



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE*
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Araya Hadjar

Mostefa Nadjet

Pour l'obtention du diplôme de

Master en biologie

Spécialité : Pharmaco-Toxicologie

THÈME

**Evaluation de l'effet neurothérapeutique de
la plante *Anacyclus Pyrthrum L.* sur la
maladie d'Alzheimer (Etude *in vivo*)**

DEVANT LE JURY

Président(e)	Amari Nesrine	MCB	U. Mostaganem
Encadreur	Pr. Djebli Nouredine	Professeur	U. Mostaganem
Examinatrice	Rached Wahiba	MCB	U. Mostaganem

Mémoire réalisé au laboratoire de recherche LPAP

Année universitaire : 2019/2020

Remerciements

Nos remerciements sont d'abord au Dieu, maître des cieux et de la terre de nous avoir donné la force et le courage nécessaire pour mener ce travail à bout.

*Nous remercions vivement Madame **Amari Nesrine** Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury et d'avoir ménagé son temps pour juger et critiquer ce travail Qu'il trouve ici tout notre respect et notre sincère gratitude.*

*Notre remerciements vont également à Madame **Rached Wahiba**, d'avoir ménagé son temps pour juger et critiquer ce travail, trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et notre sincères remerciements, de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury en qualité d'examinatrice*

*On veut exprimer ici, notre respectueuse gratitude à Monsieur le Professeur **Djebli Nouredine** Pour avoir accepté de nous encadrer et de nous diriger, pour son soutien, ses encouragements sa patience et sa politesse incomparable. Ainsi que pour la confiance qu'il nous a accordée en réalisant ce travail, nous le remercions profondément pour nous permettre à travailler sur un sujet très intéressant et motivant dans les meilleures conditions. Merci de nous faire aimer la pratique et la phytothérapie ! Tout le remerciement à vous*

*On tient à remercier sincèrement Madame **Bendjab Hadjer**, Vous nous avez initiés à la recherche. Votre orientation nous a été très bénéfique pour la réalisation de ce travail, Votre rigueur et façon de travailler, nous as permis d'être plus attentives et critiques vis-à-vis de notre travail. Merci pour votre patience, votre encouragement, votre soutien, votre confiance ...on espère qu'on été à la hauteur de votre attente.*

Nos remerciements vont également à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, et notamment à:

*Mme **Mdjahedi** ingénieur de laboratoire de pharmacognosie et Api-phytothérapie qui grâce à leurs compétences techniques, nous ont permis de mener à bien notre stage.*

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Mes parents

Ma raison de vivre, Pour leur soutien et leur compréhension tout au long de mon parcours

Ma chère sœur Sara

Qui a toujours prouvé son étayage et ses encouragements

Monsieur Adjaoud Saadi

Pour son endurance, son soutien moral et son appui, toutes mes reconnaissances et mon profond respect pour vous.

Madame Bendiab

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

Mes amies : Affaf Bendahmane et Nadjet Mostefa

Melle Araya Hadjar

Dédicace

Je dédie cet humble travail avec grand amour, sincérité et fierté A:

Mes chers parents

Merci pour leurs soutiens et leurs encouragements au cours de ce long de mes études.

Mama Je te dédie cette mémoire qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements. Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je suis sûre que vous êtes fiers de moi aujourd'hui.

Mes chers frères

HADJER AMINE Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès

Mes chèreset mes amours : mes ancles

Merci pour vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Il y a tant de chaleur dans la bonté de vos cœurs, je vous aime énormément et je suis vraiment très fière d'être votre petite-fille...

Merci d'avoir toujours été à mes côtés, de m'avoir toujours soutenu, dans mes études comme dans la vie et dans les moments les plus difficiles, Merci pour tout l'amour et la joie que vous m'apportez, Merci d'être toujours là pour moi. Il n'y a aucun mot qui suffit pour vous dire merci et Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous.

Ma grand-mère J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé

Madame bendiab Hadjer

Je vous sais infiniment gré de vous être rendue disponible, de m'avoir prodigué maints conseils. J'ai toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux. Merci pour votre soutien, encouragement et votre confiance .Vous avez sacrifié beaucoup de votre temps pour mener à bout ce travail, J'ai eu l'occasion d'apprécier vos qualités professionnelles et vos qualités d'enseignante qui ont toujours suscité mon admiration. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde gratitude. Et mon profond respect.

tout mes amis HADJAR, SALIHA, NADIA, RANIA, AFFAF, IMANE, HIBA.

Melle Mostefa Nadjjet

Résumé

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui entraîne une détérioration progressive et définitive des cellules nerveuses aboutissant à un tableau clinique de démence. Les plantes médicinales sont actuellement considérées comme une source prometteuse pour identifier de nouvelles thérapies. L'objectif de cette étude est d'évaluer *in vivo* l'effet neurothérapeutique de l'extrait aqueux des racines d'*Anacyclus pyrethrum*. Le protocole expérimental est établi par deux périodes distinctes ; La première consiste à induire la maladie d'Alzheimer par administration orale du chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à 100mg/kg combiné au D-galactose à 120mg/kg par voie intrapéritonéale pendant 45 jours. La seconde représente la période thérapeutique caractérisée par l'administration de l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100 et 200mg/kg par voie gastrique durant les 45 jours qui suivent. La référence retenue dans notre étude est le Donépézil considéré comme un anti-Alzheimer. Les résultats des tests de comportement neurologique révèlent un état d'anxiété moins prépondérant chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'AP à 200mg/kg (Alz-D2) et 100mg/kg (Alz-D1) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J). Les tests de mémoire quant à eux, démontrent une amélioration de capacité d'apprentissage et un rétablissement de la mémoire remarquable chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'AP à 200mg/kg (Alz-D2) comparées aux souris modèle Alzheimer et les souris Alzheimer traitées avec le Donépézil à 1mg/kg (Alz-STD). Finalement cette présente recherche nous permet d'affirmer une éventuelle activité neurothérapeutique des racines d'*Anacyclus pyrethrum* incluant les propriétés antidépressives et nootropes.

Mots clés : Alzheimer, neurothérapeutique, *Anacyclus pyrethrum*, tests neurologiques, souris.

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease that causes progressive and permanent deterioration of nerve cells resulting in a clinical picture of dementia. Herbal remedies are currently described as a promising source for identify new therapies. The aims of this study are to improve in vivo the neurotherapeutic effect of the aqueous extract of the roots of *Anacyclus pyrethrum*. The experimental protocol is established by two distinct periods; firstval is to induce Alzheimer's disease by oral administration of aluminum chloride (AlCl₃) at 100 mg / kg combined with D-galactose at 120 mg / kg intraperitoneally for 45 days. Secondly represents the therapeutic period characterized by the administration of the extract of *Anacyclus pyrethrum* at 100 and 200 mg / kg by gastric tract during the 45 days which follow the reference retained in our study is Donepezil considered as an anti-Alzheimer's. in the one handthe results of behavioral neurological tests reveal a less predominant state of anxiety in Alzheimer mice treated with the aqueous extract of PA at 200 mg / kg (Alz-D2) and 100 mg / kg (Alz-D1) compared to Alzheimer model mice (Alz-45J, Alz-90J) . on the other hand memory tests, demonstrate an improvement in learning ability and a remarkable recovery of memory in Alzheimer mice treated with aqueous extract of PA at 200 mg / kg (Alz-D2) compared to model mice Alzheimer's and Alzheimer's mice treated with Donepezil at 1 mg / kg (Alz-STD). To conclude, this present research allows us to confirm an additional neurotherapeutic activity of the roots of *Anacyclus pyrethrum* including antidepressant and nootropic properties.

Key words: Alzheimer's, neurotherapeutics, *Anacyclus pyrethrum* L., neurological tests, mice

الملخص

مرض الزهايمر هو مرض تنكسي عصبي يتسبب في تدهور تدريجي ودائم للخلايا العصبية مما يؤدي إلى صورة سريرية للخرف. تعتبر العلاجات العشبية حاليًا مصدرًا واعدًا لتحديد علاجات جديدة. الهدف من هذه الدراسة هي تقييم التأثير العلاجي العصبي للمستخلص المائي من جذور *Anacyclus pyrethrum* في الجسم الحي. تم إنشاء البروتوكول التجريبي بفترتين منفصلتين ؛ أولاً إحداث مرض الزهايمر عن طريق تناول كلوريد الألومنيوم (AICI3) بمعدل 100 مغ / كغ مع D-galactose بمعدل 120 مغ / كغ داخل الصفاق لمدة 45 يومًا. وثانياً الفترة العلاجية التي تتميز بإعطاء مستخلص *Anacyclus pyrethrum* بمعدل 100 و 200 مغ / كغ خلال الـ 45 يومًا الثانية. المرجع الذي تم اعتماده في دراستنا هو Donépézil الذي يعتبر مضادًا لمرض الزهايمر تكشف نتائج الاختبارات العصبية السلوكية عن حالة قلق أقل ترجيحًا في فئران الزهايمر المعالجة بالمستخلص المائي لـ PA عند 200 مغ/كغ (Alz-D2) و 100 مغ / كغ (Alz-D1) مقارنة بنموذج الفئران مرض الزهايمر (Alz-45J ، Alz-90J). تُظهر اختبارات الذاكرة ، من جانبها تحسناً في القدرة على التعلم وانتعاشاً ملحوظاً للذاكرة في فئران الزهايمر التي عولجت بالمستخلص المائي لـ *Anacyclus pyrethrum* عند 200 مغ / كغ (Alz-D2) مقارنةً بنموذج الفئران الزهايمر. وفئران الزهايمر التي عولجت Donépézil بجرعة 1 مغ / كغ (Alz-STD). أخيراً نستنتج ان هذا البحث الحالي يسمح لنا بتأكيد نشاط علاجي عصبي محتمل لجذور *Anacyclus pyrethrum* بما في ذلك الخصائص المضادة للاكتئاب والمنشطة لدهن.

الكلمات المفتاحية: الزهايمر ، العلاج العصبي ، *Anacyclus pyrethrum* ، الفحوصات العصبية ، الفئران

Table des matières

Introduction

Partie 1 : Revue Bibliographique

Chapitre I : Maladie d'Alzheimer

I.1. Introduction.....	3
I.2. Généralité sur la maladie d'Alzheimer.....	3
I.3. Epidémiologie & prévalence.....	5
I.4. Facteurs de risque.....	6
I.5. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.....	9
I.6. Diagnostic.....	11

Chapitre II : Traitements & Maladie d'Alzheimer

II.1. Traitements.....	13
II.2. Les inhibiteurs de l'AChE.....	13
II.3. Quelques plantes médicinales pourvues de propriétés neuroprotectrices.....	14
II.3.1. <i>Artemisia absinthium</i> L.....	14
II.3.2. <i>Opuntia ficus indica</i> L.....	15
II.3.3. <i>Curcuma longa</i>	15
II.3.4. <i>Hypericum perforatum</i>	16
II.3.5. <i>Boswellia</i>	17

Chapitre III : Le pyrèthre d'Afrique

III.1. Généralité.....	18
III.2. Description botanique.....	18
III.3. Systémique / Taxonomie.....	19
III.4. Distribution géographique.....	20

III.5. Composition phytochimique.....	20
III.5.1. Criblage phytochimique.....	20
III.5.2. Substances biologiquement actives dans <i>A. pyrethrum</i>	21
III.5.3. Huiles essentielles.....	21
III.6. Quelques activités thérapeutiques.....	23
III.6.1 Activité antidiabétique.....	23
III.6.2. Activité anti-convulsivante.....	23
III.6.3. Activité contre les maladies buccales.....	23
III.6.4. Activité aphrodisiaque et reproductrice.....	24
III.7. Toxicité.....	24

Partie II : Etude expérimentale

Matériels et méthodes

I.1. Matériel végétal.....	25
I.1.1. Préparation de l'extrait.....	25
I.2. Matériel animal.....	25
I.3. Test de toxicité.....	26
I.3.1. Principe.....	26
I.3.2. Protocole.....	26
I.4. Evaluation de l'activité neurothérapeutique d' <i>Anacycluspyrethrum</i>	26
I.4.1. Répartition des lots.....	27
I.4.2. Paramètres étudiés.....	28
I.4.2.1. Evolution pondérale.....	28
I.4.2.2. Solution consommée.....	29

I.4.2.3. Tests de comportement neurologiques.....	29
I.4.2.3.1. Activité locomotrice.....	29
I.4.2.3.2. Curiosité (test de trous).....	29
I.4.2.3.3. Epreuve d'anxiété.....	29
I.4.2.3.4. Test de persolt (test de la nage forcée).....	30
I.4.2.4. Tests de mémoire.....	31
I.4.2.4.1. Le labyrinthe radiaire à huit bras.....	31
I.4.2.4.2. Piscine de Morris.....	32
I.5. Etude histologique.....	32
I.5.1. Fixation	32
I.5.2. Macroscopie.....	32
I.5.3. Imprégnation (circulation).....	32
I.5.4. Inclusion.....	33
I.5.5. Microtomie.....	33
I.5.6. Coloration.....	33
I.5.7. Montage.....	34
I.5.8. Lecture microscopique.....	34
I.6. Analyse statistique.....	35

Résultats et discussion

II.1. Test de toxicité.....	36
II.2. Paramètres étudiés.....	36
II.2.1. Evolution pondérale.....	36
II.2.2. Solution consommée.....	37

II.2.3. Tests de comportement neurologique	39
II.2.3.1. Activité locomotrice	39
II.2.3.2. Curiosité (Essai de trous)	40
II.2.3.3. Epreuve d'anxiété	41
II.2.3.4. Test de Persolt (la nage forcée)	43
II.2.4. Tests de mémoire	44
II.2.4.1. Le labyrinthe radiaire à huit bras	44
II.2.4.2. Piscine de Morris	50
Discussion	53
Conclusion	60
Références bibliographiques	63
Annexes	

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence de la démence selon l'âge par région du monde et dans les pays importants.....	5
Figure 2 : Projection du nombre de personnes atteintes de démence dans les prochaines décennies (en millions).....	6
Figure 3 : Atrophie cérébrale chez un sujet âge non pathologique (80 ans, à droite) compare au cerveau d'un jeune adulte (30 ans, a gauche).....	7
Figure 4 : Répartition de la MA selon le sexe.....	7
Figure 5 : Processus de formation des neurofibrilles de la protéine tau hyperphosphorylée .	10
Figure 6 : Comparaison des images d'IRM cérébrale d'un sujet sain et d'un sujet atteint de MA	11
Figure 7 : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences).....	12
Figure 8 :Artemisia absinthium.....	14
Figure 9 : Opuntia ficus-indica.....	15
Figure 10 : Curcuma longa.....	15
Figure 11 : Hypericum perforatum.....	16
Figure 12 :la résine de Boswellia	17
Figure 13 : AnacycluspyrethrumL.....	19
Figure 14 : Distribution géographique d'Anacycluspyrethrum.....	20
Figure 15 : Situation géographique du grand Atlas.....	25
Figure 16 : Schéma récapitulatif du Protocol expérimentale	26
Figure 17 : Répartition des lots d'expérimentation	28
Figure 18 : résultat de l'évolution pondérale chez les souris au long de l'expérimentation....	37
Figure 19 : résultat de volume de la solution consomméechez les souris au long de l'expérimentation	38
Figure 20 : résultat de test la l'activité locomotrice chez les souris	39
Figure 21 : Résultat de test de curiosité	40
Figure 22 : Résultat de test de compartiment noir/Blanc chez les souris.....	41
Figure 23 : Résultat de test de labyrinthe en croix surélevée chez les souris	42

Figure 24 : résultat de test de Persolt	43
Figure 25 : résultat de test de mémoire spatiale de travail (MST)	45
Figure 26 : Résultat de test de mémoire spatiale de référence (MSR)	47
Figure 27 : Résultat de test de distinction de position	49
Figure 28 : résultat de test de Morris -mémoire spatiale de travail conditionnée (MST)	50
Figure 29 : résultat de test de Morris -mémoire spatiale de référence conditionnée.....	51

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification d'A Pyrethum.....	19
Tableau 2 : Criblage phytochimique d'extrait de différente partie d'anacyclus pyrethrum L.21	
Tableau 3 : Composition chimique de l'huile essentiel d'Anacyclus prythrum	22
Tableau 4 : Résultas du test de toxicité de l'extrait aqueux desracines d'Anacyclus pyrethrum Là 100 et 200 mg/kg au cours de 14 jours d'observation	36

Liste des abréviations

A β : beta amyloïde

ACh : acétylcholine

AChE : acétylcholinestérase

AlCl₃ : chlorure d'aluminium

A : Anacyclus

AP : Anacyclus pyrethrum

AVQ : Activités de la vie quotidienne

BDNF : augmentait les niveaux d'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau

BuChE : la butyrylcholinestérase

FST : Forced swimming test

HAS : Haute Autorité de Santé

IRM : l'imagerie par résonance magnétique

IPA : l'institut Pasteur d'Alger

IP : injection intra péritonéale

MA : maladie d'Alzheimer

MAP : protéine associée aux microtubules

MCI : Mild Cognitive Impairment

MES : crise maximales induites par l'électrochoc

MND : Maladie Neurodégénérative

MMSE : Mini Mental State Examination

MSR : référence de mémoire spatiale

MST : mémoire spatiale de travail

OMS : organisation mondiale de la santé

OCDE : Organisation de la coopération Economique et Développement

PHF : forme des filaments hélicoïdaux appariés

PAQUID : Personnes Agées QUID

SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences

TEP : Tomoscintigraphie par émission de positrons

Introduction générale

Introduction générale

Les maladies neurodégénératives (MND) représentent aujourd'hui un problème de santé publique majeur. Leur prévalence dans le monde est conséquente, et leur incidence ne cesse de croître. L'OMS a estimé que 35,6 millions de personnes dans le monde vivaient avec la démence [Lane et al., 2019], ce chiffre devrait presque doubler tous les 20 ans pour atteindre 65,7 millions en 2030 et 115,4 millions d'ici 2050 [Eurostat, 2019].

Ce sont des maladies du système nerveux central caractérisées par une mort progressive des neurones et une diminution des fonctions cognitives et locomotrices [Lambert, 2019].

Actuellement, les thérapies pharmacologiques ciblant cette maladie sont encore limitées à l'amélioration ou à la stabilisation des performances cognitives et à l'atténuation des symptômes neuropsychiatriques. L'efficacité de ces médicaments reste modeste en plus des effets indésirables pouvant engendrer de nouvelles anomalies. [Christopher, 2016].

La recherche menée sur des produits naturels a été une stratégie efficace pour découvrir de nouvelles substances pharmaceutiques. A travers le monde, des médicaments traditionnels à base de plante sont utilisés pour guérir et soulager des maladies liées à des problèmes du système nerveux [Yahiaoui, 2019].

C'est dans ce contexte, que l'objectif de notre étude est de contribuer à l'évaluation de l'activité neurothérapeutique d'*Anacyclus pyrethrum* L. Cette plante est une espèce de la famille des Asteraceae, considérée comme une espèce méditerranéenne occidentale avec une répartition restreinte au Maroc, en Algérie et dans le sud de l'Espagne [UICN, 2017]. Largement utilisées en phytothérapie, les racines, les feuilles et les fleurs de pyrèthre se distinguent par leur composition de plusieurs molécules bioactives (Alcaloïdes, composés réducteurs, tanins, stéroïdes, triterpènes, sucres réducteurs) [Subasri et John, 2016]. Ces composés confèrent à cette plante une gamme importante d'activités biologiques déjà élucidée, à savoir ; immuno-modulatrice, antimicrobienne, antivirale, larvicide, insecticide, diurétique, analgésique ainsi qu'antioxydant [Greger, 2015].

Avant d'entamer notre recherche expérimentale, une partie bibliographique a été développée

par trois chapitres : généralité sur la maladie d'Alzheimer, la neurothérapie (synthétique et naturel « neuroprotection ») et enfin une description d'*Anacyclus pyrethrum* L. L'expérimentation quant à elle s'est reposée sur le mode Alzheimer provoqué par l'administration du chlorure d'aluminium (AlCl_3) combiné au D-Galactose suivant le protocole décrit par **Fenget *al*, (2018)** ; **Xing et *al*, (2018)**. Finalement les résultats de cette recherche se sont ficelés par une discussion et une conclusion générale.

Partie I

Revue bibliographique

CHAPITRE I

LA MALADIE D'ALZHEIMER

I.1. Introduction

Les maladies neurodégénératives touchent un nombre important de personnes dans toutes les tranches d'âge. Elles affectent approximativement 30 millions d'individus à travers le monde [Sheikh *et al.*, 2013]. Les projections démographiques annoncent que 28 % de la population aura plus de 65 ans d'ici 2050 [Bohnert *et al.*, 2015 ; Eurostat, 2019]. Ce constat implique le risque d'augmentation de la prévalence de ces maladies liées à l'âge. L'OMS (Organisation Mondiale de Santé) estime que 25 à 30 % des personnes âgées de plus de 85 ans sont atteintes de troubles cognitifs [OMS, 2016], dont 50 millions de personnes atteintes de démences [OMS, 2017]. Ce chiffre atteindra 82 millions de cas déclarés d'ici 2030 [Bohnert *et al.*, 2015].

Le système nerveux va être diversement touché, de manière localisée, expliquant la diversité des symptômes : troubles de la motricité, du comportement, de l'équilibre, l'anxiété, la dépression, le dysfonctionnement moteur, la perte de mémoire et la détérioration cognitive et suggérant des mécanismes physiopathologiques spécifiques ou communs à plusieurs maladies [Marisolet *et al.*, 2014 ; Sowndhararajan *et al.*, 2018].

Parmi les maladies neurodégénératives les plus fréquentes, notamment la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et autres types de démence, la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression [Froestl *et al.*, 2013 ; Burg, 2017]. Ces pathologies sont caractérisées par des mécanismes communs par exemple ; l'accumulation anormale de protéines, une dysfonction mitochondriale, un stress oxydant ou encore des phénomènes neuro-inflammatoires dont la compréhension fine doit être améliorée [Burg, 2017].

Leur progression est un réel enjeu sociétal dans la mesure où aucun traitement curatif n'est actuellement disponible. Seuls des traitements symptomatiques existent, mais ils sont d'efficacité variable. Compte tenu des nombreux progrès restant à faire [Hurd *et al.*, 2013].

I.2. Généralité sur la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une des maladies neurodégénératives les plus répandues dans le monde et la cause principale de démence. Elle représente un des plus grands défis de la santé du 21^{ème} siècle [Vanhoutte, 2018]. Cette démence résulte de lésions causant une destruction du tissu cérébral [OMS, 2018].

La maladie d'Alzheimer est reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une priorité mondiale de santé publique [Duthey, 2013]. Malgré les avancées dans la compréhension de la pathogenèse de la MA depuis Alois Alzheimer a signalé le premier cas en 1907 [Stelzmann et al., 1995], il y a encore beaucoup d'incertitudes concernant les mécanismes impliqués dans la progression de la maladie [Lance et al., 2018].

Toutefois, étudier les mécanismes de la maladie d'Alzheimer peut s'avérer compliqué de par la complexité des acteurs mis en jeu mais également par la difficulté pour les chercheurs à accéder au cerveau humain. Ainsi, de nombreuses alternatives ont été développées avec par exemple les modèles des peptides amyloïdes β et les modèles d'animaux [Alicia, 2016].

Les principales caractéristiques de la pathologie d'Alzheimer sont la présence de plaques amyloïdes et enchevêtrements neurofibrillaires (agrégats de protéine tau hyperphosphorylée)

[Association Alzheimer, 2017].

Les conséquences en aval de ces processus pathologiques comprennent la neurodégénérescence avec perte synaptique et neuronale conduisant à une atrophie macroscopique [Schneider et al., 2010], Le cerveau perd d'ailleurs près de 20% de sa masse au cours de la maladie [Haas, 2010].

Les différents procédés d'imagerie médicale et moléculaire jouent un grand rôle dans le dépistage et l'identification de la démence [Vanderheyden et Kennes, 2017].

La recherche suggère que les changements associés à la MA peuvent commencer 20 ans ou plus avant l'apparition des symptômes [Villemagne, 2013 ; Bateman et al., 2012]. Quand les premiers changements se produisent, le cerveau les compense, permettant aux individus de continuer à fonctionner normalement. À mesure que les dommages neuronaux augmentent, le cerveau ne peut plus compenser les changements et les individus présentent un déclin cognitif subtil. Plus tard, les dommages neuronaux sont si importants que les individus montrent un déclin cognitif évident, y compris des symptômes tels que perte de mémoire ou confusion quant au temps ou endroit [Association Alzheimer, 2017].

La recherche a fourni une information détaillée sur les événements pathogénétiques moléculaires, cependant les causes de la maladie d'Alzheimer restent fort peu connues et aucun traitement curatif n'est disponible [Vanhoutte, 2018].

I.3. Epidémiologie & prévalence

La maladie d'Alzheimer est une des maladies neurodégénératives les plus répandues dans le monde, le nombre de cas atteints par la maladie s'accroît avec l'âge ; Moins de 2% des personnes âgées de moins de 65 ans sont touchées contre 15% pour celles âgées de 80 ans et plus (D'après l'association **Alzheimer Disease International (ADI), 2015**)

Au niveau mondial, L'OMS a estimé que 35,6 millions de personnes dans le monde vivaient avec démence [**Lane et al., 2019**], ce chiffre devrait presque doubler tous les 20 ans pour atteindre 65,7 millions en 2030 et 115,4 millions d'ici 2050 [**Eurostat, 2019**].

Selon l'étude PAQUID (Personnes Agées QUID), la maladie d'Alzheimer touche plus de femmes que d'hommes puisqu'au-delà de 75 ans, les proportions sont de 13,2% pour les hommes et de 20,5% pour les femmes. La diminution post-ménopausique des œstrogènes endogènes pourrait être liée à ce risque, Les œstrogènes exerceraient des effets neuroprotecteur sur le cerveau âgé, dont l'inhibition de la formation de peptide bêta-amyloïde [**Gallez, 2005**].

De plus, la prise en charge des patients est extrêmement coûteuse ; le coût mondial de la maladie a été estimé en 2015 à environ 726 milliards d'euros [**Prince et al., 2015**]. La maladie d'Alzheimer apparait donc véritablement comme une priorité de santé publique.

La prévalence de la maladie d'Alzheimer est relativement différente d'un pays à un autre. En effet, les pays du continent Américain représentent la plus forte proportion (**Fig 1**).

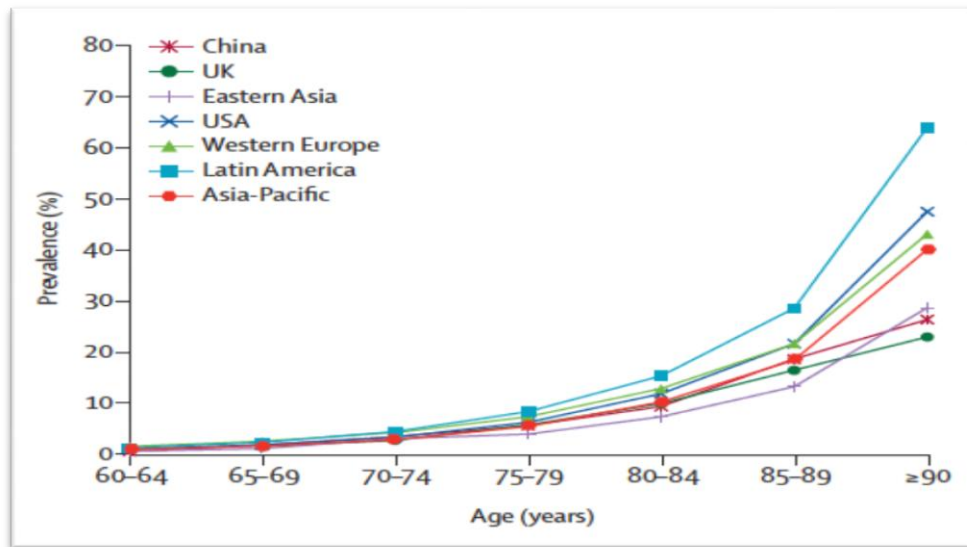


Figure 1 : Prévalence de la démence selon l'âge par région du monde et dans les pays importants (Ferri *et al.*, 2005; Russ *et al.*, 2012; Prince *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2013).

Cette variance se manifeste également ente les pays riches et les pays pauvres (Fig 2).

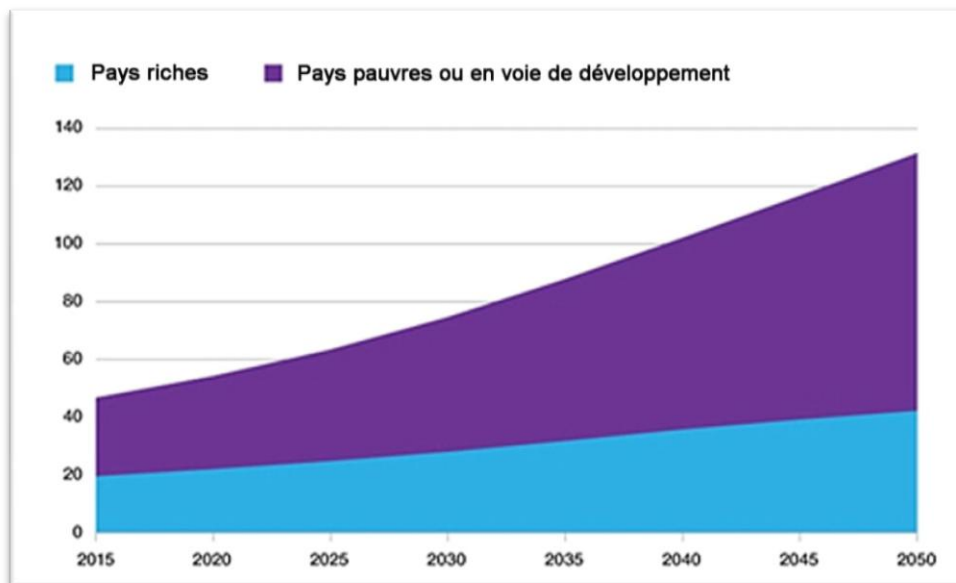


Figure 2 : Projection du nombre de personnes atteintes de démence dans les prochaines décennies (en millions) D'après l'association *Alzheimer Disease International (ADI)*, 2015

I.4. Facteurs de risque

Il y'a plusieurs facteurs influençant la survenue de la MA. Avec les nouveaux comportements de la société actuelle, la diversification et le développement des moyens d'études ; la liste est

loin d'être exhaustive, puisque de nouveaux facteurs peuvent être redéfinis. Ainsi, certains facteurs sont physiologiques comme l'âge et la génétique, et d'autres peuvent être liés au comportement comme la consommation de benzodiazépines [Hamidouch, 2017].

I.4.1. Âge

Un des premiers facteurs de la dégénérescence neuronale est le vieillissement. Les modifications cognitives et neuronales font partie du processus normal de vieillissement. En absence de démence, le cerveau des personnes âgées peut perdre jusqu'à 1 % de son volume chaque année [Fjell et Walhovd, 2010] (Fig 3).

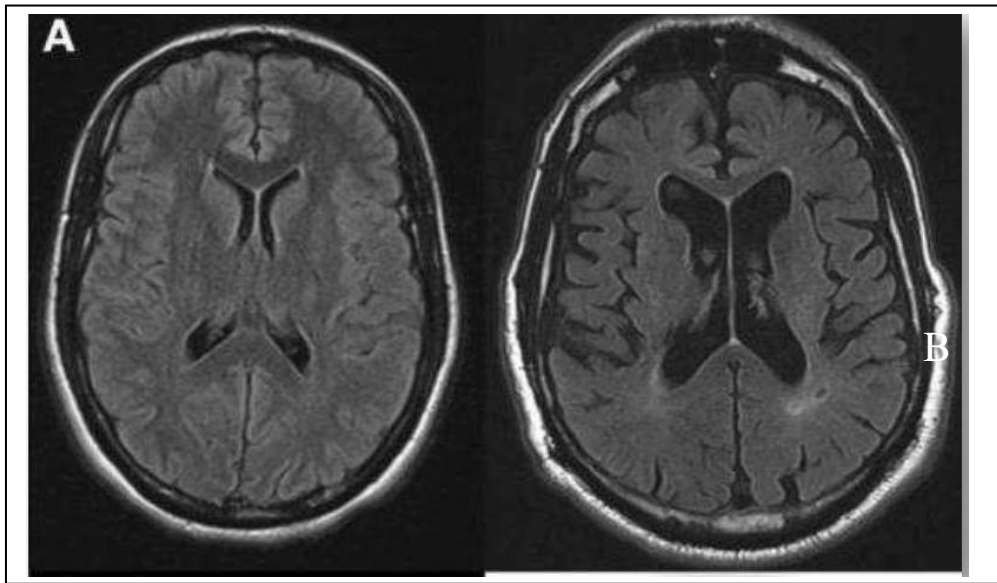


Figure 3: A : Atrophie cérébrale chez un sujet âge non pathologique (80 ans). B : Cerveau d'un jeune adulte (30 ans) (Nasrallah et Wolk, 2014).

I.4.2. Sexe

De manière intéressante la fréquence de survenue de la MA est différente chez les hommes et les femmes. En effet, il est établi depuis les années 90 que les femmes sont plus à risque de développer la maladie que les hommes [Gao et al., 1998].

Cet effet est lié soit à l'espérance de vie qui est supérieure chez les femmes [Yang et Levey, 2015]. Ainsi les femmes souffrent généralement de dépression avant la survenue de la pathologie [Kim et al., 2015].

De nombreuses études tentent également d'expliquer cette sensibilité différente des deux sexes à la pathologie par un facteur hormonal [Vest et Pike, 2013] (Fig 4).

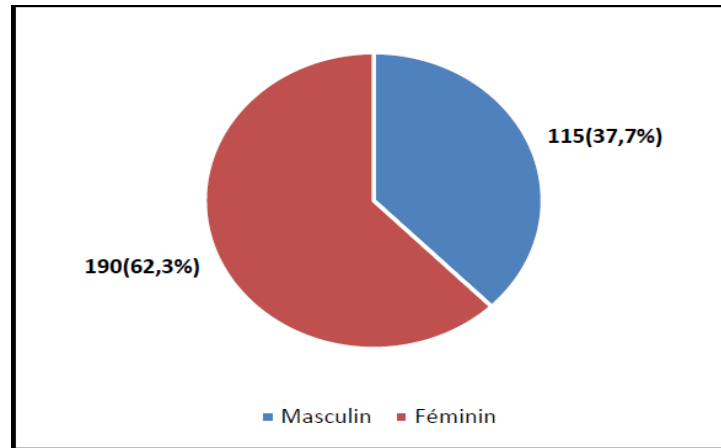


Figure 4 : Répartition de la MA selon le sexe [Amalou, 2018]

I.4.3. Génétique

Les études menées sur des cas familiaux de la MA ont démontré que le risque de développer la maladie est important lorsqu'un parent de premier degré est atteint (Mayeux et al., 1991). Plusieurs formes de la MA se distinguent par leur origine. Certaines formes familiales apparaissent avant l'âge de 65 ans. Elles sont causées par des mutations génétiques autosomales dominantes ou récessives, comme des mutations dans les gènes codant pour la préséniline 1 [Castellani et al., 2019].

I.4.4. Pathologies associées (cardiovasculaires et diabète)

L'hypertension, et le diabète sont en effet fortement suspectés d'augmenter les troubles cognitifs [Volle et al., 2019 ; Grandpre et al., 2019]. En effet, la MA est parfois nommée un diabète de type 3. Outre l'influence sur l'apport de glucose aux neurones, l'insuline possède plusieurs rôles majeurs dans le cerveau [De Felice, 2013].

I.4.5. Facteurs médicamenteux

Une récente étude française a démontré que plus de la moitié des personnes âgées atteintes de démence consomment des psychotropes : antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques [Breining et al., 2016].

I.4.6. Hygiène de vie

De nombreuses pathologies sont influencées par l'hygiène de vie des individus. En effet, comme pour les maladies pulmonaires, les cancers et les maladies cardiovasculaires par exemple, le tabac augmente le risque de survenue de la MA alors que ce risque est réduit lorsque les sujets arrêtent de fumer [Zhong et al., 2015].

I.4.7. Autres

Les autres facteurs de risques liés à l'Alzheimer sont semblables à ceux d'autres maladies dégénératives et concernent le mode de vie. L'OMS cite par exemple : la sédentarité, l'obésité, une mauvaise alimentation, l'usage nocif de l'alcool, la dépression, l'absence d'activité cognitive et l'isolement social [OMS, 2017].

I.5. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Les principales lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer peuvent être schématiquement rangées sous trois acteurs :

- 1- les dépôts extracellulaires de peptide A β (peptide *beta* amyloïde) ;
- 2- la pathologie neurofibrillaires qui est due à l'accumulation intracellulaire de protéine Tau anormalement phosphorylée ;
- 3- les pertes synaptiques ou neuronales [Hyman et al., 2012].

Deux protéines sont impliquées dans la pathogenèse de la MA ; les agrégats de peptides β -amyloïdes (A β) et protéines tau. Selon la base de plusieurs preuves scientifiques, la MA caractérisée histopathologiquement par le dépôt de peptides A β dans l'espace inter neuronal [Association Alzheimer Disease International (ADI), 2018; Murphy et al., 2010; Association Alzheimer, 2018].

Les principales voies pathogènes menant à la MA impliquent plusieurs mécanismes qui incluent le dysfonctionnement des neurones cholinergiques et l'agrégation de tau, cependant, il a été démontré que la cascade amyloïde joue un rôle important, La cascade amyloïde suppose que la pathogenèse de la MA est le résultat d'un dysfonctionnement qui engendre des isoformes responsables de l'agrégation des plaques β -amyloïdes [Zhang et al., 2011 ; Gu et al., 2013]. La neurodégénérescence et le dysfonctionnement neuronal sont la perturbation fonctionnelle d'un certain nombre de récepteurs. [Association Alzheimer Disease International (ADI), 2018 ; Kaye et al., 2013].

L'accumulation d'hyper phosphorylé de protéine tau dans les neurones, qui est normalement une protéine associée aux microtubules (MAP) abondamment exprimé dans le système nerveux central, est un deuxième acteur clé dans la pathogenèse de la MA. Par conséquent d'hyper phosphorylation anormale, la protéine s'auto-agrège et forme des filaments hélicoïdaux appariés (PHF), ce qui conduit à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires, qui bloquent finalement le système de transport neuronal. [Association Alzheimer Disease International, 2018](Fig 5).

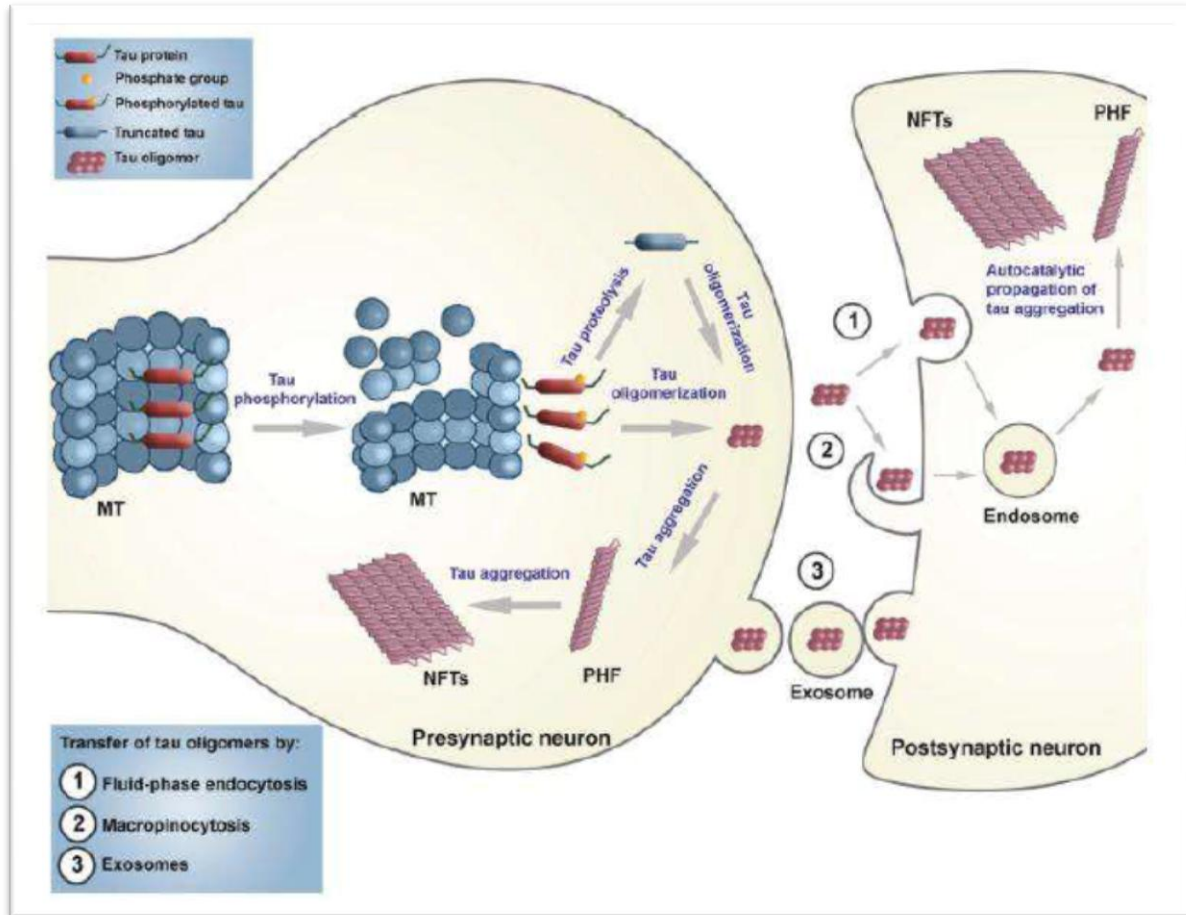


Figure 5 : Processus de formation des neurofibrilles de la protéine tau hyperphosphorylée [Šimić *et al.*, 2016].

la fixation de l'ACh sur des différents récepteurs module différentes fonction comme le cycles de sommeil, l'attention et la mémoire, Si l'ACh ne s'est pas fixée sur ses récepteurs, sa demi-vie dans la fente synaptique est de l'ordre de quelques millisecondes avant d'être dégradée par l'acétylcholinestérase (AChE) ou la butyrylcholinestérase (BuChE) [Prado *et al.*, 2016].

Il existe une relation réciproque entre le peptide A β et le système cholinergique, et la dégénérescence cholinergique. Par ailleurs, un déficit de la transmission nerveuse cholinergique peut également aboutir à une hyper phosphorylation de la protéine tau et la production d'A β , aboutissant ainsi à la neurodégénérescence des neurones. Ces dernières données remettent en cause l'hypothèse cholinergique, puisqu'il est ainsi difficile de définir si le déficit de la transmission cholinergique est la cause ou la conséquence du processus dégénératif [Tata *et al.*, 2014].

I.6. Diagnostic

A ce jour, le diagnostic de la MA est réalisé lorsque les patients ou leur entourage se plaignent de manifestations cognitives qui durent depuis au moins six mois. D'après la HAS (Haute Autorité de Santé), Le diagnostic est réalisé grâce à des tests neuropsychologiques Comme le MMSE (Mini Mental State Examination) ou test de Folstein, le test de l'horloge ou encore le test des traces ou Trail-Making Test. Par ailleurs, d'autres investigations peuvent aussi être entreprises comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurale qui peut mesurer le volume cérébral, la Tomoscintigraphie par émission de positrons (TEP) évalué la densité du peptide A β au niveau Cérébrale, ou encore le métabolisme cérébrale. Ces méthodes présentent néanmoins des inconvénients puisqu'elles ne permettent pas de diagnostiquer la maladie de manière sûre [Knight *et al.*, 2016] (Fig 6).

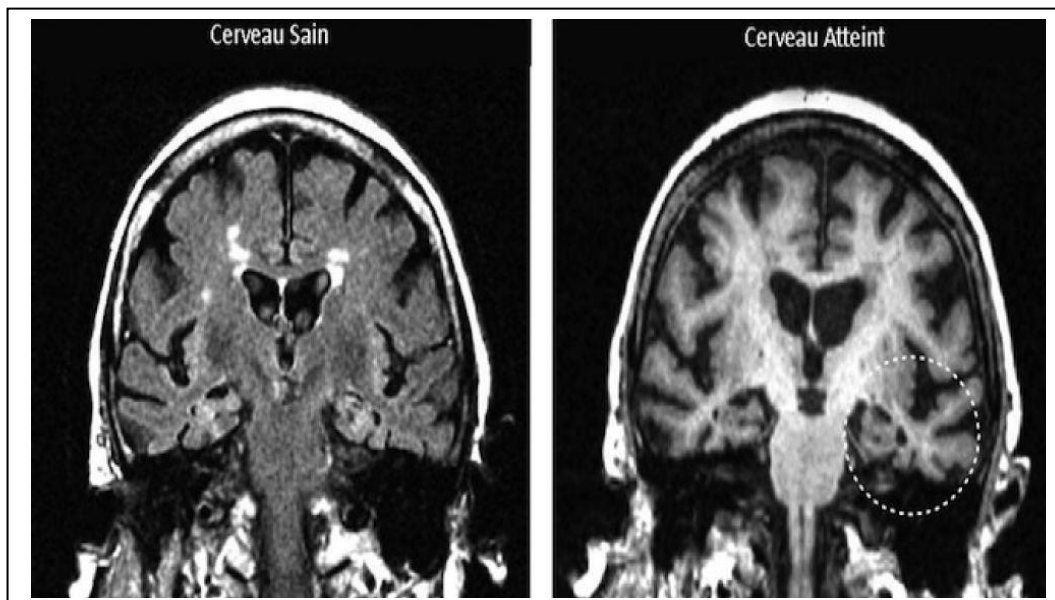


Figure 6 : Comparaison des images d'IRM cérébrale d'un sujet sain et d'un sujet atteint de MA. [ELSIDDIG *et al.*, 2018]

Cette pathologie se caractérise par trois grandes phases : la phase prodromale ou MCI (Mild Cognitive Impairment) qui correspond au début de la phase symptomatique, la phase de démence (légère à modérée) et la phase de démence très sévère. Selon le stade de la maladie, différents symptômes apparaissent tels que des troubles de la mémoire, des problèmes de langage, d'orientation, de motricité, d'agressivité et de personnalité [Association Alzheimer, 2014] (Fig 7).

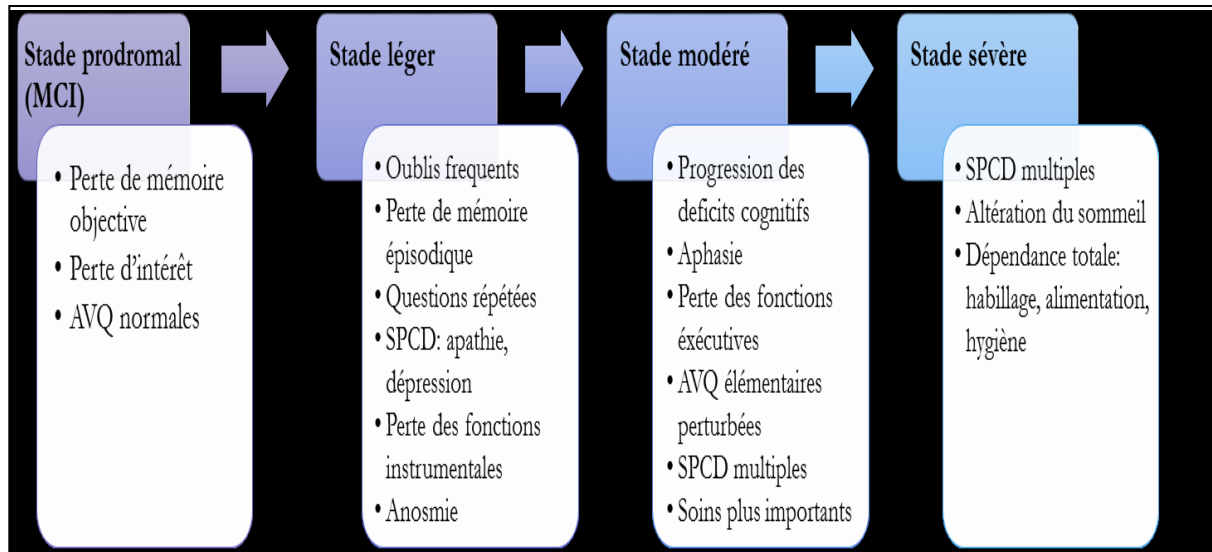


Figure7 : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences) [Feldman et Woodward, 2005].

Chapitre II

Traitements & Maladie d'Alzheimer

II.1. Traitement

La maladie d'Alzheimer est un problème majeur de sante publique. En effet, la dépendance engendrée par la MA induit des couts colossaux pour les collectivités, que les patients soient internés dans des établissements spécialisés ou chez eux. De ce fait, le traitement de cette pathologie représente un enjeu majeur pour la communauté scientifique. De nombreux travaux sont menés dans le but de développer des traitements efficaces pour cette pathologie.

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

II.2. Les inhibiteurs de l'AChE

Les premières ouvertures thérapeutiques reposent sur l'hypothèse cholinergique de la MA, modulant positivement la transmission, soit par inhibition du métabolisme de l'ACh, ou encore par activation des récepteurs muscariniques [**Abernethy, 1987**].

Cette hypothèse a été confortée par des études *in vivo* et *in vitro* qui ont démontré les effets bénéfiques de cette neuromodulation [**Liu et al., 2014; Nepovimova et al., 2014; Rizzo et al., 2012; Smith et Swash, 1978**].

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) : Donépézil (Aricept®) en 1996, rivastigmine (Exelon®) en 2000 et galantamine (Reminyl®) commercialisé en 2001 [**Tata et al., 2014**].

Au jour d'aujourd'hui, le Donepezil est de loin le médicament le plus utilisé pour le traitement symptomatique de la MA a la dose initiale de 5 mg [**Hamidouch, 2017**].

Les thérapies médicamenteuses synthétiques utilisées dans la prise en charge des maladies neurodégénératives et des troubles les accompagnants comportent de nombreux effets secondaires, tels que l'antécédent d'asthme ou de maladie broncho-pulmonaire obstructive. Vagotonique sur le rythme cardiaque, crises convulsives généralisées, gastro-intestinaux, incluant nausées et vomissements, perdre du poids, fatigue, sensation de vertiges, céphalées, somnolence [**Bochatay, 2019**]. Cependant les effets de ces traitements, non négligeables, restent limités puisqu'ils n'ont pas d'action sur la dégénérescence et la mort neuronale.

A ce jour, les produits naturels provenant des plantes médicinales font l'objet de nombreuses recherches dans ce domaine. Cet intérêt est essentiellement due à leur énorme potentiel

thérapeutique conféré par divers composés bioactifs tels que les polyphénolset qu'ils soient dépourvus d'effets secondaires [Touami, 2017].

II.3. Quelques plantes médicinales pourvues de propriétés neuroprotectrices

L'utilisation d'extraits végétaux et de composés phytochimiques à des fins médicinales telles que la prévention, le traitement et la guérison des troubles est l'une des plus anciennes pratiques de la médecine traditionnelle [Lin, 2011; Huppert et al., 2016]. Malgré l'augmentation de la consommation de drogues de synthèse ces dernières années, environ 80% de la population des pays en développement dépendent des plantes médicinales comme seul accès aux soins de santé de base [Mendis et al., 2007; Cordell et Colvard, 2012]. Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que les produits naturels sont capables d'atténuer la neurotoxicité. De plus, les extraits de plantes peuvent avoir un rôle complémentaire ou alternatif dans la prévention et / ou le traitement des maladies neurodégénératives [Lin, 2011; Pandareesh et al., 2015].

II.3.1. *Artemisia absinthium* L.

Le genre *Artemisia* comprend environ 500 espèces ubiquitaires. Parmi elles, l'absinthe (*Artemisia absinthium* L.), également appelée herbe sainte, herbe des vierges, herbe aux vers, armoise amère ou encore absinthe officinale [LÊ et al., 2007] (Fig8



Figure8 : *Artemisia absinthium* [Beigh et Ganai, 2017].

L'herbe est originaire des pays méditerranéens chauds [Nezhadali et al., 2010]. L'extrait méthanolique d'*A. absinthium* L. stimule la croissance des neurites induites par le facteur de croissance des nerfs [Li et al., 2004]. L'absinthe améliore la mémoire et restaure le déclin de la fonction mentale [Yarnell et Abascal, 2013]. L'huile essentielle d'*A. absinthium* L. présente un effet neuroprotecteur après une ischémie cérébrale [Bora et Sharma, 2010]. Elle pourra par conséquent jouer un rôle dans les maladies neurodégénératives [Alshibl, 2014], anxiolytique et antidépresseur [Bahi et al., 2014].

II.3.2. *Opuntia ficus indica* L.

Opuntia ficus indica L. Mill., Communément appelé figue de Barbarie ou cactus nopal, appartient aux angiospermes dicotylédones, famille des Cactaceae, une famille qui comprend environ 1500 espèces de cactus. *O. ficus indica* est une plante tropicale et subtropicale [Neffar, 2012] (Fig 9).

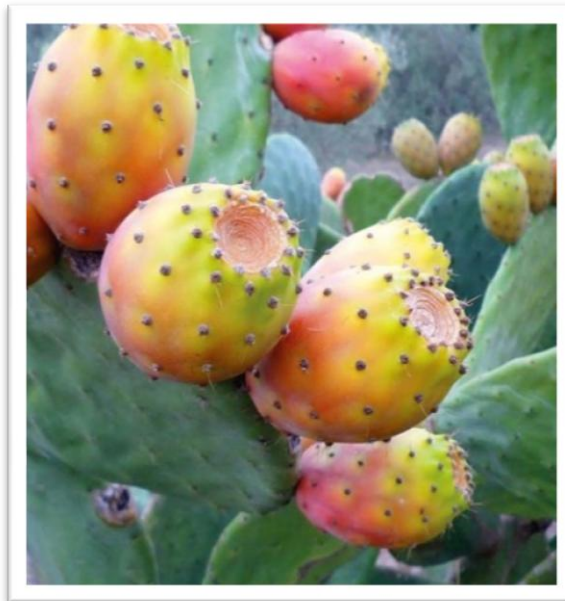


Figure 9: *Opuntia ficus indica* [Neffar, 2012]

Les investigations sur l'activité biologique de cette plante ont révélé des propriétés neuroprotectrices [[Esra Küpeli et al., 2020]. L'extrait butanolique d'*O. Ficus-indica* var. *saboten* exerce l'amélioration de la mémoire à long terme, augmentait les niveaux d'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) dans l'hippocampe. Il a également inhibé l'activité AChE dans le cerveau. D'*O. Ficus-indica* serait utile pour le traitement de la dysfonction cognitive induite par le blocage cholinergique. [Ybeen et al., 2018] et des effets sédatifs et anxiolytiques [Esra Küpeli et al., 2020]

II.3.3. *Curcuma longa*

La curcumine est un composé polyphénolique naturel présent dans le rhizome de *Curcuma longa* appartenant à la famille des zingibéracées. Divers effets de la curcumine ont été élucidés, comme antioxydant, anti-inflammatoire, chélation des métaux, diminution des plaques β -amyloïdes, Ab oligomérisation, phosphorylation de tau [Hamaguchi et al., 2010 ; Mishra et Palanivelu, 2008] (Fig 10).



Figure 10: *Curcuma longa* [Sharma, 2001]

La curcumine possède un effet d'atténuation des dommages oxydatifs tels que la perte neuronale dopaminergique, et soulage la dysfonction motrice [Cui *et al.*, 2016]des effets neuroprotecteur directs sur les cellules hippocampiques [Lee *et al.*, 2016] protège les cellules neuronales contre les dommages neuronaux hippocampiques [Wang *et al.*, 2016 China]

Dans les maladies neuroinflammatoires, le récepteur TLR-4 est modulé par la curcumine qui exerce un effet neuroprotecteur agissant directement sur le récepteur ou sur son aval sentier. Ceci peut être davantage exploité pour concevoir de futures stratégies thérapeutiques des maladies neuroinflammatoires [Maria Antonietta *et al.*, 2020].

II.3.4.Hypericum perforatum

L'extrait de H. perforatum contient des Flavonoïdes tels que la rutine, la quercétine et la quercitrine, quia démontré une activité d'élimination des radicaux libres dans un modèle d'auto-oxydation des membranes cérébrales [Saija *et al.*, 1995] (Fig 11).

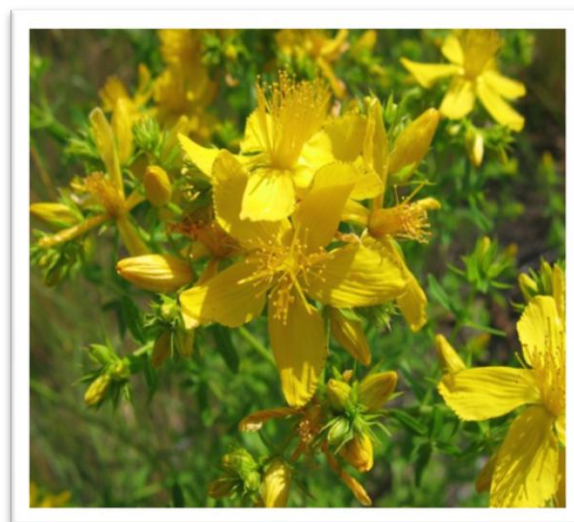


Figure 11: Hypericum perforatum [Audrey, 2009]

L'effet de H. perforatum conduit à une réduction de la neurotoxicité et la maladie d'Alzheimer apparait alors avec des cellules pyramidales diminuait. Ces modifications de la modulation cérébrale induites par H. perforatum étaient dues à la réduction des dommages oxydatifs et de l'œdème qui contribuent à la pathogenèse de la maladie [Bhakta Prasad *et al.*, 2014].

II.3.5. Boswellia

Le genre *Boswellia* regroupe une vingtaine d'espèces d'arbre ou d'arbustes de la famille de Burceraceae originaire d'Afrique ou d'Asie, produisant une résine aromatique. La résine de plusieurs espèces est exploitée sous le nom d'encens ou oliban [Simla, 2005] (Fig 12).



Figure 12 : la résine de Boswellia [Shelowann, 2006]

Des extraits de cet exsudat gommeux ont été traditionnellement employés dans le système d'Ayurvédique de la médecine en tant qu'un antiarthritique, astringent, l'expectorant, et antiseptique, la résine boswellique, amélioration des fonctions nerveuses [Hermann, 2010].

Cette plante Améliore la mémoire et protège le cerveau contre toute utilisation de produits contenant les inducteurs de stress oxydatif [Zerroukiet *al.*, 2020].

Chapitre III

Le pyrèthre d'Afrique

III.1. Généralité

Anacyclus pyrethrum L. est trouvé dans la flore méditerranéenne, communément appelée « Le pyrèthre d'Afrique » ou « Tigentast » par les marocains [Batanouny, 2005]. Elle a été cultivée à l'échelle expérimentale dans les régions Himalayennes par des graines importées d'Algérie [Auhman, 1995]. Elle a été également exportée d'Algérie vers l'Inde [Usmani et al., 2016]. *Anacyclus pyrethrum* est une plante qui a été utilisée comme source pour de nombreux produits pharmaceutiques dans différentes cultures [Powar et al., 2017]. Cette dernière joue un rôle socio-économique très important au Maroc [Ouarghidi et al., 2017].

Le pyrèthre d'Afrique est cultivé sous les tropiques à une altitude de 1500 à 3500 mètres, nécessitant de sec à doux sol sablonneux, précipitations de 800-1300 mm, température de 15-25°C et périodes ensoleillées interrompant les précipitations pour sa culture [Kushwaha et al., 2012].

III.2. Description botanique

Anacyclus pyrethrum est une plante herbacée vivace avec de nombreux étalages, tiges ascendantes, ramifiées, plus ou moins velues dans leur partie supérieure positions, presque lisse en dessous, et venant de la couronne d'une racine longue, effilée, verticale, brune, légèrement ramifiée [Tauheed et al., 2017].

Les tiges reposent sur le sol et portent des grandes fleurs terminales [Kushwaha et al., 2012], ces dernières sont des disque-fleurs bisexuées, corolle tubulaire, contractée en dessous, à 5 dents étalées triangulaires égales, jaunes; anthères apiculées, non à queue à la base, incluses dans la corolle; style exercé, stigmate bifide, à deux branches linéaires. Rayon femelle, sur une seule rangée, corolle liguée, branche largement ovale, trifide à l'apex, blanche au-dessus, teintée de rose vif en dessous [Bentley et al., 2002]. Les fruits sont des akènes glabres ou à couronnes peu marquées se mis en plein terre [Hmammouchi, 1999] (Fig 13).



Figure 13 : *Anacyclus pyrethrum* L. [Daoudi et al., 2017].

III.3. Systématique / Taxonomie

Le pyrèthre d'Afrique (AqerQarha عقير قرحة) [Tauheed et al., 2017] a été défini par Linné et révisé par Link. Sa taxonomie est décrite dans le tableau 1

Tableau1 : Classification scientifique d'*A. Pyrethrum* [Kumar, 2016]

Royaume	Plantae
Classe	Dicotylédones
Ordre	Companulatae
Famille	Asteraceae
Genre	<i>Anacyclus</i>
Espèces	<i>Pyrethrum</i> D.C
Nom botanique	<i>Anacycluspyrethrum</i> DC
Synonymes	<i>Anthemispyrethrum</i> L

III.4. Distribution géographique

Le pyrèthre d'Afrique ou camomille pyrèthre « *Anacyclus pyrethrum* L. » est originaire d'Arabie, principalement distribuée en Afrique du Nord [Pandey et al., 2018]. C'est une endémique maroco- algérienne [Bellakhdar, 1997]. Cette espèce est régulièrement rencontrée en Haute montagne : Atlas saharien, Anti atlas, Haut atlas, Moyen atlas marocain, Plateaux atlantiques nord de l'est du Maroc (Jerada) Rif (Chaouene, JbelAssilenh, vallée du Tizi-n-lel) [Fennane et al., 2014].

En Algérie, *Anacyclus pyrethrum* est présente dans plusieurs sites; dans les principales chaînes de montagnes de 800 mètres au-dessus de la mer: Guelma, Tlemcen, Mascara, Aumale, Constantine et Djurdjura [Boudjehem etDjiyni, 2018]. Elle est exporté de l'Algérie notamment vers le Moyen-Orient et l'Inde [Usmani et al., 2016] (Fig 14).

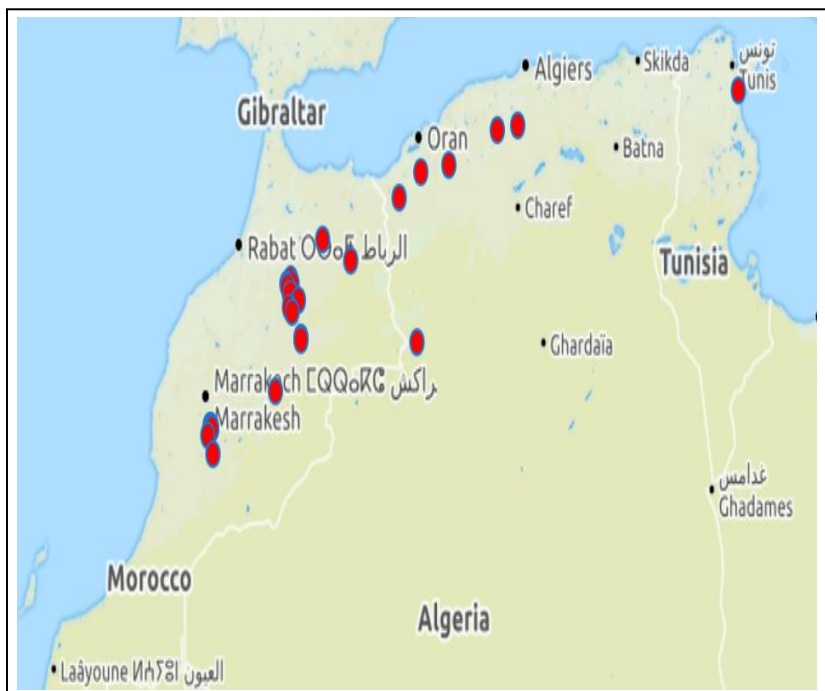


Figure 14:Distribution géographique d'*Anacyclus pyrethrum* [African Plant database, 2020]

III.5. Composition phytochimique

III.5.1. Criblage phytochimique

Les résultats du criblage phytochimique des extraits aqueux de la plante ont montré qu'*Anacyclus pyrethrum* contient des composés réducteurs, tanins de catéchol, saponines, alcaloïdes, flavonoïdes et acides aminés. Il est également apparent que les tanins galliques

sont absents de toutes les parties de cette plante et les flavonoïdes sont absents des racines [Benali et al., 2012] (Tab 2).

Tableau 2 : Criblage phytochimique d'extraits de différentes parties d'*Anacycluspyrethrum*L. [Benali et al., 2012]

Constituant chimique	criblage		
	racines	feuilles et tiges	fleurs
Composés réducteurs	++	++	++
Tanins gallique	-	-	-
tanins de cathéchol	++	++	+++
Saponines	++	++	+
Alkaloides	+	+	+
Flavonoïde	-	+++	+++
acide aminés	++	++	++

III.5.2. Substances biologiquement actives dans *A. pyrethrum*

L'analyse phytochimique des racines d'*A. pyrethrum* montre qu'elles contiennent un alcaloïde N-isobutylamide, appelé "pellitorine", et accumulent surtout des alkylamides [Zaidi et al., 2013] dont la pellitorine est le constituant actif majeur [Ellazouzi et al., 2015].

La fraction d'alkylamides des racines d'*Anacyclus pyrethrum* est constituée des isobutylamides et des tyramines amides suivants ; les parties aériennes contiennent: l'anacycline, la N-méthylanacycline, la N-méthyl-N- (2-méthyl propyl) 2, 8-décadiène 4, 6-dynamide. La racine contient de l'anacycline, de l'alcool enetriyne Pellitorine, de l'hydrocarbure, de l'inuline (50%), des traces d'huile volatile et (+/-) de la sésamine [Gautam et al., 2011].

III.5.3. Huiles essentielles

La plante *A. pyrethrum* produit également des huiles essentielles avec une production maximale en juin stade de floraison [Bourkhiss et al., 2011] . Une étude révèle la présence de 42 composés dans Avril et 36 au mois de juin. Le spathuléol est le constituant le plus

important des huiles essentielles de racine de plante, donc la plante peut être classé comme chémotype du spathuléol [Pandey et al., 2018].

Les analyses de l'huile essentielle effectués par El mokhtari et al.,2020 ont révélé la présence de 32 composés. Ces composés représentent environ 92,67 % de la composition chimique totale. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3

Tableau 3 : Composition chimique de l'huile essentiel d'*Anacyclus prythrum* [El mokhtari et al.,2020]

Composé	Forme moléculaire	Pourcentage %
Hexanal	C ₆ H ₁₂ O	0.03
α-Pinene	C ₁₀ H ₁₆	0.63
Camphene	C ₁₀ H ₁₆	2.30
β-Pinene	C ₁₀ H ₁₆	0.56
Myrcene	C ₁₀ H ₁₆	0.72
p-Cymene	C ₁₀ H ₁₄	0.50
Limonene	C ₁₀ H ₁₆	0.05
Linalool	C ₁₀ H ₁₈ O	0.1
Nonanol	C ₉ H ₂₀ O	0.40
Estragol	C ₁₀ H ₁₂ O	0.15
α-Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O	0.02
E-Anethole	C ₁₀ H ₁₂ O	0.29
Thymol	C ₁₀ H ₁₄ O	0.01
BornylAcetate	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	0.07
Carvacrol	C ₁₀ H ₁₄ O	1.35
Nerylacetate	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	0.06
Geranylacetone	C ₁₃ H ₂₂ O	0.08
(E)-β-Fernesene	C ₁₅ H ₂₄	0.62
β-Humulene	C ₁₅ H ₂₄	0.91
γ-Murolene	C ₁₅ H ₂₄	4.20
Germacrene D	C ₁₅ H ₂₄	16.48
b-Bisabolene	C ₁₅ H ₂₄	1.98
Cubebol	C ₁₅ H ₂₆ O	4.01

cis-3- Hexenylbenzoate	C13H16O2	0.04
Spathulenol	C15H24O	20.47
Caryophylleneoxide	C15H24O	13.20
4(14)-Salviale-1- one	C15H24O	8.27
Caryophyllene- 4(14),8(15)- dien-5 α -ol	C15H24O	7.30
Vulgarone-beta	C15H22O	1.22
α -Cadinol	C15H26O	2.28
α -Bisabolol	C15H26O	2.21
Phytone	C18H36O	2.16

III.6. Quelques activités thérapeutiques

III.6.1 Activité antidiabétique

L'extrait aqueux de racine d'*A. pyrethrum* a des effets antidiabétiques bénéfiques, car il réduit la glycémie élevée des rats diabétiques induits par la streptozotocine, mais n'a aucun effet sur les rats normaux. D'autres études seront axées sur la détermination du (des) mécanisme (s) d'action, ainsi que sur l'isolement des principes bioactifs pour contribuer au développement d'un médicament antidiabétique puissant [Selles et al., 2012].

III.6.2. Activité anti-convulsivante

Anacyclus pyrethrum a des propriétés anti-convulsivantes remarquables [Pahuja et al., 2013], elle possède une activité anti-convulsivante contre les crises induites par le MES (crise maximales induites par l'électrochocs [Gautam et al.,2011].

III.6.3. Activité contre les maladies buccales

L'infusion des racines d'*Anacyclus prethrum* est recommandée en bain de bouche contre les maux des dents et en cas de problèmes liés à la sécrétion salivaire, elle est utilisée comme sialagogue [Van Hecken etPractoner, 2004]. Un gargarisme de son infusion est prescrit pour une paralysie partielle de la langue et des lèvres [Abu-Rabia, 2012; Bellakhdar, 2006].La plante est aussi utilisée dans la fabrication des dentifrices [Sijelmassi, 2008].

III.6.4. Activité aphrodisiaque et reproductrice

L'extrait aqueux d'*A. pyrethrum* améliore la qualité des paramètres séminaux qui contribuent éventuellement à une meilleure reproduction potentielle [Sharma et al., 2009]. Les effets positifs de la plante *A. pyrethrum* sur différents paramètres de reproduction pourraient améliorer la production des prochains médicaments et composants diététiques pour le pronostic ou le traitement de l'infertilité [shahraki et al., 2013].

III.7. Toxicité

La plante n'est pas dénuée de toxicité et plusieurs accidents (sévères inflammations des muqueuses digestives, respiratoires ou cutanées) ont été signalés, suite à des usages thérapeutiques. Par ses seules émanations, elle peut provoquer chez l'homme de la céphalée, des bourdonnements d'oreille, de la pâleur, des douleurs épigastriques, des nausées, parfois même une perte de connaissance [Selles, 2012], elle provoque des problèmes respiratoire, une gastro-entérite, des coliques, une irritation cutanée, des bourdonnements de muqueuses des oreilles et même une perte de conscience [Daoudi et al., 2017].

L'intoxication que provoque le pyrèthre serait due aux amides non saturés telles la pellitorine et l'anacycline; celles-ci, à forte dose provoque des malaises, des nausées et des coliques. [Daoudi et al., 2014].

Partie II

Etude expérimentale

Matériels et Méthode

1.1. Matériel végétal

La plante choisie dans notre étude est *Anacyclus pyrethrum* L. Récoltée le mois de Juin 2019 dans les montagnes du grand Atlas à 2600 mètres de hauteur, près de la station d'Oukaïmeden à 80 kilomètres de Marrakech (Maroc) (**Fig 15**). La partie étudiée de la plante est la racine.



Figure 15 : Situation géographique du grand Atlas [Snow forecast, 2020]

I.1.1. Préparation de l'extrait

Une extraction aqueuse par infusion à 5% des racines d'*Anacyclus pyrethrum* suivie d'une lyophilisation ont été réalisées par le laboratoire de « pharmacologie neuroscience et comportement » de l'université de « Caddiyad » Marrakech. Le lyophilisat obtenu est ensuite solubilisé dans l'eau distillée selon deux doses choisies : 100 et 200mg/kg au niveau du laboratoire « Pharmacognosie & API phytothérapie » de l'université de Mostaganem afin de réaliser l'étude *in vivo* de l'activité biologique d'*Anacyclus pyrethrum* L.

I.2. Matériel animal

Un effectif de 50 souris femelles de la souche NMRI d'un poids corporel 30 ± 5 g était nécessaire pour réaliser notre étude. Ces souris proviennent de l'institut Pasteur d'Alger (IPA). L'élevage et l'expérimentation sont effectués au niveau de l'animalerie de l'université de Mostaganem. Une période d'adaptation de 15 jours a été nécessaire afin d'acclimater ces animaux à nos conditions de travail.

Les animaux d'expérimentation ont été soumis à des conditions d'élevage standards, ayant un accès libre à l'eau et une alimentation à base de céréales leur a été fournie. Un cycle nyctéméral de 12 h lumière /12h obscurité est adapté selon les besoins des souris. De plus, la température et le taux d'humidité étaient favorables.

I.3. Test de toxicité

I.3.1. Principe

Le test de toxicité de l'extrait a été réalisé selon la méthode décrite par l'Organisation de la coopération Economique et Développement (OCDE, 2008). Ce test consiste à administrer les doses expérimentales aux animaux et observés pour toute manifestation de toxicité telle que augmentation dans l'activité, salivation, convulsion, coma et mort. Ces observations sont faites régulièrement jusqu'à 14 jours.

I.3.2. Protocole

Le test a été réalisé sur un effectif de 10 souris réparties en deux lots correspondant aux deux doses choisies. Les animaux sont soumis au jeûne de 12 heures avant l'administration par gavage gastrique de l'extrait :

Lot 1 (n=5) : les souris reçoivent l'extrait d'*A pyrethrum* à une dose de 100mg/kg ;

Lot 2 (n=5) : les souris reçoivent l'extrait d'*A pyrethrum* à une dose de 200 mg/kg.

I.4. Evaluation de l'activité neurothérapeutique d'*Anacycluspyrethrum*

Notre travail est réparti en deux parties : L'induction de la maladie d'Alzheimer suivi par un traitement. Cette expérimentation se déroule sur une période de 90 jours où chaque partie s'étale sur une durée de 45 jours et se termine par des tests neurologiques (Fig 16)

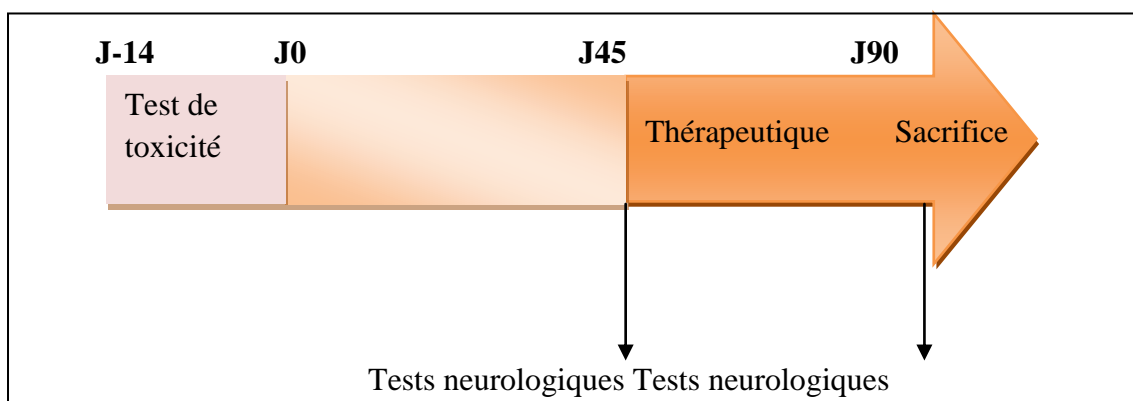


Figure 16 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental

I.4.1.Répartition des lots

Les souris ont été réparties en huit (8) lots dont 5 souris chacun, comme suite :

- 1- **Lot T** (n=5) : considéré comme témoin négatif. Les souris sont soumises aux mêmes conditions expérimentales que les autres lots.
- 2- **Lot Ct-ED1** (n=5): considéré comme le témoin positif. Les souris reçoivent l'eau distillée durant 45 jours, puis traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent.
- 3- **Lot Ct-ED2** (n=5): considéré comme témoin positif. Les souris reçoivent l'eau distillée durant 45 jours, puis traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent
- 4- **Lot Alz-90J** (n=5): représente les souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) par voie orale à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg par injection intra péritonéale (IP) quotidienne (**Feng et al., 2018 ; Xing et al., 2018**) provoqué durant 90 jours ;
- 5- **Lot Alz-45J** (n=5): représente le modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) par voie orale à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg par injection intra péritonéale (IP) quotidienne) provoqué durant 45 jours, ensuite les souris reçoivent l'eau distillée par gavage gastrique durant les 45 jours qui suivent
- 6- **Lot Alz-ED1** (n=5) : représente les souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) par voie orale à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg par injection intra péritonéale (IP) quotidienne) provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ;
- 7- **Lot Alz-ED2** (n=5): représente les souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) par voie orale à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg par injection intra péritonéale (IP) quotidienne) provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ;
- 8- **Lot Alz-STD** (n=5) : représente les souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) par voie orale à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg par injection intra péritonéale (IP) quotidienne) provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil (Aricept®) à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (**Fig 17**)



Figure 17 : Répartition des lots d'expérimentation

Au dénouement des premières 45 jours, les souris sont soumises à des tests neurologiques suivant le protocole décrit par **Xing et al. (2018)**. Ces tests consistent en des épreuves comportementales à savoir l'activité locomotrice, la curiosité, l'anxiété et des tests de mémoire (Le labyrinthe radiaire à 8 bras : mémoire spatiale de travail, mémoire spatiale de référence conditionnée et distinction de position).

Le traitement par l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* a et le produit de référence a été administré quotidiennement par gavage gastrique à l'aide d'une sonde intra gastrique au cours des deuxièmes 45 jours de l'expérimentation. La référence retenue dans notre étude est le Donépézil (Aricept®) considéré comme un anti-Alzheimer.

I.4.2. Paramètres étudiés

I.4.2.1. Evolution pondérale

Des mesures hebdomadaires du poids corporel des souris ont été prises durant les 12 semaines d'expérimentation dans le but d'évaluer la croissance et le développement physiologique des animaux selon nos conditions de travail.

I.4.2.2. Solution consommée

La solution consommée a été mesurée pour chaque lot une fois par semaine durant les 90 jours d'expérimentation.

I.4.2.3. Tests de comportement neurologiques

L'évaluation comportementale est un élément clé pour examiner le statut nerveux (détermination du comportement). Ces directives s'appliquent aux animaux dans des essais spéciaux, tels que l'activité locomotrice, la curiosité (test de trous) et les épreuves d'anxiété. [Zerrouki, 2012].

I.4.2.3.1. Activité locomotrice

Ce test a été adapté selon l'étude décrite par **Hall et al. (1934)** chez le rat. Le test est basé sur la tendance naturelle des rongeurs à explorer un espace inconnu ce qui permet de mesurer leurs activité locomotrice.

Au cours de ce test, le comportement de l'animal dans un nouvel environnement est évalué pendant 05 minutes en quatre phases consécutives. Il est placé, pour cela, dans une boîte d'expérimentation de 32X32 cm² vide et divisée en 16 carrés identique numérotée de 1 à 16. L'activité locomotrice est mesurée par le nombre de carrés visité par la souris. Laisser un temps de repos entre les quatre phases de test et cela à fin de permettre à la souris d'explorer son nouvel environnement [Pittaras, 2011].

I.4.2.3.2. Curiosité (test de trous)

Le test de la planche à trous a été conçu pour étudier le comportement de la souris confrontée à un nouvel environnement. Dans l'essai de trous décrit par **Bossière et Simon (1962)**, le but est d'évaluer l'effet d'un traitement et/ou une intoxication un sur le comportement d'exploration manifesté par la souris. La plaque en bois (60×45cm) est placée à 50 centimètres au-dessus de la terre et comportant 14 trous, d'un diamètre de 2 cm chacun, espacés de 5 cm. Le nombre de l'immersion dessouris dans le trou a été compté pendant 3 phases avec une répétition, de durée de 5 minute chacune.

I.4.2.3.3.Épreuve d'anxiété

Dans ce test deux épreuves ont été réalisés :

a- Test de Double compartiment noir/blanc

Le test de transition clair / sombre ou « light / dark » test est un protocole largement utilisé pour mesurer le comportement semblable à l'anxiété. Il est basé sur le comportement d'exploration naturelle des rongeurs vers de nouveaux environnements et leur aversion pour les zones fortement éclairées. (Crawley et Goodwin, 1980, Costall et al., 1989)

Les souris sont tout d'abord placées dans le compartiment lumineux puis elles peuvent évoluer librement dans le dispositif composé de compartiment clair et l'autre obscure. La durée du temps total passé dans le compartiment sombre est calculé en quatre phases de cinq minutes chacune.

b- Labyrinthe en croix surélevée

Le test du labyrinthe en croix surélevé permet de fournir des indications sur le comportement plus ou moins anxieux des animaux ainsi que sur leur tendance à prendre des risques. Ce modèle a été initialement décrit par Pellow et al. (1986). En effet, les bras ouverts sont plus anxiogènes et plus dangereux pour la souris car ils sont lumineux et non-protégés du vide. Au début du test l'animal est placé au centre du dispositif expérimental. Il peut ensuite se déplacer librement dans le dispositif expérimental. Pendant 5 minutes en quatre phases consécutives.

I.4.2.3.4. Test de persolt (test de la nage forcée)

Le test de Persolt ou Forced swimming test (FST), est un modèle comportemental qui permet de prédire l'efficacité d'un traitement antidépresseur (Porsolt et al., 1977). Le test consiste à placer individuellement l'animal dans un bain d'eau tiède à 25 C°.

Après une phase d'activité vigoureuse (temps d'adaptation), l'animal cesse de nager et se fige, adoptant un comportement de désespoir. On considère que l'animal est immobile lorsqu'il flotte en position horizontale et ne réalise que des mouvements de faible amplitude, suffisant à maintenir sa tête hors de l'eau. Le but de ce test est de calculer le temps d'immobilité de chaque souris.

I.4.2.4. Tests de mémoire

I.4.2.4.1. Le labyrinthe radiaire à huit bras

Mis au point par **Wan et al., (1997)**, le labyrinthe radiaire à 8 bras est fréquemment utilisé dans les laboratoires d'études comportementales pour évaluer la mémoire spatiale ainsi que la mémoire non spatiale associée à des signaux de motivation (motivation alimentaire dans la plupart des cas). Le labyrinthe radiaire à 8 bras est constitué d'une zone centrale de 8 portes donnant accès à 8 bras de même taille. Les portes peuvent être ouvertes et fermées manuellement.

a- Mémoire spatiale de travail (MST)

Cette épreuve a été mise au point par **Olton David (1981)**. La souris doit chercher la nourriture au fond de chaque couloir, une erreur est enregistrée si la souris visite deux fois le même couloir. Le nombre de bras répétés pour chaque souris est comptabilisé pendant une période de 4 jours d'apprentissage et le 5^{ème} jour représente le test de mémoire spatiale de travail, durant cinq minutes par séance.

b- Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Lors de cette épreuve, seulement deux bras du labyrinthe radiaire sont exploités. La souris est placée dans le centre du labyrinthe et les deux bras sont ouverts simultanément, et c'est à ce moment-là que le test commence. Ainsi le temps de séjour dans le bras éclairé avec nourriture est mesuré pendant 4 jours d'apprentissage et le 5^{ème} jour représente le jour de test de MSR, durant cinq minutes par jour séance.

c- Distinction de position

Ce test se caractérise par l'utilisation de six bras dans un ordre alterné de bras appâté et non appâté. La souris est déposée sur la plateforme centrale et les six bras sont ouverts l'un après l'autre trois avec nourriture (bras appâté) et les autres sans nourriture (bras non appâté). Le test est ensuite entamé par l'ouverture des bras en paire de bras appâté et non appâté (3 paires en total). Le score est comptabilisé à chaque fois que la souris visite les bras appâtés. Cette épreuve est alors répétée durant 4 jours d'apprentissage et le 5^{ème} jour représente le jour de test de distinction de position, pendant cinq minutes par séance.

I.4.2.4.2. Piscine de Morris

Le labyrinthe aquatique est l'un des tests les plus couramment utilisés pour mesurer l'apprentissage de la mémoire. Il a été conçu par **Richard Morris** au début des années **1980**. **Zerrouki et al.,2020** ont bien décrit cette épreuve, La tâche consiste à localiser le poste, utilisant des indices distaux hétérogènes, une plate-forme «refuge» où la souris cherchera refuge pour échapper au liquide moyen dans un bassin rempli d'eau trouble en ajoutant un colorant (colorant blanc pour notre test). Pour mener à bien cette tâche, la souris n'a que des indices externes sur l'appareil.

Pendant la référence de mémoire spatiale (MSR), la plate-forme est rendu invisible pour l'animal étant légèrement immergé et oblige l'animal à utiliser une stratégie fondée sur une représentation mentale de sa position.

Dans le cas de la mémoire spatiale de travail (MST), la plate-forme est exposée et donc pointe visible qui permet à la souris d'utiliser une stratégie de guidage.

I.5. Etude histologique

L'étude anatomopathologique est effectuée à la fin de l'expérimentation au niveau du laboratoire « Pharmacognosie & Api-phytothérapie » de l'université Abd El Hamid Ibn Badis –Mostaganem, suivant le manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie (**Marck, 2010**).

I.5.1. Fixation

Les cerveaux sont prélevés puis fixés dans une solution de formol à 10%.

I.5.2. Macroscopie

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire donc nos pièces sont examinés, mesurée, pesée, palpée puis disséquée

Préparation des fragments pour chaque cerveau, puis l'introduction de ces fragments dans des cassettes d'inclusion, les cassettes ont été marquées sur leur bord

I.5.3. Imprégnation (circulation)

Afin d'obtenir des coupes d'une épaisseur approprié il faut durcir le tissu, cela est réalisé par son imprégnation par une matière rigide qui lui donne la résistance mécanique voulue.

Cette étape repose sur la substitution de l'eau dans les tissus par une solution hydrophobe chimiquement inactive telle que la paraffine

Plusieurs étapes doivent être suivies :

- ❖ Post fixation :
 - 1 bac de formol à 10%
- ❖ Déshydratation
 - 1 bac d'éthanol 96% durant 1 heure
 - 1 bac d'éthanol 96% durant 1 heure
 - 1 bac d'acétone durant 2 heures
- ❖ Substitution
 - 1 bac de toluène / xylène durant 2 heures
- ❖ Imprégnation
 - 1 bac de paraffine à 70°C durant 1 heure

I.5.4. Inclusion

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

I.5.5. Microtomie

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

I.5.6. Coloration

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

❖ **Déparaffinage**

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

- ✓ 1 bac de toluène / xylène durant 10 mn.

❖ Réhydratation

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

- ✓ 1 bac d'éthanol à 70% durant 5 mn
- ✓ 1 bac d'éthanol à 80% durant 5 mn
- ✓ 1 bac d'éthanol à 96% durant 5 mn
- ✓ Rinçage à l'eau durant 10 mn

❖ Coloration

La coloration est réalisée avec de l'Hématoxyline/Eosine

- ✓ 1 bac d'hématoxyline de Harris durant 5-10mn
- ✓ 1 bac d'eau acidifié
- ✓ 1 bac d'eau basique
- ✓ 1 bac d'éthanol 96%
- ✓ 1 bac d'éosine durant 5 mn
- ✓ 2 bacs d'acétone, 5 min chacun
- ✓ 1 bac de toluène ou xylène jusqu'au montage.

I.5.7. Montage

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

I.5.8. Lecture microscopique

Le tissu étudié est observé après montage par un microscope optique (photo-microscopique) qui utilise la lumière visible afin d'évaluer certaines formes ou anomalies cellulaires et tissulaires. La lecture microscopique est effectuée après coloration des tissus qui permettent d'évaluer l'état cellulaire mis en évidence des structures, cette étape est réalisée par l'Hématoxyline/Eosine qui aide à colorer les noyaux en couleur mauve et le cytoplasme en rose clair.

❖ **Remarque :** Suite à la crise sanitaire rencontrée dans le monde et notre pays (COVID-19), notre travail au laboratoire de « Pharmacognosie et Api-Phytothérapie » a été interrompu (fermeture des laboratoires de recherches le 14 Mars 2020) et le protocole expérimental de l'étude histologique n'a pu être réalisé. Cependant, l'expérimentation de 90 jours a été achevée et le prélèvement des cerveaux de souris après sacrifice a été effectué.

I.6. Analyse statistique

L'analyse statistique des données expérimentales obtenues lors des tests effectués a été réalisée à l'aide d'un logiciel XLstat. Les résultats obtenus ont été exprimés par la moyenne plus au moins écart type ($M \pm S$).

Résultats & Discussion

II.1. Test de toxicité

L'administration intra-gastrique des extraits aqueux des racines d'*Anacyclus pyrethrum* L. avec les doses de 100 et 200mg/kg de poids corporel n'a induit aucun signe de toxicité apparent chez les animaux d'expérimentation au cours des 14 jours d'observation (**Tab 04**).

Tableau 4 : Résultats du test de toxicité de l'extrait aqueux des racines d'*Anacyclus pyrethrum* L à 100 et 200 mg/kg au cours de 14 jours d'observation.

Observations durant 14 jours	Extraits aqueux d' <i>Anacyclus pyrethrum</i> L.	
	Lot1 :100mg/kg	Lot2 :200mg/kg
Augmentation de l'activité	Négative	Négative
Dénutrition	Négative	Négative
Convulsion	Négative	Négative
Coma	Négative	Négative
Mort	Négative	Négative

II.2. Paramètres étudiés

II.2.1. Evolution pondérale

La moyenne de l'évolution pondérale pendant la période de sept semaines avant d'entamer le traitement, durant laquelle l'administration par voie orale du chlorure d'aluminium (AlCl₃) combiné au D-Galactose est réalisée, démontre un intervalle de masse corporelle entre 30 et 35g pour tous les lots d'expérimentation. Cependant une légère perte de poids est observée chez les souris modèle Alzheimer : Alz-90J (P<0,01), Alz-45J (P<0,05), Alz-STD (P<0,05) comparativement aux témoins (T) (**Fig 18a**).

La période thérapeutique, quant à elle, révèle le même intervalle de poids corporel que la période précédente. Toutefois, une diminution du poids est très significativement marquée chez les souris modèle Alzheimer Alz-90J, Alz-45J et les souris modèle Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg (Alz-ED2) et à 100mg/kg (Alz-ED1) par rapport aux souris témoins(T) (**Fig 18b**).

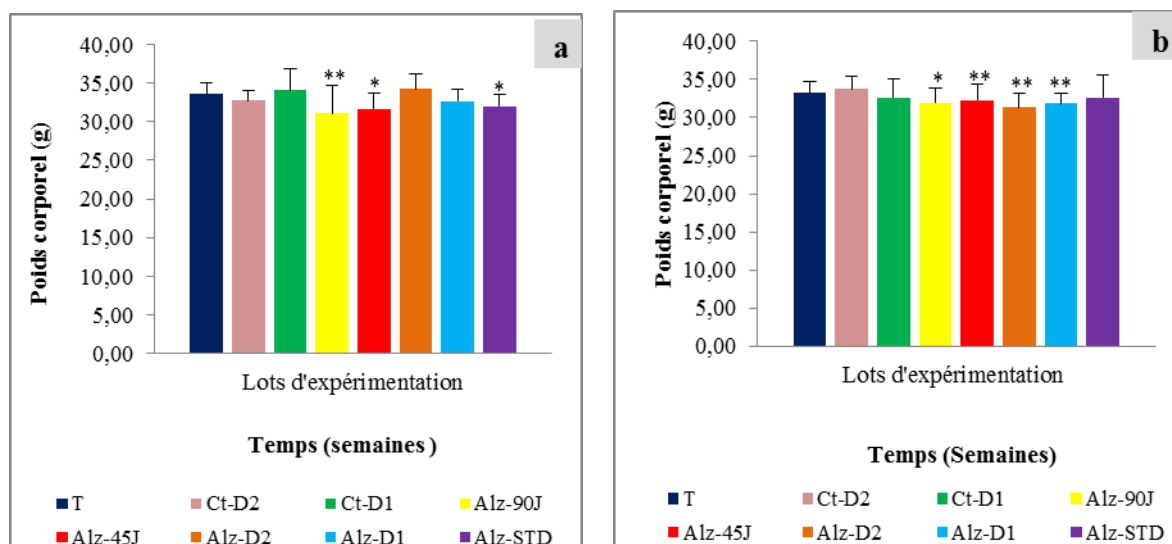


Figure 18 : **a** : Moyenne de l'évolution pondérale avant le traitement; **b** : Moyenne de l'évolution pondérale durant le traitement. **T** : témoin négatif; **Ct-D2** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg; **Ct-D1** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/Kg; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours; **Alz-D2** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-D1** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*)Comparativement au lot témoin ; *significatif ($p < 0.05$), **très significatif ($p < 0.01$).

II.2.2. Solution consommée

Pendant la période de l'induction de la maladie (avant le traitement) le volume de la solution consommée est relativement inégal chez les différents lots d'expérimentation. En effet, les résultats des moyennes du volume de la solution consommée durant les premiers 45 jours est en générale significativement très faible ($p < 0.001$) chez les souris modèles Alzheimer (Alz-90J, Alz-45J, Alz-D1) comparativement aux témoins (T). (**Fig 19a**).

En revanche, durant la période thérapeutique, la moyenne des volumes de la solution consommée chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) est pratiquement identiques comparée aux témoins (T). Cependant les souris modèle Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg (Alz-D2) et à 100mg/kg (Alz-D1) boivent moins

d'eau que les témoins et les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) avec des différences significativement faibles (**Fig 19b**).

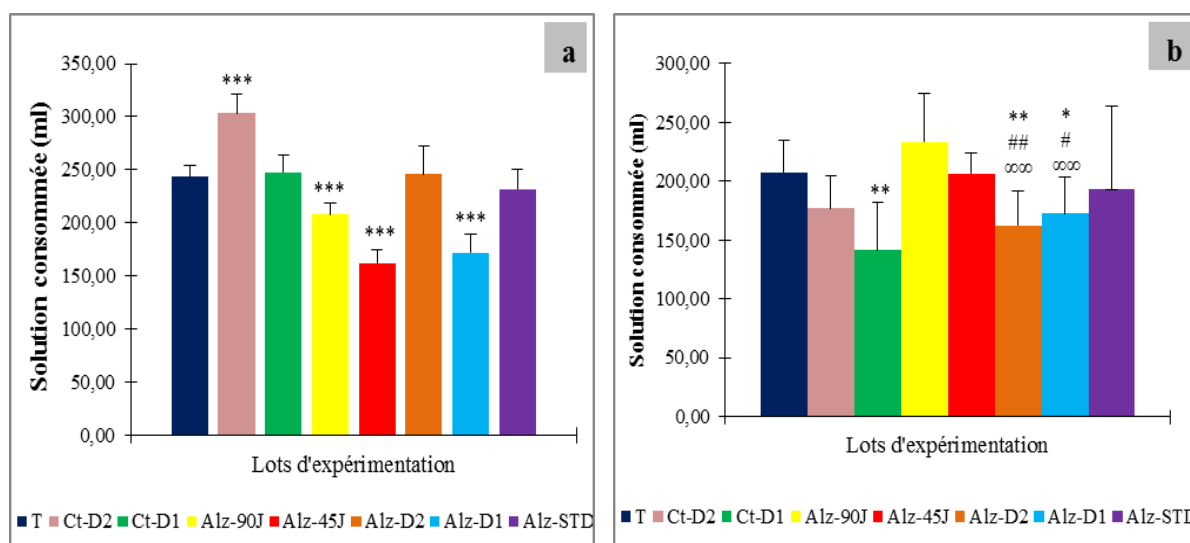


Figure 19 : **a** : Moyenne du volume de la solution consommée avant le traitement ; **b** : Moyenne du volume de la solution consommée durant le traitement. **T** : témoin négatif ; **Ct-D2** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg ; **Ct-D1** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/Kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-D2** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-D1** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin ; *significatif (p<0.05), **très significatif (p<0.01).

II.2.3. Tests de comportement neurologique

II.2.3.1. Activité locomotrice

Les résultats de la moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice obtenus durant la période de l'administration du chlorure d'aluminium associé au D-galactose (45 jours avant le traitement), démontrent une hypoactivité locomotrice chez les souris modèle Alzheimer (Alz-90J, Alz-D2, Alz-D1) par rapport aux témoins (T) (**Fig 20a**).

Alors qu'après la période thérapeutique (45 jours de traitement), les résultats obtenus de la moyenne des quatre phases de ce test enregistrent une hypoactivité chez tous les lots expérimentaux comparativement au lot témoins, à l'exception du lot control-ED2 qui manifeste une hyperactivité.(Fig 20b).

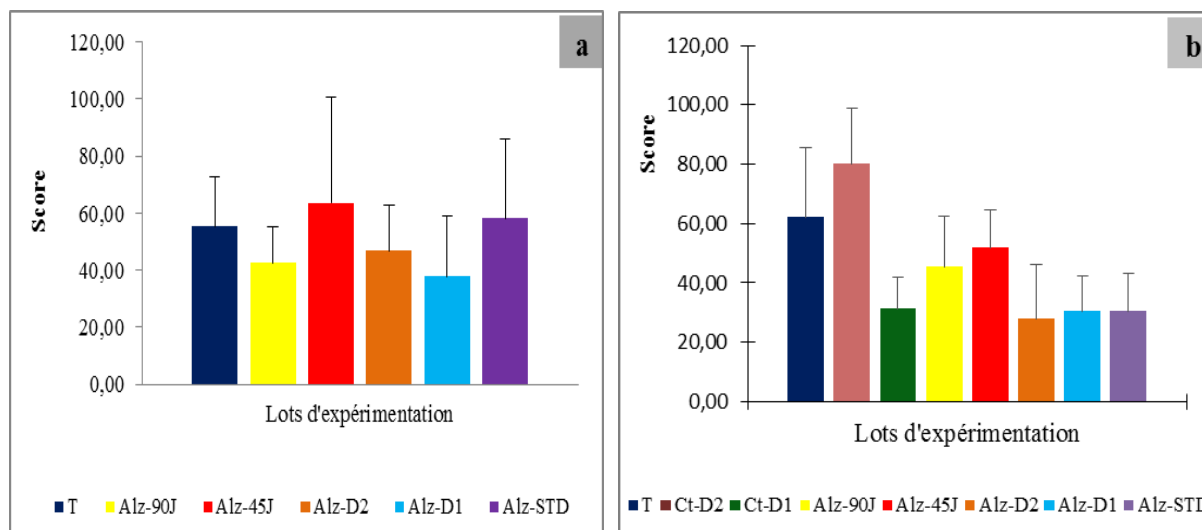


Figure 20: a : Moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice avant le traitement ; **b:** Moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice après le traitement. **T:** témoin négatif ; **Ct-D2 :** souris témoins traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg ; **Ct-D1 :** souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/Kg ; **Alz-90J :** souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J :** souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-D2 :** souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-D1 :** souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD :** souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent.

II.2.3.2. Curiosité (Essai de trous)

La moyenne des trois phases du test de curiosité avant la période thérapeutique indique une faible curiosité chez tous les lots modèle Alzheimer comparativement aux témoins (**Fig 21a**). Cette constatation est également observée selon la moyenne des trois phases de ce test après le traitement (**Fig 21b**). Ceci dit une baisse du nombre d'immersion de la tête dans les trous de

la part des souris modèles Alzheimer et Alzheimer traitées (Alz-D2, Alz-D1, Alz-STD) est remarquée entre la période prés-thérapeutique et post-thérapeutique.

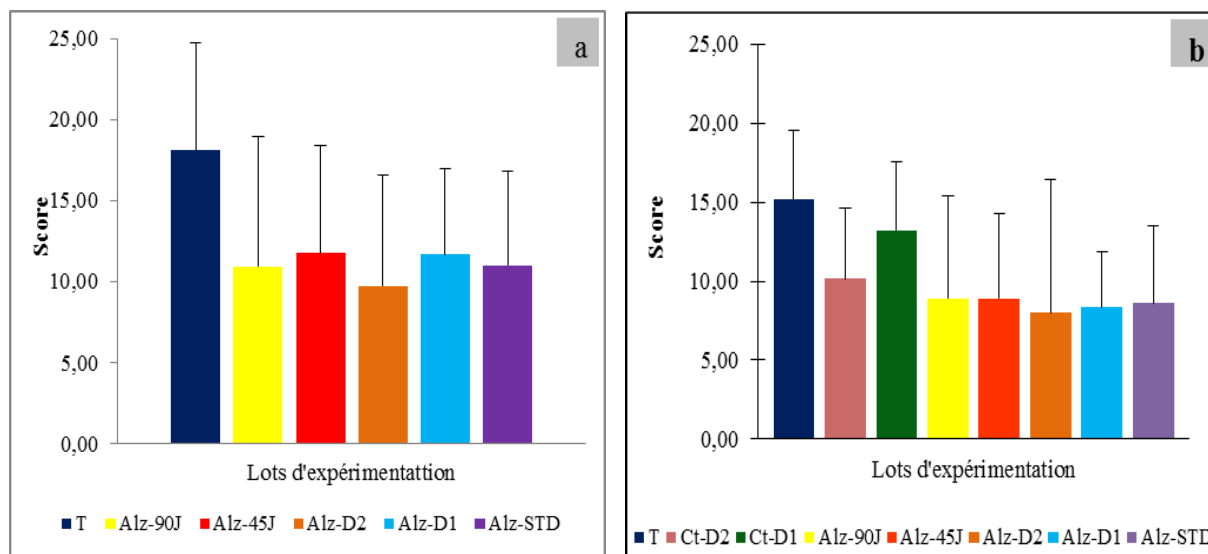


Figure 21 : a : Moyenne des trois phases du test de curiosité avant le traitement ; **b :** Moyenne des trois phases du test de curiosité après le traitement. **T :** témoin négatif ; **Ct-D2 :** souris témoins traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg ; **Ct-D1 :** souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/Kg ; **Alz-90J :** souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J :** souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-D2 :** souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-D1 :** souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD :** souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent.

II.2.3.3. Epreuve d'anxiété

II.2.3.3.1. Double compartiment noir/blanc

Lors de ce test, effectué après les 45 jours de provocation de la maladie d'Alzheimer (avant le traitement), les résultats des moyennes des quatre phases affichent un temps de séjour significativement faible ($P < 0,05$) dans le compartiment noir chez les souris modèle Alzheimer (Alz-D2, Alz-D1, Alz-STD) par rapport aux souris témoins. (Fig 22a).

En revanche, la moyenne des 4 phases enregistrée durant ce même teste après la période thérapeutique révèle une préférence hautement significative ($P < 0,001$) pour le compartiment obscur chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg (Alz-D2) et significative ($P < 0,05$) chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait à 100mg/kg (Alz-D1) ainsi que les Alzheimer traitées avec le Donépézil à 1mg/kg (Alz-STD) en comparaison avec les souris modèles Alzheimer (Alz-45J) (**Fig 22b**).

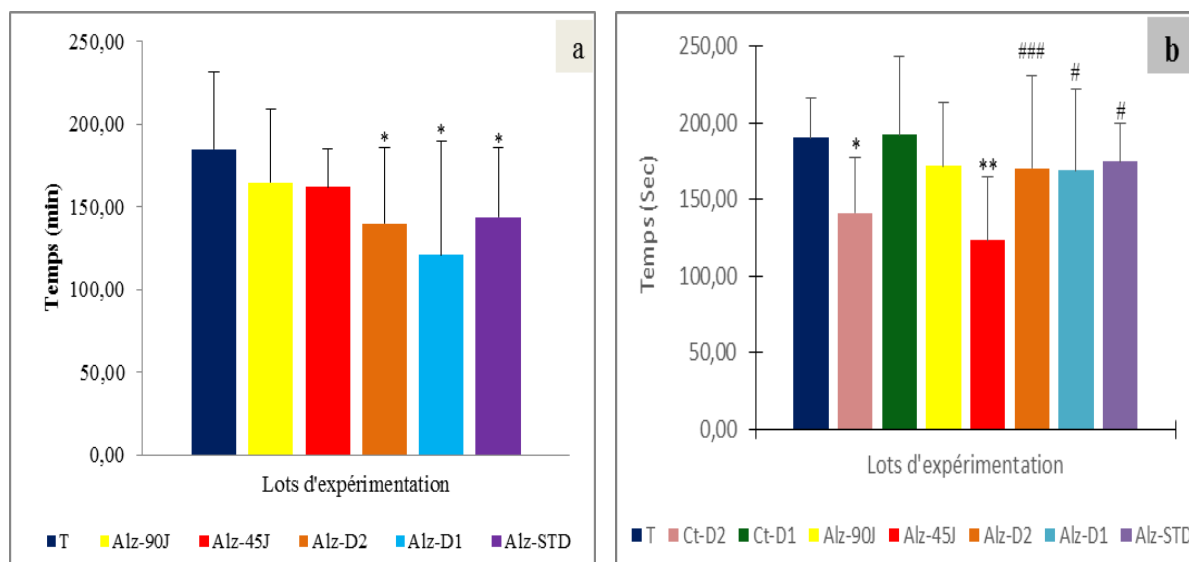


Figure 22 : **a** : Moyenne des quatre phases de test de compartiment noir/blanc avant le traitement ; **b** : Moyenne des quatre phases de test de compartiment noir/blanc après le traitement. **T** : témoin négatif ; **Ct-D2** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg ; **Ct-D1** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/Kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-D2** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-D1** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin (T), (#) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J).*, #significatif ($p < 0,05$), **très significatif ($p < 0,01$).

II.2.3.3.2. Labyrinthe en croix surélevée

Le teste du labyrinthe en croix surélevée réalisé à la fin des premiers 45 jours d'expérimentation (avant le traitement) indique que la moyenne des quatre phases comptabilisant la durée de séjours dans le bras protégé est significativement inférieur ($P < 0,05$) chez les souris modèle Alzheimer (Alz-90J, Alz-D2) comparée aux témoins (T) (**Fig 23a**). Alors que les résultats des moyennes de ce test effectué au dénouement de la période thérapeutique, montrent que le temps de séjour dans le couloir protégé chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg (Alz-D2) et 100 mg/kg (Alz-D1) est presque similaire en comparaison aux témoins et significativement élevé ($P < 0, 05$) par rapport aux souris modèle Alzheimer (Alz- 90J) (**Fig 23b**).

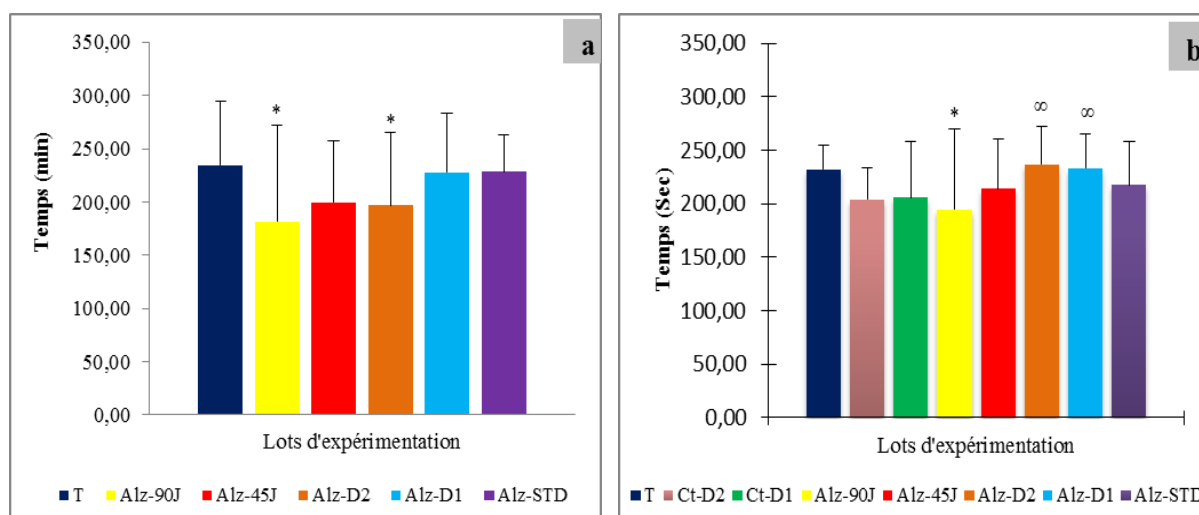


Figure 23 : a : Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée avant le traitement ; **b** : Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée après le traitement. **T** : témoin négatif ; **Ct-D2** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg ; **Ct-D1** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/Kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-D2** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-D1** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours quisuivent. (*) Comparativement au lot témoin (T), (∞) comparativement au lot Alz-90J.

I.2.3.4. Test de Persolt (la nage forcée)

Les résultats enregistrés durant le test de la nage forcée après la période thérapeutique démontrent un temps d'immobilité hautement significativement élevé ($p < 0,001$) chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg (Alz-D2) et à 100 mg/kg (Alz-D1) par rapport aux souris modèles Alzheimer (Alz-90J, Alz-45J) . (Fig 24).

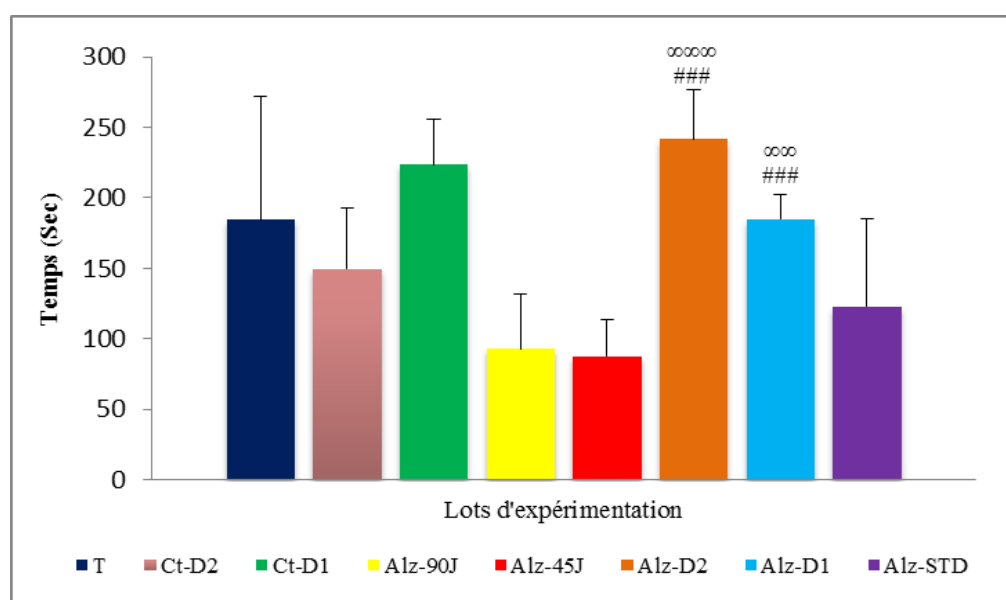


Figure 24: Test de Persolt. **T** : témoin négatif ; **Ct-D2** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg ; **Ct-D1** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/Kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-D2** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-D1** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J), (∞) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J).### Hautement significative ($p < 0,001$),∞∞∞∞ Hautement significative ($p < 0,001$) .

II.2.4. Tests de mémoire

II.2.4.1. Le labyrinthe radiaire à huit bras

II.2.4.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST)

Après les premiers 45 jours et avant d'entamer le traitement, l'épreuve de mémoire spatiale de travail indique durant les quatre jours d'apprentissage, un nombre de visite des mêmes bras (erreur) significativement élevé chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-D2 et Alz-D1, Alz-STD) par rapport aux témoins (T) (**Fig 25a**). Toutefois, les valeurs enregistrées du test (J5) révèlent une augmentation hautement significative du nombre de visite des mêmes bras ($p < 0,001$) chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-D2 et Alz-D1) et une diminution hautement significative ($p < 0,001$) chez les souris modèle Alzheimer (Alz-90J) comparées aux témoins (T). (**Fig 25b**)

Après la période thérapeutique, les résultats enregistrés durant le test de MST pendant les 3 jours d'apprentissage indiquent que le nombre de visite de bras répété est significativement élevé chez les souris modèles Alzheimer (Alz-45J) ($p < 0,05$) et hautement significative au 4^{ème} jour en comparaison aux témoins (T). Tandis que les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg (Alz-D2) visitent moins le même bras que les souris témoins. Différence significative ($p < 0,05$) et très significative ($P < 0,01$) aux 3èmes et 4èmes jours d'apprentissage respectivement.

Cependant le score (nombre d'erreur) enregistré est hautement significative ($p < 0,001$) chez les souris Alzheimer traitées (Alz-D1, Alz-D2, Alz-STD) comparativement aux modèles Alzheimer (Alz-45J) durant les trois derniers jours d'apprentissage. On constate également que le nombre d'erreurs chez les souris Alzheimer traitées avec notre extrait à 200mg/kg (Alz-D2) est significativement inférieur ($p < 0,001$) à celui enregistré chez les modèles Alzheimer (Alz-90J) au 3ème jour d'apprentissage (**Fig 25c**).

Concernant le 5^{ème} jour qui représente le test, les résultats obtenus démontrent un nombre d'erreur significativement élevé ($p < 0,01$) chez les modèles Alzheimer (Alz-45J) comparativement aux souris normales (T). Tandis que les souris Alzheimer traitées avec l'extrait étudié à 200mg/kg (Alz-ED2) enregistrent un nombre d'erreur significativement faible ($p < 0,05$) par rapport au même lot (T). Le score (nombre d'erreur) affiché chez les souris Alzheimer traitées avec notre extrait (Alz-D2 et Alz-D1) est très faiblement significatif en comparaison avec les souris modèles Alzheimer (Alz-90J, Alz-45J) (**Fig 25d**).

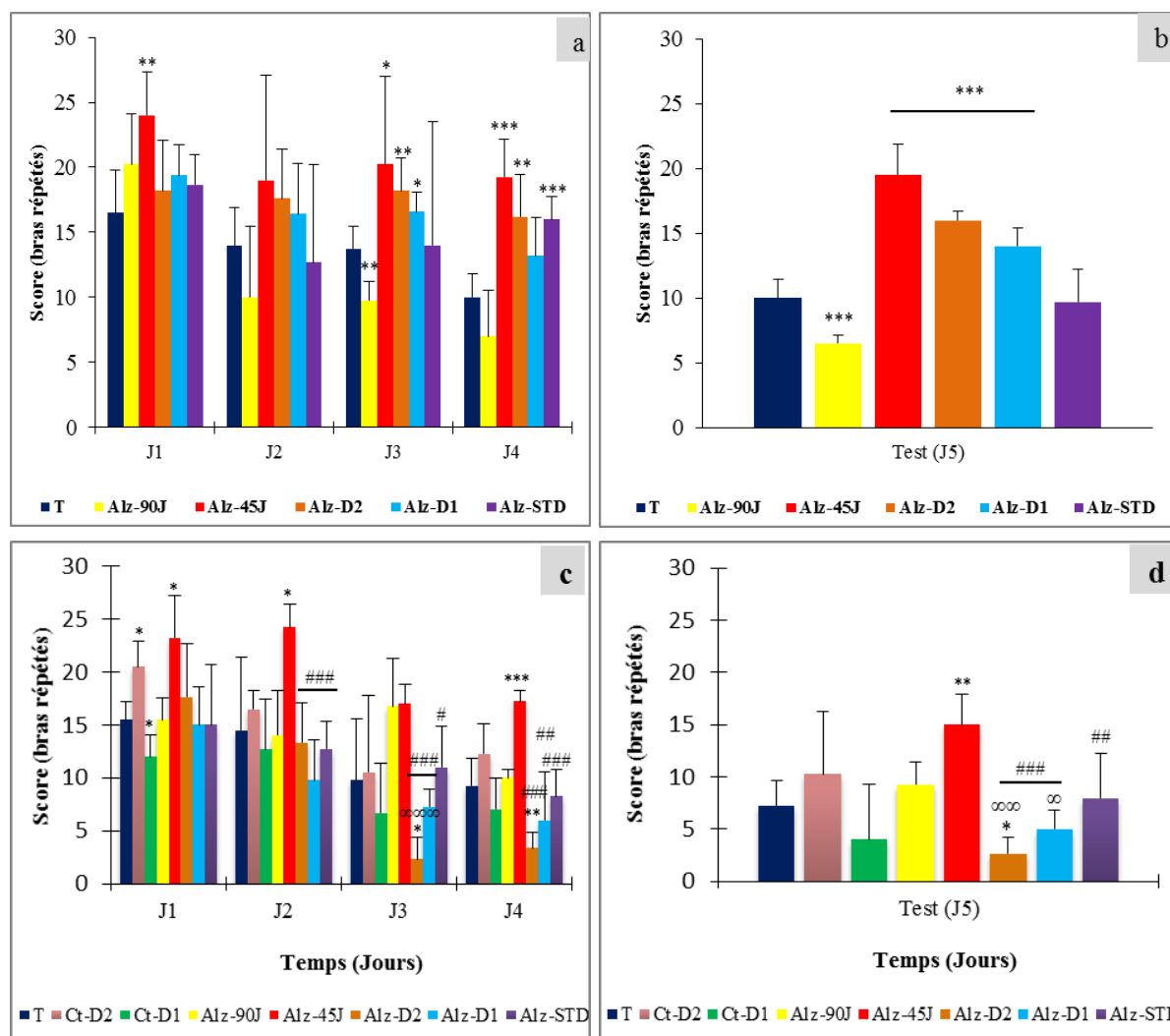


Figure 25 : a/c : Mémoire spatiale de travail (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. **b/d** : Test de mémoire spatiale de travail (MST) avant/ après le traitement respectivement. **T** : témoin négatif ; **Ct-D2** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg ; **Ct-D1** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/Kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-D2** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-D1** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement aux témoins (T). (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J), (∞) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J).

II.2.4.1.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Au cours des deux premiers Jours d'apprentissage de l'épreuve de mémoire spatiale de référence conditionnée réalisé à la fin des premiers 45 jours (avant le traitement), les résultats montrent que le temps de séjours dans le bras éclairé chez tous les lots des souris modèle Alzheimer est supérieur comparé aux témoins (T). Cependant, les souris modèle Alzheimer (Alz-D1) affichent un temps de séjours dans le bras éclairé significativement inférieur ($P < 0,05$) par rapport aux souris témoins (T) (**Fig 26a**).

Lors du test de mémoire spatiale de référence conditionnée, les valeurs affichées montrent que le temps de séjour dans le bras éclairé chez les souris modèles Alzheimer (Alz-45J et Alz-STD) est significativement supérieur ($p < 0,05$) à celui enregistré chez les souris témoins (**Fig 26b**).

A la fin de la période thérapeutique, les résultats des 3 derniers jours d'apprentissage de cette épreuve montrent un temps de séjours dans le bras éclairé significativement important chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'AP (Alz-D2, Alz-D1) par rapport aux souris modèles Alzheimer (Alz-90J, Alz-45J) (**Fig 26c**)

Lors du test (5^{ème} jour) de mémoire spatiale de référence conditionnée, les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200 (Alz-D2) et à 100mg/kg et (Alz-D1) manifestent une préférence de séjour très significative ($p < 0,01$) et significative ($p < 0,05$) au bras éclairé comparativement au modèle Alzheimer (Alz-45J) respectivement. Il est également constaté que les souris Alzheimer traitées (Alz-D2) séjournent dans le bras éclairé plus longtemps (différence très significative $p < 0,01$) que le modèle Alzheimer (Alz-90J) (**Fig 26d**).

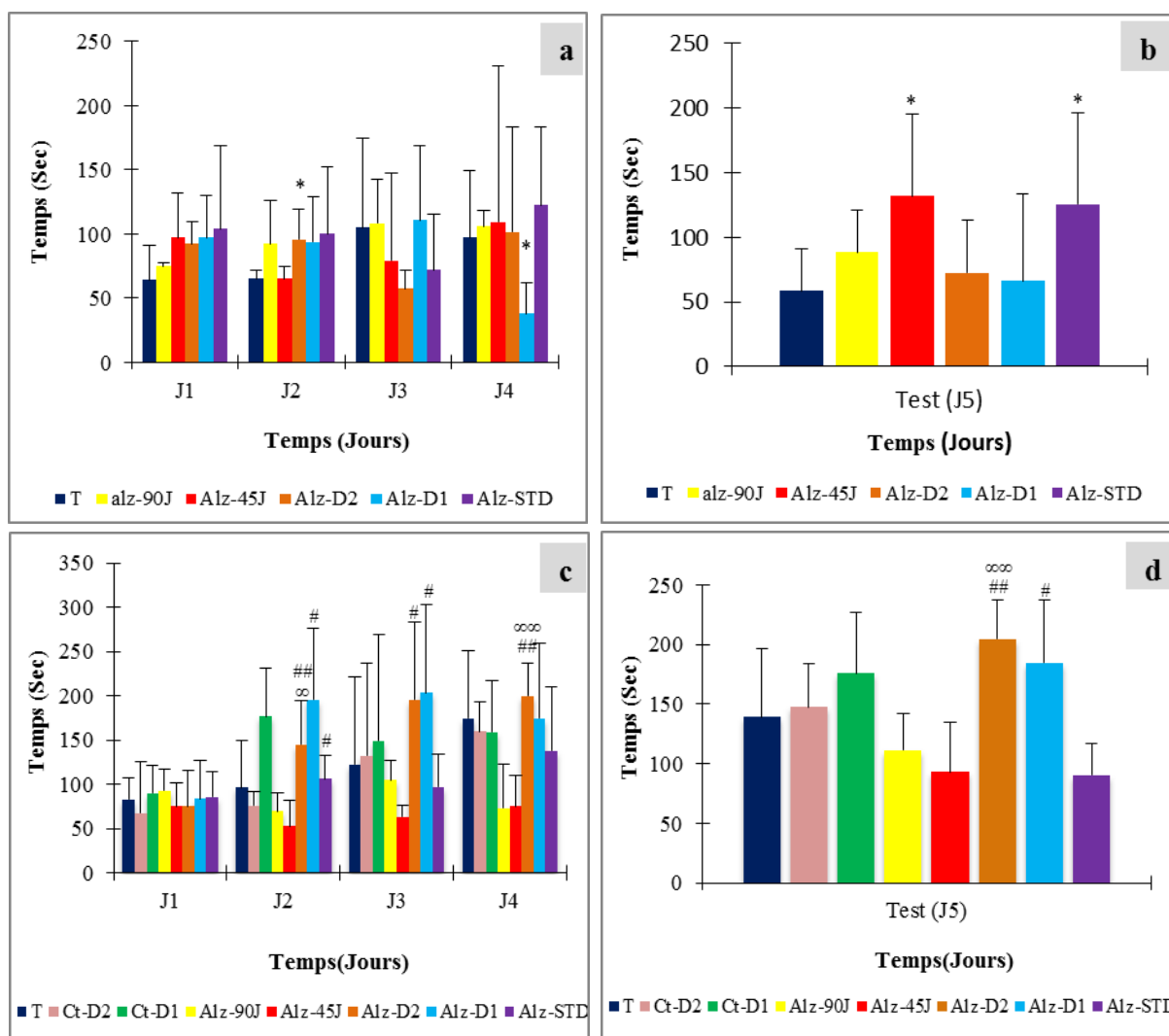


Figure 26 : a/c : Mémoire spatiale de référence conditionnée (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. **b/d :** Test de mémoire spatiale de référence Conditionnée (MSR) avant/ après le traitement respectivement. **T :** témoin négatif ; **Ct-D2 :** souris témoins traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg ; **Ct-D1 :** souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/Kg ; **Alz-90J :** souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J :** souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-D2 :** souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-D1 :** souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD :** souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement aux témoins (T). (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J), (∞) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J).

II.2.4.1.3. Distinction de position

Au terme de la période d'induction de la maladie d'Alzheimer (avant le traitement), l'épreuve de distinction de position révèle durant les quatre jours d'apprentissage que le nombre d'erreur affiché chez toutes les souris modèle Alzheimer est relativement égale ou inférieur comparé aux souris témoins (**Fig 27a**).

Les résultats obtenus au 5^{ème} jour du test, quant à eux, montrent une diminution significative du score de visite des bras appâtés chez les souris modèle Alzheimer (Alz-90J : $p < 0,05$, Alz-STD : $p < 0,01$) par rapport aux souris du lot témoin (**Fig 27b**).

Après la période thérapeutique, les résultats enregistrés au cours des 4 jours d'apprentissage de ce test démontrent que le nombre de visite des bras appâtés chez les souris modèles Alzheimer (Alz-45J) est supérieur par rapport aux souris témoins (différence significative $P < 0,05$ au 2^{ème} jour). Par contre les souris traitées avec l'extrait étudié aux deux doses (Alz-D2 et Alz-D1) affichent un score des visites dans les bras appâtés significativement inférieurs comparativement au modèle Alzheimer (Alz-45J) durant les quatre jours (**Fig 27c**).

Les résultats du test (5^{ème} jours) de distinction de position affichent une augmentation significative ($P < 0,05$) des répétitions de visite des bras appâtés (nombre d'erreur) chez les souris modèles Alzheimer (Alz-45J) par rapport aux témoins (T). Contrairement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J) qui présente une diminution significative ($P < 0,05$) comparativement au même lot (T). Cependant les souris traitées avec l'extrait aqueux d'AP à 200mg/kg (Alz-D2) et 100mg/kg et (Alz-D1) marquent un score significativement inférieur ($P < 0,01$) en comparaison avec les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) (**Fig 27d**).

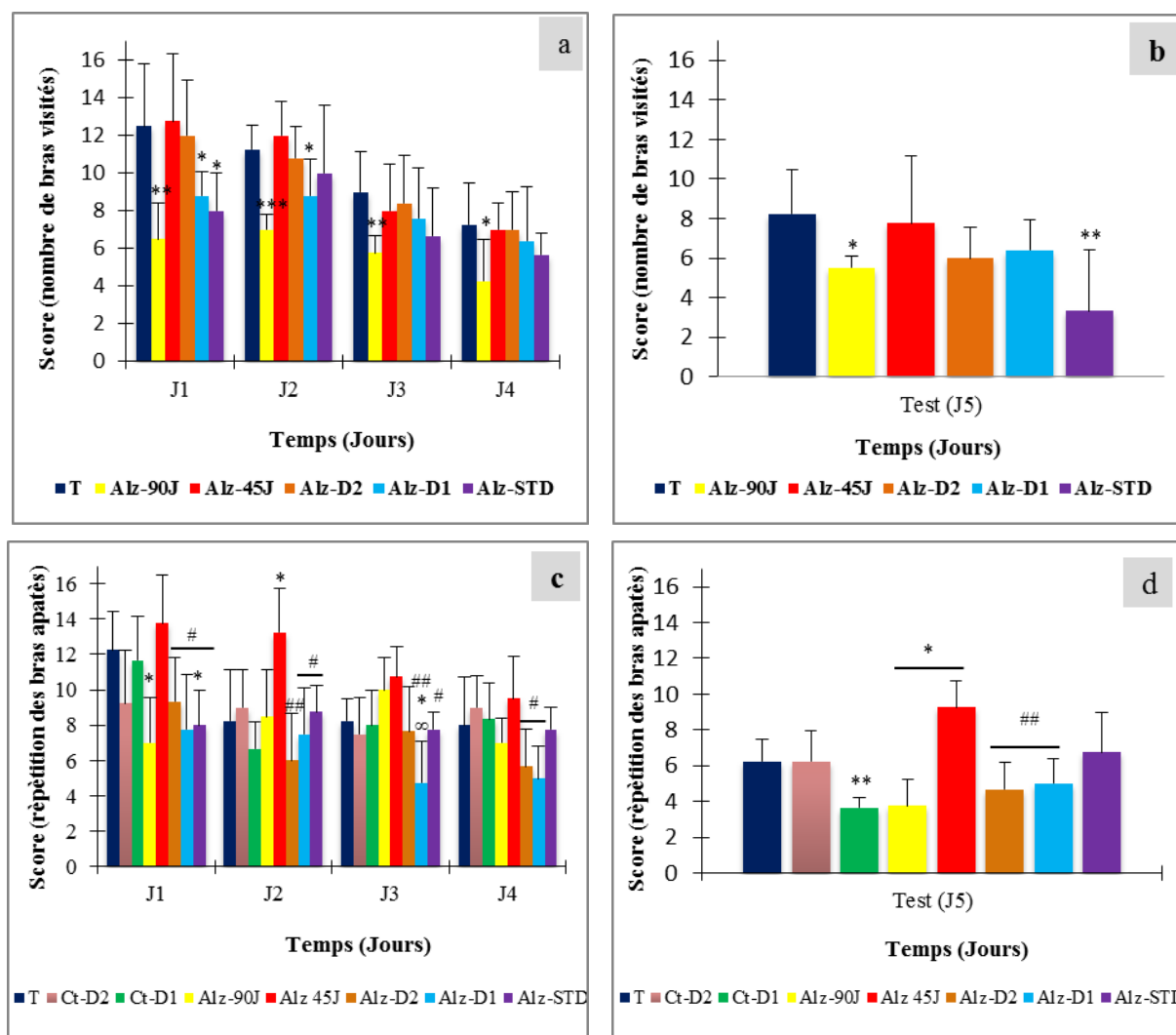


Figure 27 : a/c : Distinction de position (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. b/d : Test de distinction de position avant/ après le traitement respectivement. **T** : témoin négatif ; **Ct-D2** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg ; **Ct-D1** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/Kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-D2** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-D1** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement aux témoins (T). (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J), (∞) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J).

II.2.4.2. Piscine de Morris

II.2.4.2.1. Mémoire spatiale de travail (MST)

Durant les quatre jours d'apprentissage de l'épreuve de la mémoire spatiale de travail (piscine de Morris) réalisée après la période thérapeutique, les résultats démontrent un temps significativement élevé chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) à retrouver la plate-forme visible en comparaison aux témoins (T). Tandis que les souris modèle Alzheimer traitées (Alz-D2, Alz-D1, Alz-STD) enregistrent une durée plus courte à détecter la plate-forme visible comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J) durant les 4 jours d'apprentissage (**Fig28a**).

Les résultats du test de piscine de Morris confirment ceux obtenus durant les quatre jours d'apprentissage. En effet, les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) prennent une durée significativement longue ($P < 0,01$) à retrouver la plate-forme visible comparé aux souris normales (T). Alors que les souris Alzheimer traitées (Alz-D2, Alz-D1, Alz-STD) retrouvent la plate-forme beaucoup plus rapidement comparativement au modèle Alzheimer (Alz-45J), avec une différence très significative ($P < 0,01$) pour Alz-D2, Alz-D1 et significative ($P < 0,05$) pour Alz-STD (**Fig 28b**).

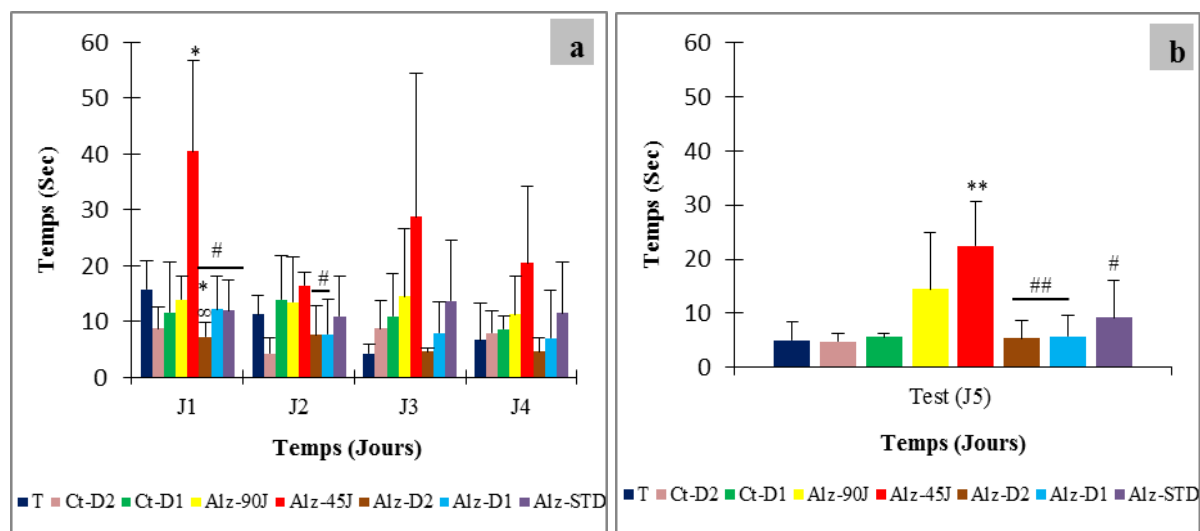


Figure 28 a : Piscine de Morris-Mémoire spatiale de travail (4 jours d'apprentissage). **b:** Test de Morris-Mémoire spatiale de travail (MST) **T** : témoin négatif ; **Ct-D2** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg ; **Ct-D1** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/Kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-D2** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-D1** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement aux témoins (T). (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J), (∞) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J).

II.2.4.2.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Au cours de l'épreuve de la mémoire spatiale de référence effectuée après le traitement, les résultats des quatre jours d'apprentissage révèlent que les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) prennent plus de temps à détecter la plateforme invisible par rapport aux souris témoins (T). Cependant les souris traitées avec l'extrait d'AP à 200mg/kg (Alz-ED2) retrouvent la plateforme durant un temps significativement très court comparé au modèle Alzheimer (Alz-45J) durant les 4 jours d'apprentissage. Ce même résultat est observé également chez les souris Alzheimer traitées (Alz-D1) au 1^{er} et 4^{ème} jour d'apprentissage (**Fig 29a**).

Les résultats du test (5^{ème} jour) de la piscine de Morris (MSR) confirment ceux décrits au cours des 4 jours d'apprentissage. Effectivement, les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) mettent un temps significativement important à atteindre la plateforme invisible (P<0,001) comparé aux témoins (T). Tandis que les souris Alzheimer traitées (Alz-D2, Alz-ED1, Alz-STD) retrouvent la plateforme d'une manière significativement très rapide (P<0,001) comparativement aux souris modèle Alzheimer (ALZ-45J) (**Fig 29b**).

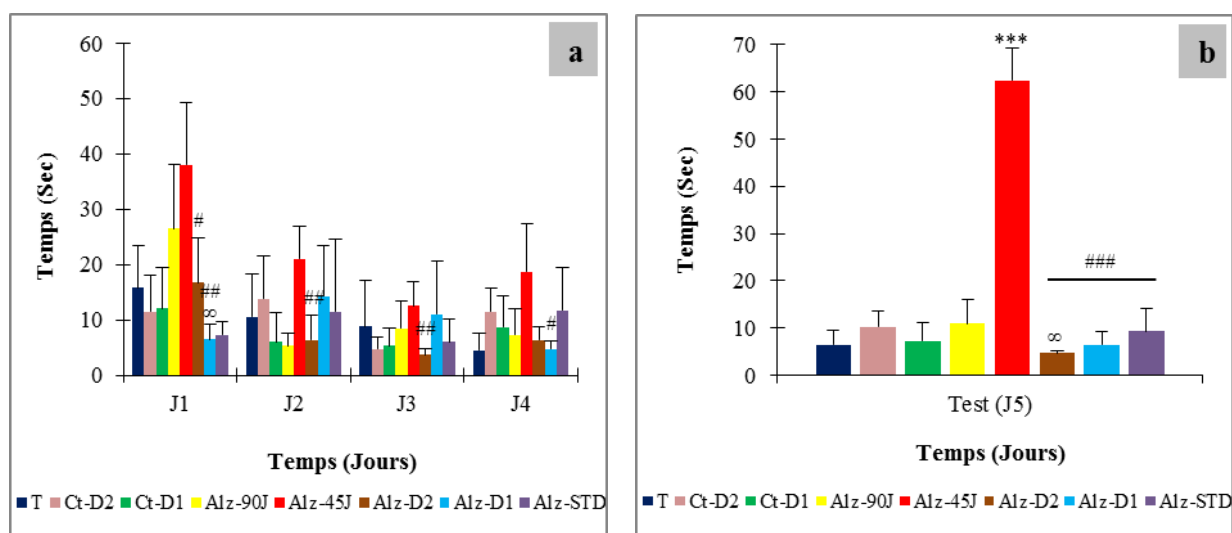


Figure 29 : **a** : Piscine de Morris- mémoire spatiale de référence conditionnée (4 jours d'apprentissage) ; **b** : Test de Morris -mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR).

T : témoin négatif ; **Ct-D2** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg ; **Ct-D1** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de l'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/Kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-D2** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 200mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-D1** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement aux témoins (T). (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J), (∞) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J).

L'objectif de cette étude est de contribuer à évaluer *in vivo* l'activité neurothérapeutique de l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100 et 200 mg/kg sur un modèle d'Alzheimer.

Avant d'entamer l'évaluation de l'effet neurothérapeutique des extraits étudiés, un test de toxicité a été réalisé au préalable. Ce dernier n'a révélé aucun effet toxique de l'extrait d'*Anacyclus pyrethrum* à 100 et 200 mg/kg de poids corporel. Ceci se traduit par le non toxicité de nos extraits aux doses choisies dans notre expérimentation. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par **Kenza et al, (2020)** qui ont travaillé sur l'extrait éthanolique à des doses (200, 400, 800, 1000, 2000, et 5000 mg/kg), ainsi que les travaux de **Abderrahman et al, (2019)**, qui n'ont repéré aucun signe ou symptôme visible de toxicité chez la souris après l'administration orale d'extrait d'éthanol d'A. Pyrethrum. La dose maximale utilisée était de 5000 g / kg

L'organisation pour la coopération et le développement économique (OCDE, 2001) certifie que l'administration orale de l'extrait aqueux et méthanolique d'*A.pyrethrum*L. à des doses allant jusqu'à 5000 mg/kg ne provoque aucun signe ou symptômes visible de toxicité chez des souris suisses mâles adultes [**Manouze et al., 2017**].

❖ Le chlorure d'aluminium provoque une réduction de la consommation d'eau et des aliments [**Kowalczyk et al., 2004**]. A cet effet, le poids corporel et le volume de la solution consommée ont été mesurés chaque semaine durant toute la période d'expérimentation (12 semaines).

Durant la période d'induction de la maladie d'Alzheimer, une diminution significative du poids corporel a été observée chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) comparativement aux souris témoins. Ces résultats sont similaires avec les travaux de **Bihaqi et al., (2009)** ; **Buraimoh et Ojo, (2014)** ; **Pettersen et al., (1990)** qui ont observé une perte de poids statistiquement non significative chez des sujets ayant reçu de l'aluminium. Et ne concordent pas avec le travail de **Douichen et al, (2016)** car leur résultats indiquent d'une manière générale une prise de poids importante chez les souris Alzheimer en comparaison avec les souris témoins (T). De ce fait, ont conclu que l'exposition à long terme au chlorure d'aluminium entraîne une perte significative du poids [**Shaw et Petrik, 2009**].

Le traitement par l'extrait de la plante montre une diminution significative de poids corporel chez les souris modèle Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de la plante comparativement aux souris témoins. Nos résultats ne concordent pas avec un grand nombre de recherches

(**Manouzeet al., 2017**), selon ces auteurs, aucun changement significatif du poids corporel n'a été observé 14 jours après l'administration de l'extrait d'*A.pyrethrum*.

Les résultats de la consommation d'eau avant le traitement montrent une diminution significative de volume de solution consommée chez les souris modèle Alzheimer comparativement aux témoins. Ces résultats s'accordent avec les travaux de **Domingo et al, (1987)** ; **Djebli et al, (2008)** et **Kowalczyk et al, (2004)**. Cependant, ces derniers ne correspondent pas à ceux rapportés par **Douichene et al, (2016)** qui a constaté dans son étude que les souris Alzheimer buvaient plus d'eau que les témoins.

Durant le traitement les résultats affichent un volume de la solution consommée pratiquement identique chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) comparée aux témoins (T). Tandis que les souris Alzheimer traitées avec l'extrait d'*A.pyrethrum* (Alz-D1, Alz-D2) consomment un volume d'eau significativement inférieur comparativement aux souris modèle Alzheimer et aux témoins.

❖ L'exposition chronique à l'aluminium est associée à des changements comportementaux, neuropathologiques. Parmi eux, les déficits d'apprentissage et les fonctions comportementales sont les plus évidents [**Kumar et Gill, 2009**]. Dans notre étude nous sommes intéressées à l'étude de l'effet d'une exposition chronique au chlorure d'aluminium sur le comportement qui a été étudié par une série de tests chez les souris. Le traitement phytothérapeutique a montré une vaste utilisation pour lutter contre les troubles de comportement neurologique.

Les résultats du test de l'activité locomotrice entrepris suite à l'exposition de 45 jours au chlorure d'aluminium a causé une hypoactivité locomotrice chez pratiquement toutes les souris modèle Alzheimer comparativement aux souris témoins. Ces constatations s'accordent avec les travaux de **Kumar et al, (2009)** ; **Golube et al, (1998)** ; **Kumar & al, (2009)**, mais ne s'alignent pas avec celles rapportées par **Amador et al, (2001)** qui ont observés que l'activité locomotrice augmente suite à l'administration du chlorure d'aluminium.

Cette hypoactivité se traduit par la baisse de l'activité de l'acétylcholine estérase [**A.Kumar, 2009**] et une désorganisation des neurones de l'hippocampe chez les modèle Alzheimer. **Amador et al, (2001)** ont rapporté que l'aluminium interfère avec la neurotransmission cholinergique. Glutaminiergiques [**Platte et al., 1994**] et gammaaminobutyrique [**Cordeiro et al., 2003**]. Ceci confirme l'étude selon laquelle l'exposition à l'aluminium provoque des déficits moteurs et une dégénérescence des neurones moteurs [**Shaw et Petrik, 2009**].

Après un traitement de 45 jours avec l'extrait d'*Anacycluspyrethrum*, les résultats obtenus de ce test enregistrent une hypoactivité chez tous les lots expérimentaux comparativement au lot témoins, à l'exception du lot control-ED2 qui manifeste une hyperactivité. Ce résultat reflète l'effet modérateur de la plante étudiée sur ce comportement.

La consommation quotidienne de l'extrait a entraîné l'affaiblissement de l'activité locomotrice chez les souris modèle Alzheimer traitées (Alz-D1, Alz-D2) par rapport aux souris témoins(T). Ces résultats ne concordent pas avec les travaux de **Badhe, et al, (2010)** qui ont observés que l'activité locomotrice augmente significativement suite à un traitement par l'extrait *Anacyclus pyrethrum* à 50, 100, 200 mg/kg. **Manouze et al, (2017)** ; **Sujith et al, (2011)** rapportent que l'extrait n'a pas entraîné de réduction statistiquement significative de l'activité locomotrice par rapport aux témoins.

A propos du test de curiosité, qui consiste à mesurer le comportement d'exploration manifesté par les souris. A cet effet on a remarqué durant ce test que les souris modèle Alzheimer sont moins curieuses après l'administration du chlorure d'aluminium durant 45 jours, ce qui correspond à une manifestation d'anxiété comparativement aux témoins (T). Ces résultats concordent avec les travaux de **Gadouche et al, (2018)** et **Zerrouki et al,(2016)** et sont en contradiction avec ce qui a été trouvé au cours des travaux de **Djebli &Rebai, (2008)**. Ces derniers ont rapporté que les souris modèle Alzheimer sont plus exploratrices (curieuses et dynamiques) que les souris témoins,

D'autre part, ces mêmes observations sont également retrouvées après la période thérapeutique. En effet, les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) et les souris Alzheimer traitées avec l'extrait d'*Anacycluspyrethrum* à 100mg/kg (Alz-D1) et 200mg/kg (Alz-D2) ainsi que le donépézil (Alz-STD) manifestent une curiosité moins intense comparée aux témoins (T).

Concernant le test de compartiment noir et blanc, on a constaté après l'induction de la maladie d'Alzheimer que les souris modèle Alzheimer passent moins de temps dans le compartiment noir par rapport aux témoins (différence significative), ceci est en accord avec les travaux de **Djebli &Rebai, (2008)**. En revanche, les résultats de **Zerrouki et al, (2016)** ne concordent pas avec les notre, puisqu'ils ont trouvé que les souris modèle Alzheimer passent plus de temps dans le compartiment noir.

Par contre les résultats de ce test après la période thérapeutique, révèlent une préférence hautement significative ($P < 0,001$) pour le compartiment obscur chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* (Alz-D1, Alz-D2) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J). Ces résultats s'expliquent par la peur des souris modèle

Alzheimer et leurs séjours dans la chambre blanche seraient due au stress oxydatif dans les deux régions du cortex cérébral. Tandis que le traitement avec l'extrait entraîne une action antioxydant, ce qui rend les souris Alzheimer traitées (Alz-D1, Alz-D2) calmes et préfèrent le compartiment obscur.

Les résultats obtenus du test de labyrinthe en croix surélevée présentent un temps de séjours dans le bras protégé moins long chez les souris modèle Alzheimer après 45 jours d'exposition au chlorure d'aluminium comparativement aux témoins (T). Cependant après la période thérapeutique la durée de séjours dans le bras protégé chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* (Alz-D1, Alz-D2) est presque similaire en comparaison aux témoins (T) et significativement élevée par rapport aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J). Ces résultats concordent avec les travaux de **Kenza et al, (2020)** et sont discordant avec ceux de **Syed et al, (2013)** qui ont trouvé que l'extrait éthanolique d'*Anacyclu spyrethrum* à 800 mg/kg augmente le temps de séjour dans le bras ouvert.

Quant au test de la nage forcée (Persolt) effectué en post-thérapeutique, il démontre une augmentation hautement significative ($p < 0.001$) du temps d'immobilité chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait d'*Anacyclus pyrethrum* à 100 mg/kg (Alz-D1) et 200mg/kg (Alz-D2) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J). Toutefois, ce temps d'immobilité enregistré chez les lots Alz-D1, Alz-D2 est presque similaire à celui affiché chez le lot témoin (T). Ces résultats sont en discordance avec plusieurs recherches ; telles que **Sujith et al, (2011)** qui ont montré que les souris traitées avec l'extrait éthanolique a considérablement raccourci le temps d'immobilité par rapport aux témoins. **Badheet al, (2010)** ont rapporté également que l'administration d'une dose unique d'extrait de racine AP à 50, 100 et 200 mg/Kg chez la souris a montré une diminution du temps d'immobilité. Par ailleurs on constate que les souris modèle Alzheimer sont les moins à résister dans l'eau, ce qui concorde avec les travaux de **Sahin et al, (1995) ; Gardier et Bourin, (2001)** qui ont montrés dans leurs études que les souris modèle Alzheimer présentent une dépression due à la perte de l'espoir de s'échapper et donc s'immobilisent par désespoir [**David et al, 2006**].

❖ Ainsi ces résultats ont été importants pour l'évaluation du stress cognitif engendré par l'administration du chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) et l'appréciation de l'efficacité neurothérapeutique de l'extrait *Anacyclus pyrethrum*. Par ailleurs étant donné que les troubles

de comportement sont probablement liés avec l'apprentissage et la mémorisation, nous avons retenu deux tests de mémoire : labyrinthe radiaire à huit bras et la piscine de Morris.

Le labyrinthe de Morris et le labyrinthe à 8 bras ont été conçus pour l'étude de l'apprentissage spatial et de la mémoire de l'hippocampe chez les rongeurs. La performance dans ces tests dépend de plusieurs éléments, allant de l'attention, l'apprentissage et la mémoire, à la vision et la coordination motrice (**Vandam et al., 2005**). L'hippocampe joue un rôle central dans la consolidation de la mémoire, un processus de conversion de la mémoire à court terme en mémoire stockée de manière durable et conservée dans le cerveau des mammifères (**Wittenberg et Tsien, 2002**).

Dans notre étude, la mémoire et les capacités d'apprentissage des souris ont été considérablement altérées après une période de 45 jours d'exposition au chlorure d'aluminium dans les deux tests de mémoire utilisés. Ces résultats indiquent que l' $AlCl_3$ conduit à des déficits d'apprentissage et de mémoire (**Coa et al., 2016**).

Effectivement les résultats obtenus du test de la mémoire spatiale de travail (MST) avant d'entamer le traitement démontrent que le nombre d'erreurs enregistré chez les souris modèle Alzheimer est significativement plus important par rapport aux souris témoins (T). Ces résultats ne correspondant pas avec les travaux menés par **Zerrouki et al, (2016)** et **Gadouche et al, (2018)**.

Le traitement avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* entraîne une réduction significative du nombre des bras répétés chez les souris Alzheimer traitées (Alz-D1, Alz-D2) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J). En particulier les souris Alzheimer traitées avec l'extrait d'AP à 200mg/kg (Alz-D2) qui enregistrent un nombre d'erreur plus faible comparé aux témoins (T). Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par **Sujith et al, (2011)** qui stipulent que le traitement avec l'extrait d'AP 200 à mg/kg améliore l'apprentissage et la mémoire. Mais cet effet facilitateur sur l'apprentissage et la mémoire n'a été observé qu'après un traitement de sept jours avec l'extrait d'*Anacyclus pyrethrum*.

Concernant le test de labyrinthe à 2 bras ; Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR), effectué avant le traitement, on a observé que les souris modèle Alzheimer passent généralement plus de temps dans le bras éclairé contrairement aux souris témoins (T). Alors que les résultats de ce test entrepris après la période thérapeutique révèlent un temps de séjours dans le bras éclairé significativement important chez les souris Alzheimer traitées avec

l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100 (Alz-D1) et 200mg/kg et (Alz-D2) par rapport aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J).

D'après **Ito et coll., (2013)** la maladie d'Alzheimer altère la mémoire spatiale, y compris à long terme (mémoire de référence). Cette détérioration de la fonction est la conséquence de la neurodégénérescence et de la modification du cortex cérébral, du cervelet, et l'hippocampe en raison d'un niveau élevé de stress oxydatif induit dans le modèle d'Alzheimer [**Sumathi, 2014**]. Une perturbation des fonctions de l'hippocampe produit un déficit dans le processus d'apprentissage et d'acquisition dans la mémoire à court terme. Ces changements sont le résultat de dégénérescence du neurone chez le modèle Alzheimer [**Zerrouki et al., 2020**].

A propos du test de distinction de position réalisé avant le traitement, les résultats enregistrent une diminution significative du score de visite des bras appâtés chez les souris modèle Alzheimer par rapport aux témoins. Ces constatations sont similaires avec le travail de **Douichene et al., (2016)**. Cependant les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'AP à 200mg/kg (Alz-D2) et 100mg/kg et (Alz-D1) marquent un score significativement inférieur en comparaison avec les souris modèle Alzheimer (Alz-45J).

Lors des deux versions du test de la piscine de Morris réalisé après la période thérapeutique ; la mémoire spatiale de travail (MST), et de référence (MSR), on a remarqué que les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) mettent beaucoup plus de temps pour trouver la plate-forme comparées aux témoins (T). Ces résultats révèlent un déficit d'apprentissage spatial et la capacité à mémoriser, ce qui est en accord avec les travaux de **Luo et al, (2007) ; Zerrouki et al, (2020)**.

En revanche, le temps de latence semble être réduit au fur et à mesure des essais concernant les souris Alzheimer traitées avec l'extrait d'*Anacyclus pyrethrum* à 100mg/kg (Alz-D1) et 200mg/kg (Alz-D2). Ce qui signifie que les souris sont parvenues à mémoriser l'emplacement de la plate-forme avec les essais répétés. Ce résultat concorde avec les travaux de **Ronald et al, (2012)** qui ont démontré que l'extrait éthanolique d'A. Pyrethrum améliore les processus cognitifs en améliorant la mémoire à trois doses de 50, 100, 200 mg / kg. L'explication de ces résultats est que l'extrait éthanolique d'A. Pyrethrum a augmenté le niveau de cholinestérase cérébral et qu'il possède donc une activité d'amélioration de la mémoire en améliorant la neurotransmission cholinergique centrale. **Abderrahman et al, 2019** rapportent également

qu'il existe un éventuel effet de l'extrait d'*A. Pyrethrum* sur les récepteurs cholinergiques. **Kenza et al, (2020)** rapportent que l'extrait éthanolique d'*AP* inhibe l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase, provoquant une augmentation du taux d'acétylcholine dans le cerveau.

A ce jour, les traitements médicamenteux existants pour les troubles neurodégénératifs n'empêchent pas la dégénérescence sous-jacente des neurones et par conséquent, développer des stratégies alternatives capables d'empêcher la perte progressive de populations neuronales spécifiques semble être une meilleure alternative. Plusieurs études avaient prouvé le rôle neuroprotecteur d'*A. pyrethrum* L. L'espèce a une activité neuropharmacologique potentielle en tant que nootrope. Elle possède des propriétés antidépressives (**Sujith et al., 2011**). Des études suggèrent que l'extrait de racine d'*A. pyrethrum* L. pourrait produire un effet antidépresseur par interaction avec les récepteurs adrénergiques et dopaminergiques, augmentant ainsi le niveau de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau des souris (**Badheet et al., 2010**).

A. pyrethrum L. améliore la mémoire en améliorant la neurotransmission cholinergique centrale (**Sujith et al., 2012**). *A. pyrethrum* L. inhibe l'enzyme acétylcholinestérase et en élevant la concentration d'acétylcholine dans le cerveau homogénéise et améliore la mémoire chez les rats. Ces résultats suggèrent le rôle neuroprotecteur possible de pyrethre, il semble donc que *A. pyrethrum* L. puisse se révéler être utile comme agent anti Alzheimer au vu de sa capacité d'améliorer la mémoire (**Sujith et al., 2012 ; Ronald et al., 2012**).

Conclusion et perspectives

Les produits naturels provenant de plantes médicinales font l'objet de nombreuses recherches pour des applications biomédicales, la récupération de bioactifs et le développement de médicaments pharmacologiques. L'objectif de la présente recherche est d'évaluer l'activité neurothérapeutique *in vivo* de l'extrait aqueux des racines d'*Anacyclus pyrèthum* L. (Pyrèthre d'Afrique).

Le protocole expérimental est basé sur une période d'induction de la maladie d'Alzheimer avec l'administration par voie orale du chlorure d'aluminium à 100 mg/kg combiné au D-galactose à 120 mg/kg par injection intrapéritonéale quotidienne pendant 45 jours. Une période thérapeutique est ensuite établie par administration de l'extrait d'*Anacyclus pyrèthum* L. à 100 et 200 mg/kg par gavage gastrique pendant les 45 jours qui suivent. Chaque période de cette expérimentation se termine par des tests neurologiques. Ces tests consistent en des épreuves comportementales à savoir l'activité locomotrice, la curiosité et l'anxiété, ainsi que des épreuves de mémoire (Le labyrinthe radial à 8 bras : mémoire spatiale de travail, mémoire spatiale de référence conditionnée et distinction de position).

Le test de toxicité effectué avant d'entamer le protocole expérimental de l'activité neurothérapeutique n'a révélé aucun signe ou symptôme visible de toxicité chez les souris traitées avec l'extrait aqueux des racines d'*Anacyclus pyrèthum* L. à 100 et 200 mg/kg.

L'évolution pondérale a permis de révéler durant la période d'induction de la maladie d'Alzheimer une diminution de la masse corporelle chez les souris modèle Alzheimer comparée aux témoins. Cet abaissement n'a cessé de continuer durant la période thérapeutique chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux des racines d'*Anacyclus pyrèthum* L. à 100 mg/kg (Alz-D1) et 200 mg/kg (Alz-D2).

La consommation d'eau, quant à elle, s'avère légalement faible chez les souris Alzheimer traitées (Alz-D1 et Alz-D2) comparativement aux témoins (T) durant la période thérapeutique.

Les troubles neurologiques observés chez les souris Alzheimer se manifestent par une perturbation du comportement et de mémoire comparativement aux souris témoins, ces déficits de mémoire sont probablement dus à l'accumulation de l'aluminium au niveau du cerveau.

Les résultats de l'activité locomotrice révèlent une hypoactivité chez pratiquement toutes les souris modèle Alzheimer comparées aux souris témoins après la période d'induction de la

maladie d'Alzheimer. Pourtant cette activité continue à s'affaiblir après la période thérapeutique en particulier chez les souris Alzheimer traitées (Alz-D1, Alz-D2, Alz-STD).

La mesure du comportement d'exploration chez les souris évaluée par le test de trous démontre une curiosité moins intense chez toutes les souris modèle Alzheimer comparées aux souris témoins avant d'entamer le traitement. Cette observation s'accroît après la thérapeutique chez les souris Alzheimer traitées (Alz-D1, Alz-D2, Alz-STD).

Concernant les tests d'anxiété (compartiment noir/blanc et le labyrinthe en croix surélevée), les résultats après les premières 45 jours désignent un temps de séjours moins long dans le compartiment obscur (noir) et dans le bras protégé chez les souris modèle Alzheimer par rapport aux témoins. Cependant après la période thérapeutique, les souris Alzheimer traitées (Alz-D1, Alz-D2, Alz-STD) semblent passer plus de temps dans le compartiment obscur et le bras protégé comparés aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) et pratiquement semblables aux témoins (T).

Le test de Persolt (la nage forcé) est très concluant dans notre recherche, puisque les résultats ont affiché un temps d'immobilité significativement élevé chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait d'*Anacyclus pyrethrum* à 100 mg/kg (Alz-D1) et 200mg/kg (Alz-D2) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J).

Les tests de mémoire réalisés en pré et post thérapeutique se sont révélés décisifs dans notre étude. En effet, les résultats obtenus du test de la mémoire spatiale de travail (MST) après l'induction de la MA démontrent un nombre d'erreur significativement élevé chez toutes les souris modèle Alzheimer comparé aux témoins (T). Par contre le traitement avec l'extrait d'*Anacyclus pyrethrum* à 100 mg/kg (Alz-D1) et 200mg/kg (Alz-D2) engendre une réduction hautement significative de ce nombre par rapport aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J).

En ce qui concerne le test de mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR), les résultats obtenus après la période thérapeutique révèlent un temps de séjours dans le bras éclairé significativement important chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100 (Alz-D1) et 200mg/kg et (Alz-D2) par rapport aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J).

Lors du test de distinction de position, les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100 (Alz-D1) et 200mg/kg et (Alz-D2) affichent un score (nombre de répétition des bras appâtés) significativement faible par rapport aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J). Alors que ces derniers (ALZ-45J) enregistrent un score significativement élevé comparé aux témoins (T).

Le test du labyrinthe de Morris réalisé après la période thérapeutique ; la mémoire spatiale de travail (MST) et de référence (MSR), permet de discerner chez les souris modèle Alzheimer une durée de temps à atteindre la plate-forme (visible et invisible) considérablement élevée par rapport aux témoins (T). Toutefois, les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux d'*Anacyclus pyrethrum* à 100 (Alz-D1) et 200mg/kg et (Alz-D2) retrouvent cette plateforme dans un laps de temps significativement court comparativement aux souris modèle Alzheimer et pratiquement identique aux témoins (T).

D'après les résultats des tests neurologiques établis dans notre expérimentation, nous constatons une amélioration remarquable d'apprentissage et un réel rétablissement de la mémoire chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux des racines d'*Anacyclus pyrethrum* à 100 (Alz-D1) et 200mg/kg et (Alz-D2) par rapport aux souris modèle Alzheimer. De ce fait et à terme de notre recherche *in vivo*, il serait envisageable d'octroyer un éventuel effet neurothérapeutique à l'extrait aqueux des racines d'*Anacyclus pyrethrum*.

Cette présente étude représente une étape préliminaire de l'activité neurothérapeutique des racines d'*Anacyclus pyrethrum* L. Reste à explorer d'autres horizons afin de déterminer les molécules bioactives contenues dans cette plante, pouvoir les isoler et comprendre leur mécanisme d'action et leur propriété neurologique. Il serait également intéressant de compléter cette recherche *in vivo* avec d'autres expérimentations *in vitro* telles que la détermination de l'activité anti-cholinestérasique et anti-butrylcholinestérasique. Finalement entreprendre l'étude histologique du cerveau afin de poursuivre notre expérimentation inachevée avec qui a été interrompu à cause de la crise sanitaire (COVID-19).

Références bibliographiques

-A-

- **Abdelguerfi, A et Ramdane, M.S.A.2003.**Évaluation des besoins en matière de renforcement des capacités nécessaires à la conservation et l'utilisation durable de la biodiversité importante pour l'agriculture .Projet ALG/97/G31. Plan d'action et stratégie nationale sur la biodiversité. Tome XI, p. 230
- **Abderrahman, C et kenza, B. 2019** .Amelioration potential of Anacyclus pyrethrum extract in generalized seizures in rat: possible cholinergic mediated mechanism .Doi: 10.3329/bjp.v14i4.40537.
- **Abernethy, D.R.1987.**Development of memory-enhancing agents in the treatment of Alzheimer's disease. J. Am. Geriatr. Soc. 35, 957–958.
- **Abu-Rabia , A.2012.** Ethno-Botanic Treatments for Paralysis (Fali) in the Middle East. Chinese Médecine, 3, 157-166.
- **Afreen ,U ., Mohd ,Kh ., Arif ,M ., Aftab, S ., Satya Prakash, S et al. 2016.** Pharmacognostic and phytopharmacology study of Anacyclus pyrethrum: An insigh. 6 (03), 144-150
- **African Plant Database (version 3.4.0).**Conservatoire et Jardin botaniques de la Ville de Genève and South African National Biodiversity Institute, Pretoria, "accès [04/2020]", de < <http://www.ville-ge.ch/musinfo/bd/cjb/africa/>>.
- **Aguirre-Hernández, E., González-Trujano, M.E., Terrazas, T., Santoyo, J.H ., Guevara-Fefer P.2016.**Anxiolytic and sedative-like effects of flavonoids from *Tilia americana* var. *mexicana*: GABAergic and serotonergic participation. Salud Ment. 39, 37–46
- **Alicia SCHIRER. 2016.** Les maladies neurodégénératives : Etude de peptides modèles, de tissus cérébraux et de liquides céphalorachidiens par (micro)spectroscopie infrarouge et Raman thèse de doctorat
- **Alshibly N.M.Y. 2014.** Effect of *Artemisia absinthium* L. on Genotoxicity on Mice Bone Marrow Cells .World Applied Sciences Journal, 30, 770-777.
- **Alzheimer's Association. 2017.** Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Dement.13, 325–373.

- **Alzheimer's disease International. 2018.** World Alzheimer Report 2018—The State of the Art of Dementia Research: New Frontiers; Alzheimer's disease International: London, UK.
- **Alzheimer's Association. 2018.** Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 14, 367–429. [CrossRef]
- **Amador F.C., Santos M.S., Oliveira C.R. 2001.** Lipid peroxidation and aluminum effects on the cholinergic system in nerve terminals. *Neurotox Res.* 3(3):223–233.
- **Amalou, S. 2018.** Données épidémiologique de la maladie d'Alzheimer dans la région de blida, difficultés diagnostiques et proposition pour améliorer la qualité de la prise en charge. Thèse de doctorat en sciences médicales.
- **Anil, kumar., samrita ,dogra.,atish,prakash.2009.** Protective effect of curcumin (*Curcuma longa*), against aluminum toxicity :possible behavioral and biochemical alterations in rats. 384-390
- **Anonyme 2009 :** Plantes aromatiques et médicinales du Haut Atlas Oriental. Petit catalogue à l'usage des guides de montagne. 64 p
- **Asha, D., Sumathi, T. 2015.** Isorhamnetin (IRN) attenuates cognitive dysfunction induced by the Intracerebroventricular injection of amyloid beta 25–35 (A β 25–35) in Sprague Dawley rats. *J. Pharm. Sci. Res.* 7, 130–136.
- **Audrey Hecka. 2009.** Caractérisation par Spectrométrie de Masse d'extraits de *Millepertuis* potentiellement utilisables en Photodiagnostic et Photothérapie des cancers Etude de leurs propriétés photochimiques en solution et en milieu cellulaire. THESE Ecole doctorale SESAMES
- **AUHMAN, A. 1995.** Contribution à l'étude chimique et pharmacologique d'*Anacyclus pyrethrum* DC. Thèse de 3eme Cycle, Faculté des Sciences Semlalia, Marrakech. Pp 12-15.

-B-

- **Badhe, S., Badhe, R., Ghaisas, M., Chopade, V., Deshpande, A. 2010.** Evaluations of antidepressant activity of *Anacyclus pyrethrum* root extract. *Int J Green Pharm* 2010; 4:79.

- **Bahi ,A ., Al Mansouri ,S ., Al Memari ,E ., Al Ameri ,M ., Nurulain ,S.M ., Ojha , S. 2014.** Bcaryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. *Physiol. Behav.* .135, 119-124
- **Batanouny,k . 2005.**Guide to Medicinal Plants in North Africa. Centre for Mediterranean Cooperation, International Union for Conservation of Nature and Natural Resources: *Anacyclus pyrethrum L.* ISBN 2-8317-0893-1, p 35-37,
- **Bateman ,R.J ., Xiong , C ., Benzinger ,T.L.S , Fagan , A.M ., Goate ,A ., Fox , N.C ., Marcus , D.S ., Cairns ,N.J ., Xie ,X ., Blazey ,T.M., et al. 2012 .**Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer’s disease.
- **Baum ,L. C. W. K ., Lam , S. K.-K ., Cheung ,T ., Kwok , V ., Lui , J ., Tsoh , L ., Lam ,V ., Leung ,E ., Hui,C. N. g et al. 2008.** Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28 (1):110–113. Doi: 10.1097/jcp.0b013e318160862c.
- **Beigh, Y. A., Ganai, A.M. 2017.** Potential of Wormwood (*Artemisia absinthium* Linn.) herb for use as additive in livestock feeding: A review. *The Pharma Innovation*, 6, 176-187.
- **Bellakhdar, J. 1997.** La pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Editions Le Fennec, Ibis Press, Casablanca, Maroc
- **Bellakhdar, J. 2006.** Plantes médicinales au Maghreb et soins de base. Précis de phytothérapie moderne. Éditions le Fennec. Casablanca, Maroc. 385 p.
- **Bendjeddou, D., Lalaoui, K., Satta, D.2003.** *J. Ethnopharmacol.*, 88, 155-160.
- **Bentley,R.,Trimen, H. 2002.**Medicinal plants. Vol. 3. New Delhi: Asiatic Publishing House.3, 151-270.
- **Bhakta Prasad, G ET Hocheol, K.2014.**Neuroprotective effects of fructus chebulae extracts on experimental models of cerebral ischemia. *J Tradit Chin Med.* 34 ,69-75.
- **Bihaqi, S.W., Sharma, M., Singh, A .P., Tiwari, M. 2009.** Neuroprotective role of *Convolvulus pluricaulis* on aluminum induced neurotoxicity in rat brain. *J Ethnopharmacol* .124(3):409-15.

- **Bochatay Sophie. 2019.** l'impact qu'il peut avoir dans la prise en soins de l'agitation auprès de lapersonne âgée atteinte de la maladie d'Alzheimer en institution. HES-SO Valais-Wallis – FSI – Module 3889 – SCC – 2018-2019
- **Bohnert, N., Chagnon, G and Dion, P. 2015.**Projections démographiques pour le Canada (2013 à 2063), les provinces et les territoires (2013 à 2038), Statistique Canada.
- **Bora, K.S., Sharma, A. 2010.** Neuroprotective effect of Artemisia absinthium L. on focal ischemia and reperfusion-induced cerebral injury. *J. Ethnopharmacol.*, 129, 403-409.
- **Boissier, J .r., Simon P. 1962.**The exploration reaction in the mouse. Preliminary note. *Thérapie.* 1962 Nov-Dec;17:1225-32
- **Boudjehem, M et Djitni, H. 2018.**Effet thérapeutique des polysaccharides naturels sur le système immunitaire respiratoire « Etude cellulaire ». Université 8 Mai 1945 Guelma, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers.
- **Bourkhiss , M ., Hnach , M ., Lakhlifi ,T ., Boughdad , A ., Farah , A .,Satrani ,B .2011.** Effect of the age and the vegetative stage on the content and the chemical composition of the essential oils of Thuya de Berbere, *Les Technology from Lab.*6, 64-64
- **Brickman, A.M and Stern Y. 2009.** Aging and Memory in Humans. In *Encyclopedia of Neuroscience*, L.R. Squire, ed. (Oxford: Academic Press), pp. 175–180.
- **Breining, A., Bonnet-Zamponi, D., Zerah, L., Micheneau, C., Riolacci-Dhoyen, N., Chan-Chee,C., Deligne, J., Harlin, J.-M., Boddaert, J., Verny, M., et al. (2016).** Exposure to psychotropics in the French older population living with dementia: a nationwide population-based study. *Int.J. Geriatr. Psychiatry.*
- **Buraimoh A.A.2012.**Effects of Aluminium Chloride Exposure on the Cerebral Cortex of Adult Wistar Rats Were Not Transferable o the Offspring. *American International Journal of Contemporary Research.*2 (8).
- **Buraimoh , A .A ., Ojo S,A.2014.**Effects of Aluminium chloride exposure on the body weight of Wistar rats . 2 (2) :66-73
- **Burg, T.2017.** Les maladies neurodegeneratives. Planet-Vie.
[https://planetvie.ens.fr/article/2383/maladies-neurodegeneratives.](https://planetvie.ens.fr/article/2383/maladies-neurodegeneratives)

- **Butera , D ., Tesoriere L ., di Gaudio F ., Bongiorno A ., Allegra M ., Pintaudi A.M , Kohen R ., Livrea M.A. 2002.**Antioxidant activities of sicilian prickly pear (*Opuntia ficus indica*) fruit extracts and reducing properties of its betalains: Betanin and indicaxanthin. J. Agric. Food Chem., 50, 6895–6901.

-C-

- **Campos ,C ., Rocha , N.B ., Vieira , R.T ., Rocha , S.A ., Telles-Correia et al. 2016.**Treatment of Cognitive Deficits inAlzheimer’s disease: A psychopharmacological review. Psychiatr. Danub. 28, 212.
- **Campbell, V.A., and Gowran, A. 2007.**Alzheimer’s disease; taking the edge off with cannabinoids? British Journal of Pharmacology 152 (5): 655–662
- **Canada, A. d. l. s. p. d. 2016.**Prévalence et coûts financiers des maladies cognitives au Canada : un rapport de la Société Alzheimer du Canada (2016) - PSPMC: Volume 36-10, octobre 2016 -Canada.ca.
- **Canadanovic-Brunet, J.M ., Djilas, S.M ., Cetkovic, G.S.,et al. 2005.** Free-radical scavenging activity of wormwood (*Artemisia absinthium* L) extracts. J. Sci. Food Agric., 85: 265- 272.
- **Castellani, R.J., Germán P.V., George, P .2019.** The amyloid cascade and Alzheimer’s disease therapeutics: theory versus observation.revision article .DOI:org/10.1038/s41374-019-0231-z.
- **Cheewakriengkrai, L and Gauthier, S. 2013.** A 10-year perspective on donepezil. Expert Opin. Pharmacother. 14, 331–338.
- **Clarke, S.E.D., Ramsay, R.R.(2011).** Dietary inhibitors of monoamine oxidase A. J. Neural. Transm. 118, 1031–1041.
- **Cordeiro , J.M ., Silva ,V.S., Oliveira ,C.R., Gonçalves PP. 2003.**Aluminum-induced impairment of Ca²⁺modulatory action on GABA transport in brain cortex nerve terminals. J. Inorg.Biochem 2003;97(1):132–142.
- **Cordell, G.A, Colvard, M.D. 2012.** Natural products and traditional medicine: turning on a paradigm. J Nat Prod75: 514 - 525.
- **Costall, B., jones, B. J., kelly, M. E., naylor, R. J., & Tomkins, D. M. 1989.** Exploration of mice in a black and white test box - validation as a model of anxiety. Pharmacology biochemical behavior.32(3): 777-785

- **Crawley, J et Goodwin, F.k.1980.** preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *pharmacologie biochimical behavior* ,13(2) :167-170
- **Cui, Q., Li, X ., Zhu, H. 2016.** Curcumin ameliorates dopaminergic neuronal oxidative damage via activation of the Akt/Nrf2 pathway. *Mol Med Rep*13, 1381 - 1388.
- **Cummings ,C. J., Sun ,Y .,Opal ,P ., Antalffy ,B ., Mestril , R ., Orr , H .T.,Dillmann , W.H and Zoghbi,H .Y . 2001.** Over-expression of inducible HSP70 chaperone suppresses neuropathology and improves motor function in SCA1 mice. *Human Molecular Genetics* 10 (14): 1511–1518. Doi: 10.1093/hmg/10.14.1511.

-D-

- **David, D., Santarelli, L., et al. 2006.** Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment. *Nature Neuroscience*, 9, 729–731.
- **Daoudi, A ., Bammou, M., bijbijen, J et Nassiri, L. 2017.** Antibacterial Activity of Aqueous Extracts of *Anacyclus Pyrethrum* (L) Link and *Corrigiola Telephiiifolia* Pourr. From the Middle Atlas Region-Morocco. *13 (33)* .1857 – 7881
- **Daoudi, A., Nassiri, L., Ibijbijen, Jet Boukil, A. 2014.** Etude ethnobotanique du Pyrèthre d'Afrique «*Anacycluspyrethrum* dans le cercle Meknès, El Hajeb, KhénifraAzrou and Ifrane –Morocco. *La science en liberté*, 6, 26-51
- **De Felice, F.G .2013.** Alzheimer's disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications .DOI :10.1172/JCI64595
- **De Oliveira, F.F., Bertolucci, P.H.F., Chen E.Sand Smith M.C. 2014.** Assessment of riskfactors for earlier onset of sporadic Alzheimer's disease dementia. *Neurol. India* 62, 625–630.
- **Djebli,N ., Zerrouki,Kh.2013.***Sideritis breavibracteata* improve memory and learning: An experimental study in mice. *1(3) : 15 - 18*
- **Djebli N et Rebai., 2008.** "Chronic Exposure to Aluminum Chloride in Mice:Exploratory Behaviors and Spatial Learning. *Advances in Biological Research* 2 (1-2):26-33.
- **Dobignard, A et Chatelain, C. 2010-2013** Index synonymique de la flore d'Afrique du Nord (4 vol.), Genève, C.J.B.G

- **Dok-Go , H ., Lee , K.H ., Kim , H.J ., Lee E.H ., Lee , J ., Song, Y.S ., Lee , Y.H ., Jin ,C ., Lee Y.S ., Cho J.2003.**Neuroprotective effects of antioxidative flavonoids, quercetin, (+)-dihydroquercetin and quercetin 3-methyl ether, isolated from *Opuntia ficus-indica* var. *saboten*. *Brain Res.*965, 130–136.
- **Domingo, J. L., Mercedes Gomez, M., Teresa Colomina Josep, L., Domingo, M., Gomez, M .2001.** Risks of aluminum exposure during pregnancy. *Contributions to Science* .1(4):479-487.
- **Doudach, L., Meddah, B., Alnamer, R., Chibani, F., Cherrah, Y. 2012.**In vitro antibacterial activity of the methanolic and aqueous extracts of *Anacycluspyrethrum* used in Moroccan traditional medicine. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 4, 402–405.
- **Douichen, S .2016** . Effets d'un traitement antioxydant sur l'intoxication chronique à l'Aluminium « Etude expérimentale chez la souris ». thèse de doctorat.
- **Douichene, S., Djebli, N., Moussa, A., Zerrouki, KH. 2012.** Alzheimer disease & Parkinsonism 2:3. Neuroprotective Effect of Curcumin with a Fixator of Absorption against both Aluminum Neurotoxicity and Alzheimer's disease (Experimental Studies in Mice).
- **Dubois ,B., Hampel, H ., Feldman, H.H .,Scheltens ,P., Aisen ,P., Andrieu ,S ., Bakardjian , H ., Benali , H ., Bertram L ., Blennow , K ., et al. 2016.**Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnosticcriteria. *Alzheimer's Dement.*, 12, 292–323. [CrossRef]
- **Duthey, B. 2013.**Background Paper 6.11 Alzheimer Disease and Other Dementias, Update on 2004; World Health Organization: Geneva, Switzerland, February; pp. 1–77.

-E-

- **Elazzouzi , H ., Soro , A ., Elhilali , F ., Bentayeb , A ., El Belghiti ,M.A et al.2014.**Phytochemical study of *Anacyclus pyrethrum (L.)* of Middle Atlas (Morocco),and in vitro study of antibacterial activity of pyrethrum. *Adv Nat Appl Sci.*8:131-140
- **Elazzouzi, H ., Khennouchi, S ., Bentayeb, A ., Elhilali, F et Zair,T.2015.** Effets biocides des alcaloïdes extraits des racines d'*Anacyclus pyrethrum L.* (Asteracées) sur *Callosobruchus maculatus* (Fab.) (Coléoptera : Bruchidae). 13 : 4.756-774

- **Elqaj, A., Ahami, D., Belghiti. 2007:** La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires, Journée scientifique" ressources naturelles et antibiotiques". Maroc
- **El mokhtari ,Kawtar ., El kouali ,M'hammed ., Talbi , Mohammed., Hajji ,Latifa.,El Brouzi ,Abdelhak.2020.** Chemical composition and insecticidal activity of *Anacyclus pyrethrum* essential oil from the Bensliman area against *Culex pipiens*.10 (1), 13-21.
- **El-Mostafa, K., El Kharrassi, Y., Badreddine, A., Andreoletti, P., Vamecq et al .2014.**Nopal cactus (*Opuntia ficus-indica*) as a source of bioactive compounds for Nutrition, health and disease. *Molécules*. 19, 14879–14901
- **Elsiddig, A ., Ibnidris, A., Solerc, C.F., Schefflerd, M et al.2018.**L'atrophie du lobe temporal mésial détectée par IRM en tant que biomarqueur de la maladie d'Alzheimer. *Revue médicale suisse*, vol. 14, no. 620, p. 1716-1720
- **Esra Küpeli, A., Mert, I., Bü sra, K., Yasin, G and Eduardo Sobarzo-Sanchez. 2020.** Sedative and Anxiolytic Activities of *Opuntia ficus indica* (L.) Mill: An Experimental Assessment in Mice. *Molécules*, 25, 1844. Doi: 10.3390/molecules25081844
- **Eurostat. (2019).** "Statistiques sur les projections démographiques régionales – Statistics Explained. "From https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Statistics_on_regional_population_projections/fr
- **-Exarchou ,N ., Nenadis , N ., Tsimidou , M.,Gerothanassis , I . P., Troganis, A., Boskou, D.2002 .**Antioxidant activities and phenolic composition of extracts from greek oregano, greek sage, and summer savory. *J Agric Food Chem*. 50:5294–9.

-F-

- **Fei , X ., Xiao-Guang ,LI., Xiao-Yu ,ZHANG., Jun-Dai ,HOU., Lian-Feng ,LIN., Qin ,GAO .,Huan-Min ,LUO.2011.** Combined administration of D-galactose and aluminium induces Alzheimer- like lesions in brain. 27(3) : 143–155.
- **Feldman, H.H., Woodward, M., 2005.** The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 65(6 suppl 3), S10-S17.

- **Feng ,L ., Liao , Y., Jin-Cai ,H ., Cheng-Long , X ., Si-Yan ,Ch et al . 2018.** Plasma long non-coding RNA BACE1 as a novel biomarker for diagnosis of Alzheimer disease. DOI 10.1186/s12883-017-1008-x
- **Fennane, M ., Ibn-Tattou, M ., El oualidi, J. 2014.** Flore pratique du Maroc. Vol. 3. Dicotyledones, Monocotyledones: Inst. Scientifique, Maroc
- **Ferri, C. P ., Prince M ., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M et al.2005.** Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. The lancet. 366(9503): 2112-7.
- **Fjell, A.M., Walhovd, K.B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L.K., Hagler, D.J et al.2009** One-year brain atrophy evident in healthy aging. Journal of Neuroscience. 29(48): 15223-31.
- **Froestl, W., Muhs, A., Pfeifer, A. 2013.** Cognitive enhancers (nootropics). Part 2: drugsinteracting with enzymes, J. Alzheimers Dis. 33: 547–658.
- **Fr.snow-forecast.com.28/06/2020**

-G-

- **Gadouche, L., N. Djebli .,K ,Zerrouki.2018.** Pomegranate juice attenuates neurotoxicity and histopathological changes of the nervous system induced by aluminum in mice.
- **Galati, E.M., Tripodo, M.M., Trovato, A., Miceli, N., Monforte, M.T.2002.** Biological effect of *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. (Cactaceae) waste matter. Note I: Diuretic activity. J. Ethnopharmacol., 79, 17–21
- **Gallez, C. 2005.** Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées
- **Gao, S., Hendrie, H.C., Hall, K.S., and Hui, S. (1998).** The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. Arch. Gen. Psychiatry 55,809–815.
- **Garcia-Lazaro, H.G., Ramirez-Carmona, R., Lara-Romero, R., and Roldan-Valadez E. 2012.** Neuroanatomy of episodic and semantic memory in humans: a brief review of neuroimagingstudies. Neurol. India 60, 613–617.

- **Gardier, A.M., M.Bourin.2001.**Appropriate use of “Knockout” mice as models of depression or models of testing the efficacy of antidepressants. *Psychopharmacology*.153:393-4.
- **Gautam, O .P., Savita Verma etJain, S.K .2011.** Anticonvulsant and myorelaxation activity of *anacyclus pyrethrum dc.* (Akarkara) root extract. 121-125
- **Ghédira, K., Goetz, P.2016.** *Artemisia absinthium L: absinthe (Asteraceae)*.*Phytothérapie*, 14:125-129.
- **Golub, M.S. 1990 .and Gershwin, M.E.,** Effects of aluminum on brain lipid peroxidation, *Toxicol. Lett.*, 51: 213-219.
- **Gourier- Fréry ., Fréry .2004.**Aluminium Institut de Veille Sanitaire, département santé-environnement, 12, rue du-Val-d’Osne, 94415 Saint-Maurice cedex, France
- **Gsell , W .,De Sadeleer , C., Marchalant , Y .,MacKenzie , E .T., Schumann , P ., Dauphin , F. 2000.** The use of cerebral blood flow as an index of neuronal activity in functionalneuroimaging: experimental and pathophysiological considerations. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 20, 215–224
- **Grandpre ,T ., Daal , M., Cassela , K ., Speller ,D ., Sadoulet ,B .2019 .** A program to encourage underrepresented high school students to study STEM through hands-on University-level research experience:its impact, how we did it, and what we learned.DOI:PHY-1408597.
- **Grimaldi , M., Marino ,S.D .,Florenzano , F .,Ciotta ,M.T .,Nori , S.L ., Rodriquez, M.,Sorrentino ,G., D’Ursi ,A.M and Scrima ,M. (2016).**β-Amyloid-acetylcholine molecular interaction: newrole of cholinergic mediators in anti-Alzheimer therapy? *Future Med. Chem.* 8, 1179–1189.
- **Groenendijk et al. 2012.**"Limitations to sustainable frankincense production: blockedregeneration, high adult mortality and declining populations." *Journal of Applied Ecology*. 49 (1):164-173
- **GUL., Guo Z.2013.**Alzheimer’s A₄₂ and A₄₀ peptides form interlaced amyloid fibrils. *J. Neurochem*.126, 305–311. [CrossRef] [PubMed]

-H-

- **Ha , H.J., Kwon ,Y.S ., Park , S.M ., Shin , T ., Park , J.H ., Kim , H.C ., Kwon , M.S ., Wie, M.B. 2003.**Quercetin attenuates oxygen–glucose deprivation-and

excitotoxin-induced neurotoxicity in primary cortical cell cultures. *Biol. Pharm. Bull.* 26, 544–546

- **Haas, J. 2010.** Formes fréquentes de démence: maladie d'Alzheimer et démence vasculaire. Association Alzheimer Suisse.
- **Hall C.S.1934.**Emotionel behaviour in the rat, I defecation and urination as mesurs of individual differences in emotionality. *J. Comp psycho* 385-403
- **Hamaguchi, T., Ono, K and Yamada, M. 2010.** Review: Curcumin and Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 16 (5): 285–297
- **Hamaguchi, T., Ono, K., Murase, A and Yamada, M. 2010.** Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid-b aggregation pathway. *The American Journal of Pathology* 175 (6):2557–2565. Doi: 10.2353/ajpath.2009.090417.
- **Hamel, T., SaDOU, S., Seridi, R., Boukhdir, S et Boulemtafes, A .2018.**Des plantes médicinales dans la population de la péninsule. Université Badji Mokhtar Annaba.
- **Hamidouch, K., 2017.** La place des composés "Multi Target Directe Ligands" dans le traitement de la maladie d'Alzheimer thèse de doctorat.
- **Hermann, P.T. 2010.** Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids. *Phytomedicine* 17:862–67.
- **Hmammouchi Mohamed. 1999.** Les plantes médicinales et aromatiques marocaines. Edition Imprimeries de Fedala, Rabat, Maroc. 389p.
- **Huang , J.L .,Fu ,S.T .,Jiang Y.Y .,Cao , Y.B .,Guo , M.L .,Wang , Y .,Xu,Z. 2007.**Protective effects of nicotiflorin on reducing memory dysfunction, energy metabolism failure and oxidative stress in multi-infarct dementia model rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 86, 741–748.
- **Huang, H. C., Tang, D., Xu, K., and Jiang, Z.F. 2014.***Curcumin* attenuates amyloid-beta-induced tau hyperphosphorylation in human neuroblastoma SH-SY5Y cells involving PTEN/Akt/GSK-3beta signaling pathway. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 34 (1): 26–37. Res. Doi: 10.3109/10799893.2013.848891.
- **Huppert, D., Oldelehr, H., Krammling, B., Benson, J., Brandt, T. 2016.** What the ancient Greeks and Romans knew (and did not know) about seasickness. *Neurology* 86: 560 – 565.

- **Hurd, M.D., Martorell, P., Delavande, A., Mullen, K.J., Kenneth, M et al. 2013.**Monetary Costs of Dementia in the United States. N .Engl. J .Med., 368:1326-1334.
- **Hyman , B.T., Phelps ,C.H ., Beach ,T.G ., Bigio , E.H ., Cairns, N.J ., Carrillo , M.C ., Dickson, W ., Duyckaerts, C ., Frosch , M .P .,Masliah, E et al.2012.** National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement 8: 1–13.

-I-

- **Ito H. T., Zhang S.-J., Witter M. P., Moser E. I., Moser M.-B. 2013.**Trajectory-dependent firing in hippocampal place cells reflects nucleus reuniens-mediated input from the medial prefrontal cortex. Soc. Neurosci. Abstr. 39:769.11.

-J-

- **Jiang, T., Zhi, X. L., Zhang, Y. H., Pan, L. F and Zhou, P. 2012.** Inhibitory effect of *curcumin* on the Al(III)-induced abeta(4),(2) aggregation and neurotoxicity in vitro. Biochemical et Biophysicalca Acta 1822 (8):1207–1215. Doi: 10.1016/j.bbadis.2012.04.015.
- **JO, Y.H ET ROLE, L.W. 2002.**Coordinate release of ATP and GABA at in vitro synapses of lateral hypothalamic neurons. J Neurosci 22: 4794–4804, 2002

-k-

- **Kayed, R., Lasagna-Reeves, C.A.2013.**Molecular mechanisms of amyloid oligomers toxicity. J. Alzheimer's Dis. 33 (Suppl. 1), S67–78. [[CrossRef](#)]
- **Kenza, Bezza., Jawad, Laadraoui., Zineb, El Gabbas., Mehdi ,Ait Laaradia., Sara ,Oufquir et al.(2020).**Effects of Anacyclus pyrethrum on Affective Behaviors and Memory during Withdrawal from Cigarette Smoke Exposure in Rats. IP: 105.235.139.124
- **Kerem, C., Ali, Y., Ilgaz, A et Ergin, M.A.2017.**Antimicrobial Activity and Chemical Composition Screening of *Anacyclus pyrethrum* Root.Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research.51:3

- **Khalil, E.A., Afifi, F.U. et Al-Hussaini, M. 2007:** Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (*Mus musculus*). *Journal of Ethnopharmacology*. 109: 104-112
- **Kim , J.H ., Park , S.M ., Ha , H.J ., Moon , C.J ., Shin , T.K et al.2006.**Opuntia ficus-indica attenuates neuronal injury in vitro and in vivo models of cerebral ischemia. *J. Ethnopharmacol.*104, 257–262
- **Kim ,S., Kim , M.J ., Kim , S ., Kang , H.S .,Lim , S.W et al. 2015.** Gender differences in risk factors for transition from mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease: A CREDOS study. *Compr .Psychiatry* 62, 114–122.
- **Kishor Kumar, V et Lalitha, K. G. 2013.**Acute oral toxicity studies of *AnacyclusPyrethrum* DC root in albino rats. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 5, 675–678.
- **Knight, M.J., McCann, B., Kauppinen, R.A., and Coulthard, E.J. 2016.** Magnetic Resonance Imaging to Detect Early Molecular and Cellular Changes in Alzheimer’s disease. *Front. Aging Neurosci.* 8, 139.
- **Koedam, E.L, M., Lehmann, W.M., van der Flier, P., Scheltens Y. A., Pijnenburg, N., Fox , Fet al. 2011.**"Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale." *Eur Radiol* 21(12): 2618-2625.
- **Kowalczyk ,E., Kopff ,A., Kędziora ,J., Błaszczyk ,J., Kopff ,M et al .2004.**Effect of Long-TermAluminum Chloride Intoxication on Selected BiochemicalParameters and Oxidative- -Antioxidative Balance in Experimental Animals. *Polish Journal of Environmental Studies* 2004;13(1):41-43.
- **Kumar, V et Choudhary, A. 2016.** Akarkara: a versatile medicinal plant. *J of Ayurveda and Hol Med (JAHM)*, 4: 1-14
- **Kushwaha, M. N., Jatav, V. S., & Pandey, S. 2012:** Plant *Anacyclus pyrethrum*-A Review. *Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 4(3), 164-170
- **Kuti, J.O.2004.**Antioxidant compounds from four *Opuntia cactus* pear fruit varieties. *Food Chem.*, 85, 527–533

-L-

- **Lane C. A., Hardy J., Schott, J.M. 2018.**Alzheimer’s disease. *Eur. J. Neurol.* 25, 59–70. [CrossRef] [PubMe]

- **Lee, D. S., Ko, W., Song, B.K., Son, I., Kim, D.W., et al. 2016.** The herbal extract KCHO-1 exerts a neuroprotective effect by ameliorating oxidative stress via heme oxygenase-1 upregulation. *Mol Med Rep* 13: 4911 - 4919.
- **Lê, C. L., Julmi, C., Tschuy, F. 2007.** Multiplication in vitro de l'absinthe (*Artemisia absinthium L.*). *Revue Suisse Vitic. Arboric. Hortic.* 39: 263-267.
- **Li, R., Guo, M., Zhang, G., Xu, X., Li, Q. 2006.** Nicotiflorin reduces cerebral ischemic damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in primarily cultured rat cerebral blood vessel endothelial cells. *J. Ethnopharmacol.* 107, 143–150
- **Li, Y., Ohizumi, Y. 2004.** Search for constituents with neurotrophic factor potentiating activity from the medicinal plants of Paraguay and Thailand. *Yakugaku Zasshi*, 124: 417- 424.
- **Lim, G. P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S.A and Cole, G.M . 2001.** The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *The Journal of Neuroscience* 21 (21):8370–8377. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-21- 08370.2001.
- **Lin, B. 2011.** Polyphenols and neuroprotection against ischemia and neurodegeneration. *Mini Rev Med Chem* 11: 1222 - 1238.
- **Liu, H.-R., Liu, X.-J., Fan, H.-Q., Tang, J.-J., GAO, X.-H., et al. 2014.** Design, synthesis and pharmacological evaluation of chalcone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*
- **Lu, Z. Y., Shen, T., Wang, M., Cui, Z., Wang, H., et al. 2014.** Curcumin promotes neurite outgrowth via reggie-1/flotillin-2 in cortical neurons. *Neuroscience Letters* 559:7–12. Doi: 10.1016/j.neulet.2013.11.029.
- **Luo, Y., Nie, J., Gnogo, Q.H., Lu, Y.F., WU, Q., et al. 2007.** Protective effects of icariin against learning and memory deficits induced by aluminium in rats.

-M-

- **Manouze, H., Bouchatta, O., Gadhi, A .C., Bennis, M., Sokar, Z et al. 2017.** Anti inflammatory, Antinociceptive, and Antioxidant Activities of Methanol and Aqueous Extracts of *Anacyclus pyrethrum* Roots. *Front. Pharmacol.* 8:598. Doi: 10.3389/fphar.2017.00598

- **Marisol, t., Laurence, r et genevière, f.2014-2019.**plan maladie neuro-dégénérative .édition dicomp, paris 2014 N°ISBN : 987-2-138967-0.
- **Matthews, B.R. (2015).** Memory dysfunction. *Contin. Minneap. Minn* 21, 613–626.
- **Mayeux, R., Sano, M., Chen, J., Tatemichi, T., and Stern, Y. 1991.** Risk of dementia in first-degree relatives of patients with Alzheimer’s disease and related disorders. *Arch. Neurol.* 48, 269–273.
- **Ma, X ET Gang, D.R. 2008.** In vitro production of huperzine A, a promising drug candidate for Alzheimer’s disease. *Phytochemistry* .69:2022- 8.
- **Mendis, S., Fukino, K., Cameron, A., Laing, R., Filipe, J.r. A., Khatib, O., Leowski, J., Ewen, M. 2007.** The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries. *Bull World Heath Organe*85: 279 - 288.
- **Miara, M. D., Ait Hammou, M et Hadjadj Aoul, S .2013.**Phytothérapie et taxonomie des plantes médicinales spontanées dans larégion de Tiaaret(Algérie).11:206-21
- **Mishra, S., and Palanivelu, K. 2008.** The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer’s disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology* 11 (1):13–19
- **Mohammad Reza Shahraki., Sarieh Shahraki., Mohammad Reza Arab et Mahnaz Shahrakipour. 2013.** The Effects of Aqueous Extract of *Anacyclus Pyrethrum* on Sperm Count and Reproductive Organs in Adult Male Rats, 17(2), 42-46.
- **Monaco, S.A., Gulchina, Y and Gao, W.-J. 2015.** NR2B subunit in the prefrontal cortex: Adouble-edged sword for working memory function and psychiatric disorders. *Neuroscience. Biobehav. Rev.* 56, 127–138.
- **Morgane Lambert de Malezieu. 2019.** Thèse de doctorat chimie analytique : Potentialisation des effets de composés phénoliques combinés de l’huile d’olive: Étude des transformations redox. Application dans les maladies neurodégénératives. l’université de rennes canada
- **Morris, R.G., Garrud, P., Rawlins, J.N., et al. 1982.** Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297 (5868), 681-683.
- **Murphy, M.P., LeVine, H.2010.**Alzheimer’s disease and the amyloid-beta peptide. *J.AlzheimerDis.* 19, 311–323. [CrossRef]

-N-

- **Nalini ,K ., Karanth ,K .S .,Rao ,A ., Arror A.R. 1995.** Effect of *Celastrus Paniculatus* on passive avoidance performance and biogenic amine turnover in albino rats. J Ethanopharmacol. 47: 101- 108.
- **Nasrallah, I.M and Wolk, D.A. 2014.** Multimodality imaging of Alzheimer disease and other neurodegenerative dementias. J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med. 55, 2003–2011.
- **Nassar, A. 2008.**Chemical composition and functional properties of prickly pear (*Opuntia ficus indica*) seeds flour and protein concentrate. World J. Dairy Food Sci.3, 11–16.
- **Neffar, S. 2012.** Etude de l'effet de l'âge des plantations de figuier de Barbarie (*Opuntia ficus indica L. Miller*) sur la variation des ressources naturelles (sol et végétation) des steppes algériennes de l'Est. Cas de Souk- ahras et Tébessa .thèse de doctorat en biologie végétale. Université Badji Mokhtar. Annaba. 236 p.
- **Nelly, C.B.2013.**Prise En Charge Des Douleurs Articulaires Par Aromathérapie Et Phytothérapie [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. Toulouse : Université Toulouse Paul Sabatier, Faculté Des Sciences Pharmaceutiques.
- **Nepovimova, E., Uliassi, E., Korabecny, J., Pena-Altamira, L.E., Samez, S., et al. (2014).** Multitarget drug design strategy: quinone-tacrine hybrids designed to block amyloid-beta aggregation and to exertAnticholinesterase and antioxidant effects. J. Med. Chem.
- **Nezhadali, A., Parsa, M. 2010.** Study of the volatile compounds in *Artemisia absinthium* from Iran using HS/SPME/GC/MS. Advances in Applied Science Research. 1: 174-179.

-O-

- **OCDE .2008.** Lignes directrices de l'ocde pour les essais de produits chimiques toxicité orale aiguë - méthode de l'ajustement des doses.
- **Ohtsuka, K., and Suzuki, T. 2000.** Roles of molecular chaperones in the nervous system. Brain Research Bulletin 53 (2):141–146.

- **Olton , DS., Feustle ,WA. 1981.** Hippocampal function required for non-spatial working memory. *Exp Brain Res*; 41: 380–389
- **Omar Benali, Chaouki Selles et Salghi, R. 2012.** Inhibition of acid corrosion of mild steel by *Anacyclus pyrethrum L.* extract. 40:259–268
- **OMS. 2016.** 2016-10-03 12:05:11). "OMS | Faits marquants sur le vieillissement." WHO, from <https://www.who.int/ageing/about/facts/fr/>.
- **OMS.2017.**"La Démence." 2017-03-05, from<https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/dementia>.
- **OMS. 2018, juin 18.** International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, Eleventh Version. Consulté à l'adresse <https://icd.who.int/browse11/lm/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f546689346>.
- **OMS. 2017, décembre 12.** La démence. Consulté 4 décembre 2018, à l'adresse<http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- **Osorio-Esquivel, O., Alicia-Ortiz-Moreno., Alvarez, V.B., Dorantes-Alvarez, L., et al. 2011.** Phenolic, betacyanins and antioxydant activity in *Opuntia joconostle* fruits. *Food Res. Int.* 44, 2160–2168
- **Ouarghidi, A., Powell, B., Martin, G. J., Abbad, A. 2017.** Traditional Sustainable Harvesting Knowledge and Distribution of a Vulnerable Wild Medicinal Root (*A. pyrethrum* var. *pyrethrum*) in Ait M'hamed Valley, Morocco. *Economic Botany*, 71 : 83– 95

-P-

- **Pahuja, M., Mehla, J., Reeta, K .H., Tripathi ,M., Gupta, Y. K. 2013:** Effect of *Anacyclus pyrethrum* on Pentylentetrazole-Induced Kindling, Spatial Memory, Oxidative Stress and Rho-Kinase II Expression in Mice. *Neurochemical research*, 38(3), 547-55.
- **Panaro, M. A., Addolorata, C., Benameur, T., Cantatore Francesco, P., Daniela Cici and Chiara Porro .2020.** The Emerging Role of Curcumin in the Modulation of TLR-4 Signaling Pathway: Focus on Neuroprotective and Anti-Rheumatic Properties. *International journal of molecular science*. Doi: 10.3390/ijms21072299

- **Pandey, S., Kushwaha, G. R., Singh, A et Singh A. 2018.** Chemical composition and medicinal uses of *anacyclus pyrethrum*.0976-7908
- **Park, E.H., Kahng, J.H., Lee, S.H., Shin, K.H.2001.**An anti-inflammatory principle from cactus. *Fitoterapia*. 72, 288–290.
- **Pellow, S., File, SE.1986.**Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol.biochemie.behav*.524-525.
- **Persolt, R.D., Jalve, M (1977).**poison M a new model rensitivve to anti depressant treatment.nature pharmacodnamy.
- **Petterson, J., Chacket, D.S., Zwicker., Spraggue, G.H .1990.**Twenty six week toxicity studywhite Kasal in beagle dogs.*J.Environ.Geochem.Health*.12 (1/2):121-127.
- **Pittaras Elsa. 2016.** Marqueurs comportementaux etneurochimiques individuels de la prise dedécision chez la souris et effets d’une dette de sommeil. *Biologie animale*. Université Paris-Saclay. Français.
- **Platt, B., Haas, H., Busselberg., D. 1994.** Aluminum reduces glutamate-activated currents of rat hippocampal neurons. *Neuroreport* 1994;5(17):2329–2332
- **Powar, T.A., Hajare, A .A., Patil-Vibhute, P .B., Nadaf ,S.J., Jarag ,R.J. 2017.** Bioadhesive Garlic and Ketoconazole Vaginal Tablets for Treatment of Candidiasis. *Indian J Pharm Educ.*; 51:239-48.
- **Prado, V.F., Janickova, H., Al-Onaizi, M.A., and Prado, M.A.M. 2016.**Cholinergic circuits in cognitive flexibility. *Neuroscience*.
- **Prince, M.,Wimo, A.,Guerchet, M., Ali, C.G., Wu, Y., et al.2015.**World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost andtrends. London, Alzheimer’s disease International: 87.
- **Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.C., Wu, Y.T, Prina, M.** World Alzheimer Report **2015**: The Global Impact of Dementia, Alzheimer's disease International.
- **Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., et al.2013.** The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*; 9(1): 63-75. e2.

-R-

- **Rizzo, S., Tarozzi, A., Bartolini, M., Da Costa, G., Bisi, A., et al. 2012.** Arylbenzofuran-based molecules as multipotent Alzheimer's disease modifying agents. *Eur. J. Med. Chem.* 58, 519–532.
- **Ronald, D.C., Sujith ,K., Sathish ,V., Suba. 2012.** Memory Enhancing activity of *Anacyclus pyrethrum* in albino wistar rats. *Asian Pacific Journal Tropical Biomedicine.* 1-9.
- **Russ, T .C., Batty, G.D., Hearnshaw, G.F., Fenton, C., Starr J.M. 2012.** Geographical variation in dementia: systematic review with meta-analysis. *International journal of epidemiology.* 41(4): 1012-32.

-S-

- **Sahin, G., Varol, I. and Temizer, A. 1994.** Determination of aluminum levels in the kidney, liver and brain of mice treated with aluminum hydroxide, *Biol. Trace. Elem. Res.*, 41:129-135
- **Saija, A., Scales, M., Lanza, M., Marzullo, D., Bonina, F., Castelli, F. 1995.** Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes. *Free Radical Biol Med.* 19:481–6.
- **Santucci Anthony, C., Cardiello, Julia .2004.** “Memory Reactivation in Rats Treated With the 5 HT₁ An Agonist 8-OHDP AT: A Case of Gone, but Not Forgotten” *Behavioral Neuroscience*, Vol 118(1), 248-252.
- **Scapagnini, G., Colombrita, C., Amadio, M., D'Agata, V., Arcelli, E., et al. 2006.** Curcumin activates defensive genes and protects neurons against oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling* 8 (3–4):395–403. Doi: 10.1089/ ars.2006.8.395.
- **Schneider, J., Arvanitakis, Z., Leurgans, S., Bennett, D. 2010.** The Neuropathology of Probable Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. *Ann. Neurol.* 66, 200–208. [CrossRef].
- **Sharma, R.A., McLelland, H.R., Hill, K.A et al. 2001.** Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Cline Cancer Res.* 7:1894-900.

- **Shaw, C.A., Petrik, M.S. 2009.** Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motorneuron degeneration. *Journal of Inorganic Biochemistry.* 103:1555–1562.
- **Sheikh, S., Haque, E., Irfan, S., Mir, S.S. 2013.** Neurodegenerative Diseases: Multifactorial Conformational Diseases and Their Therapeutic Interventions.

Journal of Neurodegenerative Diseases, 1-8.

- **Shelowann, D.2006** .Herbal Medicine, *Boswell spp.*Frankincense Plant Monograph. 7(14): 2-8.
- **Shiffrin, R.M. 1993.** Short-term memory: a brief commentary. *Mem. Cognit.* 21, 193–197.
- **Selles, C., Medjdoub, H., Dib, M., Zerriouh, M et Tabti, B .2012.** Anti-diabetic activity of aqueous root extract of *Anacyclus pyrethrum L.* in streptozotocin-induced-diabetic rats. 6(16). 3193-3198,
- **Selles Chaouki.2012.** Valorisation d'une plante médicinale à activité antidiabétique de la région de Tlemcen *Anacyclus pyrethrum L* : Application de l'extrait aqueux à l'inhibition de corrosion d'un acier doux dans H₂SO₄ 0.5M. Thèse de Doctorat en sciences physiques .Université Abou bekr belkaid Tlemcen.
- **Serafini, M. M., Catanzaro, M., Rosini, M., Racchi, M., and Lanni, C. 2017.** Curcumin in Alzheimer's disease: Can we think to new strategies and perspectives for this molecule *Pharmacological Research* 124:146–155. Doi: 10.1016/j.phrs.2017.08.004.
- **Sijelmassi Abdelhai. 2008.** Les plantes médicinales du Maroc. Éditions le Fenec. Casablanca, Maroc. 285 p.
- **Šimić, G., Babić Leko, M., Wray, S., Harrington, C.R., Delalle, I.,et al. 2016.** MonoaminergicNeuropathology in Alzheimer's disease. *Prog. Neurobiology.*
- **Simla, B.2005.** Phytochemical Investigations on *Boswellia* Species, Comparative Studies on the Essential Oils, Pyrolysates and Boswellic Acids Hamburg.
- **Sita Sharan, P., Ashish Acharya, Ray, R .S., Ritesh, A., Ramsaneh, R & Priyal Jain .(2019).** Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, DOI:10.1080/10408398.2018.1552244.
- **Smith, C.M., and Swash, M. 1978.** Possible biochemical basis of memory disorder inAlzheimer disease. *Ann. Neurol.* 3, 471–473.
- **Sowndhararajan, K., Deepa, P., Kim, M., Park, S.J., Kim. S.2018.**An overview of

neuroprotective and cognitive enhancement properties of lignans from *Schisandra chinensis*. *Biomédecine & Pharmacotherapy*, 97:958–968.

- **Stelzmann, R.A., Schnitzlein, H.N., Murtagh, F.R. 1995.** An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Ubereine eigenartige erkankung der Hirnrinde". *Cline. Anat.* 8, 429–431. [CrossRef] [PubMed]
- **Sujith, K., Ronald, D., Suba, V. 2011.** Antioxidant activity of ethanolic root extract of *Anacyclus pyrethrum*, *International Research Journal of Pharmacy*, 222-226.
- **Sujith, K., Ronald Darwin, C., and Suba, V. 2011.** Antioxidant activity of ethanolic root extract of *Anacyclus pyrethrum*. *Int. Res. J. Pharm.* 2, 222–226.
- **Subasri, G., John, A.S. 2016.** Screening of phytochemical compounds, trace metals and Antimicrobial activity of *Anacyclus pyrethrum*. *Int. J. Adv. Scientism. Res.*, 2: 32-37.
- **Sumathi ,Thangarajan., Asha ,Deivasigamani., Suganya, Sarumani, Natarajan., Prasanna, Krishnan & Sandhya, Koombankallil Mohanan. 2014.** Neuroprotective activity of L-theanine on 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rat striatum. *International Journal of Neuroscience*. 124(9): 673-684
- **Sun, J., Zhao, J and Hu, J. 2013.** Curcumin inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation by inhibiting IL-1 β and IL-6 production in mice. *PLoS One* 8 (6):e67078. Doi: 10.1371/journal. one.0067078.

-T-

- **Tamagno, E. M., Parola, P., Bardini, A., Piccini, R., Borghi, M., et al. 2005.** Beta-site APP cleaving enzyme up-regulation induced by 4-hydroxynonenal is mediated by stress-activated protein kinases pathways. *Journal of Neurochemistry* 92 (3):628–636. Doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02895.x.
- **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.
- **Tauheed, A., Hamiduddin et Akhtar Ali. 2017.** Aqarqarha (*Anacyclus pyrethrum* dc.) a potent drug in unani medicine: a review on its historical and phyto-pharmacological perspective. 2277 –4572.

- **Touami chafika. 2017.** Examen phytochimiques et Pouvoir antimicrobien et anti-radicalaire des extraits de *Nepeta amethystina* (Gouzia) de la région d'Aïn Sefra (Algérie). Thèse de doctorat
- **Tranveer ,Singh ,Rajesh ,kumar Goel.2015.**Neuroprotective effect of *Allium cepa* L.in aluminium chloride induced neurotoxicity.1-7
- **Trojanowski, J.Q., Clark, C.M., Schmidt, M.L., Arnold, S.E., Lee, V.M. 1997.** Strategies for Improving the Postmortem Neuropathological Diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* . 18, S75–S79. [CrossRef].

-V-

- **VanDam, D., Lenders, G., De Deyn, P.P.2005.** Effect of Morris water maze diameter on visual-spatial learning in different mouse strains. *Neurobiology of Learning and Memory* .85:164–172.
- **Vanhoutte Matthieu .2018 .**Caractérisation par imagerie TEP 18F-FDG de la maladie d'Alzheimer à début précoce. Thèse de doctorat. 20p
- **Vanderheyden, J.-E., Kennes, B. 2017.**Démence et perte cognitive: Prise en charge du patient et de sa famille. De Boeck Supérieur
- **Van Hecken, L & Practoner, G. 2004.** Literature review on *Anacyclus pyrethrum* and profile of company jura in Germany who supplies the pyrethrum root powder Belgium. 28p
- **Vest, R.S., and Pike, C.J. 2013.** Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease.*Horm. Behav.* 63, 301–307.
- **Vikas ,S.H ., Mayank ,T.H ., Nagendra ,Singh ., C.H et Vinod Kumar DIXIT. 2009.** Evaluation of the Anabolic, Aphrodisiac and Reproductive Activity of *Anacyclus Pyrethrum* DC in Male Rats. 97–110
- **Villemagne, V.L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K.A., et al. 2013.** Amyloid _ deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 12, 357–367. [CrossRef]
- **Volle, E ., Marcela ,P ., Ovando-Tellez1 ., Theophile Bieth1 ., Mathieu Bernard . 2019.** The contribution of the lesion approach to the neuroscience of creative cognition. Pp.100-108.

-W-

- **Wan , R.Q ., K,Pang and D.S ,Olton.1997.** Nonhippocampal muscrinic receptors are required behav. **58 :361-367.**
- **Wang, Z.Y., Han, Z.M., Liu, Q.F., Tang, W., Ye, K., Yao, Y.Y.2015 .**Use of CSF α -synuclein in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders, *Int Psychogeriatr*, 27, 1429-1438.
- **Wang, J., Liu, Y., Li, X. H., Zeng, X, C., Li, J., et al.2016.** Curcumin protects neuronal cells against status-epilepticus-induced hippocampal damage through induction of autophagy and inhibition of necroptosis. *Can J Physiol Pharmacol*95: 501 - 509.
- **Wittenberg, G.M., Tsien, J.Z. 2002.**An emerging molecular and cellular framework for memoryprocessing by the hippocampus. *Trends in Neuroscience*. 25:501–505.
- **Wu, Y.T., Lee, H.y., Norton, S.,Chen, C., Chen, H., He, C, etal.2013.**Prevalence studies of dementia in mainland China, Hong Kong and Taiwan: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 8(6): e66252.

-X-

- **Xiong, Z., Hongmei, Z., Lu, S and Yu, L. 2011.** Curcumin mediates presenilin-1 activity to reduce beta-amyloid production in a model of Alzheimer's disease. *Pharmacological Reports* 63 (5):1101–1108. Doi: 10.1016/S1734-1140(11)70629-6.
- **Xing ,Zhiheng ., He ,Zhongmei ., Wang ,Shuning ., Yan, Yu ., Zhu, Hongyan ., et al .2018.**ameliorative effects and possible molecular mechanisms of action of fibraurette from fibraurea recisa pierre on D-galactose/ALCL₃ mediated Alzheimer's disease.doi :10.1039.

-Y-

- **Yahiaoui Hassiba. 2019.** Pouvoir Antioxydant et Neuroprotecteur deQuelques Plantes Algériennes. Thèse de doctorat.

- **Yang, J., Song, S., Li, J., Liang, T. 2014.** Neuroprotective effect of curcumin on hippocampal injury in 6-OHDA-induced Parkinson's disease rat. *Pathol. Res. Pract.* 210:357-362.
- **Yang, F., Lim, G. P., Begum, A. N., Ubeda, O. J., Simmons, M.R., et al. 2005.** Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *Journal of Biological Chemistry* 280 (7):5892–5901. Doi: 10.1074/jbc.M404751200
- **Yang, Z., and Levey, A. 2015.** Gender Differences: A Lifetime Analysis of the Economic Burden of Alzheimer's disease. *Womens Health Issues Off. Publ. Jacobs Inst. Womens Health* 25, 436–440.
- **Yarnell, E.L., Abascal, K. 2013.** *Artemisia absinthium* (Wormwood). In: Pizzorno JE, Murray MT, editors. *Textbook of Natural Medicine* 4th ed. USA: Elsevier Press, 591-593.
- **Ybeen know., yulan liao., boking koo ., hojung bae ., jiabao zhang ., et al. 2018.** Ethanolic extract of *opuntia ficus-indica var*, soboten ameliorates cognitive dysfunction induced by cholinergic blockade in mice, *journal of medicinal food*, vol.21, No. 10.

-Z-

- **Zaidi, S.M.A., Pathan, SA., Singh, S., Jamil, S., Ahmad FJ., et al. 2013.** Anticonvulsant, anxiolytic and neurotoxicity profile of Aqarqarha (*Anacyclus pyrethrum*) DC (compositae) root ethanolic extract. *Pharmacol Pharm*;4:535–41.
- **Zerrouki, Kh. 2017.** 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 de doctorat.
- **Zerrouki, Kh. 2012.** La neurotoxicité de l'aluminium, interaction maladie d'Alzheimer- contribution à un traitement par le curcumin (étude expérimentale chez la souris). Thèse magistral
- **Zerrouki, Kh., Djebli, N., Esra Eroglu, O., Nurten, O., Ozhan, G., et al. 2016.** *Hypericum perforatum* improve memory and learning in alzheimer's model: (experimental study in mice) . *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* ISSN- 0975-1491. Vol 8, 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, Y., Thompson, R., Zhang, H., Xu, H. 2011.**APP processing in Alzheimer's disease. Mol. Brain, 4, 3. [CrossRef] [PubMed]
- **Zheng, Y., Wang, J., Li, D., Guo, M., Zhen, M., et al. 2016.**Wnt / s-Catenin Signaling Pathway against A β Toxicity in PC12 Cells. Neurosignals 24, 40–47.
- **Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., Guo, J.J., and Zhao, Y. (2015).** Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. PloS One 10, e0118333.

Annexes

Annexe 01



Injection par voie intra p riton al (IP)

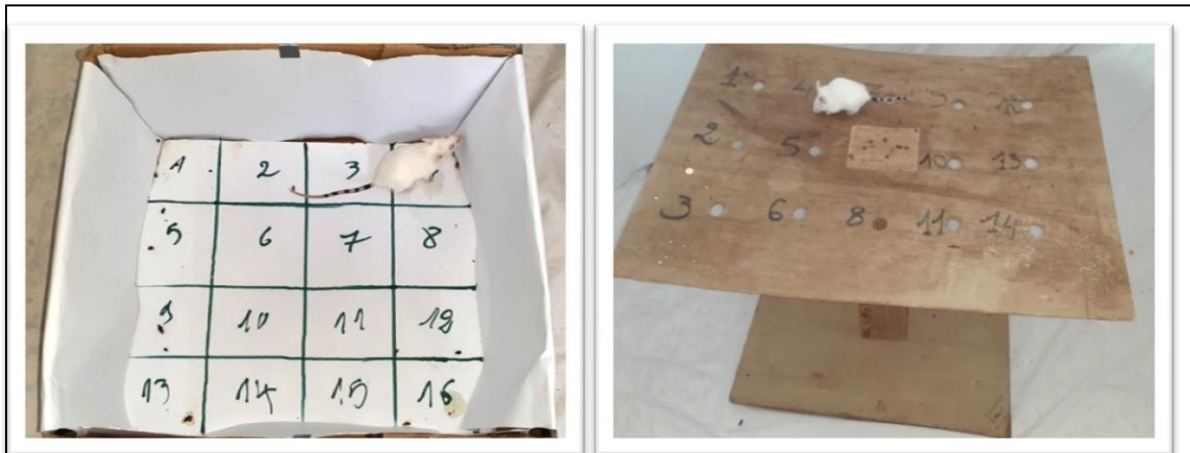
Annexe 02



Administration de la solution par gavage gastrique

Annexe 03

Tests de comportement neurologique



Activité locomotrice

Planche surélevée pour le test de trous



Double compartiment noir/blanc Labyrinthe en croix surélevée



Test de Persolt (la nage forcée)

Annexe 04 : Tests de mémoire

➤ Labyrinthe radiaire à huit bras



Test de mémoire spatiale de travail (MST) Test de mémoire spatiale de référence conditionnée



Test de distinction de position

➤ Piscine de Morris



Mémoire spatiale de travail (MST) Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Annexe 05

L'évolution pondérale chez les 8 lots expérimentaux durant les 90 jours d'expérimentation

	Moyenne de 6 semaines (avant le traitement)	Moyenne de 6 semaines (durant le traitement)
Témoin	33,54 ±1,44	33,23 ±1,48
Ct-D2	32,69 ±1,35	33,76 ±1,75
Ct-D1	34,09±2,80	32,64±2,51
Alz-90J	31,06±3,53	31,96±1,89
Alz-45J	31,62±2,05	32,26±2,07
Alz-ED2	34,26±1,90	31,31±1,87
Alz-ED1	32,62±1,58	32,64±1,43
Alz-STD	31,94±1,52	32,59±3,00

Annexe 06

Le volume de la solution consommée durant les 90 jours d'expérimentation

	Moyenne de 6 semaines (Avant le traitement)	Moyenne de 6 semaines (durant le traitement)
Témoin	207,68±26,59	243,33±10,82
Ct-D2	177,14 ±27,06	303,17±18,50
Ct-D1	143,43±40,06	247,83±16,19
Alz-90J	233,41±41,09	207,75±10,65
Alz-45J	206,25±17,49	162,00±12,51
Alz-ED2	162,43±29,07	245,67±26,61
Alz-ED1	172,57±30,91	172,17±16,79
Alz-STD	193,81±70,48	231,67±19,00

Annexe 07

Test de l'activité locomotrice : **a** : Moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice avant le traitement ; **b** : Moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice après le traitement.

	Moyenne de 4 phases (Avant le traitement)	Moyenne de 4 phases (Après le traitement)
Témoin	55,44±17,41	62,13±23,30
Ct-D2	-	80,19±18,78
Ct-D1	-	31,33±10,53
Alz-90J	42,50±12,61	45,38±17,04
Alz-45J	63,63±36,89	51,94±12,59
Alz-ED2	46,80±16,02	27,83±18,48
Alz-ED1	37,80±21,20	30,50±11,71
Alz-STD	58,25±27,82	30,50±12,54

Annexe 08

Le test de curiosité : **a** : Moyenne des trois phases du test de curiosité avant le traitement ; **b** : Moyenne des trois phases du test de curiosité après le traitement.

	Moyenne de 3 phases (Avant le traitement)	Moyenne de 3 phases (Après le traitement)
Témoin	18,08±6,67	15,17±4,42
Ct-D2	-	10,17±4,45
Ct-D1	-	13,22±4,30
Alz-90J	10,92±8,00	8,92±6,51
Alz-45J	11,75±6,65	8,92±5,33
Alz-ED2	9,73±6,83	8,00±8,48
Alz-ED1	11,67±5,31	8,33±3,54
Alz-STD	11,00±5,80	8,58±4,89

Annexe 09

Test de compartiment noir/blanc : **a** : Moyenne des quatre phases de test de compartiment noir/blanc avant le traitement ; **b** : Moyenne des quatre phases de test de compartiment noir/blanc après le traitement.

	Moyenne de 4 phases (Avant le traitement)	Moyenne de 4 phases (Après le traitement)
Témoin	184,75±46,91	190,19±25,78
Ct-D2	-	141,00±35,85
Ct-D1	-	192,25±51,12
Alz-90J	164,75±44,63	171,88±41,32
Alz-45J	161,81±22,98	123,13±41,68
Alz-ED2	139,70±45,72	170,42±60,65
Alz-ED1	120,80±69,01	169,00±52,60
Alz-STD	143,83±41,62	174,69±24,57

Annexe 10

Test delabyrinthe en croix surélevée **a** : Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée avant le traitement ; **b** : Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée après le traitement.

	Moyenne de 4 phases (Avant le traitement)	Moyenne de 4 phases (Après le traitement)
Témoin	234,44±60,37	232,19±22,93
Ct-D2	-	203,69±29,42
Ct-D1	-	205,42±53,02
Alz-90J	181,50±91,05	194,50±74,82
Alz-45J	199,63±58,15	213,81±47,09
Alz-ED2	196,65±68,27	236,92±34,69
Alz-ED1	227,70±55,01	233,44±32,07
Alz-STD	228,33±34,23	217,56±40,14

Annexe 11 : Test de Persolt.

	Phase 01
Témoin	184,5±87,49
Ct-D2	149,75±42,81
Ct-D1	223,33±32,15
Alz-90J	92,75±38,68
Alz-45J	87,75±25,82
Alz-ED2	241,67±35,47
Alz-ED1	185±17,11
Alz-STD	122,75±62,43

Annexe 12 : Test de Mémoire spatiale de travail (MST)

➤ Avant le traitement

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J 5)
Témoin	16,5±3,32	14±2,94	13,75±1,71	10±1,83	10± 1,41
Alz-90J	20,25±3,86	10±5,48	9,75±1,50	7±3,56	6,5±0,58
Alz-45J	24±3,37	19±8,04	20,25±6,75	19,25±2,87	19,5±2,38
Alz-ED2	18,2±3,90	17,6±3,78	18,2±2,49	16,2±3,27	16±0,71
Alz-ED1	19,4±2,30	16,4±3,91	16,6±1,52	13,2±2,95	14±1,41
Alz-STD	18,67±2,31	12,67±7,51	14±9,54	16±1,73	9,67±2,52

➤ Après le traitement.

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J5)
Témoin	15,5±1,73	14,5±6,95	9,75±5,85	9,25±2,63	7,25±2,36
Ct-D2	20,5±2,38	16,5±1,73	10,5±7,33	12,25±2,87	10,25±6,02
Ct-D1	12±2	12,67±4,73	6,67±4,73	7±3	4±5,29
Alz-90J	15,5±2,08	14±4,24	16,75±4,5	10±0,82	9,25±2,22
Alz-45J	23,25±4,03	24,25±2,22	17±1,83	17,25±0,96	15±2,94
Alz-ED2	17,67±5,03	13,33±3,79	2,33±2,08	3,33±1,53	2,67±1,53
Alz-ED1	15±3,56	9,75±3,86	7,25±1,71	6±4,55	5±1,83
Alz-STD	15±5,7155	12,75±2,63	11±3,92	8,25±2,50	8±4,24

Annexe 13

Test de Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

➤ Avant le traitement

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J5)
Témoin	64,3±27,01	65,25±6,18	105,25±69,91	97,5±52,42	58,75±32,44
Alz-90J	74,8±2,50	92,25±33,80	108,25±34,43	106±12,03	88,5±32,26
Alz-45J	97,5±34,10	65±10,10	79,25±68,01	109,5±121,23	131,75±63,34
Alz-ED2	92,2±17,11	95,6±23,35	57,6±14,10	101,6±81,77	72,6±40,80
Alz-ED1	97,2±32,77	94±35,18	110,8±58,56	38,2±23,63	66,4±67,63
Alz-STD	104±64,44	100,33±52,37	72±43,09	122,67±60,38	125,67±70,71

➤ Après le traitement

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J5)
Témoin	82,75±24,6	96,25±53,2	122±99,10	174,7±75,60	139,3±57,3
Ct-D2	67,25±58,8	75,5±16,26	132,5±103,7	159,5±33,84	147,5±36,5
Ct-D1	89,67±31,5	176,3±55,5	149,3±120,4	158,6±59,18	175,67±51,5
Alz-90J	92,5±24,91	69,5±20,68	104,7±22,08	72,75±50,31	111,3±30,4
Alz-45J	75±26,28	52,5±29,37	63,25±13,50	75,25±34,23	93±41,56
Alz-ED2	75,33±40,0	145±49,33	195,33±88,3	199,67±37,9	204,6±32,3
Alz-ED1	83,75±43,7	195,7±81,2	203,2±100,4	174,75±84,5	185±52,58
Alz-STD	85,5±28,55	105,7±26,4	96,75±36,98	137,5±72,76	90,25±26,7

Test de Distinction de position

➤ Avant le traitement

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J5)
Témoin	12,5±3,317	11,25±1,25	9±2,160	7,2±2,21	8,25±2,21
Alz-90J	6,5±1,91	7±0,82	5,75±0,96	4,2±2,22	5,5±0,58
Alz-45J	12,7±3,5	12±1,83	8±2,45	7±1,41	7,75±3,40
Alz-ED2	12±2,92	10,8±1,64	8,4±2,51	7±2	6±1,58
Alz-ED1	8,8±1,30	8,8±1,92	7,6±2,70	6,4±2,88	6,4±1,52
Alz-STD	8±2	10±3,61	6,67±2,52	5,6±1,15	3,33±3,06

➤ Après le traitement

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J5)
Témoin	12,25±2,22	8,25±2,87	8,25±1,26	8±2,71	6,25±1,26
Ct-D2	9,25±2,99	9±2,16	7,5±2,08	9±1,83	6,25±1,71
Ct-D1	11,67±2,52	6,67±1,53	8,00±2,00	8,33±2,08	3,67±0,58
Alz-90J	7±2,58	8,5±2,65	10±1,83	7±1,41	3,75±1,50
Alz-45J	13,75±2,75	13,25±2,50	10,75±1,71	9,5±2,38	9,25±1,50
Alz-ED2	9,33±2,52	6,00±2,65	7,67±2,52	5,67±2,08	4,67±1,53
Alz-ED1	7,75±3,10	7,5±2,65	4,75±2,36	5±1,83	5±1,41
Alz-STD	8±2,00	8,75±1,50	7,75±0,96	7,75±1,26	6,75±2,22

Piscine de Morris-Mémoire spatiale de travail (MST)

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J5)
Témoin	15,75±5,19	11,25±3,40	4,25±1,71	6,75±6,65	5±3,46
Ct-D2	8,75±3,86	4,25±2,87	8,75±5,06	8±3,92	4,75±1,50
Ct-D1	11,67±9,07	14,00±7,81	11,00±7,55	8,67±2,31	5,67±0,58
Alz-90J	14±4,24	13,5±8,10	14,5±12,18	11,25±6,8	14,5±10,3
Alz-45J	40,5±16,26	16,5±2,38	28,75±25,5	20,5±13,7	22,5±8,23
Alz-ED2	7,33±2,52	7,67±5,13	4,67±0,58	4,67±2,52	5,33±3,21
Alz-ED1	12,25±5,97	7,75±6,29	8±5,60	7±8,72	5,75±3,77
Alz-STD	12±5,48	11±7,07	13,75±10,7	11,5±9,26	9,25±6,85

Annexe 16

Piscine de Morris- mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J5)
Témoin	15,75±7,72	10,5±7,68	8,75±8,34	4,5±3,10	6,5±3,00
Ct-D2	11,5±6,61	13,75±7,89	4,75±2,22	11,5±4,20	10,2±3,40
Ct-D1	12,00±7,54	6,00±5,20	5,33±3,21	8,67±5,68	7,33±3,79
Alz-90J	26,5±11,47	5,25±2,22	8,5±5	7,25±4,65	11±4,97
Alz-45J	38±11,22	21±5,94	12,5±4,43	18,7±8,54	62,5±6,76
Alz-ED2	16,67±8,08	6,33±4,51	3,67±1,15	6,33±2,52	4,67±0,58
Alz-ED1	6,5±2,65	14,25±9,14	11±9,70	4,75±1,50	6,5±2,65
Alz-STD	7,25±2,5	11,5±13,03	6±4,08	11,7±7,63	9,25±4,79