la vitesse de croissance varient selon les cultivars, l'âge et le poids des rejets dont ils sont issus lors de la plantation (Pereau-Lorey, 1951 ; Girard, 1962). Le tronc est revêtu par les bases des palmes (cornafs) qui sont elles-mêmes imbriquées dans des fibrilles appelées fibrillum. Ces fibrillums sont des excroissances de la base des palmes qui entourent complètement le tronc (Toutain, 1967 ; Perrière, 1995). L'espèce est dioïque et porte des inflorescences mâles ou femelles.

Les fleurs femelles aux trois carpelles sont indépendantes, dont une seule se développe pour former la datte (le fruit) (Hadjari ; Hanifi, 2005). Les feuilles du palmier dattier sont très développées et peuvent atteindre plusieurs mètres carrés. Elles sont dressées, disposées en spirale sur le tronc (El Hadrami et al., 2012) (fig.17).

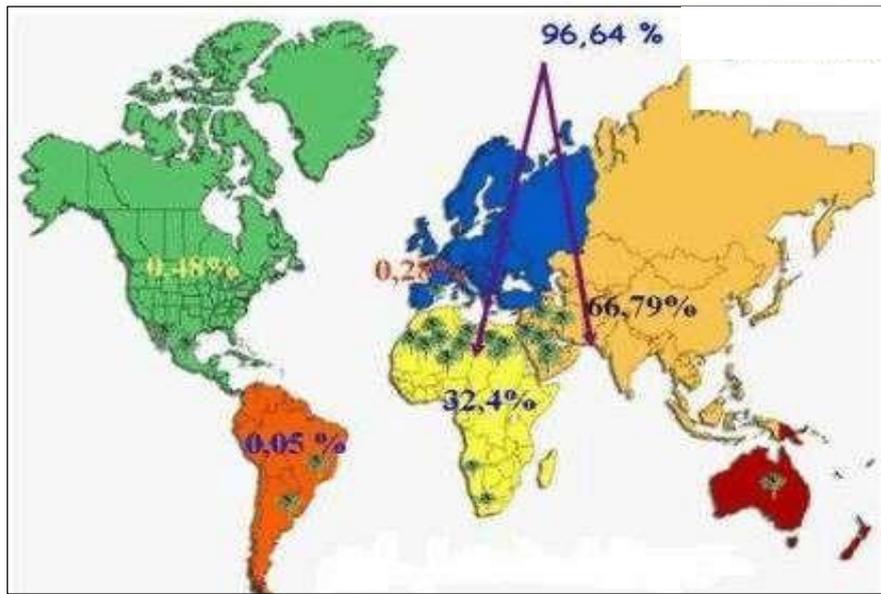


**Figure 17.** Schéma de la morphologie du palmier dattier (Munier, 1973).

### III.4 Répartition géographique du palmier dattier

#### III.4.1 Dans le monde

Le palmier dattier est une plante xérophile qui se répartie en oasis sur tous les continents avec une concentration au niveau de la région élargie du MENA (Middle East and North Africa : Algérie, Maroc, Egypte, Jordanie et Tunisie) avec plus que 96 % dont 32,4 % en Afrique du nord (Sghair, 2014). Les autres localisations secondaires sont en Californie aux USA (0,48%), en Espagne (0,48%, Palmeraie d'Elche), au Pérou en Amérique du sud (0,05%) en Australie (désert du Queensland) (Belguedj, 2010) (Fig.18).



**Figure 18** : Répartition géographique des oasis à palmier dattier dans le monde (Belguedj, 2010).

### III.4.2 En Algérie

Le palmier dattier en Algérie est établi dans toutes les contrées du Sud et de l'Est de la Méditerranée (Yahyaoui et al., 2021), où le climat est chaud et sec (zone saharienne), Il est cultivé dans les régions sahariennes du pays : Ziban (Biskra), Le Souf (El-Oued), Oued-Righ (M'Ghaïr, Touggourt...), Ouargla, M'Zab (Ghardaïa), Touat (Adrar), Gourara (Timimoune), Tidikelt (In-Salah), Saoura (Béchar), Hoggar-Tassili (Tamanrasset, Djanet)(Belguedj, 2014) La région de Djanet constitue la limite méridionale de la palmeraie Algérienne (Madr, 2013) (Fig.19).

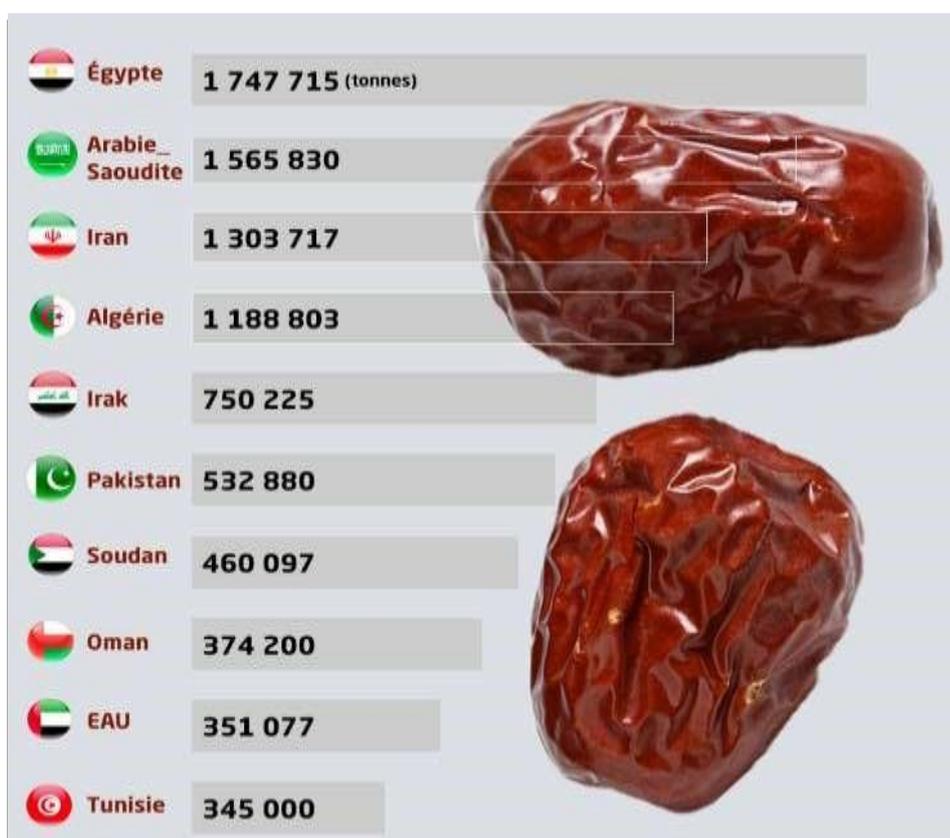


**Figure 19** : Carte de la répartition des palmier dattier en Algérie (El barnaoui, 2016).

### III.5. Production des dattes

#### III.5.1. Dans le monde

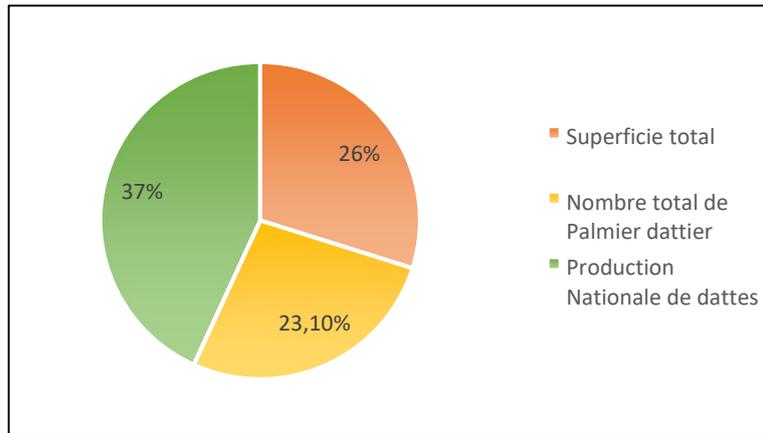
La production mondiale de dattes est d'environ 7 millions de tonnes par année et a plus que doublé depuis les années 1980. Cela place la datte au 5ème rang des fruits les plus produits dans les régions arides et semi- arides. D'après la **F.A. O (l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture)**, a établi un classement des pays producteurs de dattes dans le monde. Ainsi, largement dominé par les pays arabes, on peut y connaître le classement de l'Algérie est parmi les grands producteurs mondiaux de dattes (**FAO, 2023**) (**Fig.20**).



**Figure 20** : Les pays producteurs de dattes (**FAO,2023**)

#### III.5.2. En Algérie

L'Algérie repose sur un grand potentiel de production des dattes, 4eme plus grand producteur mondiale, 1ere classe en termes de qualité par la fameuse « Deglet Nour » (**Regaz, 2022**). Selon les statistiques récentes disponibles, l'Algérie occupe une superficie évaluée à 164 000 hectares pour un nombre de palmiers estimé à plus de 18 millions d'unités, et une production de dattes, toutes variétés confondues, de près de 790.000 tonnes par an (**CACI, 2017**). La wilaya de Biskra est la première région phoenicicole avec 25. 6% de la superficie totale, 23,1 % du nombre total de palmiers dattiers, 37% de la production nationale de dattes (**Oucif, 2017**) (**Fig.21**).



**Figure 21** : la production des dattes de Biskra (Oucif, 2017).

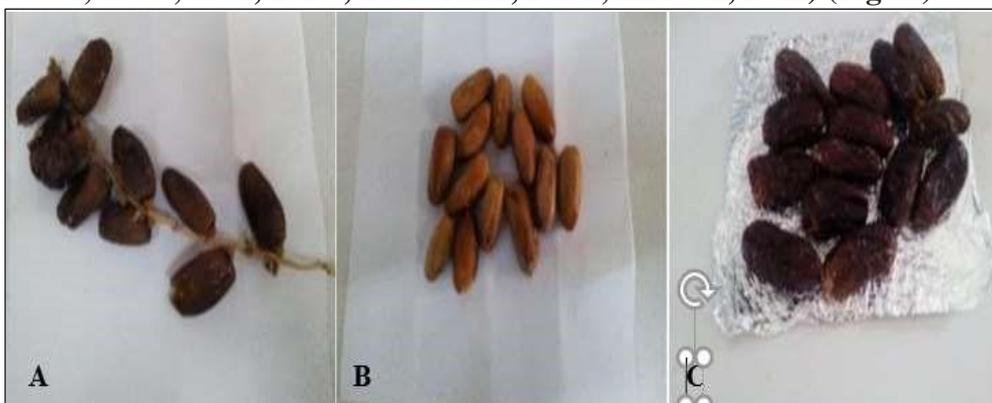
### III.6. Description du fruit dattier

La dattes est l'aliment de base pour les populations du désert (Noui, 2016), est constituée d'une partie charnue, la chair (pulpe) et d'un noyau (Munier, 1973). Elle est une baie de forme allongée, la taille est de 1,5 à 8 cm de longueur et le poids est de 2 à 20 g (Espiard, 2002), leur couleur va du jaune plus ou moins pâle, ambre translucide, brun, rouge ou noir plus ou moins prononcé selon les espèces (Harrak et al., 2012).

#### III.6.1 Variétés de la dattes Algérienne

Les dattes se divisent en 3 catégories suivant leur consistance :

- Les dattes molles : qui sont aqueuses, de texture fibreuse telle que, Ghars, Hamràia, SItima et Zegria
- Les dattes demi-molles : qui dessèchent telles que la Deglet-Nour, Arechti, Sebaa, Boudraa, Amdj-Zenina
- Les dattes, secs ou dures : qui, durcissent sur L'arbre et ont une texture farineuse ; telles que, la Degtet-Beida, Laatami, Lahtou, DegLet-Zohra (Bellabaci, 1988 ; Absi, 2010 ; Becheraier, 2010 ; Midoun, 2012) (Fig.22).



**Figure 22** : trois variétés de dattes. A : Deglet Nour ; B : Mech degle ; C : Ghars (Abaibia ; Rachedi, 2018)

### III.7 Composition biochimique des noyaux de dattes

Le noyau présente 7 à 30 % du poids de la datte. Plusieurs études concernant les caractérisations du noyau de datte ont relevé sa richesse en diverses substances biochimiques et minérales, le tableau ci –dessous montre la composition biochimique des noyaux de dattes (Laouini, 2014) (Tab.2).

**Tableau 2** : Composition biochimique de noyaux de dattes (Laouini, 2014).

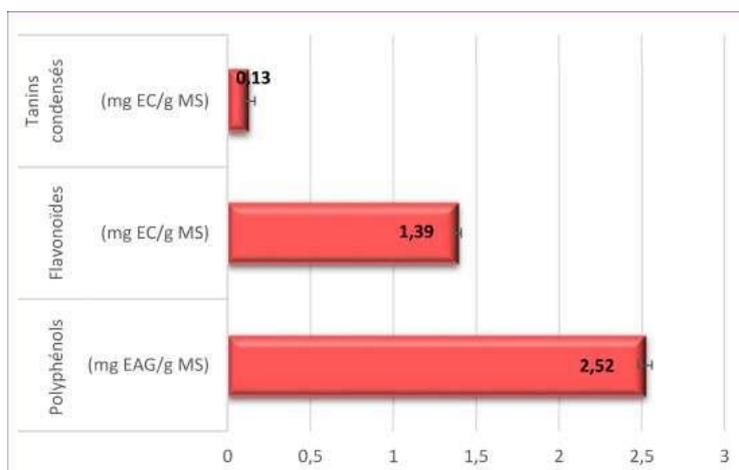
Constituants	Teneur en %
Eau	6.46
Glucides	62.51
Protides	5.22
Lipides	8.49
Cellulose	16.20

### III.8. Les composés phytochimiques des noyaux de dattes

Les extraits de noyaux de dattes ont des valeurs très importantes pour les polyphénols, flavonoïdes, flavonols, anthocyanes et tanins condensés (Al-Farsi et Lee, 2008).

#### III.8.1 Les polyphénols totaux

Sont les métabolites secondaires majeurs dans les noyaux des dattes (Lecheb, 2020). Ils sont reconnus par leur pouvoir antioxydant puissant et sont impliqués dans des rôles nutritionnels et préventifs des maladies liées au stress oxydant (Juhaimi et al., 2012). Dans leur étude Harkat et ses collaborateurs ont enregistré les valeurs des polyphénols, flavonoïde et tanins mentionnées sans la (Fig.23).



**Figure 23** : teneur en métabolites secondaires (Harkat et al., 2022)

### III.8.1.1 Les flavonoïdes

L'analyse qualitative par HPLC des composés phénoliques de noyaux de dattes révèle la présence de certains flavonoïdes tels que, les flavones, les flavanones et les flavonols (Mansouri *et al.*, 2005). La teneur totale en flavonoïde diminue de manière significative du stade Khalal au stade Tamer pour les sept variétés différentes de fruits dattiers (Al Farsi *et al.*, 2005). De plus, le total de flavonols, y compris la catéchine dans la partie comestible, s'est avérée être plus élevée que celui dans les noyaux de dattes (Hammouda *et al.*, 2013).

### III.8.1.2. Tanins

Les composés tanniques sont des chélateurs potentiels des ions métalliques, des agents précipitants des protéines et des antioxydants naturels (Okuda *et al.*, 1995). La teneur des tanins est de 133,2mg/100g MS dans l'extrait hydro-acétonique à 70% de noyaux dattes du Niger (Adeosun *et al.*, 2016).

### III.8.2. Caroténoïdes

Considérés comme une classe majeure de substances phytochimiques, qui joue un rôle décisif dans la protection des cellules contre les effets délétères des radicaux libres en agissant comme des antioxydants (Julia *et al.*, 2015). Le fruit de datte séché est une source modérée de caroténoïdes (0,97 mg/100 g) par rapport à d'autres fruits secs (Sánchez *et al.*, 2014).

## III.9 Propriétés thérapeutiques des noyaux de dattes

Les noyaux de dattes présentent des propriétés pharmacologiques et cosmétiques très intéressantes ouvrant des voies prometteuses de valorisation du fruit dattier par les industries pharmaceutiques et cosmétiques. (Harrak et Boujnah, 2012).

### III.9.1 Propriétés antioxydantes

L'activité antioxydante du noyau de datte fait référence à sa capacité à protéger contre les dommages oxydatifs causés par les radicaux libres dans le corps humain. Cette activité est mesurée en termes de capacité antioxydante totale (TAC) ou de pouvoir réducteur (FRAP), elle contient un pourcentage élevé de vitamine C, A et E ainsi qu'une teneur totale en phénols élevée tels que les polyphénols, les flavonoïdes et les caroténoïdes (Chaira *et al.*, 2009 ; Ait mouhoub *et al.*, 2020).

### III.9.2 Propriétés antibactérienne

Amiour *et al.* (2014) ont montré que le noyau de datte à un effet antibactérien sur *Staphylococcus aureus* et *Bacillus* spp. Cette étude montre une corrélation linéaire entre la teneur en composés phénoliques de *Phoenix dactylifera* L et son activité antibactérienne. Cet

effet antibactérien est dû à la présence d'esculétine, d'acide tannique, d'une concentration modérée d'acide gallique, d'acide itaconique et de traces d'acide férulique dans l'extrait de *P. dactylifera* (El Sohaimy et al., 2015)

### **III.9.3 Propriétés anti-inflammatoire**

L'activité anti-inflammatoire du noyau de datte fait référence à sa capacité à réduire l'inflammation dans le corps humain. Les composés bioactifs présents dans le noyau de datte, tels que les polyphénols, les flavonoïdes et les acides phénoliques, sont responsables de cette activité (Al-Farsi et al., 2021).

### **III.9.4. Propriétés hepatoprotectrice et néphroprotectrice**

La richesse de noyaux de dattes (ND) en pro anthocyanidines leur procure la capacité de protéger les reins et le foie contre les dégâts subis. L'extrait de ce composant empêche la toxicité rénale et hépatique induite chimiquement (Al-Farsi et al., 2007).

# **Partie expérimentale**

# **Matériels et méthodes**

Toute l'étude expérimentale *in vivo* a été réalisée au niveau du laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université Abdelhamid Ibn Badis – Mostaganem. En effet le travail s'est déroulé en deux parties ; la préparation de l'extrait étudié, et l'évaluation de sa propriété neuroprotectrice sur des souris modèles Alzheimer qui a été effectué à l'animalerie du laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie », y compris les tests neurologiques. Enfin un examen histologique a été également réalisé au niveau du même laboratoire.

### I.1. Matériel végétal

Les noyaux du fruit du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) représentent le produit naturel choisi pour cette étude. La variété des dattes sélectionnée est celle de "Deglet Nour", de qualité supérieure cultivée en Algérie dans la région de Tolga de la wilaya de Biskra. Elle est reconnaissable par sa couleur dorée translucide, sa texture semi-moelleuse et sa douce et délicate saveur, ainsi que pour ses vertus thérapeutiques traditionnelles. La récolte du cultivar étudié a été effectuée en octobre 2018 et les noyaux ont été séchés pendant 7 jours à 50°C, puis broyés pour obtenir une poudre fine (Diab, 2012). Suite à cette opération, le matériel végétal a été conservé à -20°C (Fig.24).

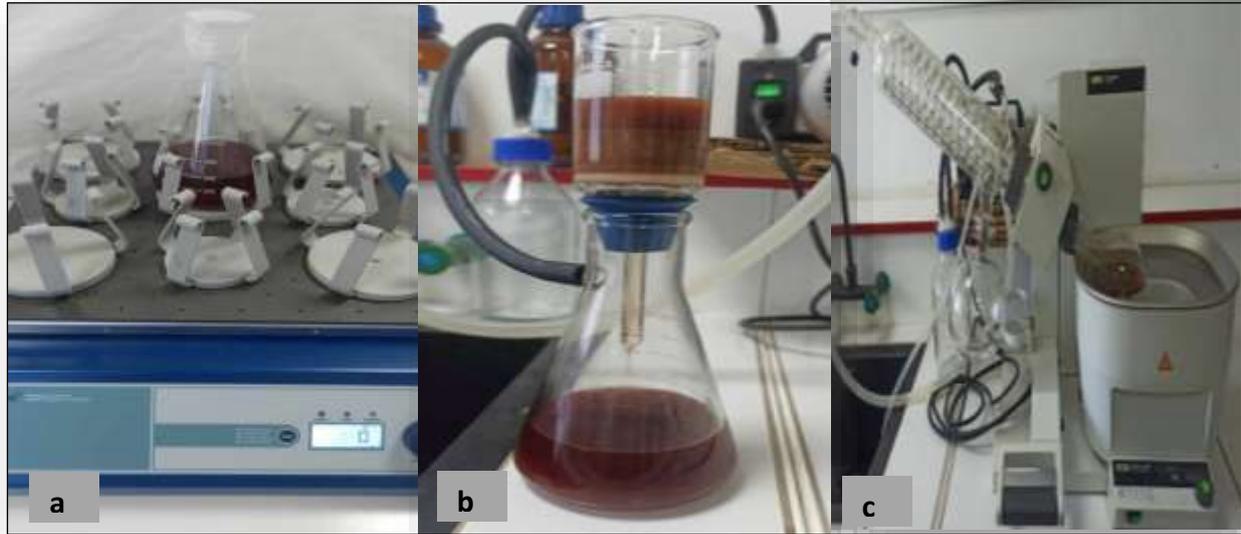


**Figure 24** : a- Noyaux de dattes après dénoyautage et séchage b-Poudre de noyaux de dattes

#### I.1.1 Extraction de noyaux de dattes

L'extraction réalisée au cours de notre étude, a fait objet d'une macération à température ambiante sous agitateur orbital pendant 24 heures. L'extrait étudié à 10% a été préparé à partir du mélange de noyaux de dattes avec l'éthanol 70%. Une séparation solide-liquide, du mélange hétérogène obtenu, a été effectuée sous pression réduite à l'aide du dispositif de Büchner.

Une seconde filtration avec le papier wattman n°4 a été réalisée. Le filtrat éthanolique récupéré a été concentré à sec à l'aide d'un évaporateur rotatif à 40°C (Fig.25).



**Figure 25** : a- macération de l'extrait sous agitateur rotatif. B- Filtration sous vide. c- concentration à sec par évaporateur rotatif (**laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie »**, l'université Abdelhamid Ibn Badis – Mostaganem)

## I.2 Matériel animal

Pour réaliser cette étude, un effectif de trente-neuf souris femelles de souche NMRI (naval medical research institut) ayant un poids corporel moyen de  $30 \pm 5g$  a été apporté de l'institut de Pasteur d'Alger. Les animaux d'expérimentation ont bénéficié d'une période d'adaptation au niveau de l'animalerie du laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université de Mostaganem. Durant cette période un régime alimentaire standard et un accès libre à l'eau de robinet sont mis à leur disposition, avec un rythme adapté (12h lumière/12h obscurité) et une température favorable (Fig.26).



**Figure 26** : Souris femelles de souche « NMRI ». (**Animalerie du laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie »** de l'université de Mostaganem)

### I.3. Test de toxicité

Avant d'entamer l'expérimentation *in vivo*, il est essentiel de réaliser un test de toxicité afin de vérifier les effets toxiques de l'extrait étudié. Le principe de ce test est d'observer l'apparition des changements de comportement, troubles moteurs, convulsions ou bien mortalité. Un effectif de neuf souris (9) a été réparti en 3 lots correspondant à trois doses choisies. Ces dernières sont privées de nourriture 12 heures auparavant, l'échantillon a été administré une seule fois par gavage gastrique.

- **Lot 1** (n=3) : reçoit une dose unique de 50mg/kg de l'extrait de noyaux de dattes.
- **Lot 2** (n=3) : reçoit une dose unique de 100mg/kg de l'extrait de noyaux de dattes.
- **Lot 3** (n=3) : reçoit une dose unique de 200mg/kg de l'extrait de noyaux de dattes.

Les souris ont été observées dès les 30 premières minutes en post-administration de l'extrait et régulièrement durant les premières 24, 48 heures, puis quotidiennement jusqu'à 14 jours. (OCDE ,2008) (Fig.27).



**Figure 27 : Répartition des lots pour le test de toxicité (Animalerie du laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université de Mostaganem).**

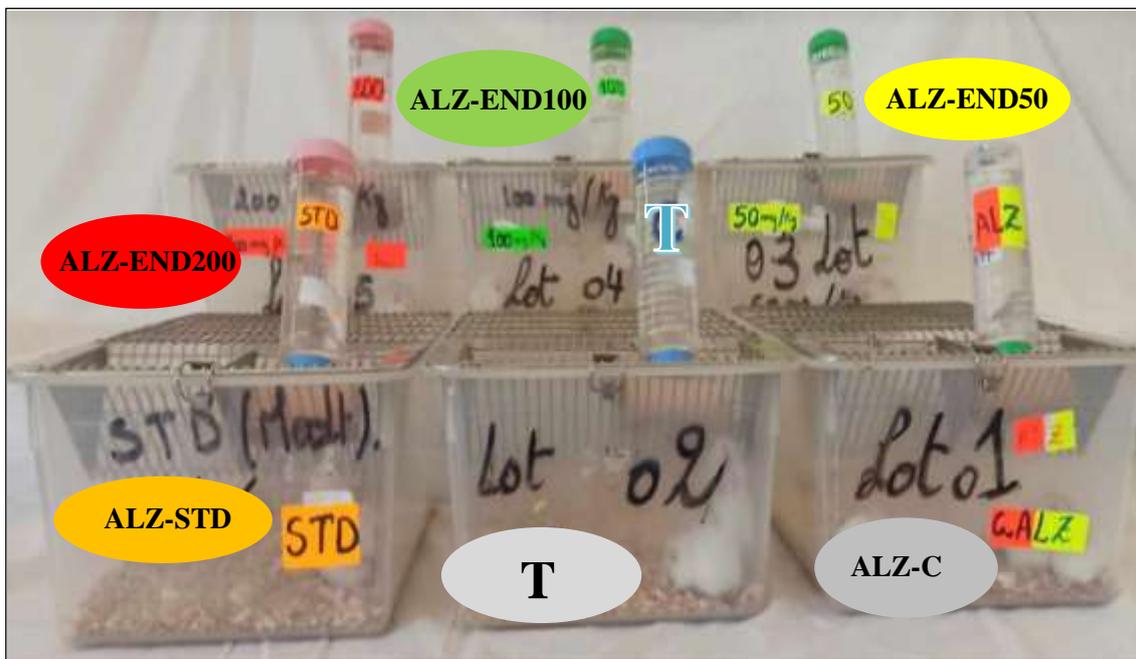
### I.4. Evaluation de l'activité neuroprotectrice de l'extrait de noyaux de dattes

Le protocole expérimental a été établi suivant deux périodes distinctes de 45 jours chacune : une période thérapeutique suivie d'une période d'induction de la maladie d'Alzheimer, selon le protocole décrit par Xing *et al.* (2018).

#### I.4.1. Répartition des groupes d'expérimentation

Un effectif de trente-six souris a été réparti en six groupes dont 5 souris chacun ;

- **Groupe T** : considéré comme un groupe témoin
- **Groupe ALZ-C** : considéré comme un modèle Alzheimer
- **Groupe ALZ-END50** : modèle Alzheimer, traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 50mg/kg
- **Groupe ALZ-END100** : modèle Alzheimer, traité avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 100mg/kg
- **Groupe ALZ-END200** : modèle Alzheimer, traité avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 200mg/kg
- **Groupe ALZ-STD** : modèle Alzheimer traité avec le Donepezil (Aricept®) à 1mg/kg, retenu comme médicament de référence (**Fig.28**).



**Figure 28** : répartition des groupes d'expérimentation (**Animalerie du laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université de Mostaganem**).

#### I.4.2. Prétraitement

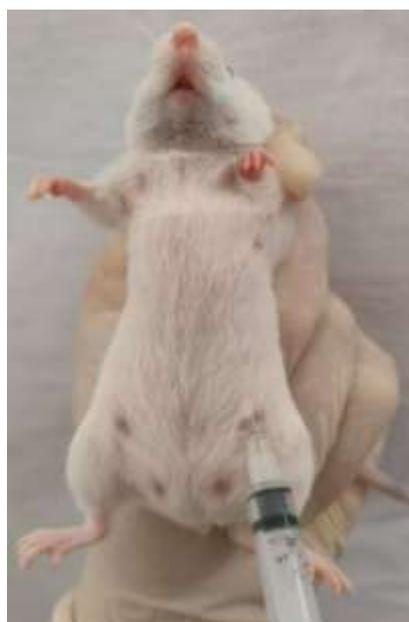
L'administration des solutions a été effectuée durant 45 jours, et ceci quotidiennement par gavage gastrique. Les groupes témoin (T) et modèle Alzheimer (ALZ-C) ont reçu l'eau distillée, les groupes ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200 ont reçu l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg respectivement. Quant au groupe ALZ-STD, a été traité avec un médicament synthétique anti-Alzheimer ; Donepezil à 1mg/kg (**Fig. 29**).



**Figure 29 :** Administration de la solution par gavage gastrique (**Animalerie du laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université de Mostaganem**)

#### **I.4.3. Induction de la maladie d'Alzheimer**

Après la période thérapeutique, tous les groupes d'expérimentation (modèle Alzheimer) ont été exposés au tétrachlorure d'aluminium ( $AlCl_3$ ) à 100mg/kg par voie orale combinée à une injection intrapéritonéale (IP) journalière de D-galactose à 120mg/kg durant 45 jours, à l'exception du groupe témoin (T) (**Feng et al., 2018 et Xing et al., 2018**) (**Fig 30**).



**Figure 30 :** Administration des solutions par injection intrapéritonéale (**Animalerie du laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université de Mostaganem**)

### **I.4.4. Tests de comportement neurologique**

L'évaluation du comportement fonctionnel est un élément clé pour apprécier l'état neurologique (détermination du comportement) chez les souris.

#### **I.4.4.1. Test de l'activité locomotrice (open Field)**

Le test a été réalisé dans une cage de  $32 \times 32$  cm<sup>2</sup> divisée en 16 cases identiques (de 1 à 16), à l'aide d'une plaque numérotée en mesure chaque mouvement de souris dans le sens horizontal ou vertical, chaque déplacement est considéré comme un score. Dans la cage, chaque souris est associée au nombre de cases visitées durant quatre phases consécutives, cinq minutes chacune. L'expérience doit être menée dans un état de calme et de silence, et il est préférable de laisser une certaine période de repos entre les quatre étapes du test, afin que la souris puisse explorer le nouvel environnement et éviter toute source de stress qui pourrait fausser les résultats (**Wisner, 2009**)

#### **I.4.4.2. Test de l'activité exploratrice (Test de curiosité)**

Le test de plaque à trous a été conçu pour étudier le comportement des souris face à un nouvel environnement. Dans ce test, décrit par **Boissière et Simon (1962)**, l'objectif était d'évaluer les effets d'une intoxication et/ou d'un traitement sur le comportement d'exploration manifesté par la souris. La plate-forme en bois de diamètre ( $60 \times 45$ cm) est de 50 centimètres au-dessus de la terre, contient 14 trous, égaux de 2 cm, espacé de 5 cm entre eux. La curiosité est estimée en dénombrant le nombre de trous explorés par la souris pendant 20 minutes réparties en 4 phases successives, cinq minutes chacune. (**File et Wardill, 1975**).

#### **I.4.4.3. Tests de l'anxiété**

##### **I.4.4.3.1. Compartiment noir/blanc**

Ce test permet l'évaluation simple et rapide du comportement anxieux et ses modifications, comparées entre un compartiment blanc et un compartiment noir. Le test consiste à mettre la souris dans une cage (L=80cm ; l=30 cm ; h=30cm) fermée, constituée de deux compartiments l'un éclairé, l'autre obscure communiquant par un orifice médian. Le temps de séjour de la souris dans le compartiment éclairé est calculé pendant 20 minutes réparties en 4 phases successives, cinq minutes chacune (**Rebai et Djebli, 2008**).

##### **I.4.4.3.2. Labyrinthe en croix surélevé**

Ce paradigme est un test de mesure d'un comportement de type anxieux, Labyrinthe situé à 50cm au-dessus du sol est composé d'un couloir ouvert et d'un couloir fermé reliés par une plateforme centrale. Les souris sont placées individuellement sur la plateforme centrale, face à

un couloir ouvert, et peuvent explorer librement l'ensemble du labyrinthe pendant quatre phases, cinq minutes chacune. Ce test est basé sur le calcul de la durée de temps passée dans le couloir fermé (protégé) (Pellow, 1985).

### **I.4.5. Examen macroscopique**

Une fois les tests neurologiques effectués, les souris ont été anesthésié par inhalation du Diethyle éther, ensuite leur cerveau ont été prélevés, pesés puis fixés dans du formol à 10%.

### **I.4.6. Etude histologique**

Cette étude a été réalisée suivant le manuel de techniques d'anatomie-cytopathologie (Marck, 2010). Les pièces prélevés ont été fragmentées puis placés dans des cassettes d'inclusion. Ces dernières ont été marquées par la référence de chaque organe.

#### **I.4.6.1. Circulation**

Afin d'obtenir des coupes d'une épaisseur approprié 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 tel que la paraffine Plusieurs étapes doivent être suivie ;

##### **a. Déshydratation**

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

##### **b. Substitution**

- Un bac de toluène/xylène durant 2 heures.

##### **c. Imprégnation**

- Un bac de paraffine à 70°C durant 1 heure

#### **I.4.6.2. Inclusion/Enrobage**

La paraffine liquide est coulée dans un petit moule en acier, baignant ainsi le fragment d'organe analysé. Après refroidissement, on se trouve alors en présence d'un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse

#### **I.4.6.3. Microtomie**

Le passage du bloc de paraffine dans un microtome qui permet de réaliser des tranches de section de 2 à 5 µm disposées en série régulières sous forme de rubans, 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.4.6.4. Coloration**

a) Déparaffinage

- Un bac de toluène/xylène pendant 10 minutes.

b) Réhydratation

- Un bac d'éthanol à 70°C durant 5minutes.
- Un bac d'éthanol à 80°C durant 5minutes.
- Un bac d'éthanol à 96°C durant 5minutes.
- Rinçage à l'eau durant 10minutes.

c) Coloration par hématoxyline de Harris/éosine

- Un bac d'hématoxyline de Harris durant 5-10mn.
- Un bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- Un bac d'eau acidifié (quelques gouttes d'acide chlorhydrique), juste pour un trempage.
- Un bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- Un bac d'eau mélangé au carbonate de lithium, juste pour un trempage 2 à 3 fois.
- Un bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- Un bac d'éthanol 96% durant 2 mn.
- Un bac d'éosine durant 5 mn.
- Un bac d'acétone, juste pour un trempage afin de nettoyer les lames.
- Un bac de toluène/xylène, juste pour un trempage

#### **I.4.6.5 Montage des lames**

Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique « EUKITT » dont l'intérêt est de les conserver. Ainsi les lames sont prêtes à être observées au microscope après avoir été séchées.

#### **I.4.6.6 Lecture microscopique**

La lecture microscopique est réalisée par un photo-microscopique et chaque coupe est photographiée. Les tissus étudiés ont été évalués par leur forme, leur morphologie et leur anatomie. Toutes modifications, lésions ou dommages induits au niveau cellulaire peuvent être repéré et révélé grâce à la coloration par l'Hématoxyline qui colore les noyaux en couleur mauve et l'éosine qui colore le cytoplasme en rose claire.

### I.5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel XLSTAT. Les résultats ont été exprimés en moyenne  $\pm$  SEM, et analysé par le test *t de student* pour deux échantillons. Les valeurs de  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,0001$  sont considérés comme Significatifs (\*), très significatifs (\*\*) et hautement significatif (\*\*\*) respectivement.

# **Résultats et discussion**

## II.1 Test de toxicité

Aucune perturbation d'activité ou de réaction, de dénutrition, de perte de poids, de convulsion ou de létalité n'a été observés en post-administration par gavage gastrique de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (*Phoenix dactylifera* L.) à 50 ,100 et 200mg/kg, et ce au cours des 24 heures jusqu'à les 14 jours de test. Cette absence des manifestations apparentes de toxicité affirme que l'extrait étudié est dépourvu d'effet toxique (**Tab.3**).

**Tableau 3** : Test de toxicité de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg.

	Perturbation d'activité	Perturbation de réaction	Dénutrition	Convulsion	Létalité
Extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50mg/kg	-	-	-	-	-
Extrait éthanolique de noyaux de dattes à 100mg/kg	-	-	-	-	-
Extrait éthanolique de noyaux de dattes à 200mg/kg	-	-	-	-	-

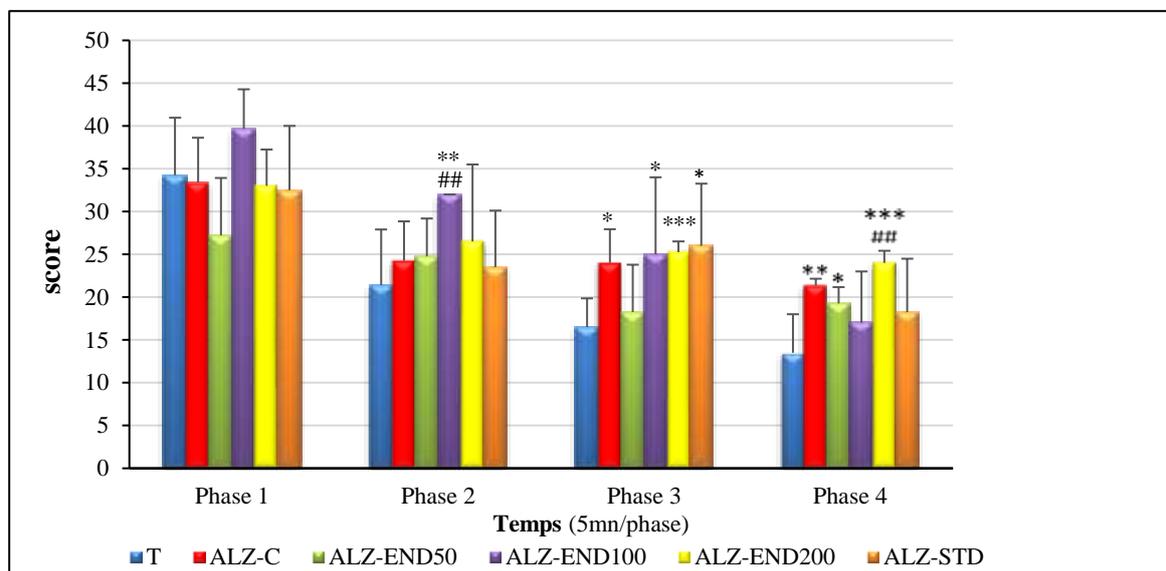
(-) Aucune manifestation apparente

## II.2. Tests de comportement neurologique

### II.2.1. Activité locomotrice

Les résultats des scores obtenus au cours des quatre phases de l'activité locomotrice ont indiqué une hyperactivité significative chez le groupe contrôle du modèle Alzheimer (ALZ-C) à la 3<sup>ème</sup> phase ( $P \leq 0.05$ ) et la 4<sup>ème</sup> phase ( $P \leq 0.01$ ) comparativement au groupe témoin (T). Une agitation excessive hautement significative ( $P \leq 0.001$ ) a été également constatée chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 200mg/kg (ALZ-END200) à

partir des deux dernières phases de l'épreuve, comparativement au témoin (T). Cette augmentation d'activité a été également très significative ( $P \leq 0.01$ ) comparativement au groupe modèle Alzheimer (ALZ-C) à la 4<sup>ème</sup> phase du test (**Fig.31**).

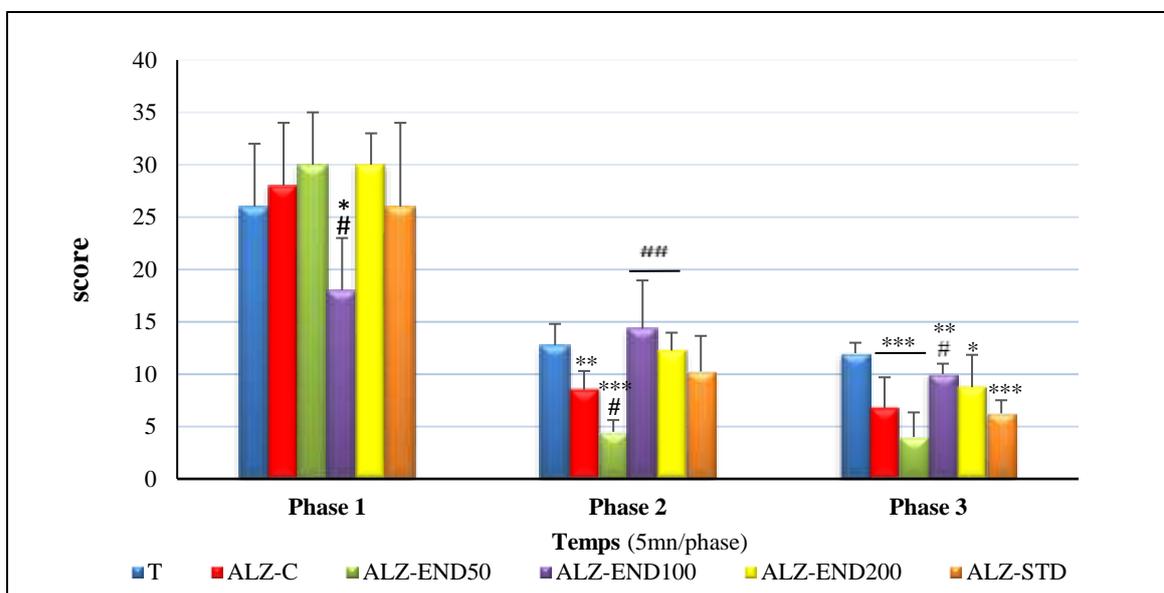


**Figure 31 :** Effet de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement comportemental (Test de l'activité locomotrice). **T** : groupe témoin. **ALZ-C** : groupe contrôle du modèle Alzheimer. **ALZ-END50**, **ALZ-END100**, **ALZ-END200** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (*P. dactylifera*) à 50, 100 et 200mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Donepezil à 1mg/kg. Les valeurs ont été exprimées en moyennes  $\pm$  SD pour chaque groupe (n=5). \* $P \leq 0.05$ , \*\* $P \leq 0.01$ , \*\*\* $P \leq 0.001$  comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0.05$ , ## $P \leq 0.01$ , ### $P \leq 0.001$  comparativement au groupe modèle Alzheimer(ALZ).

### II.2.2. Activité exploratrice

Lors du test de l'évaluation de l'activité exploratrice par les souris, ces dernières ont manifesté une curiosité faiblement significative chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ-C) à la 2<sup>ème</sup> ( $P \leq 0.01$ ) et 3<sup>ème</sup> phase ( $P \leq 0.001$ ) par rapport au groupe témoin (T). Cependant, à la dernière phase de l'épreuve, ce manque de découverte a été significativement constaté chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux à 50mg/kg (ALZ-END50) et le donepezil à 1mg/kg (ALZ-STD) ( $P \leq 0.001$ ), ainsi que les groupes traités avec l'extrait de noyaux à 100mg/kg (ALZ-END100) ( $P \leq 0.01$ ) et celui de 200mg/kg (ALZ-END200) ( $P \leq 0.05$ ) comparativement au témoin (T).

Toutefois, à cette même phase, le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 100mg/kg (ALZ-END100) a manifesté une curiosité significativement élevée ( $P \leq 0.05$ ) en comparaison avec le modèle Alzheimer (ALZ-C) (**Fig. 32**).

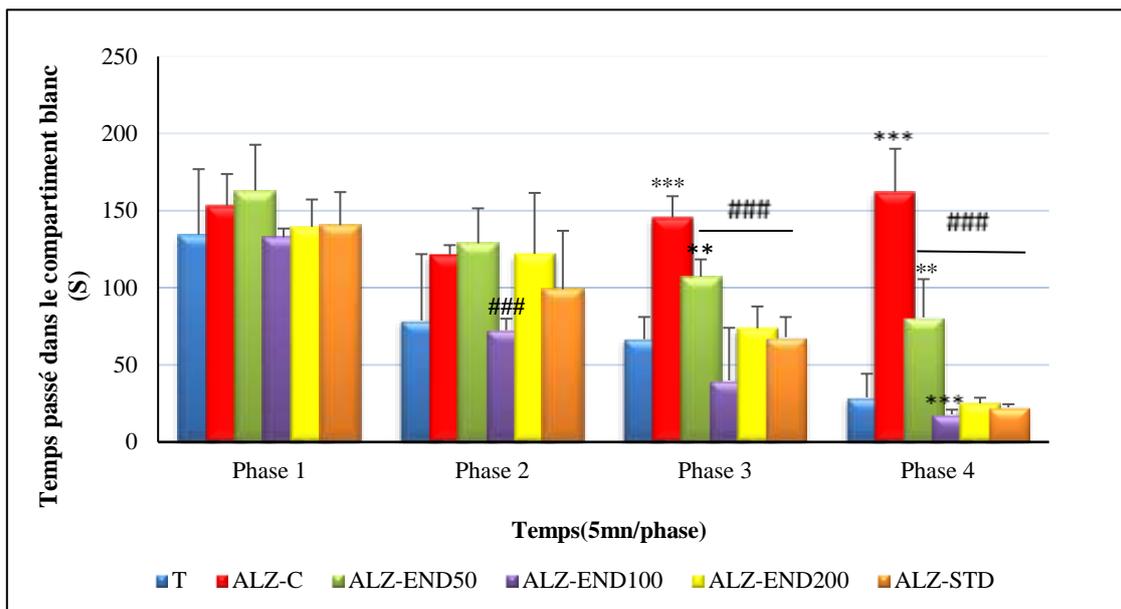


**Figure 32 :** Effet de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement comportemental (Test de l'activité exploratrice). **T** : groupe témoin. **ALZ-C** : groupe contrôle du modèle Alzheimer. **ALZ-END50**, **ALZ-END100**, **ALZ-END200** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (*P. dactylifera*) à 50, 100 et 200mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Donepezil à 1mg/kg. Les valeurs ont été exprimées en moyennes  $\pm$  SD pour chaque groupe (n=5). \* $P \leq 0.05$ , \*\* $P \leq 0.01$ , \*\*\* $P \leq 0.001$  comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0.05$ , ## $P \leq 0.01$ , ### $P \leq 0.001$  comparativement au groupe modèle Alzheimer(ALZ).

## II.2.3 Tests de l'anxiété

### II.2.3.1. Compartiment noir/blanc

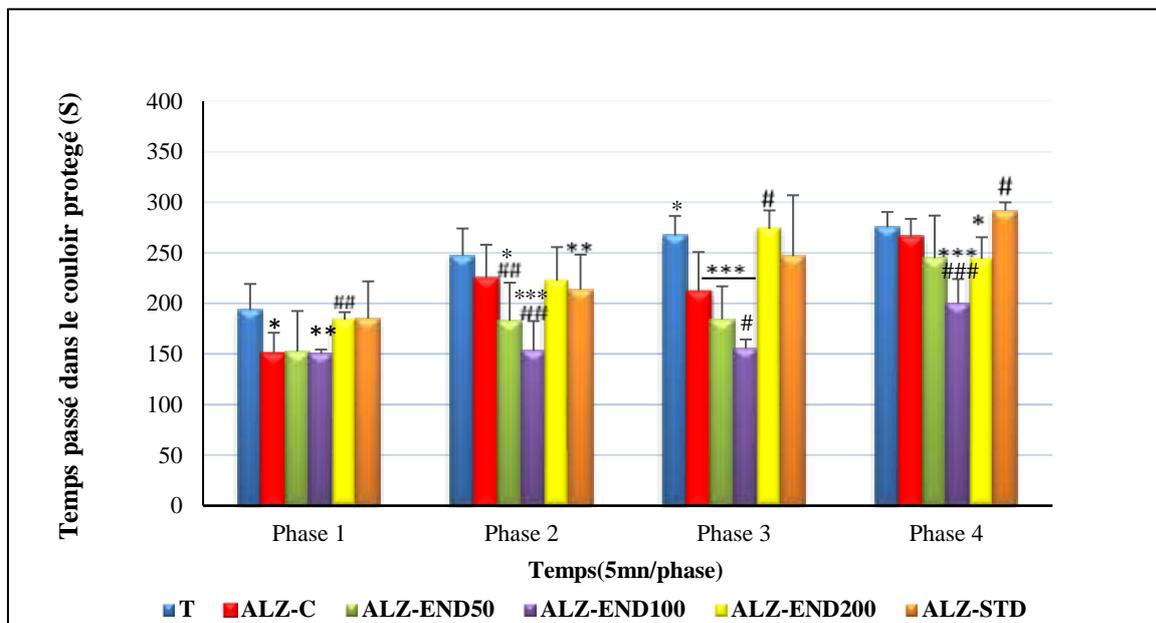
Le groupe contrôle du modèle Alzheimer (ALZ-C) a manifesté une préférence hautement significative ( $P \leq 0.001$ ) pour le compartiment blanc (éclairé), à la 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> phase de ce test, comparativement au groupe témoin (T). Par ailleurs, une réduction hautement significative ( $P \leq 0.001$ ) de temps passé dans le compartiment blanc a été observée chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de noyaux de dattes aux trois doses étudiées (ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200) ainsi que le médicament de référence (ALZ-STD) par rapport au groupe contrôle du modèle Alzheimer (ALZ-C) au cours des deux dernière phases de cette épreuve (**Fig.33**).



**Figure 33 :** Effet de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement comportemental (Test de l'anxiété: compartiment noir/Blanc). **T** : groupe témoin. **ALZ-C** : groupe contrôle du modèle Alzheimer. **ALZ-END50**, **ALZ-END100**, **ALZ-END200** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (*P. dactylifera*) à 50, 100 et 200mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été exprimées en moyennes  $\pm$  SD pour chaque groupe (n=5). \* $P \leq 0.05$ , \*\* $P \leq 0.01$ , \*\*\* $P \leq 0.001$  comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0.05$ , ## $P \leq 0.01$ , ### $P \leq 0.001$  comparativement au groupe modèle Alzheimer(ALZ).

### II.2.3.2. Labyrinthe en croix surélevé

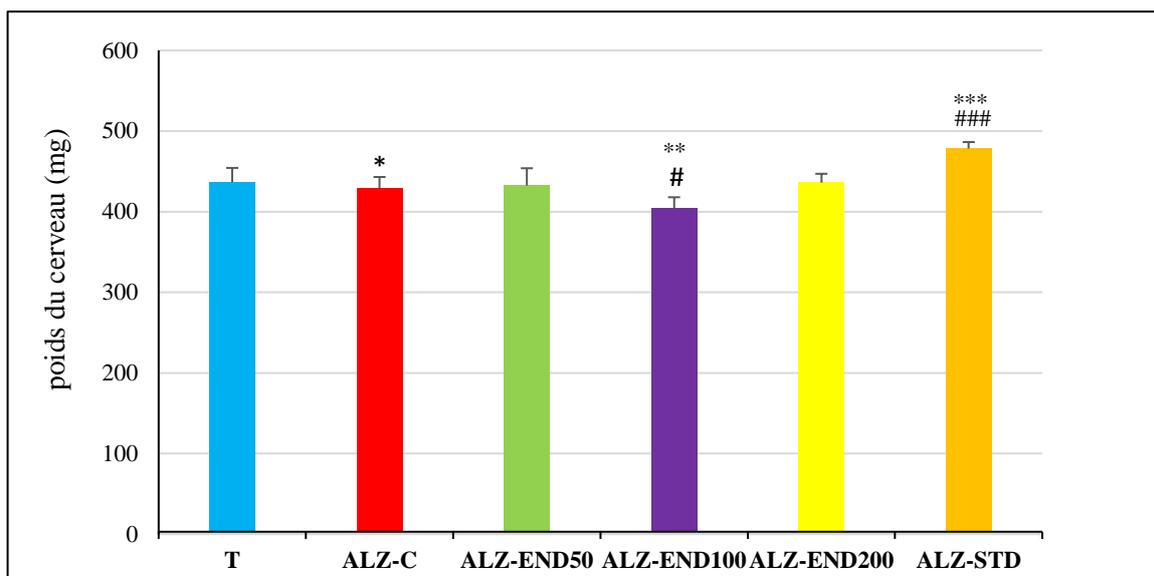
Les résultats de ce test, ont révélé une prise de risque importante par les groupes modèles Alzheimer, particulièrement les groupes traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50 et 100mg/kg (ALZ-END50 et ALZ-END100). En effet, la durée de séjour dans les bras protégés a été significativement réduite chez ces derniers comparativement au groupe témoin (T) au cours des trois dernières phases de cette épreuve, principalement le groupe (ALZ-END100) qui a manifesté une réduction de séjour hautement significative ( $P \leq 0.001$ ). D'autre part, le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 200mg/kg (ALZ-END200) a enregistré un temps de séjours presque similaire à celui du groupe témoin (T). Tandis que le groupe modèle Alzheimer traité avec le donepezil (ALZ-STD) a parcouru un temps significativement ( $P \leq 0.05$ ) plus long dans le bras protégé comparativement au groupe contrôle de la pathologie (ALZ-C) (**Fig.34**).



**Figure 34 :** Effet de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes sur le dysfonctionnement comportemental (Test de l'anxiété : Labyrinthe en croix surélevé). **T** : groupe témoin. **ALZ-C** : groupe contrôle du modèle Alzheimer. **ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (*P. dactylifera*) à 50, 100 et 200mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Donépézil à 1mg/kg. Les valeurs ont été exprimées en moyennes  $\pm$  SD pour chaque groupe (n=5). \* $P \leq 0.05$ , \*\* $P \leq 0.01$ , \*\*\* $P \leq 0.001$  comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0.05$ , ## $P \leq 0.01$ , ### $P \leq 0.001$  comparativement au groupe modèle Alzheimer(ALZ).

### II.3. Examen macroscopique du cerveau

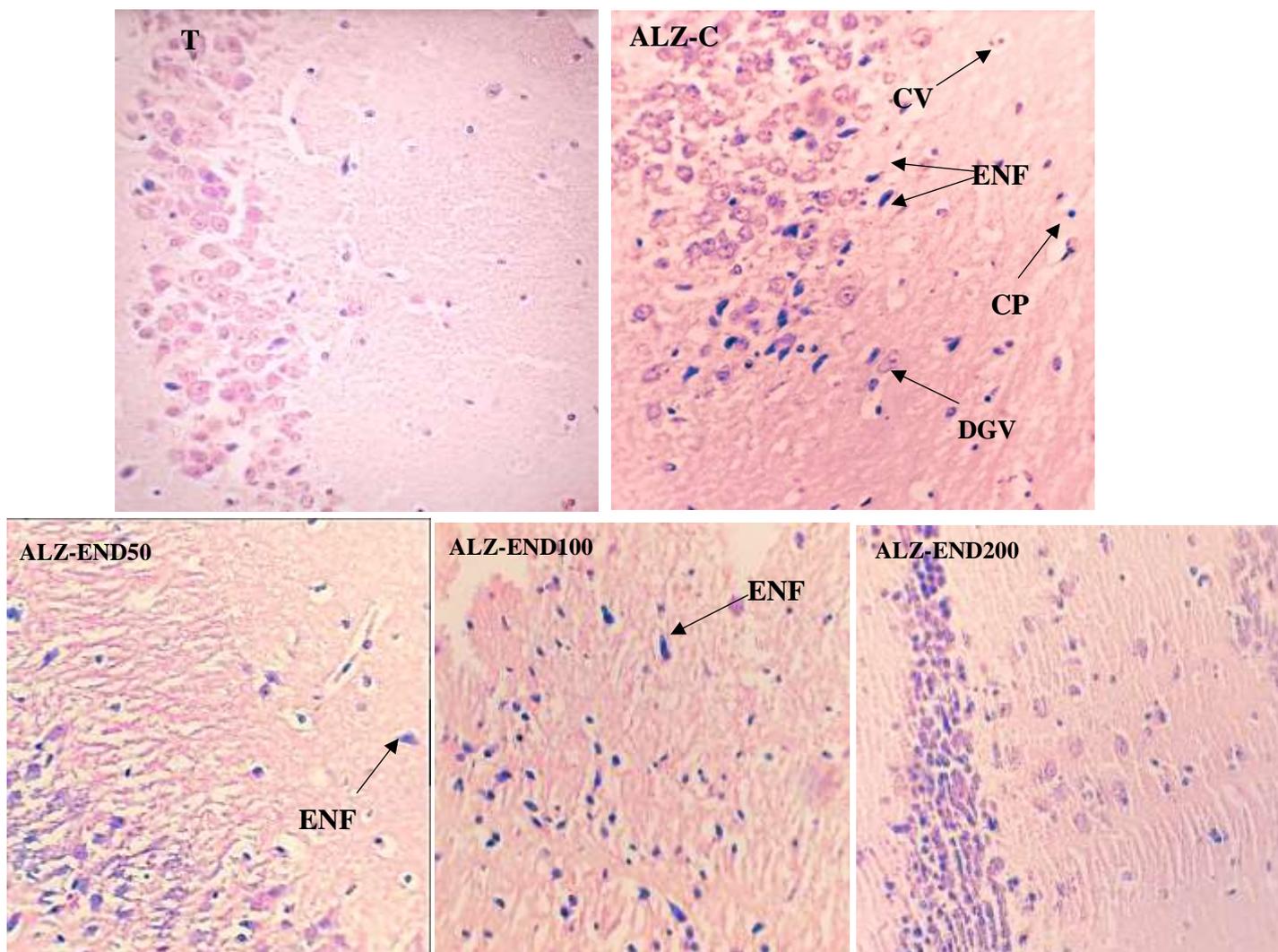
Les résultats macroscopiques du cerveau ont révélé une perte de poids significative ( $P \leq 0.05$ ) chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ-C) et très significative ( $P \leq 0.01$ ) chez le modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 100mg/kg (ALZ-END100) comparativement au témoin (T). Cependant, un gain de la masse du cerveau a été observé chez le groupe modèle Alzheimer traité avec la référence (ALZ-STD) en comparaison avec le témoin (T) et le contrôle de la maladie (ALZ-C) (Différence hautement significative ( $P \leq 0.001$ )) (Fig.35).



**Figure 35** : Poids du cerveau, T : groupe témoin. ALZ-C : groupe contrôle du modèle Alzheimer. ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (*P. dactylifera*) à 50, 100 et 200mg/kg respectivement. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Donepezil à 1mg/kg. Les valeurs ont été exprimées en moyennes  $\pm$  SD pour chaque groupe (n=5). \* $P \leq 0.05$ , \*\* $P \leq 0.01$ , \*\*\* $P \leq 0.001$  comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0.05$ , ## $P \leq 0.01$ , ### $P \leq 0.001$  comparativement au groupe modèle Alzheimer(ALZ).

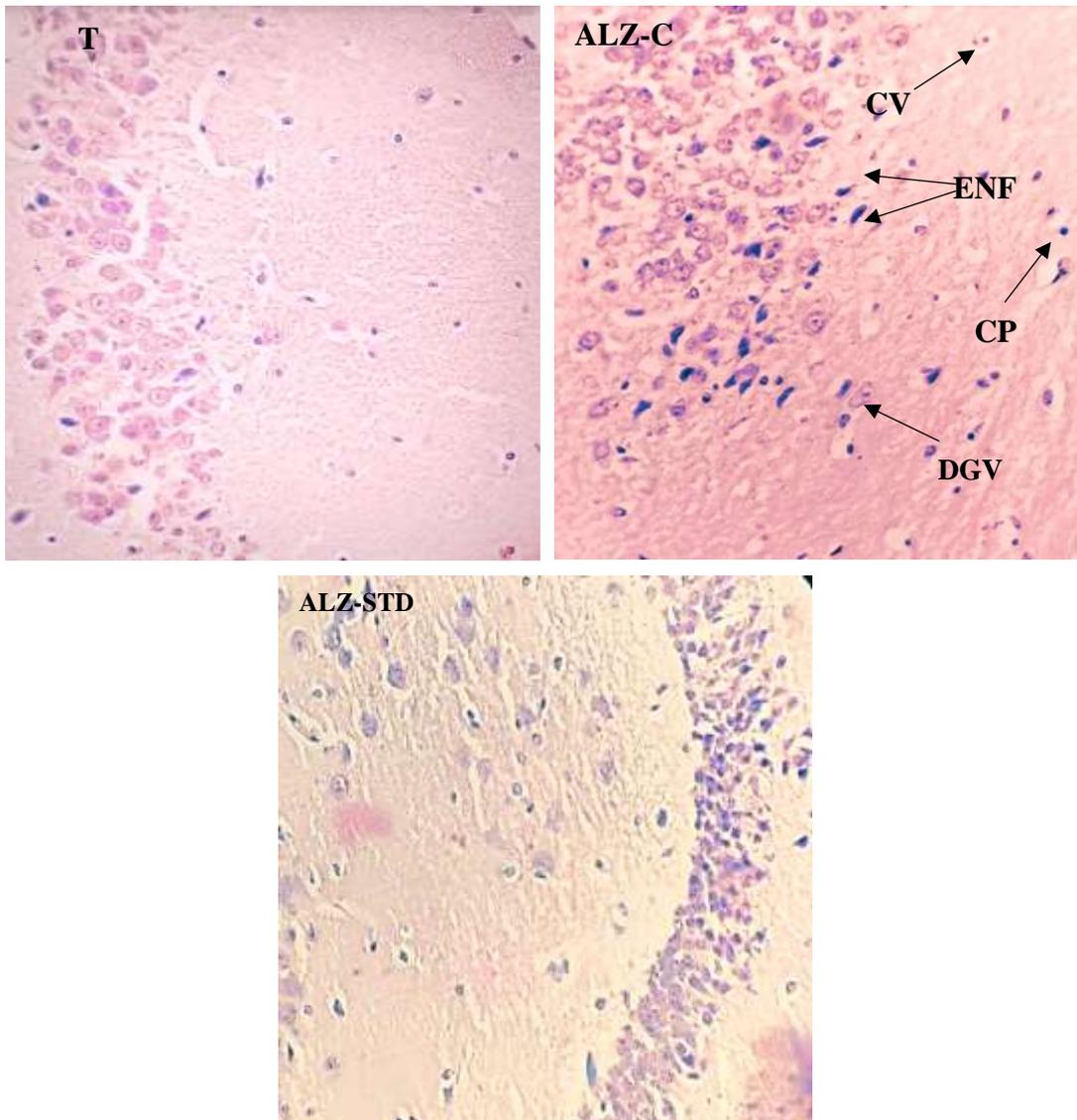
#### II.4. Etude histologique du tissu cérébral

L'étude histologique effectuée au niveau de l'hippocampe a révélé chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ-C) une nette présence de perte neuronale et des enchevêtrements neurofibrillaires (ENF) ont été clairement visibles en particulier au niveau de l'hippocampe, L'apparition des corps de dégénérescence granulo vacuolaire survenue dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe et des cellules pycnotiques ont été également observée. En revanche, l'histoarchitecture de la section cérébrale a été intacte chez le groupe témoin (T). Cependant, ces altérations ont été minimisées chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 100mg/kg (Alz-END100). Alors qu'un aspect régulier avec des lésions nettement modérées comparativement au modèle Alzheimer (ALZ-C) a été constaté chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 200mg/kg (ALZ-END200) (**Fig.36**).



**Figure 36** : Photomicrographie de l'hippocampe coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40) chez le groupe témoin (T), le groupe contrôle du modèle Alzheimer (ALZ-C) et groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (*P. dactylifera*) à 50, 100 et 200mg/kg (ALZ-END50, ALZ-END100, ALZ-END200 respectivement). ENF : enchevêtrements neurofibrillaires. DG : dégénérescence granulo vacuolaire. CP : cellule pycnotique. CV : cellule vacuolée.

L'étude histologique effectuée au niveau de l'hippocampe a révélé chez le groupe modèle Alzheimer traité avec le Donepezil à 1mg/kg (ALZ-STD) une quasi absence des cellules apoptotiques, par contre, les dégénérescences neurofibrillaires et granulovacuolaires étaient persistantes avec un caractère modéré comparativement au groupe modèle Alzheimer (ALZ-C) (Fig.37).



**Figure 3** : Photomicrographie de l'hippocampe coloré à l'hématoxyline et à l'éosine (X40) chez le groupe témoin (T), le groupe contrôle du modèle Alzheimer (ALZ-C) et groupes modèles Alzheimer traités avec le donepezil à 1mg/kg (ALZ-STD). ENF : enchevêtrements neurofibrillaires. DG : dégénérescence granulovacuolaires. CP : cellule pycnotique. CV : cellule vacuolée.

La maladie d'Alzheimer(MA) est une maladie neurodégénérative qui affecte principalement la mémoire entraînant un dysfonctionnement des connexions entre les neurones (**Prince et al., 2015**). Lors de notre étude de la contribution à l'évaluation *in vivo* de l'activité neuroprotectrice de l'extrait de noyaux de dattes (*Phoenix dactylifera* L.), les résultats nous ont permis d'aboutir à plusieurs résolutions.

Le protocole expérimental réalisé a été divisée en deux parties, la première représente une période préventive, qui consiste à l'administration intra gastrique de noyaux de dattes, ainsi que le donepezil durant 45 jours, la seconde c'est l'exposition à la maladie d'Alzheimer par l'administration de la solution AlCl<sub>3</sub> combiné au D-galactose durant les 45jours suivants. Ce protocole a été décrit par **Feng et al. (2018) ; Xing et al. (2018)**. Plusieurs travaux ont suivi la même méthode avec différentes doses de l'AlCl<sub>3</sub> et le D-galactose (**Rebai et Djebli, 2008 ; Zerrouki al., 2016 ; Douichene et al., 2016**). De plus, l'aluminium est un agent neurotoxique, pourrait induire un dysfonctionnement cholinergique dans le SNC, la génération de radicaux libres et de neurotoxicité au niveau cérébral (**Kaizer et al., 2008 ; Justin et al., 2016**).

L'administration par gavage gastrique de l'extrait éthanolique de noyaux (EN) de dattes à 50,100 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 (EN) est dépourvu d'effets toxiques à cette dose limite.

Les tests de comportement neurologique ont été réalisés afin d'évaluer les changements neurologiques des souris dus à l'exposition au AlCl<sub>3</sub>/D-gal, ainsi que le potentiel neuroprotecteur de l'extrait étudié pour améliorer ces altérations.

L'épreuve de l'activité locomotrice, reflètent l'anxiété des souris face à un environnement inconnu. Elle a révélé une hyperactivité chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ-C) exposé à l'Al et le groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 200mg/kg (ALZ-END200) comparativement au groupe témoin (T). **Debbache-Benaida et al. (2018)**, ont retrouvé des résultats en désaccord avec ceux de notre étude. Ils ont constaté que les souris exposées à l'AlCl<sub>3</sub>/D-gal non traiter n'ont pas développé de perturbation de l'activité locomotrice. Cette hyperactivité pourrait s'expliquer par une réduction significative de l'activité de certains interneurons Gabaergiques de l'hippocampe, ce qui met en évidence une altération de l'équilibre entre les composants excitateurs et inhibiteurs. **Palop et Mucke (2016)** ont rapporté que l'aluminium interfère avec la neurotransmission cholinergique, glutaminergique (**Platte et al., 1994**) et gammaaminobutyrique

**(Cordeiro et al., 2003).** Ceci confirme l'étude selon laquelle l'exposition à l'aluminium provoque des déficits moteurs et une dégénérescence des neurones moteurs **(Shaw et Petrik, 2009).**

Les résultats de l'activité locomotrice obtenus, après 45 jours de l'induction de la maladie, ont enregistré une hyperactivité chez les souris modèle Alzheimer (ALZ-C) par rapport au témoin(T). Tandis que les souris Alzheimer traitées avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 100mg/kg (ALZ-END) 100 ont apparu avoir pratiquement la même cadence comparée au témoin (T). Des constatations très rapprochées ont été observées au cours des travaux dirigés par **Pujari et al. (2014)** qui ont travaillé avec l'extrait éthanolique du fruit dattier de *P. dactylifera*. L'amélioration des performances locomotrices des souris Alzheimer après traitement a joué en faveur de la plante démontrant ainsi une activité nootropique

Les résultats de l'activité exploratrice (Essai de trous) mesurant la capacité d'exploration manifestée par les souris, ont démontré que le groupe modèle Alzheimer a manifesté une curiosité moins intense que le groupe témoin (T). Ces résultats s'accordent avec les travaux de **Zerrouki et al. (2017)**. Cependant, des résultats différents ont été indiqués par **Rebai et Djebli, (2008)**, qui ont noté que les souris modèles Alzheimer étaient plus exploratrices (curieuses et dynamiques) que les souris témoins. En revanche chez les modèles Alzheimer traités avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 100 et 200mg/kg (ALZ-END100 et ALZ-END200) les résultats ont enregistré une curiosité améliorée par rapport au groupe modèle Alzheimer (ALZ-C). Ceci suggère que l'aluminium induit des dommages aux niveaux du système nerveux.

Le Teste d'anxiété (compartiment noir et blanc) a indiqué que les souris modèle Alzheimer ont passé moins de temps dans le compartiment obscur (noir) comparé au groupe témoin (T). Ces résultats concordent avec les travaux de **Djebli et Zerrouki (2013) ; Douichene et al. (2016) ; Zerrouki et al, (2016)**. La peur des souris modèle Alzheimer et leurs séjours dans la chambre blanche seraient dues au stress oxydatif causé par la pénétration des radicaux libre dans les deux régions du cortex cérébral.

Concernant les teste d'anxiété du labyrinthe en croix surélevée, les souris model Alzheimer traiter avec le donepezil affiche une préférence pour le couloir protégé contrairement aux model ALZ. Ce qui est en désaccord avec les travaux de **Djebli et al, (2008) ; Rebai et al, (2008) et Zerrouki et al, (2016)**. Cependant le groupe Alzheimer traitées avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes ont séjourné dans le bras protégé avec un temps comparable à celui passé par le témoin (T), Lorsqu'une souris a le choix

entre un bras fermé et un bras ouvert, elle préfère l'endroit le plus rassurant, à savoir le bras fermé (**belzung, 2012**).

La neurotoxicité de l'aluminium est prouvée par son effet sur les troubles de comportement et l'anxiété, induisant ainsi une démence expérimentale sporadique de type Alzheimer (**Yang et al., 2014**). Plusieurs études ont mis en évidence la neurotoxicité du chlorure d'Aluminium sur le modèle Alzheimer (**Xu et al., 2006 ; Yang et al., 2013 ; Sumathi et al., 2014**).

Une fois les tests neurologiques effectués, les souris ont été anesthésié par inhalation du Diethyle éther, ensuite leurs cerveaux ont été prélevés. Les résultats ont montré une atrophie (réduction du volume) significative du cerveau chez le model Alzheimer non traiter (ALZ-C) et une perte de poids très significative chez le modèle Alzheimer traité avec l'extrait de noyaux de dattes à 100mg/kg (ALZ-END100) comparativement au témoin (T). Par contre un gain de la masse du cerveau a été observé chez le groupe modèle Alzheimer traité avec la référence (ALZ-STD) en comparaison avec le témoin (T) et le contrôle de la maladie (ALZ-C). Les premières atteintes sont situées dans le cortex cérébral, qui comporte un grand nombre de réseaux de neurones disposés en couches et en colonnes (**Hauw, 2019**)

L'examen microscopique de l'hippocampe par coloration H&E a révélé chez le groupe du modèle Alzheimer (Alz-C) des anomalies histopathologies marquées provoquées certainement par l'exposition à l'Aluminium combiné au D-gal. Ces altérations ont été caractérisées notamment par des cellules pycnotiques, des enchevêtrements neurofibrillaires et des dégénérescences granulovacuolaires. En revanche, l'histoarchitecture de la section cérébrale a été intacte chez le groupe témoin(T). Ces résultats ont été en corrélation avec ceux rapporté par de nombreuses études (**Tair et al., 2016 ; Xing et al., 2018 ; Chiroma et al., 2019 ; Zerrouki et al., 2021**). 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 cellules vacuolées, les dégénérescences granulovacuolaires ainsi que les noyaux pycnotiques. Ces résultats ont été en concordance avec ceux apportés par **Pujari et al., 2011**, qui ont observé d'importante atténuation des lésions neuronales chez le groupe Alzheimer traité avec l'extrait de dattes.

La dose de L'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 200mg/kg a présenté une neuroprotection et une activité nootropic contre les dommages neuronaux induits par l'AlCl<sub>3</sub>/D-Galactose. Le rôle neuroprotecteur pourrait probablement être attribué aux composés polyphénoliques tels que les flavonoïdes, les tanins et les acides phénoliques.

# **Conclusion et perspective**

Les plantes médicinales constituent des ressources précieuses et inestimables en raison de leurs contenances diversifiées en substances biologiquement actives pour la majorité des populations rurales et urbaines et représentent un moyen efficace par lequel les individus se soignent.

Ce présent travail contribue à l'évaluation *in vivo* de l'activité neuroprotectrices de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes de la variété DegLet Nour originaires de la région de Tolga d'Algérie.

Un test de toxicité réalisé au préalable de l'expérimentation a attesté la non toxicité de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 50, 100 et 200mg/kg, et ceci après l'absence de manifestation de nocivité en post-administration durant les 14 jours d'observation.

Notre protocole expérimental a été effectué en deux périodes distinctes ; la première consiste en l'administration par gavage gastrique de l'extrait éthanolique de noyaux de dattes (END) et le donépézil à 1mg/kg comme traitement de référence durant 45 jours. La seconde est caractérisée par l'exposition orale au tétrachlorure d'aluminium ( $AlCl_3$ ) à 100mg/kg combiné au D-galactose à 120mg/kg par injection intrapéritonéale durant 45 jours. Cette exposition sub-chronique a conduit un ensemble de perturbations neurocomportementales qui se manifeste par des effets anorexigènes, des perturbations importantes dans le comportement des modèles Alzheimer par rapport au témoin (T). Ceci est en faveur d'une implication directe de l' $AlCl_3$  sur les différents systèmes de transmissions neuronales impliqués dans la régulation du comportement.

Les troubles neurologiques observés chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ-C) se sont traduit par une perturbation du comportement et un trouble d'anxiété excessif comparativement au groupe témoins (T). Ces déficits peuvent se traduire par une accumulation de l'aluminium au niveau du cerveau.

En revanche, le comportement du groupe modèle Alzheimer traité avec l'extrait éthanolique de noyaux de dattes à 100 et 200mg/kg (ALZ-END100 et ALZ-END200) a indiqué un développement du sens de l'exploration et une régression de l'anxiété comparativement au groupe modèle Alzheimer (ALZ). Cet état est largement proche de celui manifesté par le groupe témoin (T). De plus, l'atténuation des lésions cérébrales a été assez évidente à l'histologie chez le groupe traité avec l'extrait END200. Parmi les hypothèses du mécanisme d'action de la neurothérapie qui pourraient être retenues, seraient la potentialité probable d'activation du système cholinergique et/ou leur capacité à piéger les radicaux libres, ce qui pourrait offrir une neuroprotection et une action notropique dans la prévention ou la prise en charge de l'Alzheimer.

D'après les résultats obtenus au cours de notre expérimentation *in vivo*, il serait envisageable d'attribuer un potentiel effet neuroprotecteur à l'extrait éthanolique de noyaux de dattes Algériennes (*P. dactylifera*) à 200mg/kg, qui est dépourvu de toute toxicité. Cette propriété pourrait être expliquée par plusieurs mécanismes d'action, tels que l'activité anticholinestérasique. Cela permettrait de conférer aux noyaux du fruit dattier une nouvelle activité préventive, en plus de l'antidiabétique, antiinflammatoire et antibactérienne, octroyées par diverses molécules bioactives dont ils sont composés.

Dans le futur, il serait intéressant d'apporter à cette présente étude *in vivo* considérée comme étape préliminaire, de nouvelles données précises sur le mécanisme d'action des molécules bioactives de notre produit naturel avec identification et isolation par HPLC des principes actifs concernés par l'effet neuroprotecteur. Une étude *in vitro* serait également intéressante à mener afin de déterminer le dosage de l'acétylcholine, des protéines tau et la beta amyloïdes, ainsi qu'un examen histochimique du tissu cérébral.

# **Références bibliographiques**

**Akeel, Hany, Alkhafaje, Zahraa, Altamimi, Zahraa, Oraibi, Amjad, Abdal Hassan, Aboalhassan, Abdulhamza, Hayder, Al-Zobaidy, Mohammed (2023).** Mémantine and its rôle in parkinsonism, seizure, depression, migraine headache, and Alzheimer's disease. *Pharmacia*. 70. 291-297.

**Akroum,S.,khalfalah.,laloui (2010).** Etude analytique et biologique des flavonoides naturele

**Alexander, G.C., Emerson, S., Kesselheim, A. S(2021).** Evaluation of aducanumab for Alzheimer disease : scientific evidence and regulatory review involving efficacy, safety, and futility. *JAMA* 325(17):1717-1718.

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

**Al-Farsi, M., Alasalvar, C., Morris, A., Baron, M., Shahidi, F (2005).** Comparison of antioxidant activity, anthocyanins, carotenoids, and phenolics of three native fresh and sundried date (*Phoenix dactylifera L.*) varieties grown in Oman. *J Agric Food Chem*. 53(19): 7592–7599.

**Alicia, S (2016).** Les maladies neurodégénératives : étude de peptides modelés, de tissus cérébraux et de liquides céphalorachidiens par (micro)spectroscopie infrarouge et Raman thèse de doctorat

**Alipour, G., Dashti, S (2014) ; Hosseinzadeh, H.** Examen des effets pharmacologiques de *Myrtus communis L.* et de ses constituants actifs. *Phytother*, 1125-1136.

**Al-Said, F.A., Opara, L.U., Al-Yahyai, R.A (2009)** Attributs de qualité physique, chimique et texturale des cultivars de grenade (*Punica granatum L.*) dans la région de la Méditerranée orientale en Turquie. *Afr J Biotechnologie*. 1294-1301

**Alzheimer's Disease Facts and Figures (2022)** *Alzheimers Dement* 18 (4) :700–789.

**Auten, R.L., Davis, J.M (2009)** Toxicité de l'oxygène et espèces réactives de l'oxygène : le diable est dans les détails. *Pédiatre*. 121-127.

**Bai, D.L., Tang, X.C., Lui, X.C., Huperzine, A (2000)**, un agent thérapeutique potentiel pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. *Curr. Méd. Chimique*.355-374

**Barré, L., Gourand, F., Levacher, V., Marsais, F (2007)**. Maladie d'Alzheimer: inhibiteur de l'acétylcholinestérase, nouveau concept de médicament, apport de l'imagerie TEP. *Médecine Nucléaire*, 490-492.

**Belguedj, M (2010)**. Préservation des espèces oasiennes et stratégie à mettre en œuvre.

**Belguedj, N (2014)**. Préparations alimentaires à base de dattes en Algérie : Description et diagrammes de fabrication. Constantine : (I.N.A.T.A.A.).

**Bellabaci, H (1988)**. Inventaire et étude des variétés du palmier dattier dans le Sud Est algérien.

**Benoit, M., Staccini, P., Brocker, P., Benhamidat, T., Bertogliati, C., Lechowski, L., Robert, P. H (2003)**. Symptômes comportementaux et psychologiques dans la maladie d'Alzheimer : résultats de l'étude REAL. *FR. La revue de médecine interne*, 24, 319s-324s.

**Benziouche S.E (2012)**. Analyse de la filière dattes en Algérie ; constats et perspectives de développement. Cas de la daïra de Tolga. Thèse Doctorat, ENSA El-Harrach Alger, 470 p  
**BERRIHA, S.** Recherche des métabolites bioactifs et l'étude de leurs propriétés antioxydant dans le sirop de dattes stocké (Doctoral dissertation, UNIVERSITE KASDI MERBAH OUARGLA).

**Bouguedoura, N., Bennaceur, M., Babahani, S., Benziouche, S.E (2015)**. Date palm status and perspective in Algeria. In : Al-Khayri JM, Jain SM, Jhanson DV, eds. *Date Palm Genetic Resources and Utilization. : Africa and the Americas*. Germany : Springer, pp. 125–168.

**Bouguedoura, N., Bennaceur, M., Benkhalifa, A (2010).** Acte du 3<sup>e</sup> séminaire du réseau AUFBIOVEG » Biotechnologie du Palmier dattier » Montpellier (France), 120p

**Boulal, Ahmed (2017).** Contribution à l'étude de la microflore des dattes conservées par des méthodes traditionnelles (Btana), et valorisation des dattes de faible valeur marchande.

**Boulekbache, L (2005).** Profil GC-MS des polyphénols d'une plante médicinale : Eucalyptus globulus. Thèse de Magister. Université de Bejaïa, 71p.

**Cheewakriengkrai, L., Gauthier, S (2013).** Une perspective sur 10 ans sur le donepezil. Avis d'expert. Pharmacother, 331-338

**Chételat, G., Arbizu, J., Barthel, H (2020).** Amyloid-PET and 18 F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. Lancet Neurol 19 :951–962

**Chniti, S (2015).** Optimisation de la bioproduction d'éthanol par valorisation des refus de l'industrie de conditionnement des dattes. Thèse de doctorat en chimie et ingénierie des procédés, Université de Rennes 1 France. Comparison of Metabolism of Donepezil in Rat, Mini-Pig and Human, Following Oral and Transdermal Administration, and in an In Vitro Model of Human Epidermis.

**Corey-Bloom, J., Anand, R., Veach, J (1998).** Randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychopharmacol.

**Cummings, J. L., Cole, G (2002).** Alzheimer disease. Jama, 287(18), 2335-2338.

**Curcumin Extraction, Isolation, Quantification and Its Application in Functional Foods (2024).** A Review With a Focus on Immune Enhancement Activities and COVID-19 - Scientific Figure on ResearchGate.

**D.S.A de Biskra (2014).** (Direction des Services Agricoles de la wilaya de Biskra). Rapport de statistique, 4p.

**Djebli, N., Zerrouki, K.H (2012).** « La neurotoxicité de l'aluminium, interaction maladie d'Alzheimer – contribution à un traitement par le curcumin (étude expérimentale chez la souris), étude neurologique, hématologique, toxicologique. »

**Djerbi, M (1994).** Précis de phéniculture. F.A.O. Du palmier dattier (Phoenix dactylifera. L). Institut Technique de Développement Agricole Rome, 192 p

**Dubois, B (2009).** Actualités de la maladie d'Alzheimer. In Annales pharmaceutiques françaises ; pp. 116-126.

**El BARNAOUI, O (2016).** Journal Algérien des Régions Arides (JARA). CRSTRA, 84.

**El nashar, R., El-Tantawy, Aliaa & Hassan, Saad (2012).** Potentiometric Membrane Sensors for the Selective Determination of mémantine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations. International journal of electrochemical science. 7. 16903-3.

**Espiard, E (2002).** Introduction à la transformation industrielle des fruits. Ed. Ed. Tech et Doc, Lavoisier, 147-149-150-151 p.

**FAO (2010).** FAOSTAT. Food and Agriculture Organisation

**Ferreri., Agbokou., Gauthier (2007).** Effets cardio-vasculaires des inhibiteurs du cholinestérase dans la maladie d'Alzheimer. Revue Neurologique ; pp. 968-974

**Fratiglioni, L., De Ronchi, D., Aguero-Torres, H., Worldwide (1999).** Prevalence and incidence of dementia. Drugs Aging–375.

**Fu., LM., Li., JT (2009).** Une revue systématique des herbes chinoises uniques pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Complément basé sur des preuves. Alternant. Méd.

**Gallarda, T., Lôo, H (2004).** Mémantine (Ebixa®) : une nouvelle stratégie thérapeutique dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer. L'Encéphale, 69-79.

**Gescher, A (2004).** Polyphenolic phytochemicals versus non-steroidal anti-inflammatory drugs which is better cancer chemopreventive agents. Journal of Chemotherapy, 3-6 p

**Ghorbani, A., Esmailizadeh, M (2017).** Propriétés pharmacologiques de Salvia officinalis et de ses composants. Revue de médecine traditionnelle et complémentaire ; pp.433-440.

**González, A., Calfío, C., Churruca, M., Maccioni, R.B (2022)** .Alzheimers Res Ther ;pp.56.

**Hamid, R. R., Arastoo, M., Seyed, N.O (2012)**. Un examen complet des propriétés de *Punica granatum* (grenade) dans les recherches en biologie toxicologique, pharmacologique, cellulaire et moléculaire. Iran J Pharm : 385–400

**Harrak, H., Boujnah, M (2012)**. Valorisation technologique des dattes au Maroc. Edition INRA. 14-157.

**Harrak, H., Boujnah, M (2012)**. Valorisation technologique des dattes au Maroc. Ed INRA, 14-157 p.

**Hayder, N., Abdelwahed, A., Kilani, S., Ben Ammar, R., Mahmoud, A., Ghedira, K., Chekir-Ghedira, L (2004)**. L. Activité anti-génotoxique et anti-radicalaire des extraits de *Myrtus communis* (tunisien), 89-95.

**Hayder, N., Skandrani, M., Kilani, S., Bouhlel, I., Abdelwahed, A., Ben Ammar, R., Mahmoud, A., Ghedira, K., Chekir-Ghedira, L (2008)**. Activité antimutagène de *Myrtus communis* L., à l'aide du test des microsomes de Salmonella. S. Afr. J. Bot, 121-125.

**Hersi, M., Irvine, B., Gupta, P., Gomes, J., Birkett, N., & Krewski, D (2017)**. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease : A systematic review of the evidence. Neurotoxicology, 143-187.

**Holtzman, D. M., Mandelkow, E., Selkoe, D. J (2012)**. **Alzheimer disease in 2020**. Cold Spring Harbor perspectives in médecine, 2(11).

**Imene, B., Dehiba, H (2016)** .Contribution à l'évaluation de l'activité antidiabétique des dattes Algériennes (*Phoenix dactylifera* L.) -Etude in vivo.

**Iriti, Marcello, Vitalini, Sara, Fico, Gelsomina, Faoro, Franco (2010).** Neuroprotective Herbs and Foods from Different Traditional Medicines and Diets. *Molecules* (Basel, Switzerland). 3517-55.

**Jack, CR. Jr., Albert, M.S, Knopman, D.S (2011).** Introduction to the revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease : National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroups. *Alzheimers Dement* 7 (3) :257–262.

**Juhaimi, F. A., Ghafoor, K., Özcan, M. M (2012).** Physical and chemical properties, antioxidant activity, total phenol and mineral profile of seeds of seven different date fruit (*Phoenix dactylifera L.*) varieties. *International journal of food sciences and nutrition*, 84-89.

**Kessouri, N., Kebsa, W. E (2020).** Recherche sur les effets pharmacologiques de la plante *Myrtus communis L.* et de ses constituants actifs (Doctoral dissertation, Université de Jijel).

**Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS (2022).** Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* (NY) ;575–590.

**Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M (2018).** Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, 25(1), 59-70.

**Laouni, S. E (2014).** Etude phytochimiques et activité biologique d'extrait de des feuilles de *Phoenix dactylifera L* dans la région du Sud d'Algérie (la région d'Oued Souf) (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider Biskra).

**Lapre, E (2010).** Maladie d'Alzheimer et thérapies non médicamenteuses : évaluation de la stimulation cognitive et de l'activité physique sur le fonctionnement exécutif (Doctoral

**Lechab. F (2010).** Extraction et caractérisation physico-chimique et biologique de la matière grasse du noyau des dattes : essai d'incorporation dans une crème cosmétique de soin. Thèse de Magister, Dép de Technologie alimentaire, Univ Boumerdès

**Lecheb, F., Benamara, S., Gougam, H (2020).** Enhancement of the antioxidant activity of a by-product (*Phoenix dactylifera L.*) from the Agri-food industry, *Algerian J. Env. Sc. Technology*, 1388-1395.

**OMS (2022).** Maximiser le potentiel des médecines traditionnelles grâce à la science et à la technologie modernes, Communiqué de presse Genève.

**McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H (2011).** The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer* :263–269.

**Migliore, J., Baumel, A., Juin, M., Médail (2012).** Des rives méditerranéennes aux montagnes du Sahara central : principales connaissances phylogéographiques du genre *Myrtus*. *J. Biogéogr.*942-956.

**Mourgues, C., Rachez, C., Auclair, C., Gerbaud, L., Vlaemynck, C., Jalenques, I., & Bohatier, J (2012).** Maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés 208-216.

**Munier, P (1973).** Le Palmier dattier. Techniques agricoles et productions tropicales. XXIV, Ed. Maisonneuve et La rose. Paris. 221 pages.

**Nesrine, H (2007)** .Nat Rev Drug Contribution à l'étude qualitative des produits de la datte dans la région de Biskra.

**Noui, Y. M (2016).** Fabrication et caractérisation des produits alimentaires élaborés à base de dattes (*Phoenix dactylifera L.*). Thèse de doctorat en technologie alimentaire, Université de EL'Hadj Lakhdar Batna.

**Nowak, A., Kojder, K., Zielonka-Brzezicka, J., Wróbel, J., Bosiacki, M., Fabiańska, M., ... & Klimowicz, A (2021).** The use of Ginkgo biloba L. as a neuroprotective agent in the Alzheimer's disease. *Frontiers in pharmacology*, 77-50-34.

**Onor, M. L., Trevisiol, M., Aguglia, E (2007).** Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease : an update. *Clinical interventions in aging*, 17-32.

**Oucif khaled, M. T (2017).** Mise en valeur des dérivés de dattes de la région d'Oued Souf pour la production de bioéthanol. Université Kasdi Merbah Ouargla.

**Peyron, G (2000).** Cultiver le palmier dattier : Guide illustré de formation. 1ème édition, Gridao, France. 109p

**Piau, A., Nourhashemi, F., Vellas, B (2009).** Iatrogénie et maladie d'Alzheimer - La Revue de Médecine Interne ;302-306.

**Pohanka, M (2014).** Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase rencontrent l'immunité. *Int. J. Mol. Sci*, 9809-9825

**Pomara, N., Peskind, S.G., McDonald, S (2004).** Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease : A randomized controlled trial. *Neurobiol.*

**Prucksunand, C., Indrasukhsri, B., Leethochawalit, M., Hungspreugs, K (2001).** Essai clinique de phase II sur l'effet du curcuma long (*Curcuma longa* Linn.) sur la cicatrisation de l'ulcère gastroduodéal. *Journal d'Asie du Sud-Est de médecine tropicale Santé publique* : 208-215

**Puri, A., Sahai, R., Singh, K .L, Saxena, R. P., Tandon, J.S., Saxena, K. C (2000).** Immunostimulant activity of dry fruits and plant materials used in Indian traditional medical system for mothers after child birth and invalids. *Journal Ethnopharmacol*, 89-92 p.

**Racha, G. H. E. Z. A. L (2023)** .Etude Phytochimiques de quelques variétés de dattes de la région d'El M'ghaiar.

**Ramón,S (1906)** .The structure and connexions of neurons. Nobel Lecture, dissertation, Bordeaux 2).

**Rathee, P., Chaudhary, H., Rathee, S., Rathee, D (2008).** PHCOG REV. Review article natural memory boosters. *Pharm. Rev*,249–256.

**Rebai,O.,Djebli ,N (2008).** “Chronic Exposure to Aluminum Chloride in Mice : Exploratory Behaviors and Spatial Learning” *Advances in Biological Research* 2 : 2633.

**Regaz, M (2022).** La formation des prix dans la filière dattes en Algérie. Cas de la wilaya de Biskra (Doctoral dissertation).

**Ridakare ,R (1990)** Physiologie des arbres et arbustes en zone aride, John Libbey, Eurotext, 323-324-325-327 p.

**Rigaud, A. S (2001).** Symptômes de la maladie d'Alzheimer : point de vue du médecin. *Gérontologie et société*, 139-150.

**Rogers, S.L, Doody, R.S, Pratt, R.D (2000),** Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease : Final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* : 195–203.

**Joray,S., Ghika,J., Armin von Gunten, C., Büla, G., Gold, F., Assal (2005)** Saharienne. In: ITDAS/OADA Scientific Figure on ResearchGate.

**Singh-Manoux, A., Sabia, S (2020).** Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : approche parcours de vie. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 217-223.

**Sokindra,K., Maheshwari,K., Vijender,S (2009).** Effets protecteurs de l'extrait de graines de *Punica Granatum* contre le vieillissement et les troubles cognitifs induits par la scopolamine chez la souris. *Afr J Tradit Complement Altern Med* : 4956.

**Tariot, P.N., Farlow, M.R., Grossberg, G.T (2004).** Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil. A Randomized controlled trial : 317-24

**Thornhill, A.H., Salut, SYW., Külheim, C., Crisp (2015).** MD Interprétation de la distribution moderne des Myrtaceae à l'aide d'une phylogénie moléculaire datée. *Mol. Phylogène. Évol.* 29-43.

**Tirichine, H.S (2010).** Etude ethnobotanique, activité antioxydants et analyse photochimique de quelques cultivars de palmier dattier (*Phoenix dactylifera L.*) du Sud-Est Algérien. Mémoire du diplôme de Magister en biologie. Université d'ORAN Senia.106p.

**Touami chafika (2017).** Examen phytochimiques et pouvoir antimicrobien et anti radicalaire des extraits de nepeta amethystina(gouzia)de la region d'ain sefra (algerie)these de doctorat

**Tsvetkova., Dobrina., Ivanova., Stefk., Obreshkova., Danka., Petkova., Valentina., Atanasov., Petar., Yordanova-Laleva., Pavlina & Pashev., Aleksandar., Valentina, B., Petkova (2020).**Methods for analysis of galantamine hydrobromide. World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. 9. 1-19.

**Vasconcelos, T.,Proença, CEB., Ahmad, B., Aguilar, DS., Aguilar, R., Amorim, BS., Campbell, K., Costa, IR., Carvalho, PS., Faria, J., coll (2017).** Phylogénie, calibrage, biogéographie et modèles de diversification des Myrteae : meilleure compréhension de la tribu la plus riche en espèces de Myrtaceae. *Mol. Phylogène. Évol.* 113-137

**Vidal, R. L., Matus, S., Bargsted, L., & Hetz, C (2014).** Targeting autophagy in neurodégénérative diseases. Trends in pharmacological sciences, 583-591.

**Xing, Z., He, Z., Wang, S., Yan, Y., Zhu, H., Gao, Y., Zhao, Y., Zhang, L (2018).**

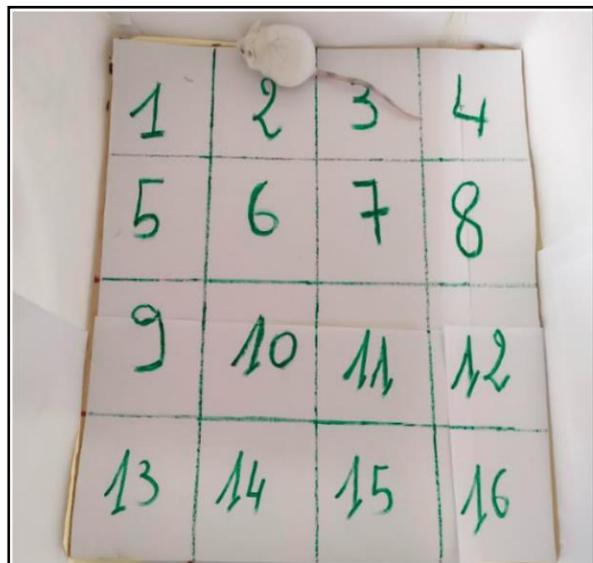
Ameliorative effects and possible molecular mechanisms of action of fibrauretin from *Fibraurea recisa* Pierre on Dgalactose/AlCl<sub>3</sub>-mediated Alzheimer's disease. RSC Advances. 8(55): 31646-31657.

**Yahiaoui, K., Bouchenak, O., Arab, K., Benchabane A (2021).** Évolution de la fraction lipidique et protéique au cours de maturation de la datte Deglet-Nour. Revue Nature et Technologie, 65-71.

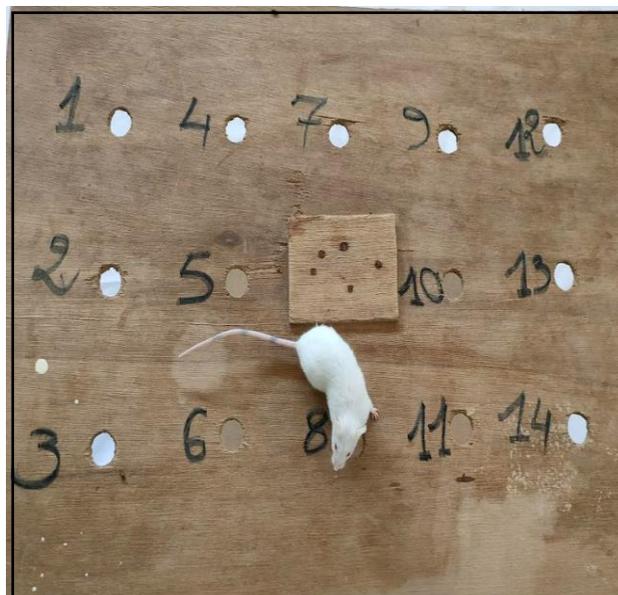
**Zerrouki, K., Djebli, N., Gadouche, L., Erdogan Orhan, I., SezerSenol Deniz, F., Aslan Erdem, S (2021).** Protective Effect of Boswellic Resin Against Memory Loss and Alzheimer's Induced by Aluminum Tetrachloride and D-Galactose (Experimental study in Mice). *Phytothérapie.* 19 (5-6) : 306-315.

# **Annexes**

**Annexe 01 : Photos des tests de comportement neurologique**



**Activité locomotrice.**



**Test de curiosité**



**Double compartiment noir/blanc.**



**Labyrinthe en croix surélevée**

**Annexe 02**

**Test de l'activité locomotrice** : Moyenne de 5min par quatre phase de l'activité locomotrice après le traitement.

	Ph1	Ph2	Ph3	Ph4
T	34,24±7	21,4±7	16,5± 3	13,5±5
ALZ-C	33±5	24±5	24±4	21±1
ALZ-END50	27±7	25±4	18±6	19±2
ALZ-END100	40±5	32±0	25±9	17±6
ALZ-END200	33±4	27±9	25±1	24±1
ALZ-STD	33±8	24±7	26±7	18±6

**Annexe 03**

**Test de curiosité (Essai de trous)** : Moyenne de 5min par trois phase du test de curiosité après le traitement.

	Ph1	Ph2	Ph3
T	26±6	13±2	12±1
ALZ-C	28±6	9±2	7±3
ALZ-END50	30±5	5±1	4±2
ALZ-END100	18±5	14±5	10±1
ALZ-END200	30±3	12±2	9±3
ALZ-STD	26±8	10±3	6±1

**Annexe 04**

**Tests de l'anxiété (Compartiment noir/blanc)** : Moyenne de 5min par quatre phase du test de compartiment noir/blanc après le traitement.

	Ph1	Ph2	Ph3	Ph4
T	134±43	79±43	67±14	29±15
ALZ-C	153±21	122±6	146±14	162±28
ALZ-END50	163±30	129±23	107±11	81±25
ALZ-END100	133±6	73±8	40±34	18±3
ALZ-END200	140±18	122±40	74±14	25±4
ALZ-STD	141±22	99±38	68±13	23±2

**Annexe 05**

**Tests de l'anxiété (Labyrinthe en croix surélevée) :** Moyenne de 5min par quatre phase du test de labyrinthe en croix surélevée après le traitement.

	Ph1	Ph2	Ph3	Ph4
T	193±26	247±27	267±19	275±15
ALZ-C	150±21	225±33	212±39	265±18
ALZ-END50	152±40	183±38	184±33	245±42
ALZ-END100	150±4	153±30	155±9	200±24
ALZ-END200	184±7	223±33	274±18	244±21
ALZ-STD	185±37	214±35	247±60	292±8

**Annexe 06 : Examen macroscopique et mesure du poids corporel**

	Poids du cerveau en mg
T	436±18
ALZ-C	429±14
ALZ-END50	432±21
ALZ-END100	404±14
ALZ-END200	436±11
ALZ-STD	478±8



**Annexe 07 : les étapes de l'étude histologique (coloration H/E)**



Déshydratation, Substitution, Imprégnation



Inclusion/Enrobage



Microtomie



Déparaffinage et Réhydratation



Coloration par hématoxyline de Harris/éosine