

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

BELGHIT Chams El Assyl

BENBEDRA Atiqua

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Pharmacotoxicologie

THÈME

**Effet neuroprotecteur de l'extrait
éthanolique des graines d'*Apium
graveolens* L. sur la maladie d'Alzheimer
-étude expérimentale chez la souris NMRI-**

Soutenu le 21/06/2026

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente	<i>Mme Bahloul Halima Aurass</i>	MCA	U. Mostaganem
Examinatrice	<i>Mme Bechelaghem Nadia</i>	MCA	ESA. Mostaganem
Encadrante	Mme Douichene Salima	MCA	U. Mostaganem
Co-encadrante	Mme Terbeche Manel	Doctorante	U. Mostaganem

Année universitaire 2025/2026

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu Tout-Puissant, pour nous avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail. Sans Sa volonté, rien de tout cela n'aurait été possible.

Nous exprimons nos reconnaissances à madame Bahloul Halima Aurass qui a eu l'amabilité et fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Nous exprimons notre profonde gratitude et nos plus vifs remerciements à madame Bechelaghem Nadia qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être examinatrice de ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadrante, Mme Douichene Salima, pour son accompagnement, ses précieux conseils et son soutien constant tout au long de la réalisation de ce projet de fin d'études. Son expertise scientifique, sa rigueur et son engagement ont grandement contribué à la qualité de ce travail.

Nous adressons également nos sincères remerciements à notre co-encadrante, Mme Terbeche Manel pour son aide précieuse, ses orientations pertinentes, ses encouragements et les connaissances qu'elle nous a transmises durant cette période. Ses remarques constructives et sa bienveillance ont été d'une grande importance dans l'aboutissement de ce projet.

Nous remercions sincèrement nos collègues Nourhen et Safia pour leur aide et leur contribution à l'aboutissement de ce travail , sans elles ce parcours aurait été bien plus difficile .

Dédicaces

À celui qui m'a appris mes premiers mots, avec lesquels j'exprime aujourd'hui toute ma gratitude. Ce que je suis aujourd'hui porte l'empreinte de ses sacrifices et de son amour sans limites, mon cher père.

À ma mère, dont l'affection dépasse les paroles et se révèle dans chacun de ses gestes, qui a toujours cru en moi sans jamais douter, et qui m'a soutenue d'une manière que les mots ne peuvent pas décrire ni lui rendre justice.

À travers ces pages, je rends hommage à leurs efforts, à leurs temps et à leurs vies consacrées à notre éducation et à notre bien-être, dans un choix guidé par Dieu, afin de préserver nos valeurs, et à la fois notre réussite. Aujourd'hui, je suis la preuve que le chemin que vous avez choisi a guidé le mien, et a su réunir les deux en dépit de tout jugement, et que ses années de sacrifice ont enfin fleuris.

*À mes sœurs, **Noujoud, Mayssem** et **Inaam**, mes plus précieuses au monde. Merci pour vos rires, votre soutien, votre énergie et votre amour, qui rendent ma vie plus belle chaque jour. Vous êtes une partie de mon cœur.*

À mon amie, bien avant qu'elle ne soit mon binôme, Atiq.
Celle qui a traversé les années à mes côtés, dont l'amitié a résisté au temps, aux épreuves et aux changements, et dont la présence a rendu ce parcours plus léger. Les mots peinent à traduire la valeur de ce que tu représentes pour moi.

BELGHIT Chams El Assyl

Dédicaces

Je dédie ce travail à ceux qui ont été à mes côtés et ont toujours cru en moi

*À ma chère maman **Khadidja SAIDI***

Mon premier soutien, merci pour ton amour infini et ton attention. Malgré les difficultés de santé que tu as traversées, tu n'as jamais cessé de te battre et de travailler afin de m'offrir les meilleures conditions pour réussir.

*À mon cher papa **Omar BENBEDRA***

Pour ton soutien discret mais précieux. Tu es un refuge de paix et de sagesse. Merci d'avoir toujours été présent dans les moments les plus difficiles, d'avoir rendu mes journées plus faciles

*À mon cher frère **Alaedine***

Mon pilier après mon père, malgré la distance qui nous sépare tu as toujours su être présent par ton soutien et ta générosité sans limites. Merci pour tes sacrifices que tu as consentis et les efforts que tu as déployés afin de voir notre famille heureuse

*À mes chers sœurs **Serrine et Kheira***

pour leur patience et leur affection qui m'ont accompagnée dans les moments les plus difficiles comme dans les plus beaux. Merci d'avoir toujours été à mes côtés.

*À ma chère binôme **Chams El Assyl**.*

Celle qui porte parfaitement son nom, mon soleil qui a éclairé mon chemin et m'a permis de briller dans les moments les plus sombres. Merci d'être la personne que tu es et tous les moments que nous avons traversé ensemble.

*À ma chère cousine **Kawter***

qui aurait tant aimé partager cette expérience et célébrer cette réussite à mes côtés. Bien que la vie t'ait emportée trop tôt, ton souvenir continue d'accompagner chacun de mes pas. Je tenais à ce que ces pages gardent une trace de toi, comme mon cœur l'a toujours fait

BENBEDRA Atiq

Résumé

Le chlorure d'aluminium (AlCl_3) est reconnu pour ses effets neurotoxiques, notamment par l'induction du stress oxydatif, de l'inflammation neuronale et des troubles cognitifs. Dans ce contexte, les plantes médicinales riches en composés antioxydants suscitent un intérêt croissant pour la prévention des maladies neurodégénératives. Parmi elles, *Apium graveolens* L. (céleri) est une source importante de flavonoïdes, de polyphénols et d'huiles essentielles aux propriétés neuroprotectrices. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet protecteur et thérapeutique de l'extrait de graines d'*A. graveolens* contre la neurotoxicité induite par AlCl_3 dans un modèle expérimental de type Alzheimer chez la souris NMRI. Les animaux ont été soumis à une intoxication chronique par AlCl_3 , associé au D-galactose, et traités par l'extrait de graines de céleri administré par voie orale. Les résultats ont révélé l'apparition de troubles neurologiques caractérisés par des déficits de la mémoire, de l'apprentissage et des altérations comportementales chez les animaux intoxiqués. Les analyses histologiques ont mis en évidence des lésions cérébrales affectant notamment le cortex et l'hippocampe. En revanche, les groupes traités par l'extrait de graines d'*A. graveolens* ont présenté une atténuation significative des altérations comportementales et histopathologiques, traduisant un effet neuroprotecteur contre la neurodégénérescence induite. Ces résultats suggèrent que les graines d'*A. graveolens*, grâce à leur richesse en composés bioactifs antioxydants, constituent une source prometteuse d'agents neuroprotecteurs pouvant contribuer à la prévention et à l'atténuation des troubles neurodégénératifs. Des études complémentaires sont toutefois nécessaires afin de mieux comprendre leurs mécanismes d'action et de confirmer leur potentiel thérapeutique.

Mots-clés : *Apium graveolens* L. ; chlorure d'aluminium (AlCl_3) ; neurotoxicité ; maladie d'Alzheimer ; neuroprotection ; stress oxydatif ; D-galactose ; mémoire ; histopathologie cérébrale ; souris NMRI.

Abstract

Aluminum chloride (AlCl_3) is recognized for its neurotoxic effects, particularly through the induction of oxidative stress, neuronal inflammation, and cognitive impairment. In this context, medicinal plants rich in antioxidant compounds have attracted increasing interest for the prevention of neurodegenerative diseases. Among them, *Apium graveolens* L. (celery) is an important source of flavonoids, polyphenols, and essential oils with neuroprotective properties. The aim of this study was to evaluate the protective and therapeutic effects of *A. graveolens* seed extract against AlCl_3 -induced neurotoxicity in an Alzheimer's disease-like experimental model in NMRI mice. The animals were subjected to chronic intoxication with AlCl_3 combined with D-galactose and were treated orally with celery seed extract. The results revealed the occurrence of neurological disorders characterized by memory deficits, learning impairment, and behavioral alterations in intoxicated animals. Histological analyses demonstrated brain lesions affecting particularly the cerebral cortex and hippocampus. In contrast, the groups treated with *A. graveolens* seed extract showed a significant attenuation of behavioral and histopathological alterations, indicating a neuroprotective effect against induced neurodegeneration. These findings suggest that *A. graveolens* seeds, owing to their richness in antioxidant bioactive compounds, represent a promising source of neuroprotective agents that may contribute to the prevention and attenuation of neurodegenerative disorders. Further studies are required to better understand their mechanisms of action and to confirm their therapeutic potential.

Keywords: *Apium graveolens* L.; aluminum chloride (AlCl_3); neurotoxicity; Alzheimer's disease; neuroprotection; oxidative stress; D-galactose; memory; brain histopathology; NMRI mice.

الملخص

يُعرف كلوريد الألومنيوم بتأثيراته السامة على الجهاز العصبي، حيث يساهم في إحداث الإجهاد التأكسدي والالتهاب العصبي واضطرابات الذاكرة والتعلم. وفي هذا الإطار، يزداد الاهتمام بالنباتات الطبية الغنية بالمركبات الطبيعية المضادة للأكسدة لما لها من دور محتمل في الوقاية من الأمراض التنكسية العصبية. ويُعد الكرفس من النباتات المعروفة بغناها هدفت هذه الدراسة إلى تقييم التأثير الوقائي والعلاجي. بالمركبات الحيوية الفعالة ذات الخصائص الواقية للأعصاب لمستخلص بذور الكرفس ضد السمية العصبية الناتجة عن التعرض لكلوريد الألومنيوم في نموذج تجريبي يحاكي مرض ألزهايمر لدى الفئران. وقد خضعت الحيوانات لتسمم مزمن بكلوريد الألومنيوم مصحوباً بدي-غالاكتوز، ثم عولجت فمويًا أظهرت النتائج حدوث اضطرابات عصبية لدى الحيوانات المعرضة للتسمم، تمثلت في ضعف بمستخلص بذور الكرفس الذاكرة والتعلم وظهور تغيرات سلوكية ملحوظة. كما بينت الفحوصات النسيجية وجود أضرار على مستوى أنسجة الدماغ، خاصة في القشرة المخية ومنطقة الحُصين. وفي المقابل، أظهرت الحيوانات المعالجة بمستخلص بذور الكرفس تحسناً واضحاً في المؤشرات السلوكية والنسيجية، مما يدل على امتلاكه تأثيراً واقياً ضد التنكس العصبي تشير هذه النتائج إلى أن بذور الكرفس تمثل مصدراً واعداً لمركبات طبيعية ذات خصائص واقية للأعصاب، وقد تساهم في الحد من الاضطرابات العصبية التنكسية والتخفيف من آثارها. ومع ذلك، تبقى الحاجة قائمة إلى إجراء دراسات إضافية لفهم آليات عملها بشكل أعمق وتأكيد فعاليتها العلاجية.

الكلمات المفتاحية: الكرفس؛ كلوريد الألومنيوم؛ السمية العصبية؛ مرض ألزهايمر؛ الحماية العصبية؛ الإجهاد التأكسدي؛ دي-غالاكتوز؛ الذاكرة؛ التغيرات النسيجية الدماغية؛ الفئران

Table de matières :

« INTRODUCTION GENERALE »	1
Chapitre 1 : Maladie neurodégénérative « Alzheimer »	4
1- Introduction :	5
2- Épidémiologie et prévalence :	6
3- Facteurs de risque :	8
4- Physiopathologie.....	11
5- Symptômes :	14
5.1. Troubles de mémoire :	14
5.2. Troubles du langage et de la compréhension (Aphasie)	16
5.3. Troubles de la reconnaissance (Agnosie) :	16
5.4. Symptômes neuropsychiatriques	16
5.5. Les métabolites secondaires :	17
6- Corrélations anatomo-cliniques : lobes cérébraux atteints dans la maladie d'Alzheimer :	20
6.1. Lobe temporal	20
6.2. Lobe frontal :	20
6.3. Lobe pariétal :	20
6.4. Lobe occipital :	21
6.5. Tableau récapitulatif des corrélations anatomo-cliniques.....	21
7- Les stades de la maladie d'Alzheimer :	23
8- Conclusion du Chapitre 1 :	27
Chapitre 2 : « Traitements de la maladie d'Alzheimer ».....	28
1- Traitements symptomatiques :	30
1.1. Inhibiteurs de la cholinestérase :	30
1.2. Antagoniste du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) : la mémantine :	33
1.3. Les effets indésirables des traitements symptomatiques	33
2. Traitements polyphénoliques :	34
2.1. Classification des polyphénols	34
2.2. Polyphénols et neuroprotection :	35
3- Conclusion du Chapitre 2 :	39
« Chapitre 03 : La plante »	40
Introduction.....	41
1.1 .Classification botanique	42

2- Origines de la plante :	43
2.1 - Distribution géographique :.....	43
3. Composition phytochimique de la plante :.....	44
4- Substances actives :	45
5- Fonctions médicinales	46
5.1. Huiles essentielles :.....	47
6- Quelques activités thérapeutiques	47
7- Toxicité :	48
Partie 2 : Matériels et méthodes.....	51
1- Matériel et méthodes	51
1.1. Collecte et authentification.....	51
1.2. Séchage et broyage	51
1.3. Protocole d'extraction de l'extrait d' <i>Apium graveolens</i> (céleri)	52
2- Matériel animal	53
2.2. Intoxication et traitement.....	55
2.3. Répartition des lots	55
3. Les paramètres étudiés.....	56
4. Évaluation comportementale.....	57
4.1. Activité locomotrice.....	57
4.2. Test de curiosité	58
4.3. Anxiété/Curiosité (Labyrinthe en croix surélevée)	59
4.4. Test d'anxiété (compartiment noir/blanc).....	60
4.5. Test de Persolt (nage forcée).....	61
5. Tests de mémoire.....	62
5.1. Le labyrinthe radiaire à 8 bras	62
5.2. La piscine de Morris (Morris Water Maze).....	64
6. Sacrifice et analyse biologique.....	65
6.1. Étude histologique.....	65
7- Les résultats :	69
7.1 Solutions consommées :	70
7.2 Les paramètres comportementaux :.....	71
7.3 Test de labyrinthe radiaire à 8 bras :	77
7.4 La piscine de Morris :	79
8- Observation macroscopique cérébrale :	80
« DISCUSSION »	86

« Conclusion générale »	92
-------------------------------	----

Liste des abréviations :

- **A β** : Bêta-amyloïde
- **AChE** : Acétylcholinestérase
- **AD** : Alzheimer Disease (Maladie d'Alzheimer)
- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- **AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- **APOE** : Apolipoprotéine E
- **APP** : Protéine Précurseur de l'Amyloïde (Amyloid Precursor Protein)
- **ARIA** : Amyloid-Related Imaging Abnormalities
- **ATP** : Adénosine Triphosphate
- **BACE1** : Beta-Site APP Cleaving Enzyme 1 (β -sécrétase)
- **BChE** : Butyrylcholinestérase
- **BPSD** : Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia
- **ChAT** : Choline Acétyltransférase
- **COX-1** : Cyclooxygénase 1
- **COX-2** : Cyclooxygénase 2
- **GSK-3 β** : Glycogen Synthase Kinase 3 bêta
- **GWAS** : Genome-Wide Association Studies
- **IC50** : Concentration Inhibitrice 50 %
- **IL-1 β** : Interleukine 1 bêta
- **LDL** : Lipoprotéine de basse densité (Low Density Lipoprotein)
- **MA** : Maladie d'Alzheimer
- **MCI** : Mild Cognitive Impairment (Trouble Cognitif Léger)
- **MMSE** : Mini-Mental State Examination
- **NMDA** : N-Methyl-D-Aspartate
- **PSEN1** : Préséniline 1
- **PSEN2** : Préséniline 2
- **ROS** : Espèces Réactives de l'Oxygène (Reactive Oxygen Species)
- **SH-SY5Y** : Lignée cellulaire humaine de neuroblastome
- **TNF- α** : Tumor Necrosis Factor alpha
- **3xTg-AD** : Modèle murin transgénique triple de la maladie d'Alzheimer.

Liste des figures :

Figure 1 : Profil démographique des patients atteints d'Alzheimer de plus de 65 ans. (Statistics, 2024)	7
Figure 2: Structure ultrastructurale d'un neurone (soma, organites intracellulaires et prolongements neuronaux) (Ross, 2016).....	14
Figure 3: Les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer.....	15
Figure 4: Comparaison histopathologique entre un cerveau sain et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer (Association A. , 2023).....	19
Figure 5 : Schéma des lobes cérébraux avec les zones les plus touchées dans la maladie d'Alzheimer	22
Figure 6: la différence entre cerveau sain et à un stade avancé de la maladie d'Alzheimer (alz.org, 2023).	23
Figure 7: Les stades de progression des dégénérescences neurofibrillaires. (al. d. e., 1999)....	26
Figure 8: Inhibiteurs de la cholinestérase	30
Figure 9: une boîte Donépézil	31
Figure 10: rivastigmine Mylan 3 mg	32
Figure 11: Galantamine 8 mg.....	32
Figure 12: Rôle des polyphénols alimentaires (trans-resvératrol, apigénine) dans la prévention des maladies liées au vieillissement	34
Figure 13 : Acétylcholinestérase.....	37
Figure 14: Les récepteurs de NMDA.....	38
Figure 15: La plante de Apium graveolens	43
Figure 16: Cartographie comparative illustrant la répartition régionale d'Apium graveolens.....	44
Figure 17: Graines d'Apium graveolens récoltées, nettoyées et pulvérisées.	51
Figure 18: Dispositif expérimental (étuve et rotavapor).....	52
Figure 19: Filtration de l'extrait.	53
Figure 20: Photographie des souris utilisées dans l'étude expérimentale.	54
Figure 21: Test d'activité locomotrice.	57
Figure 22: Test de curiosité.....	59
Figure 23: Test d'anxiété en labyrinthe en croix surélevé.	60
Figure 24: Test d'anxiété en dispositif clair-obscur (compartiment noir/blanc).....	61
Figure 25: Test de nage forcée.....	62
Figure 26: Test du labyrinthe à 8 bras.....	63
Figure 27: Test de la piscine de Morris.	64
Figure 28: l'évolution pondérale des 4 lots pendant 11 semaines d'expérimentation.	70
Figure 29: Volume de solution consommée chez les souris intoxiquées par AlCl ₃ (100 mg/kg, voie orale) comparé aux témoins durant 11 semaines d'expérimentation.....	71
Figure 30: résultats de test de l'activité locomotrice chez les souris intoxiquées (ALZ) par le chlorure d'aluminium AlCl ₃ (100mg/Kg V.O) intoxiqué et traitées (ecd1) par les graines de celeri « apium graveolens » à une dose de (30 mg/ Kg par V.O)et ecd2.	72
Figure 31: resultats de test de curiosités chez les souris intoxiquées (ALZ) par le chlorure d'aluminium AlCl ₃ (100 mg/kg V.O) intoxiquées et traitées (ECD1) par les graines de céleri Apium graveolens à une dose de 30 mg/kg V.O et ECD2 à une dose de 60 mg/kg V.O, comparées aux témoins négatifs (T) durant 11 semaines.....	72

Figure 32: résultats du test du labyrinthe surélevé chez les souris intoxiquées (ALZ) par le chlorure d'aluminium $AlCl_3$ (100 mg/kg V.O) intoxiquées et traitées (ECD1) par les graines de céleri <i>Apium graveolens</i> à une dose de 30 mg/kg V.O et ECD2 à une dose de 60 mg/kg V.O, comparées aux témoins négatifs (T) durant 11 semaines.	73
Figure 33: résultats du test du labyrinthe surélevé (bras fermés) chez les souris intoxiquées (ALZ) par le chlorure d'aluminium $AlCl_3$ (100 mg/kg V.O) intoxiquées et traitées (ECD1) par les graines de céleri <i>Apium graveolens</i> à une dose de 30 mg/kg V.O et ECD2 à une dose de 60 mg/kg V.O, comparées aux témoins négatifs (T) durant 11 semaines.....	74
Figure 34: test de la piscine de Morris – de référence chez les souris intoxiquées (ALZ) par le chlorure d'aluminium $AlCl_3$ (100 mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (ECD1) par les graines de céleri <i>Apium graveolens</i> à une dose de 30 mg/kg V.O et ECD2 à une dose de 30 mg/kg V.O et ECD2 à une dose de 60 mg/kg V.O, comparées aux témoins négatifs (T) durant 11 semaines.....	79
Figure 35 : Cerveau d'une souris intoxiquée « ALZ »	81
Figure 36: Cerveau d'une souris intoxiquée traitée « ECD1 »	81
Figure 37: Cerveau d'une souris intoxiquée traitée « ECD2 »	81
Figure 38: Comparaison du poids cérébral entre les groupes expérimentaux	82
Figure 39: Comparaison le diamètre cérébral entre les groupes expérimentaux	82
Figure 40: coupe microscopique du tissu cérébrale chez un témoin.....	83
Figure 41: coupe microscopique du tissu cérébrale d'une souris intoxiquée	83
Figure 42: coupe microscopique du tissu cérébrale d'une souris intoxiquée traitée à dose 1 de graines de céleri « ECD1 »	84
Figure 43: coupe microscopique du tissu cérébrale d'une souris intoxiquée traitée à dose 2 de graines de céleri « ECD2 »	84

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Corrélations entre lobes cérébraux et symptômes dans la maladie d'Alzheimer.....	21
Tableau 2 : . Principales classes de polyphénols et exemples de sources alimentaires.....	35
Tableau 3 : Principaux composés phytochimiques d'Apium graveolens par famille chimique (al. M. e., 2022).....	44
Tableau 4 : résumé les principales fonctions médicinales et leurs mécanismes. (Makarova et al., 2022)	46
Tableau 5 : Le Tableau 1 résume la répartition des lots expérimentaux.....	56
Tableau 6 :Résultats du test de toxicité.....	60
Tableau 7 : Observation macroscopique cérébrale	80

« INTRODUCTION GENERALE »

« INTRODUCTION GENERALE »

La maladie d'Alzheimer (MA) représente l'une des principales causes de démence dans le monde et constitue un véritable défi de santé publique au XXI^e siècle. Décrite pour la première fois en 1906 par le neuropsychiatre allemand Alois Alzheimer chez sa patiente Auguste Deter, cette pathologie neurodégénérative progressive touche principalement les personnes âgées. Elle se caractérise par un déclin cognitif irréversible associant des troubles de la mémoire, du langage, des fonctions exécutives et des altérations comportementales, entraînant une perte progressive d'autonomie et une lourde charge pour les familles et les systèmes de santé. (Huang et Levin, 2025).

Sur le plan épidémiologique, la situation est alarmante. La MA représente 60 à 80 % des cas de démence chez les sujets âgés. Selon les projections les plus récentes, plus de 58 millions de personnes vivaient avec une démence en 2020, un chiffre qui pourrait atteindre 152 millions d'ici 2050 en raison du vieillissement démographique mondial. L'âge constitue le principal facteur de risque : la prévalence passe d'environ 5 % entre 65 et 74 ans à plus de 33 % après 85 ans. Les femmes sont plus touchées que les hommes, en partie du fait de leur plus grande longévité, mais également en raison de facteurs hormonaux et génétiques spécifiques. **(Lemoine, Verdier et Sastre , OMS, 2025)**

La physiopathologie de la MA est complexe et multifactorielle. Elle repose sur deux lésions neuropathologiques hallmark : les plaques amyloïdes extracellulaires formées par l'agrégation du peptide β -amyloïde ($A\beta$) et les dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales constituées de protéine Tau hyperphosphorylée. Ces anomalies protéiques s'accompagnent d'un déficit cholinergique marqué (dégénérescence des neurones du noyau basal de Meynert), d'un stress oxydatif chronique, d'une neuroinflammation soutenue par l'activation microgliale, d'une dysfonction mitochondriale et d'une excitotoxicité glutamatergique. L'ensemble de ces processus conduit à une perte synaptique et neuronale progressive, particulièrement au niveau de l'hippocampe et du cortex temporal, puis à une extension vers les régions frontales et pariétales. **(Buée et Blum ; Huang et Levin, 2025)**

Malgré des décennies de recherche, les traitements disponibles restent majoritairement symptomatiques. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) (donépézil, rivastigmine, galantamine) et la mémantine (antagoniste des récepteurs NMDA) procurent un bénéfice modeste et temporaire sur les fonctions cognitives, fonctionnelles et comportementales, sans modifier significativement la progression de la maladie. Les thérapies modificatrices de la maladie, notamment les anticorps monoclonaux anti- $A\beta$ (comme le lecanemab ou le donanemab), ont marqué une avancée historique en obtenant des autorisations de mise sur le

marché. Cependant, leur efficacité clinique reste limitée, leur coût très élevé et leurs effets indésirables (notamment les ARIA : amyloid-related imaging abnormalities) soulèvent encore de nombreuses questions. **(Cummings et al., 2026); (Autorité, 2025).**

Face à ces limites, la recherche s'oriente de plus en plus vers les stratégies multi-cibles issues des ressources naturelles. Les polyphénols et autres composés phytochimiques présentent l'avantage d'agir simultanément sur plusieurs voies pathologiques (stress oxydatif, inflammation, agrégation protéique, déficit cholinergique), tout en offrant généralement un meilleur profil de tolérance. Parmi les plantes médicinales prometteuses, *Apium graveolens* L. (céleri) occupe une place intéressante. Cette plante de la famille des Apiaceae, riche en flavonoïdes (apigénine, lutéoline, quercétine), acides phénoliques (acide chlorogénique) et phtalides (3-n-butylphtalide), a démontré dans des études récentes des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-amyloïdogéniques et inhibitrices de l'AChE **(Dirie et al., 2025) (Makarova et al., 2022) .**

La présente étude s'inscrit dans cette dynamique de valorisation des plantes médicinales. Elle vise à évaluer l'effet neuroprotecteur d'un extrait hydroéthanolique de graines d'*A. graveolens* dans un modèle murin d'Alzheimer induit par l'association chronique de chlorure d'aluminium (AlCl₃) et de D-galactose. À travers une approche intégrée combinant des tests comportementaux (activité locomotrice, labyrinthe en croix surélevée, compartiment noir/blanc, labyrinthe radial, piscine de Morris), des observations macroscopiques et une analyse histologique du tissu cérébral, ce travail cherche à démontrer le potentiel thérapeutique ou adjuvant du céleri dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

Ce travail s'articule autour de trois chapitres principaux : une revue sur la maladie d'Alzheimer, les traitements actuels et les approches naturelles ; une présentation détaillée d'*A. graveolens* L. et des méthodes expérimentales ; et enfin l'analyse des résultats obtenus. Il vise à contribuer à la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques accessibles et peu toxiques face à cette pathologie dévastatrice.

Chapitre 1 : Maladie neurodégénérative « Alzheimer »

1- Introduction :

La maladie d'Alzheimer (MA) représente un défi majeur de santé publique au XXI^e siècle, constituant la première cause de démence chez les personnes âgées. Décrite pour la première fois en 1906 par le neuropsychiatre allemand Alois Alzheimer chez sa patiente Auguste Deter, âgée de 51 ans, cette pathologie a longtemps été considérée comme une forme rare de démence présénile avant d'être reconnue comme l'étiologie principale du déclin cognitif chez les sujets âgés. (Alzheimer A., 1907)

La caractérisation initiale par Alzheimer associait déjà les deux lésions neuropathologiques fondamentales qui restent au cœur de la compréhension actuelle de la maladie : les plaques amyloïdes extracellulaires, constituées par l'agrégation du peptide β -amyloïde ($A\beta$), et les dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales, formées par l'accumulation de protéine Tau hyperphosphorylée (Huang et Levin, 2025). Cette double pathologie protéique définit le cadre nosologique de la maladie, bien que les mécanismes précis de leur interaction et de leur rôle causal dans la dégénérescence neuronale fassent encore l'objet de débats scientifiques.

Pendant près d'un siècle, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est resté essentiellement clinique, basé sur l'exclusion d'autres causes de démence et ne pouvant être confirmé de façon certaine qu'en post-mortem par l'examen neuropathologique. Cette situation a profondément évolué au cours des deux dernières décennies avec le développement de biomarqueurs spécifiques permettant d'identifier in vivo les pathologies amyloïde et tau, transformant la conception même de la maladie. Les critères diagnostiques révisés par l'Alzheimer's Association en 2024 définissent désormais la maladie d'Alzheimer comme une entité biologique, diagnostiquable sur la base de biomarqueurs indépendamment de la présence ou de l'absence de symptômes cliniques (Dubois et Epelbaum, 2025).

Parallèlement, le paysage thérapeutique a connu une révolution majeure avec l'émergence des premières thérapies dites « modificatrices de la maladie » (disease-modifying therapies). Après des décennies de recherche marquées par de nombreux échecs, des anticorps monoclonaux ciblant le peptide β -amyloïde ont obtenu des autorisations de mise sur le marché dans plusieurs pays, ouvrant une nouvelle ère dans la prise en charge pharmacologique de cette pathologie (Cummings et al, 2026)

Sur le plan pharmacologique, la compréhension des mécanismes neurochimiques impliqués dans la maladie d'Alzheimer a permis le développement de stratégies thérapeutiques symptomatiques, principalement basées sur la correction du déficit cholinergique et la

modulation de la neurotransmission glutamatergique. Ces approches, bien que ne modifiant pas l'évolution de la maladie, demeurent importantes dans la prise en charge des patients, en particulier aux stades modérés à sévères) (OMS, 2025).

L'objectif de ce travail est de fournir une synthèse exhaustive des connaissances actuelles sur la maladie d'Alzheimer dans une perspective pharmacologique. Après une présentation des données épidémiologiques et des facteurs de risque, nous détaillerons la physiopathologie complexe de la maladie, en insistant sur les cibles thérapeutiques potentielles. Les manifestations cliniques et les stades évolutifs seront ensuite décrits, avant d'analyser en profondeur les stratégies pharmacologiques disponibles et en développement, dans le contexte des nouvelles recommandations thérapeutiques.

2- Épidémiologie et prévalence :

La maladie d'Alzheimer constitue un problème de santé publique majeur dont l'ampleur ne cesse de croître avec le vieillissement démographique des populations. Selon les données les plus récentes, la prévalence mondiale de la maladie d'Alzheimer et des autres démences était estimée à plus de 58 millions de personnes en 2020, avec des projections alarmantes atteignant 152 millions de cas en 2050 (Cummings et al, 2026).

La maladie d'Alzheimer représente la cause la plus fréquente de démence, responsable de 60 à 80 % des cas chez les personnes âgées. En Amérique du Nord, on estime qu'environ 10 % des individus âgés de 65 ans et plus sont atteints de la maladie d'Alzheimer, cette proportion augmentant significativement avec l'âge : 5 % chez les 65-74 ans, 13 % chez les 75-84 ans, et 33 % chez les personnes de 85 ans et plus (OMS, 2025).

La répartition géographique de la maladie reflète à la fois les structures démographiques et les capacités diagnostiques des différents pays. La Chine est le pays le plus touché en termes de nombre absolu de cas, avec environ 17 millions de personnes vivant avec la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences, suivie par les États-Unis où plus de 6,5 millions d'Américains de 65 ans et plus étaient atteints en 2022. Les projections pour les États-Unis font état d'une augmentation à 12,7 millions de cas d'ici 2050. En Europe, le Royaume-Uni compte environ 850 000 cas de démence, chiffre qui devrait dépasser le million d'ici 2030. (Huang et Levin, 2025)

Chapitre 1 : Maladie neurodégénérative « Alzheimer »

L'incidence de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an, double approximativement tous les cinq ans après 65 ans. L'âge étant le principal facteur de risque, l'augmentation de l'espérance de vie observée dans la plupart des pays explique en grande partie la croissance de la prévalence. Dans les pays à revenu faible et intermédiaire, où le vieillissement de la population s'accélère, la charge de la maladie devrait augmenter de manière particulièrement rapide, alors que les systèmes de santé sont souvent moins bien préparés à faire face à cette épidémie silencieuse (Huang et Levin, 2025).

La mortalité associée à la maladie d'Alzheimer est considérable. Chez les personnes âgées de 70 ans, environ 61 % des individus atteints de démence d'Alzheimer décèdent avant d'atteindre 80 ans, contre seulement 30 % chez les personnes non atteintes. La maladie d'Alzheimer se classe parmi les premières causes de décès dans les pays développés, et son impact sur la mortalité est probablement sous-estimé, car elle est souvent considérée comme une cause associée plutôt que comme la cause principale de décès ((Cummings et al., 2026).

En termes d'impact socio-économique, la maladie d'Alzheimer représente un fardeau considérable. Les coûts directs et indirects associés à la prise en charge des patients (soins médicaux, hébergement en institution, perte de productivité des aidants) sont estimés à plusieurs centaines de milliards de dollars par an au niveau mondial. Aux États-Unis, les coûts totaux des soins pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et d'autres démences ont été évalués à 321 milliards de dollars en 2022 (**Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques, 2025**).

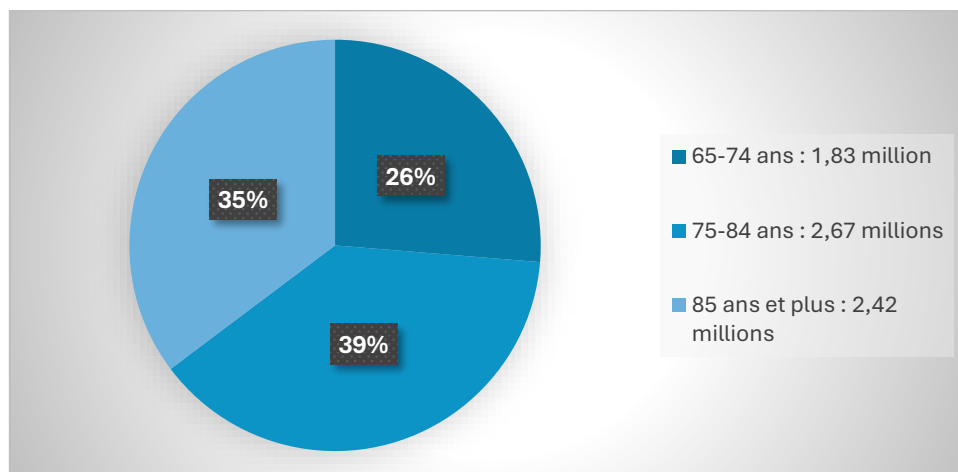


Figure 1 : Profil démographique des patients atteints d'Alzheimer de plus de 65 ans. (*Alzheimer's statistics*, 2024)

3- Facteurs de risque :

3.1. L'âge :

L'âge constitue le facteur de risque le plus important pour le développement de la maladie d'Alzheimer, à l'exception des formes monogéniques rares à début précoce. La prévalence de la maladie augmente de façon exponentielle avec l'avancée en âge, doublant approximativement tous les cinq ans après 65 ans. Cette relation âge-dépendance suggère que les mécanismes du vieillissement cellulaire, incluant le stress oxydatif, l'inflammation chronique et l'altération des mécanismes de réparation, participent à la pathogénèse de la maladie (OMS, 2025).

Bien que la maladie d'Alzheimer soit traditionnellement considérée comme une pathologie du sujet âgé, elle peut survenir avant 65 ans dans environ 5 à 10 % des cas, correspondant aux formes dites « précoces ». Ces formes sont souvent associées à une composante génétique plus marquée et peuvent présenter des caractéristiques cliniques distinctes, avec une atteinte plus fréquente des fonctions non mnésiques (OMS, 2025).

Le vieillissement s'accompagne de modifications cérébrales structurelles et fonctionnelles qui peuvent créer un terrain favorable à l'émergence des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. La diminution des capacités de dégradation et d'élimination des protéines, l'altération de la barrière hémato-encéphalique, et l'accumulation de dommages oxydatifs constituent autant de facteurs liés à l'âge qui peuvent favoriser l'agrégation du peptide β -amyloïde et de la protéine Tau (Huang et Levin, 2025).

3.2. Le sexe :

La maladie d'Alzheimer touche préférentiellement les femmes, qui représentent environ deux tiers des patients atteints. Cette différence de prévalence s'explique en partie par la plus grande longévité féminine, mais d'autres facteurs spécifiques semblent jouer un rôle important (OMS, 2025).

Les fluctuations hormonales liées à la ménopause et la chute des taux d'œstrogènes pourraient influencer le risque de développer la maladie. Les œstrogènes exercent des effets neuroprotecteurs, notamment en favorisant la plasticité synaptique, en modulant le métabolisme du précurseur de la protéine amyloïde (APP) et en réduisant l'inflammation. La diminution de leur concentration après la ménopause pourrait ainsi accélérer les processus pathologiques (Lemoine, Verdier et Sastre, OMS, 2025).

Des différences dans l'expression génétique, notamment concernant le gène de l'apolipoprotéine E (APOE), pourraient également moduler le risque différemment selon le sexe. Certaines études suggèrent que le génotype APOE $\epsilon 4$ confère un risque plus élevé chez les femmes que chez les hommes, en particulier dans la tranche d'âge 65-75 ans (**Lemoine, Verdier et Sastre, OMS, 2025**).

3.3. La génétique :

La génétique joue un rôle majeur dans la maladie d'Alzheimer, avec des formes monogéniques rares et des variants génétiques qui modulent le risque dans les formes sporadiques.

Formes monogéniques autosomiques dominantes : Environ 5 à 15 % des cas sont liés à des mutations génétiques spécifiques transmises sur un mode autosomique dominant, entraînant une maladie à début précoce, souvent avant 65 ans. Trois gènes sont impliqués : le gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (*APP*) sur le chromosome 21, le gène de la préséniline 1 (*PSEN1*) sur le chromosome 14, et le gène de la préséniline 2 (*PSEN2*) sur le chromosome 1. Les mutations de ces gènes augmentent la production du peptide A β 42, plus agrégable, et sont responsables de formes particulièrement précoces, parfois dès 30-40 ans pour les mutations de *PSEN1* ((**Cummings et al., 2026**).

Facteurs de risque :

Dans les formes sporadiques, le principal facteur de risque génétique identifié est le gène de l'apolipoprotéine E (*APOE*) sur le chromosome 19. Ce gène existe sous trois allèles principaux : $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$. L'allèle $\epsilon 4$ est associé à une augmentation significative du risque de développer la maladie d'Alzheimer, avec une relation dose-dépendante (les homozygotes $\epsilon 4/\epsilon 4$ présentant un risque plus élevé que les hétérozygotes). À l'inverse, l'allèle $\epsilon 2$ semble conférer un effet protecteur (OMS, 2025) . L'APOE joue un rôle important dans le métabolisme des lipides et la clairance du peptide β -amyloïde, expliquant son impact sur la pathogénèse.

Les tests génétiques pour l'APOE ne sont pas recommandés en pratique clinique de routine car ils ne permettent pas de prédire avec certitude la survenue de la maladie. D'autres variants génétiques, identifiés par des études d'association pangénomique (GWAS), ont été associés à un risque modeste, impliquant des gènes liés à l'inflammation, au métabolisme lipidique, ou à l'immunité innée (Hannequin et Campion, 2024).

3.4. Les pathologies associées :

De nombreuses pathologies et facteurs de risque vasculaire sont associés à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer, renforçant l'hypothèse d'une interaction entre les lésions neurodégénératives et vasculaires.

L'hypertension artérielle, en particulier lorsqu'elle est présente à la quarantaine, constitue un facteur de risque modifiable important. La prise en charge de l'hypertension, par des mesures hygiéno-diététiques et médicamenteuses, a été associée à une réduction du risque de déclin cognitif (SFN, 2025).

Le diabète de type 2, particulièrement lorsqu'il est mal équilibré, augmente également le risque. L'insulinorésistance, l'hypoglycémie, et les complications microvasculaires peuvent contribuer à la neurodégénérescence (SFN, 2025).

La dyslipidémie, en particulier un taux élevé de cholestérol LDL, est un autre facteur de risque modifiable. Des études suggèrent que l'utilisation de statines pourrait réduire le risque de démence, bien que les données ne soient pas univoques (SFN, 2025).

D'autres pathologies comme l'obésité, l'apnée du sommeil, les traumatismes crâniens répétés, et certains troubles psychiatriques (dépression) ont également été associés à une augmentation du risque de développer une maladie d'Alzheimer (Jack et al, 2024)

3.5. Les facteurs médicamenteux :

Certains médicaments peuvent influencer le risque de déclin cognitif ou la progression de la maladie d'Alzheimer. L'utilisation chronique de médicaments à propriétés anticholinergiques, particulièrement chez les personnes âgées, est associée à un risque accru de troubles cognitifs. Ces médicaments incluent certains antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques de première génération, antispasmodiques, et anticholinergiques utilisés pour l'incontinence urinaire (Société Française de neurologie : SFN, 2025).

Les benzodiazépines et les apparentés (« Z-drugs ») utilisés pour l'insomnie ou l'anxiété sont également associés à un risque accru de déclin cognitif chez les personnes âgées. Leur utilisation prolongée est déconseillée, en particulier chez les patients à risque ou déjà atteints de troubles cognitifs (Société Française de neurologie, 2025)

À l'inverse, certaines classes médicamenteuses ont été associées à une réduction potentielle du risque. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les statines, et certains antidiabétiques (metformine, glitazones) ont fait l'objet de recherches, mais les données ne permettent pas de recommander leur utilisation spécifique pour la prévention de la maladie d'Alzheimer (Cummings et al, 2026).

4- Physiopathologie

La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer est complexe et multifactorielle, impliquant des mécanismes moléculaires et cellulaires qui interagissent pour conduire à une perte neuronale progressive et à une altération des fonctions cognitives. Deux lésions neuropathologiques majeures définissent la maladie : les plaques amyloïdes extracellulaires et les dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales (Levin, 2025)

❖ **Hypothèse de la cascade amyloïde** : L'hypothèse de la cascade amyloïde, proposée initialement par Hardy et Higgins en 1992, reste le cadre conceptuel dominant pour comprendre la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer. Selon cette hypothèse, l'accumulation du peptide β -amyloïde ($A\beta$) est l'événement déclencheur de la cascade pathologique qui conduit à la formation des dégénérescences neurofibrillaires et à la neurodégénérescence ((Cummings et al., 2026).

Le peptide $A\beta$ est dérivé de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), une protéine transmembranaire dont la fonction physiologique n'est pas entièrement élucidée. L'APP est normalement clivée par l'enzyme α -sécrétase dans une voie non-amyloïdogène qui ne produit pas de peptide $A\beta$. Dans la voie amyloïdogène pathologique, l'APP est clivée séquentiellement par la β -sécrétase (BACE1) puis par le complexe γ -sécrétase (dont les présénilines sont les composantes catalytiques) pour générer des peptides $A\beta$ de différentes longueurs, principalement $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$. Le peptide $A\beta_{42}$, plus hydrophobe, a une plus grande tendance à s'agréger en oligomères et en fibrilles ((Cummings et al., 2026).

Les oligomères solubles d' $A\beta$ sont considérés comme les formes les plus toxiques, perturbant la plasticité synaptique, induisant un stress oxydatif et déclenchant une réponse inflammatoire. Leur accumulation conduit à la formation de plaques amyloïdes, qui représentent les formes agrégées insolubles de la protéine (Buée et Blum ; Huang et Levin, 2025).

L'argument le plus convaincant en faveur de l'hypothèse amyloïde provient de la génétique : les mutations des gènes APP, PSEN1 et PSEN2 qui augmentent la production du peptide A β 42 ou favorisent son agrégation causent des formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer, avec des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires (**ampion et Hannequin, , 2024**)

- ❖ **Pathologie Tau et dégénérescences neurofibrillaires** : La protéine Tau est une protéine associée aux microtubules qui joue un rôle crucial dans la stabilisation du cytosquelette neuronal. Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau subit des modifications post-traductionnelles anormales, en particulier une hyperphosphorylation, qui entraînent son détachement des microtubules et son agrégation en filaments hélicoïdaux appariés constituant les dégénérescences neurofibrillaires (**Buée et Blum, 2025**)

La perte de fonction de Tau stabilisatrice des microtubules contribue à l'altération du transport axonal, tandis que les agrégats de Tau acquièrent une toxicité propre, perturbant la fonction synaptique et activant des voies de mort cellulaire. La propagation de la pathologie Tau dans le cerveau suit une topographie stéréotypée, corrélée étroitement avec les manifestations cliniques de la maladie (**Buée et Blum, 2025**).

L'interaction entre les pathologies amyloïde et Tau est complexe. Des études suggèrent que la présence de pathologie amyloïde facilite la propagation de la pathologie Tau au-delà du lobe temporal médian, et que l'interaction entre ces deux pathologies est nécessaire pour induire la neurodégénérescence caractéristique de la maladie d'Alzheimer (**Buée et Blum, 2025**)

- ❖ **Déficit cholinergique** : Un des mécanismes neurochimiques les mieux établis dans la maladie d'Alzheimer est la dégénérescence des neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert, qui projettent vers le cortex cérébral et l'hippocampe. Ce déficit cholinergique est responsable, au moins en partie, des troubles de mémoire, d'attention et de fonctions exécutives (**Touchon et vellas, 2024**).

L'acétylcholine, synthétisée par l'enzyme choline acétyltransférase (ChAT), est dégradée par l'acétylcholinestérase (AChE). Dans la maladie d'Alzheimer, la réduction de l'activité ChAT est proportionnelle à la sévérité de la démence. Ce déficit sous-tend l'utilisation thérapeutique des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (**Touchon et vellas, 2024**).

- ❖ **Stress oxydatif et dyshoméostasie des métaux** : Le stress oxydatif est un phénomène précoce et important dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer. Les espèces

réactives de l'oxygène (ROS) sont produites en excès, dépassant les capacités de défense antioxydante. La présence d'A β et de Tau peut induire directement un stress oxydatif, qui aggrave l'agrégation protéique et active des voies inflammatoires (Touchon et vellas, 2024).

Une dyshoméostasie des métaux, en particulier du cuivre, du zinc et du fer, est également observée dans le cerveau des patients atteints. Ces métaux peuvent interagir avec l'A β et la Tau, favorisant leur agrégation et amplifiant la production de ROS (**Bousiges, 2025**)

- ❖ **Inflammation neurodégénérative** : La microglie, les cellules immunitaires résidentes du cerveau, est activée dès les stades précoces de la maladie. La présence d'agrégats d'A β déclenche une réponse inflammatoire chronique, avec libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α) et production de composés toxiques. Initialement, cette réponse pourrait avoir un rôle protecteur en favorisant la clairance de l'A β , mais elle devient délétère lorsqu'elle persiste, contribuant à la neurodégénérescence. L'activation du complément, les modifications de l'astroglie, et les altérations de la barrière hémato-encéphalique participent également à cette réponse inflammatoire qui aggrave les lésions neuronales (**Bousiges, 2025**).
- ❖ **Atrophie cérébrale** : L'ensemble de ces mécanismes conduit à une perte neuronale progressive et à une atrophie cérébrale. La topographie de l'atrophie est caractéristique, touchant préférentiellement les régions temporales internes (hippocampe, cortex entorhinal), puis s'étendant au cortex temporal, pariétal et frontal (**HAS, 2025**).

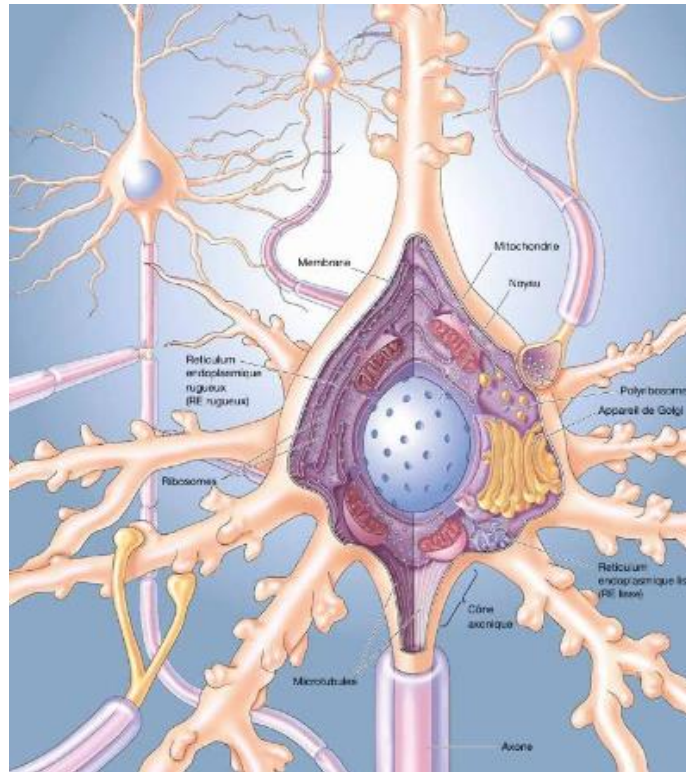


Figure 2: Structure ultrastructurale d'un neurone (soma, organites intracellulaires et prolongements neuronaux) (Ross, 2016).

5- Symptômes :

La maladie d'Alzheimer se manifeste cliniquement par un large spectre de symptômes qui s'aggravent progressivement au cours de l'évolution. La présentation clinique varie d'un patient à l'autre, mais suit généralement une séquence caractéristique de troubles cognitifs, comportementaux et fonctionnels.

5.1. Troubles de mémoire :

Les troubles de la mémoire constituent le symptôme le plus précoce et le plus constant de la maladie d'Alzheimer. Initialement, le déficit porte sur la mémoire épisodique, en particulier la capacité à encoder et à rappeler des informations récentes. Les patients présentent des oublis fréquents des événements quotidiens, répètent les mêmes questions, et ont des difficultés à se souvenir des conversations récentes (OMS, 2025).

Contrairement aux troubles mnésiques bénins liés à l'âge, les oublis dans la maladie d'Alzheimer sont persistants et interfèrent significativement avec les activités quotidiennes. La mémoire à long terme, en particulier pour les souvenirs anciens et les automatismes, est préservée aux stades précoces, mais peut s'altérer avec la progression de la maladie (HAS, 2025).

Chapitre 1 : Maladie neurodégénérative « Alzheimer »

La nature du déficit mnésique est liée à l'atteinte précoce des structures temporales internes, en particulier l'hippocampe, qui joue un rôle crucial dans la consolidation de la mémoire. La perte de neurones dans cette région explique la difficulté à former de nouveaux souvenirs (HAS, 2025).

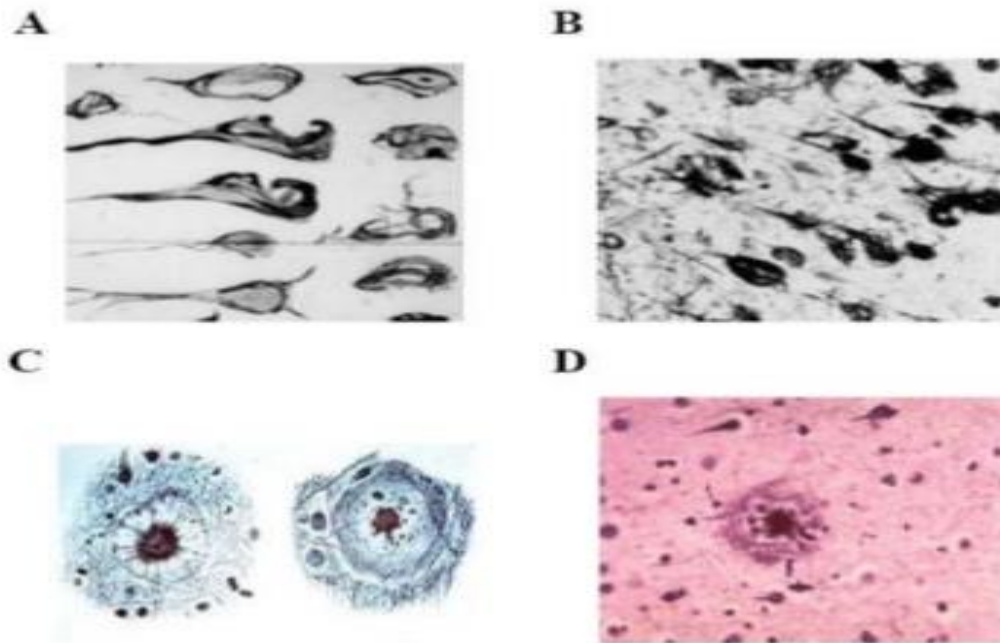


Figure 3: Les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (org; alzheimermontpellier, org)

A) Schémas originaux des études histologiques du docteur Alois Alzheimer démontrant la présence de lésions (obscurcissement) intracellulaires (enchevêtrements).

B) Enchevêtrements neurofibrillaires visualisés avec des nouvelles techniques de coloration et d'observation.

C) Schémas originaux des études histologiques du docteur Alois Alzheimer démontrant la présence de corps circulaires à allure fibrillaire avec un noyau dense (plaques).

D) Visualisation contemporaine, par technique de coloration au Rouge Congo d'une plaque amyloïde (sénile).

La région dense centrale (et sa périphérie) est principalement constituée de peptides A β 42 insolubles. (org; alzheimermontpellier, org).

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

Les troubles du langage sont fréquents dans la maladie d'Alzheimer et prennent généralement la forme d'une aphasie anomique, caractérisée par des difficultés à trouver les mots (troubles de la dénomination). Les patients utilisent des périphrases, substituent des termes par des mots génériques ou plus simples, et peuvent avoir recours à des mots inventés (néologismes) (Godefroy et Bakchine, 2025).

La compréhension du langage est également altérée, particulièrement pour les phrases complexes ou lorsque la vitesse de parole est rapide. Avec l'évolution, l'expression peut devenir stéréotypée, les patients réduisant progressivement leur production langagière. La fluence verbale diminue, mais la répétition et la phonologie sont généralement préservées aux stades précoces (Godefroy et Bakchine, 2025).

Les troubles du langage peuvent précéder les troubles mnésiques dans certaines formes cliniques, dites « variantes atypiques », rendant le diagnostic plus difficile.

5.3. Troubles de la reconnaissance (Agnosie) :

L'agnosie correspond à l'incapacité à reconnaître des objets, des personnes ou des sons, alors que les voies sensorielles sont intactes. Dans la maladie d'Alzheimer, l'agnosie visuelle est fréquente et peut concerner des visages familiers (prosopagnosie) ou des objets courants. Les patients peuvent ne plus reconnaître leurs proches, leur propre image dans un miroir, ou avoir du mal à identifier un objet qu'ils tiennent dans leur main (Godefroy et Bakchine, 2025).

L'agnosie spatiale se manifeste par une désorientation dans l'environnement familier, des difficultés à s'orienter dans l'espace, et une tendance à se perdre. Ces troubles contribuent à l'altération des activités de la vie quotidienne (Godefroy et Bakchine, 2025).

5.4. Symptômes neuropsychiatriques

Les symptômes neuropsychiatriques, également appelés symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (BPSD), sont très fréquents dans la maladie d'Alzheimer et peuvent survenir à tous les stades de la maladie. Ils représentent souvent la source la plus importante de souffrance pour le patient et de difficulté pour les aidants (Robert et al, 2024).

Les symptômes les plus courants incluent :

- **L'apathie** : perte d'initiative, désintérêt, repli sur soi, diminution de l'expression émotionnelle. Elle est souvent le premier symptôme neuropsychiatrique à apparaître (Robert et al, 2024).

- **La dépression** : tristesse, sentiment de dévalorisation, perte de plaisir. Le diagnostic de dépression chez le patient dément est complexe car les symptômes peuvent se confondre avec la maladie elle-même
- **L'anxiété** : inquiétude excessive, peur de se trouver seul, anticipation anxieuse. Elle peut se manifester par une agitation psychomotrice ou des comportements d'accrochage
- **L'agitation et l'agressivité** : comportements d'agitation physique ou verbale, parfois d'agressivité, pouvant être dirigés contre l'entourage. Ces manifestations sont souvent déclenchées par des facteurs environnementaux ou des besoins non satisfaits .
- **Les symptômes psychotiques** : hallucinations visuelles ou auditives, idées délirantes. Les délires les plus fréquents sont les délires de persécution, de jalousie, ou l'idée que les proches sont des imposteurs (syndrome de Capgras). Les hallucinations sont le plus souvent visuelles (Robert et al, 2024).
- **Les troubles du sommeil** : fragmentation du sommeil nocturne, somnolence diurne, inversion du rythme veille-sommeil. Ils contribuent à l'épuisement des aidants (Robert et al, 2024).
- **Les comportements moteurs aberrants** : déambulation incessante, stéréotypies, comportements répétitifs (Robert et al, 2024).

La prise en charge des symptômes neuropsychiatriques repose d'abord sur des interventions non médicamenteuses (adaptation de l'environnement, stimulation, formation des aidants). Le traitement pharmacologique est réservé aux situations sévères où ces mesures sont insuffisantes ou en cas de risque pour le patient ou son entourage (Robert et al, 2024).

5.5. Les métabolites secondaires :

Au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, des troubles métaboliques secondaires peuvent apparaître, liés à la dégradation de l'état général et aux difficultés de prise en charge. Parmi ceux-ci, le stress oxydatif et l'accumulation des peptides amyloïdes occupent une place centrale en raison de leurs interactions avec le métabolisme énergétique et l'inflammation.

5.5.1. Stress oxydatif

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les capacités de défense antioxydante. Dans la maladie d'Alzheimer, ce phénomène est précoce et s'aggrave avec la progression de la pathologie. La présence d'agrégats de peptide β -amyloïde ($A\beta$) et de protéine Tau hyperphosphorylée induit directement une production excessive de ROS au sein des mitochondries, altérant la chaîne respiratoire et la production d'ATP (**Buée et Blum, 2025**). Par ailleurs, la dyshoméostasie des métaux (cuivre, zinc, fer) observée dans le cerveau des patients favorise la formation de radicaux libres via des réactions de Fenton, amplifiant les dommages oxydatifs sur les lipides membranaires, les protéines et l'ADN (**Blanc et Bousiges, 2025**).

Ce stress oxydatif chronique contribue à la dégénérescence neuronale, mais retentit également sur le métabolisme périphérique : il participe à l'insulinorésistance, à la dyslipidémie et à l'inflammation systémique, créant un cercle vicieux qui aggrave l'évolution de la maladie (SFN, 2025). La prise en charge des facteurs de risque métaboliques (diabète, hypertension, obésité) fait partie intégrante du suivi gériatrique, bien qu'aucun traitement antioxydant n'ait encore démontré d'efficacité spécifique dans la MA (SFN, 2025).

5.5.2. Accumulation des amyloïdes :

L'accumulation progressive du peptide $A\beta$ sous forme de plaques séniles est un événement central de la physiopathologie, mais elle représente aussi un trouble métabolique secondaire en soi. L' $A\beta$ s'agrège en oligomères solubles toxiques puis en fibrilles insolubles, perturbant la fonction synaptique, activant la microglie et induisant un stress oxydatif (**Cummings et al 2026 ; Campion et Hannequin, , 2024**). Ce processus est favorisé par l'âge, les facteurs génétiques (APOE $\epsilon 4$) et les comorbidités métaboliques (diabète, dyslipidémie) qui altèrent les mécanismes de clairance cérébrale de l' $A\beta$.

L'accumulation amyloïde ne se limite pas au système nerveux central ; des dépôts périphériques ont été décrits, notamment au niveau pancréatique, où ils pourraient participer à l'altération de la sécrétion d'insuline. Cette interaction entre la pathologie amyloïde cérébrale et les désordres métaboliques périphériques justifie une approche de soins intégrée, associant la prise en charge neurologique et celle des comorbidités métaboliques (**Blanc et Bousiges, 2025**).

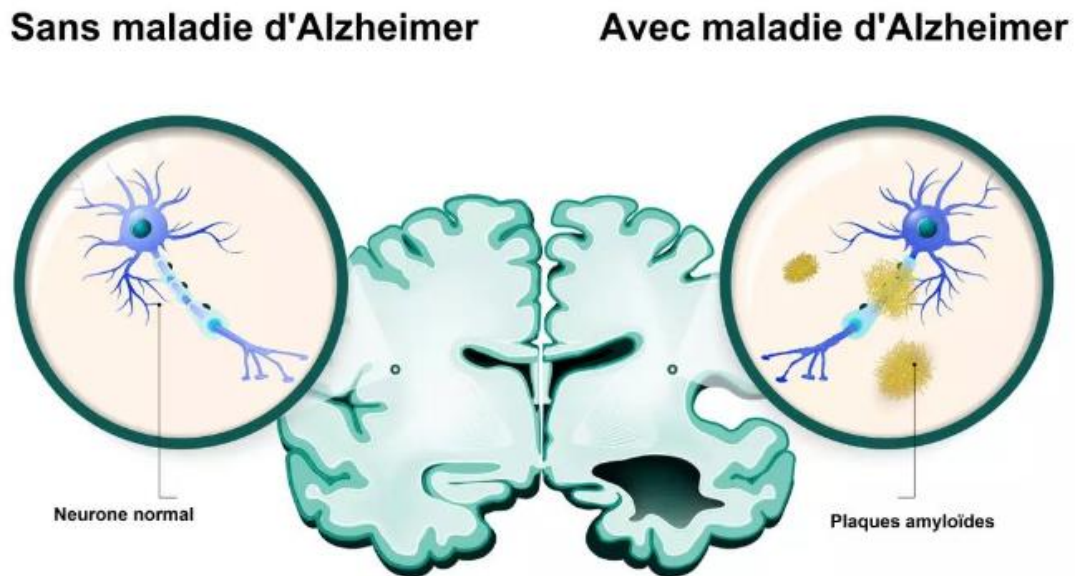


Figure 4: Comparaison histopathologique entre un cerveau sain et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer (Association A. , 2023).

5.5.3. Troubles nutritionnels et hydro-électrolytiques :

La dénutrition est fréquente aux stades avancés, secondaire à des troubles de l'alimentation (difficultés à mastiquer, à déglutir, oubli de s'alimenter), à une augmentation des dépenses énergétiques liée à l'agitation, ou à des facteurs iatrogènes. Une perte de poids significative est un facteur de mauvais pronostic . Les troubles de la soif et de l'hydratation peuvent conduire à une déshydratation, parfois sévère, aggravée par certains médicaments (Blanc et Bousiges, 2025).

5.5.4. Troubles du métabolisme osseux et fonction rénale :

L'immobilisation progressive, la dénutrition, et les carences en vitamine D peuvent entraîner une ostéoporose et un risque accru de fractures, en particulier de la hanche. La survenue d'une fracture chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer aggrave considérablement le pronostic fonctionnel (Blanc et Bousiges, 2025) .Par ailleurs, la déshydratation, l'utilisation de certains médicaments (AINS, inhibiteurs de l'acétylcholinestérase), et les comorbidités associées (diabète, hypertension) peuvent altérer la fonction rénale, modifiant la pharmacocinétique des médicaments et augmentant le risque d'effets indésirables (Blanc et Bousiges, 2025).

6- Corrélations anatomo-cliniques : lobes cérébraux atteints dans la maladie d'Alzheimer :

Les symptômes décrits dans la section précédente sont la traduction clinique de l'atteinte progressive de régions cérébrales spécifiques. Le cerveau humain est divisé en quatre lobes principaux, chacun étant associé à des fonctions cognitives particulières. La maladie d'Alzheimer n'affecte pas ces régions de manière uniforme ; la topographie des lésions conditionne directement la sémiologie de la maladie (**Geoffroy et Bakchine, 2025**).

6.1. Lobe temporal

Le lobe temporal, situé en position latérale et inférieure, abrite des structures cruciales pour la mémoire, notamment l'hippocampe et le cortex entorhinal. C'est la région la plus précocement et la plus sévèrement touchée dans la maladie d'Alzheimer. L'atrophie de l'hippocampe, observable en imagerie par résonance magnétique, est corrélée à l'intensité des troubles de la mémoire épisodique (**Levin et Huang, 2025**). Le lobe temporal gauche est également impliqué dans la compréhension du langage (aire de Wernicke) ; son atteinte contribue à l'aphasie sensorielle observée chez certains patients.

6.2. Lobe frontal :

Situé à l'avant du cerveau, le lobe frontal est responsable des fonctions exécutives (planification, prise de décision, inhibition), de l'attention, de la mémoire de travail et du contrôle comportemental. Dans la maladie d'Alzheimer, l'atteinte du lobe frontal survient généralement aux stades modérés à sévères (**HAS, 2025**). Elle se manifeste cliniquement par l'apathie, la perte d'initiative, des comportements inappropriés, une altération du jugement et une réduction de la flexibilité mentale.

6.3. Lobe pariétal :

Le lobe pariétal, situé derrière le lobe frontal, intègre les informations sensorielles et spatiales. Il est responsable de l'orientation spatiale, de la navigation et des fonctions praxiques (gestes appris). Son atteinte dans la maladie d'Alzheimer se manifeste par une désorientation dans l'espace, des difficultés à se repérer, une apraxie (difficulté à effectuer des gestes simples comme s'habiller ou utiliser des outils), ainsi que des troubles du calcul (**Bakchine G. &, 2025**).

6.4. Lobe occipital :

Situé à l'arrière du cerveau, le lobe occipital est le centre du traitement visuel. Il est généralement préservé jusqu'aux stades très avancés de la maladie d'Alzheimer classique. Cependant, dans certaines formes atypiques (variante visuelle ou « variante postérieure » de la maladie d'Alzheimer, également appelée syndrome de Benson), l'atteinte du lobe occipital peut être précoce **(Geoffroy et Bakchine, 2025)**. Elle se manifeste alors par des difficultés à reconnaître les objets (agnosie visuelle), à lire ou à percevoir les mouvements.

6.5. Tableau récapitulatif des corrélations anatomocliniques

Le Tableau ci-dessous résume les correspondances entre les lobes cérébraux, leurs fonctions et les symptômes observés dans la maladie d'Alzheimer. **(Geoffroy et Bakchine, 2025)**.

Tableau 1 : Corrélations entre lobes cérébraux et symptômes dans la maladie d'Alzheimer

Lobe cérébral	Fonctions principales	Temporalité de l'atteinte dans la MA	Symptômes associés
Temporal	Mémoire épisodique (hippocampe), compréhension du langage	Très précoce et sévère	Troubles mnésiques, aphasie sensorielle
Frontal	Fonctions exécutives, jugement, comportement, attention	Stades modérés à sévères	Apathie, désinhibition, perte d'initiative, altération du jugement
Pariétal	Orientation spatiale, praxies, calcul, intégration sensorielle	Stades modérés	Désorientation spatiale, apraxie, acalculie
Occipital	Vision, reconnaissance visuelle	Stades tardifs (précoce dans les formes atypiques)	Agnosie visuelle, alexie

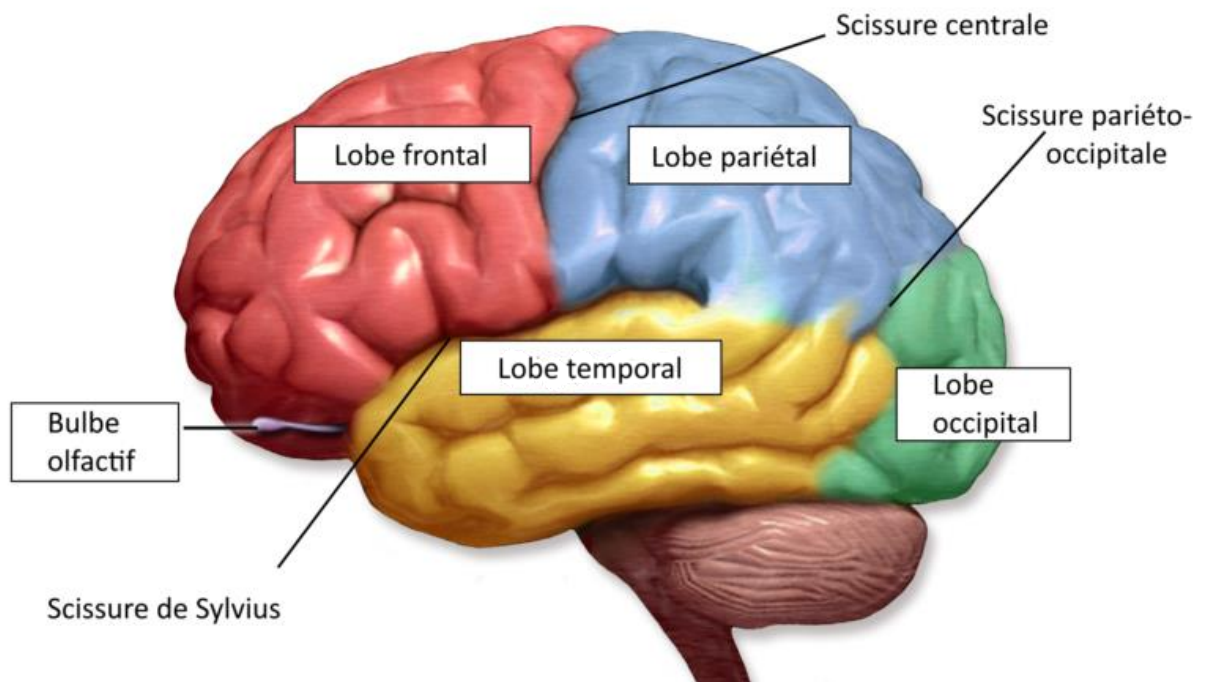


Figure 5 : Schéma des lobes cérébraux avec les zones les plus touchées dans la maladie d'Alzheimer

C'est un schéma du cerveau humain en vue latérale montrant les quatre lobes (frontal, temporal, pariétal, occipital) avec une mise en évidence du lobe temporal (hippocampe) en rouge pour indiquer l'atteinte précoce, et des lobes frontal et pariétal en orange pour indiquer l'atteinte plus tardive

La compréhension de ces corrélations anatomo-cliniques est essentielle pour le clinicien. Elle permet non seulement d'orienter le diagnostic en fonction des symptômes présentés par le patient, mais aussi de comprendre la progression naturelle de la maladie. La diffusion topographique des lésions, qui suit une séquence stéréotypée du lobe temporal vers les régions frontales et pariétales, est à la base du staging neuropathologique de Braak, utilisé pour classer la sévérité de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'extension des dégénérescences neurofibrillaires .

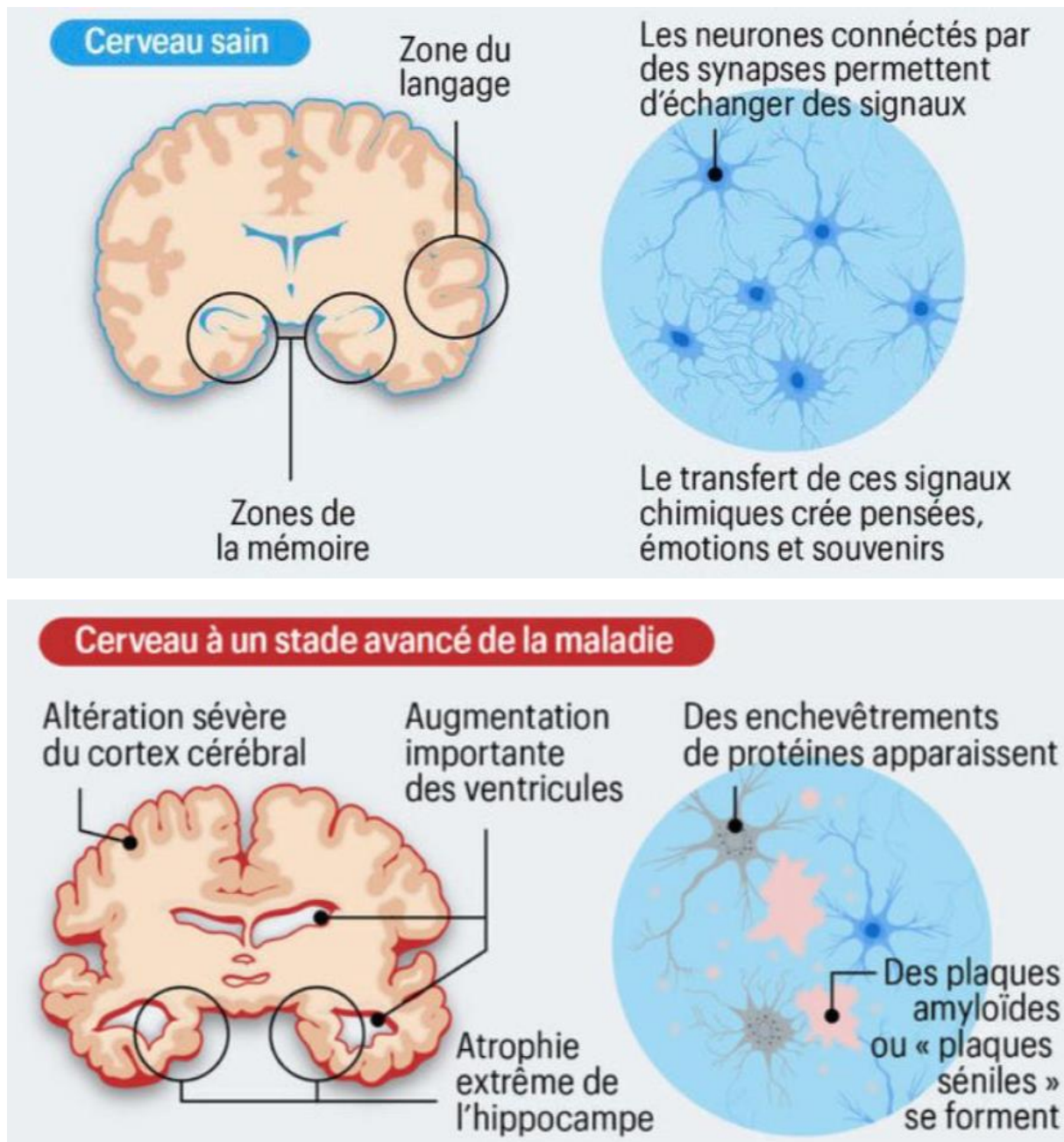


Figure 6: la différence entre cerveau sain et à un stade avancé de la maladie d'Alzheimer (alz.org, 2023).

7- Les stades de la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer évolue selon un continuum allant d'un stade présymptomatique, où les lésions neuropathologiques sont présentes en absence de symptômes cliniques, jusqu'à un stade sévère de démence. La classification des stades repose sur l'évaluation clinique et, de plus en plus, sur les biomarqueurs qui permettent de caractériser la progression biologique de la maladie (Jack et al, 2024).

✓ **Stade 1 : Préclinique (Maladie d'Alzheimer présymptomatique)**

Ce stade correspond à la phase où les biomarqueurs de la pathologie amyloïde et/ou tau sont anormaux en l'absence de tout symptôme cognitif. Les lésions neuropathologiques commencent à s'accumuler 10 à 20 ans avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Ce stade, historiquement défini par des études de recherche, est désormais reconnu dans les critères diagnostiques de 2024, qui permettent de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer sur la base de biomarqueurs même en l'absence de symptômes. Les biomarqueurs Core 1 (amyloïde) sont suffisants pour établir le diagnostic à ce stade (**Jack et al, 2024**).

✓ **Stade 2 : Trouble cognitif léger (MCI) dû à la maladie d'Alzheimer**

Ce stade correspond à l'apparition de troubles cognitifs subjectifs et objectifs, généralement mnésiques, mais qui n'altèrent pas encore significativement l'autonomie fonctionnelle. Les patients peuvent éprouver des difficultés dans les activités instrumentales complexes (gestion des finances, prise de médicaments), mais restent indépendants pour les activités de base (Jack et al, 2024).

La transition du stade préclinique au MCI est marquée par l'apparition de biomarqueurs Core 2 (tau), qui permettent un staging biologique plus précis. La combinaison des stades cliniques (1-6) et biologiques (A-D) permet une caractérisation fine de la progression de la maladie (**Jack et al, 2024**).

✓ **Stade 3 : Démence légère**

La démence est caractérisée par l'apparition de troubles cognitifs ayant un retentissement fonctionnel significatif. Dans la démence légère, les patients conservent une autonomie pour les activités de base mais nécessitent de l'aide pour les activités instrumentales complexes (**Jack et al, 2024**).

Les troubles mnésiques s'aggravent, les patients oublient les événements récents, perdent des objets, répètent les mêmes questions. Des troubles du langage (anomie), des difficultés d'orientation temporelle, et des troubles de la résolution de problèmes apparaissent. Les symptômes neuropsychiatriques, en particulier l'apathie et la dépression, peuvent s'installer (Jack et al, 2024).

✓ **Stade 4 : Démence modérée**

À ce stade, l'autonomie pour les activités de base devient altérée. Les patients ont besoin d'aide pour l'habillage, l'hygiène, et l'alimentation. La mémoire des événements récents est sévèrement atteinte, et la mémoire à long terme commence à se détériorer (Jack et al, 2024).

Les troubles du langage deviennent plus évidents, avec une réduction du vocabulaire et des difficultés de compréhension. L'orientation temporelle et spatiale est altérée. Les symptômes neuropsychiatriques sont fréquents et parfois sévères, incluant l'agitation, l'agressivité, les symptômes psychotiques et les troubles du comportement (Jack et al, 2024).

✓ **Stade 5 : Démence sévère**

Les patients perdent progressivement toute autonomie. La communication verbale est très limitée, pouvant se réduire à quelques mots ou sons. Les troubles moteurs s'installent, avec des difficultés à la marche, puis une perte de la capacité à se tenir debout (Jack et al, 2024).

L'incontinence urinaire et fécale est quasi constante. Les troubles alimentaires nécessitent une assistance complète. Le risque de dénutrition, de déshydratation, de complications infectieuses (pneumonie d'inhalation, escarres) est élevé (Jack et al, 2024).

✓ **Stade terminal : Démence très sévère**

Le stade terminal correspond à une dépendance complète pour tous les actes de la vie quotidienne. Les patients sont grabataires, en position fœtale, avec une perte de la parole. Les troubles de la déglutition imposent souvent la mise en place d'une alimentation entérale. La cause du décès est le plus souvent une infection, en particulier une pneumonie d'inhalation (Jack et al, 2024).

L'espérance de vie après le diagnostic varie considérablement, avec une moyenne d'environ 7 ans, mais pouvant aller de 3 à 12 ans selon l'âge au diagnostic, les comorbidités, et la qualité de la prise en charge (Jack et al, 2024).

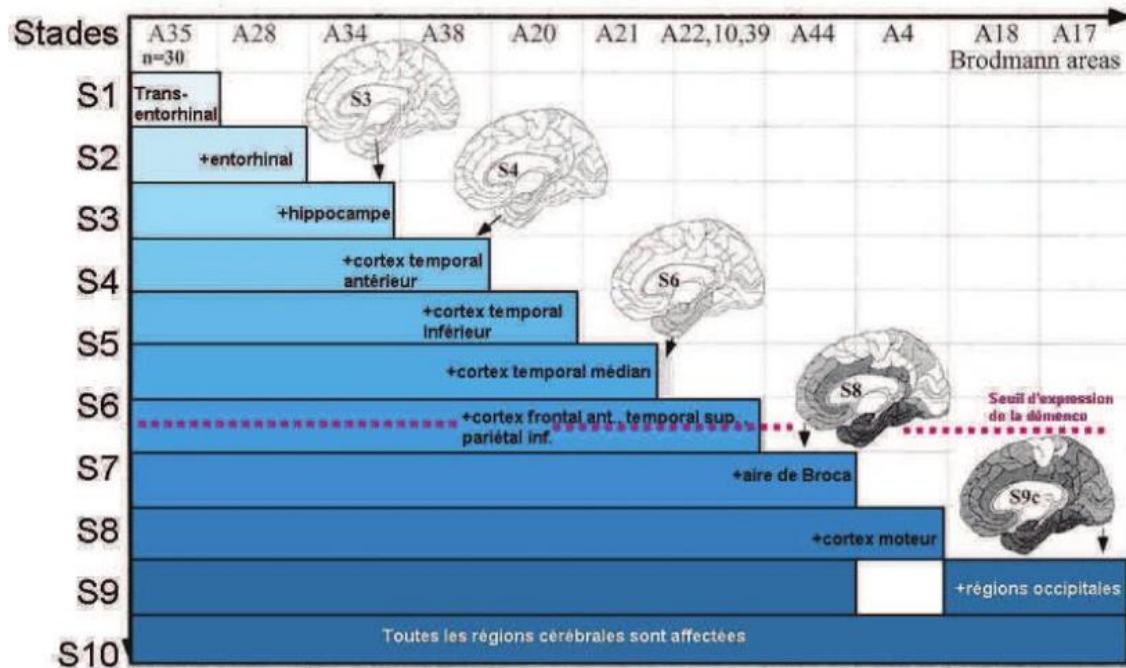


Figure 7: Les stades de progression des générances neurofibrillaires. (al., delacourte et, 1999).

8- Conclusion du Chapitre 1 :

La maladie d'Alzheimer constitue la première cause de démence dans le monde, représentant un défi majeur de santé publique. L'analyse épidémiologique révèle une prévalence mondiale estimée à plus de 58 millions de personnes en 2020, avec des projections atteignant 152 millions de cas d'ici 2050. Cette progression est principalement liée au vieillissement démographique, l'âge étant le facteur de risque le plus important puisque 94 % des cas surviennent après 65 ans.

L'étude des facteurs de risque met en évidence une intrication complexe entre déterminants non modifiables et modifiables. Parmi les premiers, l'âge prédomine, suivi du sexe féminin qui présente un risque à vie de 48 % contre 35 % chez l'homme, ainsi que la composante génétique avec l'allèle APOE ϵ 4 présent chez près de 47,6 % des patients. Les facteurs modifiables, dont l'ensemble contribue à 34 % des cas mondiaux, offrent des perspectives préventives importantes, incluant l'hypertension artérielle, la perte de vision et le faible niveau d'éducation.

Sur le plan physiopathologique, la maladie se caractérise par une double lésion protéique : les plaques amyloïdes extracellulaires constituées par l'agrégation du peptide A β , et les dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales formées par l'accumulation de protéine Tau hyperphosphorylée. À ces mécanismes centraux s'ajoutent le déficit cholinergique, le stress oxydatif, l'inflammation neurodégénérative et l'excitotoxicité glutamatergique, créant un cercle vicieux conduisant à la perte neuronale progressive.

La traduction clinique suit une séquence stéréotypée : atteinte précoce du lobe temporal responsable des troubles mnésiques, extension progressive aux lobes frontal, pariétal et occipital. Cette progression conditionne les différents stades évolutifs, du stade préclinique asymptomatique à la démence très sévère.

En conclusion, ce premier chapitre a permis de poser les bases nécessaires à la compréhension de la maladie d'Alzheimer. L'absence de traitement curatif et l'efficacité modeste des thérapies actuelles soulignent l'urgence de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, justifiant ainsi l'étude des plantes médicinales aux propriétés neuroprotectrices dans les chapitres suivants.

**Chapitre 2 : « Traitements de la maladie
d'Alzheimer ».**

Chapitre 2 : Traitements de la maladie d'Alzheimer :

Il n'existe actuellement aucun traitement permettant de guérir la maladie d'Alzheimer de façon curative. Les approches pharmacologiques disponibles visent soit à améliorer les symptômes de manière transitoire (traitements symptomatiques), soit à moduler certaines voies physiopathologiques dans l'espoir de ralentir la progression de la maladie (traitements dits « modificateurs de la maladie »). Dans ce chapitre, nous décrirons successivement les traitements symptomatiques conventionnels (inhibiteurs de la cholinestérase et antagoniste NMDA), puis les perspectives offertes par les polyphénols naturels, qui suscitent un intérêt croissant pour leurs propriétés neuroprotectrices multimodales (al, Cummings et, 2026).

Cette absence de traitement curatif contraste avec l'urgence clinique et sociétale que représente la maladie d'Alzheimer, première cause de démence dans le monde. Malgré des décennies de recherche intensive, aucun médicament n'a encore démontré la capacité d'interrompre ou d'inverser le processus neurodégénératif. Les traitements actuellement disponibles se divisent donc en deux grandes catégories. D'une part, les traitements symptomatiques, qui agissent sur les conséquences neurochimiques de la maladie (déficit cholinergique et excitotoxicité glutamatergique) sans en modifier l'évolution à long terme. D'autre part, les traitements dits « modificateurs de la maladie », encore pour la plupart au stade expérimental, qui ciblent les mécanismes fondamentaux de la pathologie (agrégation amyloïde, hyperphosphorylation de Tau, inflammation, stress oxydatif). Parmi ces derniers, les anticorps monoclonaux anti-A β ont récemment obtenu des autorisations de mise sur le marché dans plusieurs pays, marquant une avancée majeure mais controversée en raison de leur efficacité modeste, de leurs effets indésirables et de leur coût très élevé (al, Cummings et, 2026).

Parallèlement à ces approches biothérapeutiques, les composés naturels, en particulier les polyphénols, font l'objet d'un intérêt croissant. Leur capacité à agir simultanément sur plusieurs cibles – antioxydante, anti-amyloïde, anti-cholinestérase, anti-excitotoxique – les rend particulièrement attractifs dans une maladie aussi complexe et multifactorielle. De plus, leur origine alimentaire et leur bon profil de tolérance suscitent l'espoir de stratégies préventives ou adjuvantes accessibles à grande échelle. Toutefois, leur faible biodisponibilité et le manque d'essais cliniques de phase III concluants constituent des freins majeurs à leur utilisation en pratique courante. (al, Cummings et, 2026).

Ce chapitre propose donc une analyse détaillée des traitements symptomatiques actuellement disponibles (donépézil, rivastigmine, galantamine, mémantine), de leurs mécanismes d'action,

de leurs indications et de leurs effets indésirables. Il présente ensuite une synthèse des connaissances sur les polyphénols, leur classification, leurs multiples effets neuroprotecteurs et les perspectives d'amélioration de leur biodisponibilité. Enfin, il discute les limites actuelles et les axes de recherche prioritaires pour faire de ces composés naturels de véritables options thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer (al, Cummings et, 2026).

1- Traitements symptomatiques :

1.1. Inhibiteurs de la cholinestérase :

Le déficit cholinergique est l'une des altérations neurochimiques les plus précoces et les mieux établies dans la maladie d'Alzheimer. La dégénérescence des neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert, qui projettent largement vers le cortex et l'hippocampe, entraîne une diminution significative de la concentration synaptique d'acétylcholine, contribuant directement aux troubles de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives. Les inhibiteurs de la cholinestérase ont donc été développés pour augmenter la disponibilité de l'acétylcholine en inhibant son enzyme de dégradation, l'acétylcholinestérase. (HAS, 2011).

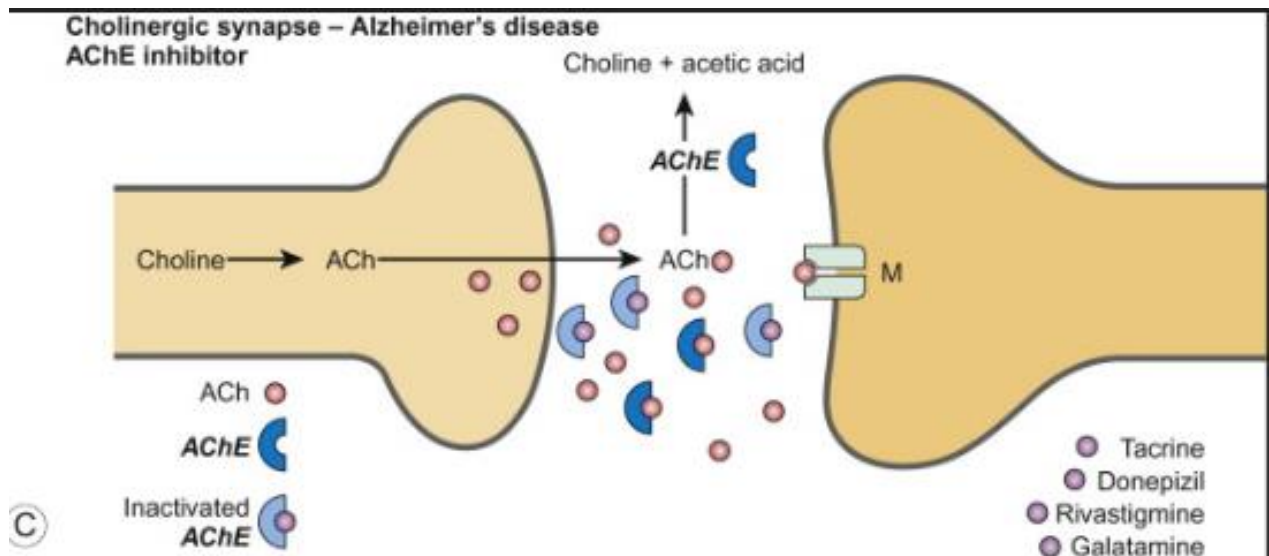


Figure 8: Inhibiteurs de la cholinestérase

Trois molécules sont actuellement disponibles en clinique : le donépézil, la rivastigmine et la galantamine. Leur efficacité, bien que modeste, a été démontrée dans des essais contrôlés versus placebo, avec une stabilisation ou un ralentissement du déclin cognitif, fonctionnel et comportemental pendant une durée de 6 à 12 mois en moyenne (HAS, 2011). Une revue systématique avec méta-analyse a confirmé que ces trois médicaments apportent un bénéfice

global modeste mais significatif sur la cognition, l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne et l'impression clinique de changement (Hansen et al, 2008).

- **Donépézil** : inhibiteur spécifique, réversible et compétitif de l'acétylcholinestérase. Sa demi-vie longue (environ 70 heures) permet une administration unique quotidienne. Il est indiqué dans les formes légères à modérées, puis sévères de la maladie. Les posologies usuelles vont de 5 à 10 mg par jour, une dose à 23 mg étant parfois utilisée dans les formes avancées, avec toutefois un risque accru d'effets indésirables digestifs [18]. Le donépézil améliore significativement le score au Mini-Mental State Examination (MMSE) et l'évaluation fonctionnelle par rapport au placebo (Hansen et al, 2008).



Figure 9: une boîte Donépézil

- **Rivastigmine** : inhibiteur pseudo-irréversible agissant à la fois sur l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase, ce qui pourrait être intéressant aux stades évolués où cette dernière devient prédominante. Elle est disponible sous forme orale (capsules ou solution) et sous forme de dispositif transdermique (patch), ce dernier permettant d'obtenir des concentrations plus stables et de réduire les effets digestifs [18]. Dans une étude comparative récente, la rivastigmine était associée à un taux d'effets secondaires plus élevé (52 %) que le donépézil, pouvant limiter l'observance, sans différence significative d'efficacité cognitive entre les deux molécules (Abbas Raja et al, 2025).



Figure 10: rivastigmine Mylan 3 mg .

- **Galantamine** : inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase, qui possède en outre un effet modulateur allostérique sur les récepteurs nicotiniques, potentialisant ainsi la réponse à l'acétylcholine. Cette double action pourrait lui conférer un avantage théorique, mais les données cliniques ne montrent pas de supériorité par rapport aux autres inhibiteurs (Hansen et al, 2008). La posologie habituelle est de 16 à 24 mg par jour en prise deux fois par jour ou en forme à libération prolongée une fois par jour.



Figure 11: Galantamine 8 mg

- Des comparaisons indirectes suggèrent que le donépézil pourrait être légèrement supérieur en termes de réponse globale et comportementale, mais ces différences sont modestes et non confirmées dans toutes les études (**Hansen et al, 2008**). En pratique, le choix entre ces trois molécules repose davantage sur leur profil d'effets indésirables, la tolérance individuelle, les comorbidités et la facilité d'administration (patch de rivastigmine intéressant en cas de troubles de la déglutition ou d'observance difficile).

1.2. Antagoniste du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) : la mémantine :

La mémantine est le seul antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA actuellement approuvé dans la maladie d'Alzheimer. Son mécanisme d'action principal consiste à bloquer le canal ionique associé au récepteur NMDA, de manière voltage-dépendante et à affinité modérée, ce qui lui permet de réduire l'excitotoxicité glutamatergique chronique sans interférer avec la transmission glutamatergique physiologique normale (**Johnson et Kotermanski,, 2006**). Contrairement à d'autres antagonistes NMDA comme la kétamine, la mémantine ne perturbe pas la plasticité synaptique nécessaire à l'apprentissage et à la mémoire, probablement grâce à sa cinétique rapide d'association/dissociation (Lipton, 2006).

La mémantine est indiquée dans les formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer, avec un Mini-Mental State Examination (MMSE) inférieur à 20, voire inférieur à 10. Elle est généralement introduite de manière progressive (5 mg par semaine) jusqu'à une dose d'entretien de 20 mg par jour en une prise (Oquendo et blanc, 2024) . Dans les essais contrôlés versus placebo, la mémantine ralentit significativement le déclin cognitif et la perte d'autonomie fonctionnelle, et elle améliore l'impression clinique de changement, avec un effet positif également suggéré sur la survie des patients (Oquendo et blanc, 2024) . La tolérance est excellente, sans différence significative par rapport au placebo dans la plupart des études.

La mémantine peut être prescrite en monothérapie ou en association avec un inhibiteur de la cholinestérase, cette dernière approche étant souvent retenue chez les patients ayant déjà progressé sous inhibiteur seul. Les recommandations actuelles, bien que nuancées par les résultats parfois contradictoires, continuent de soutenir l'utilisation de la mémantine aux stades avancés de la maladie (Association, Alzheimer's, 2024).

1.3. Les effets indésirables des traitements symptomatiques

Les inhibiteurs de la cholinestérase exposent à des effets indésirables de type cholinergique, liés à une stimulation excessive des récepteurs muscariniques et nicotiniques périphériques. Les plus fréquents sont les troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ainsi qu'une perte d'appétit et un amaigrissement, particulièrement avec la rivastigmine orale. (**Alzheimer's association 2024 ; Abbas Raja et al, 2024**). Ces effets sont dose-dépendants et peuvent être atténués par une titration progressive et une prise au moment des repas. La forme transdermique de rivastigmine réduit nettement la fréquence des troubles digestifs.

Des effets cardiovasculaires sont également possibles, en particulier une bradycardie et des syncopes, justifiant un bilan cardiologique préalable chez les patients à risque. Des cas de bloc auriculo-ventriculaire ont été rapportés. Moins fréquemment, on observe des crampes

musculaires, une insomnie ou des cauchemars (surtout avec le donépézil). Enfin, des événements psychiatriques (agitation, hallucinations) ont été décrits, bien que leur imputabilité exacte soit difficile à établir chez des patients présentant déjà des troubles comportementaux (Bittner et al, 2023)

La mémantine est beaucoup mieux tolérée. Ses effets indésirables les plus courants sont des vertiges, des céphalées, une constipation et une somnolence, mais leur incidence est proche de celle du placebo. Des confusions, hallucinations ou épisodes d'agitation ont été exceptionnellement rapportés (Oquendo et blanc, 2024).

2. Traitements polyphénoliques :

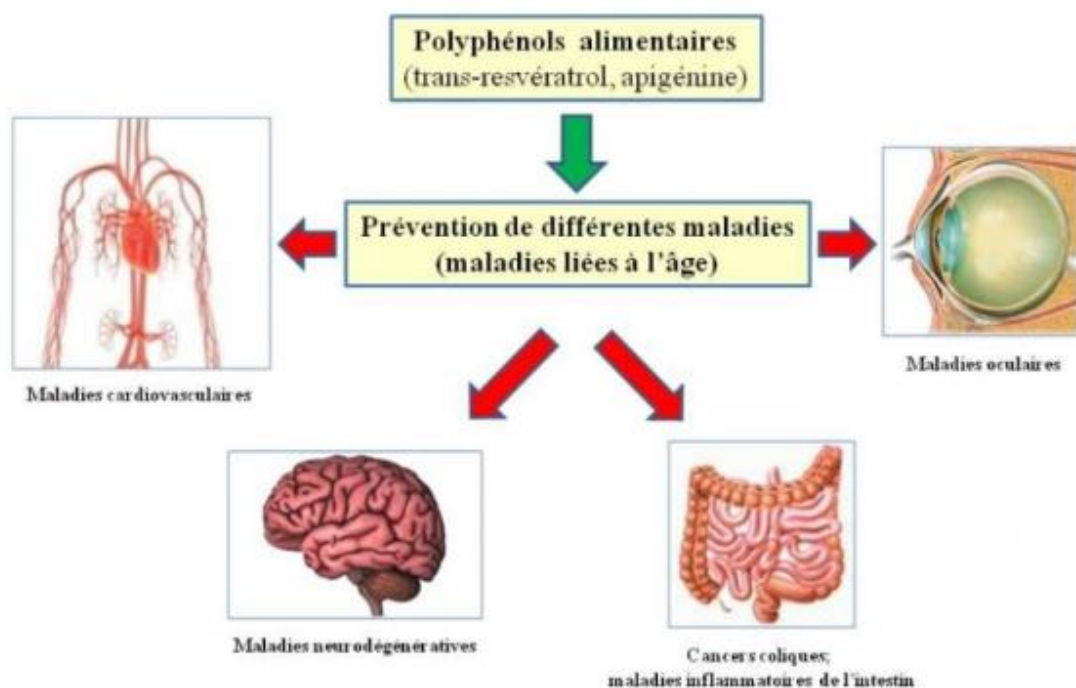


Figure 12: Rôle des polyphénols alimentaires (trans-resvératrol, apigénine) dans la prévention des maladies liées au vieillissement (Namsi A et Coll)

2.1. Classification des polyphénols

Les polyphénols constituent une vaste famille de métabolites secondaires naturellement présents dans le règne végétal. Ils se caractérisent par la présence d'au moins un noyau aromatique portant un ou plusieurs groupements hydroxyles. Plusieurs milliers de composés phénoliques ont été identifiés, dont les principaux groupes sont représentés dans le Tableau 1 (Hassaine, 2019).

Chapitre 2 : « Traitements de la maladie d’Alzheimer ».

Tableau 2 : . Principales classes de polyphénols et exemples de sources alimentaires

Classe	Sous-classes / Exemples	Sources naturelles
Acides phénoliques	Acide cinnamique, acide caféique, acide férulique, acide gallique	Café, céréales complètes, fruits (myrtilles, cerises), légumes (chou, tomate), vin rouge
Flavonoïdes	Flavonols (quercétine, kaempférol), flavan-3-ols (catéchines, EGCG), flavanones (naringénine), anthocyanes	Thé vert, cacao, pommes, oignons, agrumes, baies, soja, persil, légumes verts
Tanins	Tanins hydrolysables (gallotanins), tanins condensés (proanthocyanidines)	Vin rouge, thé, fruits (raisin, grenade, baies), noix, légumineuses
Stilbènes	Resvératrol, ptérostilbène	Raisin, vin rouge, baies (myrtilles, airelles), arachides, rhubarbe, soja
Lignanes	Sécoisolaricirésinol, podophyllotoxine	Graines de lin, sésame, céréales complètes, légumineuses, brocoli, fruits
Coumarines	Ombelliférone, esculetin, scopolétine, daphnéline, coumarine	Cannelle, lavande, angélique, cèleri, persil, panais, agrumes, trèfle, soja
Terpènes	Triterpènes (acide bétulinique, acide ursolique), diterpènes (carnosol), monoterpènes	Plantes médicinales (romarin, lavande, menthe), huiles essentielles, fruits, olives

La structure chimique de chaque classe détermine ses propriétés biologiques et pharmacocinétiques, en particulier la capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique et à interagir avec différentes cibles moléculaires dans le système nerveux central (Hassaine, 2019).

2.2. Polyphénols et neuroprotection :

Les polyphénols exercent des effets neuroprotecteurs par de multiples mécanismes, ce qui les rend particulièrement intéressants dans le cadre d’une maladie aussi

complexe et multifactorielle que la maladie d'Alzheimer. Leur intérêt majeur réside dans leur capacité à agir non pas sur une seule cible moléculaire, mais sur l'ensemble de la cascade physiopathologique. Ils modulent ainsi à la fois le stress oxydatif, l'inflammation, l'agrégation amyloïde, la phosphorylation de Tau et l'excitotoxicité glutamatergique. Cette approche plurielle est particulièrement adaptée à la complexité de la neurodégénérescence (**Jalouli et al ., 2025**).

2.2.1. Activité antioxydante :

Le stress oxydatif joue un rôle majeur dans la neurodégénérescence, en raison de la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène et de la diminution des défenses antioxydantes. Les polyphénols possèdent une puissante activité antioxydante, à la fois directe (piégeage des radicaux libres, chélation des métaux de transition comme le fer et le cuivre) et indirecte (activation de voies de signalisation comme Nrf2, qui régule l'expression de nombreuses enzymes antioxydantes) (**Hassaine, 2019**).

Les flavonoïdes, en particulier la quercétine, la catéchine et l'épigallocatechine gallate, sont capables de neutraliser les radicaux libres et de protéger les lipides membranaires de la peroxydation. Des études précliniques montrent qu'une supplémentation en polyphénols réduit les marqueurs de stress oxydatif dans le cerveau d'animaux modèles de la maladie d'Alzheimer, avec une amélioration concomitante des performances cognitives (**Jalouli et al ., 2025**).

2.2.2. Polyphénols et amyloidopathies :

L'accumulation du peptide β -amyloïde ($A\beta$) sous forme de plaques séniles est un événement central de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. De nombreux polyphénols interfèrent avec ce processus à différents niveaux (al, **Chen et al, 2025**). Le resvératrol, un stilbène présent dans le raisin et le vin rouge, inhibe la production d' $A\beta$ en modulant l'expression et l'activité des sécrétases. Il favorise également la dégradation et la clairance des agrégats d' $A\beta$ existants. Des études *in silico* récentes confirment que le resvératrol, la curcumine et l'épigallocatechine gallate interagissent fortement avec les cibles clés de la maladie d'Alzheimer, notamment le peptide $A\beta$ et la protéine Tau (**Zuccon et al ,2025 , Niu et al ,2024**)

D'autres polyphénols, comme la curcumine (présente dans le curcuma), inhibent directement l'agrégation des peptides $A\beta$ en se fixant sur les monomères et les oligomères, empêchant leur conversion en fibrilles insolubles. Des données précliniques suggèrent que ces composés peuvent dissoudre les plaques amyloïdes existantes, bien que ces effets restent à confirmer en

clinique humaine (Jalouli et al., 2025). Les tanins et les acides phénoliques possèdent également des propriétés anti-amyloïdogéniques.

2.2.3. Activité anti-acétylcholinestérase :

Au-delà de leurs effets antioxydants et anti-amyloïdes, certains polyphénols sont capables d'inhiber l'acétylcholinestérase, rappelant le mécanisme des traitements symptomatiques conventionnels. Les flavonoïdes (quercétine, apigénine, kaempférol, naringénine) interagissent avec les sites actifs et périphériques de l'enzyme, augmentant ainsi la concentration synaptique d'acétylcholine (Cichoń, Glówczewski et Saluk; Jabir, Khan et Tabrez, 2024 2018).

Des études de docking moléculaire ont montré que le noyau phénylchroman présent dans la quercétine est responsable de cette inhibition, dont l'intensité dépend de la position et du nombre des groupements hydroxyles sur le cycle aromatique. Bien que l'activité inhibitrice des polyphénols soit généralement plus faible que celle des médicaments de synthèse, leur effet cumulé et leur synergie potentielle justifient un intérêt croissant. Certaines combinaisons de polyphénols pourraient ainsi constituer une alternative ou un complément aux inhibiteurs conventionnels, avec un meilleur profil de tolérance (Cichoń, Glówczewski et Saluk; Jabir, Khan et Tabrez, 2024 2018).

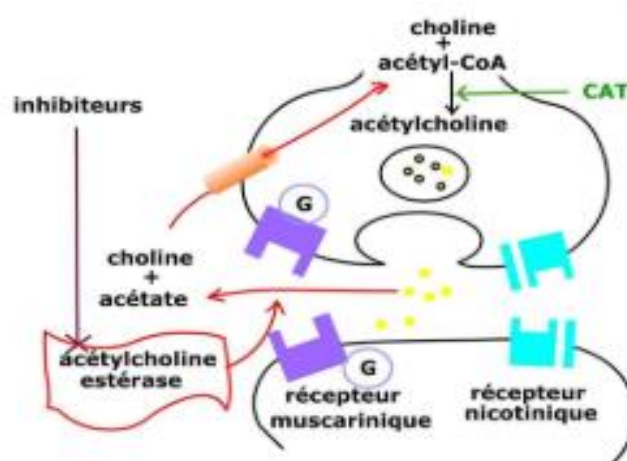


Figure 13 : Acétylcholinestérase

2.2.4. Activité neuroprotectrice sur les récepteurs NMDA :

L'excitotoxicité glutamatergique via les récepteurs NMDA contribue à la perte neuronale dans la maladie d'Alzheimer. Plusieurs polyphénols modulent l'activité de ces récepteurs, sans les bloquer complètement, afin d'éviter les effets indésirables d'un antagonisme trop marqué .

Chapitre 2 : « Traitements de la maladie d'Alzheimer ».

Le resvératrol, par exemple, réduit la surcharge calcique induite par l'activation excessive des NMDA et protège les neurones de la mort cellulaire. La curcumine et la quercétine exercent des effets similaires, en inhibant la neuroinflammation associée à l'excitotoxicité (Godos et al. 2024 , Albadrani et al)

Ces actions multimodales font des polyphénols des candidats prometteurs pour une approche thérapeutique globale de la maladie d'Alzheimer. Cependant, plusieurs défis restent à relever : leur faible biodisponibilité, leur métabolisme rapide et la difficulté à atteindre des concentrations efficaces dans le cerveau limitent leur utilisation clinique directe. Des stratégies de nanoformulation (nanoparticules, liposomes) sont en cours de développement pour améliorer leur passage de la barrière hémato-encéphalique et leur stabilité (Albadrani et al, 2024)

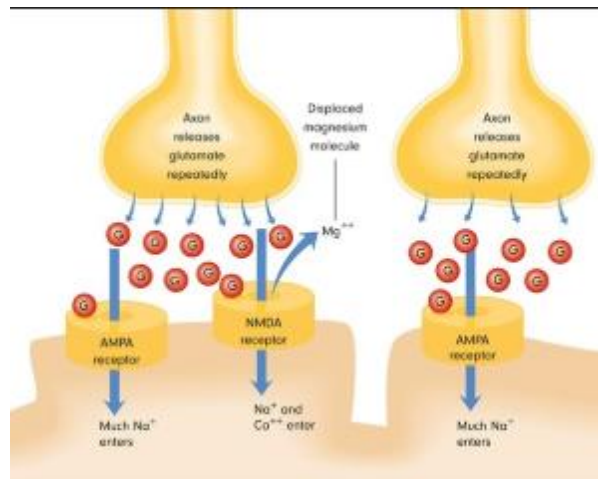


Figure 14: Les récepteurs de NMDA

3- Conclusion du Chapitre 2 :

L'analyse des traitements disponibles pour la maladie d'Alzheimer révèle un constat préoccupant : aucun traitement curatif n'existe à ce jour. Les approches pharmacologiques actuelles se divisent en deux catégories : les traitements symptomatiques, qui apportent un bénéfice modeste et temporaire, et les traitements modificateurs de la maladie, encore au stade expérimental pour la plupart.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine, galantamine) constituent la première ligne thérapeutique. Leur efficacité, bien que réelle, reste modeste avec une stabilisation du déclin cognitif pendant 6 à 12 mois seulement. La rivastigmine présente un taux d'effets secondaires de 52 %, contre une meilleure tolérance pour le donépézil. La mémantine, antagoniste NMDA, est indiquée dans les formes sévères avec une excellente tolérance, mais son bénéfice reste limité. Les thérapies modificatrices récentes (anticorps monoclonaux anti-A β) marquent une avancée conceptuelle majeure mais demeurent controversées en raison de leur efficacité modeste, de leurs effets indésirables et de leur coût très élevé.

Les limites des traitements symptomatiques sont nombreuses : efficacité modeste, caractère temporaire (6 à 12 mois), effets indésirables digestifs et cardiovasculaires, absence d'action sur la progression de la maladie. Face à ces constats, les polyphénols naturels suscitent un intérêt croissant. Leur action multimodale - antioxydante, anti-inflammatoire, anti-amyloïdogénique, inhibitrice de l'acétylcholinestérase et neuroprotectrice - les rend particulièrement attractifs. Présents dans l'alimentation quotidienne (thé vert, cacao, fruits rouges, curcuma), ces composés offrent un excellent profil de tolérance. Cependant, leur faible biodisponibilité et l'absence d'essais cliniques de phase III concluants limitent leur utilisation clinique.

En conclusion, les traitements actuels de la maladie d'Alzheimer restent insuffisants. La recherche de nouvelles molécules neuroprotectrices, notamment d'origine végétale, constitue une priorité. C'est dans cette perspective que s'inscrit l'étude d'*Apium graveolens* L. au chapitre suivant, dont la richesse en flavonoïdes et en phtalides pourrait offrir une alternative thérapeutique prometteuse.

**« Chapitre 03 :
La plante : *Apium graveolens* L. »**

Introduction

La maladie d'Alzheimer constitue un défi majeur de santé publique, touchant plus de 58 millions de personnes dans le monde. Malgré les avancées thérapeutiques récentes, aucun traitement curatif n'est actuellement disponible, ce qui justifie la recherche de nouvelles molécules neuroprotectrices d'origine naturelle (Cummings et al., 2026).

Parmi les plantes médicinales suscitant un intérêt croissant, *Apium graveolens* L. (céleri), de la famille des Apiacées, occupe une place particulière. Utilisée depuis l'Antiquité pour ses propriétés diurétiques, sédatives et anti-inflammatoires, cette plante a récemment attiré l'attention de la communauté scientifique pour ses effets neuroprotecteurs potentiels . (Makarova et al., 2022).

Sa richesse en composés bioactifs – flavonoïdes (apigénine, lutéoline), acides phénoliques (acide chlorogénique) et phtalides (3-n-butylphtalide) – lui confère une action multimodale : antioxydante, anti-inflammatoire, anti-amyloïdogénique et inhibitrice de l'acétylcholinestérase (Dirie et al., 2025). Des études précliniques récentes ont montré que l'extrait éthanolique de feuilles de céleri protège les neurones contre la toxicité induite par le peptide Aβ1-42 et inhibe plusieurs enzymes clés impliquées dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (Dirie et al., 2025). Par ailleurs, le 3-n-butylphtalide isolé des graines a démontré des effets neuroprotecteurs significatifs sur un modèle murin triple transgénique (3xTg-AD), réduisant la formation de plaques amyloïdes dans l'hippocampe et améliorant les performances cognitives (Peng et al ; Makarova et al., 2022, 2010).

L'objectif de ce chapitre est double. Dans un premier temps, nous présenterons les connaissances actuelles sur *Apium graveolens* : sa description botanique, sa composition phytochimique, ses substances actives, ses fonctions médicinales, ses activités thérapeutiques et sa toxicité. Dans un second temps, nous décrirons les matériels et méthodes utilisés dans notre étude expérimentale, qui vise à évaluer les effets neuroprotecteurs des extraits d'*Apium graveolens* sur le cerveau de souris modèles de la maladie d'Alzheimer. Cette partie pratique portera sur l'application des extraits de la plante sur des souris transgéniques 3xTg-AD, l'évaluation de leurs capacités cognitives par des tests comportementaux (labyrinthe aquatique de Morris, test de reconnaissance d'objets), puis l'analyse post-mortem de leur cerveau pour quantifier les plaques amyloïdes, la dégénérescence neurofibrillaire, le stress oxydatif et l'inflammation.

1. Description :

Apium graveolens L. est une plante herbacée appartenant à la famille des Apiacées (Ombellifères). Elle se caractérise par une tige creuse, sillonnée et ramifiée, pouvant atteindre 30 à 100 cm de hauteur. Les feuilles sont pennatiséquées, à lobes larges et dentés, d'un vert brillant. Les fleurs, petites et blanchâtres, sont regroupées en ombelles composées de 6 à 12 rayons. La floraison a lieu de juin à septembre. Le fruit est un diakène ovoïde, brunâtre, strié longitudinalement (Jourdan 1989 ;MNHN, s.d). La plante existe sous deux formes principales : la forme sauvage, appelée ache des marais, qui pousse naturellement dans les zones humides et salées, et les formes cultivées sélectionnées pour leurs caractéristiques organoleptiques (céleri à côtes, céleri-rave, céleri à couper) (Jourdan 1989 ;MNHN, s.d)

1.1 .Classification botanique

La classification taxonomique d'*Apium graveolens* L. est la suivante (MNHN, s.d):

- Règne : Plantae
- Sous-règne : Viridiplantae
- Infra-règne : Streptophyta
- Embranchement : Tracheophyta
- Sous-embranchement : Spermatophytina
- Classe : Magnoliopsida
- Super-ordre : Asteranae
- Ordre : Apiales
- Famille : Apiaceae (syn. Ombellifères)
- Genre : *Apium*
- Espèce : *Apium graveolens* L.

L'espèce a été décrite par Carl Linné en 1753 dans son ouvrage *Species Plantarum*. On distingue plusieurs variétés cultivées : *Apium graveolens* var. *dulce* (céleri à côtes), *Apium graveolens* var. *rapaceum* (céleri-rave) et *Apium graveolens* var. *secalinum* (céleri à couper) (Linnaeus, C. (1753).).



Figure 15: La plante de *Apium graveolens* L. (Native Plant Trust. (s.d.). *Apium graveolens* (celery). Go Botany)

2- Origines de la plante :

Apium graveolens est originaire des régions méditerranéennes et atlantiques européennes. La plante poussait naturellement dans les milieux humides, les marais et les zones salines littorales. Elle était connue dès l'Antiquité : les Égyptiens l'utilisaient déjà pour ses propriétés médicinales et funéraires, comme en témoignent des couronnes de céleri retrouvées dans le tombeau de Toutânkhamon (NParks). Dans la Grèce antique, le céleri était associé à la mort et aux enfers, et ses feuilles servaient à couronner les vainqueurs des jeux Néméens. Le terme français "céleri" provient du lombard *seleri*, lui-même issu du grec *selinon* (Jourdan 1989 ;MNHN, s.d).

La culture du céleri s'est développée en Europe à partir du Moyen Âge. Au fil des siècles, des sélections variétales ont permis l'obtention de formes cultivées présentant des pétioles plus développés et moins amers. Par la suite, le céleri-rave (*Apium graveolens* var. *rapaceum*) s'est progressivement différencié comme une forme cultivée destinée à la production d'une racine tubérisée (Rubatzky et al., 1999)

2.1 - Distribution géographique :

De nos jours, *Apium graveolens* est cultivé sur tous les continents, dans les zones tempérées et subtropicales. Les principaux pays producteurs sont les États-Unis, la Chine, l'Inde, l'Italie, la France, l'Espagne et le Royaume-Uni. En France, la production est concentrée dans les régions du Nord (Nord-Pas-de-Calais), de la vallée de la Loire (Anjou, Bretagne) et du Sud-Est

(NParks) . La forme sauvage (*Apium graveolens* subsp. *graveolens*) reste présente dans les zones humides littorales et les marais salants du pourtour méditerranéen et des côtes atlantiques européennes (Jourdan 1989 ;MNHN, s.d).

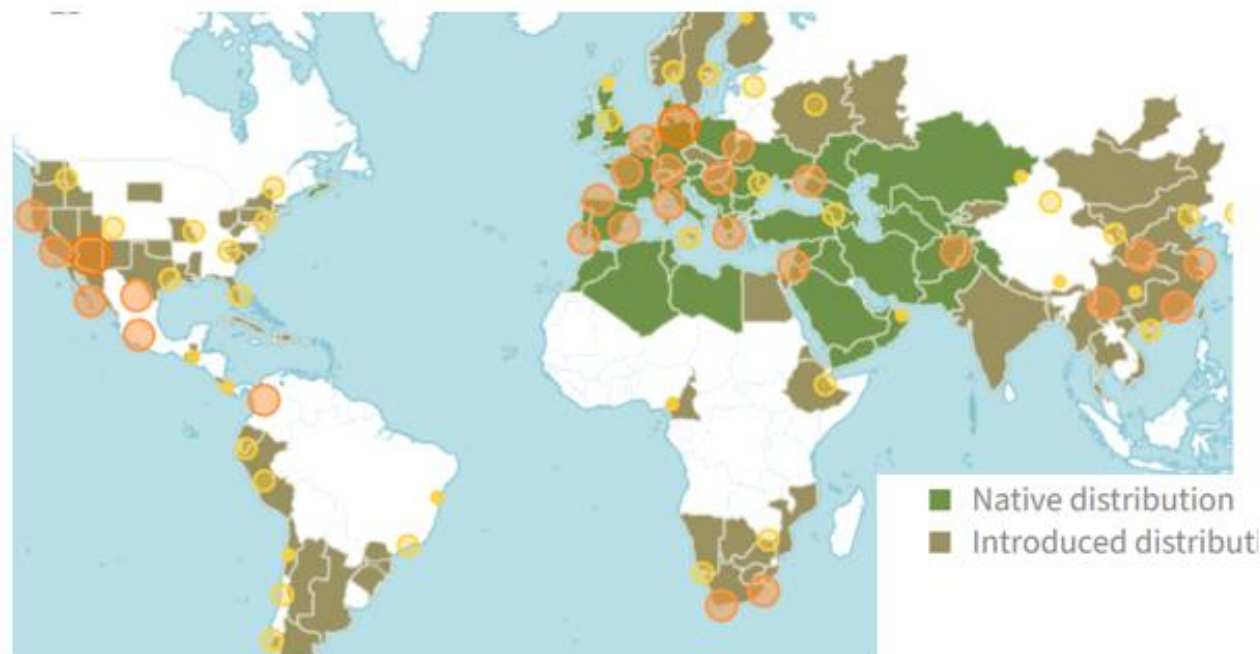


Figure 16: Cartographie comparative illustrant la répartition régionale d'*Apium graveolens* L
(Brazilian Flora 2020 project)

3. Composition phytochimique de la plante :

La composition phytochimique d'*Apium graveolens* varie selon la partie de la plante considérée (feuilles, pétioles, racines, graines), le stade de développement et les conditions de culture. L'analyse des différents organes révèle une diversité importante de métabolites secondaires (Makarova et al, 2022).

Tableau 3 : Principaux composés phytochimiques d'*Apium graveolens* par famille chimique (Makarova et al., 2022).

Chapitre 03 : La plante « *Apium graveolens* L. »

Famille chimique	Composés principaux	Partie de la plante
Flavonoïdes	Apiine, apigénine, lutéoline, quercétine, kaempférol, chrysocriol	Feuilles, tiges
Acides phénoliques	Acide chlorogénique, acide caféique, acide p-coumarique, acide férulique, acide gallique	Feuilles, racines
Phtalides	3-n-butylphtalide, sédanolide, sédanénolide, cnidilide, n-butyldénephtalide	Graines, huile essentielle
Coumarines	Bergaptène, xanthotoxine, psoralène, apiumétine, osthol	Feuilles, graines
Terpènes	Limonène, β -sélinène, α -pinène, myrcène, γ -terpinène	Huile essentielle
Phénylpropanoïdes	Apiol, myristicine	Graines, huile essentielle
Autres	Mannitol, phytostérols (β -sitostérol), vitamines (A, C, K, B9), minéraux (K, Na, Ca, Mg)	Toutes les parties

4- Substances actives :

Les substances actives d'*Apium graveolens* responsables de ses propriétés pharmacologiques sont principalement (Makarova et al., 2022):

- L'apiine (apigénine-7-apiosylglucoside) : flavonoïde majeur du céleri, aux propriétés diurétiques, anti-inflammatoires, antioxydantes et sédatives.
- L'apigénine : flavone aux effets neuroprotecteurs, anti-inflammatoires et anxiolytiques démontrés dans des modèles cellulaires et animaux.
- Les phtalides (3-n-butylphtalide, sédanolide) : composés caractéristiques de l'huile essentielle, responsables de l'arôme du céleri. Ils possèdent des propriétés neuroprotectrices, hypotensives, anti-convulsivantes et sédatives.

Chapitre 03 : La plante « *Apium graveolens* L. »

- L'apiol et la myristicine : phénylpropanoïdes présents dans les graines, aux effets vasodilatateurs, sédatifs et antispasmodiques. À fortes doses, l'apiol peut être toxique (abortif).
- L'acide chlorogénique : acide phénolique doté d'une puissante activité antioxydante et anti-inflammatoire, présent en quantité significative dans les feuilles.
- La lutéoline : flavone aux propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et neuroprotectrices, capable d'inhiber l'agrégation du peptide β -amyloïde.

5- Fonctions médicinales

Les extraits d'*Apium graveolens* présentent de multiples activités pharmacologiques exploitées en médecine traditionnelle et en phytothérapie moderne (Makarova et al., 2022).

Tableau 4 : résume les principales fonctions médicinales et leurs mécanismes. (Makarova et al., 2022) .

Fonction médicinale	Composés impliqués	Mécanisme d'action
Diurétique	Apiine, apigénine, potassium	Augmentation de la diurèse, inhibition de l'absorption tubulaire du sodium
Antihypertensive	Phtalides, apiol, myristicine	Vasodilatation périphérique, inhibition de l'enzyme de conversion
Sédative / Anxiolytique	3-n-butylphtalide, apigénine	Modulation des récepteurs GABAergiques, effet dépresseur sur le SNC
Anti-inflammatoire	Apigénine, lutéoline, acide chlorogénique	Inhibition des cyclooxygénases (COX-1 et COX-2), réduction des cytokines pro-inflammatoires
Antioxydante	Flavonoïdes, acides phénoliques	Piégeage des radicaux libres, chélation des métaux, activation de Nrf2
Antispasmodique	Apiol, myristicine, phtalides	Relaxation des muscles lisses, inhibition des canaux calciques

5.1. Huiles essentielles :

L'huile essentielle d'*Apium graveolens* est extraite principalement des graines (fruits) par hydrodistillation ou entraînement à la vapeur d'eau. Le rendement en huile essentielle est d'environ 1 à 3 % ((Nagella et al., , 2011). L'huile essentielle est un liquide mobile incolore à jaune pâle, d'odeur aromatique caractéristique. Sa composition, analysée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, révèle la présence majoritaire de limonène (environ 60-70 %), de β -sélinène (10-15 %) et de phtalides (3-n-butylphtalide, sédanolide) ((Nagella et al., , 2011).

L'huile essentielle de graines possède des propriétés sédatives, antispasmodiques, antibactériennes (notamment vis-à-vis des souches de *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*) et antifongiques. Elle est utilisée en aromathérapie pour ses effets calmants sur le système nerveux, dans les troubles de l'anxiété légère, l'insomnie et les douleurs d'origine spasmodique. L'huile essentielle de feuilles, moins riche en phtalides mais plus concentrée en monoterpènes, possède des propriétés similaires mais une activité sédative moins marquée ((Nagella et al., , 2011).

6- Quelques activités thérapeutiques

Dans le contexte spécifique de la maladie d'Alzheimer, plusieurs études récentes ont mis en évidence l'intérêt thérapeutique potentiel d'*Apium graveolens* (Dirie et al, 2025).

L'extrait de céleri inhibe plusieurs enzymes impliquées dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer avec les Concentrations Inhibitrices 50 % (IC50) suivantes (Dirie et al, 2025) :

- Acétylcholinestérase (AChE) : 21,84 $\mu\text{g/mL}$
- Cyclooxygénase 1 (COX-1) : 34,1 $\mu\text{g/mL}$
- Glycogène synthase kinase 3 bêta (GSK3 β) : 45,94 $\mu\text{g/mL}$
- Cyclooxygénase 2 (COX-2) : 52,2 $\mu\text{g/mL}$
- Butyrylcholinestérase (BChE) : 61,27 $\mu\text{g/mL}$

Le 3-n-butylphthalide, composé isolé des graines de céleri chinois, a montré des effets neuroprotecteurs sur un modèle murin triple transgénique (3xTg-AD) de la maladie d'Alzheimer. Ce composé oriente le clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) vers une voie non-amyloïdogénique, réduisant ainsi la formation de plaques amyloïdes dans l'hippocampe et le cortex des animaux traités (**Peng et al, 2010**). Une amélioration significative des performances cognitives a été observée dans le labyrinthe aquatique de Morris.

Toxicité :

Apium graveolens est généralement considéré comme une plante non toxique aux doses alimentaires usuelles, avec une marge de sécurité élevée. Cependant, certaines précautions d'usage sont nécessaires (**Strobel, 2010**):

- Phototoxicité : La présence de furanocoumarines (bergaptène, xanthotoxine, psoralène) dans les feuilles, les pétioles et les graines peut induire des réactions de photosensibilisation. L'exposition au soleil après contact cutané avec la plante fraîche (sève) ou après ingestion de quantités importantes d'extraits peut provoquer des dermites phototoxiques (érythème, vésicules, hyperpigmentation). Ce risque concerne principalement les travailleurs agricoles lors de la récolte manuelle (**Strobel, 2010**):
- Toxicité reproductive : L'apiol contenu dans l'huile essentielle (notamment dans les graines) possède des propriétés abortives et emménagogues à fortes doses. L'utilisation du céleri et de ses extraits concentrés (comme l'huile essentielle) est donc déconseillée chez la femme enceinte, particulièrement au premier trimestre de grossesse (**Makarova et al., 2022**).
- Allergies : Des cas rares d'allergie au céleri ont été décrits, relevant du syndrome pollen-aliment. Les sujets sensibilisés au pollen de bouleau peuvent présenter des réactions croisées avec certains allergènes du céleri (notamment l'Api g 1, une protéine de la famille des PR-10). Les manifestations cliniques vont du syndrome d'allergie orale (prurit et œdème des lèvres et de la bouche) à l'urticaire généralisée, voire au choc anaphylactique dans les formes sévères (**Strobel, 2010**).
- Interactions médicamenteuses : En raison de ses propriétés anticholinestérasiques (inhibition modérée de l'AChE) et antihypertensives, le céleri peut potentialiser les effets des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer (donépézil, rivastigmine, galantamine) et des antihypertenseurs. Les patients sous traitement

Chapitre 03 : La plante « *Apium graveolens* L. »

anticoagulant doivent également être prudents, car la vitamine K présente dans les feuilles peut interférer avec l'action des antivitamines K (**Strobel, 2010**)

À usage thérapeutique, les posologies recommandées sont de 2 à 4 g de feuilles séchées par jour en infusion, ou 10 à 20 gouttes d'extrait fluide (rapport 1:1) trois fois par jour. L'huile essentielle doit être utilisée avec précaution, à raison de 1 à 2 gouttes par jour par voie orale sur un support neutre (miel, huile végétale), pendant une durée maximale de 2 à 3 semaines consécutives (**Makarova et al., 2022**)

Partie expérimentale

Matériels et méthodes

Partie expérimentale : Matériels et méthodes

1- Matériel végétal :

1.1. Collecte et authentification

Les graines d'*Apium graveolens* L. var. *dulce* (céleri à côtes) ont été collectées au stade de maturité optimale, avant la floraison, période où la concentration en métabolites secondaires (flavonoïdes, acides phénoliques) est maximale. Les plantes proviennent d'une culture biologique locale. L'authentification de l'espèce a été réalisée selon les critères taxonomiques standards. Les graines ont été soigneusement lavées à l'eau distillée pour éliminer les impuretés.



Figure 17: Graines d'Apium graveolens L. récoltées, nettoyées et pulvérisées.

1.2. Séchage et broyage

Le matériel végétal a été séché à l'étuve ventilée à une température ne dépassant pas 40 °C pendant 72 heures, afin de préserver l'intégrité des composés thermosensibles. Les graines séchées ont été broyées à l'aide d'un broyeur mécanique jusqu'à l'obtention d'une poudre fine homogène. La poudre a été tamisée à travers une maille de 250 µm, puis conservée à l'abri de la lumière et de l'humidité dans des flacons hermétiquement fermés, à température ambiante (20 ± 2 °C), jusqu'à l'extraction.



Figure 18: Dispositif expérimental (étuve et rotavapor).

1.3. Protocole d'extraction de l'extrait d'*Apium graveolens* L. (céleri)

Étape 1 : Broyage de la matière première

- 200 g de graines de céleri ont été pesés.
- Les graines ont été broyées à l'aide d'un broyeur mécanique jusqu'à l'obtention d'une poudre fine.

Étape 2 : Préparation de la macération

- La poudre obtenue a été placée dans un grand flacon en verre.
- Un solvant hydro éthanolique composé de 80 % d'éthanol a été ajouté.
- Le solvant a été ajouté selon un ratio de 1:10 (m/v), soit 2 L de solvant pour 200 g de poudre de graines.

Étape 3 : Agitation

- Le flacon a été placé sur une plaque agitatrice.
- La macération a été réalisée sous agitation continue pendant 72 h.

Étape 4 : Filtration

- Le mélange a été filtré sous vide à l'aide d'une pompe à vide et d'un papier filtre Wattman n°1.
- Le filtrat (phase liquide) a été recueilli dans un récipient propre.



Figure 19: Filtration de l'extract.

Étape 5 : Concentration par rotavapor

- Le filtrat a été versé dans le ballon du rotavapor.
- Le ballon a été placé dans le bain-marie du rotavapor.
- L'appareil a été mis en marche sous pression réduite à 40 °C.
- L'évaporation a été poursuivie jusqu'à ce que l'extract devienne visqueux (consistance sirupeuse).

Étape 6 : Conservation

- L'extract final a été récupéré dans un flacon hermétique.
- Il a été conservé à l'abri de la lumière à une température appropriée (4 °C) jusqu'à son utilisation.

2- Matériel animal

2.1. Conditions d'hébergement

Un total de 18 souris femelles de souche NMRI a été utilisé pour cette étude. Les animaux ont été obtenus auprès de l'Institut Pasteur d'Alger et maintenus dans des conditions standardisées de laboratoire conformément aux directives européennes (2010/63/UE). Avant le

Partie expérimentale

début des expérimentations, les souris ont été laissées en période d'acclimatation pendant 15 jours afin de s'adapter aux nouvelles conditions environnementales (2010/63/UE)):

- **Cycle jour/nuit** : 12 heures de lumière / 12 heures d'obscurité
- **Température** : 25 ± 2 °C
- **Humidité relative** : 55 ± 10 %
- **Alimentation** : accès libre à une alimentation standard (croquettes pour rongeurs)
- **Hydratation** : accès libre à l'eau potable (biberons)
- **Litière** : copeaux de bois stériles, changée deux fois par semaine

Les souris ont été hébergées par groupes de 4 à 5 individus par cage. Un suivi quotidien a été assuré.



Figure 20: Photographie des souris utilisées dans l'étude expérimentale.

2.2. Intoxication et traitement

Cette section de recherche se concentre sur la neurotoxicité du chlorure d'aluminium (AlCl_3) administré par voie orale et du D-galactose (**C6H12O**) injecté par voie intrapéritonéale, ainsi que sur l'impact du traitement neuroprotecteur des cellules nerveuses par la plante *Apium graveolens* L.

Avant d'entreprendre les études in vivo, un test de toxicité a été réalisé afin d'évaluer les effets potentiellement nocifs de l'extrait des graines étudiées. Ce test de toxicité a été mené conformément aux directives de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE,2008).

Ce test consiste à administrer l'extrait d'*Apium graveolens* à des souris à différentes doses (100mg/kg,150mg/kg et 200mg/kg)en une prise unique.

Les souris ont été observées les 30 premières minutes suivant l'administration , puis régulièrement au cours de 24 et 48 heures suivantes, et enfin quotidiennement pendant 14 jours .Tout changement ou signe anormal dans le comportement des souris , ainsi que leur activité et leur mortalité, a été soigneusement noté durant une période de 14 jours.

2.3. Répartition des lots

Les souris ont été réparties en lots comme suit :

Lot 1 : Le lot des souris témoins négatifs [T, reçoivent uniquement de l'eau potable (n= 3 souris);

Lot 2 : ECD1 (Extrait de céleri dose 1) reçoivent l'extrait à une dose de 100 mg/kg (voie gastrique : gavage) + 24mg de AlCl_3 dans 100 ml d'eau distillée (voie orale) + de D-galactose dans l'eau physiologique à une dose de 120mg/kg (voie IP)

Lot 3 : ECD2 (Extrait de céleri dose 2) reçoivent l'extrait de céleri à une dose de 200 mg/kg (voie gastrique : gavage) + 24mg de AlCl_3 dans 100 ml d'eau distillée (voie orale) + de D-galactose dans l'eau physiologique à une dose de 120mg/kg (voie IP)

Lot 4 : ALZ (intoxiquées alzheimer) reçoivent 24mg de AlCl_3 dans 100 ml d'eau distillée (voie orale) + de D-galactose dans l'eau physiologique à une dose de 120mg/kg (voie IP)

Partie expérimentale

Tableau 5 : Le Tableau 1 résume la répartition des lots expérimentaux.

Lot	Désignation	Nombre de souris (n)	Traitement reçu
Lot 1	T (témoins négatifs)	3	Eau potable uniquement (voie orale)
Lot 2	ECD1 (extrait dose 1)	5	Extrait de céleri (100 mg/kg, voie gastrique – gavage) + AlCl ₃ (24 mg/100 mL eau distillée, voie orale) + D-galactose (120 mg/kg dans l'eau physiologique, voie IP)
Lot 3	ECD2 (extrait dose 2)	5	Extrait de céleri (200 mg/kg voie gastrique – gavage) + AlCl ₃ (24 mg/100 mL eau distillée, voie orale) + D-galactose (120 mg/kg dans l'eau physiologique, voie IP)
Lot 4	ALZ (intoxiquées Alzheimer)	5	AlCl ₃ (24 mg/100 mL eau distillée, voie orale) + D-galactose (120 mg/kg dans l'eau physiologique, voie IP)

IP = intrapéritonéale ; AlCl₃ = chlorure d'aluminium

3. Les paramètres étudiés

A) Suivi du poids.

B) Consommation d'eau.

C) Paramètres neurologiques

- Comportement
- Mémoire

D) Paramètres macroscopiques du cerveau

- Diamètre du cerveau
- Poids du cerveau

E) Paramètres histologiques.

4. Évaluation comportementale

L'évaluation comportementale fonctionnelle est exigée ; c'est un élément clé pour examiner le statut nerveux (détermination du comportement). Ces directives s'appliquent aux animaux dans des essais spéciaux, y compris ceux de l'activité locomotrice, la curiosité (essai de trous), l'anxiété/curiosité (labyrinthe en croix surélevée), le test d'anxiété (compartiment noir/blanc) et le test de Persolt.

Une évaluation comportementale fonctionnelle est employée pour mieux comprendre le modèle et le but, ou la fonction d'un comportement.

4.1. Activité locomotrice

Ce test évalue le comportement d'exploration d'un animal dans un espace confiné. Il mesure l'activité motrice horizontale à l'aide d'une cage de 32 cm sur 32 cm, divisée en 16 cases identiques (numérotées de 1 à 16). Le nombre de cases visitées est comptabilisé au cours de quatre phases consécutives de 5 minutes chacune.

Le déplacement de chaque souris est enregistré en fonction des cases qu'elle a explorées pendant 5 minutes, et ce, sur une période totale d'essai de 20 minutes, afin d'évaluer son comportement individuel.



Figure 21: Test d'activité locomotrice.

4.2. Test de curiosité

Ce test vise à étudier le comportement d'une souris placée dans un environnement nouveau. La curiosité, définie comme un désir parfois indiscret de savoir, influence la capacité à capter des informations inhabituelles, originales ou surprenantes. Ce test permet d'explorer le conflit entre curiosité et peur chez l'animal, une curiosité qui reflète une forme de « faim de savoir ».

C'est dans cette optique qu'a été proposé en 1962 le test de la planche à trous, offrant une quantification fiable du comportement d'exploration chez la souris. L'exploration des trous est révélatrice de l'état anxieux des souris en milieu ouvert : leur tendance naturelle est de chercher un refuge dans un endroit sombre.

Dans le dispositif de Boissier et Simon, appelé « planche à trous », on utilise une plaque de bois de 40 × 40 cm, d'une épaisseur de 1,8 cm, percée de 30 trous de 3 cm de diamètre régulièrement espacés, lesquels constituent un abri potentiel pour les souris (**Kanyonga et al., 2009**)

La planche est placée à 50 cm au-dessus du sol. Chaque souris est déposée individuellement au centre de la planche. L'observation et l'enregistrement de son comportement se font pendant quatre phases consécutives de 5 minutes chacune.

L'exploration d'un trou est définie par l'enfoncement de la tête jusqu'aux oreilles dans l'ouverture (**Kanyonga et al., 2009**). Le nombre total d'explorations (ou « immersions ») est comptabilisé pour évaluer le comportement.

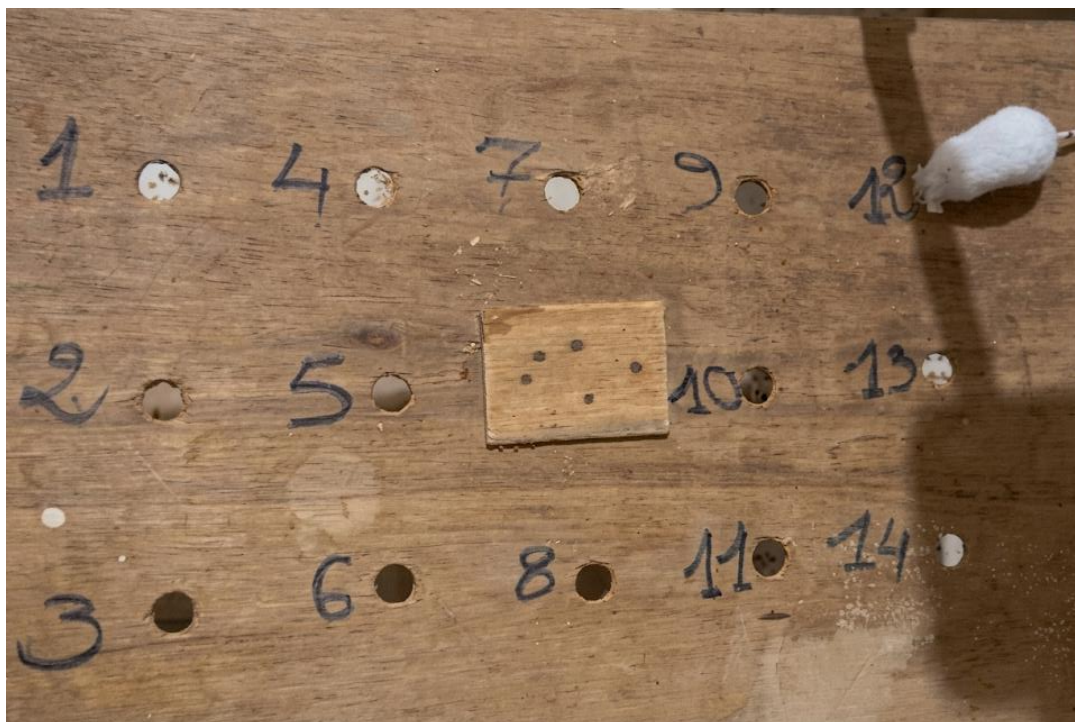


Figure 22: Test de curiosité.

4.3. Anxiété/Curiosité (Labyrinthe en croix surélevée)

Le labyrinthe en croix surélevé est un test standardisé pour évaluer la peur et l'anxiété chez l'animal. Ce test repose sur la préférence naturelle de l'animal pour les espaces sombres et fermés plutôt que pour les zones éclairées et ouvertes. La sécurité est assurée par les bras dits « protégés » ou fermés.

Ce labyrinthe est particulièrement utile pour étudier les effets de substances anxiolytiques ou anxiogènes. L'observation du comportement animal en situation libre constitue en effet une méthode courante en pharmacologie pour analyser l'impact de substances psychotropes.

Les souris manifestant une aversion naturelle pour les espaces vides et surélevés, les bras ouverts du labyrinthe suscitent chez elles une réaction de peur. Pour cette étude, un labyrinthe en croix a été utilisé : il se compose d'une plateforme centrale et de quatre bras de mêmes dimensions (35×5 cm), en bois, placés à 40 cm du sol et peints en noir. Deux de ces bras, opposés l'un à l'autre, sont ouverts — ils ne comportent que de petits rebords de 1 cm de hauteur pour empêcher l'animal de tomber. Les deux autres bras, opposés, sont fermés par des parois noires de 15 cm de hauteur sur leur pourtour (**Braida et al, 2009**).

Lors de l'expérience, chaque souris est placée une à une sur la plateforme centrale, face à un bras ouvert. Elle est ensuite laissée libre d'explorer les quatre bras pendant quatre phases de 5

minutes chacune. Les observateurs enregistrent le nombre d'entrées et le temps passé dans les bras ouverts et fermés. Une entrée est comptabilisée lorsque les quatre pattes de l'animal ont franchi le seuil du bras (Ollivier, 2003).



Figure 23: Test d'anxiété en labyrinthe en croix surélevé.

4.4. Test d'anxiété (compartiment noir/blanc)

Pour les souris, l'obscurité représente un espace sécurisant, tandis qu'une zone éclairée est source d'anxiété. Ce test permet une évaluation simple et rapide de l'anxiété comportementale ainsi que des modifications induites par des agents toxiques ou un traitement.

L'effet d'une substance sur la réaction de la souris à la lumière a été mesuré à l'aide d'une boîte clair/obscur composée de deux compartiments de mêmes dimensions ($20 \times 14 \times 14$ cm) : l'un éclairé, l'autre obscur. Le compartiment sombre est peint en noir, le compartiment clair en blanc. Les deux compartiments sont séparés par une cloison mais reliés par une porte de communication mesurant $5 \times 2 \times 10$ cm (Balandras, 2008).

Les animaux sont placés au centre du compartiment clair, face à la porte menant au compartiment noir. Le test se déroule en quatre phases de 5 minutes chacune, pendant lesquelles sont notés le nombre d'entrées et le temps passé dans chaque compartiment (obscur et éclairé).

Ce test d'anxiété clair/obscur permet d'évaluer rapidement et facilement les comportements anxieux des animaux, ainsi que leurs modifications par des agents pharmacologiques, en analysant les déplacements des souris entre deux espaces de taille, couleur et illumination différentes.

Les souris peuvent se déplacer librement entre les deux chambres. Pendant l'observation, l'expérimentateur doit toujours être assis à la même place.



Figure 24: Test d'anxiété en dispositif clair-obscur (compartiment noir/blanc).

4.5. Test de Persolt (nage forcée)

Le test de Persolt a été utilisé. Il consiste en une nage forcée des animaux placés dans un bocal rempli d'eau chauffée à 21 °C. Une souris placée dans une situation où elle devrait lutter pour survivre, sans possibilité de s'en sortir, est forcée de se débattre mais, à la fin, elle abandonne et s'immobilise. Cette immobilité reflète l'état de résignation qui correspond à l'état dépressif (Castagné V, 2011).

Ce test repose sur l'idée qu'un animal placé dans une situation d'échappement impossible finit par adopter un comportement de résignation, considéré comme une composante de l'humeur dépressive. Après une phase initiale d'agitation, l'animal cesse de nager et s'immobilise, manifestant un comportement apparenté au désespoir.

Le test consiste à soumettre l'animal à une nage forcée dans un bocal rempli d'eau chauffée à 21 °C. Une souris placée dans une situation où elle doit lutter pour survivre sans aucune issue

possible finit par se débattre, puis abandonne et s'immobilise. Cette immobilité reflète un état de résignation, lui-même associé à un état dépressif (Castagné V, 2011).

La durée totale du test est de 5 minutes. Les deux premières minutes sont considérées comme une phase d'activité intense ; le temps d'immobilité est ensuite mesuré pendant les trois dernières minutes. On définit l'immobilité comme une position de flottement horizontale sans aucun mouvement, à l'exception de ceux des pattes postérieures nécessaires pour maintenir la tête hors de l'eau (Goeldner , porsolt, 2008).

Les souris sont placées une à une dans un récipient de 20 cm de profondeur rempli d'eau maintenue à 21 °C pendant 5 minutes. Le temps d'immobilisation pendant les trois dernières minutes est chronométré (Gardier et al, 2001). Une activité antidépressive se traduit par une diminution de ce temps d'immobilité.



Figure 25: Test de nage forcée.

5. Tests de mémoire

5.1. Le labyrinthe radiaire à 8 bras



Figure 26: Test du labyrinthe à 8 bras.

Il a été développé par **Olton** et **Samuels** en **1976** pour évaluer l'apprentissage et la mémoire spatiale chez les rongeurs .

Le labyrinthe classique à huit bras radiaux présente plusieurs variantes qui permettent aux souris, aux rats et même aux primates de manifester leur mémoire de travail spatiale pour les bras déjà visités, en évitant d'y retourner.

La conception du labyrinthe garantit que, après avoir exploré chacun des bras latéraux, la souris est toujours obligée de revenir à la plateforme centrale avant de faire un autre choix. Le résultat est que le sujet a toujours huit possibilités parmi lesquelles choisir.

L'appareil original se compose de huit bras équidistants, chacun d'environ **1,2 m** de long, partant d'une petite plateforme circulaire centrale (des versions ultérieures ont utilisé seulement trois bras et jusqu'à 48 bras). Il permet l'évaluation de la mémoire spatiale et non spatiale de sélection liée à des facteurs de motivation.

5.1.1. Mémoire spatiale de travail

Cette épreuve a été élaborée en **1997** par [**David Olton Wan et al, 1997**].

Dans cette version, un fragment de nourriture est placé aux extrémités des bras au choix. La souris est ensuite déposée sur la plateforme centrale, avec un accès libre vers tous les couloirs. La souris doit rechercher la nourriture au fond de chaque couloir, une erreur est notée si la souris explore deux fois le même couloir, le nombre de bras revisités et non revisités pour chaque souris est comptabilisé pendant une période de 5 jours et 3 minutes par essai par jour.

5.1.2. Mémoire non spatiale de préférence conditionnée

Au cours de cette expérience, seulement deux bras du labyrinthe sont exploités. Un bras est éclairé avec un morceau de nourriture à son extrémité, l'autre bras reste non éclairé. Le sujet est alors placé sur la plateforme centrale avec les deux bras fermés, puis les deux bras sont ouverts successivement pour qu'il puisse s'habituer à son nouvel environnement. La souris est ensuite remise au centre du labyrinthe et les deux bras sont ouverts simultanément, et c'est à ce moment-là que le test débute. Ainsi, le temps de séjour dans le bras éclairé est mesuré pendant une période de 3 minutes.

5.1.3. Distinction des positions

Dans ce test, 6 bras du labyrinthe sont utilisés. La souris se trouve placée dans une pièce comportant divers indices externes au labyrinthe ordinaire (affiches). La souris est déposée sur la plateforme centrale et les 6 bras sont ouverts l'un après l'autre : 3 bras avec nourriture et les 3 autres sans nourriture. Après cette adaptation de l'animal, le test est réalisé par l'ouverture des bras en paires (bras appâté et non appâté, soit 3 paires au total). Le score effectué est enregistré à chaque fois en comptabilisant le nombre de bras appâtés choisis par chaque souris.

5.2. La piscine de Morris (Morris Water Maze)



Figure 27: Test de la piscine de Morris.

La piscine de Morris ou "Morris water maze" (Saxe et al., 2006) est un test qui permet d'examiner les compétences de l'animal en matière de rétention et de gestion des informations spatiales dans un contexte aversif. Ce test s'appuie sur l'instinct inné d'un animal qui, lorsqu'il se trouve dans un milieu stressant et restreint, cherche à s'évader. La mission consiste à identifier, grâce à des repères distants, une plateforme « refuge », non visible par immersion dans un réservoir rempli d'eau trouble. Selon la méthode employée, ce dernier nous permet

d'évaluer soit la mémoire de référence (la plateforme doit être maintenue au même endroit à chaque test), soit la mémoire de travail. Il offre aussi la possibilité d'évaluer le temps qu'il faut pour atteindre la plateforme, le temps passé sur celle-ci et la distance parcourue dans chaque quadrant, ainsi que la distance totale parcourue dans un réservoir rempli d'eau trouble due à l'ajout d'un colorant blanc.

Cette tâche utilise une piscine d'eau tiède où une plateforme est légèrement immergée sous la surface.

Une fois placé dans le labyrinthe, la mission de l'animal est de localiser la plateforme cachée. Durant la mémoire spatiale de référence, la plateforme est rendue invisible pour l'animal en étant immergée, le contraignant à employer une stratégie fondée sur une représentation mentale de sa position .

Dans le cas de la mémoire spatiale de travail, la plateforme est visible (émergée et donc apparente), ce qui permet à la souris d'utiliser une stratégie de guidage.

L'animal doit apprendre la localisation spatiale de la plateforme dans l'environnement afin de se sauver. Les performances sont évaluées à partir des mesures du temps nécessaire pour rejoindre la plateforme ; ce temps diminue au fil des essais.

Cette expérience se reproduit une fois par jour pendant 5 jours.

6. Sacrifice et analyse biologique

Les souris sont anesthésiées par inhalation de chloroforme à une dose de 3 mL/kg de masse corporelle par voie respiratoire. Elles sont ensuite sacrifiées ; Pour l'étude histologique, les souris sont disséquées et l'organe cible (cerveau) est prélevé et conservé dans du formol à 10 %.

6.1. Étude histologique

Après l'examen macroscopique du cerveau, il a été immédiatement fixé dans la solution à 10% du formaldéhyde (37%).

Les étapes réalisées ont été établies selon le protocole décrit par **Chennini-Bendiab et al. (2021)**

Couper les organes en petits morceaux.

Déshydratation

Partie expérimentale

- 1 bain d'éthanol à 60% durant 1 heure.
- 1 bain d'éthanol à 70% durant 1 heure.
- 1 bain d'éthanol à 80% durant 1 heure.
- 1 bain d'éthanol pur durant 1 heure.
- 3 bains de xylène durant 1 heure pour chacun.
- 1 bain v/v xylène + paraffine liquide à l'étuve pendant 1 heure.
- 1 bain de paraffine liquide à l'étuve pendant une nuit.
- Mettre les organes dans des cassettes métalliques.
- Eliminer l'excès de paraffine.
- Les blocs ont été par la suite, stockés dans un congélateur (-20°C).

Microtomie

- Les blocs solides contenant les fragments étudiés, ont été sectionnés en fines coupes de 4 µm d'épaisseur à l'aide de microtome.
- Utiliser un bain marie contenant de l'eau distillé.
- Faire fondre 2g de bsa dans le glycérol dans un autre bain marie.
- Verser 2 gouttes de celui-là dans la lame, mettre le sous la coupe du microtome pour qu'elle se colle sur la lame.

Réhydratation

- 2 bains de xylène pendant 30min pour chacun.
- 1 bain d'éthanol pur durant 30min.
- 1 bain d'éthanol à 80% durant 30min.
- 1 bain d'éthanol à 70% durant 30min.
- Bain d'eau de robinet durant 30min.
- Laisser sécher à l'air libre.

Coloration

- Hématoxyline pendant 2 à 3 min.
- Rinçage pour éliminer l'excès par l'eau robinet.
- Eosine pendant 2 à 3 min.
- Rinçage avec l'eau de robinet par pissette.

Déshydratation

- 1 bain d'éthanol à 70% durant 10min.
- 1 bain d'éthanol à 80% durant 10min.
- 1 bain d'éthanol pur durant 10min.
- 2 bains de xylène pendant 10min pour chacun.
- Mettre 2 gouttes de Eukitt pour fixer la lamelle sur la lame en essayant d'éliminer les bulles d'air sans endommager le tissu.
- Laisser sécher à l'air libre.
- Lecture sur microscope.

Résultats et discussions

Résultats :

A la suite de l'administration intragastrique de différentes doses d'extrait d'*Apium graveolens* L. (100mg/kg, 150mg/kg et 200mg/kg) et après une période de 14 jours, aucun signe de toxicité n'a été observé (Tableau 6)

Les doses	100mg/kg	150mg/kg	200mg/kg
L'augmentation de l'activité	-	-	-
Dénutrition	-	-	-
Diarrhée	-	-	-
Paralyse	-	-	-
Troubles de comportement	-	-	-
Salivation	-	-	-
Mort	-	-	-

(-) rien à signaler.

1. Evolution pondérale :

Les quatre lots ont présenté des évolutions pondérales différentes au cours des 11 semaines. Le lot T- a affiché une croissance continue et régulière, avec le poids le plus élevé en fin d'expérience. Le lot modèle ALZ (intoxiqué non traité) a présenté la perte de poids la plus importante en fin de suivi, confirmant l'impact de l'intoxication sur l'état général des animaux. Les lots ECD1 et ECD2 (intoxiqués traités) ont montré une évolution intermédiaire, avec une perte de poids moins marquée que le lot modèle ALZ. **(Figure 28)**

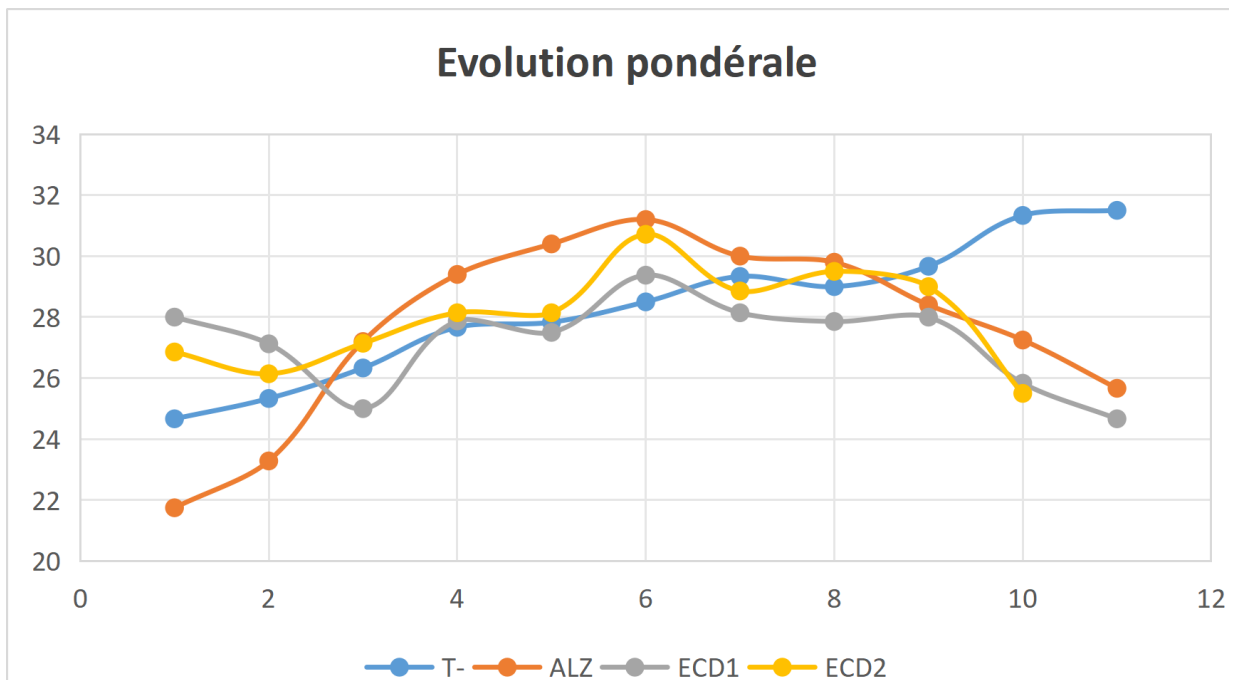


Figure 28: L'évolution pondérale des 4 lots pendant 11 semaines d'expérimentation.

2. Solutions consommées :

La consommation des solutions est plus importante chez les souris intoxiquées comparé aux souris témoins. **(Figure 29)**

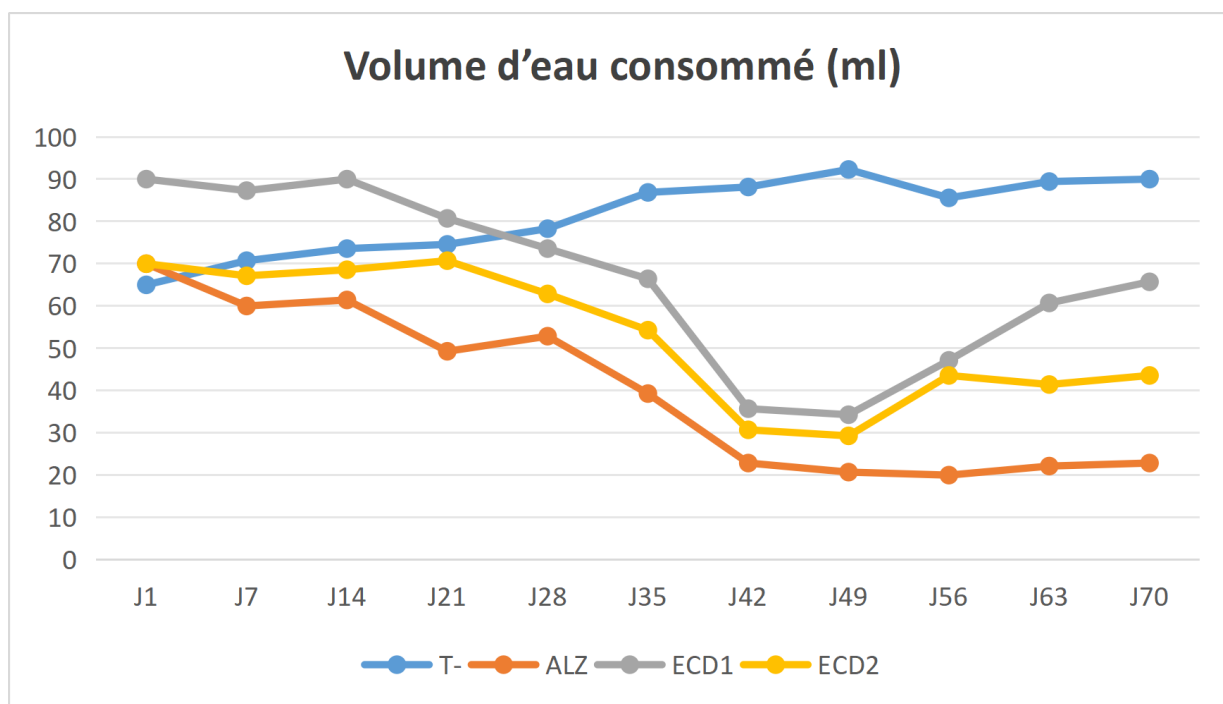


Figure 29: Volume d'eau consommé des 4 lots pendant 11 semaines d'expérimentation.

3. Les paramètres comportementaux :

3.1 Test de l'activité locomotrice :

Les résultats obtenus après une intoxication chronique au $AlCl_3$ suivie d'un traitement par les graines de céleri démontrent une hyperactivité des souris intoxiquées durant les quatre phases. (Figure 30)

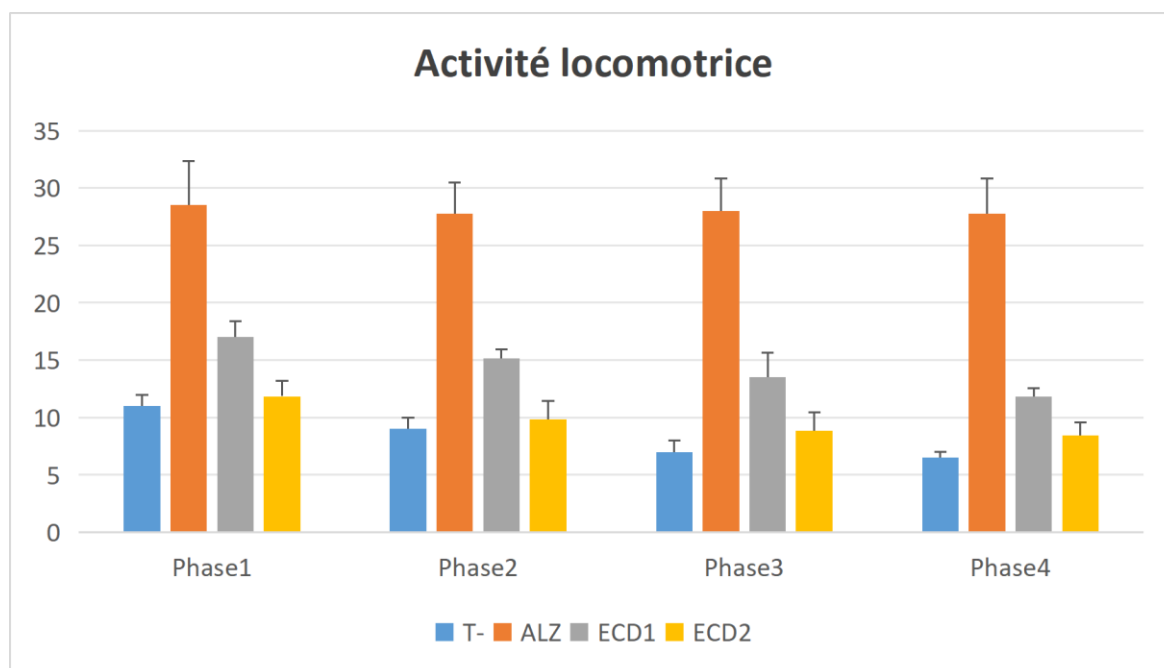


Figure 30: Résultats du test de l'activité locomotrice chez les souris du modèle intoxiqué (ALZ) par $AlCl_3$ (100 mg/kg, voie orale) et chez les souris traitées (ECD1 et ECD2) par les graines d'*Apium graveolens* (100 et 200 mg/kg, respectivement).

3.2 Test de curiosité :

Les résultats obtenus lors de test de curiosité prouvent un résultat significatif car les souris intoxiquées sont plus exploratrices que les souris témoins dans les 3 phases (**Figure 31**).

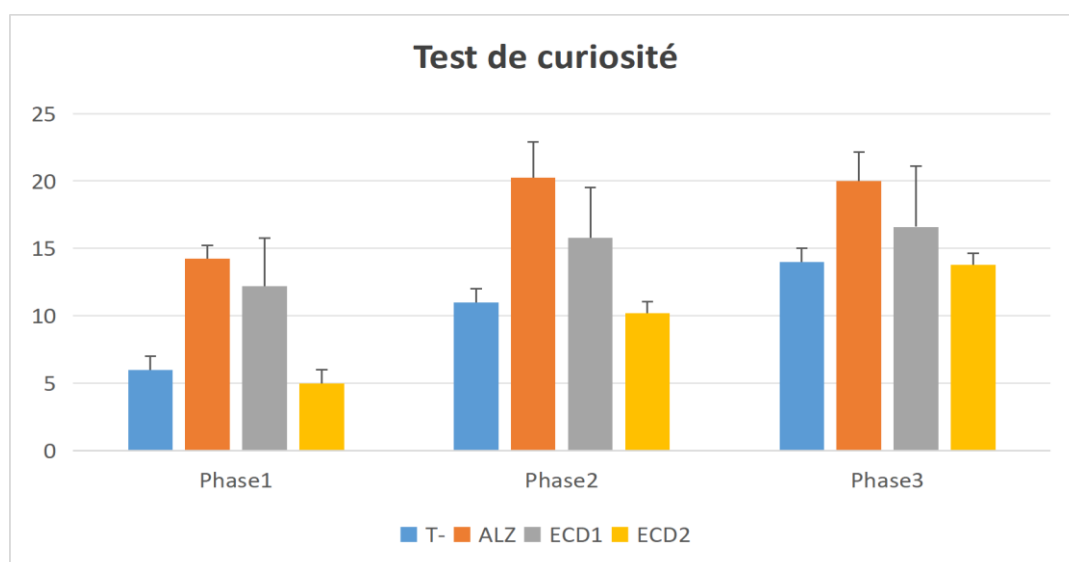


Figure 31: résultats du test de curiosités chez les souris du modèle intoxiqué (ALZ) par $AlCl_3$ (100 mg/kg, voie orale) et chez les souris traitées (ECD1 et ECD2) par les graines d'*Apium graveolens* (100 et 200 mg/kg, respectivement).

3.3 Test d'anxiété (Labyrinthe en croix surélevée) :

Le groupe intoxiqué présente des valeurs très faibles comparativement au groupe témoin durant toutes les phases expérimentales. Cette diminution traduit une augmentation du comportement anxieux chez les souris intoxiquées. En effet, les souris anxieuses ont tendance à éviter les bras ouverts du labyrinthe surélevé et réduisent leur activité exploratoire.

Les souris traitées par la dose 1 présentent une légère diminution du comportement anxieux comparativement au groupe intoxiqué non traité.

En revanche, les souris traitées par la dose 2 présentent des valeurs plus élevées et proches de celles du groupe témoin durant les différentes phases expérimentales, traduisant une amélioration importante du comportement exploratoire et une diminution de l'anxiété.

(Figure 32 et 33)

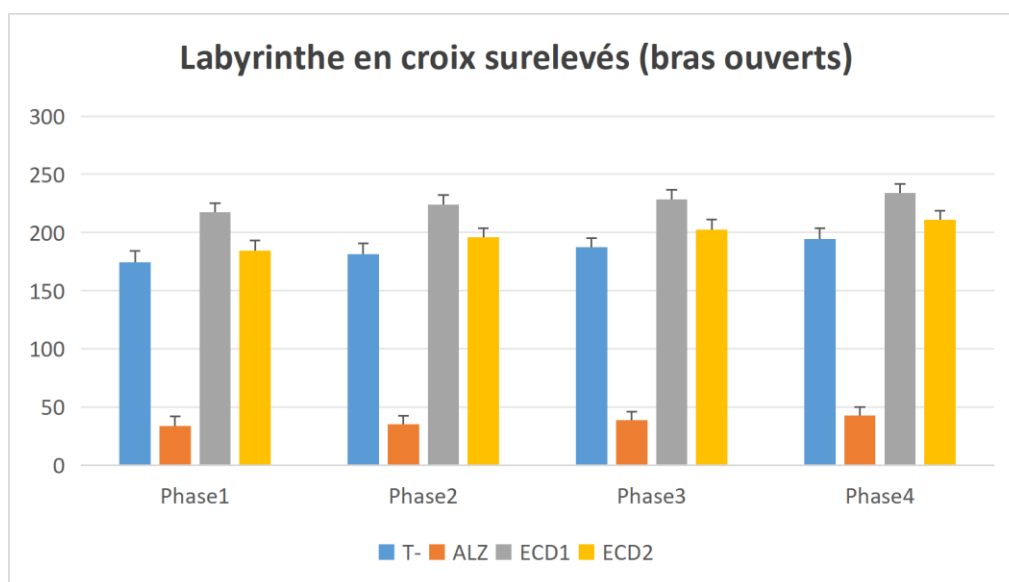


Figure 32: résultats du test du labyrinthe surélevé chez les souris du modèle intoxiqué (ALZ) par $AlCl_3$ (100 mg/kg, voie orale) et chez les souris traitées (ECD1 et ECD2) par les graines d'*Apium graveolens* (100 et 200 mg/kg, respectivement).

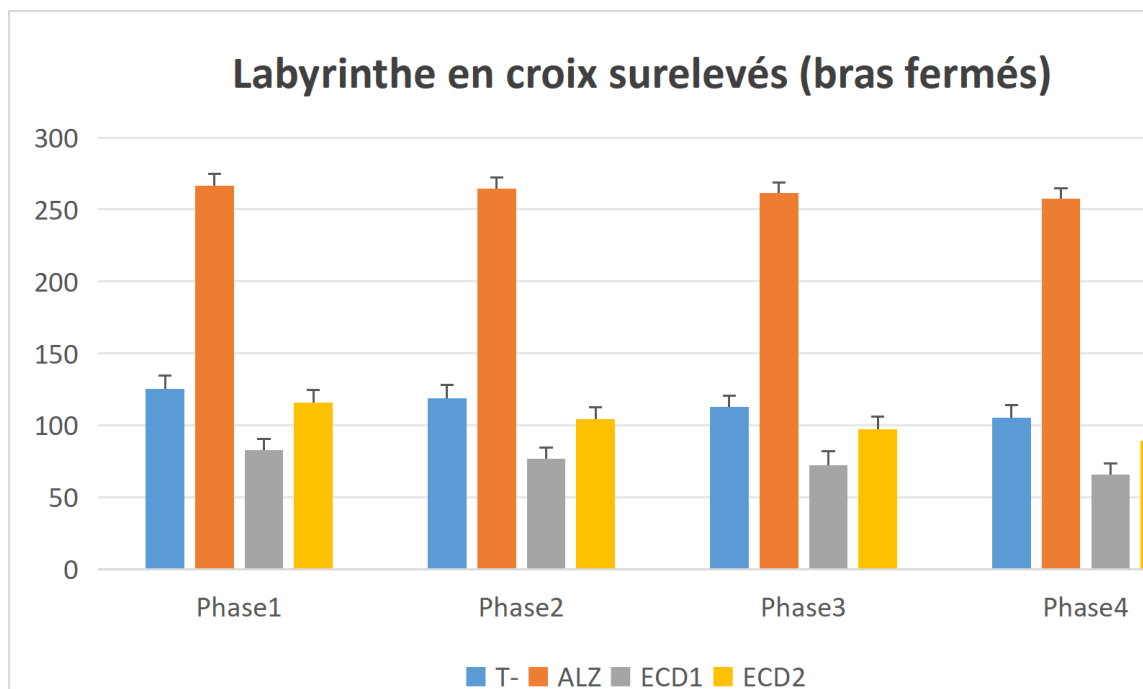


*Figure 33: résultats du test du labyrinthe surélevé (bras fermés) chez les souris du modèle intoxiqué (ALZ) par $AlCl_3$ (100 mg/kg, voie orale) et chez les souris traitées (ECD1 et ECD2) par les graines d'*Apium graveolens* (100 et 200 mg/kg, respectivement).*

3.4 Test d'anxiété (compartiment noir / blanc) :

Le groupe intoxiqué présente les valeurs les plus faibles durant toutes les phases expérimentales comparativement au groupe témoin. Cette diminution traduit une augmentation importante de l'anxiété chez les souris intoxiquées. En effet, les souris anxieuses ont tendance à éviter le compartiment éclairé

Les souris intoxiquées traitées par la dose 1 présentent une légère amélioration comparativement au groupe intoxiqué non traité, mais leurs résultats restent inférieurs à ceux du groupe témoin.

Tandis que les souris traitées par la dose 2 présentent des valeurs plus élevées et proches de celles du groupe témoin durant les différentes phases expérimentales, traduisant une diminution du comportement anxieux. (Figures 34 et 35)

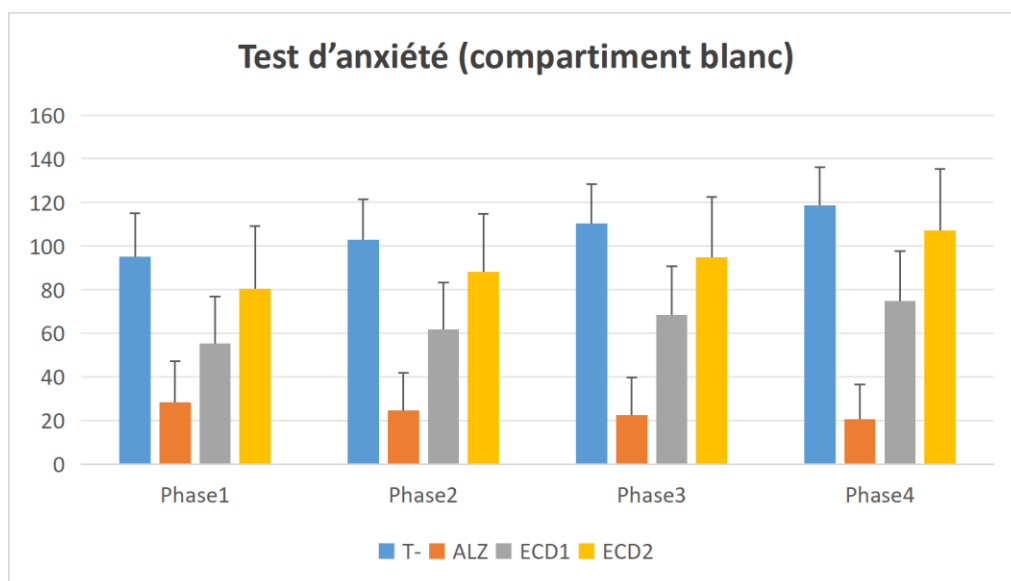


Figure34 : test du compartiment noir / blanc chez les souris du modèle intoxiqué (ALZ) par $AlCl_3$ (100 mg/kg, voie orale) et chez les souris traitées (ECD1 et ECD2) par les graines d'*Apium graveolens* (100 et 200 mg/kg, respectivement).

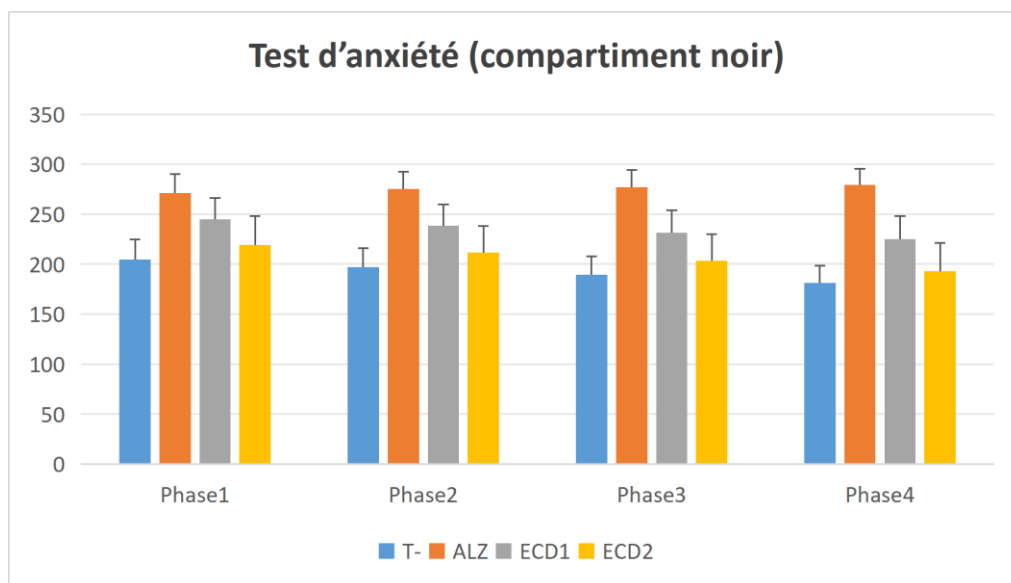


Figure35 : test du compartiment noir / blanc chez les souris du modèle intoxiqué (ALZ) par $AlCl_3$ (100 mg/kg, voie orale) et chez les souris traitées (ECD1 et ECD2) par les graines d'*Apium graveolens* (100 et 200 mg/kg, respectivement).

1- Test de nage forcée :

Les résultats obtenus lors du test de nage forcée montrent une différence comportementale importante entre les groupes expérimentaux au cours des cinq jours d'expérimentation.

Le groupe intoxiqué présente des temps plus courts comparativement aux autres groupes. Les souris intoxiquées atteignent rapidement la plateforme et nagent de manière rapide et désorganisée. Ce comportement pourrait être expliqué par une hyperactivité locomotrice induite par le chlorure d'aluminium. En effet, les souris intoxiquées semblent présenter une agitation importante ainsi qu'une augmentation des déplacements impulsifs dans l'eau, ce qui leur permet d'atteindre rapidement la plateforme sans véritable comportement exploratoire organisé.

À l'inverse, les groupes traités par les graines de céleri montrent une nage plus stable et progressive. Les souris traitées prennent davantage de temps avant d'atteindre la plateforme, mais leur comportement paraît moins impulsif et plus contrôlé. Elles explorent davantage le bassin avant de rejoindre la plateforme, traduisant une amélioration de l'état neurologique et une diminution des perturbations comportementales. (Figure 36)

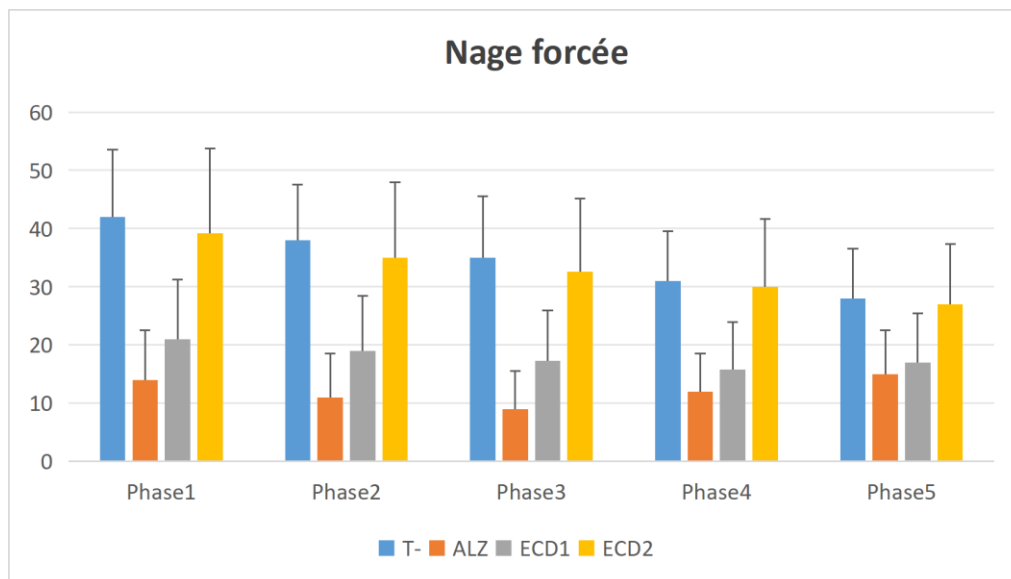


Figure36 : test de nage forcée chez les souris du modèle intoxiqué (ALZ) par $AlCl_3$ (100 mg/kg, voie orale) et chez les souris traitées (ECD1 et ECD2) par les graines d'*Apium graveolens* (100 et 200 mg/kg, respectivement).

3) Test de labyrinthe radiaire à 8 bras :

1 - test de mémoire spatiale :

Le groupe intoxiqué présente les valeurs les plus élevées comparativement aux autres groupes. Cette augmentation du nombre d'erreurs traduit une altération importante de la mémoire spatiale et des capacités d'apprentissage chez les souris intoxiquées. Les souris ALZ semblent avoir des difficultés à mémoriser les bras déjà visités dans le labyrinthe radial, ce qui entraîne une répétition fréquente des erreurs au cours des différents jours expérimentaux.

Le groupe traité par la dose 1 de graines de céleri présente une légère amélioration comparativement au groupe intoxiqué non traité. Le nombre d'erreurs diminue progressivement, mais les performances restent inférieures à celles du groupe témoin.

En revanche, les souris traitées par la dose 2 présentent les valeurs les plus proches de celles du groupe témoin. La diminution progressive du nombre d'erreurs suggère une amélioration et de l'apprentissage spatial. (Figure37)

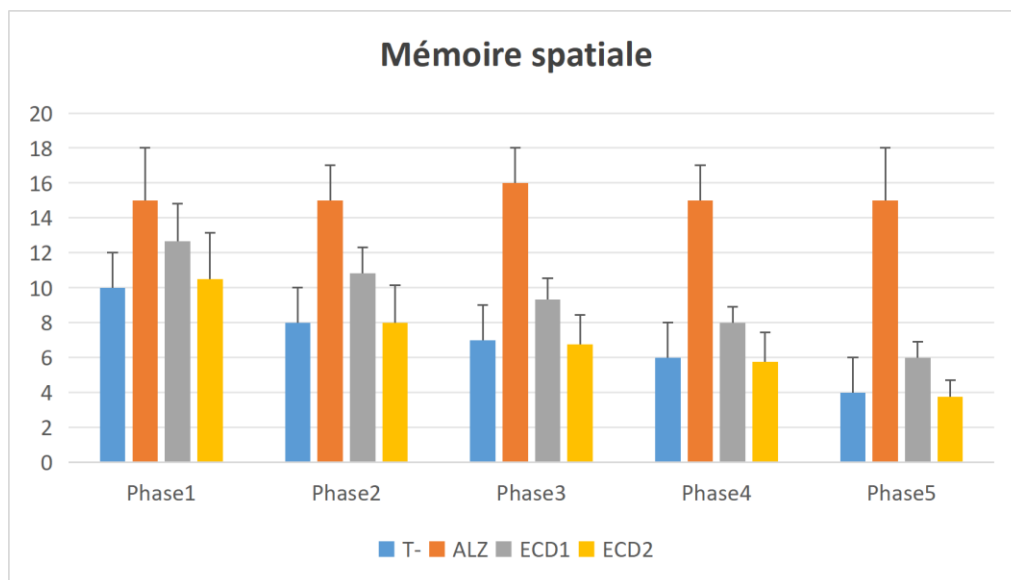


Figure 37: test de mémoire spatiale chez les souris du modèle intoxiqué (ALZ) par $AlCl_3$ (100 mg/kg, voie orale) et chez les souris traitées (ECD1 et ECD2) par les graines d'*Apium graveolens* (100 et 200 mg/kg, respectivement).

2 - test de de mémoire non spatiale (préférence conditionnée)

Après une intoxication chronique au chlorure d'aluminium on a remarqué que durant les cinq jours d'apprentissage le nombre de bras répétés est beaucoup moins important chez les témoins, traitées et les intoxiquées traitées par rapport aux intoxiquées. (Figure 38)

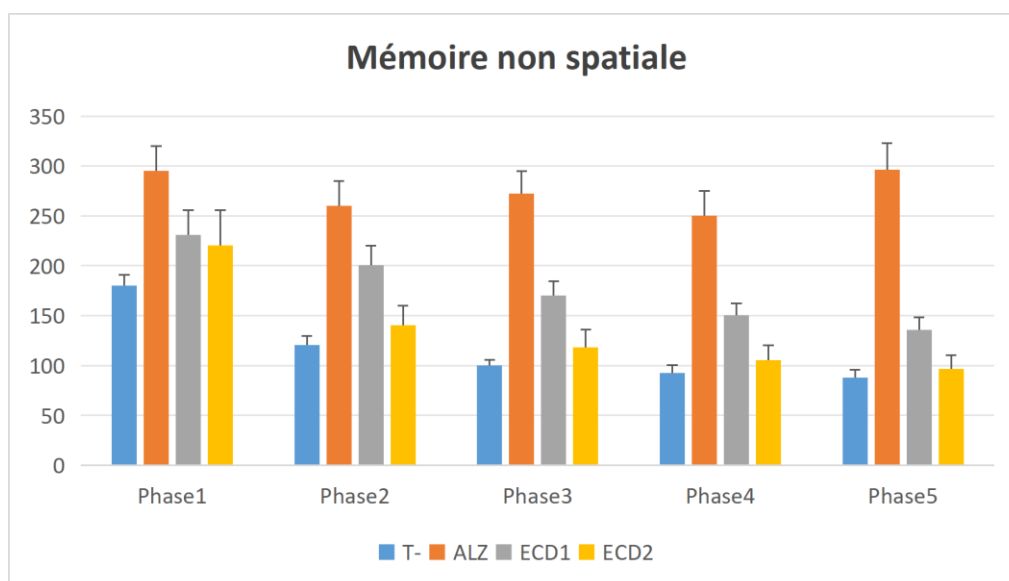


Figure 38: test de memoire non spatiale chez les souris du modèle intoxiqué (ALZ) par $AlCl_3$ (100 mg/kg, voie orale) et chez les souris traitées (ECD1 et ECD2) par les graines d'*Apium graveolens* (100 et 200 mg/kg, respectivement).

3 - Test de distinction de position

Après une intoxication chronique au chlorure d'aluminium, les souris intoxiquées présentent une altération importante des capacités de distinction de position, tandis que les groupes traités par les graines de céleri montrent une amélioration progressive des performances comportementales, particulièrement à la dose 2. (Figure 39)

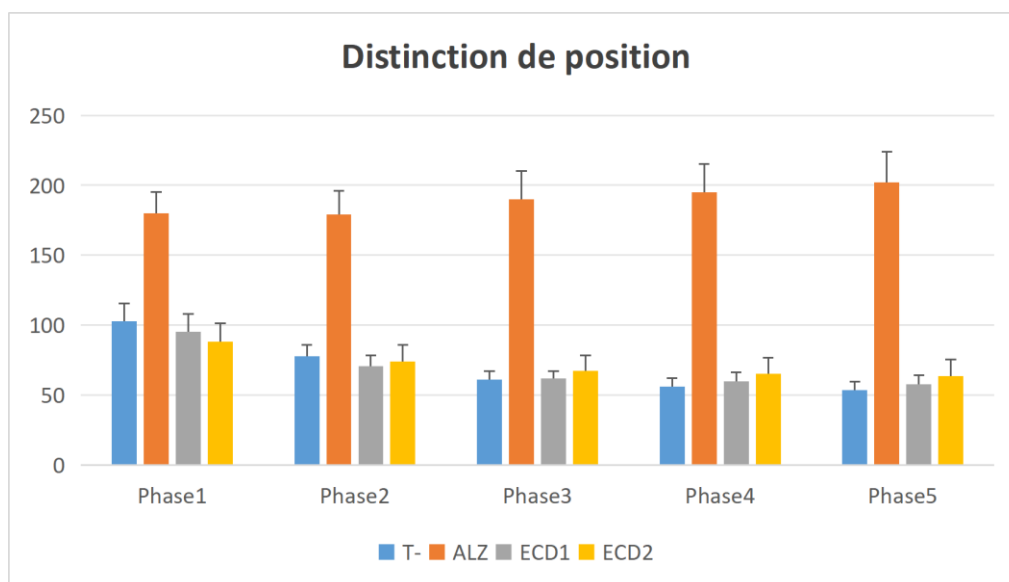


Figure39: test de distinction de position chez les souris du modèle intoxiqué (ALZ) par $AlCl_3$ (100 mg/kg, voie orale) et chez les souris traitées (ECD1 et ECD2) par les graines d'*Apium graveolens* (100 et 200 mg/kg, respectivement).

4) La piscine de Morris :

A)- Mémoire spatiale de référence :

Les résultats obtenus pendant le test de mémoire spatiale de référence montre que les souris intoxiquées prennent beaucoup plus de temps à détecter la plateforme surtout le 4^{ème} et 5^{ème} jour comparées aux autres groupes qui mettent moins de temps

À propos des intoxiquées traitées, leur durée de trajet vers la plate forme visible est moins que les intoxiquées. **(Figure 40)**

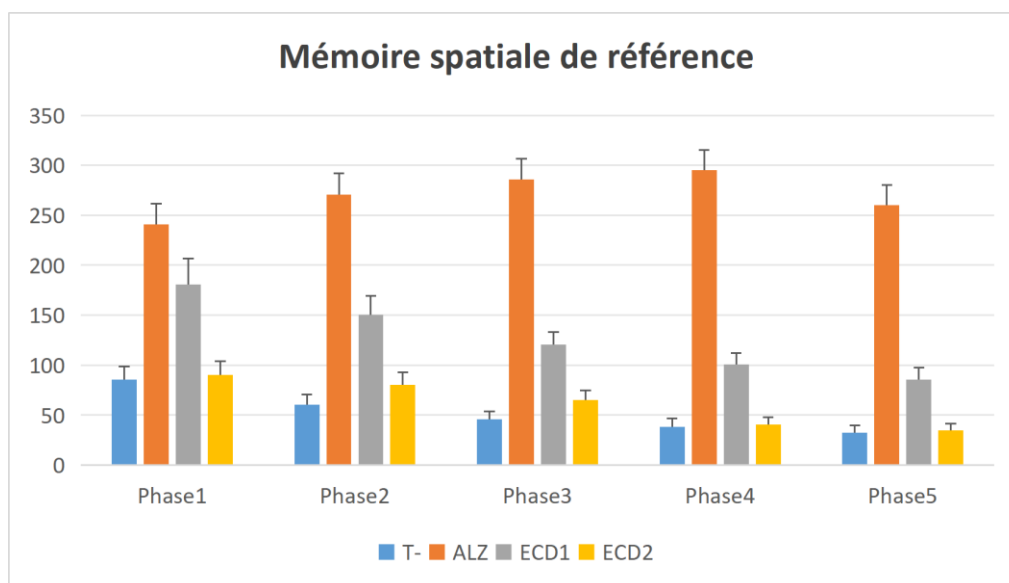


*Figure40: test de la piscine de Morris – de référence chez les souris du modèle intoxiqué (ALZ) par $AlCl_3$ (100 mg/kg, voie orale) et chez les souris traitées (ECD1 et ECD2) par les graines d'*Apium graveolens* (100 et 200 mg/kg, respectivement).*

B)- Mémoire spatiale de travail :

Durant cette épreuve de mémoire spatiale de travail, on constate que la durée mise pour atteindre la plateforme invisible est très importante chez le groupe modèle Alzheimer, tandis que chez les autres groupes la durée est très courte. Et si on compare le groupe modèle Alzheimer avec celui traité on voit que ces derniers ont pris moins de temps pour arriver à la plate- forme. (Figure 41)

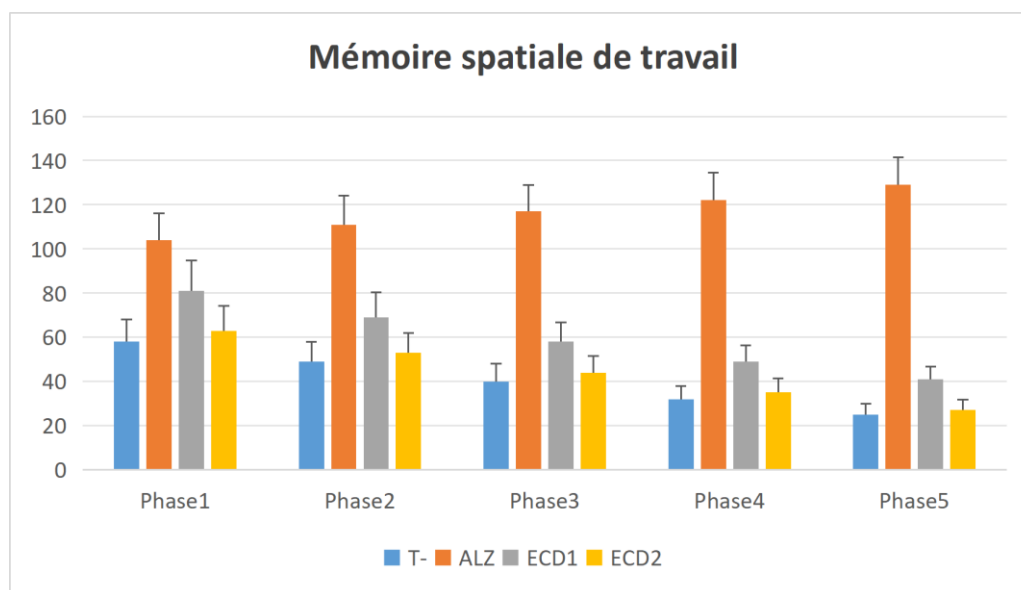


Figure41: test de la piscine de Morris – de travail chez les souris du modèle intoxiqué (ALZ) par $AlCl_3$ (100 mg/kg, voie orale) et chez les souris traitées (ECD1 et ECD2) par les graines d'Apium graveolens (100 et 200 mg/kg, respectivement).

5) Etude histologique

5-1) Observation macroscopique cérébrale :

Tableau 6 : Observation macroscopique cérébrale

LOT	POIDS CERVEAU (g)	DIAMETRE (mm)
Témoin	0,40	12,40
Intoxiqué « ALZ »	0,39	12,03
Intoxiqué traité « ECD1 »	0,42	12,85
Intoxiqué traité « ECD2 »	0,45	13,43



Figure 42 : Cerveau d'une souris intoxiquée « ALZ »



Figure 43: Cerveau d'une souris intoxiquée traitée « ECD1 »



Figure 44: Cerveau d'une souris intoxiquée traitée « ECD2 »

En observant les cerveaux à l'œil nu, on remarque des différences notables entre les groupes après une intoxication chronique au chlorure d'aluminium.

Chez le groupe intoxiqué, le cerveau semble plus petit et son aspect général est altéré.

En revanche, chez ceux qui ont reçu un traitement à base de graines de céleri, l'état macroscopique du cerveau s'améliore visiblement. Les cerveaux des souris traitées paraissent

Résultat et discussions

plus uniformes et leur volume est plus important que celui des animaux intoxiqués non traités. Cette amélioration est particulièrement nette chez les souris ayant reçu la dose 2.

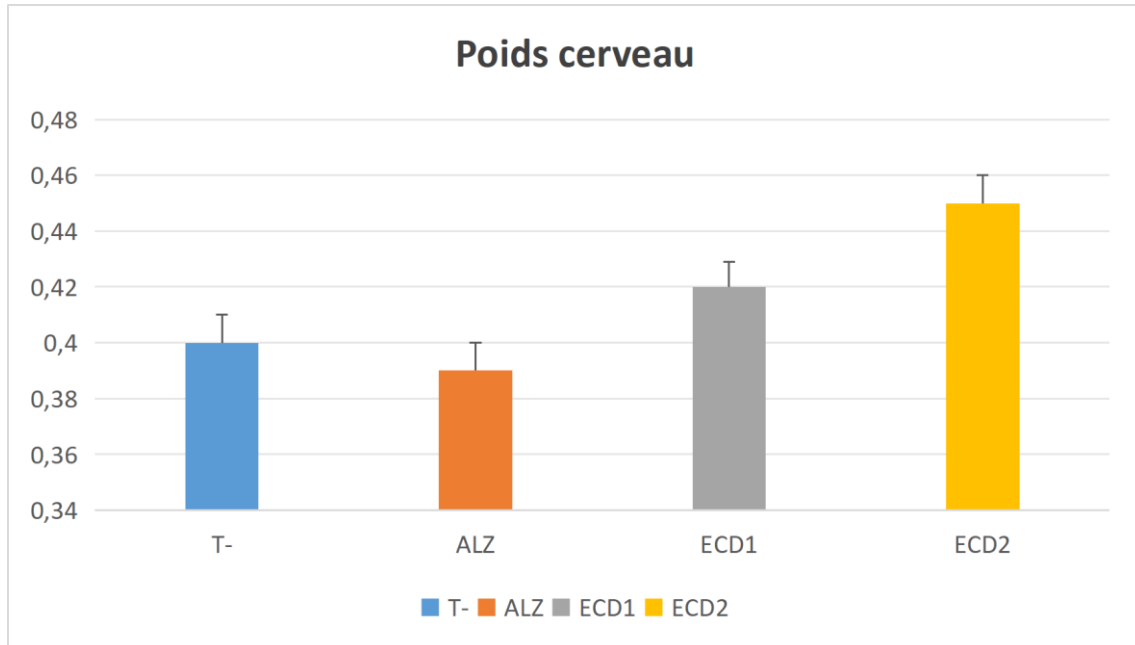


Figure 45 : Comparaison du poids cérébral entre 4 lots

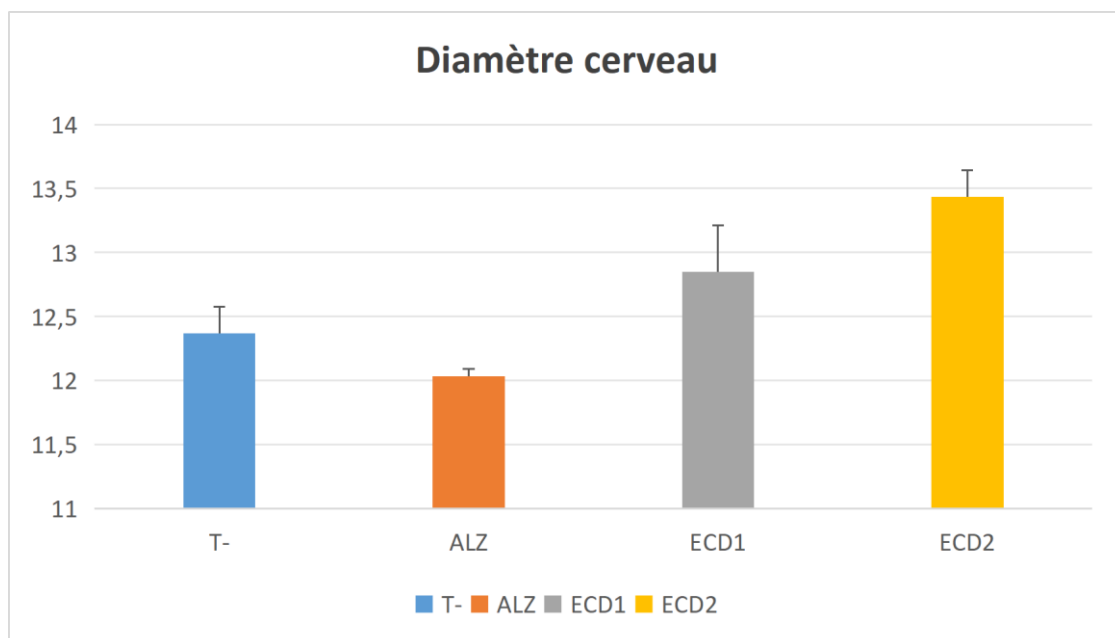


Figure 34: Comparaison le diamètre cérébral entre les 4 lots

5-2) Observation microscopique :

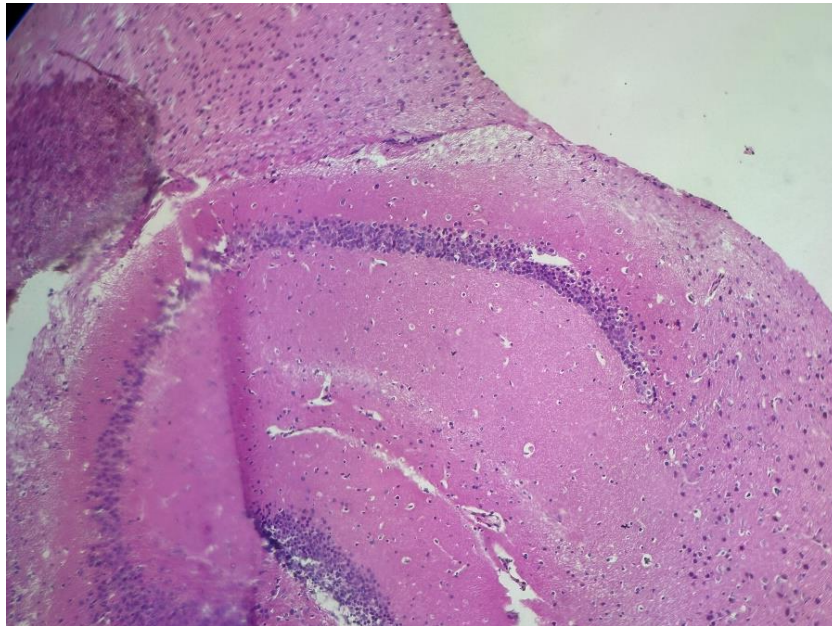


Figure 47: Coupe microscopique du tissu cérébral d'une souris témoin (Gx10)

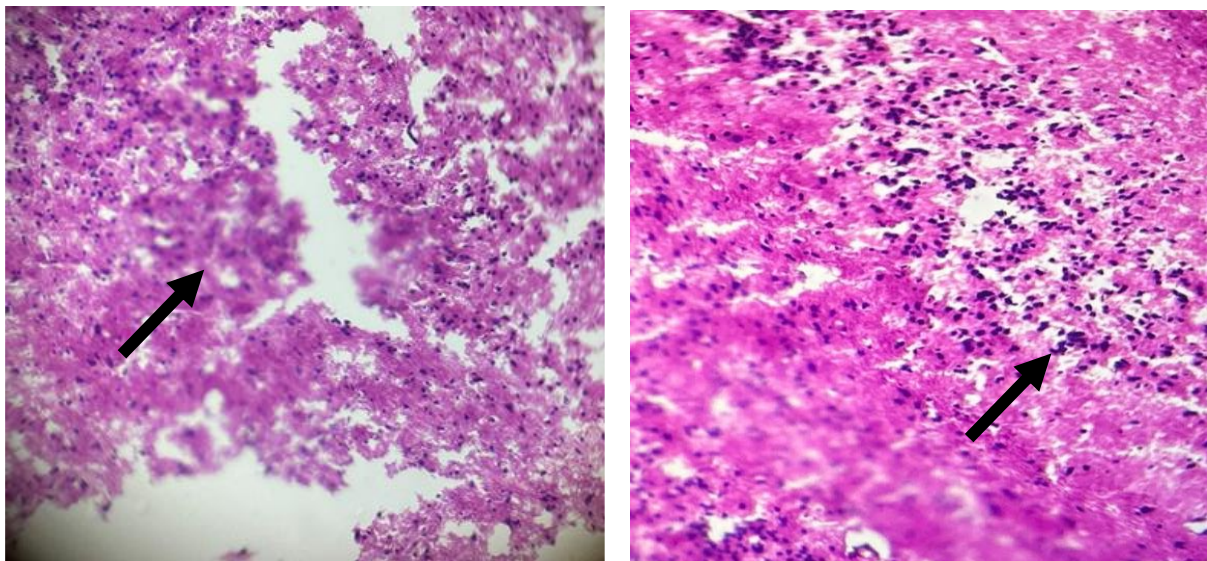


Figure48 : Coupe microscopique du tissu cérébral d'une souris intoxiquée (Gx10)

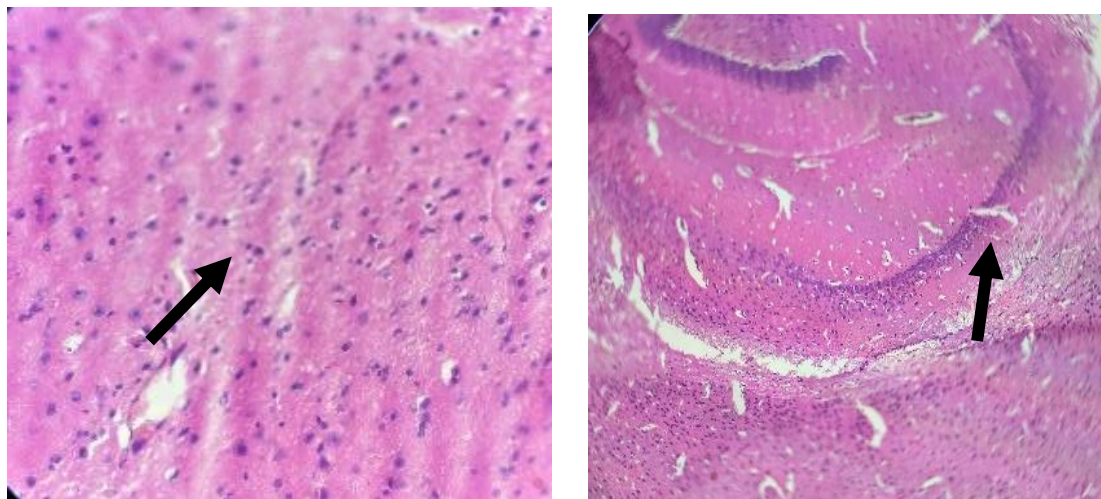


Figure49 : Coupe microscopique du tissu cérébral d'une souris intoxiquée traitée par une dose de 30 mg/kg d'*Apium graveolens* L. « ECD1 » (GX10)

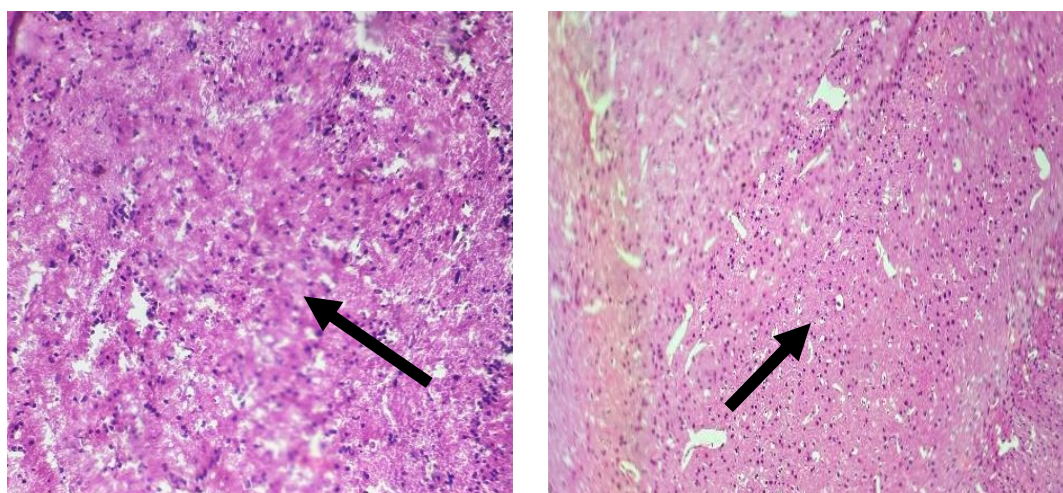


Figure 35: Coupe microscopique du tissu cérébral d'une souris intoxiquée traitée par une dose de 60mg/kg d'*Apium Graveolens* L. « ECD2 » (GX10)

L'analyse histologique du tissu cérébral au niveau de l'hippocampe de différents cerveaux des souris a révélé que le cerveau du groupe témoin présente une architecture tissulaire intacte (les cellules neuronales sont bien structurées en parenchyme cellulaire uniforme , sans signes de dégénérescence, ni modifications pathologiques (lésions) , ce qui confirme un état physiologique optimal.

Les cerveaux du groupe de souris modèle Alzheimer (ALZ) a montré des altérations structurales significatives, suite à la présence de cellules pycnotiques et vacuoles et une dégénérescence neurofibrillaire suite à une importante lésion tissulaire avec dépôt probable de

plaques séniles (qui ne seront détectées que par microscopie électronique) ces dernières sont un bon indice de la progression de la MA.

Les cerveaux du groupe traités avec les deux doses d'*Apium graveolens* L. (30mg/kg (ECD1) et 60mg/kg(ECD2) respectivement ont présenté une réduction notable de ces lésions par rapport à celui du groupe intoxiqué (modèle Alzheimer) ceci peut être expliqué pour l'effet neuroprotecteur qu'exerce l'extrait de graines d'*Apium graveolens* L. sur la structure cérébrale notamment pour la dose 60mg/kg, cet effet est dose dépendant.

L'examen histologique du cortex cérébral a révélé une architecture tissulaire modérée (chez les groupes intoxiqués traités) à normale (chez le groupe témoin) contrairement au groupe modèle Alzheimer qui présentait des anomalies pathologiques avec présence d'hémorragies importantes dans certaines zones du cortex et des enchevêtrements des fibres neurologiques au sein des neurones.

Les résultats histologiques obtenus au niveau de l'hippocampe et le cortex cérébral confirment ceux de comportements et de mémoire surtout chez le groupe modèle Alzheimer (troubles de comportements et de mémoire observés, l'atrophie cérébrale....).

« DISCUSSION »

DISCUSSION

L'intoxication chronique par le chlorure d'aluminium (AlCl_3) associée au D-galactose est largement utilisée comme modèle expérimental de la maladie d'Alzheimer chez l'animal. L'aluminium est considéré comme un agent neurotoxique capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et de s'accumuler dans différentes régions cérébrales, notamment l'hippocampe et le cortex. Cette accumulation favorise la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène, induit un stress oxydatif important, perturbe l'homéostasie calcique et stimule les processus neuro-inflammatoires. Ces mécanismes conduisent progressivement à la dégénérescence neuronale et aux déficits cognitifs caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, des résultats similaires ont été trouvés par (Exley, 2014) et (Bondy, 2016).

Dans notre étude, les souris du groupe ALZ ont présenté un ralentissement progressif du gain pondéral par rapport aux témoins. Ce phénomène pourrait résulter de la neurotoxicité du chlorure d'aluminium, qui perturbe le métabolisme énergétique et accroît le stress oxydatif. Des études antérieures confirment que l'exposition chronique à l'aluminium entraîne une perte de poids, liée à une diminution de l'appétit, une hausse des dépenses énergétiques et des désordres métaboliques associés à la neurodégénérescence. Le traitement par extrait de graines d'*Apium graveolens* L., notamment à 60 mg/kg, a limité cette perte, indiquant une amélioration globale de l'état physiologique grâce à ses effets antioxydants et protecteurs.

Les résultats de la consommation d'eau montrent une diminution chez le groupe intoxiqué, ces résultats concordent avec les travaux de [Domingo et al, 1987 ; Djebli et al, 2008] qui ont constatés dans leur étude que les souris intoxiquées buvaient moins d'eau que les témoins.

La baisse la plus marquée de la consommation d'eau a été observée entre la cinquième et la sixième semaine de l'expérimentation chez les groupes intoxiqués. Cette période semble correspondre à la mise en place progressive des effets neurotoxiques et physiologiques causés par l'intoxication chronique. À partir de la huitième semaine, une reprise progressive de la consommation d'eau a été constatée chez les groupes traités (ECD1 et ECD2), contrairement au modèle Alzheimer qui est resté à des niveaux faibles jusqu'à la fin de l'étude.

Dans notre étude, les souris intoxiquées ont présenté une altération marquée des fonctions cognitives et comportementales. Les résultats comportementaux obtenus révèlent une augmentation de l'anxiété chez les souris intoxiquées. Dans les tests du labyrinthe en croix

surélevée et du compartiment noir/blanc, les animaux du groupe modèle ALZ ont montré une diminution significative de l'exploration des zones ouvertes ou éclairées. Cette observation peut être expliquée par les effets neurotoxiques de l'aluminium sur les systèmes neurotransmetteurs impliqués dans la régulation émotionnelle, notamment les systèmes Cholinergique et GABAergique, ce qui a été observé par **(Kumar et Gill, 2014)**.

Les troubles anxieux observés dans notre étude sont en accord avec les données rapportées dans plusieurs modèles expérimentaux de neurodégénérescence induite par l'aluminium.

Ces résultats ont joué un rôle déterminant dans l'évaluation du stress cognitif induit par l'exposition à l'aluminium et le traitement à base de graines de céleri. Les troubles comportementaux observés étaient vraisemblablement liés aux capacités d'apprentissage et de mémorisation des souris. Dans ce cadre, deux tests ont été retenus : le labyrinthe radiaire et la piscine de Morris.

Dans le labyrinthe radiaire à huit bras, l'évaluation de la mémoire spatiale de travail a révélé que le nombre de bras visités de manière répétée était significativement plus élevé chez les souris témoins, les souris témoins traitées et les souris intoxiquées traitées, par rapport aux souris intoxiquées. Par ailleurs, lors du test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée, les souris intoxiquées ont mis davantage de temps à atteindre la nourriture comparativement aux souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées.

Dans la seconde expérience, le nombre de bras répétés était plus élevé chez le groupe de souris modélisant la maladie d'Alzheimer par rapport aux autres groupes.

Concernant le test de discrimination des positions, il a été observé que les souris intoxiquées et les souris modèles Alzheimer passaient moins de temps dans les bras appâtés, contrairement aux souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées. Dans ce test, les souris intoxiquées manifestaient une indécision persistante et des choix erronés. En revanche, une amélioration a été constatée chez les souris modèles Alzheimer traitées, qui visitaient davantage les bras appâtés. Nos résultats se sont avérés significatifs : les souris intoxiquées ou modèles Alzheimer présentaient des niveaux de performance nettement inférieurs à ceux des autres groupes, ce qui indique un déficit de mémoire spatiale probablement lié à l'aluminium **[Santucci et al., 2004]**.

Dans les deux versions du test de la piscine de Morris, portant sur la mémoire spatiale de travail (MST) et de référence (MSR), il a été noté que les souris intoxiquées mettaient beaucoup plus de temps à localiser la plateforme que les témoins, en particulier lors des deux derniers

jours d'essai. Ces résultats mettent en évidence un déficit d'apprentissage spatial et de capacité de mémorisation, en accord avec les travaux de [Luo et al., 2007].

En revanche, le temps de latence semblait diminuer progressivement au fil des essais chez les sujets traités avec les deux doses différentes, indiquant que ces animaux parvenaient à mémoriser l'emplacement de la plateforme grâce à des essais répétés. Cela suggère un effet stimulant des graines de céleri contre la toxicité induite par l'aluminium oublie pas de vomparer les resultats di cinquieme jours des tests. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par Praticò et al. (2002), qui ont montré que l'exposition chronique à l'aluminium provoque une augmentation du stress oxydatif cérébral accompagnée d'un déficit de mémoire chez les rongeurs. De même, (Sharma et al, 2019) ont observé une diminution des capacités d'apprentissage et une désorganisation comportementale chez des souris soumises à une intoxication chronique par l'AlCl₃

Le traitement par l'extrait de graines d'*Apium graveolens* L. a permis d'améliorer significativement l'ensemble des paramètres étudiés. Cette amélioration est particulièrement marquée chez les animaux traités à la dose de 60 mg/kg (ECD2), qui présentent des performances proches de celles du groupe témoin. Les résultats suggèrent un effet neuroprotecteur dose-dépendant de l'extrait végétal. Les souris traitées montrent une diminution des troubles de la mémoire, une amélioration du comportement exploratoire ainsi qu'une réduction de l'anxiété induite par l'aluminium.

L'analyse du cinquième jour est particulièrement révélatrice. Alors que le groupe témoin localisait rapidement la plateforme grâce à l'apprentissage acquis au cours des jours précédents, le modèle Alzheimer continuait à présenter un temps de latence élevé, traduisant une altération des capacités d'apprentissage et de mémorisation spatiale. En revanche, les groupes traités par l'extrait de graines de céleri ont montré une diminution progressive du temps de latence au fil des essais. Au cinquième jour, leurs performances étaient significativement améliorées par rapport au modèle Alzheimer non traité, suggérant une préservation des fonctions mnésiques et une amélioration des capacités d'apprentissage.

L'observation macroscopique des cerveaux confirme également l'effet délétère de l'intoxication. Les souris du groupe modèle ALZ présentent une diminution du poids cérébral et du diamètre du cerveau comparativement aux témoins. Cette réduction pourrait être liée à une perte neuronale progressive, à une atrophie cérébrale et à une diminution de la densité synaptique provoquées par le stress oxydatif et l'inflammation chronique. Des observations

similaires ont été rapportées par (Walton, 2012), qui a montré que l'exposition prolongée à l'aluminium favorise des modifications morphologiques comparables à celles observées dans la maladie d'Alzheimer.

Ces observations sont en accord avec les travaux *in vitro* réalisés par (Dirie et al., 2025), qui ont démontré que l'extrait éthanolique des feuilles d'*Apium graveolens* L. protège les cellules neuroblastomiques humaines SH-SY5Y contre la toxicité du peptide β -amyloïde A β ₁₋₄₂. Dans cette étude, l'extrait augmente significativement la viabilité cellulaire et réduit les dommages neuronaux induits par le peptide amyloïde. Les auteurs attribuent cet effet à la présence de flavonoïdes et d'acides phénoliques possédant de puissantes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (Dirie et al., 2025).

Nos résultats *in vivo* complètent ainsi les données obtenues *in vitro*. Alors que l'étude de (Dirie et al., 2025) démontre une protection cellulaire directe contre la toxicité amyloïde, notre étude montre que cette activité neuroprotectrice se traduit également par une amélioration fonctionnelle du comportement et de la mémoire chez l'animal entier. Cette concordance renforce l'hypothèse selon laquelle les composés bioactifs du céleri exercent un effet protecteur sur le système nerveux central.

Les mécanismes impliqués pourraient être liés à l'action synergique de plusieurs molécules présentes dans les graines de céleri. L'apigénine et la lutéoline possèdent une forte activité antioxydante capable de neutraliser les radicaux libres générés par l'aluminium. L'acide chlorogénique contribue également à la réduction du stress oxydatif en stimulant les systèmes enzymatiques antioxydants cellulaires. Par ailleurs, le 3-n-butylphthalide est reconnu pour ses propriétés neuroprotectrices, anti-inflammatoires et anti-amyloïdogéniques, c'est ce qui a été confirmé par les travaux de (Peng et al ; Makarova et al., 2022, 2010).

La supériorité observée avec la dose de 60 mg/kg suggère l'existence d'une relation dose-effet. Cette observation est cohérente avec les travaux de (Peng et al, 2010), qui ont montré que l'administration de 3-n-butylphthalide dans un modèle murin transgénique de maladie d'Alzheimer réduit les dépôts amyloïdes hippocampiques et améliore les performances cognitives de manière dose-dépendante.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus démontrent que l'intoxication chronique par le chlorure d'aluminium induit des perturbations comportementales, mnésiques et morphologiques

compatibles avec un état neurodégénératif de type Alzheimer. Le traitement par l'extrait de graines d'*Apium graveolens* L. atténue significativement ces altérations, particulièrement à la dose de 60 mg/kg. Ces résultats confirment le potentiel neuroprotecteur du céleri déjà observé dans les études *in vitro* et suggèrent que cette plante pourrait constituer une source prometteuse de molécules naturelles dans la prévention ou l'accompagnement thérapeutique des maladies neurodégénératives.

Dans une autre étude, le potentiel neuroprotecteur de l'extrait éthanolique des feuilles de céleri (*Apium graveolens* L.) a été évalué à l'aide d'un modèle **in vitro** de la maladie d'Alzheimer utilisant des cellules neuroblastomateuses humaines SH-SY5Y exposées au peptide amyloïde A β 1-42. Ce peptide est largement utilisé pour reproduire la neurotoxicité observée dans la maladie d'Alzheimer, notamment la diminution de la viabilité neuronale, le stress oxydatif et les phénomènes inflammatoires; (Karran & Hardy , Terzioglu-Usak et al, 2017, 2014).

« Conclusion générale »

« Conclusion générale »

Les maladies neurodégénératives constituent aujourd'hui un véritable problème de santé publique en raison de leur fréquence croissante et de leurs conséquences importantes sur la qualité de vie des patients. Parmi les facteurs impliqués dans leur développement, l'exposition à certains métaux environnementaux, notamment l'aluminium, suscite un intérêt croissant. De nombreuses études expérimentales ont démontré que ce métal est capable d'induire des altérations structurales et fonctionnelles du système nerveux central, favorisant ainsi l'apparition de troubles cognitifs et comportementaux comparables à ceux observés dans la maladie d'Alzheimer.

Dans ce contexte, le présent travail avait pour objectif d'étudier les effets neurotoxiques du chlorure d'aluminium administré en association avec le D-galactose chez la souris, ainsi que d'évaluer le potentiel neuroprotecteur de graines d'*Apium graveolens* L. Cette étude s'inscrit dans la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques d'origine naturelle susceptibles de prévenir ou d'atténuer les dommages liés au stress oxydatif et aux processus neurodégénératifs.

Les résultats obtenus au cours de cette expérimentation ont mis en évidence les effets délétères du chlorure d'aluminium sur plusieurs paramètres étudiés. L'évaluation comportementale a révélé une altération significative des capacités d'apprentissage, de mémoire et d'exploration chez les animaux exposés à l'aluminium. Ces déficits comportementaux traduisent une atteinte des fonctions cognitives, suggérant une perturbation du fonctionnement neuronal et des mécanismes impliqués dans le stockage et la récupération de l'information.

L'étude histologique a permis de confirmer les résultats comportementaux. Les observations microscopiques ont révélé des lésions plus ou moins importantes au niveau du cerveau des souris intoxiquées, témoignant d'une altération de l'architecture tissulaire normale.

Les résultats obtenus avec l'administration combinée du chlorure d'aluminium et du D-galactose ont montré une aggravation des lésions observées, même après une durée d'exposition relativement courte et une atrophie cérébrale causée par la destruction progressive des neurones. Cette association semble accélérer les processus de vieillissement cellulaire et de neurodégénérescence, ce qui confirme l'intérêt de ce modèle expérimental pour reproduire certaines caractéristiques de la maladie d'Alzheimer et étudier les mécanismes impliqués dans son développement.

Concernant l'effet protecteur d'*Apium graveolens*, les résultats de cette étude sont particulièrement encourageants. Les animaux ayant reçu le traitement ont présenté une

« Conclusion générale »

amélioration notable des performances comportementales et cognitives comparativement aux groupes intoxiqués. Cette amélioration suggère une préservation partielle des fonctions cérébrales malgré l'exposition à l'aluminium.

Les observations histologiques ont également confirmé cet effet protecteur. Les animaux traités par *Apium graveolens* L. ont présenté une réduction de l'intensité des lésions tissulaires observées au niveau du cerveau. Cette amélioration morphologique témoigne d'une action bénéfique de la plante sur l'intégrité cellulaire et tissulaire.

Toutefois, malgré les résultats prometteurs obtenus, certaines limites doivent être prises en considération. La toxicocinétique de l'aluminium dépend de nombreux facteurs tels que la forme chimique utilisée, la dose administrée, la voie d'exposition et la durée du traitement. De même, les mécanismes moléculaires précis responsables des effets protecteurs d'*Apium graveolens* L. nécessitent des investigations complémentaires afin d'être mieux compris.

En conclusion, cette étude confirme la neurotoxicité du chlorure d'aluminium et démontre sa capacité à induire des altérations comportementales et de mémoire, histologiques pouvant conduire à un état neurodégénératif. Elle met également en évidence le potentiel neuroprotecteur d'*Apium graveolens*, capable d'atténuer les effets délétères de l'aluminium grâce à ses propriétés antioxydantes et cytoprotectrices. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour la valorisation de cette plante dans la prévention des troubles neurodégénératifs et justifient la poursuite des recherches visant à identifier ses principes actifs ainsi que leurs mécanismes d'action. À long terme, *Apium graveolens* pourrait constituer une source prometteuse de molécules naturelles destinées au développement de nouvelles stratégies préventives ou thérapeutiques contre les maladies neurodégénératives.

« Références bibliographiques »

Liste de références

A

Abbas Raja, Areeb, Amna Amjad, Areeba Choudhary, et al. 2025. "Comparative Effectiveness of Rivastigmine and Donepezil in Patients With Alzheimer's Disease: A Retrospective Cohort Study." *Cureus* 17(5):e83498.

Ahmed S.S.T. et al. (2022). *South African Journal of Botany*, 151, 34–45.

Albadrani, Huda M., Ali S. Alqahtani, Ahmed M. Alshahrani, et al. 2024. "Mechanistic insights into the potential role of dietary polyphenols and their nanoformulation in the management of Alzheimer's disease." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 175:116714.

Al-Snafi, A.E. (2020). *The pharmacological importance of Apium graveolens*. International Journal of Pharmaceutical Research.

Alzheimer's Association. 2024. "2024 Alzheimer's disease facts and figures." *Alzheimer's & Dementia* 20(5):3708-3821. Alzheimer, Alois. 1907. "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde." *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie* 64:146-148. Cité dans Derouesné, Christian. 2006. "La maladie d'Alzheimer : regards sur un siècle de recherche." *Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillissement* 4(3):159-166.

Alzheimer's Association. 2025. "2025 Alzheimer's Disease Facts and Figures." *Alzheimer's & Dementia* 21(5):e70000.

Ampion M, Hannequin D. *Lessons from genetic studies in Alzheimer disease*. *Revue Neurologique*. 2024;180(5):368-377. doi:10.1016/j.neurol.2023.12.006.

Arias-Sánchez, Rosa A., Benito Pineda, Maria de la Cruz Luna-Herrera, et al. 2023. "Polyphenols and Neurodegenerative Diseases: Potential Effects and Mechanisms of Neuroprotection." *Molecules* 28(14):5415.

B

Bittner, Nora, A. Veronica Witte, Klaus Fliessbach, et al. 2023. "Psychiatric Adverse Events of Acetylcholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease: A Systematic Review." *Journal of Alzheimer's Disease* 91(4):1339-1351.

Blanc, Frédéric, et Olivier Bousiges. 2025. "Inflammation et maladie d'Alzheimer : de la microglie aux biomarqueurs." *Revue Neurologique* 181(5):412-423.

Buée, L., & Blum, D. (2025). Protéine Tau et maladie d'Alzheimer : de la physiopathologie aux thérapies ciblées. *Médecine Sciences*, *41*(2), 145-153.

Buée, Luc, et David Blum. 2025. "Protéine Tau et maladie d'Alzheimer : de la physiopathologie aux thérapies ciblées." *Médecine Sciences* 41(2):145-153.

C

Campion, Dominique, et Didier Hannequin. 2024. "Génétique de la maladie d'Alzheimer : des formes monogéniques aux facteurs de risque complexes." *Revue Neurologique* 180(5):387-396.

Liste des références

Campos-Esparza, M. Rosa, María Victoria Sánchez-Gómez, et Carlos Matute. 2009. "Molecular mechanisms of neuroprotection by two natural antioxidant polyphenols." *Cell Calcium* 45(4):358-368.

Castagné V., Moser P., Roux S., Porsolt R.D. (2011). *Rodent Models of Depression: Forced Swim and Tail Suspension Behavioral Despair Tests in Rats and Mice.* Current Protocols in Neuroscience, 55, 8.10A.1–8.10A.14. DOI: 10.1002/0471142301.ns0810as55.

Chen, Guanjie, Xiaoyu Chen, Yixuan Li, et al. 2025. "Polyphenols and Alzheimer's Disease: A Review on Molecular and Therapeutic Insights With In Silico Support." *Food Science & Nutrition* 13(9):e70496.

Cichoń, Natalia, Aleksander Glówczewski, et Jolanta Saluk. 2024. "Mechanistic and Therapeutic Insights into Flavonoid-Based Inhibition of Acetylcholinesterase: Implications for Neurodegenerative Diseases." *Nutrients* 17(1):78.

Cummings, J., et al. (2026). Alzheimer's disease drug development pipeline. *Alzheimer's & Dementia*.

Cummings, J., Osse, A. M. L., Cammann, D., et al. (2026). Les anticorps monoclonaux anti-amyloïde dans la maladie d'Alzheimer : bilan 2025. *Revue de Médecine Interne*, *47*(2), 101-112.

Cummings, Jeffrey, Amanda M. L. Osse, Davis Cammann, et al. 2026. "Les anticorps monoclonaux anti-amyloïde dans la maladie d'Alzheimer : bilan 2025." *Revue de Médecine Interne* 47(2):101-112.

D

Derouich M. et al. (2020). *Scientific African*, 9, e00507.

Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES). 2025. "Coûts des soins liés à la maladie d'Alzheimer en France." *Études et résultats* n° 1301. Paris : DREES.

Dirie, L. M., Yurdakul, T., Isik, S., & Tarbiat, S. (2025). Exploring the neuroprotective properties of celery (*Apium graveolens* Linn) extract against amyloid-beta toxicity and enzymes associated with Alzheimer's disease. *Molecules*, *30*(10), 2187. <https://doi.org/10.3390/molecules30102187>

Dubois, Bruno, et Stéphane Epelbaum. 2025. "Nouveaux critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer." *Revue Neurologique* 181(1-2):12-21. (Traduction française de Jack et al. 2024)

E

Exley, C. (2014). What is the risk of aluminium as a neurotoxin? Expert Review of Neurotherapeutics.

G

Liste des références

Godefroy, Olivier, et Serge Bakchine. 2025. "Troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer : aspects cliniques et évaluation." In *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte*, 2e éd., 315-342. Paris : De Boeck Supérieur.

Godos, Justyna, Filippo Caraci, Sabrina Castellano, et al. 2024. "Molecular mechanisms underlying the neuroprotective effects of polyphenols." *Neurochemistry International* 176:105731.

H

Hansen, Richard A., Gerald Gartlehner, Amy P. Webb, Laura C. Morgan, Charity G. Moore, et Daniel E. Jonas. 2008. "Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis." *Clinical Interventions in Aging* 3(2):211-225.

Hassaine, A. 2019. "Chapitre 3 : Les composés phénoliques." Master Biologie Végétale et Environnement, Université Badji Mokhtar Annaba.

Haute Autorité de Santé. (2025). *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Recommandations de bonne pratique.* HAS.

Haute Autorité de Santé (HAS). *Médicaments de la maladie d'Alzheimer : donépézil, galantamine, rivastigmine et mémantine.* Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2011. Disponible sur : HAS – REMINYL (galantamine bromhydrate

Huang, J., & Levin, M. C. (2025). *Maladie d'Alzheimer. Manuels Merck pour le grand public.*

Huang, Jeffrey, et Marc C. Levin. 2025. "Maladie d'Alzheimer." *Manuels Merck pour le grand public.* Révision février 2025.

J

Jabir, Nasimudeen R., Firoz R. Khan, et Shams Tabrez. 2018. "Cholinesterase targeting by polyphenols: A therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease." *CNS Neuroscience & Therapeutics* 24(9):753-762.

Jack, Clifford R. Jr., Julia S. Andrews, Thomas G. Beach, et al. 2024. "Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup." *Alzheimer's & Dementia* 20(8):5143-5169.

Jalouli, Maroua, Ahmed S. Alqahtani, Abdulrahman M. Alshahrani, et al. 2025. "Targeting natural antioxidant polyphenols to protect neuroinflammation and neurodegenerative diseases: a comprehensive review." *Frontiers in Pharmacology* 16:1492517.

Johnson, Jon W., et Susan E. Kotermanski. 2006. "Mechanism of action of memantine." *Current Opinion in Pharmacology* 6(1):61-67.

Jourdan, M.-H. (1989). *Ache des marais (Apium graveolens L., Ombellifères)* [Mémoire de thèse, Université de Lille].

Jourdan, M.-H. (1989). *Ache des marais (Apium graveolens L., Ombellifères)* [Mémoire de thèse, Université de Lille].

K

Karati D. et al. (2024). *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 398, 2319–2342

Karran E., Hardy J. (2014). *New England Journal of Medicine*, 370, 377–378.

Kaur, H., et al. (2021). *Natural products in neuroprotection and neurodegenerative diseases*. Journal of Functional Foods. Lemoine, Laetitia, Guillaume Verdier, et Nathalie Sastre. 2025. "Sexe, hormones et maladie d'Alzheimer : mécanismes et implications thérapeutiques." *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement* 23(2):145-157.

L

Linnaeus, C. (1753). *Species Plantarum*. Holmiae (Stockholm): Laurentii Salvii.

Lipton, Stuart A. 2006. "Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond." *Nature Reviews Drug Discovery* 5(2):160-170.

M

Makarova, E. I., Bokov, D. O., Sergunova, E. V., Chevadaev, V. V., Kakhramanova, S. D., Bessonov, V. V., Friesen, N. V., & Luferov, A. N. (2022). *Apium graveolens* L.: A phytochemical and pharmacological review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, *15*(6). <http://dx.doi.org/10.52711/0974-360x.2022.00155>

Makarova, E. I., Bokov, D. O., Sergunova, E. V., Chevadaev, V. V., Kakhramanova, S. D., Bessonov, V. V., Friesen, N. V., & Luferov, A. N. (2022). *Apium graveolens* L.: A phytochemical and pharmacological review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, *15*(6). <http://dx.doi.org/10.52711/0974-360x.2022.00155>

MNHN. (s.d.). *Apium graveolens* L. Muséum national d'Histoire naturelle. Consulté le [date], sur <https://science.mnhn.fr/taxon/species/apium/graveolens>

N

Nagella, P., Ahmad, A., Kim, S. J., & Chung, I. M. (2011). *Chemical composition, antioxidant activity and larvicidal effects of essential oil from leaves of Apium graveolens*. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 34(2), 205–209.

Niu, Changchun, Jiawei Zhang, Yifei Zhang, et al. 2024. "Natural polyphenol: Their pathogenesis-targeting therapeutic potential in Alzheimer's disease." *European Journal of Medicinal Chemistry* 270:116347.

NParks. (s.d.). *Apium graveolens* L. var. *rapaceum*. National Parks Board Singapore.

O

Oquendo, Bruno, et Frédéric Blanc. 2024. "Que sait-on de la mémantine comme traitement de la maladie d'Alzheimer en 2024 ?" *Thérapeutique* S1627483024001156.

P

Liste des références

Peng, Y., Sun, J., Hon, S., Nylander, A. N., Xia, W., & Feng, Y. (2010). DL-3-n-butylphthalide improves outcome measures in triple transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Journal of Neuroscience*, *30*(42), 13967-13976

PlantNet. (s.d.). *Apium graveolens*. PlantUse

Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. 1977;266(5604):730-732.

R

Robert, Philippe, Valeria Manera, et Élodie Miossec. 2026. "Symptômes psychologiques et comportementaux de la démence : recommandations de prise en charge 2025." *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 26(149):1-12.

Rubatzky VE, Quiros CF, Simon PW. *Carrots and Related Vegetable Umbelliferae*. New York: CAB International; 1999. 294 p.

S

Salehi, B., et al. (2019). *Medicinal plants and neuroprotection: antioxidant mechanisms*. Biomolecules.

Société Française de Neurologie. 2025. "Facteurs de risque modifiables de la maladie d'Alzheimer : recommandations pour la pratique clinique." *Revue Neurologique* 181(Suppl 1):S12-S25.

Strobel, G. (2010, June 15). Extract from Chinese celery seeds works in triple transgenics. *Alzforum*. <https://www.alzforum.org/news/research-news/extract-chinese-celery-seeds-works-triple-transgenics>

T

Terzioglu-Usak S. et al. (2017). *Current Alzheimer Research*, 14, 636–644.

Touchon, Jacques, et Bruno Vellas. 2024. "Traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer : inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et mémantine." *La Presse Médicale* 53(3):104212.

Tundis, R., et al. (2015). *Medicinal plants and neuroprotection*. Natural Product Research.

W

World Health Organization. *Dementia*. Geneva: WHO; 2025.: Organisation mondiale de la Santé (OMS) – Dementia

Walczak-Nowicka L.J., Herbet M. (2021). *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 9290.

Y

Yusni, Y., et al. (2018). *Neuroprotective potential of Apium graveolens extracts*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine

