

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Présenté par

BENDANI NOUR EL IMANE

LATROCH NACERA

Pour l'obtention du diplôme de

Master en SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : pharmacotoxicologie

Thème

**Evaluation de l'effet neuroprotecteur du
Juniperus phoenicea L. chez un model
Alzheimer induit par l'Aluminium.**

Soutenu le 28 /06/2026

Devant le Jury COMPOSÉ DE :

Président	Ibrahami Nabila	MCA	U. Mostaganem
Encadrante	Chenini-Bendiab Hadjer	MBA	U. Mostaganem
Examinatrice	Douichen Salima	MCA	U. Mostaganem

Réalisé au niveau du laboratoire Pharmacognosie & Api-Phytothérapie » de l'Université
Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem.

Année universitaire 2025/2026

Remerciement

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

*J'exprime d'abord les plus sincères remerciements à mon encadreur « **Mme chenini-Bendiab Hadjer** », enseignante au département de biologie de l'Université ABDELHAMID IBN BADIS MOSTAGANEM, pour sa précieuse aide et ses conseils.*

*J'exprime ma profonde gratitude au **Professeur Noureddine Djebli**, professeur et directeur du laboratoire "**Pharmacognosie & Api-Phytothérapie**" (LPAP) de l'Université de Mostaganem, pour m'avoir ouvert les portes de son laboratoire de recherche et permis de réaliser ce travail.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Madame **Ibrahami Nabila** chef département de biologie de l'Université ABDELHAMID IBN BADIS MOSTAGANEM, qui a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ce mémoire.*

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

*J'exprime d'abord les plus sincères remerciements à « **Mme Mohamed Seghir Samira** » pour sa précieuse aide*

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

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

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

Dédicace

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

Je dédie ce modeste travail à :

À ma chère mère : HAMMA FATIHA

Pour son amour inconditionnel, ses prières quotidiennes et ses sacrifices qui ont éclairé mon chemin.

À mon cher père : KAMAL ELDDIN

Mon exemple de persévérance et de soutien, qui a toujours cru en moi.

À mes frères et sœurs : MOHAMED, RAHMA, HAFSA, BAKHTOUTI

Pour leur soutien moral et leur présence constante à mes côtés.

À mon estimée collaboratrice, de l'époque scolaire jusqu'à ce jour, ainsi qu'à ma collègue dans le cadre de ce projet : Latroch Nacera.

*À mes précieux amis et collègues : BOCHRA, AICHA, FATHIYA, NOUR,
MANEL*

Qui ont partagé avec moi les moments de doute et de joie tout au long de ce parcours universitaire.

À tous ceux qui me sont chers

A mes deux grandes familles : " HAMMA et BENDANI "

MELL BENDANI NOUR EL IMANE

Dédicace

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce modeste travail à mes chers parents que j'aime profondément, pour leur soutien et leurs sacrifices.

Que Dieu les garde et leur donne une longue vie. Je prie le bon Dieu de les bénir et de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.

Mes chaleureuses dédicaces aux personnes qui croient en moi et que je les chérir de m'avoir soutenu durant toutes mes années d'études :

A mes sœurs : FATIMA ; TOUTOU ; AMINA

*A mes frères : CHAREF ; BENDHIBA ; ALI ; MELOUD ; WALID ; SNOUSSI ;
ELARBI ; YASSINE*

A mes neveux et mes nièces :

*KAWTER, ALAA ,NOURA ,MERIEM ,BATOUL, MOHAMED, AMINE,
KADIRO, RACHIDE, HADJ, ABDALLAH, HABIB, IBRAHIME, ABDMALAK*

A mes amies : MOULETTE ; MALIKA ; HAOUARIA

A ma chère amie et mon binôme : BENDANI NOUR ELIMANE

A mes deux grandes familles : "LATROCH et ADIDA "

MELL LATROCH NACERA

Résumé

Les plantes médicinales sont une source de molécules bioactives efficaces contre la progression des maladies neurodégénératives. Cette présente étude a investigué l'effet neuroprotecteur du *Juniperus phoenicea* L. récolté dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj (Algérie). L'objectif de cette recherche est d'évaluer l'activité anti-Alzheimer de l'extrait des feuilles et de l'huile essentielle du fruit de genévrier phoenicea chez les rats femelles de souche Wistar. Le protocole expérimental consistait à induire la maladie d'Alzheimer simultanément à une intervention thérapeutique de 35 jours. L'induction de la maladie neurodégénérative a été réalisée par exposition orale au tétrachlorure d'aluminium (AlCl_3) à 100 mg/kg, associée à une injection intra-péritonéale (IP) de D-galactose à 120 mg/kg chez tous les groupes d'expérimentation, à l'exception du groupe témoin (T). Le prétraitement a impliqué l'administration quotidienne par voie gastrique de l'extrait hydroéthanolique des feuilles de *J. phoenicea*, à 100 et 200 mg/kg (ALZ-FD1 et ALZ-FD2 respectivement), et de l'huile essentielle à 75 et 150 mg/kg (ALZ-HED1 et ALZ-HED2 respectivement). Un groupe standard a reçu de la Rivastigmine à 1,5 mg/kg (ALZ-STD), ainsi que le groupe témoin (T) et le groupe modèle Alzheimer (ALZ) qui ont reçu de l'eau distillée. Des tests neurologiques du comportement et de la mémoire, ainsi qu'un examen histologique du cerveau ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité de l'effet neurothérapeutique de nos extraits étudiés. Les résultats des évaluations comportementales et cognitives ont révélé une restauration de l'activité locomotrice, une réduction de l'anxiété et une amélioration de la mémoire spatiale (de travail et de référence) lors du test de Morris chez les groupes traités ALZ-FD2 et ALZ-HD2. Parallèlement, l'examen histologique du tissu cérébral confirme une préservation cellulaire remarquable, avec des altérations très modérées chez ces mêmes groupes traités par rapport au groupe de contrôle pathologique (ALZ). En conclusion, *Juniperus phoenicea* L. représente éventuellement une source prometteuse de molécules bioactives pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques neuroprotectrice.

Mots clés : *Juniperus phoenicea* L., Alzheimer, effet neuroprotecteur, tests neurologiques, histologie, rat.

Abstract

Medicinal plants are a valuable source of bioactive compounds effective against the progression of neurodegenerative diseases. The present study investigated the neuroprotective effect of *Juniperus phoenicea* L. collected from Bordj Bou Arreridj Province, Algeria. The objective of this study was to evaluate the anti-Alzheimer's activity of the leaf extract and fruit essential oil of *J. phoenicea* in female Wistar rats.

The experimental protocol consisted of inducing Alzheimer's disease simultaneously with a 35-day therapeutic intervention. Neurodegeneration was induced by oral administration of aluminum chloride (AlCl_3) at a dose of 100 mg/kg, combined with an intraperitoneal (IP) injection of D-galactose at 120 mg/kg in all experimental groups except the control group (T). Pretreatment involved the daily oral administration of the hydroethanolic leaf extract of *J. phoenicea* at doses of 100 and 200 mg/kg (ALZ-FD1 and ALZ-FD2, respectively), and the essential oil at doses of 75 and 150 mg/kg (ALZ-HED1 and ALZ-HED2, respectively). A standard group received rivastigmine at 1.5 mg/kg (ALZ-STD), while the control group (T) and the Alzheimer's disease model group (ALZ) received distilled water.

Neurological, behavioral, and memory assessments, along with histological examination of the brain tissue, were conducted to evaluate the neurotherapeutic efficacy of the tested extracts. The results of the behavioral and cognitive evaluations revealed restoration of locomotor activity, reduction of anxiety, and improvement in spatial memory (both working and reference memory) in the Morris water maze test in the ALZ-FD2 and ALZ-HED2 treated groups.

Furthermore, histological examination of the brain tissue confirmed remarkable cellular preservation, with only very mild alterations observed in these treated groups compared with the pathological control group (ALZ).

In conclusion, *Juniperus phoenicea* L. may represent a promising source of bioactive compounds for the development of novel neuroprotective therapeutic strategies.

Keywords: *Juniperus phoenicea* L., Alzheimer's disease, neuroprotective effect, neurological tests, histology, rat

ملخص

تُعد النباتات الطبية مصدراً مهماً للمركبات العلاجية الفعالة في مكافحة تطور الأمراض العصبية التنكسية. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم التأثير الوقائي للأعصاب لنبات العرعر الفينيقي (*Juniperus phoenicea* L.) الذي جُمع من ولاية برج بوعرييج (الجزائر)، وذلك من خلال دراسة نشاط المستخلص الهيدروإيثانولي للأوراق والزيت العطري للثمار ضد مرض ألزهايمر لدى إناث الجرذان من سلالة ويستار.

اعتمد البروتوكول التجريبي على إحداث مرض ألزهايمر بالتزامن مع تدخل علاجي لمدة 35 يوماً. وتم إحداث النموذج التجريبي للمرض بواسطة إعطاء كلوريد الألومنيوم ($AlCl_3$) فمويًا بجرعة 100 ملغ/كغ، مع حقن D-غالانكتور داخل الصفاق بجرعة 120 ملغ/كغ في جميع المجموعات التجريبية باستثناء المجموعة الشاهدة (T).

شملت المعالجة المسبقة إعطاء المستخلص الهيدروإيثانولي لأوراق العرعر الفينيقي يومياً بجرعتي 100 و 200 ملغ/كغ (ALZ-FD1 و ALZ-FD2 على التوالي)، كما أُعطي الزيت العطري بجرعتي 75 و 150 ملغ/كغ (ALZ-HED1 و ALZ-HED2 على التوالي). وتلقت المجموعة المرجعية دواء الريفاستيغمين بجرعة 1.5 ملغ/كغ (ALZ-STD)، في حين تلقت المجموعة الشاهدة (T) ومجموعة ألزهايمر (ALZ) ماءً مقطراً.

أُجريت اختبارات سلوكية وعصبية لتقييم النشاط الحركي والذاكرة، بالإضافة إلى دراسة نسيجية للدماغ. أظهرت النتائج تحسناً في النشاط الحركي، وانخفاضاً في القلق، وتحسناً في الذاكرة المكانية لدى المجموعتين ALZ-FD2 و ALZ-HED2. كما أكدت الدراسة النسيجية وجود حماية ملحوظة للخلايا العصبية مع تغيرات طفيفة مقارنة بمجموعة ألزهايمر غير المعالجة (ALZ).

تُشير هذه النتائج إلى أن نبات العرعر الفينيقي (*Juniperus phoenicea* L.) قد يمثل مصدراً واعداً للمركبات الحيوية الفعالة التي يمكن الاستفادة منها في تطوير استراتيجيات علاجية ذات تأثير وقائي للأعصاب.

الكلمات المفتاحية: العرعر الفينيقي، مرض ألزهايمر، التأثير الوقائي للأعصاب، الاختبارات العصبية، الدراسة النسيجية، الجرذان.

Table de matières

Introduction générale	1
Chapitre 01 :La maladie Alzheimer	3
I.1 Généralités	4
I.2 Epidémiologie et prévalence	5
I.3 Les stades de la maladie	6
I.3.2 Stade pré dementiel (≈ 5 ans)	6
I.3.3 Stade dementiel (3 à 10 ans)	6
I.3.4 Stade dementiel évolué (jusqu'au décès)	6
I.4 Les symptômes de la maladie	6
I.4.1 Troubles cognitifs	7
I.4.2 Manifestations psychotiques	8
I.4.3 Troubles comportementaux	8
I.5 Facteurs de risque	9
I.5.1 Facteurs génétiques	9
I.5.2 L'âge	9
I.5.3 Le sexe ou le genre	9
I.5.5 Tabagisme et alcoolisme	9
I.5.6 Mauvaise qualité du sommeil	10
I.5.7 Facteurs vasculaires	10
I.6 Physiopathologie de la maladie	10
I.6.1 Les plaques séniles (Amyloïdogenèse)	11
I.6.2 La dégénérescence neurofibrillaire	11
I.6.3 La neuroinflammation	12
I.7 Diagnostic de la maladie d'Alzheimer	12
I.7.1 Le diagnostic neuropathologique (post-mortem)	13
I.7.2 Le diagnostic biochimique	13
I.7.3 Le diagnostic biologique (biomarqueurs)	13
I.7.4 Le diagnostic génétique	13
Chapitre 02 :Traitement	14
II.5 Traitements de synthèse	15
II.1.1 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	15
II.1.2 Mémantine	16

II.2 Les effets indésirables	16
II.3 Traitements naturels	16
II.3.1 Quelques plantes médicinales pourvues de propriétés neuroprotectrices	16
Chapitre 03 :Juniperus phoenicea L	23
III.5 Description botanique	24
III.3 Classification systématique	24
III.3 Noms vernaculaires	25
III.4.1 Dans le monde.....	25
III.4.2 En Algérie	26
III.5 Composition phytochimique.....	27
III.5.1 Composition phytochimiques des feuilles de Juniperus phoenicea L.	27
III.5.2 Compositions phytochimique du fruit de juniperus phoenicea L.	27
III.6 Utilisations traditionnelles	28
III.7 Activités biologiques	28
III.7.1 Activité Antioxydante	28
III.7.2 Activité anti-inflammatoire.....	28
III.7.3 Activité anti bactérienne	29
III.7.4 Activité Hepatoprotectrice	29
III.8 Toxicité de J. phoenicea	29
Matériel et méthode	31
IV.8 Matériel végétal	32
IV.2 Préparation de l'extrait de feuille de J. phoenicea	32
IV.3 Matériel animal.....	35
IV.4 Test de toxicité	35
IV.5 Evaluation de l'activité neurothérapeutique de J. phoenicea	36
IV.5.1 Répartition des groupes expérimentaux	36
IV.5.2 Induction de la maladie d'Alzheimer.....	37
IV.5.3 Thérapeutique	37
IV.5.4 Analyse de l'évolution pondérale et de la consommation d'eau	38
IV.5.5 Tests de comportement neurologique	38
IV.5.6 Tests de mémoire	39
IV.6 Analyse statistique.....	43
Résultats et discussion.....	44
Résultat et discussion (Extrait des feuilles Juniperus phoenicea L).....	45
V.1 Test de toxicité.....	46

V.2 Evaluation pondérale et consommation de solution	46
V.3.1 Activité locomotrice.....	48
V.4 Tests neurologiques de la mémoire	51
V.4.1 Le labyrinthe radiaire à huit bras	51
V.6 Discussion.....	58
Résultat et discussion (Huile essentielle de <i>Juiniperus pheonicie</i> L)	64
VI.1 Test de toxicité	65
VI.2 Evaluation pondérale et consommation de solution.....	65
VI.3.1 Activité locomotrice	67
VI.3.2 Activité exploratrice (Test de curiosité)	67
VI.3.3 Tests de l'anxiété	68
VI.4 Tests neurologiques de la mémoire	70
VI.4.1 Le labyrinthe radiaire à huit bras	70
Conclusion.....	81
liste de référence.....	85

Listes des figures

FIGURE 1 : PREVALENCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER, STANDARDISEE SELON L'AGE, POUR 100 000 HABITANTS EN 2019, PAR PAYS (SAEID ET AL, 2024).	5
FIGURE 2: SCHEMA ETIOLOGIQUE PROPOSE POUR LA MALADIE D'ALZHEIMER (HTA : HYPERTENSION ARTERIELLE ; CT : CHOLESTEROL TOTAL ; HYPOLIP : HYPOLIPIDEMIANANT ; AINS : ANTI INFLAMMATOIRE NON STEROÏDIEN) (BELARBI ET MAKRI, 2022).	10
FIGURE 3: SCHEMA ILLUSTRANT LA DIFFERENCE ENTRE UN NEURONE SAIN ET UN NEURONE ATTEINT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER (KROLAK, 2020).	12
FIGURE 4: (A) CURCUMA LONGA DANS SON HABITAT NATUREL, (B) PARTIE MEDICINALE IMPORTANTE DE CURCUMA LONGA (RHIZOME), ET (C) POUDRE DE RHIZOME SECHE DE CURCUMA LONGA (FULORIA ET AL, 2022).	17
FIGURE 5: ASPECT GENERAL DE L'ARBRE BOSWELLIA CARTERII (A) ; FEUILLES (B) ; ET RESINE (C) (HOURFANE ET AL., 2022).	18
FIGURE 6: ARBRE GINKGO BILOBA : ASPECT GENERAL (FEUILLAGE D'AUTOMNE ; A GAUCHE) ; FEUILLES (FEUILLAGE D'ETE ; AU CENTRE) ; GRAINES (A DROITE). (HENRIQUE ET FILIPE, 2023).	18
FIGURE 7: PARTIES AERIENNES BACOPA MONNIERI L. (PRIYA, 2014).	19
FIGURE 8 : PARTIES AERIENNES DE MELISSA OFFICINALIS (ZAREI A ET AL, 2015)	20
FIGURE 9: PUNICA GRANATUM CV. 'BHAGUA'. (A) PORT DE LA PLANTE ; (B) TIGE FLORALE ; (C) FRUIT EN DEVELOPPEMENT ; (D) FRUIT MUR OUVERT (E) POUR REVELER (F) DES GRAINES AVEC ARILLE (JAIME A ET AL, 2013).	20
FIGURE 10: SALVIA OFFICINALIS S. A. PLANTE DE SALVIA OFFICINALIS ; B. FLEURS DE SALVIA OFFICINALIS; C. FEUILLE DE SALVIA OFFICINALIS ; D. GRAINES DE SALVIA (AMAL M ET WAEL M, 2016)	21
FIGURE 11: ZIZIPHUS JUJUBA (A) FEUILLES ET FRUITS NON MURS ; (B) FLEURS ; (C) BRANCHE ET FRUITS MURS ; (D) GRAINES DE JUJUBE ACIDE. (WEI RUAN ET AL, 2024)	22
FIGURE 12: JUNIPERUS PHOENICIEA. L (WOJCIECH PRZYBYLSKI, 2007).	24
FIGURE 13 : DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DE JUNIPERUS PHOENICIEA. L DANS LE MONDE	26
FIGURE 14: LOCATION DE JUNIPERUS PHOENICIEA L DANS L'ALGERIE (DEMARTEAU ET AL, 2007)	26
FIGURE 15 : (A) SITUATION GEOGRAPHIQUE DE JUNIPERUS PHOENICIEA L. (B) PHOTO DE J. PHOENICIEA	32
FIGURE 16 : (A) FEUILLES SECHEES ET (B) POUDRE FINES DE JUNIPERUS PHOENICEA L.	33
FIGURE 17: SCHEMA RECAPITULATIF DES ETAPES D'EXTRACTION DE JUNIPERUS PHOENICEA L.	34
FIGURE 18 :ADMINISTRATION INTRAPERITONEALE DU D-GALACTOSE	37

FIGURE 19 : ADMINISTRATION DES SOLUTIONS PAR GAVAGE GASTRIQUE	38
FIGURE 20: EFFET DE L'EXTRAIT HYDRO-ETHANOLIQUE DES FEUILLES DE J. PHOENICIEA SUR L'EVOLUTION PONDERALE AU COURS DE L'EXPERIMENTATION.	47
FIGURE 21: EFFET DE L'EXTRAIT HYDRO-ETHANOLIQUE DES FEUILLES DE J. PHOENICIEA SUR LA CONSOMMATION DE SOLUTION AU COURS DE L'EXPERIMENTATION.	47
FIGURE 22 : EFFET DE L'EXTRAIT HYDRO-ETHANOLIQUE DES FEUILLES DE J. PHOENICIEA SUR LE TROUBLE COMPORTEMENTAL (TEST DE L'ACTIVITE LOCOMOTRICE)	48
FIGURE 23: EFFET DE L'EXTRAIT HYDRO-ETHANOLIQUE DES FEUILLES DE J. PHOENICIEA SUR LE TROUBLE COMPORTEMENTAL (TEST DE CURIOSITE)	49
FIGURE 24: EFFET DE L'EXTRAIT HYDRO-ETHANOLIQUE DES FEUILLES DE J. PHOENICIEA SUR LE TROUBLE COMPORTEMENTAL (TEST DE DOUBLE COMPARTIMENT NOIR ET BLANC)	50
FIGURE 25: EFFET DE L'EXTRAIT HYDRO-ETHANOLIQUE DES FEUILLES DE J. PHOENICIEA SUR LE TROUBLE COMPORTEMENTAL (TEST DU LABYRINTHE EN CROIX SURELEVE)	51
FIGURE 26: EFFET DE L'EXTRAIT HYDRO-ETHANOLIQUE DES FEUILLES DE J. PHOENICIEA SUR LA MEMOIRE (MST : MEMOIRE SPATIALE DE TRAVAIL).	52
FIGURE 27: EFFET DE L'EXTRAIT HYDRO-ETHANOLIQUE DES FEUILLES DE J. PHOENICIEA SUR LA MEMOIRE (MSR : MEMOIRE SPATIALE DE REFERENCE CONDITIONNEE).	53
FIGURE 28: EFFET DE L'EXTRAIT HYDRO-ETHANOLIQUE DES FEUILLES DE J. PHOENICIEA SUR LA MEMOIRE (DISTINCTION DE POSITION).	54
FIGURE 29: EFFET DE L'EXTRAIT HYDRO-ETHANOLIQUE DES FEUILLES DE J. PHOENICIEA SUR LA MEMOIRE (PISCINE DE MORRIS : MEMOIRE SPATIALE DE TRAVAIL (MST)).	55
FIGURE 30: EFFET DE L'EXTRAIT HYDRO-ETHANOLIQUE DES FEUILLES DE J. PHOENICIEA SUR LA MEMOIRE (PISCINE DE MORRIS : MEMOIRE SPATIALE DE REFERENCE CONDITIONNEE (MSR)).	56
FIGURE 31: PHOTOMICROGRAPHIE DE L'HIPPOCAMPE COLORE A L'HEMATOXYLINE ET A L'EOSINE (X40).....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 32: PHOTOMICROGRAPHIE DU CORTEX CEREBRAL DU LOBE TEMPORAL COLORE A L'HEMATOXYLINE ET A L'EOSINE (X40).	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 33: EFFET DE L'HUILE ESSENTIELLE DE J. PHOENICIEA SUR L'EVOLUTION PONDERALE AU COURS DE L'EXPERIMENTATION.	66
FIGURE 34: EFFET DE L'HUILE ESSENTIELLE DE J. PHOENICIEA DE J. PHOENICIEA SUR LA CONSOMMATION DE SOLUTION AU COURS DE L'EXPERIMENTATION.	66
FIGURE 35: EFFET DE L'HUILE ESSENTIELLE DE J. PHOENICIEA SUR LE TROUBLE COMPORTEMENTAL (TEST DE L'ACTIVITE LOCOMOTRICE)	67
FIGURE 36: EFFET DE L'HUILE ESSENTIELLE DE J. PHOENICIEA SUR LE TROUBLE COMPORTEMENTAL (TEST DE CURIOSITE)	68

FIGURE 37: EFFET DE L'HUILE ESSENTIELLE DE J. PHOENICIEA SUR LE TROUBLE COMPORTEMENTAL (TEST DE DOUBLE COMPARTIMENT NOIR ET BLANC).....	69
FIGURE 38: EFFET DE L'HUILE ESSENTIELLE DE J. PHOENICIEA SUR LE TROUBLE COMPORTEMENTAL (TEST DU LABYRINTHE EN CROIX SURELEVE).....	69
FIGURE 39: EFFET DE L'HUILE ESSENTIELLE DE J. PHOENICIEA SUR LA MEMOIRE (MST : MEMOIRE SPATIALE DE TRAVAIL).	70
FIGURE 40: EFFET DE L'HUILE ESSENTIELLE DE J. PHOENICIEA SUR LA MEMOIRE (MSR : MEMOIRE SPATIALE DE REFERENCE CONDITIONNEE). ...	71
FIGURE 41: EFFET DE L'HUILE ESSENTIELLE DE J. PHOENICIEA SUR LA MEMOIRE (DISTINCTION DE POSITION).	72
FIGURE 42: EFFET DE L'HUILE ESSENTIELLE DE J. PHOENICIEA SUR LA MEMOIRE (PISCINE DE MORRIS : MEMOIRE SPATIALE DE TRAVAIL (MST)).	73
FIGURE 43: EFFET DE L'HUILE ESSENTIELLE DE J. PHOENICIEA SUR LA MEMOIRE (PISCINE DE MORRIS : MEMOIRE SPATIALE DE REFERENCE CONDITIONNEE (MSR)).	73
FIGURE 44: PHOTOMICROGRAPHIE DE L'HIPPOCAMPE COLORE A L'HEMATOXYLINE ET A L'EOSINE (X40).....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 45: PHOTOMICROGRAPHIE DU CORTEX CEREBRAL DU LOBE TEMPORAL COLORE A L'HEMATOXYLINE ET A L'EOSINE (X40).	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

Liste des tableaux

TABLEAU 1: CLASSIFICATION SYSTEMIQUE DE JUNIPERUS PHOENICIEA L. (LINNE,C, 1753).	25
TABLEAU 2: COMPOSITIONS PHYTOCHMIQUE DE FRUIT DE JUNIPERUS PHOENICIEA. L (ABDELI ET AL 2018)	27
TABLEAU 3: TEST DE TOXICITE DE L'EXTRAIT DE J. PHOENICIEA A 100 ET 200 ET 1000MG/KG	46
TABLEAU 4: TEST DE TOXICITE D'HUILE ESSENTIELLE DE J. PHOENICIEA.L A 75, 150 ET 1000 MG/KG	65

Liste des abréviations

ACH : Acétylcholine

ACHE : Acétyl cholinestérases

ADI : Association internationale de la maladie d'Alzheimer

AlCl₃ : Trichlorure d'aluminium

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALZ : Alzheimer

ALZ : Groupe model alzheimer

ApoE : apolipoprotéine E

AVQ : Activités de la vie quotidienne

A β : amyloïde β

C : Contrôle

DNF : neurodégénérescence fibrillaire

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

FD1 : Extrait de feuilles dose 100mg/kg

FD2 : Extrait de feuilles dose 200mg/kg

FRAP : Pouvoir antioxydant de la réduction ferrique

H/E : Hématoxyline Harris éosine

HED1 : huile essentielle dose 75 mg/kg

HED2 : huile essentielle dose 150 mg/kg

HPLC : High-performance liquide chromatographie

IACHe : Inhibiteur de l'acétyl cholinestérases

IP : Intra-péritonéale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild cognitive impairment

MSR : la mémoire spatiale

MTS : la mémoire de travail spatiale

NMDAR : Antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-Aspartate

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OMS : organisation mondiale de la santé

SCPD : symptômes comportementaux et psychologiques de la démence

SEM : scanning électron microscope

SNC : système nerveux centrale

SNP : système nerveux centrale

STD : standard

STD : standard

T : témoin

TAU : tubulin-associated unit (protéine animale)

TEP : Tomographie par Emission de Positons

Partie bibliographie

Introduction générale

Introduction générale

Le fardeau mondial des troubles neurologiques est en augmentation, constituant une menace importante pour la santé et le bien-être humains. Les maladies neurodégénératives forment un groupe hétérogène de troubles caractérisés par une dégénérescence progressive de la structure et de la fonction du système nerveux central ou du système nerveux périphérique. Parmi les maladies neurodégénératives les plus courantes, on peut citer la maladie d'Alzheimer **(Tuzimski et Petruczynik, 2022)**. Selon un rapport de l'OMS publié en 2021, le nombre de cas de démence s'élevait à plus de 55 millions dans le monde en 2020, et les modélisations estiment qu'il atteindra plus de 139 millions en 2050 **(Cavaillès, 2022)**.

La cause de la maladie d'Alzheimer demeure encore aujourd'hui inconnue. Les recherches sur ce sujet révèlent toutefois la présence de lésions pathologiques altérant progressivement la structure et le fonctionnement du cerveau. Ces perturbations entraînent une diminution de la concentration de plusieurs neurotransmetteurs, dont la noradrénaline, la sérotonine et l'acétylcholine **(Anne. ,2023)**. La maladie évolue sur de nombreuses années. Les lésions cérébrales peuvent débuter des années avant l'apparition des premiers symptômes **(NINDS, 2024)**.

Actuellement, la prise en charge de la maladie d'Alzheimer (MA) repose exclusivement sur des traitements symptomatiques. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ), comme le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, sont notamment indiqués pour les formes modérées à sévères de la maladie **(Miculas et al, 2023)**. Ces molécules entraînent toutefois fréquemment des effets indésirables dose-dépendants, particulièrement marqués en début de traitement. Il s'agit principalement de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, anorexie), cardiaques (bradycardie, syncope) **(KOSE et al, 2023)** et neuropsychiatriques (insomnie, cauchemars, hallucinations, agitation et crampes) **(Bittner et al, 2023)**.

Bien que les recherches se poursuivent, il n'existe toujours pas de traitement adapté permettant de modifier le cours de la maladie. Il existe toutefois des traitements symptomatiques. Depuis l'Antiquité, les plantes médicinales sont utilisées dans différents systèmes de médecine pour soigner diverses affections. De nombreuses plantes ont démontré leur capacité à améliorer les fonctions cérébrales et pourraient jouer un rôle dans le traitement de la maladie d'Alzheimer **(Ogbodo et al, 2022)**.

C'est dans ce contexte que notre étude a pour objectif d'évaluer l'activité neurothérapeutique de *Juniperus phoenicea* L. et contribuer à la découverte et au développement de nouvelles

formulations thérapeutiques d'origine naturelle, efficaces et à faibles effets secondaires, pour prévenir ou ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer.

J. phoenicea est une plante appartenant à la famille des Cupressacées. Cette espèce est la plus représentée parmi les *Juniperus phoenicea* L. d'Afrique du Nord. Les composés phytochimiques présents dans la plante, notamment les composés phénoliques, les glycosides, et les alcaloïdes ont démontré une forte activité antioxydante. Ces molécules bioactives lui confèrent des propriétés thérapeutiques déjà élucidées, telles que des activités hépatoprotectrice (**Mehrevan et al, 2017**), antidiabétique (**Al Mustafa et al, 2021**), antioxydante (**Soltani et al, 2018**) et anti-inflammatoire (**Abdellia et al, 2018**), ainsi qu'antibactérienne (**Amalich et al, 2015**).

Le présent travail se compose d'une première partie bibliographique contenant trois chapitres traitant des généralités sur la maladie d'Alzheimer, les traitements de cette pathologie neurodégénérative et enfin une description du produit naturel choisi, *Juniperus phoenicea* L. Quant à la deuxième partie, elle est consacrée à une recherche appliquée. Cette dernière repose sur l'évaluation *in vivo* de l'activité neuroprotectrices de l'extrait éthanolique des feuilles et de l'huile essentielle du fruit de *Juniperus phoenicea* L de la wilaya de Bordj Bou Arreridj (Algérie). Le protocole expérimental est basé sur le modèle Alzheimer décrit par **Raafet et al. (2011)** et **Xing et al. (2018)**. Des tests neurologique et un examen histologique sont ensuite effectués et représenté sous formes d'histogrammes, analysés statistiquement et de photomicrographies. Une discussion est ensuite scrutée et ficelée par une conclusion générale.

Chapitre 01 : La maladie Alzheimer

I.1 Généralités

La maladie d'Alzheimer (MA) est l'une des formes de démence sénile les plus fréquemment diagnostiquées au monde. Il s'agit d'un processus incurable qui conduit le plus souvent à la mort du patient **(Twarowski et Herbette, 2023)**. Les traitements actuels visent principalement à soulager les symptômes plutôt qu'à guérir la maladie **(Tuzimski, 2022)**.

Selon la littérature scientifique, la maladie d'Alzheimer est la quatrième cause de mortalité dans les pays développés, après les maladies cardiovasculaires, cérébrales et le cancer **(Shoaib et al, 2024)**.

Elle se caractérise par un déclin de la fonction cholinergique, une perte progressive des fonctions cérébrales et un déclin de la mémoire. On estime qu'environ 13 % des personnes de plus de 65 ans et 45 % des personnes de plus de 85 ans en sont atteintes. Elle se manifeste par des troubles de la mémoire et des dysfonctionnements cognitifs **(Nahla et al, 2023)**.

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent un rétrécissement de la fente synaptique, ce qui altère la transmission nerveuse au niveau des synapses et diminue la transmission cholinergique dans le système nerveux central. Les troubles cognitifs, tels que la perte de mémoire et les troubles de la pensée, sont dus à une diminution de l'activité neuronale et à une baisse des concentrations de neurotransmetteurs dans la fente synaptique, ce qui entraîne une altération de la transmission nerveuse et, par conséquent, une diminution de la transmission cholinergique dans le système nerveux central **(Tuzimski et Petruczynik, 2022)**. Bien que les mécanismes pathologiques sous-jacents à cette maladie soient complexes et encore mal compris, deux caractéristiques pathologiques sont largement reconnues : les plaques neuritiques extracellulaires contenant le peptide bêta-amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires contenant la protéine tau. Les effets cliniques et pathologiques de cette maladie, ainsi que sa complexité globale, en font l'une des plus coûteuses, mortelles et invalidantes du XXI^e siècle **(Scheltens et al, 2021)**.

La maladie d'Alzheimer évolue de manière chronique et progressive, avec des modifications physiopathologiques dans le cerveau des personnes touchées plusieurs années avant l'apparition de tout symptôme clinique. Ces modifications comprennent l'accumulation d'espèces toxiques de la protéine amyloïde- β (Ab), la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires de protéine tau hyperphosphorylée, ainsi qu'une neurodégénérescence pouvant résulter d'une activation incontrôlée des microglies, entraînant la sécrétion de neurotoxines et de facteurs inflammatoires **(Abbas, 2022)**.

I.2 Épidémiologie et prévalence

Au cours des dernières décennies, l'épidémiologie des maladies neurodégénératives s'est concentrée sur des études descriptives reposant principalement sur des critères cliniques. Or, ces critères sont fondamentalement insuffisants pour caractériser précisément les différents phénotypes et établir un diagnostic précoce (Logroscino, 2022).

La maladie d'Alzheimer (MA) touche principalement les personnes âgées. On distingue deux types de MA ; sporadique et familiale. Elle peut aussi être classée comme précoce (avant 65 ans) ou tardive (après 65 ans). Dans la population générale, la prévalence sur six mois de la MA semble se situer entre 5,5 % et 9 %. Chaque décennie, la prévalence de la maladie double. Actuellement, près de la moitié des personnes âgées de 85 ans et plus souffrent de la MA (Tanwar et al, 2024).

En 2019, on estimait à 51,6 millions le nombre de cas de maladie d'Alzheimer et d'autres démences. Le taux de prévalence était estimé à 682,5 pour 100 000 habitants, soit une augmentation de 5,7 % depuis 1990. En 2019, les taux de prévalence nationaux standardisés selon l'âge les plus élevés ont été observés en Turquie et à Bahreïn, tandis que les plus faibles ont été constatés en Inde et au Nigéria. La Chine et le Japon ont enregistré les augmentations les plus importantes des taux de prévalence depuis 1990, tandis que l'Espagne et le Luxembourg ont enregistré les baisses les plus marquées (Fig. 1) (Saeid et al, 2024).

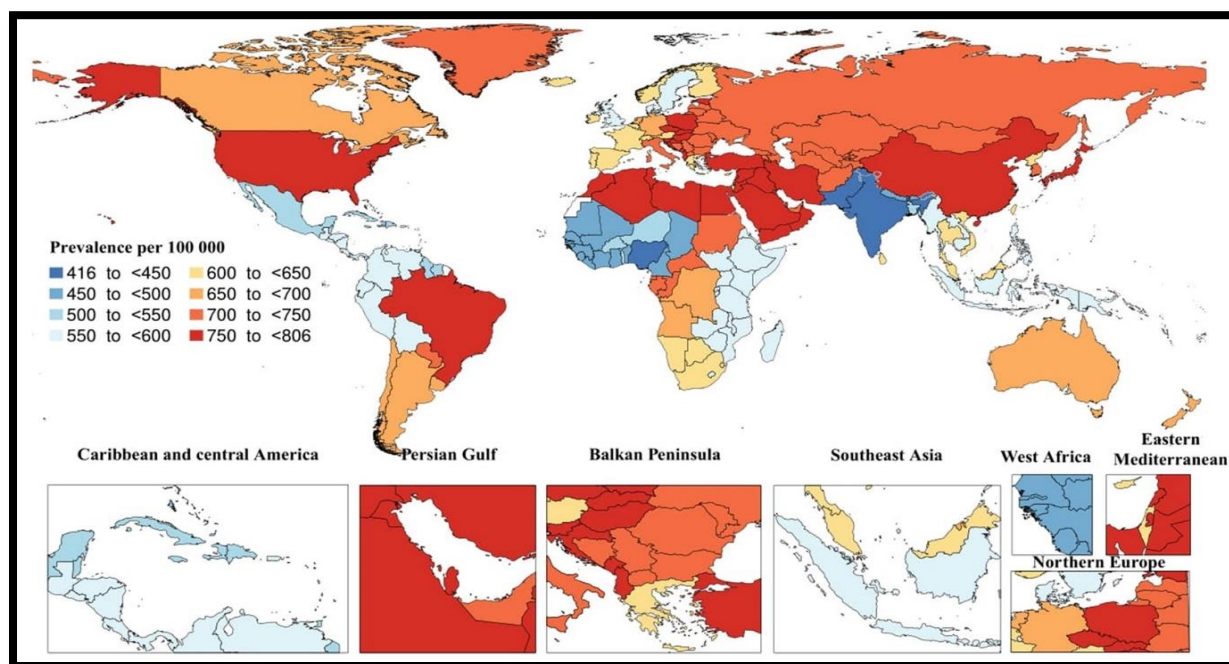


Figure 1 : Prévalence de la maladie d'Alzheimer, standardisée selon l'âge, pour 100 000 habitants en 2019, par pays (Saeid et al, 2024).

La prévalence mondiale de la démence était estimée à 20,3 millions de personnes en 1990 et a connu une augmentation significative de 116 % en 2016, atteignant 43,8 millions de cas. De 1990 à 2019, l'incidence et la prévalence de la maladie d'Alzheimer et des autres formes de démence ont respectivement augmenté de 147,95 % et 160,84 %. Les projections indiquent que le nombre de personnes atteintes de démence devrait atteindre 150 millions d'ici 2050, soit une multiplication par quatre (**Li et al, 2022**).

Selon les sources du service de neurologie du CHU de Blida, il y aurait près de 200 000 cas d'Alzheimer en Algérie. La fréquence de la maladie est de 2 à 4 % après 65 ans, puis elle augmente proportionnellement pour dépasser les 15 % à 80 ans (**Laoudj, 2022**).

I.3 Les stades de la maladie

La maladie d'Alzheimer est progressive et se développe selon 4 stades :

I.3.1 Stade préclinique (10 à 20 ans)

La maladie d'Alzheimer préclinique, qui correspond au premier stade du continuum de la maladie, se caractérise par une longue phase asymptomatique durant laquelle les individus présentent des signes de la pathologie mais aucun signe de déclin cognitif ou fonctionnel, et leur vie quotidienne n'est pas affectée. (**Porsteinsson et al, 2021**)

I.3.2 Stade pré démentiel (≈ 5 ans)

Les premiers symptômes apparaissent, notamment des troubles de la mémoire épisodique, des troubles de l'intégration des nouvelles informations, ainsi que des modifications émotionnelles.

I.3.3 Stade démentiel (3 à 10 ans)

Les troubles s'aggravent et touchent la mémoire sémantique et ancienne. Le patient présente une perte d'autonomie, des troubles des fonctions exécutives, des troubles du langage, des praxies et des gnosies, ainsi que des troubles comportementaux tels que la dépression ou les changements du comportement alimentaire.

I.3.4 Stade démentiel évolué (jusqu'au décès)

C'est le stade le plus sévère, caractérisé par une perte complète de l'autonomie. La compréhension et l'expression sont touchées, la récupération des informations devient impossible, et des difficultés alimentaires et de déglutition apparaissent (**Anouk et al, 2023**).

I.4 Les symptômes de la maladie

Les symptômes neuropsychiatriques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer peuvent accroître le stress des aidants et mettre en danger les patients, leurs proches et les aidants eux-mêmes. Les mécanismes neuronaux sous-jacents à ces comportements restent à élucider. En pratique clinique, l'agitation, la désinhibition, l'irritabilité et les comportements

moteurs anormaux sont considérés comme perturbateurs. L'agitation se traduit par de l'hyperactivité motrice, de l'agressivité et de la désinhibition. L'irritabilité se caractérise par une perte de contrôle de soi et des manifestations verbales ou comportementales telles que des accès de rage, des changements d'humeur soudains, de l'impatience, une tendance à la dispute et une irritabilité facile (Xiong, 2022).

I.4.1 Troubles cognitifs

I.4.1.1 Altération de la mémoire

Il s'agit du symptôme le plus courant, qui se manifeste souvent en premier. La mémoire à court terme, également appelée « mémoire de travail », est la première à être affectée par la maladie. Il s'agit du stockage limité dans le temps d'informations, de l'ordre de quelques dizaines de secondes. Les patients peuvent oublier des conversations ou des événements récents, ou poser plusieurs fois la même question (Tison, 2022).

I.4.1.2 Atteinte des fonctions instrumentales

Les fonctions instrumentales incluent les capacités langagières. Elles incluent aussi les capacités gestuelles. Les fonctions instrumentales incluent également le calcul. Les compétences visuo-perceptives et visuo-spatiales sont aussi essentielles pour percevoir notre environnement. Les patients souffrant de MA présentent principalement une atteinte au niveau du langage (Voinier, 2025).

I.4.1.3 Troubles psycho-comportementaux

a) Apathie

Entre perte d'énergie, de motivation, d'émotions/sentiments ou d'intérêts, l'apathie est considérée comme le trouble neuropsychologique le plus fréquent de la MA. Outre le fait qu'elle est très présente, l'apathie est également un facteur de risque important de conversion en MA (Ronat, 2023).

b) Dépression

La dépression se caractérise par un sentiment de dévalorisation ou une culpabilité excessive et inappropriée quasi quotidienne, généralement accompagnée d'une perte d'intérêt ou de plaisir pour la quasi-totalité des activités. La dépression associée à la maladie d'Alzheimer est dévastatrice pour le patient comme pour ses proches. Chez le patient, elle diminue significativement la qualité de vie, entraîne une altération plus importante des activités de la vie quotidienne, aggrave les troubles cognitifs et augmente le risque d'agression physique (Pless et al, 2023).

c) Anxiété

L'anxiété peut être un symptôme précoce de la maladie d'Alzheimer, voire annoncer les premiers stades du déclin cognitif. Elle est particulièrement fréquente chez les personnes atteintes de troubles cognitifs légers ou de démence légère, par rapport à celles qui présentent une démence plus avancée, surtout si elles ont conscience de leur état (**Mendez, 2021**).

I.4.2 Manifestations psychotiques

Des idées délirantes et des hallucinations sont rapportées dans la MA. Elles diffèrent de celles observées dans la schizophrénie, la dépression psychotique ou la manie. Les hallucinations dans la MA sont visuelles, parfois auditives, et rarement tactiles ou olfactives. Les idées délirantes de persécution apparaissent plus tôt que les idées délirantes d'identification erronée; les deux types d'idées augmentent avec la sévérité de la démence (**Krista et al. 2017**).

I.4.3 Troubles comportementaux

I.4.3.1. Comportements agressifs

L'agitation se manifeste par une production excessive, souvent incohérente et désordonnée, de mouvements sans but précis. C'est un symptôme fréquent, surtout lorsque le processus neuro-évolutif est avancé. Elle peut s'accompagner d'agressivité, parfois physique, ce qui accentue l'hostilité envers l'entourage et peut entraîner des comportements agressifs envers autrui (**Voinier, 2025**).

I.4.3.2 Troubles du sommeil

Il s'agit d'un symptôme fréquent chez les patients souffrant de MA. Dans les stades précoces de la maladie, on constate une accentuation des troubles du sommeil habituellement observés chez les personnes âgées : fragmentation du sommeil avec des éveils multiples au cours de la nuit ou des réveils très matinaux. Les troubles du sommeil et la maladie d'Alzheimer.

Les troubles du sommeil et la démence sont liés chez l'humain et l'animal. Un risque accru de déclin cognitif et de démence est associé aux troubles du sommeil. Les personnes cognitivement normales présentant des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer ont une efficacité du sommeil légèrement diminuée. (**Krista et al, 2017**).

I.4.3.3 Troubles des conduites alimentaires

On observe le plus souvent, au début de la maladie, une diminution de l'appétit du patient pouvant conduire à un amaigrissement et à une malnutrition sévère. Un trouble de la satiété serait également fréquent, de même qu'une perte de goût, voire d'odorat (**Fostinelli et al, 2020**).

I.5 Facteurs de risque

Divers facteurs de risque ont été associés à la démence et/ou à la maladie d'Alzheimer. Il est à noter que de nombreux facteurs de risque vasculaire reconnus pour les cardiopathies ischémiques et/ou les accidents vasculaires cérébraux sont également des facteurs de risque de démence. Le diabète, l'hypertension, le tabagisme et l'obésité augmentent tous le risque de démence (**Reitz et al, 2011**) (**Fig.2**).

I.5.1 Facteurs génétiques

Il est essentiel de distinguer la maladie d'Alzheimer précoce, principalement d'origine génétique, de sa forme sporadique, et tardive. Les cas précoces, qui surviennent avant 65 ans, résultent souvent de mutations sur le chromosome 1, 14 ou 21. De plus, la présence de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E (apoE) serait également un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (**Patry-Morel et al, 2006**).

I.5.2 L'âge

L'âge est le facteur de risque le plus important de la maladie d'Alzheimer. En effet, la prévalence de la démence augmente considérablement avec l'âge.

I.5.3 Le sexe ou le genre

La prévalence de la maladie d'Alzheimer (MA) est plus importante chez les femmes que chez les hommes. Cependant, cette différence s'explique en partie par le fait que les femmes ont une espérance de vie plus longue, ce qui signifie que les hommes ont davantage de risques de mourir d'autres causes avant de développer une démence (**Julie, 2024**).

I.5.4 Facteurs sociaux et mode de vie

Les données issues des études de cohorte mettent en évidence une corrélation inverse entre le niveau d'études et l'incidence de la maladie d'Alzheimer (**Clément et al. 2007**). D'autre part, le statut marital est considéré comme un indicateur de la densité du réseau social, exerçant un effet protecteur vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer. Les données épidémiologiques indiquent que l'isolement qu'il soit lié au célibat, au veuvage ou au fait de vivre seul multiplie par deux le risque de développer une démence comparativement aux personnes vivant en couple (**Belarbi et Makri, 2022**).

I.5.5 Tabagisme et alcoolisme

Les données actuelles suggèrent que le tabagisme chronique est associé à des déficits d'apprentissage et de mémoire, à une atrophie cérébrale globale ainsi qu'à des déficits des

fonctions exécutives et intellectuelles. Tous ces facteurs peuvent précipiter le développement de diverses maladies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer (**Safiri, 2024**).

Une consommation excessive d'alcool est étroitement corrélée au déclin cognitif et à une incidence accrue de la démence (**Schwarzinger et al. 2018**).

I.5.6 Mauvaise qualité du sommeil

Des études cliniques suggèrent un lien entre le sommeil et le développement de la maladie d'Alzheimer. Une mauvaise qualité du sommeil peut aggraver les troubles cognitifs chez les patients atteints de cette maladie, et le risque de troubles du sommeil augmente considérablement avec sa progression (**Saeid et al. 2024**).

I.5.7 Facteurs vasculaires

Le risque de démence est étroitement lié à des facteurs vasculaires tels que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète et les antécédents d'AVC. Par ailleurs, les femmes ainsi que les individus présentant des prédispositions génétiques (antécédents familiaux) affichent une vulnérabilité accrue (**Doudrich et al, 2006**).

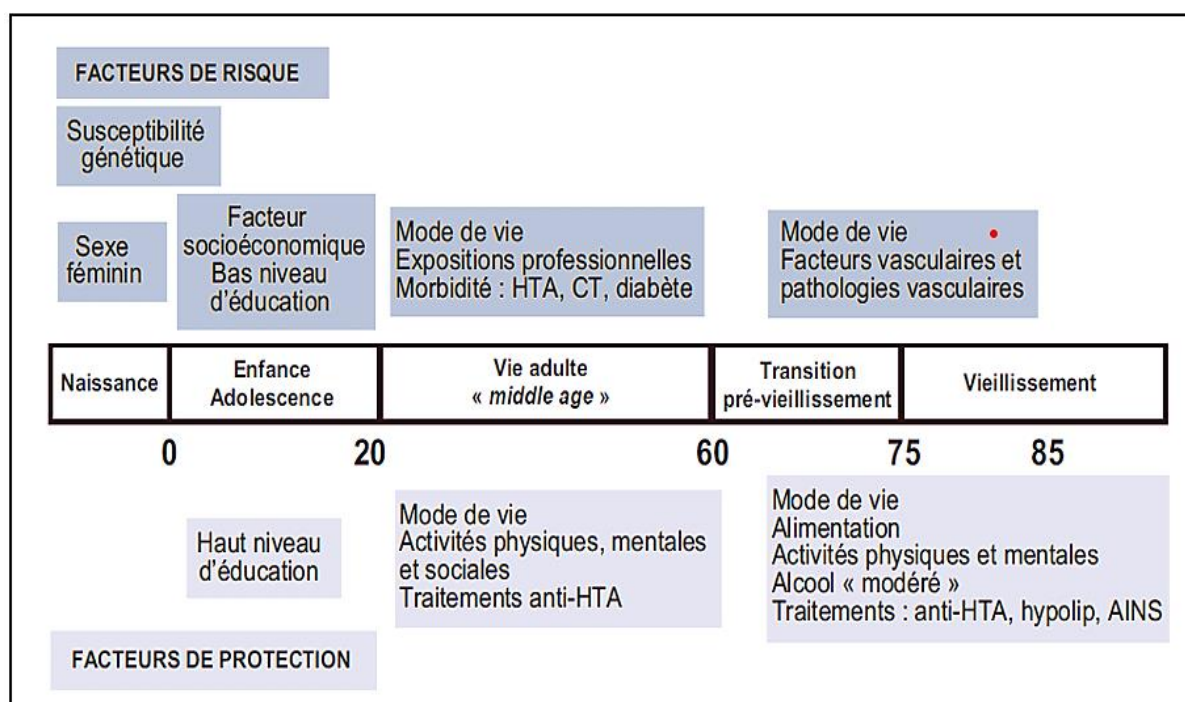


Figure 2: Schéma étiologique proposé pour la maladie d'Alzheimer (HTA : hypertension artérielle ; CT : cholestérol total ; hypolip : hypolipidémiant ; AINS : anti inflammatoire non stéroïdien) (**Belarbi et Makri, 2022**).

I.6 Physiopathologie de la maladie

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une accumulation de lésions cérébrales entraînant une perte synaptique et neuronale massive. Ce processus suit une progression topographique rigoureuse : il émerge dans le cortex entorhinal, s'étend à l'hippocampe, puis gagne les cortex temporal et frontal avant de se généraliser à l'ensemble de l'encéphale. Cette atrophie

progressive explique le déclin irréversible des fonctions cognitives et mnésiques (Azouz, 2020).

Parmi les processus les plus connus impliqués dans cette maladie, on peut citer le déficit cholinergique, le stress oxydatif, les voies inflammatoires (notamment la voie NF- κ B), ainsi que l'hyperphosphorylation et l'agrégation des protéines tau et des sécrétases α et β , qui sont responsables du clivage de l'APP. Les changements les plus importants observés dans le cerveau sont une diminution des taux corticaux du neurotransmetteur acétylcholine. L'acétylcholine a une demi-vie très courte chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cela est dû à la présence d'une grande quantité d'acétylcholinestérase, une enzyme qui participe à la dégradation de l'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques (Tuzimski et Petruczynik, 2022) (Fig. 3).

I.6.1 Les plaques séniles (Amyloïdogenèse)

La théorie de l'amyloïde β ($A\beta$) a été proposée pour la première fois dans les années 1980 et est aujourd'hui considérée comme une avancée majeure dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (Zhang et Yan, 2023).

Les plaques amyloïdes, également appelées plaques séniles, sont constituées d'agrégats de peptides β -amyloïdes issus du clivage d'un précurseur, la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Dans un cerveau sain, le précurseur est coupé en fragments solubles non amyloïdogéniques. Au cours de la maladie d'Alzheimer, le précurseur est clivé en peptides β -amyloïdes fortement insolubles qui s'accumulent de manière anormale dans le cerveau. Toutes les plaques amyloïdes contiennent de la protéine β -amyloïde (Maillé et al, 2020).

I.6.2 La dégénérescence neurofibrillaire

La protéine Tau, qui est essentielle au bon fonctionnement du cerveau, peut devenir pathologique lorsqu'elle perd ses fonctions physiologiques et s'agrège en structures anormales. Au centre de ces maladies neurodégénératives, on trouve des altérations qui sont le signe des tauopathies, un ensemble de pathologies du cerveau. La maladie d'Alzheimer (MA) est l'exemple le plus courant de ces maladies. (Delrieu, 2020 ; Regost, 2025).

La protéine tau constitue le principal composant des agrégats en hélice (PHF) qui forment l'entité pathologique de la neurodégénérescence fibreuse dans la maladie d'Alzheimer. Au cours de ce processus, les protéines tau s'agrègent et subissent une phosphorylation anormale dans le corps cellulaire ainsi que dans les prolongements dendritiques et axonaux. La neurodégénérescence fibrillaire n'est donc pas spécifique à la maladie d'Alzheimer ; c'est son

association avec la maladie amyloïde qui permettra d'établir le diagnostic (Chang et al. 2021 ; Mary et al, 2021 ; Belarbi et Ouali, 2024)

I.6.3 La neuroinflammation

La neuroinflammation est une augmentation du nombre de cellules gliales autour des plaques amyloïdes. La présence de cellules gliales concentrées autour de ces plaques provoque une augmentation des cytokines circulantes, notamment une surexpression de l'IL-1 β . Cette cytokine a été mesurée dans le cerveau des patients, révélant des augmentations de marqueurs dans la pathologie (Allison, 2024).

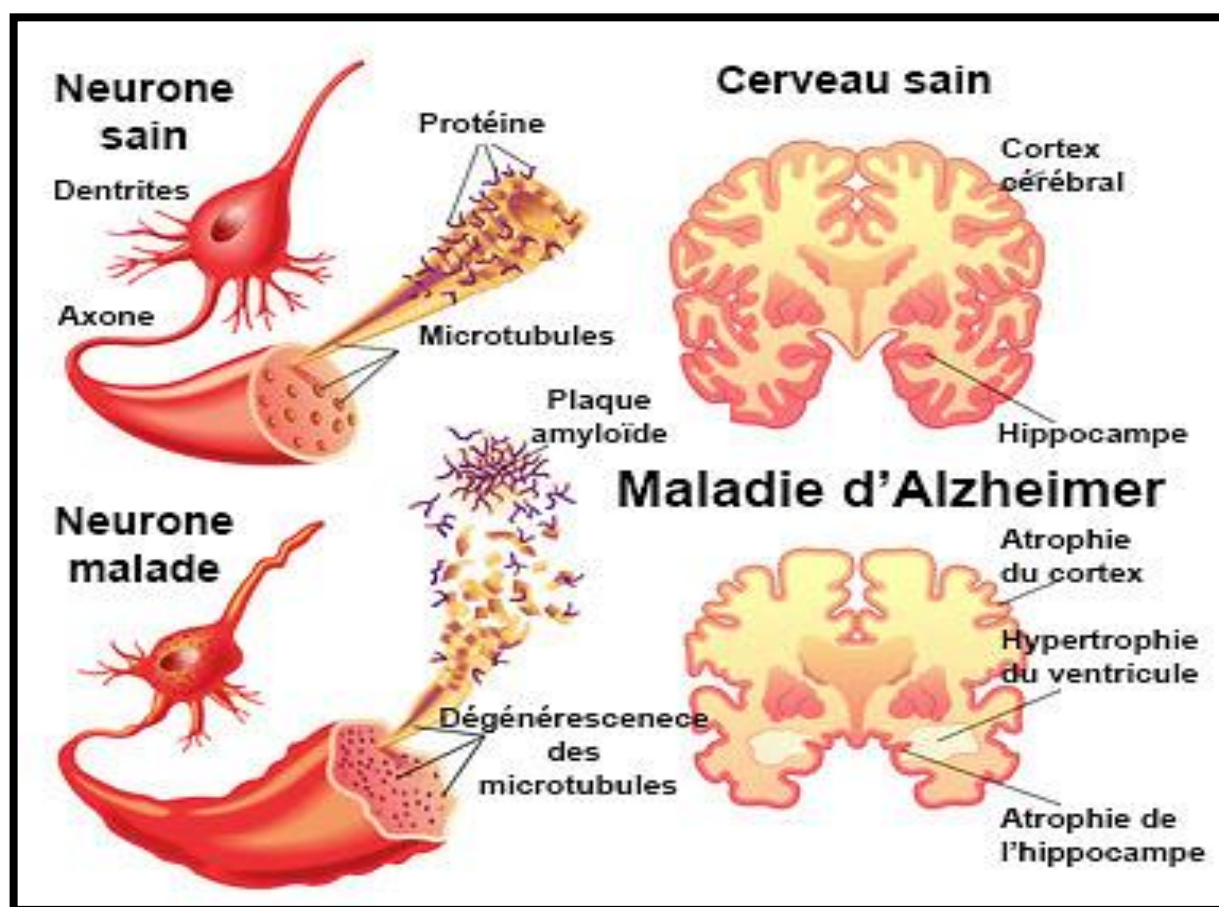


Figure 3: Schéma illustrant la différence entre un neurone sain et un neurone atteint de la maladie d'Alzheimer (Krolak, 2020).

I.7 Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Le diagnostic de la MA repose sur les descriptions faites par les patients des changements et du déclin de leurs fonctions cognitives. Par conséquent, trois niveaux de probabilité sont actuellement utilisés pour établir un diagnostic : possible, probable et certain. Un diagnostic possible repose exclusivement sur des signes cliniques. Un diagnostic probable s'appuie sur certains examens d'imagerie cérébrale, tels que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou

la tomographie par émission de positons (TEP), révélant des marqueurs compatibles avec la MA, tels qu'une atrophie précoce de l'hippocampe, une dilatation des ventricules latéraux ou un hypométabolisme dans les régions temporales (**Gephine, 2025**).

I.7.1 Le diagnostic neuropathologique (post-mortem)

C'est le seul moyen d'établir un diagnostic de certitude. Il repose sur des analyses histologiques et immunohistochimiques visant à identifier deux types de lésions caractéristiques :

- les plaques amyloïdes corticales, dont la densité est évaluée selon les critères du CERAD ;
- la dégénérescence neurofibrillaire (DNF), dont l'extension de l'hippocampe vers les aires corticales associatives est classifiée selon les stades de Braak (V et VI) (**DeTure et Dickson, 2019**)

I.7.2 Le diagnostic biochimique

Depuis plusieurs années, le dosage des biomarqueurs dans le LCR (t-tau, p-tau et A'42) est utilisé pour diagnostiquer la MA. Le profil complet indiquant la maladie d'Alzheimer est défini par une augmentation des valeurs de t-tau et p-tau, et une diminution d'A'42 (**Skalli, 2023**)

I.7.3 Le diagnostic biologique (biomarqueurs)

La recherche de biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (MA) dans le liquide céphalorachidien (LCR) constitue aujourd'hui un outil central pour confirmer la maladie sur le plan biologique. Plusieurs protéines clés sont dosées en routine : le peptide amyloïde Ab42, le peptide Ab40 dans certains cas, pour déterminer le ratio Ab42/Ab40, ainsi que les protéines Tau totales et les formes phosphorylées de Tau, liées à la dégénérescence neurofibrillaire (**Kas et Bombois, 2025**).

I.7.4 Le diagnostic génétique

C'est un diagnostic est réservé aux formes familiales autosomiques dominantes. Bien que scientifiquement cruciales, ces formes restent rares : on dénombre environ 1 000 cas familiaux en France, contre 850 000 cas dits « sporadiques » (sans transmission génétique directe identifiée) (**Delacourte et al, 2006**).

Chapitre 02 : Traitement

II.5 Traitements de synthèse

Les traitements de la maladie d'Alzheimer visent principalement à atténuer les symptômes. Les deux principales classes de médicaments utilisées sont les anticholinestérasiques, qui augmentent les niveaux d'acétylcholine dans le cerveau, et la mémantine, qui régule l'activité du glutamate, un neurotransmetteur impliqué dans l'apprentissage et la mémoire. Cependant, ces traitements offrent souvent des bénéfices modestes et ne modifient pas la physiopathologie de la maladie (**Perrin et al, 2024**).

Les traitements médicamenteux prescrits à ce jour pour la maladie d'Alzheimer sont symptomatiques. Les inhibiteurs du cholinestérase (donépézil, rivastigmine, galantamine) et les régulateurs du glutamate (mémantine) visent à stabiliser ou à améliorer temporairement les fonctions cognitives, tandis que les antipsychotiques atypiques (rispéridone) sont utilisés pour réduire les troubles du comportement, comme l'agitation. Or, outre leurs nombreux effets secondaires, ces traitements sont assez peu efficaces. Ils ne permettent que de ralentir l'évolution des troubles et ne sont efficaces que chez 50 % des patients (**Sandrine et al. 2023**).

II.1.1 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont été les premiers médicaments approuvés par la FDA (the US Food and Drug Administration) pour traiter les formes légères et modérées de démence due à la maladie d'Alzheimer. L'intérêt pour ce mécanisme d'action est né de la découverte d'une activité réduite du neurotransmetteur acétylcholine dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Cette observation a été corrélée aux résultats d'autopsies révélant une perte neuronale dans le noyau basal de Meynert, une structure du cerveau antérieur ventral. L'inhibition de l'enzyme catabolique acétylcholinestérase a été envisagée comme une méthode permettant d'augmenter les concentrations d'acétylcholine dans les synapses du cortex, ce qui améliorerait les fonctions cognitives (**Geldmache et al, 2024**).

La prise en charge de la maladie d'Alzheimer repose notamment sur les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE). Trois molécules majeures ont été successivement introduites sur le marché : le donépézil (Aricept®) en 1996, la rivastigmine (Exelon®) en 2000 et la galantamine (Reminyl®) en 2001 (**Velluto et al. 2014**).

Les thérapeutiques actuelles, incluant les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) et les antagonistes des récepteurs NMDA, se limitent à une action symptomatique, ciblant principalement les troubles psychologiques et comportementaux. Les AChE constituent d'ailleurs la première classe pharmacologique à avoir reçu l'approbation de la FDA (the US

Food and Drug Administration) pour la prise en charge des stades légers à sévères de la maladie d'Alzheimer (**Dufour, 2013**).

II.1.2 Mémantine

La mémantine est utilisée dans le même but que les ICh, mais son mode d'action est différent. Elle agit comme un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) et diminue leur surstimulation au repos afin de restaurer la fonction neuronale normale. Certaines études ont pu démontrer un effet bénéfique de la mémantine sur la dégradation et le désassemblage des plaques β -amyloïde, grâce à une inhibition de la formation des fibrilles β , et ce, indépendamment de son rôle sur les récepteurs NMDA (**Mohy, 2023**).

II.2 Les effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents des iAChE sont liés à l'effet cholinergique du traitement, et sont représentés essentiellement par des troubles digestifs (nausées, vomissements, troubles dyspeptiques, diarrhées), des rhinorrhées, des troubles neuropsychiatriques (céphalée, confusion, troubles de la vigilance, insomnie, vertiges, hallucinations, agitation, cauchemars), et cardiologiques (syncopes, bradycardie, troubles de conduction) (**Garnier et Krolak .2022**).

II.3 Traitements naturels

Les plantes sont utilisées depuis des millénaires pour soigner. Ils permettent de prévenir l'apparition de maux, de favoriser la régulation et le soutien de l'organisme, voire de guérir certaines anomalies. Malgré les nombreux progrès de la médecine moderne, la phytothérapie connaît un net regain d'intérêt. Selon l'OMS, plus de 80 % de la population mondiale a recours à la pharmacopée traditionnelle pour traiter les problèmes de santé (**Zerrouki et al ., 2017**).

Ces dernières années, les recherches sur les plantes médicinales et leurs effets sur la mémoire et la cognition ont connu un essor considérable. Une analyse approfondie des plantes médicinales et de leurs composés phytochimiques a permis de déterminer leurs usages traditionnels, bioactivités pertinentes, ainsi que leur efficacité et leur innocuité (**Perry et Howes, 2011**).

II.3.1 Quelques plantes médicinales pourvues de propriétés neuroprotectrices

II.4.1.1 Curcuma longa

Récemment, les polyphénols d'origine naturelle à bioactivité pléiotrope ont attiré une attention considérable pour leur capacité à moduler ces voies pathologiques interconnectées (**Di et al., 2020**) (**Bhullar et al., 2013**). Utilisée depuis longtemps dans la médecine

traditionnelle asiatique, la curcumine a récemment suscité un intérêt biomédical pour sa capacité à cibler les principaux moteurs moléculaires de la neurodégénérescence (Akaberi et al., 2021). La curcumine exerce divers effets neuroprotecteurs, notamment la modulation des cascades de signalisation intracellulaire, la préservation de l'intégrité mitochondriale, la suppression de l'activation micro gliale et l'amélioration de la plasticité synaptique. Notamment, la curcumine interagit avec les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, qui régulent la neurotransmission dopaminergique, la neuroinflammation et la résilience cellulaire ((Lehoczki et al, 2025) (Fig. 4).

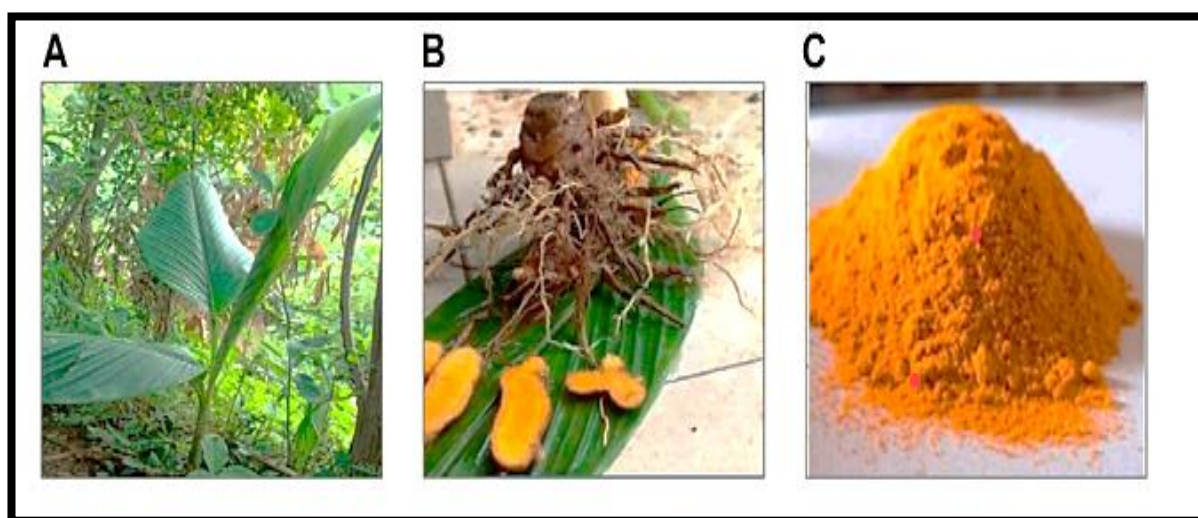


Figure 4: (A) *Curcuma longa* dans son habitat naturel, (B) partie médicinale importante de *Curcuma longa* (rhizome), et (C) poudre de rhizome séché de *Curcuma longa* (Fuloriaet al, 2022).

II.3.1.2 Boswellia

Le Boswellia, plus connu sous le nom d'arbre à encens, est un arbre de taille moyenne à grande que l'on trouve principalement en Inde, en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. En incisant ou en retirant des bandes de son écorce, on en extrait une oléorésine gommeuse. Issue du Boswellia sp, la substance utilisée se présente sous la forme d'une résine pâteuse au teint jaune translucide. Elle est récoltée par le raclage de sections d'écorce d'environ 15 à 20 cm de large, permettant à l'oléorésine de suinter naturellement. En moyenne, un arbre produit près d'un kilogramme de résine par an (Zerrouki et al. 2016). Cette plante améliore la mémoire et protège le cerveau contre les effets des produits contenant des inducteurs de stress oxydatif (Zerrouki et al, 2020) (Fig. 5).

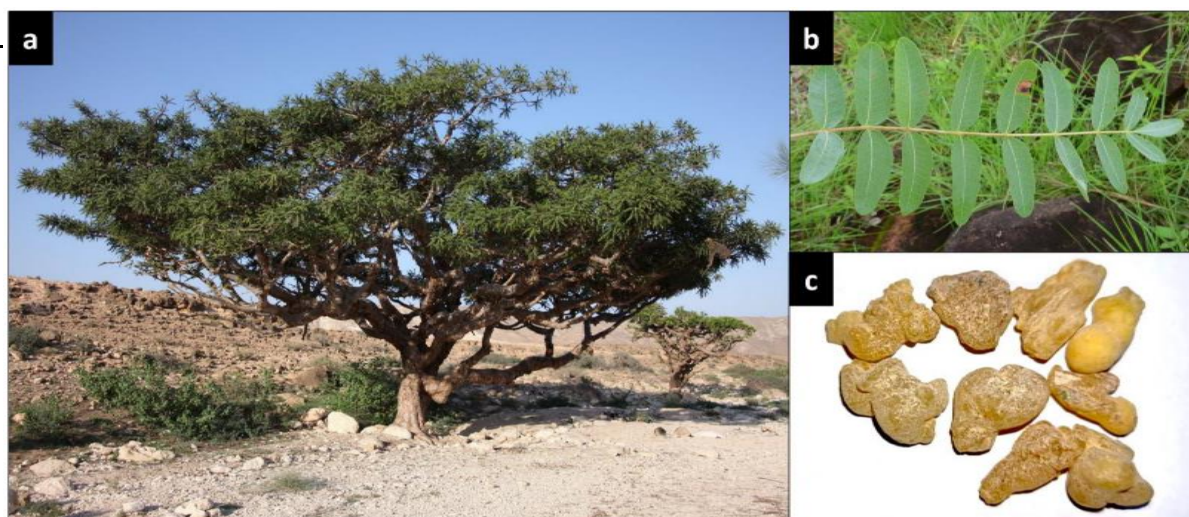


Figure 5: Aspect général de l'arbre *Boswellia carterii* (a) ; feuilles (b) ; et résine (c) (Hourfane et al., 2022).

II.3.1.3 Ginkgo biloba

Le ginkgo biloba est une espèce d'arbre relictuelle qui présente une grande résistance aux facteurs environnementaux biotiques et abiotiques défavorables. Ses fruits et ses feuilles possèdent des propriétés médicinales grâce à la présence de flavonoïdes, de trilactones terpéniques et de composés phénoliques (Patrycja, 2023).

Le ginkgo biloba est un arbre fossile vivant dont l'extrait (GBE) est actuellement l'une des phytothérapies les plus étudiées pour les troubles cognitifs. Il contient 24 % de glycosides de ginkgoflavone et 6 % de terpénoïdes (Assi et al, 2023).

Les feuilles et les graines de ginkgo biloba (GB) constituent l'un des produits phytopharmaceutiques les plus courants aux États-Unis et en Europe. Il est également commercialisé sous forme d'extrait (EGB 761®), qui présente plusieurs bienfaits pour la mémoire et les fonctions cognitives, et qui soulage les symptômes de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson et de la démence (Barbalho, 2022) (Fig. 6).



Figure 6: Arbre *Ginkgo biloba* : aspect général (feuillage d'automne ; à gauche) ; feuilles (feuillage d'été ; au centre) ; graines (à droite). (Henrique et Filipe, 2023).

II.3.1.4 *Bacopa monnieri* .L

Le *Bacopa monnieri* est une plante utilisée depuis 5 000 ans en médecine ayurvédique, la médecine traditionnelle indienne. Appartenant à la famille des Scrophulariacées, elle pousse naturellement dans le sud-est de l'Asie (Inde, Australie, Sri Lanka). Cette plante est utilisée en médecine traditionnelle pour améliorer la mémoire (**Go'sciniak et al, 2025**). Les extraits de BM protègent les neurones de la mort cellulaire induite par le peptide bêta-amyloïde en inhibant l'activité de l'acétylcholinestérase cellulaire (**Fig. 7**).

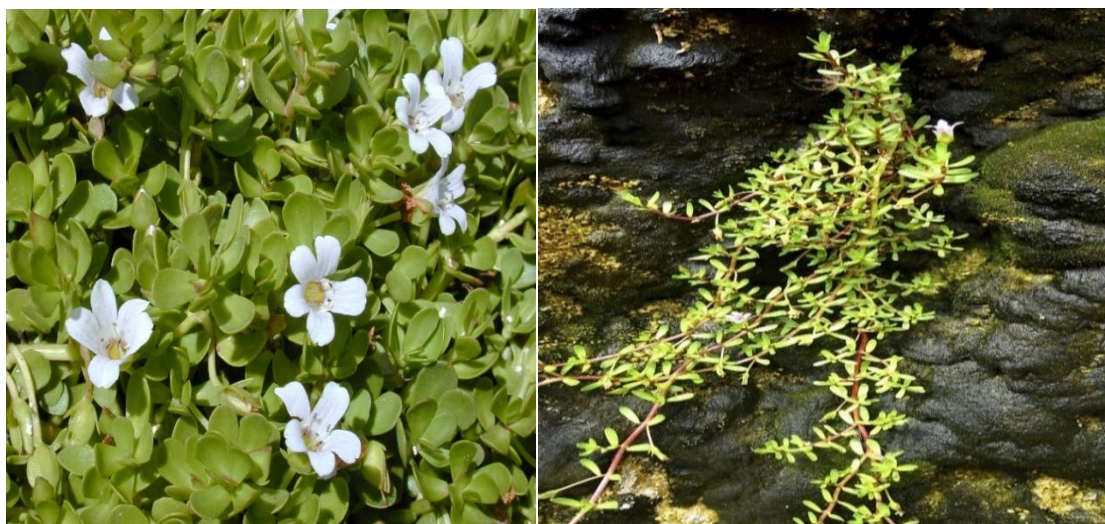


Figure 7: Parties aériennes *Bacopa monnieri* L. (**Priya, 2014**).

De plus, les neurones traités avec l'extrait de BM présentent un niveau plus faible d'espèces réactives de l'oxygène, ce qui suggère que le Brahmi atténue le stress oxydatif intracellulaire (**Limpeanchob...2008**).

II.3.1.5 *Melissa officinalis*. L

La mélisse (*Melissa officinalis*) est une plante herbacée vivace originaire des régions méditerranéennes et du sud de l'Europe. L'extrait de *Melissa officinalis* a démontré une double efficacité : il ralentit non seulement la progression des symptômes, mais atténue également de manière significative l'agitation chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Ce symptôme, qui touche fréquemment les personnes atteintes de démence, altère lourdement la qualité de vie des patients et de leur entourage. Ces propriétés apaisantes pourraient être principalement attribuées aux composants de son huile essentielle (**Mohaddese, 2019**) (**Fig.8**).



Figure 8 : Parties aériennes de *Melissa officinalis* (Zarei A et al, 2015)

II.3.1.6 *Punica granatum* L.

La grenade (*Punica granatum* L.) est un fruit ancien principalement cultivé en Asie occidentale, mais également dans d'autres régions du monde, notamment en Méditerranée. Son utilisation est associée à divers bienfaits pour la santé depuis l'Antiquité (Karagecili, 2023).

Les résultats actuels montrent que les fractions d'acétate d'éthyle et de n-butanol dérivées de l'extrait hydro-éthanolique de la peau de grenade algérienne sont des sources naturelles prometteuses de composés bioactifs présentant de bonnes activités antibactériennes et anticholinestérasiques, ainsi que des propriétés antioxydantes très puissantes, agissant comme des piègeurs de radicaux libres et des agents réducteurs. (Chaabna et al., 2023) (Fig. 9).

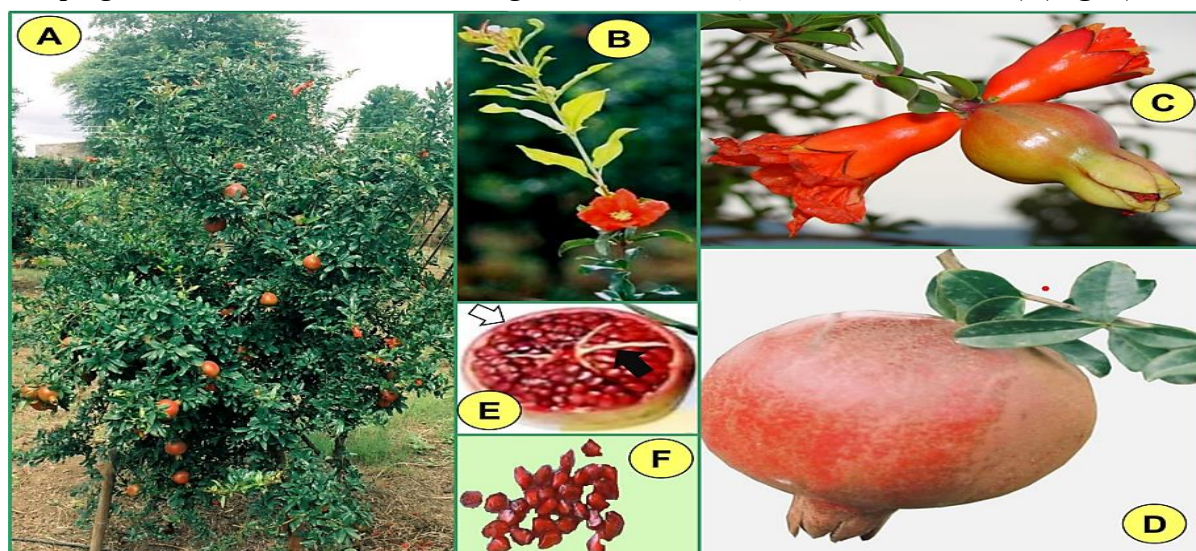


Figure 9: *Punica granatum* cv. 'Bhagua'. (A) Port de la plante ; (B) Tige florale ; (C) Fruit en développement ; (D) Fruit mûr ouvert (E) pour révéler (F) des graines avec arille (Jaime A et al, 2013).

II.3.1.7 *Salvia lavandula officinalis*

Le genre *Lavandula* (Lamiaceae), la lavande, est un chaméphyte aromatique typique à feuilles persistantes qui comprend environ 32 espèces, dont certaines sont utilisées depuis longtemps en médecine complémentaire et alternative, soit séchées, soit sous forme d'huiles essentielles (HE) (Ali-Shtayeh et al, 2020) (Fig. 10).



Figure 10: *Salvia officinalis* s. A. Plante de *Salvia officinalis* ; B. Fleurs de *Salvia officinalis*; C. Feuille de *Salvia officinalis* ; D. Graines de la *Salvia* (Amal M et Wael M, 2016)

Les études ont démontré que l'huile essentielle de lavande pourrait avoir un effet protecteur contre la destruction neuronale en augmentant l'expression génique des facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau chez les patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente, dans le sang périphérique. Des essais cliniques ont examiné l'effet de la sauge sur la maladie d'Alzheimer et la démence, en évaluant l'amélioration de la mémoire secondaire et des fonctions cognitives (Arezo, 2022).

II.3.1.8 *Ziziphus jujuba*

Les jujubiers sont des plantes du genre *Ziziphus*, connues pour leur richesse en métabolites secondaires aux activités biologiques pertinentes, notamment chélatrices et antioxydantes.

Les fruits du jujubier sont consommés dans le monde entier pour leurs bienfaits sur la santé. En phytothérapie, le jujube a des propriétés apaisantes et somnifères. Le jujube protège les cellules nerveuses, stimule la différenciation neuronale, augmente l'expression des facteurs neurotrophiques et améliore la mémoire et l'apprentissage. Les flavonoïdes, l'AMPc et les jujubosides sont les principes actifs responsables de ces activités biologiques (Chen et al, 2017) (Fig. 11).

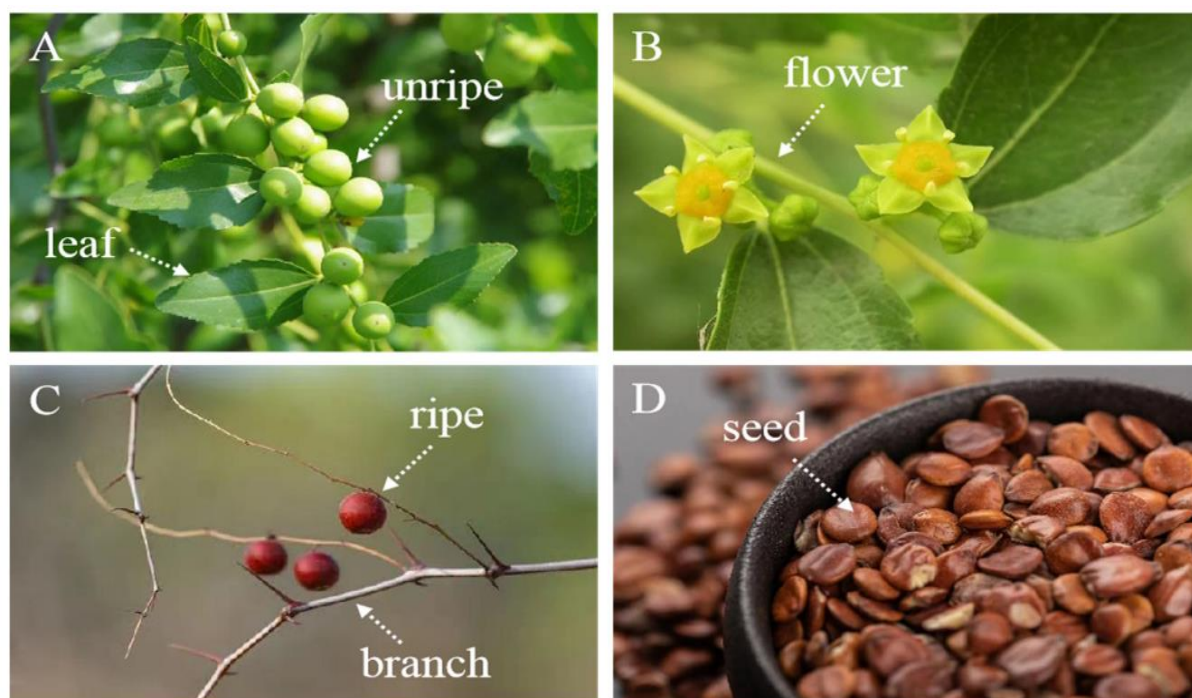


Figure 11: Ziziphus jujuba (A) Feuilles et fruits non mûrs ; (B) fleurs ; (C) branche et fruits mûrs ; (D) graines de jujube acide. (Wei Ruan et al, 2024)

Chapitre 03 : Juniperus phoenicea L

III.5 Description botanique

Le genévrier de Phénicie est un arbuste à feuillage persistant. Ce spécimen présente une hauteur comprise entre 5 et 8 mètres, ainsi qu'un diamètre de tronc situé entre 1 et 2 mètres. Cette plante se caractérise par une structure végétale arbustive, se développant à partir d'une souche principale et de multiples tiges. L'arbre se caractérise par une cime dense et conique dans sa partie supérieure. Cette dernière s'élargit progressivement, donnant naissance à des branches ascendantes souvent recourbées. L'écorce se distingue par une teinte brun grisâtre foncée, caractérisée par une nuance de marron qui se détache en bandes étroites. Dans la phase initiale de développement des plantes, les feuilles présentent une morphologie comparable à celle des aiguilles. Les dimensions de ces éléments sont d'environ 1 mm de large et 5 à 14 mm de long **(Boukraa, 2023)**.

On le distingue des autres genévriers par la couleur rouge de ses fruits, par son port ramifié et moins puissant, par l'aspect touffu de ses rameaux cylindriques, et enfin par son absence dans les zones de haute montagne, au-dessus de 2 200 mètres d'altitude **(Nazik et al, 2011)** (Fig. 12).



Figure 12: *Juniperus phoenicea. L* **(Wojciech Przybylski, 2007)**

III.3 Classification systématique

Le genévrier de Phénicie, dont le nom scientifique est *Juniperus phoenicea* L., est un produit appartenant à l'espèce *phoenicea* du genre *Juniperus*, cette espèce appartient à la sous-famille des Cupressoideae et à la famille des Cupressacées (ou Cupressacées), qui elle est rattachée à l'ordre des Cupressales, lui-même situé dans la sous-classe des Coniferidae et la classe des

Coniferopsides (les conifères). Cette catégorie botanique désigne les plantes à graines nues (Tab. 1) (Menaceur, 2015).

Tableau 1: Classification systématique de *Juniperus phoenicea* L. (Linné, 1753).

Embranchement	Spermaphytes
Sous-embranchement	Gymnospermes
Class	Coniferopsides
Sous_class	Coniferidae
Ordre	Cupressales
Famille	Cupressacée
Sous-famille	Cupressacée
Genre	Juniperus
Espèce	<i>Juniperus phoenicea</i> L.

III.3 Noms vernaculaires

Le *Juniperus phoenicea*.L est un arbuste qui se caractérise par une diversité de dénominations en fonction des langues. Il est nommé le genévrier rouge ou genévrier de Phénicie. Cette dénomination fait référence à la couleur de l'arbre ou à ses origines méditerranéennes. Les anglophones utilisent deux appellations pour désigner le produit : Phoenicea Juniper ou Red cedar. Sur le marché arabe, notamment en Afrique du Nord, ce produit est très connu sous son nom local Araâr (en arabe : عرعار) (moustafa et al, 2016).

III.4 Distribution géographique

III.4.1 Dans le monde

J. phoenicea se caractérise par une large répartition géographique autour du monde, Comme l'ont souligné **Aouadi et al. (2022)**, particulièrement affecté dans les régions méditerranéennes, s'étendant sur une superficie totale d'environ 450 000 hectares, dont 290 000 hectares sont situés en Algérie et 8 000 hectares en Tunisie. Selon les données d'**Alfitori et al. (2014)**, le Maroc détient 153 000 hectares de terres dédiées à l'agriculture.

Il est largement localisé dans la région occidentale de la mer Méditerranée, et plus particulièrement l'Espagne, d'où une forte présence (**Dakhil et al, 2022**), les valeurs sont faibles et variables en France, au Portugal, en Italie et à Malte.

Il est également présent dans l'est de la Méditerranée, dans certains pays comme la Turquie, la Grèce, le Liban, la Palestine et la Jordanie (**Abu-Darwish et al. 2014**) (Fig. 13).



Figure 13 : Distribution géographique de *Juniperus phoenicea. L* dans le monde

III.4.2 En Algérie

Cette espèce est la plus représentée parmi le *J phoenicea* d'Afrique du Nord. Sa distribution s'étend des dunes littorales aux frontières sahariennes. En Algérie, ces arbres emblématiques occupent les dunes maritimes en Oranie et les montagnes des Aurès, contribuant ainsi à la biodiversité de la région.

Dans le contexte de l'Atlas saharien, caractérisé par une sécheresse accrue, la végétation se présente sous la forme de matorrals. Le groupe *Juniperus Phoenicea.L* représente une superficie de 290 000 hectares. (ARAR, 2020) (Fig. 14).

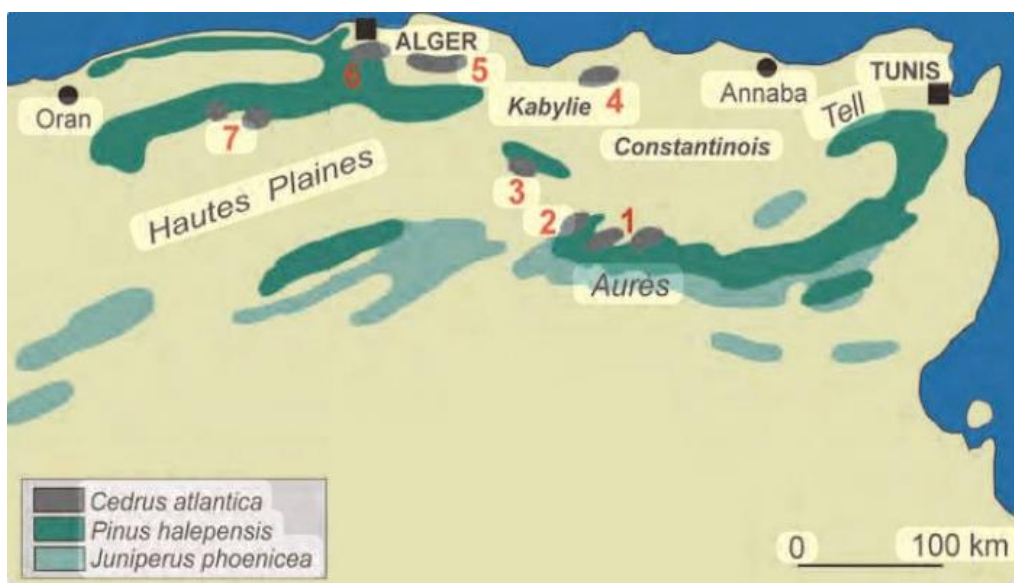


Figure 14: Location de *Juniperus phoenicea* L dans l'Algérie (Demarteau et al, 2007)

III.5 Composition phytochimique

III.5.1 Composition phytochimiques des feuilles de *Juniperus phoenicea* L.

Les feuilles de genévrier de Phénicie se distinguent par leur composition photochimique riche et diversifiée. Elles constituent un important réservoir de composés phénoliques complexes et contiennent des concentrations élevées de composés spécifiques tels que la quercétine et la catéchine, ainsi que des pigments végétaux (chlorophylle), des terpènes et des résines. Elles renferment également des quantités considérables de tanins concentrés (**Soltani et al, 2018**).

Des analyses phytochimiques ont révélé la présence de terpénoïdes et de diflavonoïdes le genévrier de Phénicie. Ces parties aériennes contiennent également des lignanes, des dérivés phénylpropanoïdes, des glycosides de furanone et des diglucosides, Furanone (**Bekhechi et al, 2012**).

Des études menées sur le genévrier de Phénicie (*Juniperus phoenicea* L.) ont montré que cette espèce contient également des acides gras (**Nasri et al, 2010**). La composition de ce produit inclut des minéraux, des résines, des tanins, des flavonoïdes, des alcaloïdes, des stérols et des triterpènes (**Medini et al, 2013; Alzand et al, 2014; El-Sawi et al, 2014**).

III.5.2 Compositions phytochimique du fruit de *Juniperus phoenicea* L.

Les fruits du *Juniperus phoenicea* L. sont principalement composés d'huiles essentielles volatiles qui leur confèrent leur arôme caractéristique. Les composés terpéniques, et plus particulièrement les monoterpènes tels que l'alpha-pinène, sont les composants prépondérants et essentiels de cette famille. Les fruits contiennent un éventail de composés chimiques essentiels, dont le camphène, la delta-carine et le verpinène (**Medini et al, 2011**).

Les composés organiques volatils, ou terpènes, tels que le pinène, le limonène, le myrcène et le camphène, sont des composants clés du fruit du *juniperus phoenicea* L (**Serrri et al, 2011**).

Tableau 2: Compositions phytochimique de fruit de *juniperus phoenicea*. L (**Abdeli et al 2018**)

Composé chimique	Pourcentage %
- β -Phellandrene	43.9% -44.9%
- α -Pinene	20.3% -25.1%
Myrcene	8.2% -8.5%
α -Phellandrene	4.5% -4.7%
β -Cymene	2.7% -3.0%
Limonene	2.3% -2.5%

III.6 Utilisations traditionnelles

J. phoenicea est un arbre rare sa rareté s'explique par l'exploitation qu'il subit. Son essence est un produit de grande qualité, très prisé pour sa valeur alimentaire et pour la haute performance de son charbon. Dans le cadre de la médecine traditionnelle, de nombreuses parties de cet arbre sont utilisées. Nous incorporons des substances chimiques issues des rameaux, des feuilles et des fruits dans des préparations pharmaceutiques. Ce produit possède des propriétés antiseptiques reconnues, attribuables à la présence d'huiles essentielles (**Mansouri et al, 2011**).

Le *Juniperus phoenicea*.L est une plante utilisée dans la pharmacopée traditionnelle du Nord de l'Afrique. Ses parties sont utilisées pour leurs propriétés antiseptiques, anti diarrhéiques et antibactériennes. Ces différentes parties sont utilisées pour traiter certaines maladies, telles que le diabète et le rhumatisme. Les baies, les rameaux et surtout les jeunes pousses, préparées en infusion, ont des effets stomachiques et digestifs. Les baies séchées et réduites en poudre peuvent quant à elles guérir les ulcérations de la peau et les abcès. Le mélange de feuilles et de baies de cette plante était utilisé comme agent hypoglycémiant (**Soltani et al, 2019**).

Elle peut également être utilisée en inhalation de vapeur pour traiter la bronchite et soulager l'arthrite. Les baies de cette plante sont utilisées comme hypoglycémiant oraux, tandis que les feuilles sont employées pour traiter les maladies broncho-pulmonaires et comme diurétiques. Les récentes recherches mettent en évidence les propriétés antimicrobiennes de ces huiles essentielles (**Raho et al, 2017**).

III.7 Activités biologiques

III.7.1 Activité Antioxydante

Les rameaux de *Juniperus phoenicea* L. De l'ouest Algérien présentent un excellent potentiel antioxydant, supérieur à celui des feuilles et des baies. Cette caractéristique confirme l'intérêt de cet organe pour des applications thérapeutiques ou pharmacologiques contre le stress oxydatif, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour la recherche et le développement (**Soltani et al, 2018**).

III.7.2 Activité anti-inflammatoire

J. phoenicea.L permet de réduire les inflammations et les amas de cellules inflammatoires dans les tissus hépatiques endommagés (**Mehreva et al, 2017**). Les huiles essentielles du genévrier de Phénicie inhibent les médiateurs inflammatoires et des enzymes clés telles que la COX-2 et l'iNOS, ainsi que les cytokines pro-inflammatoires (**Abdellia et al, 2018**).

III.7.3 Activité anti bactérienne

Juniperus phoenicea L. a fait preuve d'une efficacité remarquable dans la lutte contre *Pseudomonas aeruginosa*, avec des résultats particulièrement positifs contre *Staphylococcus aureus* et *Klebsiella pneumoniae* (**Amalich et al, 2015**). Il possède des propriétés inhibitrices remarquables contre un large éventail de bactéries pathogènes (Gram-positives et Gram-négatives). Cette activité biologique est attribuable à la richesse du végétal en composés actifs, tels que les terpènes et les phénols. Ces composés pénètrent la paroi cellulaire bactérienne et perturbent sa membrane, ce qui inhibe sa croissance ou l'élimine. Ces résultats scientifiques valident l'utilisation de la plante en médecine traditionnelle comme alternative naturelle aux antibiotiques de synthèse pour lutter contre la résistance bactérienne (**Abdelli et al, 2018**).

III.7.4 Activité Hepatoprotectrice

L'huile essentielle de *J. phoenicea* joue un rôle crucial dans la protection du tissu hépatique contre l'intoxication aiguë due à une surdose de paracétamol. Comme démontré par l'efficacité exceptionnelle de la réduction des taux sériques des enzymes hépatiques AST et ALT, ce produit offre une protection remarquable (**Medjekane et al, 2026**).

Les feuilles de genévrier de Phénicie sont reconnues pour leur forte teneur en composés phénoliques et flavonoïdes biologiquement actifs. Ces composés agissent de concert pour former un bouclier protecteur naturel qui renforce les défenses antioxydantes du foie et préserve l'intégrité de ses tissus cellulaires (**Mehrevan et al, 2017**).

III.7.5 Activité anti-diabétique

Les extraits de feuilles de *Juniperus phoenicea*.L sont des agents médicinaux naturels utilisés pour le traitement du diabète. De plus, leur capacité à moduler le stress oxydatif dans l'organisme suggère qu'ils pourraient jouer un rôle dans la lutte contre la progression de plusieurs maladies métaboliques, telles que le diabète. En effet, la consommation orale de ces plantes stimule l'excrétion des glucides ou diminue leur digestion en inhibant des enzymes catalytiques telles que la β -galactosidase, qui transforme les glucides en glucose dans le tube digestif (**Al-Mustafa et al, 2021**).

III.8 Toxicité de *J. phoenicea*

Des doses élevées de *Juniperus phoenicea*.L pourraient entraîner une légère toxicité hépatique aiguë (**Boussouf et al, 2013**). Il est important de noter que les extraits de cette plante peuvent aussi avoir des risques sanitaires s'ils ne sont pas correctement utilisés. Par exemple, certains extraits peuvent entraîner des interactions médicamenteuses, des effets indésirables ou des allergies (**kumar et al, 2013**).

Partie 2 : Étude expérimentale

Matériel et méthode

IV.8 Matériel végétal

la présente étude a été menée sur l'extrait de feuilles et l'huile essentielle du fruit de *Juniperus phoenicea* L. La collecte des échantillons a été effectuée dans la région des hauts plateaux, plus précisément dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj durant la période d'hiver (Janvier 2026). L'huile essentielle a été obtenue par extraction préalable et utilisée directement lors de notre travail (**Fig. 15**).

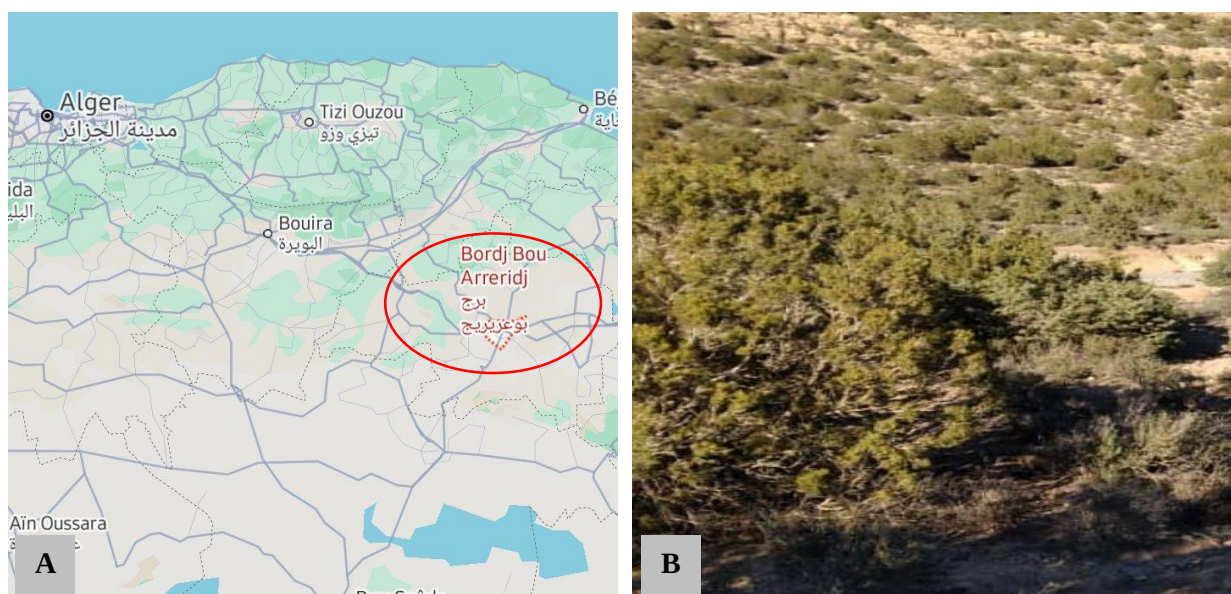


Figure 15 :(A) Situation géographique de *Juniperus phoenicea* L. (B) Photo de *J. phoenicea*

IV.2 Préparation de l'extrait de feuille de *J. phoenicea*

Le processus de maniement des feuilles de *J. phoenicea* a été optimisé, avec une attention particulière portée à leur tri rigoureux et à une étape préliminaire de séchage à température ambiante, s'étendant sur une durée de 24 heures.

Dans le cadre de la procédure de traitement des feuilles, ces derniers ont été transférés dans une étuve à une température de 39 °C pendant une période de deux jours. Cette étape a pour objectif d'assurer une dessiccation complète, garantissant ainsi la qualité et l'efficacité du produit final. Une fois le processus de séchage achevé, les feuilles ont été méticuleusement broyées et tamisées pour produire une poudre de haute qualité (**Fig. 16**).



Figure 16 :(A) Feuilles séchées et (B) Poudre fines de *Juniperus phoenicea* L.

Afin de réaliser notre étude, la poudre de *J. phoenicea* a été immergée dans de l'éthanol 96° à 70 %. Le processus d'extraction a été optimisé par une macération de 10% sous agitation constante (**WiseShake SHO-2D Wisd**) sur une période de 72 heures (**El sherif et al, 2024**) garantissant ainsi l'efficacité optimale de la mixture à température ambiante. Le mélange a été filtré au moyen de l'entonnoir de Buchner connecté au système d'aspiration sous vide, permettant une séparation rapide du filtrat et du résidu solide.

Le filtrat ainsi collecté a été concentré sous pression réduite à l'aide d'un évaporateur rotatif (BUCHI B300 Heating Bath) réglé à 40 °C. Puis l'extrait sec a été placé dans l'étuve pour garantir sa dessiccation optimale. Enfin, le produit final de *J. phoenicea* a été conditionné dans des flacons hermétiques et conservé à 4°C jusqu'à son utilisation ultérieure pour l'expérimentation *in vivo*.

L'organigramme illustré dans la **figure 17**, récapitule les étapes d'extraction des feuilles de *Juniperus phoenicea* L.

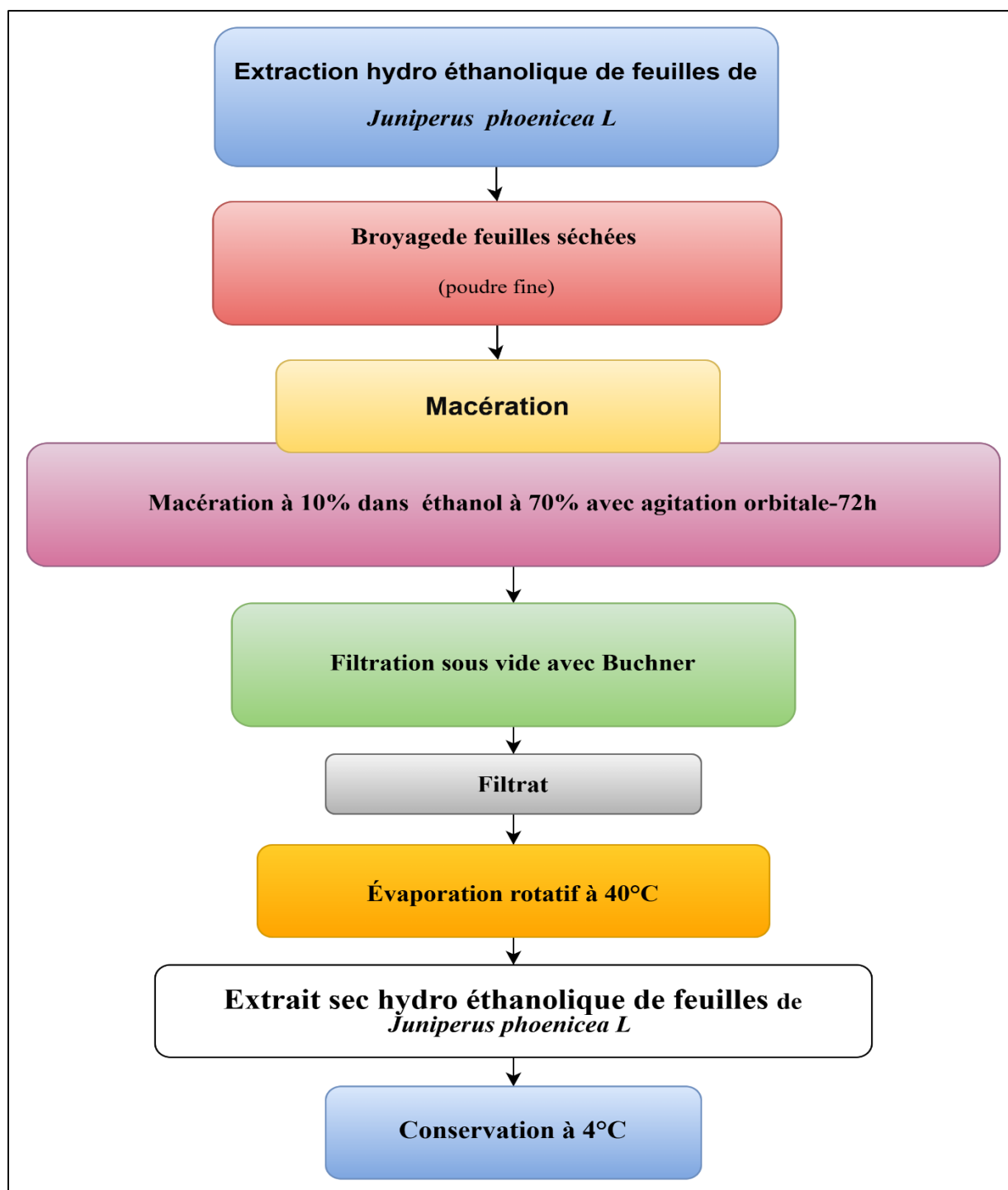


Figure 17: Schéma récapitulatif des étapes d'extraction de *Juniperus phoenicea* L.

IV.3 Matériel animal

Pour la réalisation de cette étude, un effectif de 55 rats femelles de souche Wistar, avec un poids compris entre 180 et 230 grammes, provenant de l'Institut Pasteur d'Alger a été utilisé. L'expérimentation a été menée au sein de l'animalerie du laboratoire « Pharmacognosie & Api-Phytothérapie » de l'Université de Mostaganem.

Afin d'assurer une transition en douceur pour les animaux, un processus d'acclimatation de 15 jours a été mis en œuvre. Cette démarche a pour objectif de permettre aux animaux de s'adapter aux conditions expérimentales nouvellement établies.

Les animaux ont été hébergés dans des conditions standards. Ils ont bénéficié d'un accès libre et illimité à l'eau minérale ainsi que d'une alimentation à base de céréales. Le cycle nyctéméral a été maintenu à 12 h de lumière et 12 h d'obscurité, modulé selon les besoins physiologiques des rats. Les conditions environnementales ont été également contrôlées pour garantir le bien-être des animaux, créant ainsi un environnement propice à l'étude.

IV.4 Test de toxicité

L'évaluation de la toxicité de l'extrait de feuille et l'huile essentielle de *J. phoenicea* a été effectuée en conformité avec la ligne directrice établie par (l'OCDE, 2008). Le protocole a consisté en l'administration par voie orale de doses uniques croissantes aux animaux de laboratoire. À l'issue du traitement, une procédure de surveillance clinique rigoureuse a été mise en place dans le cadre de notre politique de gestion des risques. Cette démarche a pour objectif de détecter d'éventuels signes de toxicité. Nous avons notamment mis l'accent sur l'identification des troubles du comportement, de crises convulsives, de l'état léthargique ou comateux, et même de la mortalité.

Le test a été mené sur 18 rats, répartis en deux groupes : le premier a reçu un extrait hydro-éthanolique de feuilles et le second l'huile essentielle de *J. phoenicea*. Pour lesquelles trois doses distinctes ont été administrées à chaque groupe. L'extrait et l'huile essentielle ont été administrés par nutrition entérale, via une sonde gastrique.

Les rats ont été observés dès les 30 premières minutes suivant l'administration de l'extrait et l'huile essentielle, puis régulièrement durant les 24 et 48 premières heures, et enfin jusqu'à 14 jours.

Groupe 1 (n = 9) : Les rats ont reçu l'extrait hydro-éthanolique de *Juniperus phoenicea* L. à des doses respectives de 100 et 200 et 1 000 mg/kg ;

Groupe 2 (n=9) : Les rats ont reçu l'huile essentielle de *Juniperus phoenicea* L. à des doses respectives de 75 et 150 et 1000 mg/kg.

IV.5 Evaluation de l'activité neurothérapeutique de *J. phoenicea*

Notre étude s'est déroulée en deux phases concomitantes : l'induction de la maladie d'Alzheimer associée simultanément à l'intervention thérapeutique. Ce protocole expérimental, qui s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue, s'étend sur une période de 35 jours, selon le protocole décrit par **Rasha et al. (2024)**.

IV.5.1 Répartition des groupes expérimentaux

Un effectif de trente-cinq (35) rats a été réparti en sept groupes de cinq rats chacun (n=5)

- **Groupe T** : considéré comme un groupe témoin.
- **Groupe ALZ** : représente le modèle Alzheimer
- **Groupe ALZ -STD** : représente un modèle Alzheimer traité avec le Rivasgmine (Rivasti®) à 1,5mg/kg
- **Groupe ALZ-FD1** : représente un modèle Alzheimer traité avec l'extrait hydro-éthanolique de *J. phoenicea* à 100mg/kg.
- **Groupe ALZ-FD2** : représente un modèle Alzheimer traité avec l'extrait hydro-éthanolique de *J. phoenicea* à 200mg/kg.
- **Groupe ALZ-HED1** : représente un modèle Alzheimer traité avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* à 75mg/kg.
- **Groupe ALZ-HED 2** : représente un modèle Alzheimer traité avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* à 150mg/kg. (**Fig. 18**).



Figure 18: Répartition des groupes d'expérimentation

IV.5.2 Induction de la maladie d'Alzheimer

Durant la période d'expérimentation, tous les groupes d'expérimentation (modèle Alzheimer) ont été exposés au tétrachlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à 100 mg/kg par voie orale (**Raafat et al., 2011**), combiné à une injection intrapéritonéale (IP) quotidienne de D-galactose à 120 mg/kg, durant 35 jours, selon la méthode décrite par **Xing et al. (2018)**. A l'exception du groupe témoin (T) (**Fig. 19**).



Figure 18 :Administration intrapéritonéale du D-galactose

IV.5.3 Thérapeutique

L'administration des solutions a été effectuée durant 35 jours, et ceci quotidiennement par gavage gastrique, et à la même heure. Les groupes témoin (T) et modèle Alzheimer (ALZ) ont reçu l'eau distillée, Les groupes ALZ-FD1 et ALZ-FD2 ont reçu l'extrait hydro-éthanolique de feuilles de *J. phoenicea* à 100 et 200 mg/kg respectivement, et les groupes ALZ-HED1 et ALZ-HED2 ont reçu l'huile essentielle de *J. phoenicea* à 75 et 150 mg/kg. Quant au groupe ALZ-STD, il a été traité avec un médicament synthétique anti-Alzheimer, le Rivastigmine (Rivasti®), à 1,5 mg/kg (**Raafat et al, 2011**) (**Fig. 20**).



Figure 19 : Administration des solutions par gavage gastrique

IV.5.4 Analyse de l'évolution pondérale et de la consommation d'eau

On a effectué des pesées hebdomadaires des rats tout au long de cinq semaines d'expérimentation, dans l'objectif d'examiner la croissance et le développement physiologique des animaux en fonction de nos conditions de travail.

On a également mesuré la quantité de solution consommée pour chaque groupe une fois par semaine pendant 35 jours.

IV.5.5 Tests de comportement neurologique

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

IV.5.5.1 Activité locomotrice

Ce test est une adaptation d'une étude menée sur des rats. Cette approche s'appuie sur l'instinct naturel du rongeur à explorer de nouveaux environnements, ce qui permet d'évaluer ses capacités motrices. Dans le cadre de cette évaluation, nous observons l'attitude de l'animal face à un nouvel environnement. Cette analyse, qui dure cinq minutes, se compose de quatre étapes successives. Le sujet de l'expérience, un rat, est placé dans une boîte expérimentale vide au centre d'une arène carrée de $100 \times 100 \times 40$ cm dont le sol est divisé en 25 carrés égaux par des lignes. Notre méthode d'évaluation repose sur le nombre de carrés visités par l'animal, ce qui permet de quantifier avec précision son activité motrice. Un temps de repos est prévu entre chaque étape du test afin de permettre au rat de découvrir son nouvel environnement. (Antoaneta et al., 2021).

IV.5.5.2 Test de l'activité exploratrice (Test de curiosité)

Le test de la plaque à trous a été conçu pour étudier le comportement des rats face à un nouvel environnement. Dans ce test, décrit par **Boissière et Simon (1962)**, l'objectif était d'évaluer les effets d'une intoxication et/ou d'un traitement sur le comportement d'exploration des rats. La plate-forme en bois, d'un diamètre de 60 × 45 cm, se trouve à 50 cm du sol et comporte 14 trous de 2 cm de diamètre, espacés de 5 cm les uns des autres. La curiosité est estimée en dénombrant le nombre de trous explorés par le rat pendant 20 minutes, réparties en trois phases successives de cinq minutes chacune (**File et Wardill, 1975**).

IV.5.5.3 Tests de l'anxiété

1) Test de Double compartiment noir et blanc

Ce test permet d'évaluer simplement et rapidement le comportement anxieux et ses modifications, en comparant les réactions dans un compartiment blanc et un compartiment noir. Le test consiste à placer un rat dans une cage (L = 80 cm ; l = 30 cm ; h = 30 cm) fermée, constituée de deux compartiments, l'un éclairé et l'autre obscur, qui communiquent par un orifice médian. Le temps de séjour de la souris dans le compartiment éclairé est calculé pendant 20 minutes, réparties en quatre phases successives de cinq minutes chacune (**Rebai et Djebli, 2008**).

2) Labyrinthe en croix surélevé

Ce paradigme est un test permettant de mesurer un comportement de type anxieux. Il s'agit d'un labyrinthe situé à 50 cm au-dessus du sol, composé d'un couloir ouvert et d'un couloir fermé, reliés par une plateforme centrale. Les rats sont placés individuellement sur la plateforme centrale, face à un couloir ouvert, et peuvent explorer librement l'ensemble du labyrinthe pendant quatre phases de cinq minutes chacune. Ce test est basé sur le calcul du temps passé dans le couloir fermé (**Pellow, 1985**).

IV.5.6 Tests de mémoire

Ces tests, qui sont un élément clé de notre étude, comprennent des épreuves destinées à évaluer divers aspects de la mémoire. L'une des épreuves utilise un labyrinthe radial à 8 bras pour mesurer des capacités de mémoire spatiale et de conditionnement de référence, ainsi que la capacité à distinguer des positions. Une autre consiste en labyrinthe de Morris par la mémoire spatiale de référence (MSR) et la mémoire spatiale de travail (MST).

IV.5.6.1 Le labyrinthe radiaire à huit bras

Le labyrinthe radial à 8 bras, conçu par **Wan et al. (1997)**, est un outil standard largement adopté dans le secteur d'activité neurologique. Dans le cadre des activités des laboratoires, il

est nécessaire d'évaluer la mémoire spatiale en l'associant à des signaux de motivation, principalement liés à l'alimentation. Le labyrinthe radial à 8 bras comprend une zone centrale dotée de 8 ouvertures. Ces dernières offrent l'accès à 8 bras de taille identique. Il est possible d'ouvrir et de fermer les portes manuellement.

1) Mémoire spatiale de travail (MST)

Le concept de cette épreuve a été développé par **Alton David en 1981**. Dans le cadre du processus d'optimisation des performances, le rat est chargé de trouver de la nourriture au bout de chaque corridor. Toute faute, telle que l'emprunt du même corridor par le rat deux fois, est systématiquement notée. Le processus de comptage des bras répétés pour chaque sujet de test est effectué sur une durée de quatre jours d'entraînement, le cinquième jour étant réservé à l'évaluation de la mémoire spatiale de travail, qui se déroule sur cinq minutes par session.

2) Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Il s'appuie sur le paradigme du labyrinthe radiaire, un dispositif initialement conçu et développé par **Olston et Papas en 1976** pour étudier les compétences spatiales chez les rongeurs. Dans ce protocole spécifique, l'utilisation se limite à deux bras du labyrinthe. Le processus d'évaluation se déclenche dès que le sujet est positionné au centre du dispositif et que les deux itinéraires sont révélés simultanément. La durée de présence dans le bras lumineux (associé à de la nourriture) est alors évaluée sur une période de quatre jours d'entraînement. Le cinquième jour correspond au jour de l'évaluation finale de la MSR, avec une session quotidienne de cinq minutes.

3) Distinction de position

Ce test se caractérise par l'usage de six bras disposés en alternance selon un ordre appliqué et non appliqué. Le sujet est invité à se positionner sur la plateforme centrale, les bras étendus. Trois de ces bras renferment de la nourriture (barres appliquées) tandis que les trois autres restent vides. Chaque fois que le rat se déplace vers les bras appliqués, le pointage est enregistré. Le processus d'évaluation se déroule sur une période de quatre jours, incluant un programme d'enseignement structuré. Le cinquième jour est dédié à l'examen de distinction de la position, qui se caractérise par une durée de cinq minutes par candidat (**Mizun et al ,2000**).

IV.5.6.2 Piscine de Morris

L'une des méthodes les plus couramment utilisées pour l'évaluation de la mémoire d'apprentissage est le test du labyrinthe aquatique. Dans un premier temps, l'animal devra identifier des indices distaux variés. Dans un second temps, il pourra ainsi identifier la plateforme « refuge ». Afin de mener à bien cette opération, le rat ne dispose que d'indicateurs

externes sur le dispositif. Lors de la référence à la mémoire spatiale (MSR), la plateforme devient invisible pour l'animal, suite à une coloration additionnelle de l'eau. Étant légèrement submergé, le rat est contraint d'adopter une stratégie basée sur une illustration cognitive de sa localisation.

En ce qui concerne la mémoire de travail spatiale (MTS), la plateforme est visible, ce qui a pour effet d'indiquer à la souris qu'il est possible d'employer une stratégie de guidage grâce à une visibilité (Zerrouki et al, 2020).

IV.5.6.3 Etude Histologique

Une fois les tests neurologiques effectués, les rats ont été anesthésiés par inhalation de diéthyle éther. Leur cerveau a ensuite été prélevé, puis fixé dans du formol à 10 %.

L'étude anatomopathologique a été réalisée à l'issue de l'expérimentation, au niveau du Le laboratoire « Pharmacognosie et Api-phytothérapie » de l'université Abd El Hamid Ibn Badis-Mostaganem, conformément aux procédures d'anatomie et de cytopathologie décrites par Marck, (2010).

IV.5.7.1 Circulation

Pour obtenir des coupes d'une épaisseur appropriée, il faut durcir le tissu. Cette opération est réalisée en l'imprégnant d'une matière rigide qui lui confère la résistance mécanique souhaitée. Cette étape consiste à remplacer l'eau présente dans les tissus par une solution hydrophobe et chimiquement inactive, telle que la paraffine. Plusieurs étapes sont nécessaires.

1) Déshydratation

- Un bac d'éthanol 96%.
- Un bac d'éthanol 96%.
- Un bac d'acétone.

2) Substitution

- Un bac de toluène/xylène.

3) Imprégnation :

- Un bac de paraffine à 70°C

IV.5.7.2 Inclusion/Enrobage

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

IV.5.7.3 Microtomie

Le passage du bloc de paraffine dans un microtome qui permet de réaliser des tranches de section de 4µm disposées en série régulières sous forme de rubans, Les coupes sont ensuite étalées sur des lames de verre en utilisant un bain marie afin d'éviter la formation de plis et de stries.

IV.5.7.4 Coloration

1) Déparaffinage

- Un bac de toluène/xylène.

2) Réhydratation

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

3) Coloration par hématoxyline de Harris/éosine

- Un bac d'hématoxyline de Harris.
- Un bac d'eau acidifié.
- Un bac d'eau basique Un bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- Un bac d'éthanol 96%.
- Un bac d'éosine durant.
- Un bac d'acétone.
- Un bac de toluène/xylène.

IV.5.7.5 Montage des lames

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

IV.5.7.6 Lecture microscopique

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

IV.6 Analyse statistique

Les données ont été exprimées en moyenne $\pm$ écart-type. Le logiciel SPSS (version 23) a servi à l'ensemble des traitements statistiques. Pour comparer les différents groupes expérimentaux, nous avons procédé à une analyse de variance unifactorielle (ANOVA), complétée par un test de Tukey pour localiser les différences significatives entre les groupes. La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$, avec les niveaux de signification suivants : * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

Résultats et discussion

Résultat et discussion
(Extrait des feuilles
***Juniperus phoenicea*. L)**

V.1 Test de toxicité

Aucune perturbation de l'activité, de la réaction, de la dénutrition, de la perte de poids, des convulsions ou de la létalité n'a été observée après l'administration par gavage gastrique de l'extrait hydro-éthanolique de *Juniperus phoenicea* L. à des doses croissantes de 100, 200 et la dose limite de 1000 mg/kg, et ce jusqu'à 14 jours après l'administration (**Tab. 3**).

Tableau 3: Test de toxicité de l'extrait de *J. phoenicea* à 100 et 200 et 1000mg/kg

Doses de l'extrait du <i>Juniperus phoenicea</i> L.	Perturbation d'activité	Dénutrition	Convulsion	Létalité
100 mg/kg	-	-	-	-
200 mg/kg	-	-	-	-
1000 mg/kg	-	-	-	-

(-) Aucune manifestation apparente

V.2 Evaluation pondérale et consommation de solution

La **figure 21** présente une progression régulière et homogène du poids sur tous les groupes expérimentaux, allant du jour 0 jusqu'à la cinquième semaine. L'absence de réduction importante de poids chez les rats ayant reçu l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea*.L (ALZ-FD1 et ALZ-FD2) met en évidence l'innocuité des doses injectées (100 et 200 mg/kg) et signale l'absence de toxicité systémique associée à cette thérapie.

En ce qui concerne la consommation d'eau (**figure 22**), la quantité de solution absorbée demeure assez constante et comparable parmi les différents groupes modèles Alzheimer au cours de toute l'expérience. Les petites variations notées ne sont pas pertinentes. Cependant, le besoin hydrique chez les groupes traités et non traité a enregistré une légère diminution comparativement au groupe témoin (T) à partir de la deuxième semaine jusqu'à la cinquième semaine de l'expérimentation.

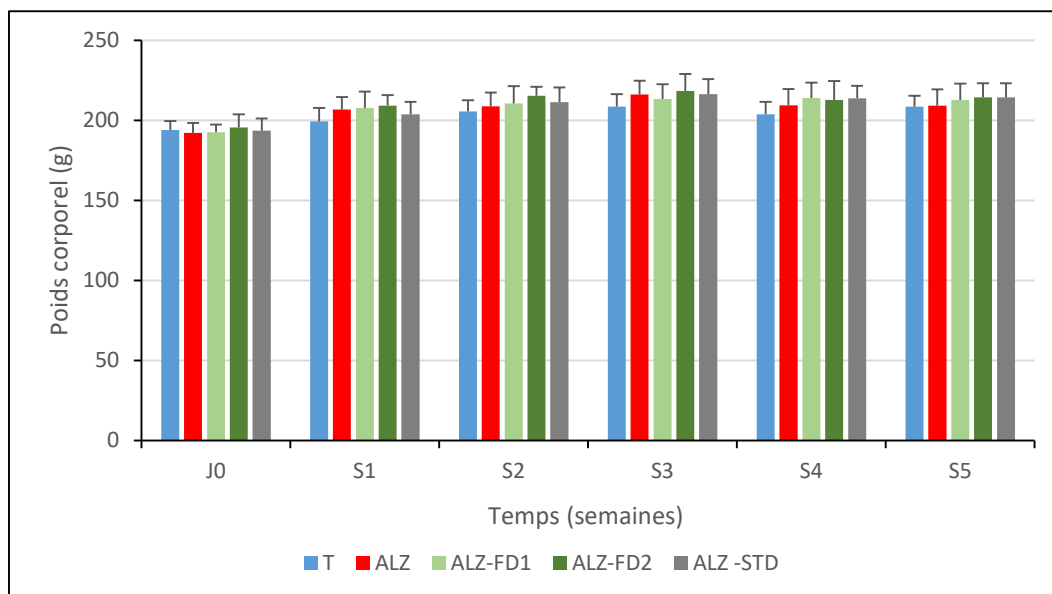


Figure 20: Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* sur l'évolution pondérale au cours de l'expérimentation.

T : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ- FD1**, **ALZ-FD2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* à 100 et 200 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

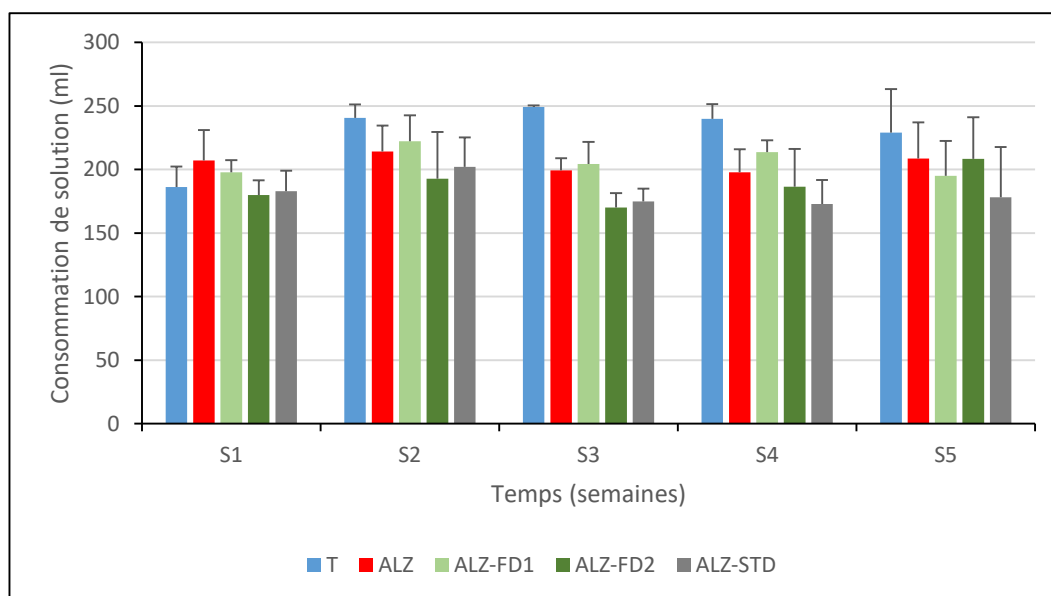


Figure 21: Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* sur la consommation de solution au cours de l'expérimentation.

T : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ- FD1**, **ALZ-FD2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* à 100 et 200 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

V.3 Tests de comportement neurologique

V.3.1 Activité locomotrice

L'évaluation de l'activité locomotrice montre une baisse progressive et significative ($p \leq 0.05$) des scores chez le groupe modèle (ALZ) par rapport au témoin (T) au cours des quatre phases (**Fig. 23 A**). Le traitement par l'extrait hydro-éthanolique de *J. phoenicea* à 100 mg/kg (ALZ-FD1) et par le produit de référence (ALZ-STD) a engendré une diminution significative ($p \leq 0.05$) de l'activité, particulièrement lors des phases 3 et 4. Cependant, l'extrait de *J. phoenicea* à 200 mg/kg (ALZ-FD2) maintien des scores plus élevés presque comparable au groupe témoin (T).

Ces profils sont confirmés par la moyenne globale (**Fig. 23 B**), soulignant une réduction du score locomoteur chez les groupes ALZ, ALZ-FD1 et ALZ-STD, et une conservation de l'activité chez le groupe ALZ-FD2 pratiquement proche du groupe témoin (T).

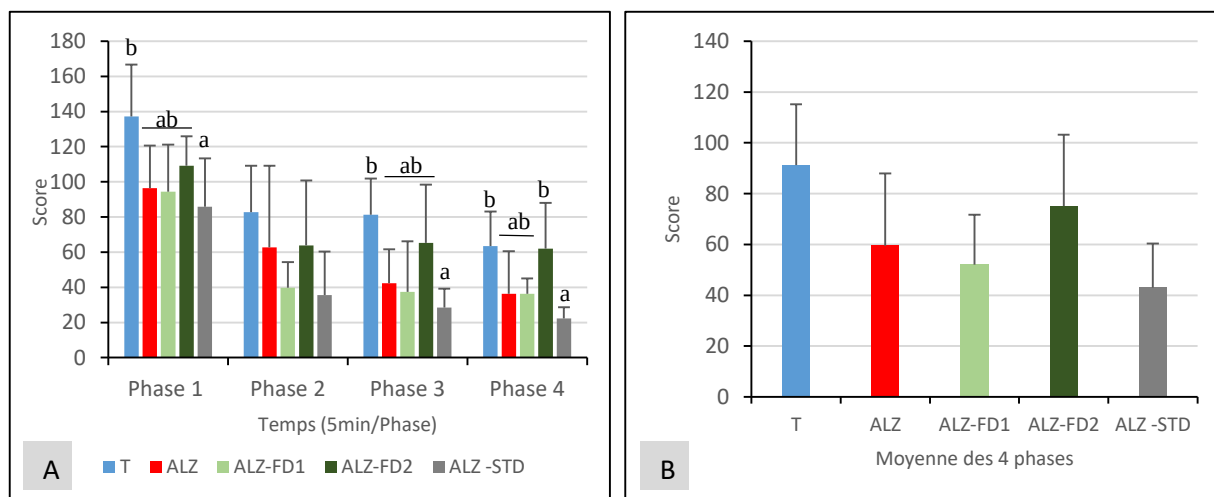


Figure 22 : Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* sur le trouble comportemental (test de l'activité locomotrice)

(A) : la moyenne de chaque phases. (B) : la moyenne des quatre phases. **T** : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ- FD1**, **ALZ-FD2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* à 100 et 200 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$

V.3.2 Activité exploratrice (Test de curiosité)

L'évaluation de la curiosité montre des variations des scores au cours des trois phases du test (**Fig. 24 A**). Lors des phases 2 et 3, une diminution de l'activité d'exploration a été observée chez le groupe traité avec l'extrait de feuilles du genévrier à 200 mg/kg (ALZ-FD2). En revanche, le groupe de référence (ALZ-STD) affiche une augmentation significative ($p \leq 0.05$) des scores d'exploration au cours des phases 2 et 3 comparativement au témoin (T).

Tandis que le groupe traité avec l'extrait à 100 mg/kg (ALZ-FD1) montre une augmentation apparente ($p \leq 0.05$) à la 2ème phase par rapport au groupe modèle ALZ.

L'analyse de la moyenne globale (**Fig. 24 B**) confirme cette tendance avec une hausse apparente du score de curiosité chez les lots ALZ-FD1 et ALZ-STD par rapport au groupe modèle ALZ.

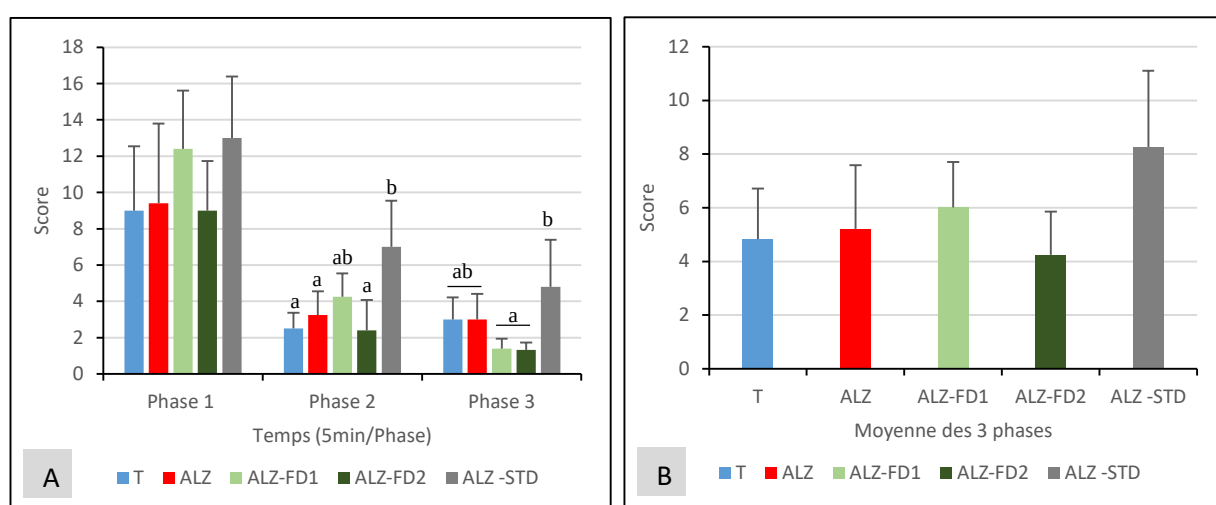


Figure 23: Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* sur le trouble comportemental (test de curiosité)

(A) : la moyenne de chaque phases. (B) : la moyenne des quatre phases. T : groupe témoin. ALZ : groupe modèle Alzheimer non traité. ALZ- FD1, ALZ-FD2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe ($n=5$). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

V.3.3 Tests de l'anxiété

I.3.3.1 Double compartiment noir et blanc

Le groupe modèle Alzheimer non traité (ALZ) et les groupes traités (ALZ-FD1 et ALZ-FD2) ont manifesté une diminution significative ($p \leq 0.05$) du temps passé dans le compartiment noir à la 2 ème phase de ce test, comparativement au groupe témoin (T). Par ailleurs, une augmentation de temps passé dans le compartiment obscur a été observée chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea*. L aux deux doses étudiées (ALZ-FD1 et ALZ-FD2) ainsi que le médicament de référence (ALZ-STD)

par rapport au groupe pathologique (ALZ) au cours de la 3^{ème} et 4^{ème} phase de l'épreuve (**Fig. 25 A**).

Cette restauration de la préférence innée pour le compartiment noir est également confirmée par la moyenne des quatre phases (**Fig. 25 B**).

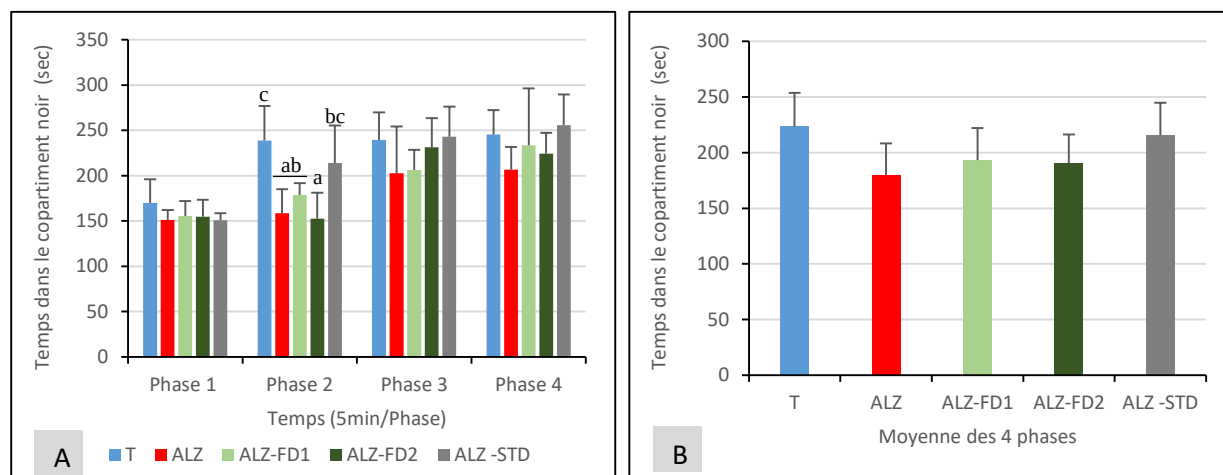


Figure 24: Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* sur le trouble comportemental (Test de Double compartiment noir et blanc)

(A) : la moyenne de chaque phases. (B) : la moyenne des quatre phases. **T** : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ- FD1**, **ALZ-FD2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* à 100 et 200 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

V.3.3.2 Labyrinthe en croix surélevé

La durée de séjour dans les bras protégés a été significativement réduite ($p \leq 0.05$) chez le groupe modèle Alzheimer non traité (ALZ) au cours de la 1^{ère}, 2^{ème} et 4^{ème} phase de cette épreuve comparativement au groupe témoin (T). En revanche, une conservation significative du temps passé dans les bras protégés a été constatée chez les groupes modèles Alzheimer traités (ALZ-FD1 et ALZ-FD2, ALZ-STD), par rapport au groupe ALZ (**Fig.26 A**). Cette tendance et ce profil comportemental se confirment également à travers la moyenne des quatre phases (**Fig. 26 B**), où les lots traités affichent des scores de séjour supérieurs à ceux du groupe ALZ.

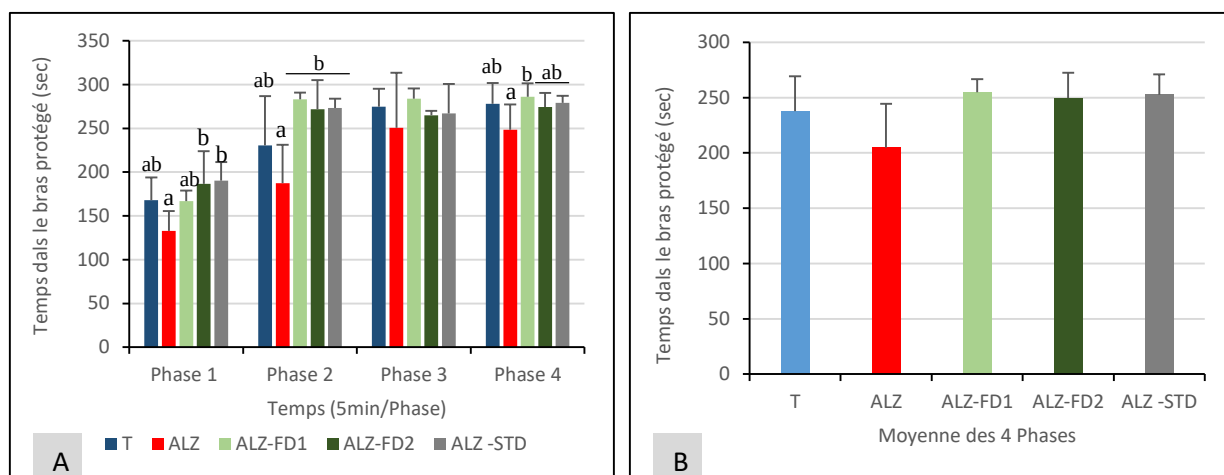


Figure 25: Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* sur le trouble comportemental (Test du Labyrinthe en croix surélevé)

(A) : la moyenne de chaque phases. (B) : la moyenne des quatre phases. **T** : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ- FD1, ALZ-FD2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* à 100 et 200 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$

V.4 Tests neurologiques de la mémoire

V.4.1 Le labyrinthe radiaire à huit bras

V.4.1.1 Mémoire spatiale de travail (MST)

L'évaluation de la mémoire spatiale de travail (**Fig. 27**) montre une réduction significative ($p \leq 0.05$) du score du nombre d'erreur chez le groupe modèle (ALZ) par rapport au témoin (T) au cours des deux premiers jours d'apprentissage (J1 et J2), avant de se stabiliser (J3 et J4). Alors qu'à J3 et J4, les groupes traités par l'extrait de *J. phoenicea* (ALZ-FD1, ALZ-FD2) ont enregistré des scores relativement réduits par rapport au groupe ALZ et au témoin (T) (**Fig. 27 A**).

Cette tendance se confirme lors du 5ème jour (**Fig. 27 B**) ; le groupe ALZ affiche un score significativement supérieur ($p \leq 0.05$) au témoin (T), ce qui se traduit par un nombre d'erreur élevé. Tandis que les lots traités (ALZ-FD1, ALZ-FD2 et ALZ-STD) manifestent une réduction contrôlée de ce score, rejoignant ainsi un profil proche du groupe témoin (T).

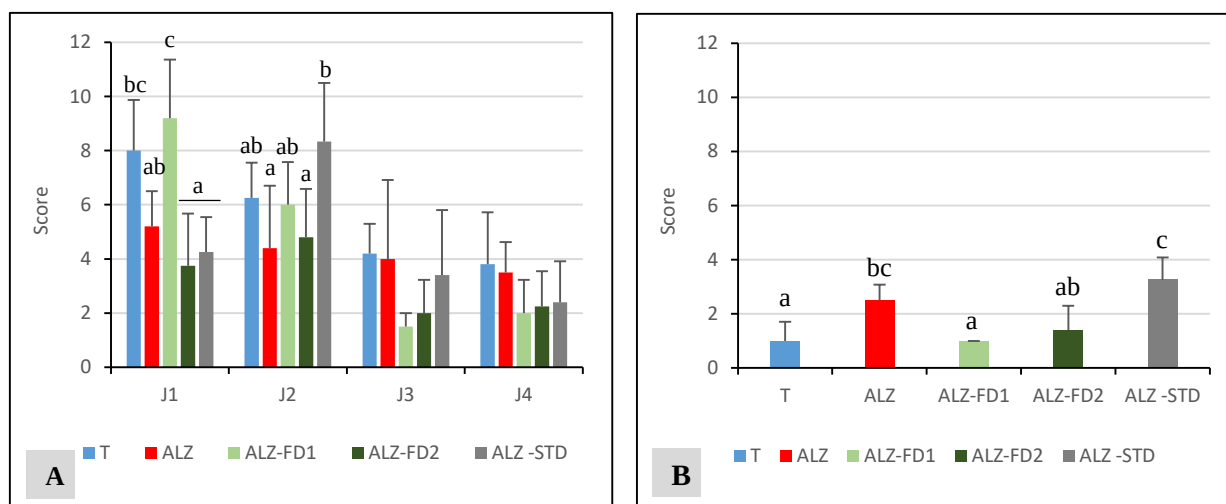


Figure 26: Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* sur la mémoire (MST : Mémoire spatiale de travail).

(A) : au cours des quatre jours d'apprentissage. (B) : au cours du 5^{ème} jour du test. T : groupe témoin. ALZ : groupe modèle Alzheimer non traité. ALZ-FD1, ALZ-FD2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

V.4.1.2 Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Les résultats de l'évaluation de la mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) ont indiqué des variations comportementales et de performances entre les différents lots d'étude (Fig. 28). Au cours des quatre jours d'apprentissage (Fig. 28 A), une diminution significative ($p \leq 0.05$) du temps de latence a été enregistrée chez le groupe modèle Alzheimer non traité (ALZ) au cours du premier (J1) et du deuxième jour (J2) comparativement au groupe témoin (T). En revanche, au cours de ces deux mêmes jours (J1 et J2), une augmentation hautement significative du temps passé a été constatée chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea*.L aux doses de 100 et 200 mg/kg (ALZ-FD1 et ALZ-FD2) ainsi que chez le groupe traité avec la Rivastigmine (ALZ-STD) par rapport au groupe pathologique (ALZ) (Fig. 28 A). Ce profil de correction et de mémorisation se traduit également au cours du 5^{ème} jour du test (Fig. 28 B). Où les lots traités affichent des valeurs de temps supérieures et restaurées par rapport à celles du groupe modèle Alzheimer (ALZ).

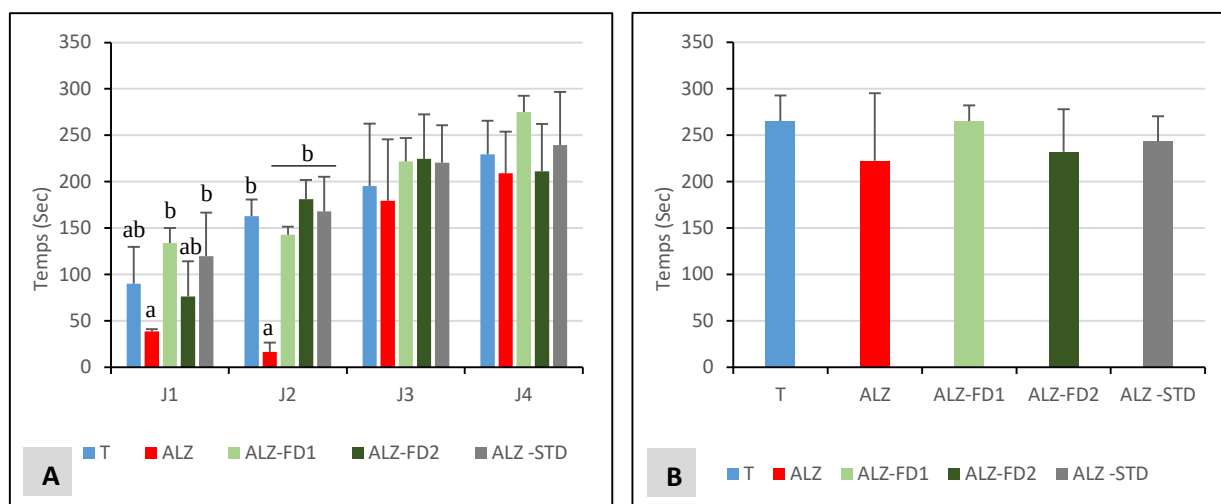


Figure 27: Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* sur la mémoire (MSR : Mémoire spatiale de référence conditionnée).

(A) : au cours des quatre jours d'apprentissage. (B) : au cours du 5^{ème} jour du test. **T** : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ- FD1, ALZ-FD2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* à 100 et 200 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

V.4.1.3 Distinction de position

Les résultats de l'évaluation de la mémoire par le test de distinction de position ont indiqué des variations de performances entre les différents lots d'étude (**Fig. 29**). Au cours des quatre jours d'apprentissage (**Fig. 29 A**), une augmentation significative du score a été enregistrée au deuxième (J2) et au troisième jour (J3) chez le groupe modèle Alzheimer traité avec le produit de référence (ALZ-STD) comparativement au groupe témoin (T). Par ailleurs, au cours du 5^{ème} jour du test (**Fig. 29 B**), le groupe modèle Alzheimer non traité (ALZ) a manifesté une augmentation significative ($p \leq 0.05$) des scores comparativement aux autres lots. En revanche, une diminution significative ($p \leq 0.05$) de ces scores a été constatée chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea*.L aux doses de 100 et 200 mg/kg (ALZ-FD1 et ALZ-FD2), enregistrant une baisse particulièrement marquée et optimale pour les deux doses (**Fig. 29 B**). De même, le groupe traité avec la rivastigmine (ALZ-STD) a montré une tendance à la réduction des scores par rapport au groupe pathologique (ALZ).

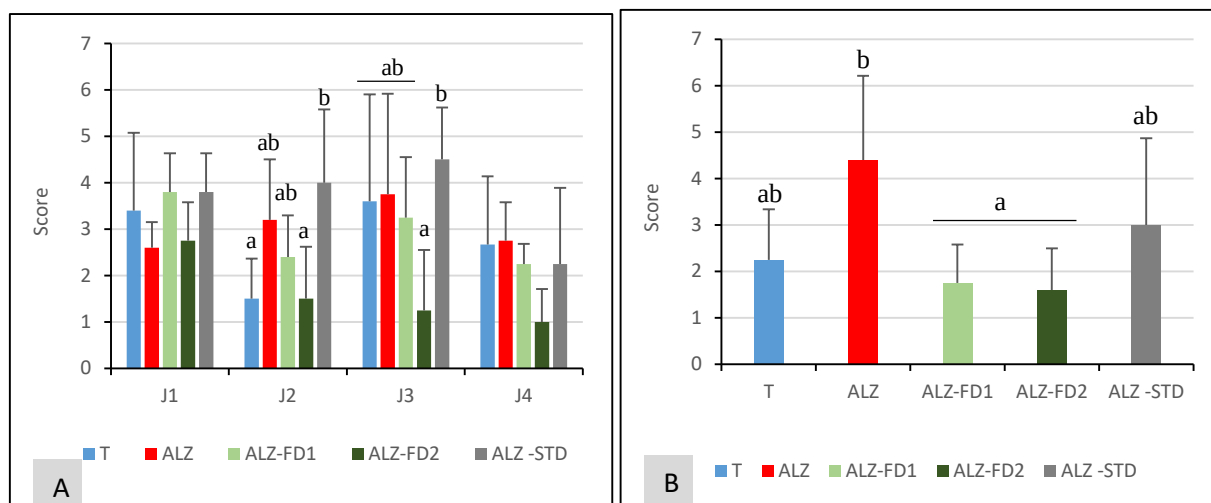


Figure 28: Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* sur la mémoire (Distinction de position).

(A) : au cours des quatre jours d'apprentissage. (B) : au cours du 5^{ème} jour du test. **T** : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ-FD1**, **ALZ-FD2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* à 100 et 200 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

V.4.2 Piscine de Morris

V.4.2.1 Mémoire spatiale de travail (MST)

L'évaluation de la mémoire spatiale de travail (MST) à travers le test de la piscine de Morris a montré des variations temporelles (**Fig. 30**). Durant la phase d'apprentissage (**Fig. 30 A**), une augmentation du temps de latence a été enregistrée au deuxième jour (J2) chez les groupes Alzheimer traités (ALZ-FD1, ALZ-STD). À l'inverse, le groupe traité avec la forte dose (ALZ-FD2) a manifesté une diminution significative de ce temps dès ce même jour (J2) par rapport au groupe ALZ.

Concernant le test au 5^{ème} jour (**Fig. 30 B**), le groupe pathologique (ALZ) a affiché une hausse du temps de latence comparativement au groupe témoin (T). Néanmoins, une réduction de ce temps a été observée chez les groupes traités par l'extrait, particulièrement avec la forte dose (ALZ-FD2) qui a enregistré le temps le plus bas.

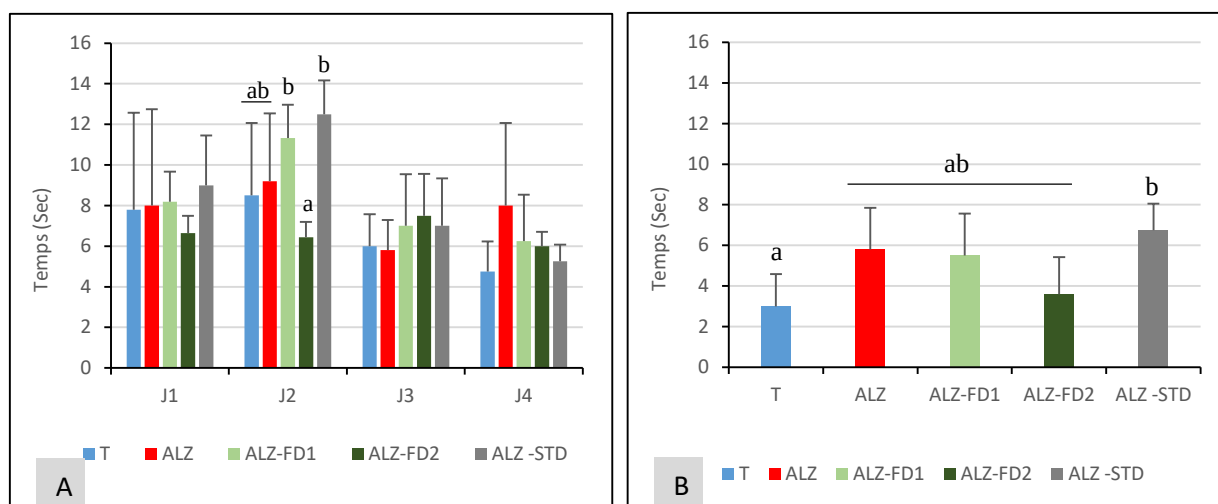


Figure 29: Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de travail (MST)).

(A) : au cours des quatre jours d'apprentissage. (B) : au cours du 5^{ème} jour du test. **T** : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ-FD1**, **ALZ-FD2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* à 100 et 200 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe ($n=5$). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

V.4.2.2 Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

L'analyse des capacités mémorielles via le test de la piscine de Morris (MSR) a révélé des différences notables entre les groupes. Concernant la phase d'apprentissage (**Fig. 31 A**), une augmentation significative ($p \leq 0.05$) du temps de latence a été observée chez le groupe modèle Alzheimer non traité (ALZ), atteignant un pic au troisième jour (J3). À l'inverse, le groupe traité avec la forte dose de l'extrait hydro-éthanolique de *J. phoenicea.L* (ALZ-FD2) a manifesté une diminution significative ($p \leq 0.05$) de ce temps à J3 et J4 par rapport au groupe pathologique (ALZ).

Pour le 5^{ème} jour du test (**Fig. 31 B**), le groupe ALZ a enregistré une hausse hautement significative ($p \leq 0.05$) du temps de latence comparativement au groupe témoin (T). En revanche, une réduction remarquable de ce temps a été constatée chez tous les groupes traités (ALZ-FD1, ALZ-FD2 et ALZ-STD) par rapport au modèle Alzheimer (ALZ) (**Fig. 31 B**). Tandis que le groupe traité avec la forte dose (ALZ-FD2) a affiché des performances de mémorisation comparables à celles du groupe témoin (T).

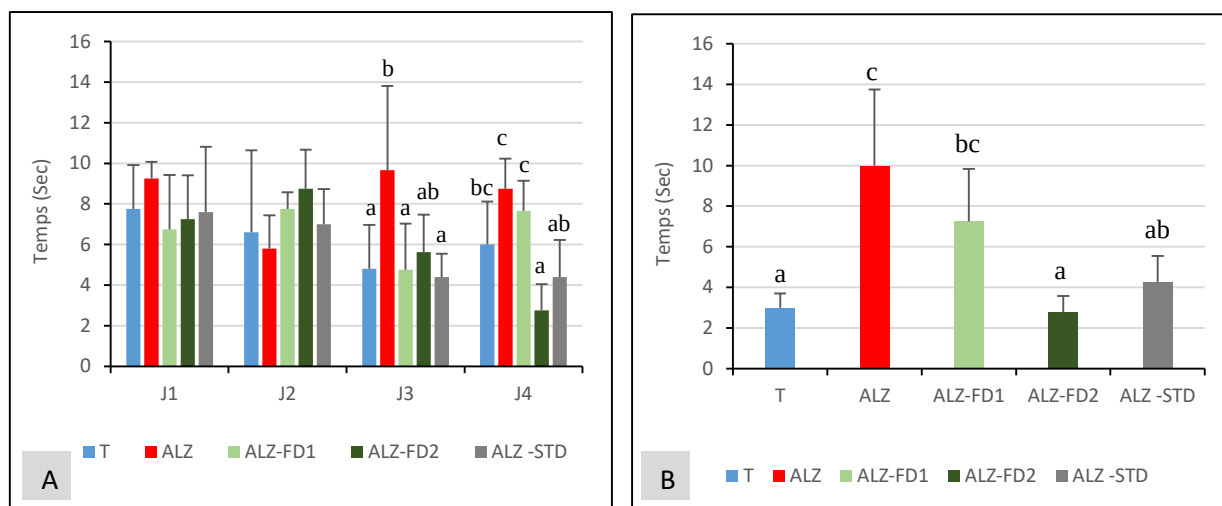


Figure 30: Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)).

(A) : au cours des quatre jours d'apprentissage. (B) : au cours du 5^{ème} jour du test. **T** : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ-FD1**, **ALZ-FD2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* à 100 et 200 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

V.5L'histologie du cerveau

L'examen au microscope des coupes de l'hippocampe (**Figure 32**) montre de lourdes altérations structurales chez les rats malades non traités (ALZ). On observe une destruction profonde de l'architecture tissulaire, caractérisée par une forte perte de neurones, notamment une réduction marquée des cellules granulaires et des cellules pyramidales. Cette dégradation est accompagnée d'une activation des astrocytes et des cellules gliales, ainsi que d'une accumulation d'enchevêtrements neurofibrillaires (DNF) et de noyaux pycnotiques (CP), ce qui confirme une neurodégénérescence avancée. En revanche, l'histoarchitecture de la section cérébrale a été intacte chez le groupe témoin (T).

Cependant, l'administration de l'extrait hydro-éthanolique de *J. phoenicea* apporte une protection visible et dépendante de la dose. Si la dose de 100 mg/kg (ALZ-FD1) ne réduit que modérément ces lésions avec la persistance notable de DNF au niveau du cortex entorhinal, celle de 200 mg/kg (ALZ-FD2) se révèle particulièrement efficace. À cette forte concentration, l'architecture du tissu est remarquablement préservée : les neurones retrouvent une morphologie normale et un agencement régulier très proche du groupe témoin (T). Bien que l'on note encore une activation résiduelle des astrocytes et des cellules gliales chez ce groupe (ALZ-FD2), la présence de DNF est presque totalement éliminée. Pour le groupe de référence (ALZ-STD), l'examen révèle toutefois le maintien d'une activation des astrocytes et des cellules

gliales au niveau du cortex, ainsi que la persistance de DNF localisés spécifiquement dans le cortex entorhinal et le gyrus denté (zone CA4).

Ces observations sont parfaitement confirmées par l'analyse du cortex cérébral du lobe temporal (**Figure 33**). Chez le groupe ALZ, le parenchyme cortical est totalement désorganisé, avec une forte densité de DNF et de cellules vacuolées (CV) témoins d'une souffrance cellulaire intense. En revanche, l'histoarchitecture de la section cérébrale a été intacte chez le groupe témoin (T). Là encore, notre extrait hydro-éthanolique protège efficacement la structure corticale. Le groupe traité à 100 mg/kg (ALZ-FD1) présente une amélioration partielle, mais c'est le lot à 200 mg/kg (ALZ-FD2) qui affiche la meilleure récupération. Le cortex y retrouve un aspect subnormal, avec une disparition quasi-totale des vacuoles et des enchevêtrements. Cette restauration de l'architecture corticale est tout aussi homogène, voire supérieure, à celle obtenue avec la rivastigmine (ALZ-STD).

V.6 Discussion

La maladie d'Alzheimer est une maladie progressive qui entraîne une neurodégénérescence. Chargé de troubles cognitifs et comportementaux affectant l'autonomie de l'individu **(Dubois, 2013)**

Notre étude consacrée à l'évaluation du potentiel neuroprotecteur de l'extrait de genévrier phénicien (*Juniperus phoenicea* L.) a permis de ressortir plusieurs résultats pertinent.

Notre étude s'est déroulée en deux phases simultanées : l'induction de la maladie d'Alzheimer par l'administration d'une solution de chlorure d'aluminium (AlCl₃) associée au d-galactose, et une intervention thérapeutique concomitante consistant en l'administration orale d'extrait de *Juniperus phoenicea* L., en plus de la rivastigmine. Ce protocole expérimental, qui s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue, s'étend sur 35 jours, conformément au protocole décrit par **(Raafat et al., 2011 ; Xing et al., 2018 ; Rasha et al., 2024)**.

La surexposition à l'aluminium est directement corrélée à une neurotoxicité sévère, altérant profondément les fonctions du système nerveux **(Boudjellal et al., 2022)**

L'administration par sonde gastrique d'un extrait éthanolique de *J. phoenicea* (aux doses de 100, 200 et 1000 mg/kg) n'a provoqué aucun trouble comportemental ni aucun décès durant les 14 jours d'observation. Ces résultats démontrent l'absence de toxicité de notre étudié aux doses testées. Ceci corrobore les conclusions notées par **Coulidiaty et al. (2024)** validées par le rapport de l'OCDE, quant à la non-toxicité de la solution aqueuse d'éthanol. L'évaluation de la toxicité aiguë et de l'effet anti-inflammatoire des extraits de *J. phoenicea* (300 à 2000 mg/kg) chez le rat Wistar réalisé par **Zouirech et al. (2024)** a démontré une bonne tolérance systémique, sans impact négatif sur les fonctions hépatique et rénale.

Les résultats révèlent une croissance pondérale régulière et physiologique chez l'ensemble des lots expérimentaux, sans aucune perte de poids significative, ce qui démontre l'innocuité systémique et l'absence de toxicité de l'extrait de *J. phoenicea* aux doses administrées. Parallèlement, la consommation de solution est restée stable et comparable entre tous les groupes, confirmant que cet extrait n'altère ni l'appétit des animaux, ni leur équilibre hydrique. Ces observations concordent avec les travaux récents de plusieurs chercheurs **(Riyan et al., 2024)** qui ont confirmé la sécurité biologique des principes actifs de cette plante et leur capacité à préserver les fonctions vitales de l'organisme, sans induire de toxicité systémique ni de perturbations des paramètres métaboliques de base lors de l'utilisation de doses thérapeutiques contrôlées. En effet, les résultats apportés par **Zouirech et al. (2024)** concernant le genévrier de Phénicie (*Juniperus phoenicea*) ont confirmé l'existence d'une croissance pondérale

régulière et physiologique chez l'ensemble des lots expérimentaux, sans qu'aucune baisse significative de poids ne soit enregistrée. En parallèle, la consommation d'eau est restée stable et comparable entre tous les groupes.

Afin d'évaluer les altérations neurocomportementales induites par l'exposition combinée au chlorure d'aluminium et au D-galactose $AlCl_3/D\text{-gal}$, des tests comportementaux ont été menés sur des modèles de rat Wistar. Ces évaluations visaient également à déterminer le potentiel neuroprotecteur de l'extrait hydroalcoolique et des huiles essentielles de *Juniperus phoenicea* face à ces dysfonctionnements neurologiques.

L'analyse de l'activité locomotrice un paramètre reflétant la réponse anxieuse et le comportement exploratoire face à la nouveauté a mis en évidence une baisse marquée de la motricité chez les rats du groupe modèle d'Alzheimer non traité (ALZ-C), ainsi que chez celles ayant reçu 100 mg/kg d'extrait alcoolique de genévrier (ALZ-FD2), par rapport au lot témoin (T). À l'inverse, le traitement des modèles Alzheimer avec 200 mg/kg d'extrait éthanolique de genévrier (ALZ-FD2) a permis de restaurer une vitesse de marche quasi équivalente à celle observée chez le groupe témoin (T). Ces observations s'accordent avec les travaux menés par **Whyte et al. (2018)** démontrant que les troubles du comportement sont directement liés à une accumulation massive de plaques amyloïdes dans le parenchyme cérébral. En effet, **Ezari et al. (2010)** ont démontré que les troubles comportementaux et neurologiques induits par l'exposition à l'aluminium découlent d'un dysfonctionnement cérébral global, qui affecte notamment le système glial.

L'évaluation du comportement exploratoire met en évidence que les groupes ayant été soumis à l'extrait de *Juniperus phoenicea* L. à une dose de 100 mg/kg, tout comme le groupe modèle Alzheimer (ALZ), ont affiché une activité exploratoire comparable à celle du groupe témoin (T). Ces constatations concordent avec l'étude de **Rebai et Djebli (2008)**, qui ont observé que l'exposition à l'aluminium provoque une intensification du comportement d'exploration (ou de la curiosité manifeste) chez les rats. Afin d'interpréter cette hyperactivité, nous émettons l'hypothèse que cette accentuation du comportement de head-dipping (plongée de la tête) chez les lots intoxiqués ne traduit pas une curiosité saine ou une néophilie physiologique, mais plutôt une réponse comportementale à l'anxiété ou un réflexe d'échappement provoqué par la neurotoxicité de l'aluminium. Cette perspective est largement appuyée par les recherches de **(Brown et Nemes, 2008)**, qui attestent que le comportement de se cacher dans des trous constitue une réaction d'évasion face à un stress environnemental, une réaction qui a tendance à diminuer à mesure que l'effroi suscité par l'animal s'atténue.

Lors du test de la boîte obscure/lumineuse (chambre noire et blanche), les rats du groupe modèle d'Alzheimer non traité (ALZ) ont affiché un temps de résidence significativement réduit dans le compartiment obscur par rapport au lot témoin (T). Cette modification comportementale traduit une altération de la scotophilie naturelle (attrait pour l'obscurité) chez ces rats, révélant un état d'anxiété exacerbé lié aux atteintes neurologiques de la pathologie. À l'inverse, les animaux recevant les extraits de genévrier de Phénicie (ALZ-FD1 et ALZ-FD2) ou la rivastigmine (ALZ-STD) ont passé nettement plus de temps dans la zone obscure, une tendance qui se confirme à travers les moyennes globales enregistrées sur l'ensemble des phases expérimentales. Ce rétablissement comportemental peut être attribué aux propriétés neuroprotectrices et anxiolytiques de l'extrait, qui module l'état émotionnel des souris et restaure leur phénotype comportemental initial avec une efficacité comparable aux thérapeutiques conventionnelles. Ces observations corroborent avec les travaux menés par **Azin et al. (2023)** sur l'extrait d'algue *Sargassum angustifolium* (dans un modèle induit par la scopolamine), ayant démontré une restauration similaire du comportement normal lors du test clair/obscur, équivalente à celle de la rivastigmine. Par ailleurs, selon **Hosseini et al. (2022)**, la rivastigmine exerce une action anxiolytique et antidépressive via l'inhibition de l'acétylcholinestérase. L'ensemble de ces données vient ainsi appuyer l'hypothèse d'un effet combiné, à la fois anxiolytique et neuroprotecteur, de ces extraits naturels en synergie avec les voies de signalisation cholinergiques classiques.

Le résultat de test de labyrinthe en croix surélevé, le groupe Alzheimer non traité (ALZ) a manifesté une baisse significative du temps passé dans les bras fermés par rapport au lot témoin (T), traduisant une forte anxiété induite par la neurodégénérescence. À l'inverse, l'administration de l'extrait de *J. Phoenicea* (ALZ-FD1/FD2) ou de rivastigmine (ALZ-STD) a prolongé le séjour dans ces bras sécurisés, ce potentiel thérapeutique corrobore les conclusions de **Hritcu et al. (2015)** qui ont démontré qu'un extrait végétal restaurait un profil anxiolytique face à la toxicité de la maladie d'Alzheimer (ALZ) montre une marquée de ses résultats, qui est ensuite suivie d'une montée atypique au cinquième jour. Cela s'explique par une dégradation de l'apprentissage et de la mémoire de travail à court terme (erreurs de fonctionnement) provoquée par la maladie. En revanche, les lots traités avec l'extrait de *J. Phoenicea* (ALZ-FD1 et ALZ-FD2) ou avec la Rivastigmine (ALZ-STD) montrent une amélioration dénotable et une note maîtrisée au cinquième jour, comparable à celle du groupe de contrôle (T). Ce progrès est dû à l'action neuroprotectrice de l'extrait, qui maintient les circuits hippocampiques cruciaux pour la plasticité synaptique et la mémoire spatiale, offrant une efficacité semblable au traitement conventionnel. Selon les résultats obtenus par **Neve et al. (2025)**, il semble qu'il y

ait un effet neuroprotecteur comparable entre les extraits naturels et les thérapies traditionnelles lors de la restauration de la fonction peptide bêta-amyloïde (1-42) via une activité antioxydante cérébrale. De plus, nos résultats s'alignent sur ceux de **Deshmukh et al. (2025)**, ayant associé l'apport de flavonoïdes antioxydants à une amélioration des performances cognitives et à une réduction de l'apoptose neuronale induite par le stress oxydatif.

Dans le test du labyrinthe radiaire, le groupe Alzheimer non traité (ALZ) a manifesté un fort taux d'erreurs au cinquième jour, confirmant l'altération de la mémoire de travail à court terme induite par la pathologie. À l'inverse, les lots traités par l'extrait de *J. phoenicea* (ALZ-FD1/FD2) ou par la rivastigmine (ALZ-STD) ont affiché une nette amélioration de leurs performances, égalant le groupe témoin (T). Ce bénéfice découle du potentiel neuroprotecteur de l'extrait, qui préserve les réseaux hippocampiques indispensables à la mémoire spatiale. Ces données s'alignent sur les conclusions de **Neve et al. (2025)** concernant la restauration fonctionnelle de l'hippocampe, ainsi que sur celles de **Sedighi et al. (2019)**, confirmant la capacité des extraits de plantes aromatiques à maintenir la densité neuronale (notamment dans la zone CA1) avec une efficacité comparable aux thérapies cholinergiques de référence.

Dans le test discrimination spatiale, le groupe Alzheimer non traité (ALZ) affiche une hausse notable de son taux d'erreurs, traduisant un déficit de flexibilité cognitive et de mémoire de travail spatiale induit par la pathologie. À l'inverse, une réduction marquée des erreurs est enregistrée chez les lots traités par l'extrait de *J. phoenicea* (ALZ-FD1/FD2) ainsi que chez le groupe rivastigmine (ALZ-STD). Cette amélioration phénotypique s'explique par l'effet neuroprotecteur de l'extrait, qui préserve l'intégrité des réseaux corticaux et hippocampiques indispensables à l'adaptation comportementale. Ces observations s'alignent sur les travaux de **Nandini et al. (2022)** concernant l'extrait d'*Ocimum sanctum*, qui restaure la structure hippocampique et atténue les marqueurs pathologiques A β , p-tau. De plus, ce mécanisme est conforté par **Mohammed et al. (2023)** ayant démontré que les extraits d'*Echinacea purpurea*, à l'instar de la rivastigmine, exercent une puissante inhibition *in vivo* de l'enzyme acétylcholinestérase dans un modèle d'intoxication au chlorure d'aluminium.

Le résultat de test de la piscine de Morris, Le groupe Alzheimer non traité (ALZ) montre une augmentation significative de la latence d'échappement pour localiser la plateforme cachée, confirmant l'altération de l'orientation spatiale et de la mémoire à court terme liée à la pathologie. À l'inverse, le groupe traité avec la forte dose de l'extrait de *J. phoenicea* (ALZ-FD2) présente une réduction précoce de ce délai dès le deuxième jour, affichant la latence la plus faible au cinquième jour et surpassant ainsi le groupe de référence (ALZ-STD).

Cette amélioration phénotypique met en évidence l'effet neuroprotecteur dose-dépendant de la plante sur l'intégrité hippocampique et l'optimisation des stratégies de recherche visuelle.

Ces résultats s'accordent avec ceux de **Deng et al. (2020)** sur *Morinda officinalis*, démontrant qu'une neuroprotection proportionnelle à la concentration restaure efficacement la mémoire spatiale. De plus, cette dynamique corrobore l'étude de **Sharma et al. (2025)** sur l'extrait de feuilles de *Citrus reticulata*, où la dose la plus élevée a égalé, voire surpassé, l'efficacité du traitement conventionnel (piracétam), validant ainsi le potentiel des extraits naturels hautement dosés à restaurer les fonctions cognitives de manière comparable aux approches pharmacologiques standards.

Dans l'examen de la piscine de Morris (MSR), Le groupe Alzheimer non traité (ALZ) montre une augmentation significative de sa latence d'échappement, culminant au cinquième jour. Ce déficit traduit une détérioration de la mémoire de référence à long terme et une incapacité à établir des repères spatiaux à cause de la neurodégénérescence. À l'inverse, le groupe recevant la forte dose d'extrait (*ALZ-FD2*) réduit significativement ce délai dès la phase d'apprentissage pour restaurer, au cinquième jour, des performances similaires au groupe témoin (T), suivi par les groupes *ALZ-FD1* et *ALZ-STD*. Cette amélioration phénotypique découle de l'action neuroprotectrice de *J. phoenicea*, qui préserve les réseaux hippocampiques indispensables à la consolidation spatiale. Ces données concordent avec les travaux de **Thongsopha et al. (2024)** sur *Aegle marmelos*, démontrant qu'une baisse de la latence s'accompagne d'une hausse de la synaptophysine, d'une augmentation de la densité des épines dendritiques et d'une régénération du tissu hippocampique. Cela confirme que la récupération cognitive reflète une restauration synaptique sous-jacente plutôt qu'un effet symptomatique transitoire. De plus, nos résultats s'alignent sur ceux de **Yeoli et al. (2025)**, ayant rapporté qu'un extrait de mûrier réduit le temps d'échappement tout en diminuant la charge amyloïde hippocampique, validant l'hypothèse selon laquelle l'amélioration comportementale s'adosse systématiquement à une réparation structurelle et moléculaire de l'hippocampe.

L'examen histologique du cerveau démontre des résultats variés selon les groupes analysés, tant dans le cas de l'hippocampe que du cortex temporal.

Concernant l'hippocampe, le groupe de contrôle (T) montre une structure laminaire complètement préservée, contenant des neurones pyramidaux clairement distincts avec des noyaux pleins de vésicules de grande taille dans les régions CA1-CA2, ainsi que des cellules granulaires correctement rangées dans le gyrus denté, ne présentant aucune indication de dégénérescence. Ceci correspond à la cyto-architecture physiologique normale décrite précédemment par **Anwar et al. (2021)**.

Par contre, le groupe ALZ montre une détérioration profonde de cette structure, caractérisée par une disparition importante des neurones pyramidaux et granulaires, un amasement conséquent de DNF, la présence de noyaux pycnotiques et une forte activation des cellules gliales, témoignant d'une neurodégénérescence au stade avancé (**Haider et al., 2020, Massand et al., 2026**). L'administration de l'extrait de J. Phoenicea. L déclenche une protection dose-dépendante : la dose faible (ALZ-FD1) améliore partiellement la morphologie neuronale tout en maintenant du DNF dans le cortex entorhinal, alors que la dose forte (ALZ-FD2) rétablit presque entièrement l'architecture hippocampique, élimine le DNF et ajuste la densité cellulaire à un niveau similaire au groupe contrôle, démontrant une efficacité similaire à celle de la rivastigmine (**Anwar et al., 2021 ; El-Kashak et al., 2025**)

Concernant le cortex temporal, le groupe de contrôle (T) montre un parenchyme cortical uniforme et bien structuré, sans aucune lésion observable. Quant au groupe ALZ, il présente un parenchyme totalement désorganisé, avec une forte concentration de DNF et de cellules vacuolées illustrant une intense souffrance cellulaire due au stress oxydatif et à l'excitotoxicité, accompagnée d'une activation astrocytaire marquée (**Haider et al., 2020 ; Gravandi, 2026 ; Frontiers Pharmacology, 2026**). Une fois de plus, l'extrait de J. Phoenicea. L offre une protection graduelle : la faible dose (ALZ-FD1) atténue modérément les lésions corticales, tandis que la dose élevée (ALZ-FD2) rétablit un aspect cortical anormal avec quasi-absence de vacuoles, une restauration architecturale au minimum équivalente, voire supérieure à celle réalisée avec la rivastigmine (**Anwar et al., 2021 ; Noubouwo et al., 2026**)

On attribue cette double récupération hippocampique et corticale à l'action tripartite antioxydante, anti-inflammatoire et anti-tau des composés phytochimiques actifs de J. Phoenicea.L qui sont capables de bloquer simultanément les principaux processus de la neurodégénérescence liée à la maladie d'Alzheimer (**Gravandi, 2026 ; Massand et al., 2026**).

Résultat et discussion (Huile essentielle de *Juniperus phoenicea* L)

VI.1 Test de toxicité

L'évaluation de la toxicité de l'huile essentielle de *Juniperus phoenicea* L., administrée par gavage gastrique à des doses graduelles de 75, 150 et 1000 mg/kg, n'a révélé aucun signe clinique d'intoxication durant la période d'observation de 14 jours. En effet, aucune altération comportementale, perturbation pondérale (perte de poids), crise convulsive ou létalité n'a été enregistrée (**Tab. 4**).

Tableau 4: Test de toxicité d'huile essentielle de *J. phoenicea*.L à 75, 150 et 1000 mg/kg

Huile essentielle de <i>Juniperus phoenicea</i> L.	Perturbation d'activité	Perturbation de réaction	Dénutrition	Convulsion	Létalité
75 mg/kg	-	-	-	-	-
150mg/kg	-	-	-	-	-
1000 mg/kg	-	-	-	-	-

(-) Aucune manifestation apparente

VI.2 Evaluation pondérale et consommation de solution

La **figure 34** présente une progression régulière et homogène du poids chez tous les groupes expérimentaux, allant du jour 0 jusqu'à la cinquième semaine. L'absence de réduction importante de poids chez les rats ayant reçu de l'huile essentielle de *J. phoenicea*.L (ALZ-HED1 et ALZ-HED2) met en évidence l'innocuité des doses injectées (75 et 150 mg/kg) et signale l'absence de toxicité systémique associée à cette thérapie.

En ce qui concerne la consommation d'eau (**figure 35**), la quantité de solution absorbée demeure assez constante et comparable parmi les différents groupes au cours de toute l'expérience. Les petites variations notées ne sont pas pertinentes, ce qui montre que l'administration de l'huile essentielle ne modifie ni l'appétit des animaux, ni leur équilibre hydrique.

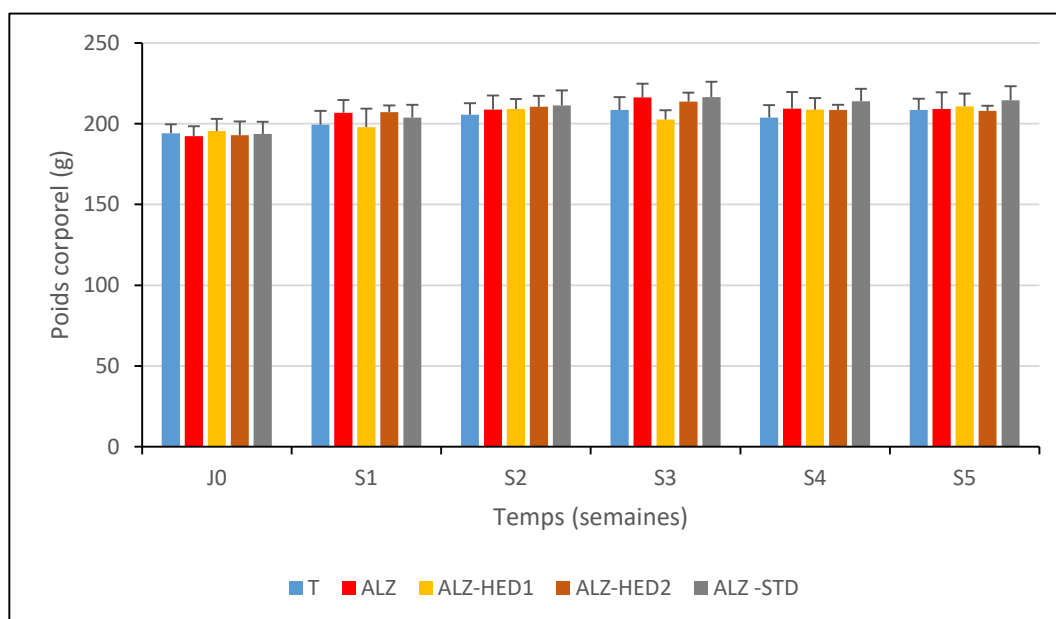


Figure 31: Effet de l'huile essentielle de *J. phoenicea* sur l'évolution pondérale au cours de l'expérimentation.

T : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ- HED1**, **ALZ-HED2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* à 75 et 150 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

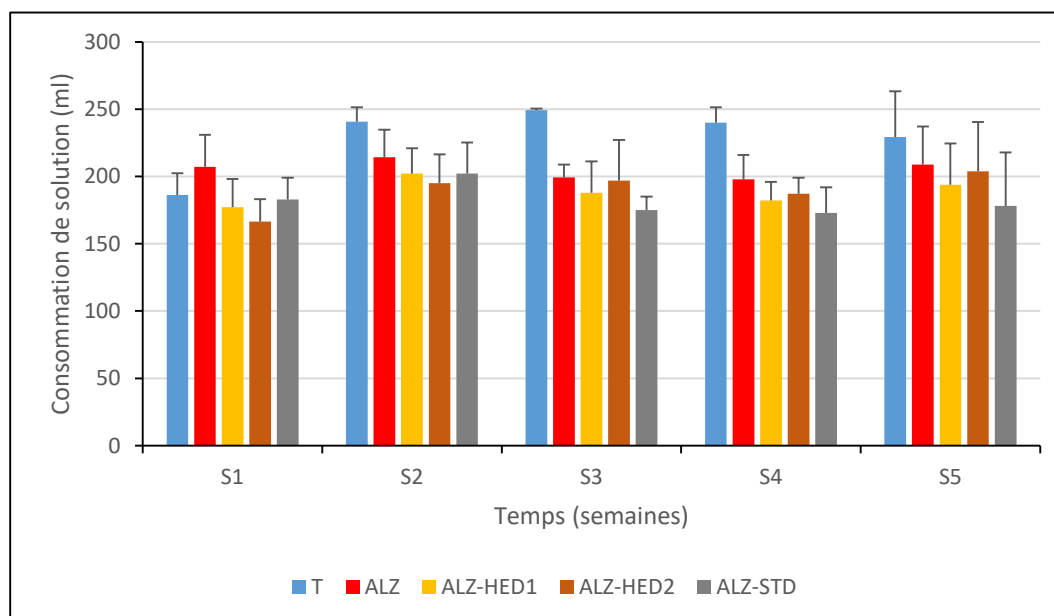


Figure 32: Effet de l'huile essentielle de *J. phoenicea* sur la consommation de solution au cours de l'expérimentation.

T : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ- HED1**, **ALZ-HED2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* à 75 et 150 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été

représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

VI.3 Tests de comportement neurologique

VI.3.1 Activité locomotrice

Les résultats des scores obtenus au cours des quatre phases de l'activité locomotrice ont indiqué une diminution de l'activité chez le groupe modèle Alzheimer non traité (ALZ) comparativement au groupe témoin (T) au fur et à mesure des phases. Une baisse plus marquée et significative a été constatée chez les groupes traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* aux doses 75 et 150 mg/kg (ALZ-HED1 et ALZ-HED2), ainsi que chez le groupe traité par le produit de référence (ALZ-STD), notamment au cours de la 3ème phase et la 4ème phase du test, indiquant une réduction de l'agitation ou de l'hyperactivité par rapport au groupe témoin (Fig. 36).

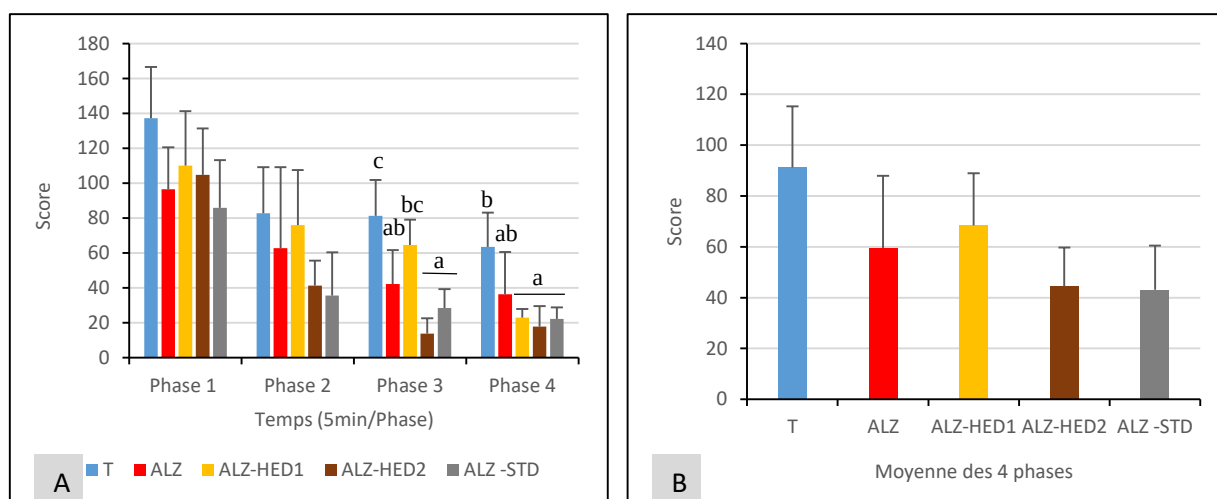


Figure 33: Effet de l'huile essentielle de *J. phoenicea* sur le trouble comportemental (test de l'activité locomotrice)

(A) : la moyenne de chaque phases. (B) : la moyenne des quatre phases. T : groupe témoin. ALZ : groupe modèle Alzheimer non traité. ALZ- HED1, ALZ- HED2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* à 75 et 150 mg/kg respectivement. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

VI.3.2 Activité exploratrice (Test de curiosité)

Lors du test de l'évaluation de l'activité exploratrice par les rats, ces dernières ont manifesté une curiosité faiblement constatée chez le groupe témoin (T) ainsi que chez le groupe modèle Alzheimer non traité (ALZ) à la 2ème phase du test (Fig. 37 A). Cependant, au cours de cette même phase (Phase 2), une conservation importante du comportement d'exploration et de la curiosité a été significativement constatée chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* à la dose de 150 mg/kg (ALZ-HED2) et chez le groupe traité avec la Rivastigmine à 1,5 mg/kg (ALZ-STD) (Fig. 37 A). À la dernière phase de l'épreuve, une

baisse générale de l'activité de découverte a été enregistrée chez l'ensemble des lots, bien que les scores des groupes traités (ALZ-HED2) et (ALZ-STD) restent légèrement supérieurs aux autres groupes, ce qui est corroboré par la moyenne des trois phases (**Fig. 37 B**)

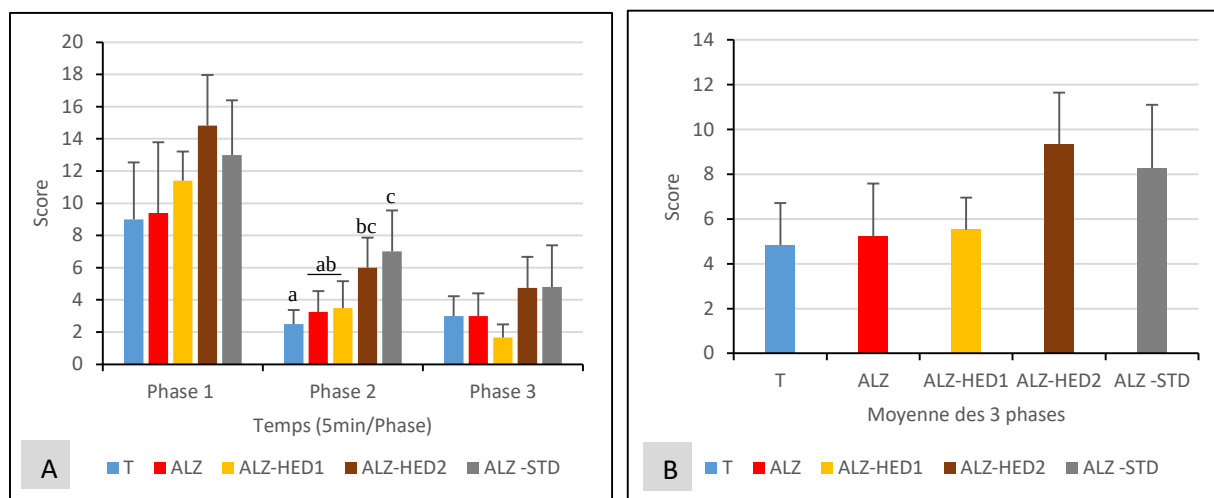


Figure 34: Effet de l'huile essentielle de *J. phoenicea* sur le trouble comportemental (test de curiosité)

(A) : la moyenne de chaque phases. (B) : la moyenne des quatre phases. **T** : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ- HED1**, **ALZ-HED2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* à 75 et 150 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

VI.3.3 Tests de l'anxiété

VI.3.3.1 Double compartiment noir et blanc

Le groupe modèle Alzheimer non traité (ALZ) a manifesté une diminution significative du temps passé dans le compartiment noir à la 2ème phase de ce test, comparativement au groupe témoin (T). Par ailleurs, une augmentation hautement significative de temps passé dans le compartiment obscur a été observée chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* aux deux doses étudiées (ALZ-HED1 et ALZ-HED2) ainsi que le médicament de référence (ALZ-STD) par rapport au groupe pathologique (ALZ) au cours de cette même phase de l'épreuve (**Fig. 38 A**).

Cette restauration significative de la préférence innée pour le compartiment noir est également confirmée par la moyenne des quatre phases (**Fig. 38 B**).

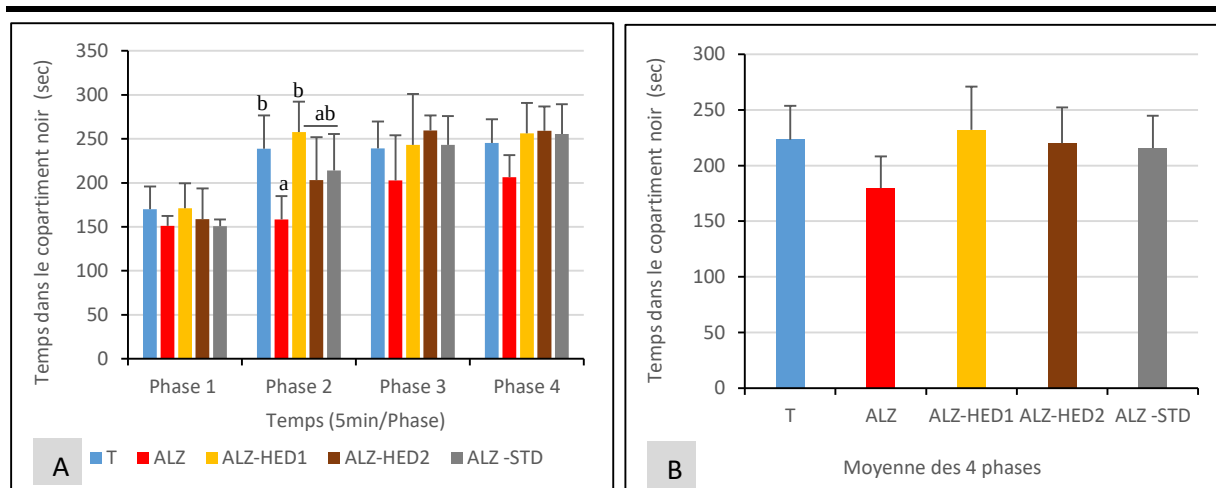


Figure 35: Effet de l'huile essentielle de *J. phoenicea* sur le trouble comportemental (Test de Double compartiment noir et blanc)

(A) : la moyenne de chaque phases. (B) : la moyenne des quatre phases. **T** : groupe témoin. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer non traité. **ALZ-HED1**, **ALZ-HED2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* à 75 et 150 mg/kg respectivement. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

VI.3.3.2 Labyrinthe en croix surélevé

Une conservation significative du temps passé dans les bras protégés a été constatée chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* aux doses de 75 et 150 mg/kg (ALZ-HED1 et ALZ-HED2), ainsi que chez le groupe traité avec la Rivastigmine (ALZ-STD), montrant des valeurs hautement significatives ($p \leq 0,05$) notamment lors de la deuxième phase du test par rapport au groupe pathologique (ALZ) (**Fig. 39 A**). Cette tendance et ce profil comportemental se confirment également à travers la moyenne des quatre phases (**Fig. 39 B**), où les lots traités affichent des scores de séjour supérieurs à ceux du groupe ALZ

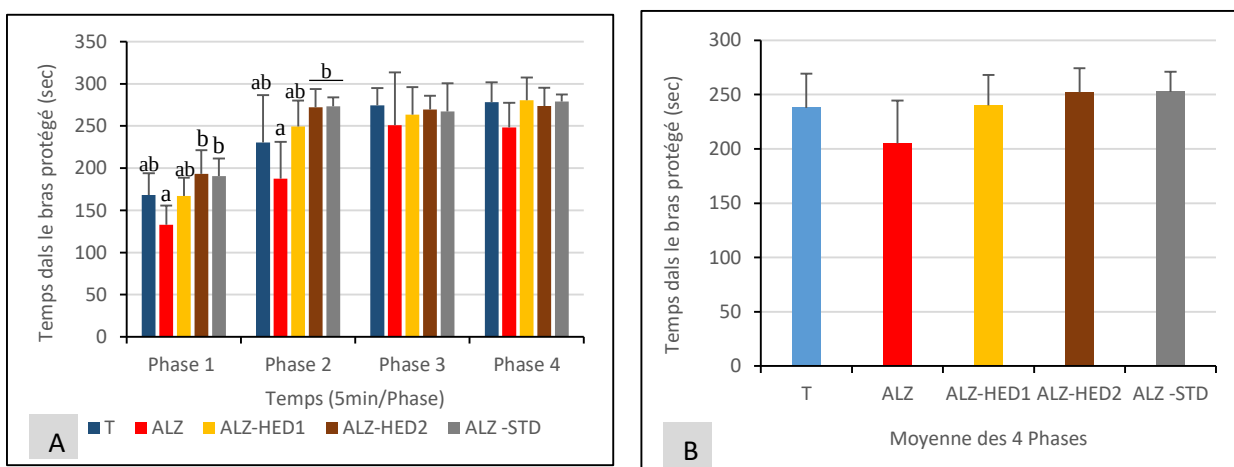


Figure 36: Effet de l'huile essentielle de *J. phoenicea* sur le trouble comportemental (Test du Labyrinthe en croix surélevé)

(A) : la moyenne de chaque phases. (B) : la moyenne des quatre phases. T : groupe témoin. ALZ : groupe modèle Alzheimer non traité. ALZ- HED1, ALZ-HED2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de J. phoenicea à 75 et 150 mg/kg respectivement. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

VI.4 Tests neurologiques de la mémoire

VI.4.1 Le labyrinthe radiaire à huit bras

V.4.1.1 Mémoire spatiale de travail (MST)

Une amélioration ou une conservation significative des scores de mémoire a été constatée chez le groupe modèle Alzheimer traité avec l'huile essentielle de J. phoenicea aux doses de 150 mg/kg (ALZ-HED2), montrant des scores réduits notamment lors du 3^{ème} et 4^{ème} jour du test par rapport au groupe pathologique (ALZ) (**Fig. 40 A**). Cette tendance et ce profil comportemental se confirment lors de l'évaluation de la mémoire au cours du 5^{ème} jour du test (**Fig. 40 B**), où le groupe pathologique non traité (ALZ) affiche un score significativement supérieur à celui du groupe témoin (T), tandis que les groupes traités (ALZ-HED1, ALZ-HED2) manifestent une réduction significative de ce score, rejoignant ainsi le profil du groupe témoin.

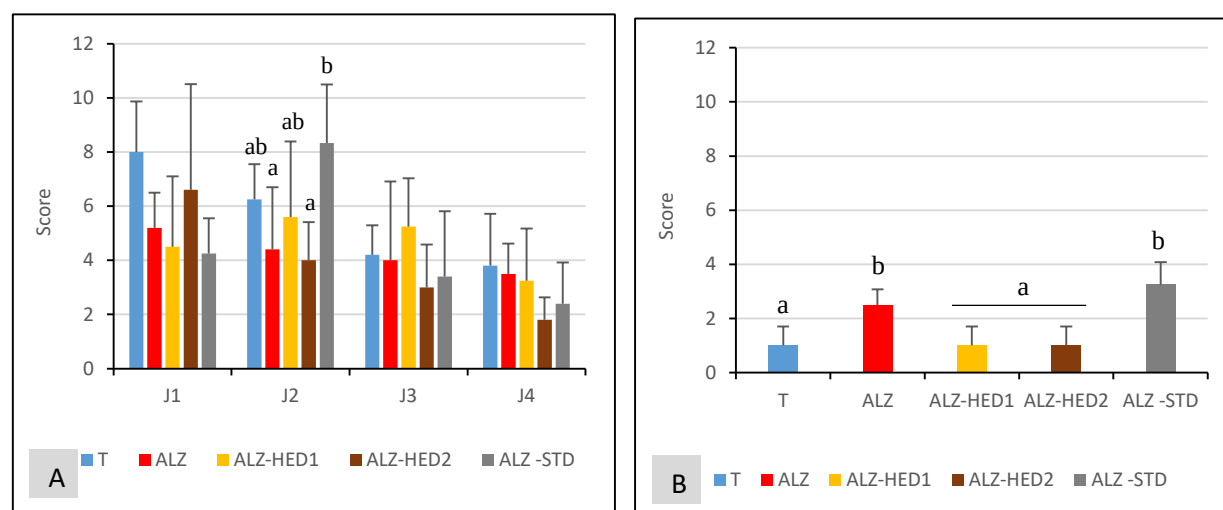


Figure 37: Effet de l'huile essentielle de J. phoenicea sur la mémoire (MST : Mémoire spatiale de travail).

(A) : au cours des quatre jours d'apprentissage. (B) : au cours du 5^{ème} jour du test. T : groupe témoin. ALZ : groupe modèle Alzheimer non traité. ALZ- HED1, ALZ-HED2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de J. phoenicea à 75 et 150 mg/kg respectivement. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

VI.4.1.2 Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Lors de cette épreuve et au cours des deux premiers jours d'apprentissage (J1 et J2), une augmentation hautement significative ($p \leq 0,05$) du temps passé a été constatée chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* aux doses de 75 et 150 mg/kg (ALZ-HED1 et ALZ-HED2) ainsi que chez le groupe traité avec la Rivastigmine (ALZ-STD) par rapport au groupe pathologique (ALZ) (**Fig. 41 A**). Ce profil de correction et de mémorisation se traduit également au cours du 5ème jour du test (**Fig. 41 B**), où les lots traités affichent des valeurs de temps supérieures et restaurées par rapport à celles du groupe modèle Alzheimer (ALZ)

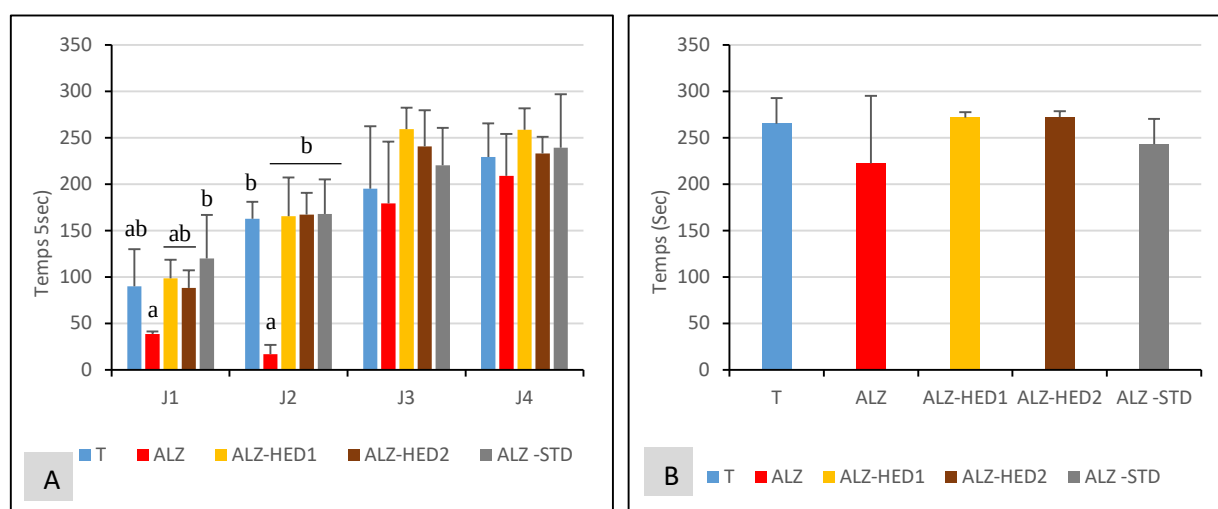


Figure 38: Effet de l'huile essentielle de *J. phoenicea* sur la mémoire (MSR : Mémoire spatiale de référence conditionnée).

(A) : au cours des quatre jours d'apprentissage. (B) : au cours du 5ème jour du test. T : groupe témoin. ALZ : groupe modèle Alzheimer non traité. ALZ-HED1, ALZ-HED2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* à 75 et 150 mg/kg respectivement. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe ($n=5$). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

VI.4.1.3 Distinction de position

Au cours des quatre jours d'apprentissage (**Fig. 42 A**), une augmentation significative du score a été enregistrée au deuxième jour (J2) chez le groupe modèle Alzheimer traité avec la forte dose de l'huile essentielle de *J. phoenicea* (ALZ-HED2) comparativement au groupe témoin (T).

Par ailleurs, au cours du 5ème jour du test (**Fig. 42 B**), le groupe modèle Alzheimer non traité (ALZ) a manifesté une augmentation significative ($p \leq 0,05$) des scores comparativement aux autres groupes d'expérimentation. En revanche, une diminution hautement significative de ces scores a été constatée chez les groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J.*

phoenicea aux doses de 75 et 150 mg/kg (ALZ-HED1 et ALZ-HED2), enregistrant une baisse particulièrement marquée et optimale pour la forte dose (ALZ-HED2) (**Fig. 42 B**). De même, le groupe traité avec la Rivastigmine (ALZ-STD) a montré une tendance à la réduction des scores par rapport au groupe pathologique (ALZ)

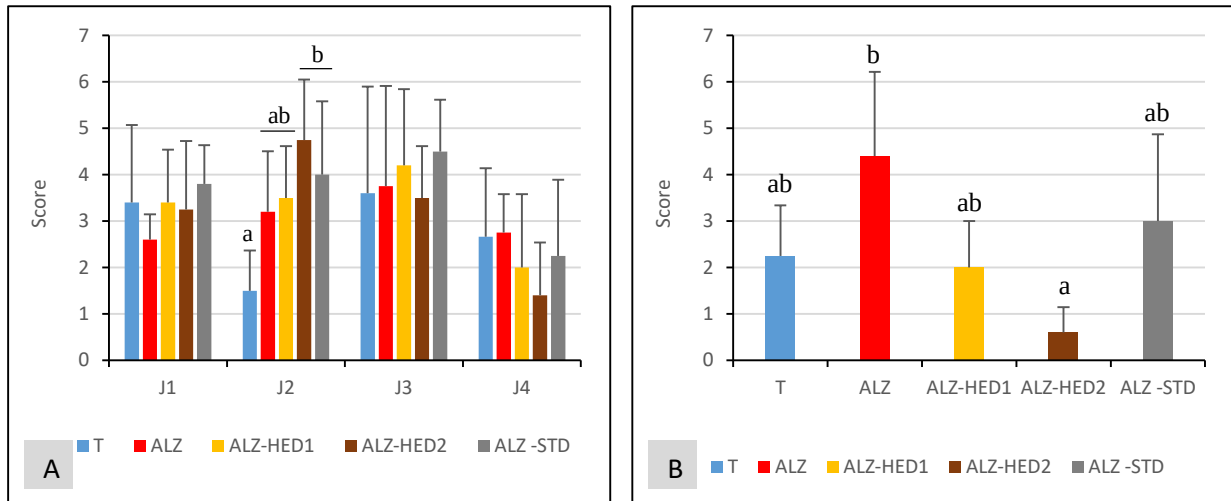


Figure 39: Effet de l'huile essentielle de *J. phoenicea* sur la mémoire (Distinction de position).

(A) : au cours des quatre jours d'apprentissage. (B) : au cours du 5^{ème} jour du test. T : groupe témoin. ALZ : groupe modèle Alzheimer non traité. ALZ- HED1, ALZ- HED2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* à 75 et 150 mg/kg respectivement. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec la Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

VI.4.2 Piscine de Morris

VI.4.2.1 Mémoire spatiale de travail (MST)

Concernant la phase d'apprentissage étalée sur quatre jours (**Fig. 43 A**), une diminution significative ($p \leq 0,05$) du temps de latence a été enregistrée au deuxième jour (J2) spécifiquement chez le groupe traité avec la forte dose de l'huile essentielle de *J. phoenicea* (ALZ-HED2) par rapport au groupe ALZ. Quant au test de rétention effectué au 5^{ème} jour (**Fig. 43 B**), le groupe témoin (T) a affiché le temps le plus court et significativement bas. En contrepartie, une augmentation significative ($p \leq 0,05$) du temps mis pour retrouver la plateforme a été notée chez le groupe traité avec la Rivastigmine (ALZ-STD), qui s'est distingué par la valeur la plus élevée comparativement au témoin. Les groupes pathologique (ALZ) et traités avec l'huile essentielle (ALZ-HED1 et ALZ-HED2) ont présenté des valeurs intermédiaires sans différence significative marquée entre eux (**Fig. 43 B**).

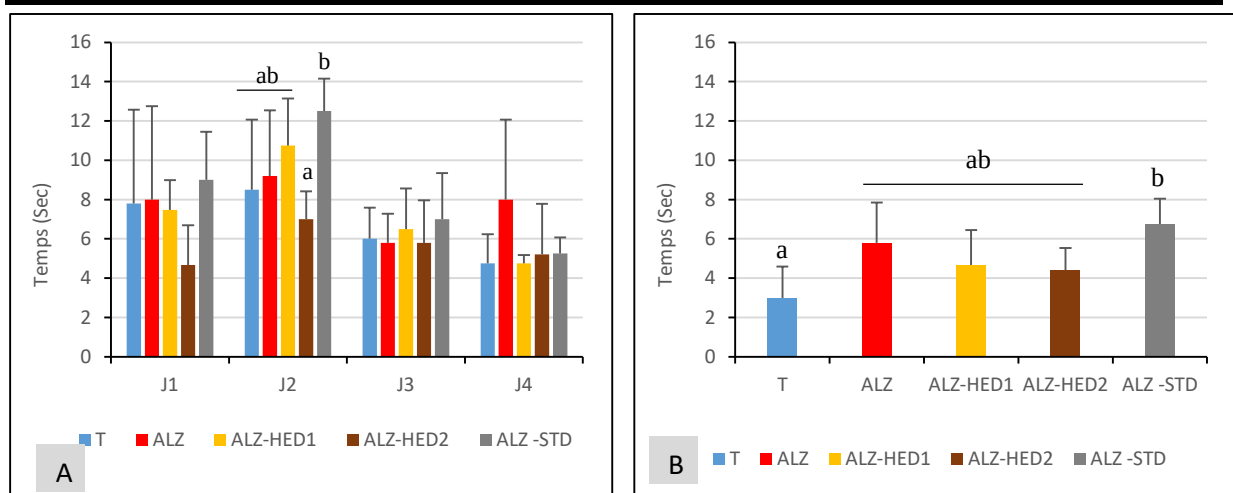


Figure 40: Effet de l'huile essentielle de *J. phoenicea* sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de travail (MST)).

(A) : au cours des quatre jours d'apprentissage. (B) : au cours du 5^{ème} jour du test. T : groupe témoin. ALZ : groupe modèle Alzheimer non traité. ALZ-HED1, ALZ-HED2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* à 75 et 150 mg/kg respectivement. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

VI.4.2.2 Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Concernant la phase d'apprentissage (**Fig. 44 A**), le groupe traité avec la forte dose de l'huile essentielle de *J. phoenicea* (ALZ-HED2) a manifesté une diminution du temps mis pour retrouver la plateforme comparativement au groupe modèle Alzheimer (ALZ). Pour ce qui est du test au 5^{ème} jour (**Fig. 44 B**), une réduction très significative ($p \leq 0,05$) du temps de latence d'échappement a été constatée chez les groupes traités avec l'huile essentielle aux deux doses (ALZ-HED1 et ALZ-HED2) ainsi que chez le groupe de référence (STD), ces derniers ont affiché des performances de mémorisation comparables à celles du groupe témoin.

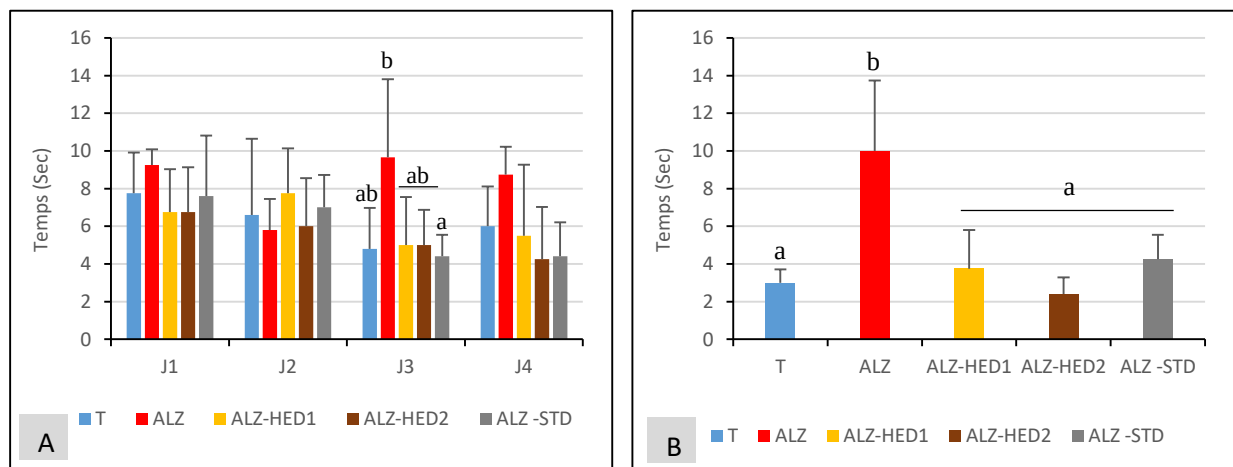


Figure 41: Effet de l'huile essentielle de *J. phoenicea* sur la mémoire (Piscine de Morris : Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)).

(A) : au cours des quatre jours d'apprentissage. (B) : au cours du 5^{ème} jour du test. T : groupe témoin. ALZ : groupe modèle Alzheimer non traité. ALZ- HED1, ALZ-HED2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. phoenicea* à 75 et 150 mg/kg respectivement. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. Les valeurs ont été représentées par les moyennes $\pm$ SD pour chaque groupe (n=5). La significativité a été définie pour toute valeur de $p \leq 0,05$.

VI.5 L'histologie du cerveau

Les caractéristiques histologiques des groupes témoins (T), modèles Alzheimer non traités (ALZ) et traités par le traitement de référence (ALZ-STD) ayant déjà été détaillées précédemment (voir section précédente sur l'extrait de feuilles), nous nous concentrerons ici sur l'évaluation des effets de l'huile essentielle de *J. phoenicea* au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral (**Figure46**).

L'examen au microscope des coupes de l'hippocampe (**Figure 45**) confirme que l'administration de l'huile essentielle apporte une protection neuroprotectrice visible et dépendante de la dose. Au niveau du lot traité à faible dose (HED1), les altérations structurelles typiques du groupe ALZ persistent en partie, se traduisant par une destruction de l'architecture tissulaire, une réduction des cellules pyramidales ainsi qu'une activation des astrocytes et des cellules gliales. En revanche, l'administration de la forte dose (HED2) se révèle particulièrement efficace : le tissu hippocampique y retrouve un aspect normal, caractérisé par une préservation remarquable et une nette augmentation du nombre de neurones, tendant vers l'aspect physiologique du groupe témoin (T).

Ces observations sont parfaitement corrélées avec l'analyse du cortex cérébral temporal (**Figure 46**). Alors que le groupe ALZ présente une désorganisation corticale sévère (décrite précédemment), l'huile essentielle permet de maintenir l'intégrité de cette structure. En effet, le groupe ALZ-HED1 montre déjà une restructuration efficace à ce niveau avec un cortex d'aspect normal. C'est toutefois le groupe ALZ-HED2 qui affiche la récupération la plus homogène et la plus performante, avec une restauration complète de l'architecture cérébrale (cortex et hippocampe), montrant des résultats comparables, voire supérieurs, à ceux obtenus avec la : entorhinal (B) : CA1-CA2 (C) : gyrus CA4 .T : groupe témoin. ALZ : groupe modèle Alzheimer non traité. ALZ- HED1, ALZ-HED2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'huile essentielle de *J. Phoenicea* à 75 et 150 mg/kg respectivement. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ENF : enchevêtrements neurofibrillaires. NP : Noyaux pycnotique, GA : gliale active

VI.6 Discussion

La présente étude a été menée afin d'évaluer le potentiel neuroprotecteur de l'huile essentielle de *Juniperus phoenicea* L. (HED) dans un modèle animal de la maladie d'Alzheimer induit par le chlorure d'aluminium (AlCl₃). Ce modèle physiopathologique mime étroitement les altérations comportementales, cognitives et histologiques observées chez les rats, notamment le stress oxydatif, la neurodégénérescence de l'hippocampe et du cortex, ainsi que les déficits de mémoire.

L'évaluation de la sécurité biologique est une étape préalable indispensable à la validation d'extraits naturels à visée thérapeutique. L'administration aiguë par gavage gastrique de l'huile essentielle de *J. phoenicea* à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg n'a provoqué ni mortalité, ni signe visible de toxicité systémique (convulsions, dénutrition, perturbations de l'activité) durant les 14 jours d'observation. Cette absence de manifestations cliniques suggère une innocuité élevée de cet extrait à court terme. Ces résultats corroborent avec ceux de **Schœlcher et Leuschner (1997)** sur *Juniperus communis* et de **Belmimoun et al. (2024)** sur *J. oxycedrus*, qui ont tous deux confirmé l'absence de toxicité systémique des huiles essentielles du genre *Juniperus* à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg chez le rat, qui ont établi une tolérance métabolique stable lors d'une administration chronique par gavage.

Ces observations sont corroborées à moyen terme par le suivi pondéral et métabolique des animaux pendant les cinq semaines d'expérimentation. La progression régulière et homogène du poids corporel chez l'ensemble des groupes, associée à une consommation hydrique constante, démontre que l'administration chronique à des doses pharmacologiques (75 et 150 mg/kg) ne perturbe ni l'équilibre homéostatique des rats, ni leur métabolisme de base, confirmant ainsi la tolérance systémique de l'huile essentielle. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Boukhris et al. (2012)** sur l'huile essentielle de *Pelargonium graveolens* chez le rat, et de **Batubara et al. (2015)** sur l'huile essentielle de *Cymbopogon densiflorus*. Ils indiquent que les substances ne sont pas toxiques et que les reins fonctionnent bien.

La maladie d'Alzheimer s'accompagne souvent de symptômes neuropsychiatriques, comme l'anxiété, l'agitation ou, à l'inverse, l'apathie. Les résultats des tests de comportement neurologique révèlent des altérations marquées chez les rats du groupe pathologique non traité (ALZ).

Dans le test d'activité locomotrice, le groupe ALZ manifeste une baisse d'activité au fil des phases, tandis que les groupes ALZ-HED1 et ALZ-HED2 affichent, de manière similaire au médicament de référence (la rivastigmine), une réduction encore plus significative de la motricité lors des phases avancées. L'administration d'HED (notamment via l'action de l' α -

pinène et du limonène) permet d'atténuer l'agitation et l'hyperactivité émotionnelle induites par la neurotoxicité de l'aluminium. Dans les tests locomoteurs, les groupes traités affichent une normalisation de leur activité similaire au groupe de référence (ALZ-STD). Ce mécanisme protecteur s'expliquerait par une inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) et une réduction du stress oxydatif, restaurant ainsi le tonus cholinergique et l'équilibre des circuits moteurs cérébraux. Ces résultats sont validés par la littérature scientifique (**Douichen, 2016 ; Auti et Kulkarni, 2019**).

Le test de curiosité a révélé une réduction marquée du comportement exploratoire chez le groupe ALZ, traduisant un état d'apathie caractéristique de la neurodégénérescence induite. À l'inverse, une conservation significative de l'exploration a été observée dans le groupe traité à forte dose (ALZ-HED2), affichant des scores comparables à ceux du groupe de référence ALZ-STD. Ces résultats corroborent les conclusions de **Zerrouki et al. (2017)**, qui ont démontré que l'intoxication aluminique altère les systèmes dopaminergique et cholinergique, perturbant ainsi les conduites exploratoires. Ils s'alignent également sur les travaux de **Postu et al. (2022)** relatifs à l'huile essentielle de *Pinus halepensis*, ayant mis en évidence une restauration de l'exploration dans un modèle de neurotoxicité induit par le peptide A β (1-42). Sur le plan neurobiologique, nous suggérons que l'effet pro-exploratoire de l'HED à forte dose repose sur une modulation du système dopaminergique mésolimbique, dont la dysfonction par l'aluminium sous-tend l'apathie observée. En raison de leur nature lipophile, les composés terpéniques de *Juniperus phoenicea* traverseraient la barrière hémato-encéphalique pour rétablir la signalisation dopaminergique au niveau du striatum ventral, restaurant ainsi la motivation et la dynamique exploratoires.

Le test de la double chambre noir/blanc a révélé que l'intoxication chronique à l'aluminium induit une désinhibition comportementale chez le groupe ALZ, marquée par la perte de leur préférence innée pour l'obscurité. En revanche, le traitement par l'HED permet une restauration hautement significative de cette réponse défensive naturelle, atteignant des performances comparables à celles du groupe de référence ALZ-STD. Ce rétablissement comportemental, soutenu par les données de la littérature (**Hritcu et al, 2016 ; Postu et al, 2022; Tag et al, 2022**), s'expliquerait sur le plan mécanistique par une réduction du stress oxydatif hippocampique, une restauration du tonus cholinergique, ainsi qu'une modulation potentielle des systèmes GABAergique et sérotoninergique par les composés volatils de la plante.

Les résultats obtenus dans le labyrinthe en croix surélevé révèlent une réduction drastique du temps passé dans les bras protégés chez le lot ALZ. Ce profil traduit une désinhibition comportementale anormale et une profonde altération des réponses adaptatives à l'anxiété

induites par l'aluminium. En revanche, l'administration de l'huile essentielle de *J. phoenicea*, en particulier à la dose de 150 mg/kg, restaure de manière hautement significative un comportement normal, caractérisé par une augmentation du temps de séjour dans les zones sécurisées, rejoignant ainsi les performances du groupe de référence traité par la Rivastigmine (ALZ-STD). En accord avec les travaux de **Cioanca et al. (2014)**, ces effets anxiolytiques et régulateurs suggèrent que les monoterpènes volatils de la plante possèdent la capacité de moduler les systèmes de neurotransmission GABAergique et sérotoninergique impliqués dans la gestion du stress. Sur le plan biochimique, ce rétablissement comportemental est étroitement lié à l'atténuation du stress oxydatif au niveau hippocampique, objectivée par la restauration des défenses antioxydantes, notamment l'augmentation du glutathion réduit et la régulation de l'activité de la catalase.

Le déficit de la mémoire spatiale de travail (MST) et de référence conditionnée (MSR) est l'une des manifestations cardinales de la pathologie d'Alzheimer, liée à l'atteinte précoce des structures hippocampiques. Dans notre étude, les capacités cognitives ont été explorées de manière approfondie à l'aide de deux dispositifs complémentaires : le labyrinthe radiaire à huit bras et distinction de position et la piscine de Morris.

Le test du labyrinthe radiaire a révélé un déficit de la mémoire spatiale de travail chez le groupe ALZ, caractérisé par un taux élevé d'erreurs de répétition durant les premiers jours d'apprentissage. Le traitement à l'HED a permis de corriger significativement ce déficit dès le deuxième jour, les performances des patients rejoignant celles des témoins au cinquième jour. Ces résultats, en parfaite adéquation avec la littérature sur les Cupressacée (**Cioanca et al, 2014 ; Sadiki et al, 2018**), **Al-Tawarah et al. (2023)** ont démontré que les huiles essentielles de *Rosmarinus officinalis* et *Mentha piperita* réduisent significativement ($p < 0,05$) les erreurs de mémoire de travail dans le labyrinthe radiaire dans un modèle rat d'Alzheimer induit par la scopolamine, via inhibition de l'AChE — profil strictement identique à celui observé dans notre groupe ALZ-HED2 s'expliqueraient sur le plan neurobiologique par l'action inhibitrice de l' α -pinène et du limonène sur l'AChE. Ce mécanisme restaure le tonus cholinergique au niveau de l'hippocampe dorsal, rétablissant ainsi la capacité de mise à jour de la mémoire à court terme et la discrimination spatiale.

L'évaluation de la mémoire de référence spatiale (MSR) a révélé un effondrement du temps de rétention chez le groupe ALZ durant les jours J1 et J2, traduisant un net déficit d'apprentissage des règles fixes et de la discrimination spatiale dans le labyrinthe. À l'inverse, les groupes ALZ-HED1 et ALZ-HED2 ont présenté une augmentation hautement significative du temps passé dans les zones cibles dès J1-J2, confirmant une cinétique d'apprentissage restaurée au 5ème

jour. Ces résultats s'accordent avec les travaux de **Postu et al. (2020)**, qui ont montré que l'huile essentielle d'*Origanum majorana* réduit drastiquement les erreurs de mémoire de référence dans le labyrinthe radiaire sur un modèle A β (1-42) ($p < 0,0001$). Cette dynamique est soutenue par **Al-Tawarah et al. (2023)**, qui attribuent l'effet restaurateur sur la discrimination et la mémoire spatiales aux huiles riches en monoterpènes, et par la revue systématique de **Ma et al. (2023)**, confirmant que l'inhibition de l'AChE hippocampique par les terpènes volatils est le mécanisme central de cette amélioration. En guise d'hypothèse, la restauration de la MSR par l'HED impliquerait une neuroprotection à long terme des circuits entorhinal-hippocampiques responsables de l'encodage et de la consolidation stables ; la réduction de la peroxydation lipidique membranaire et de l'hyperphosphorylation de la protéine Tau par les composés antioxydants de *J. phoenicea* préserverait ainsi l'intégrité synaptique indispensable à la discrimination spatiale, expliquant l'effet dose-dépendant supérieur de la forte dose (ALZ-HED2).

Les résultats du test de distinction de position ont révélé une augmentation significative du nombre d'erreurs chez le groupe ALZ au cinquième jour, indiquant une incapacité à mémoriser l'emplacement fixe des bras appâtés. Ce profil témoigne d'un déficit profond de la mémoire spatiale à long terme induit par l'aluminium. À l'inverse, une réduction hautement significative de ces erreurs a été observée chez les animaux des groupes traités (ALZ-HED1 et ALZ-HED2), l'effet optimal étant atteint avec la dose la plus élevée (ALZ-HED2). De manière intéressante, le groupe de référence ALZ-STD a montré une tendance à la réduction, sans toutefois atteindre le seuil de significativité d'ALZ-HED2. Ces observations concorde avec les travaux de **Tembhurne et al. (2025)**, qui ont rapporté une amélioration hautement significative des entrées dans les bras appâtés chez le rat après un traitement antioxydant au sélénium dans un modèle d'intoxication à l'AlCl₃, corrélant la restauration de la discrimination spatiale à la baisse du stress oxydatif cérébral. Elles concordent également avec les données de **Fajobi et al. (2024)**, qui ont démontré qu'un extrait végétal (AEPDLF) restaure de manière dose-dépendante l'accès aux bras appâtés tout en réduisant les entrées erronées, un profil comportemental strictement identique à celui de notre groupe ALZ-HED2. Il est remarquable que, dans notre étude, la forte dose d'HED se soit révélée plus efficace que la rivastigmine (ALZ-STD) pour ce test spécifique. Ce résultat suggère que les composés actifs de *J. phoenicea* exercent une action complémentaire sur la consolidation mnésique à long terme, au-delà de l'inhibition de l'AChE partagée avec la molécule de référence.

L'évaluation dans la piscine de Morris révèle que le traitement à forte dose par l'HED (150 mg/kg) permet d'améliorer nettement plus rapidement les performances mnésiques que la rivastigmine, comme en témoigne une réduction significative du temps de latence dès le deuxième jour d'apprentissage. Cette cinétique rapide et la supériorité de l'HED lors du test de rétention à J5 concordent avec les observations **d'Abdelkader et al. (2022)** et de **Xing et al. (2018)**, qui identifient la récupération précoce à J2 comme le marqueur le plus fiable d'une neuroprotection efficace, ainsi qu'avec les conclusions de **Giménez-Llort et al. (2021)** sur l'avantage des approches multimodales par rapport aux inhibiteurs de l'AChE seuls. De plus, contrairement au profil d'action progressif décrit par **Win et al. (2021)**, l'action précoce de l'HED s'expliquerait par la forte lipophilie et la volatilité des composés terpéniques de *J. phoenicea*. Sur le plan neurobiologique, cette efficacité repose sur une action pharmacologique complémentaire combinant une inhibition immédiate de l'acétylcholinestérase synaptique et une protection antioxydante directe des membranes neuronales de l'hippocampe. La rivastigmine seule n'a pas ce spectre d'action multimodal.

L'analyse de la MSR par la piscine de Morris apporte la validation la plus robuste de l'effet neuroprotecteur de l'HED, le groupe traité à forte dose (ALZ-HED2) contrecarrant l'échec de navigation spatiale du groupe ALZ dès le troisième jour d'apprentissage (J3), pour rejoindre, au test de rétention (J5), des performances superposables à celles du groupe témoin sain. Cette restauration fonctionnelle des circuits hippocampiques CA1 est pleinement en accord avec les travaux de **Zhang et al. (2022)**, **Waad et al. (2023)**, **Auti et Kulkarni (2019)** et **Win et al. (2021)**, qui établissent un lien entre la réduction du temps de latence dans des modèles $AlCl_3$ et la régulation de l' $A\beta_{1-42}$, de la p-Tau, de l'activité AChE et du stress oxydatif. De plus, contrairement à l'étude de **Zhang et al. (2022)**, où l'effet n'était complet qu'à la dose maximale, l'HED se distingue par une efficacité notable dès la faible dose de 75 mg/kg, grâce à un profil dose-réponse favorable, expliqué par sa lipophilie et la volatilité de ses monoterpènes, qui lui permettent de traverser rapidement la barrière hémato-encéphalique. Sur le plan mécanistique, ce rétablissement structuro-fonctionnel intégré reposerait sur une triple action complémentaire : l'inhibition de l'AChE, la préservation des circuits entorhinal-hippocampiques par rapport à la peroxydation lipidique et à l'hyperphosphorylation de Tau, ainsi que la modulation potentielle de la neuroinflammation par l'intermédiaire de la voie NF- κ B grâce à ses composés phénoliques.

Les analyses comportementales et cognitives trouvent leur explication moléculaire et structurale directe au sein de l'étude histologique du cortex cérébral (lobe temporal) et de l'hippocampe (zones entorhinale, CA1-CA2 et gyrus CA4).

L'examen microscopique de l'hippocampe par coloration H&E a révélé chez le groupe du modèle Alzheimer (Alz-C) des anomalies histopathologies marquées provoquées certainement par l'exposition à l'Aluminium combiné au D-gal. Ces altérations ont été caractérisées notamment par des cellules pycnotiques, des enchevêtrements neurofibrillaires et des dégénérescences granulovacuolaire. En revanche, l'histoarchitecture de la section cérébrale a été intacte chez le groupe témoin(T). Ces résultats ont été en corrélation avec ceux rapporté par de nombreuses études (**Singhn, 2018 ; Walton, 2012; Zerrouki et al, 2021**)

L'examen microscopique des tissus du groupe ALZ a confirmé la sévérité du modèle neurotoxique induit par l'aluminium. L'accumulation d'aluminium est connue pour catalyser le stress oxydatif, induire la peroxydation lipidique des membranes neuronales et favoriser l'hyperphosphorylation de la protéine Tau, menant à la formation de ces ENF et à la mort cellulaire. L'administration thérapeutique de l'huile essentielle de *J. phoenicea* exerce un effet protecteur remarquable et dose-dépendant sur cette histoarchitecture. Si la faible dose (75 mg/kg) atténue modérément les altérations, la forte dose (150 mg/kg, groupe ALZ-HED2) offre une neuroprotection majeure et quasi-totale. Chez ces animaux, la morphologie neuronale et l'organisation tissulaire de l'hippocampe et du cortex sont préservées de façon subnormale, montrant une réduction drastique, voire une disparition, des noyaux pycnotiques et des ENF. Ces résultats structuraux sont corrélés de manière étroite avec les performances optimales observées chez ces mêmes rats lors des tests de mémoire et de comportement. Cet effet neuroprotecteur dose-dépendant de l'huile essentielle de *J. phoenicea* est en accord avec les travaux **d'Anwar et al. (2021)** sur *Harrisonia abyssinica*, **d'El-Kashak et al. (2025)** sur *Ipomoea carnea*, et de **Khalil et al. (2020)** sur l'huile de coco vierge, qui rapporte tous une restauration subnormale de l'histoarchitecture hippocampique et corticale à la forte dose, avec disparition quasi-totale des noyaux pycnotiques et des ENF, corrélée aux meilleures performances cognitives.

Conclusion

Conclusion générale

Cette étude s'est consacrée à l'évaluation *in vivo* du potentiel neuroprotecteur du genévrier phénicien (*Juniperus phoenicea* L.) récolté dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj (Algérie). L'effet thérapeutique de l'extrait hydro-éthanolique de ses feuilles ainsi que de l'huile essentielle de ses fruits a été testé sur un modèle de rats Wistar, chez lesquels une maladie neurodégénérative de type Alzheimer a été induit par l'exposition combinée au chlorure d'aluminium et au D-galactose.

En premier lieu, le test de toxicité aiguë, poussé jusqu'à une dose maximale de 1000 mg/kg, n'a révélé aucun trouble comportemental ni aucune létalité, validant ainsi l'innocuité des extraits étudiés sur une période de suivi de 14 jours.

L'évaluation des fonctions comportementales et cognitives a mis en évidence l'efficacité de l'extrait de feuilles et de l'huile essentielle à atténuer l'hyporactivité induite par la neurotoxicité lors du test de l'activité locomotrice, l'extrait montrant un effet dose-dépendant avec une meilleure régulation à forte dose (ALZ-FD2), tandis que l'huile essentielle offrait un effet calmant global à la forte dose de 200mg/kg comparable à la rivastigmine.

Face à l'apathie, le test de l'activité exploratoire a révélé des dynamiques différentes, où la faible dose d'extrait de feuilles (ALZ-FD2) a stimulé la curiosité alors que la forte dose induisait un effet sédatif, tandis que pour l'huile essentielle, c'est principalement la forte dose (ALZ-HD2) qui a préservé de manière optimale les fonctions attentionnelles.

Les propriétés anxiolytiques des deux substances ont été confirmées par les tests du double compartiment noir/blanc et du labyrinthe en croix surélevé. Dans le double compartiment, les deux traitements ont exercé une puissante action régulatrice en restaurant la préférence innée des animaux pour l'obscurité, se traduisant par une relation dose-effet nette pour l'extrait de feuilles et une efficacité comparable à la rivastigmine pour l'huile essentielle. De même, les résultats du labyrinthe en croix surélevé ont montré que l'extrait de feuilles et l'huile essentielle rétablissent les réponses adaptatives normales face à l'anxiété, permettant aux rongeurs de passer significativement plus de temps dans les bras protégés, avec des performances maximales observées pour les fortes doses.

Sur le plan cognitif et mémoriel, les tests du labyrinthe radiaire et de la piscine de Morris ont validé l'éventuel potentiel thérapeutique des extraits. Au niveau du labyrinthe radiaire, la mémoire spatiale de travail à court terme a été corrigée dès les premiers jours, l'extrait de feuilles affichant sa meilleure performance à forte dose et l'huile essentielle permettant de rejoindre le profil des témoins sains au cinquième jour.

Ce même labyrinthe a révélé une restauration spectaculaire de la mémoire spatiale de référence à long terme grâce à une augmentation du temps de rétention, les fortes doses des deux traitements offrant une récupération maximale et complète au terme de l'apprentissage. De plus, le test de distinction de position a mis en évidence une réduction drastique et dose-dépendante du taux d'erreurs au cinquième

jour pour les deux extraits, confirmant que les fortes doses de feuilles et d'huile essentielle optimisent la récupération de la plasticité cérébrale.

Enfin, l'évaluation dans la piscine de Morris a prouvé que les deux substances réduisent significativement le temps de latence pour localiser la plateforme, la forte dose d'extrait de feuilles (ALZ-FD2) égalant le groupe sain au cinquième jour et en surpassant la rivastigmine, tandis que la forte dose d'huile essentielle (ALZ-HD2) montrait une cinétique rapide attribuée à sa richesse en monoterpènes.

Sur le plan histologique, l'administration concomitante de la forte dose d'extrait foliaire (200 mg/kg) et d'huile essentielle (150 mg/kg) a induit une neuroprotection significative au niveau du tissu cérébral. Cet effet protecteur s'est traduit par le maintien de l'intégrité morphologique des neurones, ainsi qu'une réduction quasi-totale des enchevêtrements neurofibrillaires, des vacuoles et des noyaux pycnotiques. Les résultats histopathologiques obtenus révèlent ainsi une efficacité comparable à celle du traitement de référence, la Rivastigmine.

En somme, *Juniperus phoenicea* L. se positionne comme une source naturelle probable, extrêmement prometteuse de molécules bioactives capables de retarder ou d'inverser le processus neurodégénératif lié à la maladie d'Alzheimer.

Afin d'approfondir ces résultats encourageants et d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques, plusieurs axes de recherche futurs doivent être envisagés. Il conviendra tout d'abord de réaliser une caractérisation phytochimique approfondie en menant un fractionnement bioguidé de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *J. phoenicea* pour isoler et identifier avec précision les molécules spécifiques, responsables de l'activité neuroprotectrice. Par la suite, il sera essentiel d'élucider les mécanismes moléculaires et biochimiques sous-jacents en mesurant précisément le taux d'inhibition *in vivo* de l'enzyme acétylcholinestérase (AChE) au niveau du cortex et de l'hippocampe, tout en quantifiant les marqueurs du stress oxydatif cérébral comme la malondialdéhyde (MDA), la catalase (CAT) et la superoxyde dismutase (SOD).

Enfin, des études de toxicité subchronique et chronique devront être menées pour garantir la sécurité d'un traitement à long terme, parallèlement au développement de formulations galéniques innovantes, telles que des systèmes de vectorisation nanoparticulaires, afin d'optimiser le passage des principes actifs à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et d'accroître leur biodisponibilité.

Liste de référence

Liste de référence

A.P. Porsteinsson, R.S. Isaacson, S. Knox, M.N. Sabbagh, I. Rubino.(2021). Diagnosis of Early Alzheimer's disease: Clinical Practice in 2021. J Prev Alz Dis, 3(8):371-386, <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2021.23>

Abdel-Azim Assi1 , Magda M. Y. Farrag, Dalia M. Badary, Essmat A. H. Allam, Mariam A. Nicola.(2023). Protective effects of curcumin and Ginkgo biloba extract combination on a new model of Alzheimer's disease. Inflammopharmacology 31:1449–1464. doi: 10.1007/s10787-023-01164-6.

Abdul Gafar Victoir Couliadiaty, Saamou Isaac Boni, Raogo Ouedraogo, Benjamin

Abdul Gafar Victoir Couliadiaty, Saamou Isaac Boni, Raogo Ouedraogo, Benjamin Kouliga Koama, et al., (2024);A cute and Chronic Oral Toxicity of Hydroethanolic Extract of *Sclerocarya birrea* (Anacardiaceae) in Wistar Rats Journal of Experimenta PharmacologDOI <https://doi.org/10.2147/JEP.S467920>

Abu-Darwish, M. S, Cabral, C, et Salgueiro, L. (2014) .Juniperus phoenicea from, Medicinal and Aromatic Plants of the World 2, DOI 10.1007/978-94-017-9276-9_13

Ahmed Al-Mustafa, Mohammad Al-Tawarah, Mohammed Sharif Al-Sheraideh and Fatema Attia Al-Zahrany. (2021) Phytochemical analysis, antioxidant and in vitro β -galactosidase inhibition activities of Juniperus Phoenicia and Calicotome villosa methanolic extracts. Al-Mustafa et al. BMC Chemistry .<https://doi.org/10.1186/s13065-021-00781-y>

Akaberi .M, Sahebkar.A, Emami. S.A.(2021) .Turmeric and curcumin: From traditional to modern medicine. In Studies on Biomarkers and New Targets in Aging Research in Iran: Focus on Turmeric and Curcumin; Springer: Cham, Switzerland, pp. 15–39. doi: 10.1007/978-3-030-56153-6_2.

Alexis BRETTEVILLE .(2007). Modélisation et étude des mécanismes moléculaires de la dégénérescence neurofibrillaire : vers la compréhension d'une mort neuronale liée à la dysfonction des protéines Tau,these de doctorat .

Ali Zarei ,Saeed Changizi-Ashtiyani , Soheila Taheri , Nasser Hosseini.(2015). A Brief Overview of the Effects of Melissa officinalis L. Extract on the Function of Various Body Organs; , Zahedan University of Medical Sciences. DOI: 10.17795/zjrms1007

Allison Carles. (2024).Neuroprotection par la Fluoroéthylnormémantine (FENM) dans les modèles murins de la maladie d'Alzheimer : analyse comparée de protocoles d'administration. Neurosciences . Université de Montpellier, thes de doctorah .

Alzheimer's Disease International . (2020). Disponible sur: <https://www.alz.co.uk/>

Amal M. El-Feky and Wael M. Aboulthana (2016) Phytochemical and Biochemical Studies of Sage (*Salvia officinalis* L.). UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences Vol. 4(5), 56-62, DOI:[10.20510/ukjpb/4/i5/118037](https://doi.org/10.20510/ukjpb/4/i5/118037)

Amir Abbas Tahami Monfared, Michael J, Byrnes, Leigh Ann White, Quanwu Zhang. (2022). Alzheimer's disease: Epidemiology and Clinical Progression *Neurol Ther* 11:553–569 <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00338-8>.

Amit Massand, Rajalakshmi Rai, Ashwin Rohan Rai, Teresa Joy (2026) Ficus religiosa leaf extract mitigates the neurofibrillary tangles and Amyloid plaques in aluminium chloride exposed Wistar rat brain ,<https://doi.org/10.1007/s13205-025-04647-1>

André Delacourte , Dominique Campion , Patrick Davous .(2006). LA MALADIE D'ALZHEIMER.

Anna Go'sciniak 1 , Anna Stasiłowicz-Krzemień , Marta Szel , Jakub Pawlak , Izabela Skiera , Hanna Kwiatkowska , et al.(2025) .Preclinical and Clinical Evidence of Neuroactive Effects, Safety of Use and the Search for Improved Bioavailability. *Nutraceuticals*, 17, 1939.<https://doi.org/10.3390/nu17111939>

Anouk Charlot, Alix Lernould, Irène Plus, et Joffrey Zoll (2023) Intérêt du régime cétogène dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. *Biologie Aujourd'hui* 217 (3-4), 253-263. <https://doi.org/10.1051/jbio/2023031>.

Antoine Garnier-Crussard, Pierre Krolak-Salmon. (2022). Des traitements symptomatiques qui ne sont plus remboursés mais qui sont toujours utilisés dans la maladie d'Alzheimer : pourquoi ? Symptomatic treatments that are no longer reimbursed but are still used in Alzheimer's disease: Why?. <https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2022.01.011>

Anwar, H.M.; Georgy, G.S.; Hamad, S.R.; Badr, W.K.; El Raey, M.A.; Abdelfattah, M.A.O.; Wink, M.; Sobeh, M. A.(2021) Leaf Extract of *Harrisonia abyssinica* Ameliorates Neurobehavioral, Histological and Biochemical Changes in the Hippocampus of Rats with Aluminum Chloride-Induced Alzheimer's Disease. *Antioxidants* , 10, 947. <https://doi.org/10.3390/antiox10060947>

Aouadi M , Msaada K , Sebai E , AidiWannes W , Salah AbbassiM etAkkariH.ARAR, A. (2020). Évaluation de la dynamique des niches écologiques Distributionnelles des écosystèmes forestiers du Nord Algérien, Université de M'sila.

Arezo Faridzadeh, Yasaman Salimi, Hamidreza Ghasemirad, Meraj Kargar, Ava Rashtchian, Golnaz Mahmoudvand et al (2022) Neuroprotective Potential of Aromatic Herbs: Rosemary, Sage, and Lavender. *Front. Neurosci.* 16:909833. doi: 10.3389/fnins.2022.909833.

- Arnaud Mary , Loan Vaillant-Beuchot , Frédéric Checler et Mounia Chami .(2021) .** Dysfonction mitochondriale et défaillance de la mitophagie dans la maladie d'Alzheimer . 10, vol. 37, <https://doi.org/10.1051/medsci/2021133>
- Azin Hassanzadeh, Afsaneh Yegdaneh, and Mohammad Rabbani (2023)** Effects of hydroalcoholic, methanolic, and hexane extracts of brown Algae *Sargassum angustifolium* on scopolamine-induced memory Impairment and learning deficit in rodents *Research in Pharmaceutical Sciences*,18(3): 292-302 DOI: 10.4103/1735-5362.371585
- Azin Hassanzadeh, Afsaneh Yegdaneh, and Mohammad Rabbani (2023).** Effects of hydroalcoholic, methanolic, and hexane extracts of brown Algae *Sargassum angustifolium* on scopolamine-induced memory Impairment and learning deficit in rodents *Research in Pharmaceutical Sciences*, 18(3): 292-302 DOI: 10.4103/1735-5362.371585
- Barbalho, S.M. Direito, R. Laurindo, L.F. Marton, L.T. Guiguer, E.L. Goulart, R.d.A. Tofano, R.J. Carvalho, A.C.A. Flato, U.A.P.Capelluppi Tofano, V.A. et al. (2022).**Ginkgo biloba in the Aging Process: A Narrative Review. *Antioxidants* , 11, 525. <https://doi.org/10.3390/antiox11030525>
- Batiha GE-S, Olatunde A, El-Mleeh A, Hetta HF, Al-Rejaie S, Alghamdi S, Zahoor M, Beshbishy AM, Murata T, Zaragoza-Bastida A, Rivero-Perez N. (2020).** Bioactive compounds, pharmacological actions, and pharmacokinetics of wormwood (*Artemisia absinthium*). *Antibiotics (Basel)*, 9: 353; <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060353>
- Belarbi Soreya, Makri Mokrane Samira.(2022).** Facteurs de risque et facteurs protecteurs des démences . *ALGERIAN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES*.VOL. 04 NUM. 01 73-86 DOI : 10.5281/zenodo.6483033
- Bhullar, K.S,Rupasinghe, H.V.(2013)** Polyphenols: Multipotent therapeutic agents in neurodegenerative diseases. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 891748 <https://doi.org/10.1155/2013/891748>
- Biernacka, P.Adamska, I. Felisiak, K. (2023),** The Potential of Ginkgo biloba as a Source of Biologically Active Compounds—A Review of the Recent Literature and Patents. *Molecules* 28, 3993. <https://doi.org/10.3390/molecules28103993>
- Bouchenak O, Yahiaoui K. Laoufi R.Benhabyles N.El Haddad D.Arab K.(2020),**Caractérisation phytochimique et évaluation de l'activité antimicrobienne des huiles essentielles de *Juniperus phoenicea*, *Revue Agriculture*. 11(1) : 51 – 57 ; [http://www:http://revue-agro.univ-setif.dz/](http://www.http://revue-agro.univ-setif.dz/)

Boudjellal A, El hadef el okki et al.,(2022) Impact de l'aluminium sur la santé humaine, Algerian Journal of Nutrition and Food Sciences (AJNFS) – Open Access – ISSN: 2773-4366 Volume 02, Issue 01, 1-16

Boudjellal A, El hadef el okki et al.,(2022) Impact de l'aluminium sur la santé humaine, Algerian Journal of Nutrition and Food Sciences (AJNFS) Open Access – ISSN: 2773-4366 Volume 02, Issue 01, 1-16

Boussouf, L. Bouyahya, A. Et-Touys, A. Dakka, N. Bakri, Y. & Abrini, J. (2013). Sub-chronic toxicity study of essential oil of juniperus phoenicea L. Journal of Materials and Environmental Science, 4(3), 329-333.

Brumo. (2013) Vers une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer Bulletin de l'Académie nationale de médecine 197 (1), 143-156

Brumo. (2013) .Vers une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer Bulletin de l'Académie nationale de médecine 197 (1), 143-156

Brzezińska, A. Bourke, J. Rivera-Hernández, R. Tsolaki, M. Woźniak, J. and Kaźmierski, J. (2020). Depression in dementia or dementia in depression? Systematic review of studies and hypotheses. Curr. Alzheimer Res. 17, 16–28. doi: 10.217 4/1567205017666200217104114

Caudullo, G. de Rigo, D San-Miguel-Ayanz , Houston Durrant , MauriA. (2016).Juniperus phoenicea in Europe: distribution, habitat, usage and threats. Eds European Atlas of Forest Tree Species. Publ. Off. EU, Luxembourg, pp. e012f63.

Chaabna N, Naili O, Ziane N, Bensouici C, Dahamna S, Harzallah D. (2023).In vitro Antioxidant, anti-Alzheimer and Antibacterial Activities of Ethyl acetate and n-Butanol Fractions of Punica granatum Peel from Algeria. Trop J Nat Prod Res . 7(7):3470-3477 <http://www.doi.org/10.26538/tjnpr/v7i7.27>

Chang, C.-W. Shao, E. and Mucke, L. (2021). Tau: Enabler of diverse brain disorders and target of rapidly evolving therapeutic strategies. Science 371, eabb8255. doi:10.1126/science.abb8255.

Cioanca O, Hancianu M, Mihasan M. et al. (2015). Activités anti-acétylcholinestérase et antioxydantes de l'huile de genévrier inhalée sur le stress oxydatif induit par le bêta-amyloïde (1-42) dans l'hippocampe du rat. Neurochem Res 40, 952-960 .<https://doi.org/10.1007/s11064-015-1550-0>

Cioanca O, Hritcu L, Mihasan M, Trifan A, Hancianu M. (2014) "Inhalation of coriander volatile oil increased anxiolytic-depressant-like behaviors and decreased oxidative status in beta-amyloid (1-42) rat model of Alzheimer's disease." *Physiology & Behavior.*;131:68-74. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.04.021

Claire Regost. (2025) Mécanismes de génération d'une forme tronquée de la protéine Tau impliquée dans la maladie d'Alzheimer : rôle de la réponse intégrée au stress. Neurosciences. Université de Lille, <https://theses.hal.science/tel-05565331v1>

Clémence Cavailles.(2022). Effets des troubles du sommeil sur la démence : une approche épidémiologique.Médecine humaine et pathologie. Université de Montpellier, these de doctorat ;

Clément, JP.(2007). Facteurs de risque et facteurs protecteurs des démences. Morphologie, 91,207-220. doi:10.1016/j.morpho.2007.12.002

Dakhil, M. A. El-Barougy, R. F. El-Keblawy, A. et Farahat, E. A(2022) Clay And climatic variability explain the global potential distribution of *Juniperus phoenicea* toward Restoration planning. Scientific Reports09. Scientific Reports 12:13199 |<https://doi.org/10.1038/s41598-022-16046-0>

David S. Geldmacher, MD, FACP, FANA. (2024). Treatment of Alzheimer Disease. American Academy of Neurology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited; 30(6, DEMENTIA):1823–1844. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001503>

Desmier Thomas .(2016). Les antioxydants de nos jours : définition et applications, thèse d'exercice, Limoges, Université de Limoges, (2016). Disponible sur <https://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-47443>

DeTure, M. A. Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. Molecular Neurodegeneration, 14(1), 32 .<https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>.

Di Meo, F. Valentino, A. Petillo, O. Peluso, G. Filosa, S. Crispi, S. (2020), Bioactive polyphenols and neuromodulation: Molecular mechanisms in neurodegeneration. . *J. Mol. Sci.* 21(7), 2564; <https://doi.org/10.3390/ijms21072564>

E. KOSE¹,T. YAMAMOTO¹ , N. TATE² , A. ANDO³ , H. ENOMOTO³ , N. YASUNO.(2023). Adverse drug event profile associated with anti-dementia drugs: analysis of a spontaneous reporting database. Pharmacie 78: 42-46 doi: 10.1691/ph.2023.2584

[Elaine Perry, Melanie-Jayne R. Howes](#) (2010) Medicinal Plants and Dementia Therapy: Herbal Hopes for Brain Aging?. CNS Neuroscience & Therapeutics. Pages 683-698 .DOI: [10.1111/j.1755-5949.2010.00202.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00202.x)

Elsherif KM, Sulaiman MA, Mlitan A. (2024) Chemical Composition and Phytochemical Screening of *Juniperus Phoenicea* L.: Evaluation of Antioxidant Activity, Minerals, and Bioactive Compounds. JOTCSA. 11(2):709-22.DOI: <https://doi.org/10.18596/jotcsa.1330273>

Emilie Dufour. (2013). Inhibiteurs et modèles moléculaires de fibres amyloïdes et tau impliquées dans la maladie d'Alzheimer : conception, synthèse et caractérisation. Sciences agricoles. Université de Grenoble .These de doctort .

Erazi, H. Sansar, W. Ahboucha, S.and Gamrani, H. (2010). Aluminum affects glial system And behavior of rats. C. R. Biologies,

Erazi, H., Sansar, W., Ahboucha, S., and Gamrani, H. (2010). Aluminum affects glial system And behavior of rats. C. R. Biologies,

Ewelina Koziol , Fatma Sezer Senol Deniz b, Laurence Marcourt c, Barbara Budzyńska d, Jean-Luc Wolfender c, Alexander D. Crawford e, Krystyna Skalicka-Woźniak.(2019). High-performance counter-current chromatography isolation and initial neuroactivity characterization of furanocoumarin derivatives from *Peucedanum alsaticum* L (Apiaceae) Phytomedicine 259-264 ,10.1016/j.phymed.2018.10.030 .

F. Tison(2022) « Chapitre 5 : Les fonctions cognitives », in Les maladies neurodégénératives et maladies apparentées en pratique, Elsevier Masson, p. 47-58.Fenouil commun, de la lavande et du genévrier (Doctoral dissertation, ENSA).

Fostinelli S, De Amicis R, Leone A, Giustizieri V, Binetti G, Bertoli S, Battezzati A and Cappa SF (2020) Eating Behavior in Aging and Dementia: The Need for a Comprehensive Assessment. Front. Nutr. 7:604488. doi: 10.3389/fnut.2020.604488

Fuloria S, Mehta J, Chandel A, Sekar M, Rani NNIM, Begum MY, Subramaniyan V, Chidambaram K, Thangavelu L, et al. (2022) A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of Curcuma longa Linn. In Relation to its Major Active Constituent Curcumin. Front. Pharmacol. 13:820806. doi: 10.3389/fphar.2022.820806

Giancarlo Logroscino, Daniele urso, Daniele urso. (2022), Descriptive Epidemiology of Neurodegenerative Diseases: What Are the Critical Questions? *Neuroepidemiology* 56 (5): 309–318.<https://doi.org/10.1159/000525639>

Gillian R. Brown and Christopher Nemes (2008) The exploratory behaviour of rats in the hole-board apparatus: Is Head-dipping a valid measure of neophilia? Sponsored document from Behavioural Processes 78(3):442–448

Haider S, Liaquat L, Ahmad S, Batool Z,Siddiqui RA, Tabassum S, et al.(2020) Naringenin Protects AlCl₃/D-galactose induced neurotoxicity in Ratmodel of AD via attenuation of Acetylcholinesterase levels and inhibition of Oxidative stress. PloS ONE 15(1): e0227631.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227631>

Hamdan AME, Alahdal H, Al-Zubaidy HFS, Abu-Elfotuh K, Reda E, MahranYF, Alghamdi A et al(2026) Unveiling the Neuroprotective effects of pomegranate Extract and/or

physical activity against Aluminum chloride-induced Alzheimer's Disease in rats: modulation of Multitude pathways. *Front. Pharmacol.* 17:1793211. Doi: 10.3389/fphar.2026.1793211

Hanan F. Aly , Eman A. Younis¹ , Alaa A. Gaafar , Shams Gamal Eldin Shams , Kawkab A. Ahmed , Hassan M. Abu Hashish and Zeinab A. Salama.(2022) The Efficacy of Egyptian Clementine oil identified by GC/MS analysis on Alzheimer's disease –induced rats. *Egypt. J. Chem.* Vol. 65, N.3. 465 - 477 .DOI: 10.21608/ejchem.2021.93618.4417

Hanène Medini, Ameer Elaissi, Med Larbi Khouja, Alessandra Piras, Silvia Porcedda, Danilo. (2011). Chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of *Juniperus phoenicea* L. Berries . *Natural Product Research* .Pages 16951706 .<https://doi.org/10.1080/14786419.2010.535168>

Hashemi P and Ahmadi S (2023) Alpha-pinene moderates memory impairment induced by kainic acid via improving the BDNF/TrkB/CREB signaling pathway in rat hippocampus. *Front. Mol. Neurosci.* 16:1202232. doi: 10.3389/fnmol.2023.1202232

Heba M.A. Khalil , Heba H. Salama , Asmaa K. Al-Mokaddem , Samira H. Aljuaydi , Amr E. Edris (2020). Edible dairy formula fortified with coconut oil for neuroprotection against aluminium chloride-induced Alzheimer's disease in rats. [Journal of Functional Foods, Volume 75](https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104296), 104296 . <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104296>

Henri Perrin, Dr Olivier Rouaud, Pr Gilles Allali, (2024). Les traitements anti-amyloïdes dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer: lumières et ombres. *la gazette médicale* .8. DOI: <https://doi.org/10.23785/Gazette.2024.08.001>

Hossain, M. (2019). A phytopharmacological review on the Omani medicinal plant: *Ziziphus jujube*. *Ann.*, 31, 1352–1357. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.07.001>

Hosseini Z, Mansouritorghabeh F, Kakhki, F et al.,(2022) Effect of *Sanguisorba minor* on scopolamine-induced memory loss in rat: involvement of oxidative stress and acetylcholinesterase. *Metab Brain Dis* 37, 473–488 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00898-y>

Hritcu, L. Hancianu, M. Mihasan, M.& Cioanca, O. (2016). Effects of inhaled juniper volatile oil in amyloid beta (1–42)-induced anxiety and depression in laboratory rats. *Flavour and Fragrance Journal*, 31(2), 149–157. <https://doi.org/10.1002/ffj.3294>

Hritcu, L. Noumedem, J. A. Cioanca, O. Hancianu, M. Postu, P. & Mihasan, M. (2015). Anxiolytic and antidepressant profile of the methanolic extract of *Piper nigrum* fruits in beta-amyloid (1–42) rat model of Alzheimer's disease. *Behavioral and Brain Functions*, 11, 13. <https://doi.org/10.1186/s12993-015-0059-7>

- Hritcu, L., Noumedem, J. A., Cioanca, O., Hancianu, M., Postu, P., & Mihasan, M.** (2015). Anxiolytic and antidepressant profile of the methanolic extract of *Piper nigrum* fruits in beta-amyloid (1–42) rat model of Alzheimer's disease. *Behavioral and Brain Functions*, 11, 13. <https://doi.org/10.1186/s12993-015-0059-7>
- Irmanida Batubara, Irma H Suparto, Siti Sa'diah, Ryunosuke Matsuoka , Tohru Mitsunaga** .(2015). Effects of Inhaled Citronella Oil and Related Compounds on Rat Body Weight and Brown Adipose Tissue Sympathetic Nerve. *Nutrients*. 11;7(3):1859–1870. doi: [10.3390/nu7031859](https://doi.org/10.3390/nu7031859)
- J. Delrieua, B. Vellas a, b. (2020). Les nouveaux traitements de la maladie d'Alzheimer . l'Academie nationale de medecine. 'Publie par Elsevier Masson SAS .204 ,237-247 <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.01.018>
- Jaime A. Teixeira da Silva,a,b, Tikam Singh Ranac, Diganta Narzary d, Nidhi Verma ,Deodas Tarachand Meshramf, Shirish A. Ranade g.(2013) Pomegranate biology and biotechnology: A review. *Scientia Horticulturae* 160 ; 85–107 <http://dx.doi.org/10.1016/j.scienta.2013.05.017>
- Jean Doudrich, Bruno Dubois, Jean-Jacques Hauw, Jean Petitpré.** (2006), LELIVREVERTDELA MALADIED'ALZHEIMER ÉTATDESLEUXETPERSPECTIVES, France Alzheimer et Maladies Apparentées Union Nationale des Associations Alzheimer
- Jean-Paul Mandin**(2006) Proceedings of the III Coloquio Internacional sobre los sabinos y enebrales (Género *Juniper us*): Ecología y Gestion Forestal Sostenible, Soria, Spain, 24-26.
- Jianping Chen, Xiaoyan Liu, Zhonggui Li, Airong Qi, Ping Yao, Zhongyu Zhou, Tina T. X. Dong, and Karl W. K. Tsim. (2017). A Review of Dietary *Ziziphus jujuba* Fruit (Jujube): Developing Health Food Supplements for Brain Protection. *Hindawi, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, ID 3019568, 10 pages <https://doi.org/10.1155/2017/3019568> .
- Julie Le Borgne.** (2024). Identification de facteurs de risque génétique liés au sexe pour la maladie d'Alzheimer. *Génétique humaine*. Université de Lille, thèse de doctorat.
- Juliette Voin.** (2025) . La maladie d'Alzheimer : état des lieux des traitements d'hier à aujourd'hui, perspectives futures et rôle du pharmacien d'officine. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie. Faculté de Pharmacie de Limoges. Thèse de doctorat
- K. Zerrouki ,N. Djebli ,L. Gadouche , I. Erdogan Orhan ,F. SezerSenol Deniz ,S. Aslan Erdem.**(2021).Effet protecteur de la résine boswellique sur la perte de mémoire et la maladie d'Alzheimer induite par le tétrachlorure d'aluminium et le D-galactose (étude expérimentale chez la souris). *Phytothérapie* . 19:306-315 DOI 10.3166/phyto-2020-0222

Karagecili, H.Izol, E. Kirecci, E. Gulcin, I. (2023) Determination of Antioxidant, Anti-Alzheimer, Antidiabetic, Antiglaucoma and Antimicrobial Effects of Zivzik Pomegranate (*Punica granatum*)—A Chemical Profiling by LC-MS/MS, 13, 735. <https://doi.org/10.3390/life13030735>

Kouliga Koama, et al. (2024).A cute and Chronic Oral Toxicity of Hydroethanolic Extract of *Sclerocarya birrea* (Anacardiaceae) in Wistar Rats Journal of Experimenta PharmacologDOI <https://doi.org/10.2147/JEP.S467920>

Krista L. Lanctôt, Joan Amatniek, Sonia Ancoli-Israel, Steven E. Arnold, et al. (2017). Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. [Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association](https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.07.001). Pages 440-449 <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.07.001>

Krolak-Salmon, P. (2020). *Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer : le rôle central de la plaque amyloïde et de la protéine tau*. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 20(120), 120S2-120S6. [https://doi.org/10.1016/S1627-4830\(20\)30195-1](https://doi.org/10.1016/S1627-4830(20)30195-1)

Kumar B. Rajan, Jennifer Weuve, Lisa L. Barnes, Elizabeth A. McAninch, Robert S. Wilson, Denis A. Evans .(2021). Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020–2060) .*Alzheimers Dement* ; 17(12): 1966–1975. doi:10.1002/alz.12362.

Kumar, S.Kumar, V. & Prakash, O. (2013). Antimicrobial activity of plant extracts And phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. *Indian Journal of Microbiology*, 53(2), 158-163.

LAOUDJ Mabrouk.(2022) . La maladie d'Alzheimer Psychoéducation et approches cliniques, *Revue du Laboratoire De La santé Mentale Et Neurosciences* Vol 04, N° 07.

Lauren S Whyte, Kim M, Hemsley , Adeline A, Lau, Sofia Hassiotis,Takashi Saito , TakaomiC Saido , John J, Hopwood , Timothy J. Sargeant.(2018)Reduction in open field activity in the absence of memory deficits in the AppNL–G–F knock-in mouse model of Alzheimer's disease*Behavioural Brain Research* Volume 336, Pages 177181,<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.09.006>

Laurie Pasteur.(2013). La maladie d'Alzheimer: intérêt des molécules d'origine naturelle ,(Thèse de doctorat) .

Lehoczki, A.Fekete, M.Jarecsny, T. Zábó, V. Szappanos, Á.Csípő, T.Lipécz, Á.Major, D.Fazekas-Pongor, V. Varga, P. et al. (2025).TheNeuroprotective Role of Curcumin:From Molecular Pathways to ClinicalTranslation—A Narrative Review.*Nutrients* , 17, 2884. <https://doi.org/10.3390/nu17172884>.

Li X, Feng X, Sun X, Hou N, Han F, Liu Y. (2022) Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019. *Front Aging Neurosci.* 14:937486. doi: 10.3389/fnagi.2022.937486 .

Li Y, Zhang Y, Liu M, Dawuti T, Chen X and Xiao H (2025) Polyphenol-rich *Morus nigra* L. Extract Mitigates neuroinflammation and cognitive Impairment through gut–brain axis modulation In an Alzheimer's disease rat model. *Front. Pharmacol.* 16:1695768. Doi: 10.3389/fphar.2025.1695768

Limpeanchob N, Jaipan S, Rattana karuna S, Phrompittayarat W, Ingkaninan K.(2008)Neuroprotective effect of *Bacopa monnieri* on beta-amyloid-induced cell death in primary cortical culture. *J Ethnopharmacol* , 120:112-117. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.07.039>

Lubomir Petrov , Alben Alexandrova and Milka Mileva et al.(2022).The Stephan Angeloff Institute of Microbiology, Bulgarian Academy of Sciences, Bulgaria. *Ginkgo Biloba - A Plant with Valuable Biological Properties.*

Lucas Ronat. (2023).Rôle des symptômes neuropsychiatriques dans le déclin cognitif dû à la maladie d'Alzheimer Associations structurelles cérébrales et neuropsychologiques. (Thèse de doctorat)Université de Montréal Unité académique : Faculté de Médecine

Luo J, Li W, Zhao Y, et al (2010) Pathologically activated neuro protection via uncompetitive blockade of N-methyl-D-aspartate receptors with fast off-rate by novel multifunctional dimer bis(propyl)-cognitin. *J Biol Chem* 285:19947–58 . DOI 10.1074/jbc.M110.111286

M. Priya Dharishini , K. Balasubramanian and A. Radha. (2014). In Vitro Micropropagation of *Bacopa monnieri* and Detection of Bacosides from Secondary Callus. *Journal of Academia and Industrial Research (JAIR)* .Volume 3, ISSN: 2278-5213

Maher Boukhris , Mohamed Bouaziz, Ines Feki, Hedya Jemai , Abdelfattah El Feki and Sami Sayad. (2012). Hypoglycemic and antioxidant effects of leaf essential oil of *Pelargonium graveolens* L'Hér. in alloxan induced diabetic rats. *Lipids in Health and Disease* , 11:81. <http://www.lipidworld.com/content/11/1/81>.

Maileen Gloriane Ulep, MSN, FNP-BC, Simrit Kaur Saraon, MSN, FNP-BC, and Samantha McLea, MSN, FNP-C.(2018). Alzheimer Disease. *The Journal for Nurse Practitioners* .Volume 14, Issue 3, March 2018, Pages 129-135; <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2017.10.014>

Makoto Mizuno, Kiyofumi Yamada, Ana Olariu, Hiroyuki Nawa, and Toshitaka Nabeshima.(2000). Involvement of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Spatial Memory Formation and Maintenance in a Radial Arm Maze Test in Rats. *The Journal of Neuroscience*, September 15, 20(18):7116–7121.

Manivannan Yegambaram, Bhagyashree Manivannan, Thomas G. Beach and Rolf U. Halden.(2015). Role of Environmental Contaminants in the Etiology of Alzheimer's disease: A Review. Volume 12, Issue 2, févr. 2015, p. 116 – 146

DOI: <https://doi.org/10.2174/1567205012666150204121719>

Mansouri, N. Satrani, B. Ghanmi, M. El Ghadraoui, L. Aafi, A. (2011). Étude chimique et biologique des huiles essentielles de *Juniperus phoenicea* ssp. *lycia* et *Juniperus phoenicea* ssp. *turbinata* du Maroc , *Biotechnol. Agron. Soc.* 15(3), 415-424 .

Marie Tautou.(2021). Étude in vivo et mode d'action de molécules de structure polyamino biarylique sur les processus physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer(Thèse de doctorat).

Maxime DEMARTEAU, Louis François, Rachid CHEDDADI, Emile ROCHE. (2007).Responses of *Cedrus atlantica* to Past and Future Climatic Changes Responses of *Cedrus atlantica* when faced with past and future climatic changes, *Geo-Eco-Trop*, 2007, 31: 105-146. <https://hdl.handle.net/2268/115919>

Mehdi Azouz (2020) Vers une compréhension des modes d'action des peptides impliqués dans la maladie d'Alzheimer sur des membranes modèles ,(Thèse de doctorat).

Mehreban M. AbdEl-Moniem, Gamila S. M. Elsaeed, Nadia A. Mohammed, Heba Hassan, Mahmoud A. El-Dabaa,And Enayat A. Omara,(2017),AMELIORATION OF HEPATOCYTE GROWTH FACTOR AND MATRIX METALLOPROTEINASE ENZYMES BY JUNIPERUS PHOENICEA EXTRACT IN CCL4 INDUCED RATS, DOI: 10.20959/wjpps20171-8484

Menaceur, F. (2015). Contribution à l'étude phytochimique et biologique de l'érigeron, du fenouil commun, et la lavande et du genévrier [ressource textuelle, sauf manuscrits]. Ecole Nationale Supérieure Agronomique ,these de doctorat .

Mendez, M. F. (2021). The relationship between anxiety and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis. Journal of Alzheimer's disease Reports*Volume 5, Issue 1, 2021, Pages 171-177; <https://doi.org/10.3233/ADR-210294>

Mengxi Tang and Changiz Taghibiglou(2017) The Mechanisms of Action of Curcumin in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*;58(4):1003-1016. doi: 10.3233/JAD-170188.

Meriem Medjekane, Yacine Nait Bachir, Zohra Douaa Benyahlou ,Fawzia Nemar ,Housseyn Medjahed ,et al (2026),*Juniperus phoenicea* L. Essential Oil from Ain El Orak (Algeria): Chemical Analysis by GC/MS, In Vitro Antioxidant and In Vivo/In Silico Gastroprotective and Hepatoprotective Effects, *Foods* 2026.15101667

Messara, Y. Fernane, F. and Meddour, R (2017). Chemical composition, antibacterial, and antifungal activities of the essential oil of *Thymus numidicus* Poiret from Algeria. *Phytothérapie* . <https://doi.org/10.1007/s10298-017-1142-z>.

Michael A. DeTure and Dennis W. Dickson. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration* . 14:32 .<https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>

Miculas, D.C. Negru, P.A. Bungau, S.G. Behl, T. Hassan, S.S.u. Tit, D.M. (2023). Pharmacotherapy Evolution in Alzheimer's Disease: Current Framework and Relevant Directions. 12, 131. <https://doi.org/10.3390/cells12010131>

Mme ZERROUKI Khayra.(2016). L'EFFET ANTIOXYDANT DE QUELQUES PLANTES MÉDICINALES SUR LA NEUROTOXICITÉ ET LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES DUES AUX MÉTAUX LOURDS (ALUMINIUM ET PLOMB) :« ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ LA SOURIS ». THÈSE. DOCTORAT ES SCIENCES

Mohaddese Mahboubi. (2019). Melissa officinalis and rosmarinic acid in management of memory functions and Alzheimer disease. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Doi: 10.4103/2221-1691.250849.

Mohammad Mehdi Gravandi,| Daniel Elieh-Ali-Komi, Roshanak Amirian, Seyede Zahra Hosseini, Seyede Darya Alavi, amira Shirooie, Amir Kiani, Mohammad Hosein Farzae (2026) Ailanthus altissima Extract Ameliorates Cognitive Decline and Neurodegeneration in an Aluminum Chloride–Induced Rat Model of Alzheimer's Disease *Journal of Food Biochemistry* <https://doi.org/10.1155/jfbc/7471140>

Mohammed S. Ali-Shtayeh, 1 Salam Y. Abu-Zaitoun, 1 Nativ Dudai, 2 and Rana M. Jamous.(2020). Downy Lavender Oil: A Promising Source of Antimicrobial, Antiobesity, and Anti-Alzheimer's Disease Agents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Volume 2020, Article ID 5679408, 10 pages; doi: [10.1155/2020/5679408](https://doi.org/10.1155/2020/5679408)

MOHY, Ghislain. (2023). Les risques et les espoirs de l'immunothérapie anti-amyloïde dans la pathologie d'Alzheimer, l'exemple de l'Aducanumab. Université de Namur. Faculté de Médecine,

Moustafa, A. Zaghloul, M. El-Wahab, A. Alsharkawy, D. Ismail, M. and Salman.(2016). Ecological Prominence of *Juniperus phoenicea* L. Growing in Gebel Halal, North Sinai, Egypt. *Catrina : The International Journal of Environmental Sciences*, 15(1), 11-23.

Nadine Bittner, Cleo S. M. Funk, Alexander Schmidt, Felix Bermpohl, Eva J. Brandl, Engi E. A. Algharably, Reinhold Kreutz, Thomas G. Riemer. (2023). Psychiatric Adverse Events of Acetylcholinesterase Inhibitors in Alzheimer's disease and Parkinson's Dementia:

Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs & Aging* 40:953–964.
<https://doi.org/10.1007/s40266-023-01065-x>

Nafe M. Al-Tawarah ,Rawand H. Al-dmour ,Maha N. Abu Hajleh ORCID,Khaled M. Khleifat ,ORCID,Moath Alqaraleh ,Yousef M. Al-Saraireh ORCID,Ahmad Q. Jaradat ORCID andEmad A. S. Al-Dujaili.(2023). Rosmarinus officinalis and Mentha piperita Oils Supplementation Enhances Memory in a Rat Model of Scopolamine-Induced Alzheimer's Disease-like Condition. *Nutrients* , 15(6), 1547; <https://doi.org/10.3390/nu15061547>

Nahla N. Kamel ,Hanan F. Aly, Ghadha I. Fouad, Manal M. Anwar, Somaia S. Abd El-Karim, et al (2023) , Anti-Alzheimer activity of new coumarin-based derivatives targeting acetylcholinesterase inhibition , 13, 18496–18510, DOI <https://doi.org/10.1039/D3RA02344C>

NandiniH.S, Krishna k. L, Chinnappa Apattira (2022) Combination of Ocimum sanctum extract and Levetiracetam ameliorates cognitive dysfunction and hippocampal architecture in rat model of Alzheimer's disease <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-chemical-neuroanatomy>

NandiniH.S, Krishna k. L, Chinnappa Apattira (2022) Combination of Ocimum sanctum extract and Levetiracetam ameliorates cognitive dysfunction and hippocampal architecture in rat model of Alzheimer's disease [journal-of-chemical-neuroanatomy](https://www.sciencedirect.com/journal-of-chemical-neuroanatomy) .<https://www.sciencedirect.com>

National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Alzheimer's Disease. Mis à jour en 2024

Nazik Mansouri , Badr Satrani, Mohamed Ghanmi , Lahsen El Ghadraoui , Abderrahman Aafi .(2011). Étude chimique et biologique des huiles essentielles de Juniperus phoenicea ssp. lycia et Juniperus phoenicea ssp. turbinata du Maroc. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* 15(3), 415-424

Neuroscience Reports 20 286–298 ;<https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2026.02.007>

OCDE .(2008). Lignes directrices de l'ocde pour les essais de produits chimiques toxicité orale aiguë - méthode de l'ajustement des doses.

Ogbodo JO, Stella IA, Precious CA, et al. (2022). Phytotherapy: a promising approach for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine.* 2022; 2:100030. DOI: [10.1016/j.prmcm.2021.100030](https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2021.100030)

OKE Janet Olufunmilayo, AYANNUGA Olugbenga Ayodeji, AGBOOLA James Oluwabusayo.(2024) Neurobehavioural Changes and Oxidative Damage due toAluminium Chloride-Induced Neurotoxicity in Adult FemaleWistar Rats: Phoenix Dactylifera L. Fruit to

the Rescue, *Brain Science Advances* , 9(2): 78–94 ISSN 2096-5958
.https://doi.org/10.26599/BSA.2024.9050012

Olton, D. S, & Papas, B. C. (1979). Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia*, 17(6), 669-682. doi: 10.1016/0028-3932(79)90042-3.

Onesimus Mahdi , Samaila Musa Chiroma , Mohamad Taufik Hidayat Baharuldin , Nurul Huda Mohd Nor , Che Norma Mat Taib , Saravanan Jagadeesan , Shamala Devi and Mohamad Aris Mohd Moklas.(2021) .WIN55,212-2 Attenuates Cognitive Impairments in AlCl₃ + D-Galactose-Induced Alzheimer's Disease Rats by Enhancing Neurogenesis and Reversing Oxidative Stress *Biomedicines* 2021, 9, 1270. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091270>

Ouafa Amrani , Mohamed Marghich , Ahmed Karim , Hassane Mekhfi ^a, Abderrahim Z iyyat ^a, Mohammed Aziz ^a .(2024). [Toxicon, Volume 251](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.108150), 28 November 2024, 108150
<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.108150>Get rights and content

Paula Alexandra Postu , Dragos Lucian Gorgan , Oana Cioanca , Manuela Russ ,Stefan Mikkat 4 , Michael Otto Glocker , and Lucian Hritcu.(2020). Memory-Enhancing Effects of Origanum majorana Essential Oil in an Alzheimer's Amyloid beta1-42 Rat Model: A Molecular and Behavioral Study, *Antioxidants* , 9(10), 919; <https://doi.org/10.3390/antiox9100919>.

Perry, E. Howes, M. J. R. (2011). Medicinal plants and dementia therapy: herbal hopes for brain aging?. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(6), 683-698. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00202.x>

Phoenicea L.) essential oil. *Journal of Essential Oil Research*. 34(2).Pp; 1-2

Pless A, Ware D, Saggu S, Rehman H, Morgan J and Wang Q (2023) Understanding neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: challenges and advances in diagnosis and treatment. *Front. Neurosci.* 17:1263771. doi: 10.3389/fnins.2023.1263771.

Prasanth NV, P Pandian, T Balasubramanian.(2024). Evaluation of In Vivo Anti Alzheimer's Activity of Vigna radiata and Vigna pilosa using Beta Amyloid Induced Neurotoxicity in Rats *Pharmacogn J.* 16(3): 519-526. DOI : 10.5530/pj.2024.16.83.

Priyanka Tanwar, Mamta Naagar, Manish Kumar Maity. (2024). A Review on Alzheimer's disease: Epidemiology, Etiology, Diagnosis, Management Strategies and Treatment Modalities. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development.* 12(4): 162-169 , DOI: <http://dx.doi.org/10.22270/ajprd.v12i4.1433>

- Raafat A. Abdel-Aal , Abdel-Azim A. Assi, Botros B. Kostandy.**(2011) Rivastigmine reverses aluminum-induced behavioral changes in rats. *European Journal of Pharmacology* 659 169–176. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.03.011.
- Rafii MS, Aisen PS.** Detection and treatment of Alzheimer's disease in its preclinical stage. *Nature Aging*. 2023; 3:520-531. DOI: [10.1038/s43587-023-00410-4](https://doi.org/10.1038/s43587-023-00410-4)
- Raho, G. B,Otsmane, M., and Sebaa, F.** (2017). Antimicrobial activity of essential oils of *Juniperus phoenicea* from North Western Algeria. *Journal of Medicinal Botany*, 1, 01-07. DOI:[10.25081/jmb.2017.v1.41](https://doi.org/10.25081/jmb.2017.v1.41)
- Rasha S. Mohamed , Karem Fouda , Ahmed Salama b, Engy M. Akl** (2024). Peanut meal-derived bioactive compounds: Extraction, co-extrusion encapsulation and neuroprotection against aluminum-induced Alzheimer's disease via in silico and in vivo studies. *Phytomedicine Plus* 4 100588. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2024.100588>
- Raymond M. Xiong, Teng Xie, Haifeng Zhang, Tao Li, Gaolang Gong, Xin Yu and Yong He,(2022). The pattern of cortical thickness underlying disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Psychoradiology*, 2, 113–120. DOI: 10.1093/psyrad/kkac017
- Rebai, O. and Djebli, N.D.** (2008). Chronic Exposure to Aluminium Chloride in Mice: Exploratory Behaviour and Spacial Learnig. *Biology Research*, 2 (1-2): 26-33.
- Rebai, O., and Djebli, N.D.** (2008). Chronic Exposure to Aluminium Chloride in Mice: Exploratory Behaviour and Spacial Learnig. *Biology Research*, 2 (1-2): 26-33.
- Reena Deshmukh ,Manisha Jaiswal,Anshita Shukla , Mukesh Sharma,Umesh patil** (2025), Cognitive enhancing effect of an extract of *Swertia chirata* against memory impairment induced by aluminum chloride, *Brain Disorders* Volume 17, 100190 <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2025.100190>
- required behav. 58 :361-367.
- Riyan A, Putera Isral et al.,** (2024),Computational exploration of palmitoyl-protein thioesterase 1 inhibition by *Juniperus phoenicea* L. For anti-dementia treatment *Journal of Taibah University*, <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2024.12.005>
- Riyan A, Putera Isral et al.,** 2024,Computational exploration of palmitoyl-protein thioesterase 1 inhibition by *Juniperus phoenicea* L. For anti-dementia treatment *Journal of Taibah University*,
- Sachin V Tembhurnea , Atharva Deoa , Shubham N Gavadea , Somdatta Chaudharyb , Aniket Garudc.**(2025). Reversal of Aluminium chloride induced neurobehavioral deficit by Selenium: Involving NLRP3 inflammasome and cholinergic innervation. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences* 21 (1): 344- 356 <https://journals.sbmu.ac.ir/IJPS>.

Saeid Safiri , Amir Gha ari Jolfayi , Asra Fazlollahi , Soroush Morsali , Aila Sarkesh, Amin Daei Sorkhabi , et al (2024). Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1474043>

Safiri S, Ghaari Jolfayi A, Fazlollahi A, Morsali S, Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Golabi B, et al (2024) Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. Front. Med. 11:1474043. doi: 10.3389/fmed.2024.1474043

Salma M. Mohamed, Mostafa A. Shalaby, Asmaa K. Al-Mokaddem ,Ahmed H. El-Banna, Hossny A. EL-Banna , Ghazal Nabil (2023)Evaluation of anti-Alzheimer activity of Echinacea purpurea extracts in aluminum chloride-induced neurotoxicity in rat model Journal of Chemical Neuroanatomy Volume 128, Page 102234

Sandip T. Auti and Yogesh A. Kulkarni.(2019). Neuroprotective Effect of Cardamom Oil Against Aluminum Induced Neurotoxicity in Rats. Sec. Neuropharmacology.10 – 2019 <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00399>

Sarri, M. Koukoulitsa, C. Lazari, D.Kokkini, S. (2011). Composition and Antimicrobial activity of the essential oil of leaves and berries of Juniperus phoenicea Subsp. Phoenicea from Greece. Natural product research, 25(6), 567-575.

Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Ch  telat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM .(2021). Alzheimer's disease. Lancet 397:1577-1590. Doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)

Schilcher H, Leuschner F. (1997). The potential nephrotoxic effects of essential juniper oil. Arzneimittelforschung, 47(7): 855–8(<https://www.fourseasonforaging.com/blog/2025/4/17/is-juniper-toxic>)

Schwarzinger, M. Pollock, BG. Hasan, OSM et al. (2018) Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: anationwide retrospective cohort study. The Lancet Public health, 3(3):e124-e132.doi: 10.1016/S2468-2667(18)30022-7.

Sedighi S, Tehranipour M, Vaezi G, Vida Hojati V, Hashemi-Moghaddam H(2019). The effect of hydroalcoholic extract of Ziziphora clinopodioides L. on spatial memory and neuronal density of hippocampal CA1 region in rats with sporadic Alzheimer's disease. Avicenna J Phytomed, 9(4): 362-373.

Shaodong Deng , Hongmei Lu , Honggang Chi , Ying Wang,Xiao Li, Haiyi Ye(2020). Neuroprotective Effects of OMO within the Hippocampus andCortex in a D -Galactose and

A β 25–35 -Induced Rat Model of Alzheimer's Disease Volume 2020, Article ID 1067541, 14 pages <https://doi.org/10.1155/2020/1067541>

Shaodong Deng , Hongmei Lu , Honggang Chi , Ying Wang,Xiao Li, HaiyiYe (2020) Neuroprotective Effects of OMO within the Hippocampus and Cortex in a D -Galactose and A β 25–35 -Induced Rat Model of Alzheimer's Disease Volume 2020, Article ID 1067541, 14 pages .<https://doi.org/10.1155/2020/1067541>

Shoaib K.H, Ayed A. (2024). Médicinal perspectives. Molecular docking and structure activity relationship of Benz thiazole derived Thiazole-based bis-benz hydrazide as potentiel anti alzheimer agents. Results in Chemistry. 10: 101742 <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101742>

Silva, H. Martins, F.G. (2023), Cardiovascular Activity of Ginkgo biloba—An Insight from Healthy Subjects. Biology, 12, 15. <https://doi.org/10.3390/biology12010015>

Singh NA, Bhardwaj V, Ravi C, Ramesh N, Mandal AKA and Khan ZA .(2018). EGCG Nanoparticles Attenuate Aluminum Chloride Induced Neurobehavioral Deficits, Beta Amyloid and Tau Pathology in a Rat Model of Alzheimer's Disease. Front. Aging Neurosci. 10:244. doi: 10.3389/fnagi.2018.00244, .

SKALLI Fatima Zahra. (2023). APPORT DES BIOMARQUEURS AU DIAGNOSTIC DES FORMES ATYPIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER, [Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat - Thèse de médecine](#)

Sohaib Hourfane, Hicham Mechqoq, Fatima Errajouani, João Miguel Rocha, Nouredine El Aouad. (2020). In Vitro and In Silico Evaluations of Boswellia carterii Resin Dermocosmetic Activities, Licensee MDPI, Basel, Switzerland.9, 131. <https://doi.org/10.3390/cosmetics9060131>.

Soreya Belarbi1, Meriem Ouali2. (2022). Les Biomarqueurs Du Liquide Céphalorachidien Dans La Maladie D'alzheimer Et Autres Démences. 2279-0861.Volume 23, PP 18-26. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) ssp. Turbinata du Maroc. Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 15 (3) : 415-424

Tag SH, Kim B, Bae J, Chang KA, Im HI.(2022) "Neuropathological and behavioral features of an APP/PS1/MAPT (6xTg) transgenic model of Alzheimer's disease." *Molecular Brain*. 15:45.DOI: 10.1186/s13041-022-00933-8

Tata, A.M, Velluto, L.D'Angelo, C and Reale, M. (2014). Cholinergic system dysfunction and neurodegenerative diseases: cause or effect? CNS Neurol. Disord. Drug Targets 13, 1294–1303.[doi:10.2174/1871527313666140917121132](https://doi.org/10.2174/1871527313666140917121132).

Elsevier -F Ferreri, C Agbokou, S Gauthier - Revue Neurologique, (2007); Effets cardiovasculaires des inhibiteurs du cholinestérase dans la maladie d'Alzheimer, 968-974, [163](#).

Thongsopha, C.Chaiwut,T. Thaweekhot P.Sudwan P.Phasukdee N, QuigginsR. (2024). Aegle marmelos (L.) Leaf Extract Improves Symptoms of Memory Loss Induced By Scopolamine in Rats. *Foods* 13, 627. <https://doi.org/10.3390/>

Thongsopha, C.Chaiwut,T. Thaweekhot P.Sudwan P.Phasukdee N, QuigginsR. (2024) Aegle marmelos (L.) Leaf Extract Improves Symptoms of Memory Loss Induced By Scopolamine in Rats. *Foods* 13, 627. [https://doi.org/10.3390/ Foods13040627](https://doi.org/10.3390/Foods13040627)

Tuzimski, T. Petruczynik, A. (2022) Determination of Anti-Alzheimer's Disease Activity of Selected Plant Ingredients. *Molecules*, 27, 3222. [https://doi.org/ 10.3390/molecules27103222](https://doi.org/10.3390/molecules27103222).

Twarowski B, Herbet M, (2023), Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease- Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review; 24(7):6518. ; <https://doi.org/10.3390/ijms24076518>

V .Planche, N .Villain, (2024) Pratique Neurologique _ Les phases pré-symptomatiques et prodromales de maladies neurologiques. *FMC* 15:34–39 ; [10.1016/j.praneu.2024.01.005](https://doi.org/10.1016/j.praneu.2024.01.005)

Vrushali Neve, Sayyed Saqlain, Addepalli Veeranjanyulu, Pawan Karwa, Harshad Kapare, Ketaki Yeralkar (2025). Evaluation of the neuroprotective activity of Momordica dioica against aluminum chloride (AlCl₃)-Induced alzheimer's disease in Wistar rats *Discover Mental Health* <https://doi.org/10.1007/s44192-025-00243-0>

Vrushali Neve, Sayyed Saqlain, Addepalli Veeranjanyulu, Pawan Karwa, Harshad Kapare, Ketaki Yeralkar (2025). Evaluation of the Neuroprotective activity of Momordica dioica against aluminum chloride (AlCl₃)-Induced alzheimer's disease in Wistar rats *Discover Mental Health* .<https://doi.org/10.1007/s44192-025-00243-0>

Waad A. Samman , Salma M. Selim , Hassan M. El Fayoumi , Norhan M. El-Sayed , Eman T. Mehanna , and Reem M. Hazem.(2023). Dapagliflozin Ameliorates Cognitive Impairment in Aluminum-Chloride-Induced Alzheimer's Disease via Modulation of AMPK/mTOR, Oxidative Stress and Glucose Metabolism, *Pharmaceuticals* , 16, 753. <https://doi.org/10.3390/ph16050753>.

Wafae Abdelli, Fouad Bahri, Abderrahmane Romane, (2017). Caractérisation chimique et étude de quelques activités biologiques des huiles essentielles de Juniperus phoenicea et de Thymus vulgaris . thes de doctorat .DOI : 10.1177/1934578X1701200435

Wafae Abdellia, Fouad Bahria, Martina Höferlb, Juergen Wannerc, Erich Schmidtb and Leopold Jirovetzb, (2018), Chemical Composition, Antimicrobial and Anti-inflammatory

Activity of Algerian *Juniperus phoenicea* Essential Oils, 223 – 228;
DOI:[10.1177/1934578X1801300227](https://doi.org/10.1177/1934578X1801300227)

Walaa A. El-Kashak, Ahmed F. Essa, Mohamed F. Abdelhameed, Yasmine H. Ahmed, Asmaa S. Abd Elkarim, Mai M. Elghonemy, Bassant M. M. Ibrahim Ahmed H. Gaara Tahia K. Mohamed, Abdelsamed I. Elshamy (2025) Unveiling the neuroprotective potential of *Ipomoea carnea* ethanol Extract via the modulation of tau and β -secretase pathways In *AlCl₃-induced memory impairment in rats in relation to its Phytochemical profiling Inflammopharmacology* 33:2043–2068 <https://doi.org/10.1007/s10787-025-01687-0> Jospin **Chirac Noubouwo , Gwladys Temko Ngoupaye, Steve Brunel Kenfack Ngoufack , et al** (2026) Neuroprotective properties of *Linzia gerberiformis* aqueous leaves extract Against aluminium chloride (*AlCl₃*) -induced cognitive impairment: Involvement of cholinergic, GABAergic, and antioxidant mechanisms *IBRO*

Wan , R.Q , K, Pang and D.S , Olton. (1997). Nonhippocampal Muscarinic Receptors Are Required for Nonspatial Working Memory, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, Vol. 58, No. 2, pp. 361–367, [10.1016/S0091-3057\(97\)00146-9](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(97)00146-9)

Wang HW, Pasternak JF, Kuo H et al. (2002) Soluble oligomers of beta amyloid (1-42) inhibit long-term potentiation but not long-term depression in rat dentate gyrus. *Brain Res* 924: 133-140. doi: [10.1016/s0006-8993\(01\)03058-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)03058-x).

Wei Ruan, Junli Liu, Shixiong Zhang, Yuqing Huang, Yuting Zhang, Zhixin Wang (2024). Sour Jujube (*Ziziphus jujuba* var. *spinosa*): A Bibliometric Review of Its Bioactive Profile, Health Benefits and Trends in Food and Medicine Applications, 13(5), 636; <https://doi.org/10.3390/foods13050636>.

Y. Soltani , M. Ali Bouzidi , F. Toumi , A. Benyamin (2019) Activités anti-inflammatoire et analgésique de l'extrait hydro alcoolique des baies de *Juniperus phoenicea* L. *Phytothérapie* 17:129-133 .DOI [10.3166/phyto-2018-0017](https://doi.org/10.3166/phyto-2018-0017)

Y. Soltani , M. Ali-Bouزيد , F. Toumi , A. Benyamina, (2017), Activités antioxydantes des extraits de trois organes De *Juniperus phoenicea* L. De l'Ouest algérien . DOI:[10.3166/phyto-2018-0045](https://doi.org/10.3166/phyto-2018-0045).

Yue Ma , Yingming Li , Run Yin, Peixin Guo , Nai Lei , Gang Li , Lei Xiong, Yuhuan Xie .(2023). Therapeutic potential of aromatic plant extracts in Alzheimer's disease: Comprehensive review of their underlying mechanisms. *CNS Neuroscience & Therapeutics* DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.14234>.

Zerrouki Kh , Djebli N, Esra Eroglu Ozkan, Nurten O, Ozhan Gul, Afife Mat. (2016) « *HYPERICUM PERFORATUM* IMPROVE MEMORY AND LEARNING IN ALZHEIMER'S

MODEL: (EXPERIMENTAL STUDY IN MICE) ». International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences ISSN- 0975-1491 Vol 8, Issue 8,

Zerrouki, Kh, Djebli .N, Gadouche, L. Erdogan Orhan, I., SezerSenol Deniz, F.,et al. (2020). Protective Effect of Boswellic Resin against Memory Loss and Alzheimer's induced by Aluminum Tetrachloride and D-Galactose (Experimental study in Mice) .Phytothérapie DOI :10.3166/phyto-2020-0222.

Zhang H. et al. (2022). 5-Methyltetrahydrofolate alleviates memory impairment in a rat model of Alzheimer's disease induced by D-galactose and aluminum chloride. International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(24), 16426. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416426>

Zhang Q, Yan Y (2023) .The role of natural flavonoids on neuroinflammation as a therapeutic target for Alzheimer's disease: a narrative review. Neural Regen Res 18(12):2582-2591. doi: [10.4103/1673-5374.373680](https://doi.org/10.4103/1673-5374.373680)