

République Algérienne Démocratique et Populaire



Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie

جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة والحياة



DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

HAMIDI Mokhtaria

ZITOUNI Arbia

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Pharmacotoxicologie

THÈME

**Evaluation de l'activité neuroprotectrice de
la Gelée Royale sur la maladie d'Alzheimer
Etude «*in vivo*»**

Soutenu le 22/06/2025

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente	DOUICHENE Salima	MCA	U. Mostaganem
Encadrant	DJEBLI Nouredine	Professeur	U. Mostaganem
Examinatrice	CHENINI-BENDIAB Hadjer	MCB	U. Mostaganem

Année universitaire 2024/2025

Remerciement

Avant toute chose, nous remercier **ALLAH**, le Tout-Puissant, pour m'avoir donné la force et la patience.

Nous souhaitons ici exprimer notre respectueuse reconnaissance à **M. le Professeur DJEBLI Noureddine**. Pour avoir accepté de nous encadrer et de nous guider, pour son soutien indéfectible, ses encouragements, sa patience inégalée et sa courtoisie sans pareille. Pour la confiance qu'il nous a témoignée en confiant ce travail, nous le remercions sincèrement de nous permettre d'aborder un sujet à la fois captivant et motivant dans des conditions optimales. Je vous remercie infiniment.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et notre respect le plus sincère à **Mme DOUICHENE Salima**, qui a accepté avec honneur de présider et consacrer son temps à l'évaluation et aux commentaires de ce travail.

Nous exprimons également notre gratitude à **Mme CHENINI-BENDIAB Hadjer**. Pour avoir consacré de son précieux temps à l'évaluation et à la critique de ce travail. Nous tenons à souligner notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements pour l'honneur qu'elle nous a fait en siégeant comme examinatrice au sein de ce jury.

Nous remercions également **Mme MOSTEFA Nadjet** pour sa disponibilité, ses conseils avisés et son soutien précieux tout au long de la réalisation de ce travail

Je remercie l'ingénieur du laboratoire de Pharmacognosie & Apiphytothérapie de l'université de Mostaganem,

MJAHED Wahiba pour son aide.

Dédicace

Louange à ALLAH, par Sa grâce les bonnes choses s'accomplissent. C'est à Lui que revient le remerciement, en tout temps et en toute circonstance, pour m'avoir accordé la force, la patience et la réussite dans ce parcours universitaire, et pour m'avoir permis d'achever ce travail tel que je l'ai toujours espéré.

Je dédie ce travail, fruit de plusieurs années d'efforts et de persévérance :

À mon cher père SADEK, pilier de ma vie, source de courage et de stabilité, dont le soutien inconditionnel a été essentiel à chaque étape. Qu'ALLAH te préserve.

À ma tendre mère AICHA, dont les prières m'ont toujours accompagnée. Ton amour, ton dévouement et tes sacrifices sont à l'origine de chaque réussite. Ce travail est le reflet de ton cœur aimant.

À mes sœurs bien-aimées «AMEL», « SABRINA» et «FATIMA ZOHRA», mes étoiles, mes sourires quotidiens. Que vos chemins soient remplis de lumière et de succès.

À mon encadrant respecté Monsieur le professeur DJEBLI NOUREDDINE, qui n'a pas été seulement un encadreur de mémoire de fin d'études, mais aussi un enseignant modèle et une source de savoir inestimable.

Merci pour votre confiance, votre bienveillance et votre accompagnement constant.

Aux docteurs Mme MOSTEFA NADJET et Mme CHENINI-BENDIAB HADJER, pour leur aide précieuse et leur présence bienveillante tout au long de ce parcours.

À ma collègue et partenaire de recherche MOKHTARIA, avec qui j'ai partagé cette belle aventure scientifique dans l'harmonie et le respect.

Enfin, à tous ceux qui ont cru en moi, de près ou de loin, je dédie ce travail avec toute ma reconnaissance et mon affection

Dédicace

Après une carrière scolaire pleine de fatigue et de joie, me voici aujourd'hui à l'aube de mon diplôme, alors

remercions **ALLAH** pour l'opportunité des commencements et la réalisation des fins

Je dédie mon succès à celui dont je porte le nom avec fierté, à celui qui s'est efforcé tout au long de savoir d'être

meilleur que lui, à celui qui m'a soutenu sans limites et m'a donné sans baisser, "**mon cher père**"

À celle qui m'a soutenu et inspiré pour poursuivre mon voyage, et qui a facilité mes difficultés par ses prières, à la

lampe qui a éclairé mon chemin, "**ma chère mère**"

Qu'Allah la protège

À tous mes frères et sœurs

en particulier **mon frère Ben Amer** et **ma sœur Khadija**.

À mes Amis: Louiza, Asmaa et Farah

pour leur soutien

À ma collègue Arbia, qui a partagé les moments de fatigue et de joie tout au long du parcours de ce travail

À notre cher père et maître, le professeur Djebli Noureddine

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour l'enseignement précieux qu'il m'a transmis, ainsi que pour

sa patience, son indulgence à mon égard.

À la docteure MOSTEFA Nadjat,

Pour son accompagnement tout au long de mon parcours, qui a grandement facilité ma tâche.

Au Docteur Chenini-Bendiab Hadjer

Pour sa gentillesse et son aide si précieuse

Mokhtaria

Résumé

La maladie d'Alzheimer est un trouble neurodégénératif progressif, représentant la principale cause de démence et de déclin cognitif chez les personnes âgées. Cette étude vise à examiner l'effet neuroprotecteur de la gelée royale sur la maladie d'Alzheimer à travers une expérimentation réalisée sur des souris NMRI. Les animaux ont été répartis en cinq groupes : un groupe témoin, un groupe modèle Alzheimer, deux groupes traités avec de la gelée royale à des doses de 150 et 300 mg/kg, et un groupe de référence á reçu de la rivastigmine à une dose de 1,5 mg/kg. Le protocole expérimental se divise en deux phases. La première phase, d'une durée de 45 jours, consistait en l'administration quotidienne de gelée royale et de rivastigmine par gavage intragastrique. La seconde phase impliquait l'induction de la maladie d'Alzheimer par l'administration orale de chlorure d'aluminium (100 mg/kg) et de D-galactose (120 mg/kg) par injection intrapéritonéale. Des tests neurologiques ont été réalisés pour évaluer la mémoire et le comportement des souris. Les résultats ont révélé des améliorations significatives en termes d'anxiété et d'activité comportementale chez les souris modèles d'Alzheimer traitées avec la gelée royale, par rapport au groupe modèle Alzheimer. Les tests de mémoire ont également montré une récupération significative, indiquant une amélioration de la mémoire et de la capacité d'apprentissage chez les souris traitées modèles Alzheimer. De plus, les examens histologiques du tissu cérébral, en particulier au niveau de l'hippocampe et du cortex, ont démontré que les deux doses de gelée royale contribuaient à réduire les lésions neuronales et à améliorer la structure tissulaire. Ces résultats suggèrent que la gelée royale possède des propriétés neuroprotectrices prometteuses contre le déclin cognitif associé à la maladie d'Alzheimer.

Mots-clés : gelée royale, Alzheimer, cerveau, souris, tests neurologiques

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder that affects the brain. It is the leading cause of dementia and cognitive decline in the elderly. Some studies have shown that royal jelly, thanks to its beneficial natural components, may help support brain health and prevent the cognitive decline associated with Alzheimer's disease.

This research aims to study the neuroprotective effect of royal jelly against Alzheimer's disease through an experiment conducted on NMRI mice. The mice were divided into five groups: a control group, an Alzheimer's model group, two groups treated with royal jelly at two different doses (150 and 300 mg/kg), and a reference group treated with rivastigmine at a dose of 1.5 mg/kg. The experimental protocol was carried out in two phases: The first phase consisted of a 45-day treatment period during which the mice received daily doses of royal jelly (150 and 300 mg/kg) as well as rivastigmine (1.5 mg/kg) via intragastric gavage. The second phase involved the induction of Alzheimer's disease through oral administration of aluminum chloride (100 mg/kg) combined with D-galactose (120 mg/kg) via intraperitoneal injection over the following 45 days.

Subsequently, neurological tests were performed, including memory and behavioral assessments, as well as histological examinations of the brain, particularly in the hippocampus and cortex. The neurological tests showed positive results in terms of reduced anxiety and improved behavioral activity in Alzheimer's model mice treated with royal jelly at doses of 150 and 300 mg/kg, compared to the untreated Alzheimer's model group. Memory test results also indicated that mice treated with royal jelly at these doses showed significant recovery, with improvements in memory and learning ability. As for the histological study, both doses demonstrated positive effects; examination of brain tissues (hippocampus and cortex) revealed that royal jelly helped reduce neuronal damage and improve tissue structure.

These results suggest that royal jelly has promising neuroprotective properties against the cognitive decline associated with Alzheimer's disease.

Keywords: royal jelly, Alzheimer's, brain, mice, neurological tests

المخلص

مرض الزهايمر هو اضطراب تنكسي عصبي تدريجي يصيب الدماغ، ويُعد السبب الرئيسي للخرف وتدهور القدرات الإدراكية لدى كبار السن، وقد أظهرت بعض الدراسات أن الهلام الملكي، بفضل مكوناته الطبيعية المفيدة، قد يساعد في دعم صحة الدماغ والوقاية من تدهور الوظائف الإدراكية المرتبط بمرض الزهايمر.

يهدف هذا البحث إلى دراسة التأثير الوقائي العصبي للهلام الملكي ضد مرض الزهايمر، من خلال تجربة أُجريت على فئران قسمت إلى 5 مجموعات مختلفة، منها مجموعة شاهدة، ومجموعة مصابة بمرض الزهايمر، وأخرى عُولجت بالهلام الملكي بجرعتين (150 و300 ملغ/كغ)، بالإضافة إلى مجموعة معيارية عُولجت بالريفاستيغمين بجرعة (1.5 ملغ/كغ) حيث ينقسم البروتوكول التجريبي إلى مرحلتين: تمثل المرحلة الأولى فترة العلاج التي استمرت 45 يومًا، حيث تم إعطاء الجرعتين من الغذاء الملكي (150 و300 ملغ/كغ)، بالإضافة إلى دواء الريفاستيغمين (1.5 ملغ/كغ) يوميًا عن طريق التزقيم المعدي. أما المرحلة الثانية، فقد شملت تحريض مرض الزهايمر عن طريق إعطاء كلوريد الألومنيوم بجرعة 100 ملغ/كغ عن طريق الفم، مع إعطاء د-غالكتوز بجرعة 120 ملغ/كغ عن طريق الحقن داخل الصفاق، وذلك خلال الـ 45 يومًا التالية.

بعد ذلك، تم إجراء اختبارات عصبية تمثلت في اختبارات للذاكرة والسلوك، كما أُجريت أيضًا فحوصات نسيجية للدماغ، خاصة في منطقتي الحصين والقشرة. حيث بيّنت الاختبارات العصبية نتائج إيجابية من حيث القلق والنشاط السلوكي لدى فئران الزهايمر المعالجة بعينات من الهلام الملكي بجرعتي 150 و300 ملغ/كغ، مقارنةً بفئران نموذج الزهايمر، كما أشارت نتائج اختبارات الذاكرة إلى أن الفئران المصابة بالزهايمر والتي عُولجت بالغذاء الملكي بالجرعتين المذكورتين قد أظهرت تعافيًا ملحوظًا، حيث لوحظ تحسن في كل من الذاكرة والقدرة على التعلم، أما بالنسبة للدراسة النسيجية، فقد أظهرت الجرعتان نتائج إيجابية، حيث بيّنت الفحوصات النسيجية للدماغ (في منطقتي الحصين والقشرة) أن الغذاء الملكي ساهم في تقليل التلف العصبي وتحسين البنية النسيجية. تشير هذه النتائج إلى أن للهلام الملكي خصائص وقائية عصبية واعدة ضد التدهور المعرفي المرتبط بمرض الزهايمر.

الكلمات المفتاحية: الهلام الملكي، الزهايمر، الدماغ، فئران، اختبارات عصبية

Table de matière

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction générale.....	1

Premier partie : Revue bibliographiques **Chapitre I : Maladie d'Alzheimer et traitement**

I.1.Historique	2
I.2.Généralité.....	3
I.3.Epidémiologie.....	4
I.4.Physiopathologie.....	6
I.4.1.Les plaques séniles.....	7
I.4.2.Dégénérescence neurofibrillaire.....	8
I.4.3.Perte synaptique.....	10
I.4.4.Atrophie cérébrale.....	10
I.4.5.Neuro-inflammation	11
I.5.Facteurs de risque de la MA.....	11

I.5.1.Vieillessement	12
I.5.2.Gnétique	13
I.5.3.Facteurs environnementaux.....	13
I.5.4.Facteurs mcdicaux.....	13
I.5.5.Sexe	13
I.6.Les formes familiales de la MA.....	14
I.6.1.La forme familiale (MAJ)	14
I.6.2.La forme sporadique (Mas).....	14
1.7. Symptomatologie de la MA.....	15
I.7.1. Symptmes mnésiques.....	15
1.7.2. Symptmes non-mnésiques.....	16
1.7.3. Symptmes neuropsychiatriques.....	16
1.8. Les stades de la maladie d'Alzheimer.....	16
1.8.1. Stade préclinique ou présymptomatique.....	16
1.8.2. Stade léger ou précoce de la MA.....	16
1.8.3. Stade modéré de la MA.....	17
1.8.4. La MA sévère ou stade tardif.....	17
I.9.Diagnostic de la maladie d'Alzheimer.....	18
1.9.1. Les tests d'orientation clinique.....	18
1.9.2. Imagerie.....	18
1.9.3. Biomarqueurs.....	19
1.9.3.1 Les biomarqueurs du LCR.....	19
1.9.3.2. Les biomarqueurs plasmatiques	20
I.10.Traitement symptomatique de la MA.....	21

I.10.1. Inhibiteurs du cholinestérase	21
I.10.1.1. Donépézil (DPZ)	22
I.10.1.2. Rivastigmine	22
I.10.1.3. Galantamine	22
I.10.2. Antagonistes du N-méthyl D-aspartate (NMDA)	22
I.10.2.1. Memantine	22
I.11. Les effets indésirables	23
I.12. Quelques plantes médicinales pourvues de propriétés neuroprotectrices	23
I.12.1. Passiflora edulis	23
I.12.2. Pistacia vera	24
I.12.3. Curcuma longa	25
I.13. Quelques produits de la ruche pourvus de propriétés neuroprotectrices	25
I.13.1. Propolis	25
I.13.2. Miel	26

Chapitre II : Gelée Royale

II.1. Généralité	27
II.2. Définition de la gelée royale	28
II.3. La source de la gelée royale	29
II.4. Les types de la gelée royale	30
II.5. Production de la gelée royale	30
II.5.1. Récolte	31
II.5.1.1. Décalottage	31
II.5.1.2. Délarvage	32
II.5.1.3. L'aspiration et filtration	32

II.5.2.Principaux paramètres affectant la qualité du la gelée royal.....	33
II.6. Les propriétés physico-chimique de la gelée royale.....	34
II.7.les composés chimiques et phytochimiques de la gelée royale.....	34
II.7.1. Les composés chimiques.....	35
II.7.1.1. Glucides	35
II.7.1.2.Lipides	35
II.7.1.3.Protéines	36
II.7.1.4.Vitamines	36
II.7.1.4.Minéraux.....	36
II.7.2.Les composés phytochimique.....	37
II.7.2.1. Phénols, flavonoïdes.....	37
II.8. Activité biologique de la gelée royale.....	37
II.8.1. Activité antioxydante du GR.....	37
II.8.2.Activite antidiabetique du GR.....	37
II.8.3. Efficacité de la RJ dans la réduction de la pression artérielle.....	38
II.8.4. Effet de la gelée royale sur la spermatogenèse.....	38
II.8.5. Effet anticancérogène de la gelée royale.....	38
II.8.6. La gelée royale et son effet sur les cellules cérébrales.....	38
II.8.7. Réduire les dommages au foie.....	39
II.8.8. Activité antimicrobienne de la gelée royale.....	39

Deuxième partie : Etude expérimentale

Matériels et méthodes

I.1. La Gelée royale.....	41
I.2. Matériel animal.....	41

I.3. Test de toxicité.....	42
I.3.1. Principe.....	42
I.3.2. Protocole.....	42
I.4. Evaluation de l'activité neuroprotectrice de la Gelée Royale.....	43
I.4.1. Répartition des souris d'expérimentation.....	44
I.4.2. Première phase (Prétraitement).....	45
I.4.3. Deuxième Phase.....	45
I.5. Paramètres étudiés.....	46
I.5.1. Évolution pondérale.....	46
I.5.2. Consommation de la solution.....	46
I.5.3. Les tests neurologiques.....	46
I.5.3.1. Test de mémoire neurologiques.....	47
I.5.3.1.1. Labyrinthe radiaire à huit bras.....	47
I.5.3.1.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST).....	47
I.5.3.1.1.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR).....	48
I.5.3.1.1.3. Distinction de position.....	48
I.5.3.1.2. Labyrinthe aquatique de Morris (Piscine de Morris).....	49
I.5.3.1.2.1. Mémoire spatiale de travail (MST).....	49
I.5.3.1.2.2. Mémoire spatiale de référence (MSR).....	50
I.5.3.2. Tests de comportement neurologiques.....	50
I.5.3.2.1. Tests de l'anxiété.....	50
I.5.3.2.1.1. Compartiment noir/blanc.....	50
I.5.3.2.1.2. Labyrinthe en croix surélevée.....	51
I.5.3.2.2. Curiosité (test de trous).....	51

I.5.3.2.3.Test de persolt (test de la nage forcée).....	52
I.6.Sacrifice et prélèvement des organes.....	53
I.7.L'étude histologique	53
I.7.1.Fixation.....	53
I.7.2.Macroscopie.....	53
I.7.3.Imprégnation (circulation).....	53
I.7.3.1.Post fixation	53
I.7.3.2.Déshydrations.....	53
I.7.3.3.Substitution.....	53
I.7.4.Inclusion(Enrobage).....	53
I.7.5.Microtomie.....	54
I.7.6.Coloration.....	54
I.7.6.1.Déparaffinage.....	54
I.7.6.2.Réhydratation	54
I.7.6.3.Coloration	54
I.7.7.Montage.....	55
I.7.8.Lecture microscopique	55
I.7.9.Analyse statistique.....	55

Résultats et discussion

II.1. Test de toxicité.....	56
II.1.1.Resultats	56
II.1.2.Discussion.....	56
II.2.les paramètres étudiés.....	57
II.2.1. Evaluation pondérale.....	57

II.2.1.1.Resultats	57
II.2.2.Solution consommée.....	58
II.2.2.1 .Resultats.....	58
II.2.3.Discussion.....	58
II.2.4.Tests de mémoire	60
II.2.4.1.Resultats	60
II.2.4.1.1.Le labyrinthe radiaire a huit bras	60
II.2.4.1.11.Mémoire spatiale de travail (MST).....	60
II.2.4.1.1.2.Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR).....	62
II.2.4.1.1.3.Distinction de position	63
II.2.4.1.2.Piscine de Morris.....	65
II.2.4.1.2.1.Mémoire spatiale de travail (MST).....	65
II.2.4.1.2.2.Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR).....	66
II.4.2.Discussion	68
II.2.5.Test de comportement.....	70
II.2.5.1.Resultats	70
II.2.5.1.1.Curiosité (essai de trous).....	70
II.2.5.1.2.Épreuve d'anxiété.....	72
II.2.5.1.2.1.Double compartiment noir/blanc	72
II.2.5.1.2.2.Test du labyrinthe en Croix surélevée.....	73
II.2.5.1.3.Test de persolt (la nage forcée).....	75
II.2.5.2.Discussion.....	75
II.3.L'Histologie.....	78
II.3.1.Résultats.....	78

II.3.1.1.Tissus cérébraux.....	78
II.3.1.1.1.L'hippocampe.....	78
II.3.1.1.2.Cortex.....	80
II.3.1.2.Tissus hépatiques.....	81
II.3.1.3.Tissus rénaux.....	83
II.3.2.Discussion.....	84
Conclusion et perspectives.....	87
Références bibliographiques.....	89
Annexes	

Liste des figures

Figure 1 : Photos représentant le Dr. Alois Alzheimer et sa patiente Auguste Deter en 1902, ainsi qu'une photo prise en 1910 d'Emil Kraepelin, à qui l'on doit le nom de maladie d'Alzheimer.....	2
Figure 2 : La structure physiologique du cerveau et des neurones dans (a) un cerveau sain et (b) un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer.....	4
Figure 3 : Risque estimé de démence d'Alzheimer au cours de la vie, selon le sexe, entre 45 et 65 ans	5
Figure 4 : physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer.....	7
Figure 5 : voie non-amyloïdogène et amyloïdogène du clivage de l'APP.....	8
Figure 6 : Schéma représente la protéine tau.....	9
Figure 7 : Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer.....	12
Figure 8 : Prévalence de la maladie d'Alzheimer en Europe en fonction de l'âge et du sexe. La prévalence de la MA augmente fortement avec l'âge, et les femmes sont plus à risque que les hommes de développer la pathologie.....	14
Figure 9 : Continuum de la maladie d'Alzheimer.....	17
Figure 10 : Imageries cérébrales comparative entre un patient sain et un patient atteint de maladie d'Alzheimer. Le diagnostic de la MA repose sur différentes techniques d'imagerie telles que (a) l'IRM structurelle, (b) la TEP-FDG, (c) la TEP-amyloïde, et (d) la TEP-Tau.....	19
Figure 11 : Evolution de l'imagerie et des biomarqueurs dans la progression de la maladie d'Alzheimer.....	20
Figure 12 : Passiflora edulis.....	24
Figure13: pistacia Vera	24
Figure14 : Curcuma longa	25
Figure15: Propolis.....	26
Figure16 : le miel.....	26
Figure 17 : les produits de ruche.....	27

Figure 18: cellules royales ouvertes.....	29
Figure 19 : Représentation simplifiée de l'induction de la production de gelée royale artificielle.....	31
Figure 20: Etape de décalotage.....	32
Figure 21: Elimination des larves.....	32
Figure 22: Etape d'aspiration de la gelée royale.....	33
Figure 23: principaux paramètres affectant la qualité du JR, des techniques de falsification et des mesures permettant d'évaluer ces facteurs et de garantir la qualité finale du produit.....	33
Figure 24: Composition de la gelée royale.....	34
Figure 25: Représentation schématique des principales substances biologiques présentes dans la RJ et de leurs activités fonctionnelles.....	40
Figure 26 : la gelée royale étudiée.....	41
Figure 27: Souris femelles de souche NMRI.....	42
Figure 28: Répartition des lots pour le test de toxicité.....	43
Figure 29: Schéma récapitulatif du protocole de l'activité neuroprotectrice de la gelée royale.....	43
Figure 30: répartition des lots d'expérimentation.....	44
Figure 31: Administration de la solution par injection intrapéritonéale.....	45
Figure 32: Administration de la solution par gavage gastrique.....	45
Figure 33: Schéma représente les tests neurologiques.....	46
Figure 34: Test de mémoire spatiale de travail MST.....	47
Figure 35: Test de mémoire spatiale de référence conditionné MSR.....	48
Figure 36: Test de distinction de position.....	49
Figure 37: Piscine de Morris (MST).....	49
Figure 38: Piscine de Morris (MSR).....	50
Figure 39: Compartiment noir / blanc.....	51
Figure 40: Labyrinthe en Croix surélevé.....	51

Figure 41: Test de trous (Curiosité).....	52
Figure 42: Test de la nage forcée.....	52
Figure 43: Résultat De l'évolution pondérale Chez Les Souris Au Long De 90 jours L'expérimentation	57
Figure 44: Résultat De Volume Consommée Chez Les Souris Au Long De 90 jours L'expérimentation	58
Figure 45: Résultat De Test Mémoire Spatiale De Travail (4 jours d'apprentissage).....	61
Figure 46 : Résultat De Test Mémoire Spatiale De Travail (jour de test).....	61
Figure 47: Résultat De Test Mémoire Spatiale De Référence Conditionnée (4 jours d'apprentissage)	62
Figure 48: Résultat De Test Mémoire Spatiale De Référence Conditionnée (jour de test).....	63
Figure 49: Résultat de test de distinction de position (4 jours d'apprentissage).....	64
Figure 50: Résultat de test de distinction de position (jour de test).....	64
Figure 51: Résultat de Morris-mémoire spatiale de travail (4 jours d'apprentissage).....	65
Figure 52 : Résultat de Morris-mémoire spatiale de travail (jour de test).....	66
Figure 53: Résultat de Morris-mémoire spatiale de référence conditionnée (4 jours d'apprentissage)	67
Figure 54: Résultat de Morris-mémoire spatiale de référence conditionnée (jour de test).....	67
Figure 55: Résultat de test de curiosité (3 phases).....	71
Figure 56: Résultat de test de curiosité (moyenne des 3 phases).....	71
Figure 57: Résultat de test de compartiment noir/blanc (4 phases).....	72
Figure 58: Résultat de test de compartiment noir/blanc (moyenne des 4 phases).....	73
Figure 59 : Résultat de test de labyrinthe en croix sue élevée (4 phases).....	74
Figure 60: Résultat de test de labyrinthe en croix sue élevée (moyenne des 4 phases).....	74
Figure 61: Résultat de test de persolt	75
Figure 62: Photomicrographie du cerveau de souris, coupes de l'hippocampe colorées à l'H&E.....	79

Figure 63: Photomicrographie du cerveau de souris, coupes du cortex colorées à l'H&E (×40) de chaque groupe. DNF : Dégénérescences neurofibrillaires..... **80**

Figure 64: Photomicrographie du tissu hépatique, coupes du foie de chaque groupe colorées à l'H&E..... **82**

Figure 65: Photomicrographie du tissu rénal, coupes du rein de chaque groupe colorées à l'H&E
..... **83**

Liste des tableaux

Tableau 1: Tableau comparative des differentes forms de la MA.....	15
Tableau 2: Résumé la composition, les composés bioactifs et les bienfaits pour la santé associés à divers produits de la ruche, offrant un aperçu concis de leurs propriétés médicinales.....	28
Tableau 3: Profil phytochimique de la gelée royale.....	35
Tableau 4: Test de toxicité	56

Liste des abréviations

A β : beta amyloïde.

ACh : L'acétylcholine.

AChE : L'acétylcholinestérase.

AChEI : Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

AIC13 : Chlorure d'Aluminium.

ALZ : Groupe modèle Alzheimer.

ALZ-D1 : Groupes modèles Alzheimer traités avec la gelée royale à 150mg/kg.

ALZ-D2 : Groupes modèles Alzheimer traités avec la gelée royale à 300mg/kg.

ALZ-STD : Groupes modèles Alzheimer traités avec la Rivastigmine à 1,5mg/kg.

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

APP : protéine précurseur amyloïde

BEUH : La butyrylcholinestérase.

BHE : La barrière hématoencéphalique.

ALT : D'alanine aminotransférase

AST : d'aspartate aminotransférase

10-HDA : acide décanoïque 10-hydroxy

10-H2DA : L'acide 10-hydroxy-trans-2-décénoïque

CP : Cellules pycnotique.

CV : Cellules vacuoles.

CAT : catalase

DNF : Dégénérescence neufibreilaire.

FAO : Food and agriculture organisation of the United Nations.

GR : Gelée Royale

GAL : La galantamine.

GSH : glutathion

GHP : La glande hypopharyngée

IP : Intra péritonéale.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire.

ISO : l'Organisation internationale de normalisation

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

LCR : le liquide céphalo-rachidien.

MA : Maladie d'Alzheimer.

MSR : la mémoire spatiale de référence conditionnée.

MST : la mémoire spatiale de travail.

NMDA : N-méthyl-D-aspartate.

NMDAR : Récepteurs N-méthyl-D-aspartate.

NMRI : naval medical research institut.

NADPH oxydase : complexe enzymatique membranaire

OCDE : Organisation de la coopération Économique et Développement.

OMS : L'Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Plaques amyloïde.

SP : Les plaques séniles.

SOD : superoxyde dismutase

T : Témoins.

Introduction générale



L'incidence de la démence continue d'augmenter de manière préoccupante, avec près de 10 millions de nouveaux cas signalés chaque année. En 2023, on estimé que plus de 55 millions de personnes dans le monde sont atteintes d'une forme de démence, dont la maladie d'Alzheimer (MA) (OMS, 2023). La maladie d'Alzheimer se caractérise par des dysfonctionnements synaptiques, une diminution des niveaux d'acétylcholine, ainsi que par une dégénérescence neuronale. On observe également la formation de fibrilles amyloïdes dues à l'agglutination des peptides amyloïdes- β ($A\beta$) et l'apparition d'enchevêtrements neurofibrillaires résultant de la phosphorylation excessive des protéines Tau (Yi-Yan Sie et al. 2023).

À l'heure actuelle, au moins trois traitements (les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, les antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate, les anticorps monoclonaux ciblent l'amyloïde) basés sur ces mécanismes ont reçu l'approbation de l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) pour atténuer les symptômes chez les patients atteints de Maladie d'Alzheimer (MA) ou pour ralentir la progression des troubles cognitifs chez ceux présentant la maladie à un stade précoce (Alzheimer's Association, 2023). Toutefois, les effets indésirables des médicaments synthétiques soulignent une crise majeure au sein de l'industrie pharmaceutique, rendant essentiel le développement de nouvelles solutions thérapeutiques naturelles, traditionnelles et non synthétiques. L'utilisation d'ingrédients naturels a toujours été un pilier de la médecine traditionnelle, et l'apithérapie représente une approche prometteuse dans ce contexte (Samia E. et al. 2024).

La gelée royale (GR) est un produit sécrété par les abeilles (*Apis mellifera*), est un aliment fonctionnel largement utilisé pour promouvoir la santé humaine. Elle est riche en protéines, glucides, lipides, sels minéraux, polyphénols, enzymes et divers complexes de vitamines B. Ces composants confèrent à la gelée royale une diversité d'activités pharmacologiques, y compris des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et anti-vieillissantes, qui sont particulièrement pertinentes dans le cadre de la maladie d'Alzheimer (Rahul Dubey et al., 2024 ; Soukaïna El-Guendouz et al., 2020).

Ce travail de recherche vise à évaluer l'effet neuroprotecteur de la gelée royale dans le contexte de la maladie d'Alzheimer. Il se divise en deux parties : une première partie bibliographique, organisée en deux chapitres. Le premier chapitre traite des généralités concernant la maladie d'Alzheimer, et les thérapies disponibles, qu'elles soient synthétiques ou naturelles, avec un accent particulier sur la neuroprotection. Le deuxième chapitre est dédié à la description détaillée de la gelée royale, le produit naturel étudié. La seconde partie est consacrée à une recherche appliquée, axée sur l'évaluation *in vivo* de l'activité neuroprotectrice de la gelée royale. Le protocole expérimental repose sur un modèle animal de la maladie d'Alzheimer induite par l'injection de chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) associé au D-galactose. Les résultats obtenus sont ensuite analysés et discutés, menant à une synthèse générale.



Premier partie

Revue bibliographiques

Chapitre I

Maladie d'Alzheimer

et traitement



I.1. Historique de la Maladie d'Alzheimer

- **14 juin 1864** : Naissance d'**Alois Alzheimer** à Marktbreit, en Allemagne. (Asadi S et al., 2010).
- **Décembre 1888** : Commence sa carrière à l'hôpital de Francfort après des études de médecine à Berlin (Asadi S et al.,2010).
- **25 novembre 1901** : Examine **Auguste Deter**, une femme de 51 ans présentant des troubles cognitifs, à Francfort (Asadi S et al., 2010).
- **1903** : Quitte Francfort pour Heidelberg, puis rejoint la clinique psychiatrique de Munich dirigée par **Emil Kraepelin**.
- **8 avril 1906** : **Auguste Deter** décède. **Alzheimer** réalise une autopsie et observe une atrophie cérébrale, des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires. (Dumont M et al., 2011 ; Kubitzki K et al., 1990 ; Yue TL et al., 1994).
- **4 novembre 1906** : Présente ses découvertes à la conférence des psychiatres allemands à Tübingen.
- **1907**: Publie un article décrivant ses observations, traduit en anglais en **1995** (Hori T et al.,2012).
- **Après 1907** : **Gaetano Perusini** publie un article sur quatre cas similaires et réévalue le cas d'Auguste D.
- **1910** : **Emil Kraepelin** introduit le terme « maladie d'Alzheimer » dans son ouvrage Psychiatrie (Vellas B.,2012).
- **1911** : Alzheimer publie un article sur le cas de **Johann F.**, décédé à 57 ans. (Asadi S et al.,2010).



Auguste Deter (1902)
(16 Mai 1850 – 8 Avril 1906)



Alois Alzheimer
(14 Juin 1864 – 19 Décembre 1915)



Emil Kraepelin (1910)
(15 Février 1856 – 7 Octobre 1926)

Figure 1 : Photos représentant le Dr. Alois Alzheimer et sa patiente Auguste Deter en 1902, ainsi qu'une photo prise en 1910 d'Emil Kraepelin, à qui l'on doit le nom de maladie d'Alzheimer (Meziane N.,2022).





- **1927** : Paul Divry découvre que le rouge Congo colore les plaques amyloïdes.
- **1963** : Kidd décrit les Paired Helical Filaments (PHF) au microscope électronique (Dumont M et al.,2011).
- **1984** : Glenner et al. Identifient le peptide amyloïde A β (Le Bars PL et al., 1997).
- **1992** : Émergence de l'hypothèse de la cascade amyloïde (Le Bars PL et al., 1997).
- **1996** : Découverte de la B-sécrétase (BACE), impliquée dans le clivage de l'APP. (Kanowski S et al.,1996).
- **1999** : Confirmation du rôle central de BACE dans la voie amyloïdogénique. (Kanowski S et al.,1996).

I.2. Généralité

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neurodégénérative complexe, caractérisée par un déclin progressif des fonctions cognitives et émotionnelles. Ce processus se manifeste par des changements comportementaux notables, des déficits de jugement, ainsi qu'une altération de la fluidité verbale (Guardia T et al.,2020).

Sur le plan pathologique, la MA est marquée par l'accumulation de plaques amyloïdes extracellulaires, qui contiennent des agrégats de protéines bêta-amyloïdes (A β). Ces plaques sont souvent associées à des enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires (ENF), formés de protéines tau hyper-phosphorylées. Ces deux types de dépôts sont le résultat de processus biologiques anormaux dans le cerveau et sont entourés d'une activation de la microglie, ce qui indique une réponse inflammatoire. Parallèlement, on observe des astrocytes réactifs, une névrite dystrophique, ainsi que la mort des neurones et la perte de synapses, en particulier dans des régions clés telles que le cortex entorhinal, l'hippocampe, le cortex cérébral et l'amygdale (Bulletin.,2020).

Ces changements neuro-pathologiques classiques sont à l'origine du processus neurodégénératif qui affecte l'activité synaptique et la plasticité neuronale, entraînant des conséquences néfastes sur le fonctionnement normal du cerveau. En effet, le dysfonctionnement et la perte synaptique sont parmi les altérations les plus fréquemment observées et sont fortement corrélés aux déficits de mémoire et aux troubles cognitifs qui caractérisent la MA (Galeano P et al.,2014). Ces perturbations synaptiques compromettent la communication entre les neurones, ce qui peut expliquer les difficultés croissantes rencontrées par les patients dans des tâches cognitives essentielles, tels que le rappel d'informations et la prise de décisions. (Fig 2).



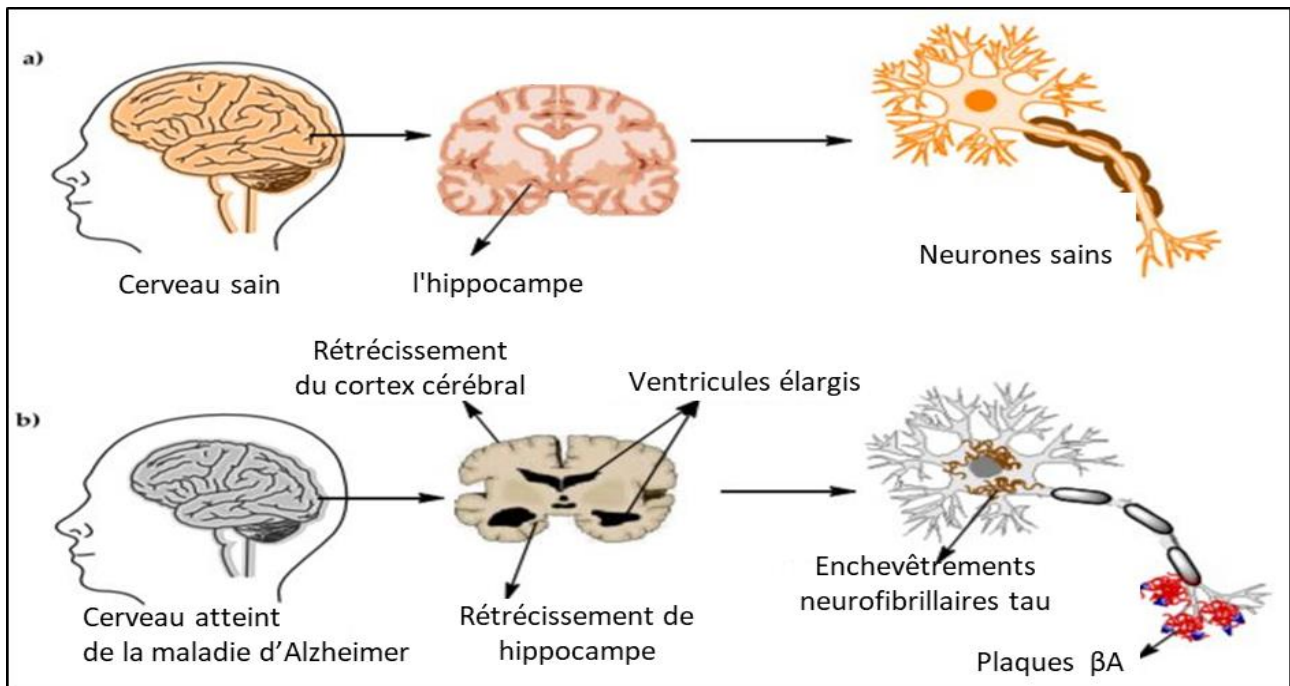


Figure 2 : La structure physiologique du cerveau et des neurones dans (a) un cerveau sain et (b) un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer (Breijyeh Z & Karaman R.,2020).

I.3. Epidémiologie

Le nombre de personnes atteintes de démence dans le monde devrait atteindre 152 millions d'ici le milieu du siècle, avec une hausse particulièrement significative prévue dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (Zhang X.,2021). Selon les données et statistiques concernant la maladie d'Alzheimer en 2020, le nombre de patients âgés de 65 ans et plus pourrait connaître une augmentation marquante, passant de 5,8 millions à 13,5 millions d'ici 2050 en Amérique (Dementia.,2020). Par ailleurs, la maladie d'Alzheimer affecte un tiers de la population mondiale de plus de 85 ans (Alzheimer's Association.,2024).

La prévalence de la maladie d'Alzheimer (MA) a clairement augmenté au cours des dernières décennies au Japon et en Chine, comme le révèlent diverses enquêtes menées auprès de la population. Notamment, la prévalence globale spécifique à l'âge chez les femmes était 1,17 fois supérieure à celle observée chez les hommes, et le taux de mortalité ajusté selon l'âge était également plus élevé chez les femmes, indiquant que l'allongement de l'espérance de vie ne constitue pas le seul facteur sous-jacent à cette prédominance (Zhang XX.,2021). De plus, le nombre de décès attribués à la MA a connu une augmentation de 146,2 % entre 2000 et 2018, faisant de la maladie la cinquième cause de mortalité chez les personnes âgées aux États-Unis (Dementia, 2020). Le bien-être constitue l'un des principaux objectifs des soins apportés aux personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer (MA).





Les patients atteints de cette affection présentent souvent des problèmes et des symptômes déroutants dans divers domaines. Certaines études épidémiologiques ont apporté des preuves convaincantes que les facteurs comportementaux et environnementaux jouent un rôle crucial dans la pathogenèse et la progression de la maladie. En particulier, les maladies préexistantes sont plus fréquentes chez les patients atteints de la MA que chez d'autres individus du même âge, ce qui souligne l'importance de maintenir une bonne santé physique pour protéger les fonctions cognitives (Livingston G., 2020).

En 2023, on dénombrait plus de 55 millions de malades d'Alzheimer dans le monde(OMS.,2023).

La maladie d'Alzheimer a été observée entre janvier 2016 et décembre 2022, impliquant un total de 12 774 patients. Les caractéristiques démographiques ont été collectées au moment du diagnostic final de la MA. La répartition des patients selon les différents groupes d'âge était la suivante : 10 264 (80,54 %) étaient âgés de 76 à 85 ans, 1 834 (14,39 %) de 66 à 75 ans, 607 (4,76 %) de 46 à 65 ans, et 39 (0,31 %) avaient 45 ans ou moins. Parmi cette population, 7 967 (62,52 %) étaient des femmes, 4 772 (37,45 %) des hommes, tandis que pour les 5 (0,004 %) restants, le sexe était inconnu. En ce qui concerne la répartition raciale, la population étudiée se composait de 10 341 (81,14 %) Caucasiens, 808 (6,34 %) Afro-américains, 279 (2,19 %) Asiatiques, 44 (0,35 %) Hispaniques, 42 (0,33 %) Amérindiens ou autochtones de l'Alaska, 20 (0,16 %) Insulaires du Pacifique, et 1 210 (9,49 %) d'origine inconnue.(Yaghmaei E et al.,2024).

Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publiées en 2020, les décès attribués à la maladie d'Alzheimer en Algérie ont représenté 3,04 % du total des décès (WHO.,2020).

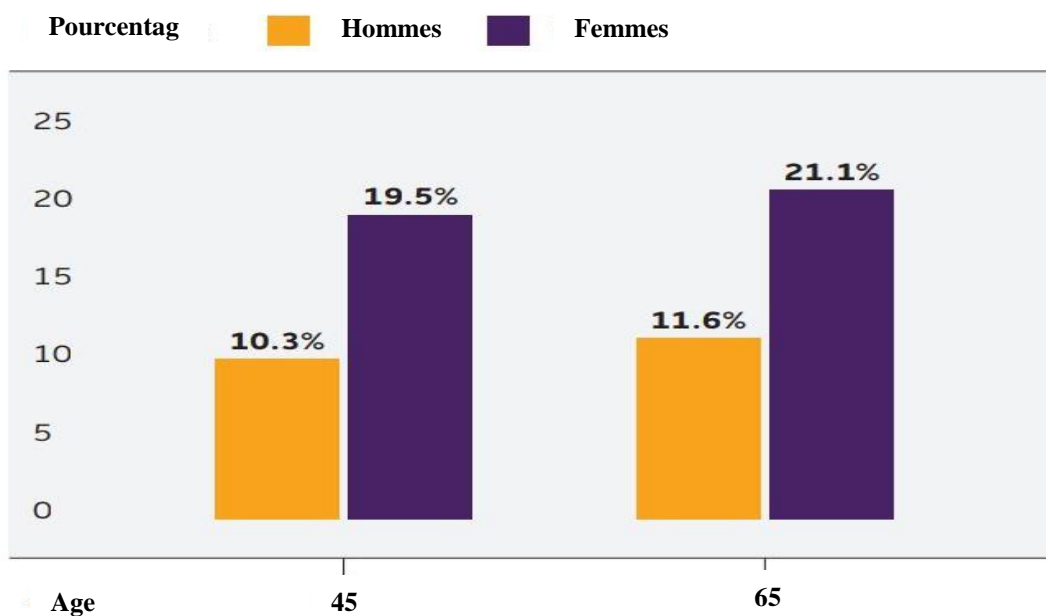


Figure 3 : Risque estimé de démence d'Alzheimer au cours de la vie, selon le sexe, entre 45 et 65 ans (Alzheimer's Association., 2024).



I.4. Physiopathologie

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative et protéino-conformationnelle, qui résulte de la polymérisation de protéines normalement solubles. Ce processus pathologique débute lorsque les protéines neuronales, mal repliées, acquièrent une conformation altérée, ce qui favorise leur agrégation en structures anormales. Deux mécanismes principaux sont traditionnellement identifiés dans la MA : les plaques séniles (SP) et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Les plaques séniles sont principalement composées de peptides bêta-amyloïdes, qui s'accumulent entre les neurones, perturbant ainsi la communication neuronale et contribuant à la mort cellulaire **(Tiwari et al.,2019)**. En parallèle, la dégénérescence neurofibrillaire se caractérise par l'accumulation de protéines tau hyper-phosphorylées au sein des neurones, entraînant des défaillances dans le transport axonal et une dégénérescence neuronale **(Cario & Berger.,2023)**

Outre ces mécanismes principaux, plusieurs autres facteurs peuvent induire une neurodégénérescence. La neuro-inflammation joue un rôle clé, car l'activation des cellules immunitaires du système nerveux central, comme les microglies, peut provoquer des dommages aux neurones environnants et exacerber la progression de la maladie **(Kwon & Koh.,2020)**. Le stress oxydatif est également un facteur important, se produisant lorsque les radicaux libres s'accumulent et dépassent la capacité antioxydante des cellules, entraînant des lésions au niveau des lipides, des protéines et de l'ADN, Ces altérations contribuent à la dégénérescence neuronale et à l'aggravation des symptômes cognitifs **(Pappolla et al.,2024)**. Enfin, les lésions des neurones cholinergiques, en particulier dans des zones clés du cerveau telles que le cortex et l'hippocampe, contribuent aux déficits cognitifs caractéristiques de la MA, notamment des troubles de la mémoire et des fonctions exécutives. **(Breijyeh Z, Karaman R.,2020)**. En résumé, la maladie d'Alzheimer est un processus complexe impliquant l'interaction de divers mécanismes pathologiques, ce qui rend son traitement et sa compréhension particulièrement difficiles. **(Tiwari et al., 2019 ; Breijyeh Z, Karaman R.,2020)**. **(Fig 4)**.



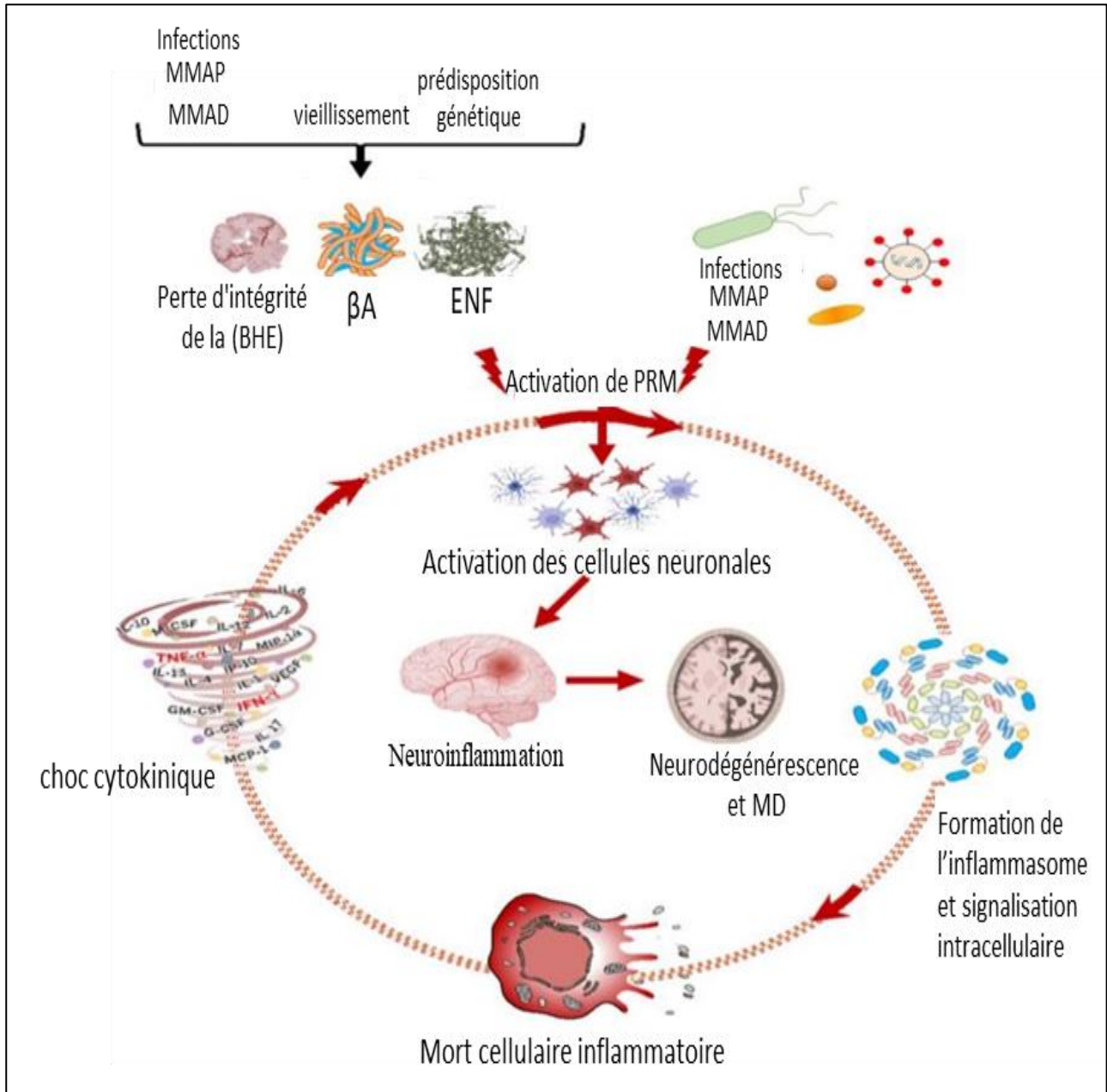


Figure 4 : physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer (Tiwari et al.,2019).

I.4.1. Les plaques séniles

Au cœur de la formation des plaques séniles se trouve la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), dont le rôle physiologique demeure encore mal compris. Dans un état pathologique, l'APP subit un clivage par différentes enzymes d'une manière distincte de celle observée dans des conditions normales (Tiwari et al.,2019). Dans un neurone en bonne santé, l'APP est généralement clivée par les enzymes alpha-sécrétase et gamma-sécrétase, engendrant un polypeptide soluble qui contribue à la plasticité synaptique, à la mémoire et à l'apprentissage, tout en aidant à contrer le stress métabolique (Tiwari et al.,2019).





Cependant, dans le contexte pathologique de la maladie d'Alzheimer, la bêta-sécrétase intervient en association avec la gamma-sécrétase, entraînant la production d'un peptide insoluble connu sous le nom de bêta-amyloïde ($A\beta$) (Ashrafian et al.,2021). Deux isoformes principales de ce peptide, $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$, sont impliquées dans la pathologie ; bien que $A\beta_{42}$ soit moins abondant, il se distingue par sa plus grande insolubilité et sa neurotoxicité accrue.

(Tiwari et al.,2019 ; Wojtunik-Kulesza et al.,2023). (Fig 5).

Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, les anomalies liées à l'APP constituent la première manifestation de la maladie d'Alzheimer. En effet, la polymérisation des $A\beta$ déclenche l'activation de protéines kinases, ce qui entraîne l'hyper-phosphorylation de la protéine tau et sa polymérisation, contribuant ainsi à la formation de dégénérescence neurofibrillaire (DNF) (Tiwari et al.,2019). Ce processus complexe souligne l'importance des interactions moléculaires dans la progression de la maladie et les défis liés à son traitement.

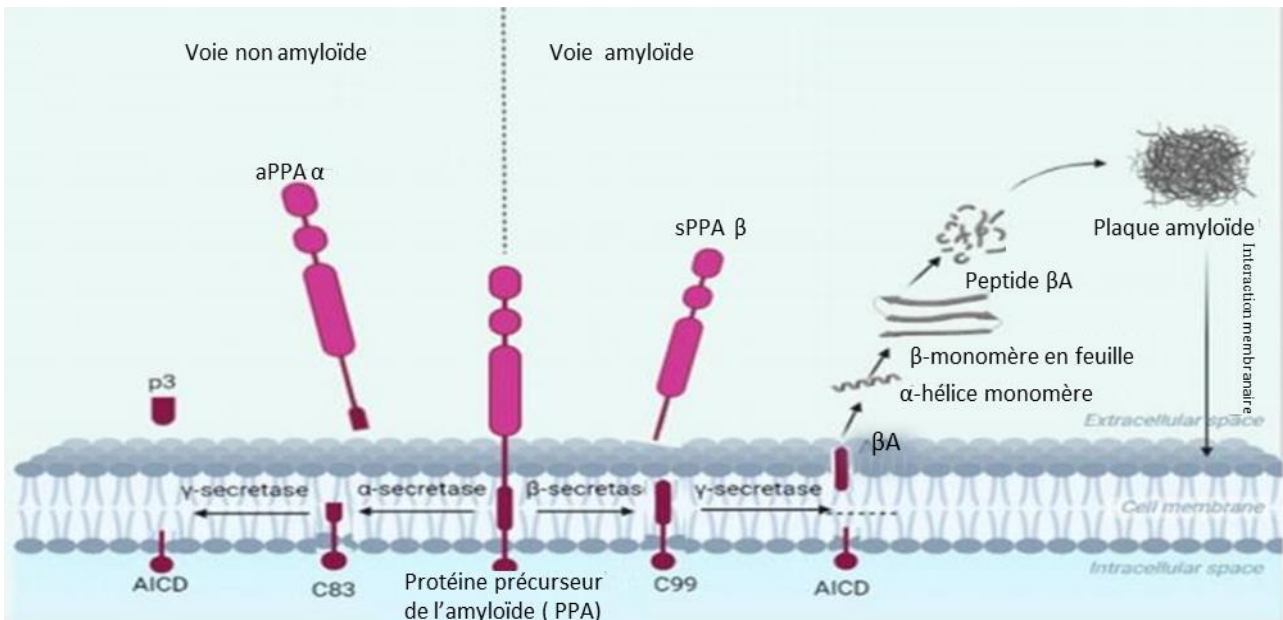


Figure 5 : voie non-amyloïdogène et amyloïdogène du clivage de l'APP

(Wojtunik-Kulesza et al.,2023).

I.4.2. Dégénérescence neurofibrillaire

La protéine tau joue un rôle crucial dans la polymérisation de la tubuline en microtubules, ce qui est essentiel pour le maintien de la structure des cellules neuronales. Dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, le tau subit une phosphorylation par des kinases, un processus qui conduit finalement à son agrégation et à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires dans le cytoplasme des neurones (Gao et al.,2018). Cette phosphorylation altère la capacité de la protéine tau à se lier aux microtubules, entraînant son autoassemblage en filaments (Naseri et al.,2019).





La formation de ces dégénérescences neurofibrillaires entraîne une rupture de la communication neuronale, en raison de la perte de la fonction normale de la protéine tau. De plus, cette agrégation provoque une neurotoxicité qui peut induire l'apoptose des neurones, exacerbant ainsi les effets délétères de la maladie (Tiwari *et al.*,2019; Twarowski & Herbet, 2023). Ce mécanisme complexe souligne l'importance de la protéine tau dans la pathophysiologie de la maladie et les conséquences dévastatrices de ses dysfonctionnements. (Fig 6).

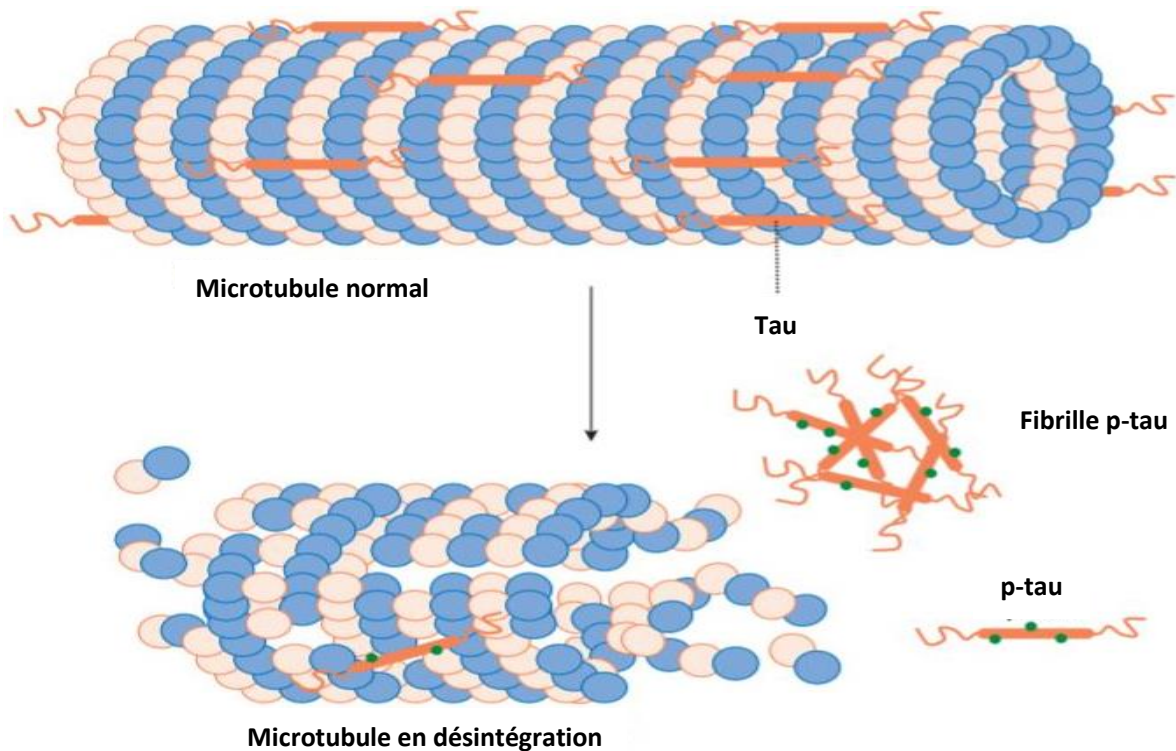


Figure 6 : Schéma représente la protéine tau (Klimaschewski, L. P.,2022).

Les microtubules sont des structures intracellulaires allongées formées par l'assemblage de protéines alpha- et bêta-tubuline. Ils constituent le noyau du cytosquelette, jouant un rôle crucial dans la stabilisation du corps cellulaire neuronal et de ses prolongements, tels que les dendrites et l'axone. La protéine tau interagit avec les microtubules et est essentielle à leur assemblage (Cyske *et al.*,2023). Cependant, des modifications de tau, notamment par l'ajout de groupes phosphates, provoquent son détachement des microtubules, entraînant leur dépolymérisation, c'est-à-dire la décomposition des chaînes de tubuline en leurs unités individuelles (monomères alpha et bêta). Lorsqu'elle est hyperphosphorylée (p-tau), la protéine tau a tendance à s'agréger pour former des fibrilles, qui sont fréquemment observées dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. Cette dynamique altérée des microtubules et des modifications de tau contribue significativement à la pathologie de la maladie (Klimaschewski, L. P.,2022).





I.4.3. Perte synaptique

Une lésion synaptique dans le néocortex et le système limbique entraîne des altérations significatives de la mémoire, souvent observées aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer. Ces changements sont le résultat de mécanismes complexes de perte synaptique, qui impliquent plusieurs facteurs. Parmi ceux-ci, on trouve des anomalies dans le transport axonal, qui compromettent la communication efficace entre les neurones, ainsi que des lésions mitochondriales, qui affectent la production d'énergie nécessaire au bon fonctionnement neuronal (**Overk C.R.,2014**). Le stress oxydatif, résultant d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les capacités antioxydantes de la cellule, contribue également à cette dégradation synaptique.

(Olufunmilayo, E.O.,2023).

D'autres processus pathologiques, tels que l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes ($A\beta$) et de la protéine tau dans les sites synaptiques, exacerbent ces déficits. Ces accumulations sont particulièrement délétères, car elles perturbent la structure et la fonction des synapses, conduisant à une réduction des épines dendritiques, à la perte de terminaux présynaptiques et à une dystrophie axonale (**Overk C.R.,2014**). Ces changements morphologiques sont associés à une diminution de la plasticité synaptique, un élément clé de la mémoire et de l'apprentissage. De plus, certaines protéines synaptiques émergent comme de précieux biomarqueurs pour la détection de la perte synaptique et l'évaluation de sa gravité. La neurogranine, une protéine neuronale postsynaptique, est particulièrement pertinente, tout comme la protéine de type visinine-1 (VILIP-1) et la synaptotagmine-1.

Ces biomarqueurs peuvent offrir des indications précieuses sur l'état synaptique et aider à suivre la progression de la maladie au fil du temps (**Lless A., 2019 ; Tarawneh R., 2016**). Ainsi, leur étude pourrait contribuer au développement de stratégies de diagnostic et de traitement plus efficaces.

I.4.4. Atrophie cérébrale

L'atrophie cérébrale se définit par une diminution de la taille du cerveau, pouvant affecter partiellement ou totalement cet organe. Ce processus se traduit par une perte de masse cérébrale, ce qui peut entraîner divers troubles neurologiques. Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, cette atrophie cérébrale cible spécifiquement les régions du cerveau qui sont cruciales pour la mémoire, contribuant ainsi aux déficits cognitifs caractéristiques de la maladie (**Decroix.,2016**). Cette réduction de volume cérébral est souvent observée dans des zones telles que l'hippocampe et le néocortex, où la dégradation neuronale s'accélère au fur et à mesure que la maladie progresse.





I.4.5. Neuro-inflammation

La neuro-inflammation joue un rôle crucial dans la propagation de divers troubles neurodégénératifs, y compris la maladie d'Alzheimer. Les cellules du système nerveux contiennent plusieurs récepteurs de reconnaissance des motifs (PRR, pour "pattern recognition receptors"), qui peuvent activer des voies de signalisation inflammatoire et des réponses immunitaires. Cette activation entraîne la production de cytokines et de chemokines inflammatoires, ainsi que la mort cellulaire. Dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, ces réponses inflammatoires sont particulièrement préoccupantes, car elles peuvent favoriser le mauvais repliement ou l'hyperphosphorylation de la protéine tau, contribuant ainsi à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires.

(Zhang W et al.,2023).

Les réponses inflammatoires dans le système nerveux central (SNC) sont principalement médiées par les cellules microgliales et les astrocytes. Les microglies, en tant que résidentes immunitaires du SNC, jouent un rôle clé dans la détection des signaux de danger et dans la régulation de l'inflammation. Les astrocytes, quant à eux, participent également à la réponse immunitaire et à la modulation de l'environnement neuronal. Ensemble, ces cellules contribuent à un état d'inflammation chronique qui peut exacerber la neurodégénérescence et influencer la progression de la maladie.

(Rajesh & Kanneganti.,2022).

I.5.Facteurs de risque de la MA

L'âge avancé et un historique familial de maladie d'Alzheimer figurent parmi les principaux facteurs de risque associés au développement de cette pathologie. En outre, plusieurs autres facteurs ont été identifiés comme susceptibles de favoriser son apparition **(Alzheimer's Association.,2021)**. Parmi ces facteurs, un niveau d'éducation inférieur, le fait d'être une femme, l'hypertension, des troubles auditifs, le tabagisme, l'obésité, un passé de troubles dépressifs, l'inactivité physique, le diabète, et un manque de contacts sociaux ont été soulignés dans le rapport de la Lancet Commission de 2017 comme contribuant à l'augmentation du risque de développer la maladie **(Livingston et al.,2017)**.

Les travaux de cette même commission ont également mis en évidence trois nouveaux facteurs de risque dans leur rapport le plus récent : la consommation excessive d'alcool, les traumatismes crâniens, et la pollution atmosphérique **(Livingston et al.,2020)**. Ces découvertes soulignent l'importance d'une approche multidimensionnelle pour comprendre et potentiellement atténuer les risques associés à la maladie d'Alzheimer, en tenant compte de divers aspects du mode de vie et de l'environnement. **(Fig7)**.



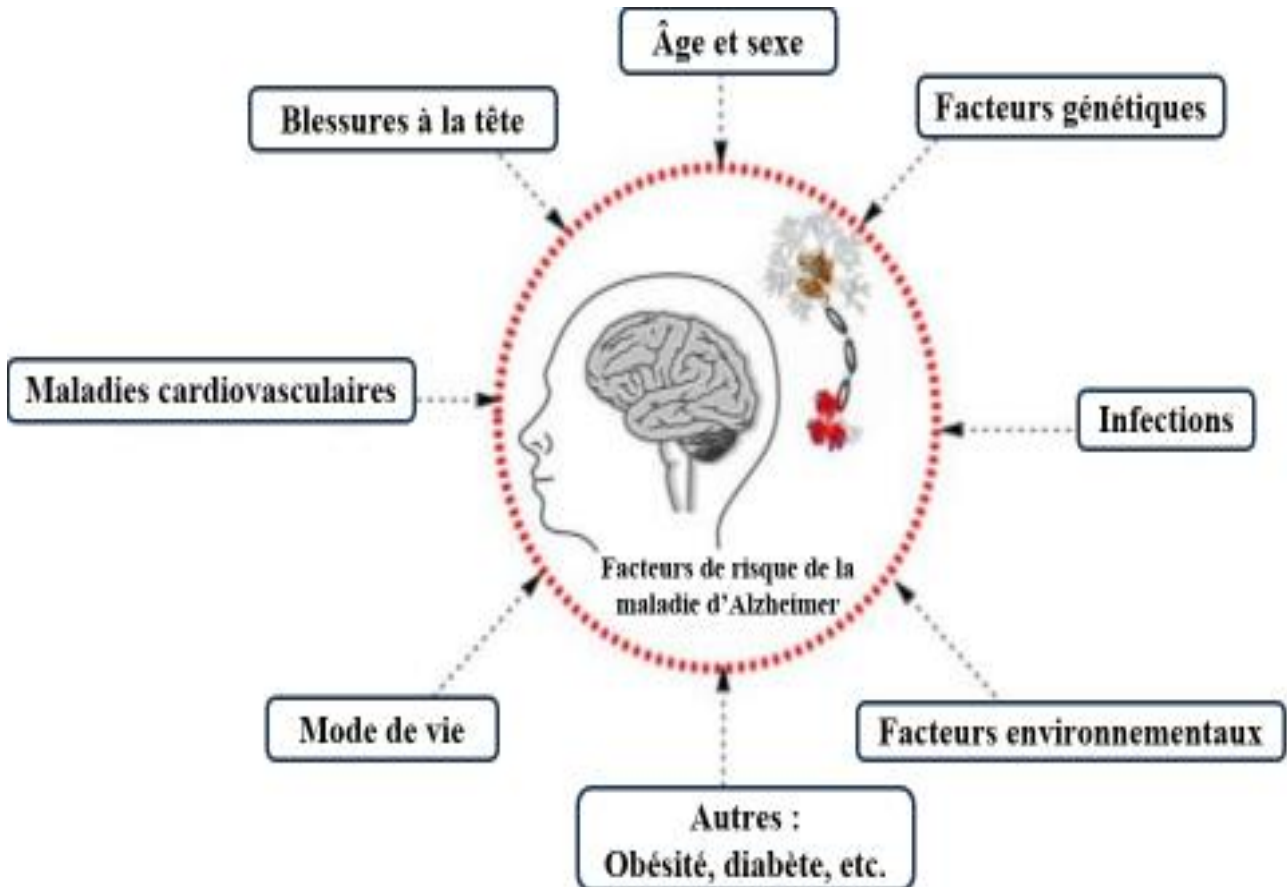


Figure 7 : Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer
(Breijyeh Z & Karaman R.,2020).

I.5.1. Vieillesse

Le vieillissement est effectivement reconnu comme le principal facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer (MA). Des études indiquent que l'incidence de la MA double tous les cinq ans après l'âge de 65 ans (Georges J et al.,2020). Ce processus de vieillissement est complexe et irréversible, touchant de nombreux organes et systèmes cellulaires. Dans le cerveau, le vieillissement se manifeste par une réduction du volume et du poids cérébral, ainsi que par une perte de synapses. Ce phénomène s'accompagne souvent d'une hypertrophie des ventricules cérébraux dans des régions spécifiques. Ces changements sont fréquemment associés à des dépôts de plaques séniles (SP) et de filaments neurofibrillaires (NFT), qui constituent des caractéristiques pathologiques majeures de la maladie d'Alzheimer (Breijyeh Z & Karaman R.,2020). Ensemble, ces modifications structurelles et fonctionnelles du cerveau contribuent à la détérioration cognitive observée chez les personnes âgées, en particulier chez celles atteintes de la maladie d'Alzheimer.





I.5.2. Génétique

Des facteurs génétiques ont été identifiés comme ayant un rôle majeur dans le développement de la maladie d'Alzheimer (MA). Environ 70 % des cas de MA sont liés à des composantes génétiques. La majorité des cas de maladie d'Alzheimer d'origine familiale (MAEO) sont hérités selon un modèle autosomique dominant.

Des mutations dans des gènes dominants tels que la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), la préséniline-1 (PSEN-1), et la préséniline-2 (PSEN-2) sont fortement associées à la maladie. De plus, l'apolipoprotéine E (ApoE) joue également un rôle crucial, notamment dans la forme sporadique de la maladie. L'allèle $\epsilon 4$ d'ApoE est particulièrement associé à un risque accru de développer la MA (Van Cauwenberghe.,2016 ; Khanahmadi M.,2015).

Ces découvertes soulignent l'importance de la génétique dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer, ouvrant ainsi la voie à des recherches ciblées sur les mécanismes moléculaires sous-jacents et les potentielles interventions thérapeutiques.

I.5.3. Facteurs environnementaux

Les facteurs de risque environnementaux jouent un rôle significatif dans le développement de la maladie d'Alzheimer (MA). Parmi ces facteurs, on trouve la pollution de l'air, l'alimentation, l'exposition à des métaux, et les infections, qui peuvent tous contribuer à induire un stress oxydatif et une inflammation dans le cerveau. Ce stress oxydatif et cette inflammation sont des processus pathologiques qui augmentent le risque de développer la maladie (Breijyeh Z & Karaman R.,2020).

I.5.4.Facteurs médicaux

Plusieurs facteurs de risque sont associés au développement de la maladie d'Alzheimer, et il est important de noter que les personnes âgées atteintes de cette maladie souffrent souvent de comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires (MCV), l'obésité, le diabète, et d'autres affections. Toutes ces conditions sont liées à un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer (Santos C., 2017). L'interaction entre ces maladies et la maladie d'Alzheimer peut aggraver les symptômes cognitifs et influencer la progression de la maladie. Par conséquent, la gestion des facteurs de risque associés à ces comorbidités pourrait être cruciale pour prévenir ou retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer chez les individus à risque

I.5.5. Sexe

Il existe des différences significatives en fonction du sexe concernant la maladie d'Alzheimer, avec les femmes étant plus à risque et progressant généralement plus rapidement que les hommes. Ces vulnérabilités distinctes pourraient être attribuées à des facteurs génétiques et hormonaux.

Les femmes, en raison de leurs différences biologiques, notamment les variations hormonales liées





à la ménopause, peuvent être plus susceptibles de développer des pathologies neurodégénératives. De plus, des études ont montré que certains gènes impliqués dans la maladie d'Alzheimer peuvent avoir des effets différents selon le sexe, ce qui renforce les disparités observées dans la progression et la gravité de la maladie (Li R et al.,2014) (Fig 8)

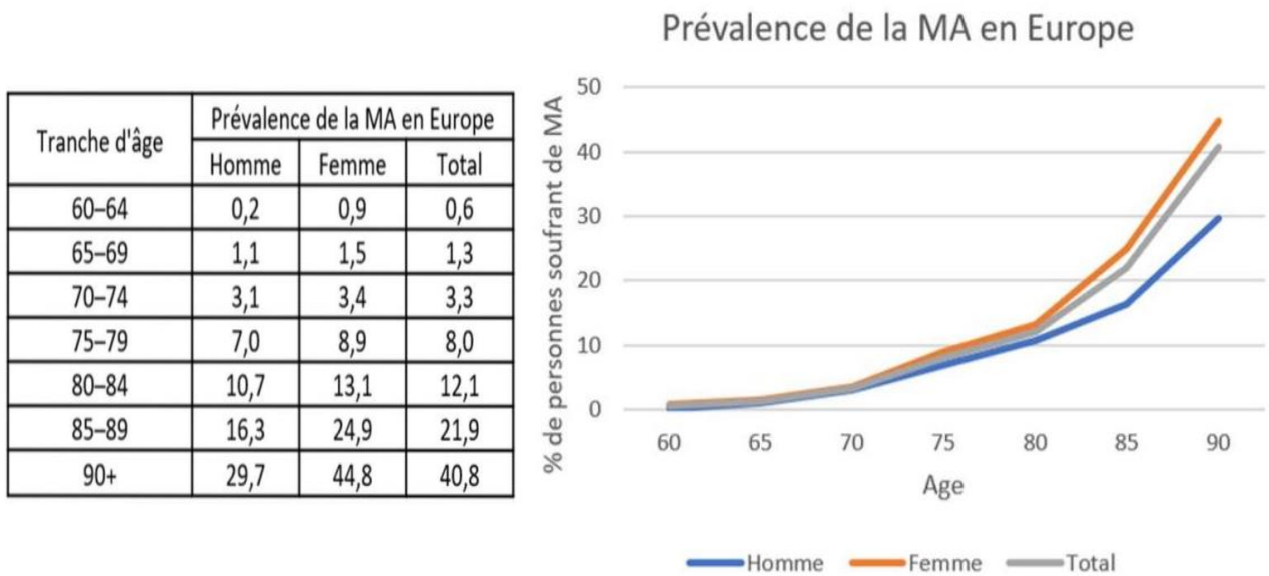


Figure 8 : Prévalence de la maladie d'Alzheimer en Europe en fonction de l'âge et du sexe. La prévalence de la MA augmente fortement avec l'âge, et les femmes sont plus à risque que les hommes de développer la pathologie (Georges J et al .,2020).

I.6. Les formes de la MA

I.6.1. La forme familiale (MAJ)

Dans moins de 1 % des cas, la maladie d'Alzheimer se manifeste sous une forme héréditaire dominante. Cette forme est le résultat de mutations génétiques autosomales à pénétrance complète dans les gènes codant pour la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) et les présénilines 1 (PSEN1) ou 2 (PSEN2). Ces protéines sont des sous-unités de la γ -sécrétase, une enzyme impliquée dans le clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (Rujeedawa et al., 2021).

I.6.2. La forme sporadique (Mas)

L'étiologie de la forme majoritaire de la maladie d'Alzheimer, qui représente plus de 99 % des cas, demeure encore inconnue. Cette forme est qualifiée de sporadique et se déclenche principalement après l'âge de 65 ans (Rujeedawa et al.,2021).





Tableau 1 : Tableau comparatif des différentes formes de la MA.
(Adapté de Rujeedawa et al.,2021).

	MAs	MAf			
Caractéristiques cliniques					
Moyenne d'âge d'apparition des symptômes cliniques	80.2±6	PSEN1	PSEN2	APP	dAPP
		43.3±8.6	58.1± 9.5	47.6 ±7.1	51.5 ±5.3
Moyenne d'âge de décès	86.1±7.04	50.5±9.7	71.8 ±10.6	58 ±8.4	60.4 ±6.2
Angiopathie cérébrale amyloïde	Faible	Forte (Prévalence plus importante lors de la duplication du gène APP)			
Phénotypes amnésiques	Altération précoce de la mémoire épisodique précoce Altération précoce des capacités visu perceptives Déficit de l'Attention Détérioration du langage	Perte de la mémoire épisodique précoce Perte précoce des capacités visu perceptives Déficit de l'Attention Détérioration du langage (mutation dépendant)			
Phénotypes non-amnésiques (Ex : changement comportementaux, altération exécutive etc.)	Moins commun	Plus commun			
Symptômes neurologiques (Ex : Epilepsie)	Moins commun	Plus commun			
Neuropathologie et Neuroimagerie					
Altération de la connectivité « mode par défaut »	Présent	Présent			
Changements biochimiques	Similaire en magnitude et direction	Similaire en magnitude et direction			
Distribution des dépôts d'Aβ	Similaire	Similaire			
Hypométabolisme	Similaire	Similaire			
Atrophie	Similaire	Similaire (mais accéléré)			
Distribution de tau	Similaire	Similaire			

I.7.Symptomatologie de la MA

I.7.1.Symptômes mnésiques

Les principaux symptômes de la maladie d'Alzheimer (MA) incluent une perte de mémoire, en particulier de la mémoire à court terme (Atri A.,2019). Les individus atteints auront tendance à oublier des dates et des rendez-vous importants, à poser des questions répétitives dans un court laps





de temps, et à recourir de plus en plus à des aide-mémoires pour des tâches qu'ils étaient auparavant capables d'effectuer seuls (**Hamdy et al.,2018**).

I.7.2. Symptômes non-mnésiques

La maladie d'Alzheimer (MA) peut également se manifester par des symptômes non-mnésiques, incluant des dysfonctionnements visuo-spatiaux, linguistiques et exécutifs (**Jellinger KA.,2022**).

Les difficultés visuo-spatiales se traduisent par des problèmes de lecture et des difficultés à reconnaître des objets familiers. En ce qui concerne le langage, on peut observer une aphasie non fluente, caractérisée par des pauses importantes pour trouver les mots, des difficultés à nommer des objets, ainsi qu'à participer ou suivre une conversation. De plus, la présentation dysexécutive de la MA est de plus en plus reconnue, notamment chez les jeunes patients (**Polsinelli Al et al.,2022**).

I.7.3. Symptômes neuropsychiatriques

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA), on observe également des symptômes neuropsychiatriques et des changements comportementaux. Dans les cas de démence légère, des manifestations telles que la dépression, l'anxiété et le retrait social sont souvent les plus évidentes (**Ismail et al.,2016**). À des stades plus avancés de la maladie, on peut observer des symptômes plus graves, tels que des délires, des hallucinations, un manque de contrôle émotionnel, et des comportements physiquement agressifs (**Onofrio G et al.,2012**).

I.8. Les stades de la maladie d'Alzheimer

I.8.1. Stade préclinique ou présymptomatique

Ce stade précoce de la maladie d'Alzheimer peut durer plusieurs années et se caractérise par une perte de mémoire légère ainsi que par des changements pathologiques précoces dans le cortex et l'hippocampe. Cependant, il n'y a pas d'altération fonctionnelle des activités quotidiennes, et les signes et symptômes cliniques de la maladie ne sont pas encore présents (**Dubois B et al.,2016 ; Kumar A et al.,2020**). Cette phase, souvent désignée comme le stade préclinique de la maladie, souligne l'importance d'une détection précoce et d'un suivi régulier, car des interventions peuvent potentiellement ralentir la progression de la maladie et améliorer la qualité de vie des individus à risque.

I.8.2. Stade léger ou précoce de la MA

À ce stade de la maladie d'Alzheimer, plusieurs symptômes commencent à apparaître chez les patients. Ceux-ci incluent des troubles dans la vie quotidienne, tels qu'une perte de concentration et de mémoire, une désorientation dans le temps et l'espace, ainsi qu'un changement d'humeur. On observe également un développement fréquent de la dépression

(**Kumar A et al.,2020 ; Wattmo C et al.,2016**). Ces symptômes peuvent avoir un impact significatif





sur la qualité de vie des patients et nécessitent souvent un soutien accru de la part des proches et des professionnels de la santé pour aider à gérer ces défis au quotidien. Une prise en charge appropriée à ce stade peut également contribuer à améliorer le bien-être émotionnel et fonctionnel des individus

I.8.3. Stade modéré de la MA

À ce stade avancé de la maladie d'Alzheimer, la maladie s'étend aux zones du cortex cérébral. Cela entraîne une perte de mémoire accrue, avec des difficultés à reconnaître la famille et les amis. Les patients peuvent également éprouver une perte de contrôle des impulsions, ainsi que des difficultés à lire, à écrire et à parler (Kumar A et al.,2020). Ces symptômes affectent considérablement la communication et les interactions sociales, rendant les activités quotidiennes de plus en plus difficiles. Un soutien adapté et des interventions ciblées sont essentiels pour aider les patients et leurs familles à naviguer dans ces défis.

I.8.4. La MA sévère ou stade tardif

À ce stade terminal de la maladie d'Alzheimer, la maladie se propage à l'ensemble du cortex cérébral, entraînant une accumulation sévère de plaques neuritiques et d'enchevêtrements neurofibrillaires. Cela conduit à une déficience fonctionnelle et cognitive progressive, où les patients ne peuvent plus reconnaître leur famille. Ils peuvent également devenir grabataires, éprouvant des difficultés de déglutition et de miction, ce qui complique encore leur état de santé. Ces complications peuvent finalement conduire au décès du patient (Apostolova L.G et al.,2016). Ce stade souligne l'importance d'une prise en charge palliatif et d'un soutien pour les patients et leurs familles, afin de gérer la douleur et d'améliorer la qualité de vie dans les derniers moments.

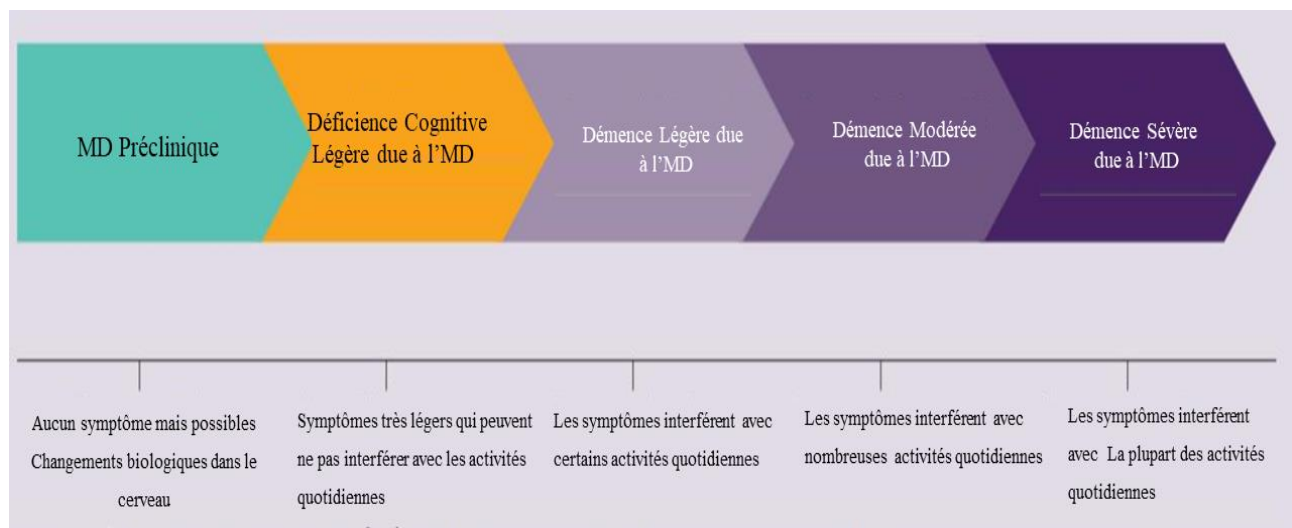


Figure 9 : Continuum de la maladie d'Alzheimer (Alzheimer's Association., 2024).





I.9. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

I.9.1. Les tests d'orientation clinique

Des outils d'évaluation clinique rapides, faciles à utiliser et validés par la communauté scientifique sont essentiels pour identifier les troubles cognitifs, fonctionnels et psycho-comportementaux (**Hampel H et al., 2022**). Parmi ces outils, le Mini-Mental State Examination (MMSE) et le Montreal Cognitive Assessment (MOCA) sont couramment utilisés pour évaluer les fonctions cognitives d'un individu.

D'autres tests, tels que l'Instrumental Activities of Daily Living (ADL) et le Functional Activities Questionnaire (FAQ), permettent d'évaluer les capacités fonctionnelles dans les activités quotidiennes. Le Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) est également utilisé pour repérer d'éventuels troubles psycho-comportementaux.

Cependant, il est important de noter que l'utilisation de ces outils peut être influencée par divers facteurs linguistiques, culturels, éducatifs et démographiques, ce qui peut compliquer leur interprétation et fausser les résultats (**Wright A et al., 2022**). Cela souligne la nécessité d'une approche personnalisée lors de l'évaluation et de l'interprétation des résultats, afin d'assurer une prise en charge adéquate des patients.

I.9.2. Imagerie

Lors d'une maladie d'Alzheimer débutante, la dégradation des fonctions cognitives évolue parallèlement à la formation de dégénérescences neurofibrillaires (DNFs) et à des lésions macroscopiques. Ces lésions peuvent être visualisées grâce à des techniques d'imagerie telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie à émission de positrons (PET-SCAN). Ces outils d'imagerie sont précieux pour aider le neurologue à déterminer l'éthiologie des troubles et des déficits cognitifs légers (MCI) chez le patient.

(**Fouquet et al., 2008 ; Vrillon & Paquet., 2022**) (Fig 10).



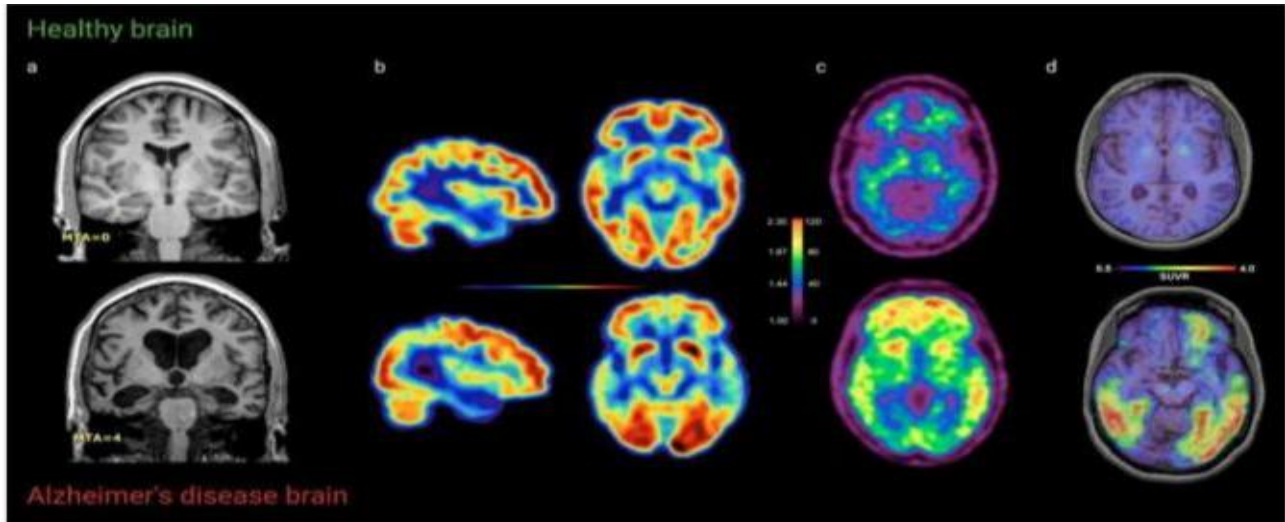


Figure 10 : Imageries cérébrales comparative entre un patient sain et un patient atteint de maladie d'Alzheimer. Le diagnostic de la MA repose sur différentes techniques d'imagerie telles que (a) l'IRM structurale, (b) la TEP-FDG, (c) la TEP-amyloïde, et (d) la TEP-Tau (Van Oostveen WM.,2021).

I.9.3. Biomarqueurs :

Il est également possible de détecter chez le patient cible une série de biomarqueurs présents dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Ce LCR, obtenu par ponction lombaire, sera analysé à l'aide d'une technique d'immuno-analyse, la méthode Elisa sandwich. L'objectif est de rechercher la présence de la protéine TAU totale, de TAU phosphorylée et du peptide β -amyloïde, afin de confirmer la présence de la maladie d'Alzheimer. Cette procédure est généralement effectuée chez les patients plus jeunes (Quadrio et al.,2021).

I.9.3.1 Les biomarqueurs du LCR :

Les biomarqueurs des fluides impliquent l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) obtenue par ponction lombaire pour identifier des biomarqueurs spécifiques à la maladie d'Alzheimer (MA), tels que l'A β 42 et la protéine tau hyperphosphorylée (Kurihara et al.,2024). Ces biomarqueurs peuvent être détectés avant l'apparition des symptômes cliniques et aider à confirmer la maladie. La technique peut être utilisée en complément ou en alternative au PET scan. La MA se caractérise par une diminution de l'A β 42 dans le LCR, associée à une agrégation d'amyloïde β dans le cerveau, ainsi qu'une diminution des protéines tau et une augmentation des tau hyperphosphorylées (Horie et al.,2021).





I.9.3.2. Les biomarqueurs plasmatiques :

De nombreuses recherches visent à développer des biomarqueurs sanguins pour la maladie d'Alzheimer (MA). Les mesures des niveaux d'A β 1-40 et d'A β 1-42 dans le plasma montrent une corrélation significative avec ceux dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ainsi qu'avec la TEP amyloïde (**Janelidze S et al.,2021**). Par exemple, un test plasmatique basé sur la spectrométrie de masse pour l'A β 1-40/A β 1-42 a atteint une précision de 0,81 pour prédire la charge amyloïde dans le cerveau et a récemment obtenu la certification Clinical Laboratory Improvement Amendments (**West T et al.,2021**). En plus de l'A β , les protéines tau phosphorylées, notamment p-Tau181, p-Tau217 et p-Tau231, se révèlent être des biomarqueurs précis, spécifiques et accessibles pour le diagnostic de la MA (**Janelidze S et al.,2020**).

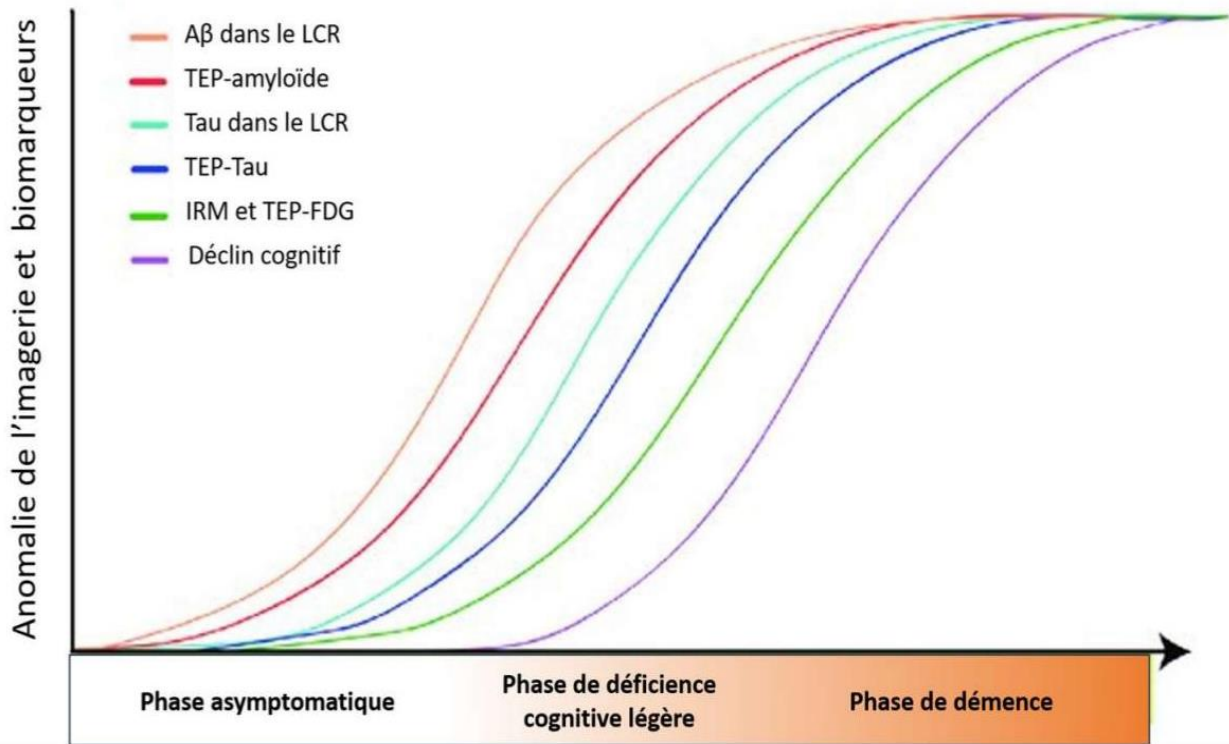


Figure 11 : Evolution de l'imagerie et des biomarqueurs dans la progression de la maladie d'Alzheimer (**Guo Y et al.,2021**).





La maladie d'Alzheimer ne dispose d'aucun traitement curatif, mais uniquement de traitements visant à soulager les symptômes. Parmi ceux-ci, quatre principaux ont reçu la validation de l'OMS et sont référencés par le Centre belge d'information pharmacothérapeutique : le donépézil, la galantamine, la rivastigmine et la mémantine (CBIP.,2023).

Le premier inhibiteur du cholinestérase, le donépézil, a été développé en 1993, suivi par la rivastigmine et la galantamine, respectivement lancées en 2000 et 2001. En 2003, la mémantine, un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), a été introduite et est encore utilisée aujourd'hui (Yeshin K et al.,2025)

Les inhibiteurs synthétiques de la cholinestérase, tels que le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, sont fréquemment utilisés, mais présentent des effets secondaires notables, ce qui a suscité un intérêt croissant pour des alternatives naturelles (Maryam N et al.,2025). L'apithérapie, une approche relevant de la médecine complémentaire et alternative, soutient que de nombreux problèmes de santé peuvent être traités grâce à des produits apicoles, notamment le miel, le pollen récolté par les abeilles et la propolis (Carsten M.,2020). Par ailleurs, les plantes médicinales, riches en composés bioactifs tels que les flavonoïdes et les alcaloïdes, ont démontré leur potentiel en tant qu'inhibiteurs du cholinestérase, tout en offrant des bienfaits supplémentaires grâce à leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (Maryam N et al.,2025).

I.10.Traitement symptomatique de la MA

I.10.1. Inhibiteurs du cholinestérase

La maladie d'Alzheimer se distingue principalement par un déficit en acétylcholine, un neurotransmetteur essentiel dont les niveaux diminuent dans le néocortex dès les premiers stades de la maladie. Ce cortex est innervé par des neurones cholinergiques situés dans le cerveau antérieur basal. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les enzymes responsables de la production d'acétylcholine (choline acétyltransférase) ou de sa dégradation (cholinestérase) sont diminuées. Il est possible d'inhiber pharmacologiquement l'activité stéarique restante. Ainsi, les inhibiteurs de l'estérase se présentent comme des médicaments prometteurs, car ils retardent la dégradation de l'acétylcholine dans le cerveau, augmentant ainsi la concentration de ce neurotransmetteur au niveau des synapses (Klimaschewski Lars P., 2022).

Les inhibiteurs de cholinestérase agissent en bloquant l'activité du cholinestérase au niveau des synapses, ce qui augmente la disponibilité de l'acétylcholine en empêchant sa dégradation. Cela favorise ainsi une communication plus efficace entre les neurones (Yu & Wu.,2021).





I.10.1.1. Donépézil (DPZ)

Le donépézil, un dérivé de l'indanone benzylpiperidine, est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE) de deuxième génération, reconnu comme le principal médicament pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Il se lie de manière réversible à l'acétylcholinestérase, inhibant ainsi l'hydrolyse de l'acétylcholine et entraînant une augmentation de sa concentration au niveau des synapses. Ce médicament est généralement bien toléré. Il est important de souligner que le donépézil est utilisé pour atténuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer, notamment pour améliorer la cognition et le comportement, sans toutefois modifier l'évolution de la maladie.

(Cacabelos R.,2007 ; Kumar A.,2020).

I.10.1.2. Rivastigmine

La rivastigmine est qualifiée d'inhibiteur pseudo-irréversible en raison de la durée prolongée de ses effets, qui excède le temps durant lequel elle peut être détectée dans le plasma. Il s'agit d'un dérivé du carbamate dont la formule moléculaire est CHN_2O . Après son absorption, elle agit de manière similaire à l'acétylcholine (ACh) en se liant aux sites anionique et estératique de l'AChE. Contrairement à l'acétylcholine, qui se dissocie presque immédiatement après hydrolyse, la rivastigmine est hydrolysée de manière à carbamyliser le site estératique de l'AChE pendant une période prolongée, inhibant ainsi l'enzyme (Nguyen K et al.,2021).

I.10.1.3. Galantamine

Bien que le mécanisme d'action de la galantamine ne soit pas entièrement compris, elle est supposée améliorer la fonction cholinergique en augmentant la disponibilité de l'acétylcholine dans la fente synaptique grâce à une inhibition sélective du cholinestérase. Cela pourrait rendre la galantamine moins efficace à mesure que le nombre de neurones cholinergiques intacts diminue avec la progression de la maladie. De plus, la galantamine agit comme un potentialisateur allostérique des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, facilitant ainsi la libération d'acétylcholine par les neurones présynaptiques, ce qui souligne l'importance de son double mode d'action (Urvashi K et al.,2024).

I.10.2. Antagonistes du N-méthyl D-aspartate (NMDA)

I.10.2.1. Memantine

La mémantine est essentielle pour prévenir la libération excessive de glutamate dans le cerveau, réduisant ainsi l'excitotoxicité qui peut entraîner la dégénérescence des dendrites et la mort cellulaire (Yu & Wu.,2021). Ce médicament est prescrit pour les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer. Une stimulation continue par le glutamate et les peptides amyloïdes diminue le potentiel membranaire, empêchant le blocage des récepteurs NMDA par les ions magnésium et augmentant le flux d'ions calcium. En tant qu'antagoniste voltage-dépendant des récepteurs NMDA, la mémantine





bloque ces récepteurs lors d'une stimulation modérée, tout en permettant la transmission du signal lors de concentrations élevées de glutamate transitoires (Parsons et al.,2013).

I.11. Les effets indésirables

Les inhibiteurs des cholinestérasas augmentent les niveaux d'acétylcholine, ce qui peut entraîner une surstimulation des effets parasympathiques, se manifestant par des symptômes tels que bradycardie, diarrhée, hypotension, hypermobilité et hypersécrétion. La crise cholinergique, bien que rare, est une condition grave, caractérisée par une salivation excessive, des larmoiements, des mictions fréquentes, une diaphorèse, des troubles gastro-intestinaux et des vomissements. Parmi les effets temporaires, on observe des maux de tête, de l'insomnie, des étourdissements et une sensation de faiblesse. Des effets secondaires rares peuvent inclure des complications cutanées, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Pisa, ainsi que des convulsions et de la rhabdomyolyse.

(Sridhar G R.,2022 ; Ruangritchankul et al.,2021).

Les effets secondaires du mémantine comprennent divers troubles psychologiques, des troubles neurologiques variés, ainsi que des troubles systémiques et des réactions locales différentes. Des effets secondaires inattendus liés aux yeux ont également été signalés, tels que la thrombose de la veine oculaire et la modification de la couleur de la sclère, pouvant aggraver les cas de glaucome (Zhang et al.,2024).

I.12.Quelques plantes médicinales pourvues de propriétés neuroprotectrices

Les composés naturels d'origine végétale se sont affirmés comme une ressource majeure pour le développement de médicaments cliniques (Akanksha Esmeeta et al.,2022). Grâce au métabolisme secondaire, les plantes médicinales produisent une diversité inépuisable de composés primaires et secondaires (Najmi.A et al.,2022). Ces composés chimiques sont utilisés dans l'élaboration de médicaments en raison de leurs effets moins nocifs par rapport à ceux des médicaments synthétiques (Halder et al.,2024). Divers composés phytochimiques, tels que les alcaloïdes, les flavonoïdes, les lignanes, les tanins, les triterpènes, les polyphénols et les stérols, manifestent chacun une variété d'activités pharmacologiques. Parmi celles-ci, on trouve des effets anticholinestérasiques, anti-inflammatoires, anti-amyloïdogènes, antioxydants et hypolipidémiques (Tarikul Islam et al., 2024).

I.12.1.Passiflora edulis

Passiflora edulis Sims, également appelé fruit de la passion, grenadille violette ou fruit à œufs, appartient à la famille des Passifloracées, est originaire d'Amérique tropicale

(Yi-Yan Sie et al.,2023). Des études ont montré que la passion pourrait posséder des propriétés thérapeutiques contre la maladie d'Alzheimer (MA) par divers mécanismes. La chryisine, un flavonoïde majeur et dominant dans la passiflore, est reconnue pour ses propriétés neuroprotectrices,





sa capacité à atténuer les problèmes neurologiques et psychologiques ainsi qu'à renforcer la mémoire (Mohammed.A.D et al.,2025). Une étude in silico a prouvé que la fraction d'acétone riche en les graines du *Passiflora edulis* Sims présente une activité inhibitrice contre l'acétylcholinestérase (Mostefa N ; Djebli N et al.,2023) (Fig 12).



Figure 12 : *Passiflora edulis* (Juan Juan Zhang 2023)

I.12.2 .*Pistacia vera*

Le genre *Pistacia*, appartenant à la famille des Anacardiaceae, possède des propriétés neuroprotectrices validées scientifiquement, notamment une activité antioxydante et une inhibition de l'A β et de l'acétylcholinestérase (AChE) (Moeini et al.,2019). L'extrait de *Pistacia vera* a montré une capacité à atténuer les dysfonctionnements moteurs et cognitifs causés par le cisplatine et la vincristine, grâce à sa richesse en flavonoïdes et composés phénoliques (Ogbodo Onyebuchi et al.,2022). De plus, l'huile de pistachier favorise la mémoire in vivo (Tavakoli et al.,2019), tandis que différents extraits de pistaches améliorent la mémoire et l'apprentissage, inhibent l'AChE, et présentent une activité antioxydante dans un modèle animal de maladie d'Alzheimer. (Abdi Gorabi et Mohammad zadeh,H. Rostampour., 2020) (Fig13).



Figure 13: *pistacia Vera* (Ogbodo Onyebuchi John 2021)





I.12.3. Curcuma longa

La Curcuma longa fait partie de la famille des Zingiberaceae. On l'utilise dans la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer grâce à ses propriétés anti-amyloïdogènes, antioxydantes et anti-inflammatoires. Des recherches menées sur des rats de laboratoire mettent en évidence la capacité des extraits de Curcuma longa à inhiber création de fibrilles et l'agrégation d'A β . Les résultats de l'expérience ont aussi mis en évidence une diminution du stress oxydatif et un progrès des capacités cognitives. (Douichene et Djebli et al.,2012) (Ogbodo.O.J. 2021) (Fig 14).



Figure 14: Curcuma longa (Ogbodo Onyebuchi John 2021)

I.13. Quelques produits de la ruche pourvue de propriétés neuroprotectrices

L'apithérapie est une approche thérapeutique alternative qui utilise des produits de la ruche, tels que le miel, la propolis, le pollen, la gelée royale et le venin d'abeille (apitoxine), pour prévenir et traiter diverses affections (Olas et al.,2022). Elle est particulièrement reconnue pour ses propriétés neuroprotectrices dans le contexte des maladies neurodégénératives (HZB Çağlayan et al., 2018).

I.13.1. Propolis :

La propolis est un matériau résineux complexe qui constitue une cible thérapeutique prometteuse pour la maladie d'Alzheimer (MA) et d'autres affections neurodégénératives (Moriguchi et al.,2022). Les kinases dépendantes du Ca²⁺/calmoduline (CaMK), présentes en abondance dans les neurones ainsi que dans les cellules gliales telles que les astrocytes et la microglie dans le cerveau des mammifères, jouent un rôle essentiel dans divers processus corticaux, notamment la cognition, l'attention et la mémoire (Moini et Piran.,2020).

La propolis a significativement augmenté la concentration intracellulaire de Ca²⁺ et favorisé l'autophosphorylation de la protéine kinase II dépendante du calcium/calmoduline (CaMKII) dans les cellules N2A (Ryo Inagaki et al.,2024).





De plus, des études in vivo sur la propolis indienne ont montré que cette substance pourrait représenter une thérapie potentielle pour la maladie d'Alzheimer, en inhibant l'acétylcholinestérase (AChE) et en renforçant les niveaux de monoamines cérébrales.(Putri Hawa et al.,2022)(Djebli N et al.,2024). (Fig 15).



Figure 15 : Propolis (El-Seedi Hesham et al 2021)

I.13.2.Miel :

L'emploi du miel dans le traitement des affections neurodégénératives gagne en popularité, étant donné que le miel est consommé depuis des temps immémoriaux comme supplément nutritionnel (Fadzil et al.,2023). L'emploi des composés phénoliques contenus dans le miel pour soigner la maladie d'Alzheimer, Ils jouent, entre autres, un rôle dans la neurodégénérescence liée à amyloïde et à l'ischémie dans le cadre de la protéinopathie. Les polyphénols présents dans le miel ont aussi la capacité de prévenir différentes pathologies neurodégénératives en sauvegardant les neurones contre Les dommages oxydatifs, en favorisant la performance neuronale et la régénération, ainsi qu'en protégeant les neurones contre les atteintes neuronales et la neurotoxicité induite par des anticorps. (Wilczyńska et al., 2024)(Djebli N et al.,2024)(Fig 16).



Figure 16: le miel (Cristiano Soleo Funari et al 2019)



Chapitre II

Gelée Royale



II.1.Généralité

La gelée royale, souvent désignée sous les appellations de « lait d'abeille » ou « élixir de jeunesse », est l'un des produits apicoles les plus prisés. Sa renommée repose sur sa richesse nutritionnelle exceptionnelle et ses nombreux bienfaits pour la santé, reconnus depuis longtemps

(Ahmed Arfa *et al.*,2021). L'apiculture possède une histoire aussi ancienne que celle de la civilisation humaine. Les premières références connues à cette pratique remontent à environ 2400 avant J.-C. (Bovinder Chand.,2021). Les produits apicoles ont démontré leurs bienfaits en matière de santé, de nutrition et de médecine, comme en témoignent les archives officielles des apiculteurs. Aristote (384-322 avant J.-C.) a également documenté l'utilisation de ces produits par les anciens Égyptiens, les Grecs et les Chinois (Hesham R. El-Seedi *et al.*,2020). L'apithérapie a été étudiée de manière empirique dans l'Antiquité, tant en Chine qu'en Égypte, et les Grecs et les Romains ont utilisé les produits de l'apiculture à des fins thérapeutiques (Wilson Antonio *et al.*,2022).

Le terme apithérapie trouve son origine dans le mot latin « Apis », signifiant abeille. Cette pratique repose sur l'utilisation des produits apicoles, tels que le miel, le pollen, la cire, la gelée royale, la propolis et le venin d'abeille, dans le but de traiter et de prévenir diverses maladies

(Samia *et al.*,2024). L'apithérapie a été adoptée dans de nombreux pays en tant que thérapie complémentaire (Wilson Antonio *et al.*,2022), et doit son impact médical considérable à la riche variété de composés bioactifs qu'elle renferme (Vaida Adaškevičiūtė *et al.*,2019). Ces composés incluent des protéines, des peptides, des minéraux, des flavonoïdes, des terpènes, des acides gras et des composés phénoliques (Ruxandra Jalbă.,2024). De ce fait, les produits apicoles présentent une multitude de propriétés biologiques, telles que des actions antimicrobiennes, anti-inflammatoires, anticancéreuses, antioxydantes et neuroprotectrices (El-Seedi, H. R.,2022).

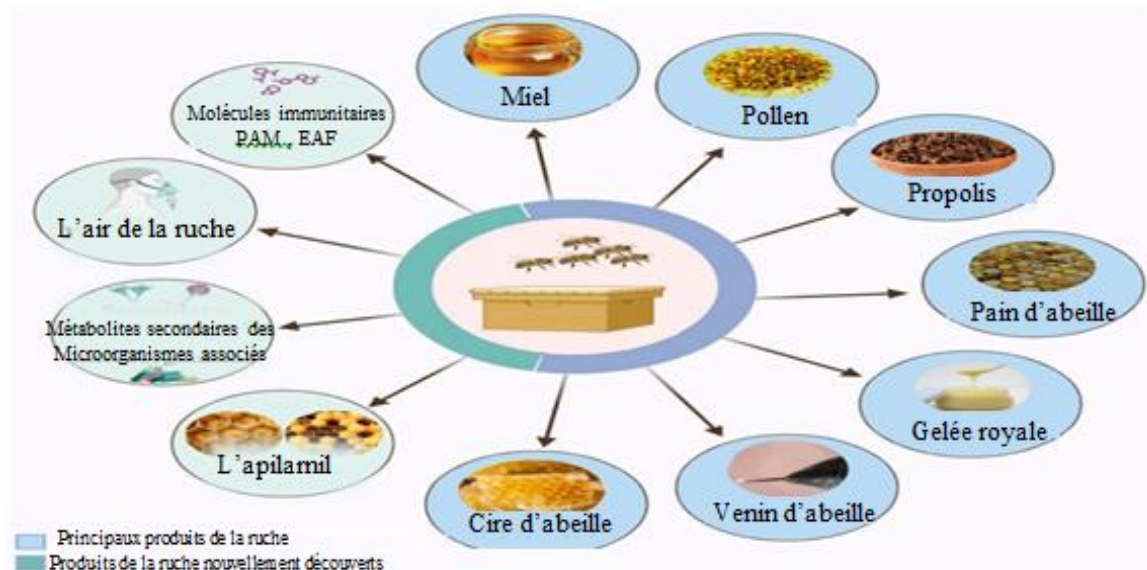


Figure 17 : produits de la ruche (samia *et al.*,2024)





Tableau.2 : Résume la composition, les composés bioactifs et les bienfaits pour la santé associés à divers produits de la ruche, offrant un aperçu concis de leurs propriétés médicinales

(Rajesh kumar et *al.*,2024)

Produit de l'abeille	Composition	Composés bioactifs	Avantages pour la santé
Chéri	Glucides (glucose, fructose), di- et oligosaccharides, acides organiques, enzymes, vitamines, acides aminés, peptides	Polyphénols, flavonoïdes	Anti-inflammatoire, antioxydant, prévention potentielle de maladies comme le cancer, le diabète, l'obésité
Propolis	Résine, cire, huiles essentielles, pollen, esters, diterpènes, lignanes, alcools, vitamines, flavonoïdes, acides aminés, acides gras, minéraux	Ester phénéthylique d'acide caféique (CAPE), flavonoïdes, acides phénoliques	Effets neuroprotecteurs, propriétés antioxydantes et anticancéreuses
Pollen d'abeille/Pain d'abeille	Glucides, protéines, vitamines, acides aminés, lipides, acides gras	Composés phénoliques	Activités de promotion de la santé, antimicrobiennes, anti-inflammatoires
Venin d'abeille	Glucides, lipides, protéines, enzymes (hyaluronidase, phospholipase A2), peptides (mélitine, apamine, MCD), phéromones, minéraux	Phospholipase A2, hyaluronidase, peptides	Propriétés anti-inflammatoires, de modulation du système immunitaire, neuroprotectrices et anticancéreuses potentielles
Gelée royale	Sucres, lipides, protéines, acides aminés, vitamines, minéraux	Royalactine, acide hydroxydécénoïque (10-HDA), protéines	Maintien potentiel de la santé, applications pharmaceutiques

II.2.Définition de la gelée royale

La gelée royale (GR) est une sécrétion bioactive produite par les abeilles nourrices de l'espèce *Apis mellifera* (les abeilles âgées de 5 à 14 jours) à partir de leurs glandes hypopharyngées et mandibulaires (Hongfei Li et *al.*, 2025).





Elle constitue l'alimentation réservée à toutes les larves d'abeilles mellifères durant les trois premiers jours suivant leur éclosion (**Jianning Guo.,2021**). Après trois jours, les larves commencent à manger de la gelée d'ouvrières, principalement composée de miel et de pollen. Les larves de reine des abeilles continuent de manger du GR (**Fratini, F et al al 2016**).

La gelée royale joue un rôle crucial dans l'alimentation des larves d'abeilles domestiques, influençant de manière significative leur différenciation en castes (**Alexandra M. Machado., 2020**).

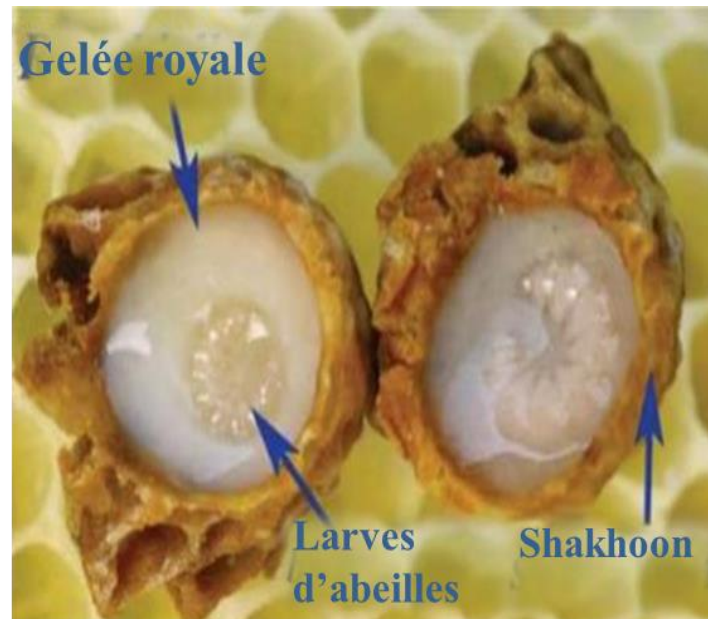


Figure 18: cellules royales ouvertes (**Khazaei M et al.,2017**)

II.3.La source de la gelée royale

La glande hypopharyngée (GHP) et la glande mandibulaire, toutes deux situées dans la tête des abeilles domestiques (*Apis mellifera*), jouent un rôle essentiel dans la production de gelée royale (**Peng, ZW. Hung.,2024 ; Ahmad et al.,2020**). La GHP est constituée de nombreuses petites unités glandulaires interconnectées, appelées acini. Ces acini abritent des cellules responsables de la synthèse et de la sécrétion de la gelée royale. Celle-ci est ensuite transportée par la lumière glandulaire et le canal collecteur jusqu'aux pièces buccales des abeilles (**Klose et al.,2017**).

Les glandes mandibulaires, localisées à la base de chaque mandibule des abeilles domestiques (*Apis mellifera*), sont cruciales pour la production de gelée royale. Elles sont responsables de la synthèse et de l'excrétion de divers composés lipidiques qui participent à la formulation de cette substance nutritive. Parmi ces composés, l'acide gras 10-HDA (acide décanoïque 10-hydroxy) se distingue comme l'un des principaux constituants.





La production de gelée royale commence avec la sécrétion de ces lipides par les cellules des glandes mandibulaires, qui sont ensuite mélangés avec d'autres sécrétions provenant de la glande hypopharyngée. Ce mélange riche en nutriments est essentiel à la nutrition des larves et joue un rôle central dans la différenciation des abeilles en castes, notamment en favorisant le développement des reines. Les glandes mandibulaires, donc, ne se limitent pas à la simple production de lipides, mais sont également impliquées dans des processus biologiques complexes qui influencent la dynamique coloniale des abeilles (Zhi-Wei Peng.,2024;Hu et al.,2021).

II.4.Les types de la gelée royale

Selon l'Organisation internationale de normalisation (ISO), la gelée royale (GR) provenant de différentes sources alimentaires se divise en deux catégories. La catégorie 1 comprend la gelée royale issue d'abeilles se nourrissant uniquement d'aliments naturels, tels que le pollen, le nectar et le miel. En revanche, la catégorie 2 englobe la gelée royale provenant d'abeilles qui absorbent également des nutriments supplémentaires, comme des protéines et des glucides (Ahmed Arfa et al.,2021).

La norme ISO établit des distinctions entre ces deux types de gelée royale en se basant sur divers critères analytiques, tels que le rapport isotopique $\delta^{13}\text{C}$ ($\text{C}^{13}/\text{C}^{12}$), ainsi que le contenu en saccharose, erlose, maltose et maltotriose (Hongre Li et al.,2025). Ces analyses permettent de garantir la qualité et l'origine de la gelée royale, contribuant ainsi à sa valorisation sur le marché.

II.5.Production de la gelée royale

Il serait envisageable de produire la gelée royale en quantités commerciales en stimulant les colonies orphelines grâce à des cadres mobiles, afin de générer de la GR destinée à l'alimentation des larves royales. En somme, la procédure consiste à transplanter des larves d'abeilles de 24 heures dans des cellules royales artificielles. Ensuite, on place le cadre avec les larves transplantées dans la colonie, puis on collecte la gelée royale déposée dans les coupelles royales après une période de greffage de 48 à 72 heures. La gelée royale est extraite des cellules royales, qui sont les seules à contenir des volumes relativement importants (500-600 mg) de gelée royale par coupelle.

(Maria Imaculada F et al.,2025). (Fig 19)



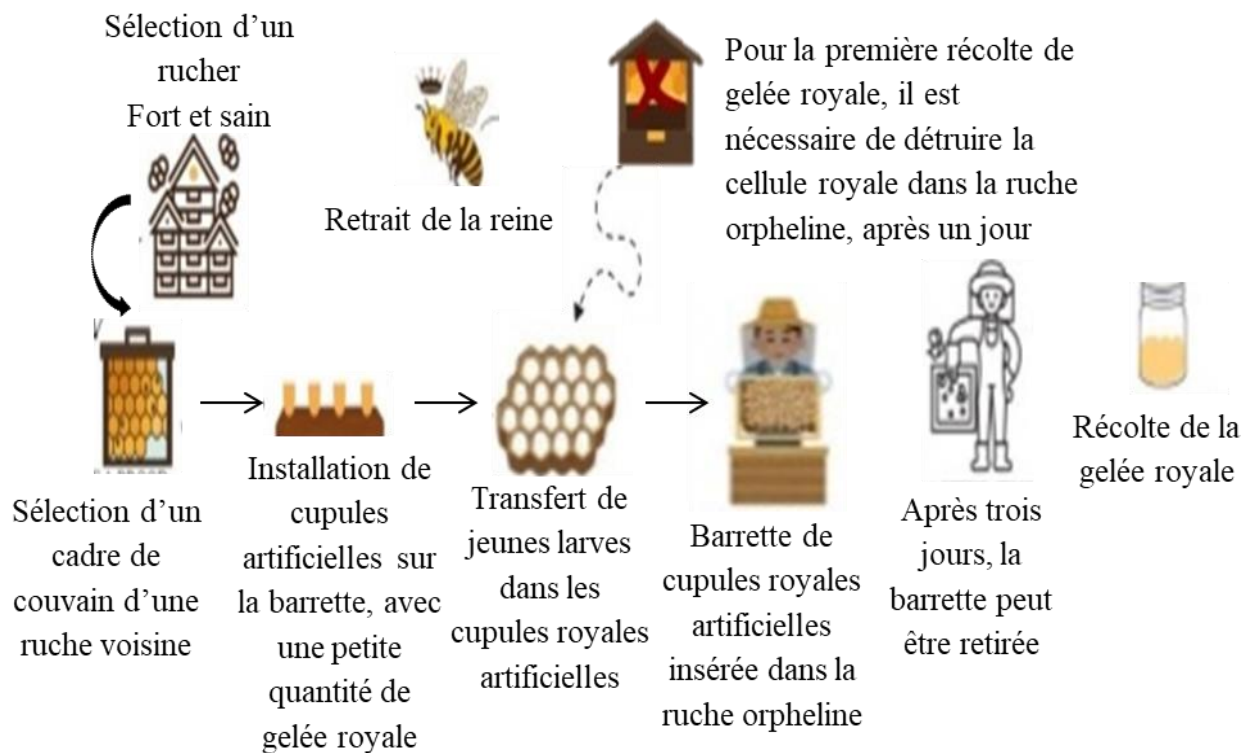


Figure 19: Représentation simplifiée de l'induction de la production de gelée royale artificielle (Maria Imaculada F et al.,2025).

II.5.1.Récolte :

Les cupules demeurent dans la ruche pendant trois jours, puis sont éliminées pour la collecte de la gelée royale. Cette phase requiert une minutie irréprochable en matière d'hygiène : l'espace de travail doit être impeccable (un laboratoire consacré à cette tâche serait l'idéal) et les équipements employés doivent être de norme alimentaire et stérilisés avant et après chaque utilisation. (Babin.,2015).

II.5.1.1.Décalottage :

L'étape initiale, nommée le décalottage, implique la coupe de la partie supérieure de la cellule en cire : les abeilles ont, pendant trois jours, prolongé la cellule royale avec de la cire. Il est nécessaire de tailler la cire au niveau de la gelée royale pour rendre l'extraction larvaire plus aisée par la suite. On peut réaliser cette tâche à l'aide d'un couteau ou d'un cutter, à condition qu'ils soient conformes aux normes alimentaires. Le principal danger à cette étape est de nuire à la larve et de disperser ses liquides dans la gelée royale. (Babin.,2015) (Fig 20).





Figure 20: Etape de décalotage (Dubin.,2015)

II.5.1.2.Délarvage :

Ensuite, on extrait la larve de la cupule en veillant à ne pas lui infliger de dommages : des liquides provenant de la larve pourraient affecter la qualité de la gelée royale. On extrait manuellement la larve de son alvéole à l'aide d'une spatule ou d'un dispositif d'aspiration apprécié pour sa rapidité (Rubin.,2015) (Fig 21).



Figure 21 : Elimination des larves (Dubin.,2015)

II.5.1.3. L'aspiration et filtration :

L'étape finale implique l'extraction manuelle ou à l'aide d'une pompe de la gelée royale de la cupule, suivie de son filtrage (0,4 à 0,7 mm) avant d'être conditionnée en pot en verre. Il faut conserver entre 2°C et 5°C, à l'abri de la lumière. (Babin.,2015) (Fig 22).





Figure 22 : Etape d'aspiration de la gelée royale (the royal jelly book chapter.,2016)

II.5.2.Principaux paramètres affectant la qualité du la gelée royale :

Actuellement, la gelée royale (GR) est perçue non seulement comme un aliment fonctionnel attrayant, mais également comme un produit onéreux, susceptible de faire l'objet de falsifications dans le but de réduire les coûts de production. Par ailleurs, divers paramètres peuvent influencer la qualité finale du GR, notamment l'origine géographique, le moment de la récolte et la présence de résidus contaminants. Il est par conséquent crucial d'employer des méthodes de référence pour analyser la composition du GR et évaluer ces facteurs, afin d'assurer la qualité du produit ainsi que ses propriétés physico-chimiques et organoleptiques attendues. (Nicollas et al.,2021) (Fig 23).

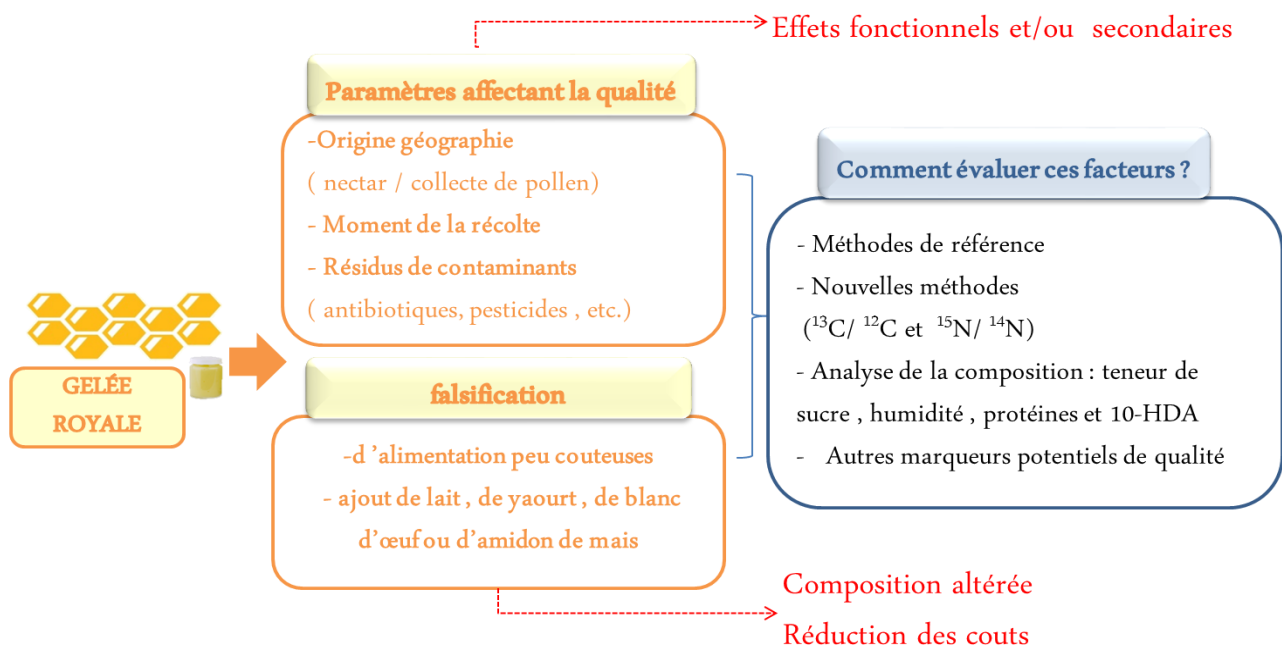


Figure 23 : principaux paramètres affectant la qualité du GR, des techniques de falsification et des mesures permettant d'évaluer ces facteurs et de garantir la qualité finale du produit (Nicollas et al.,2021).



II.6. Les propriétés physico-chimique de la gelée royale

La gelée royale (GR) est une substance visqueuse et laiteuse, qui présente une solubilité partielle dans l'eau et une densité de 1,1 g/ml. Riche en nutriments, il se distingue par une saveur prononcée et piquante. Au fil du temps, sa couleur évolue, passant de teintes blanchâtres à des nuances de jaune plus intenses. la GR possède une saveur acide, avec un pH variant entre 3,6 et 6,1, ainsi qu'un taux d'humidité de 67,2 %

(Ahmed Arfa et al.,2021 ; Ashwak Abdel et al.,2022 ; Atefe Maghsoudlou et al.,2019).

II.7. Les composés chimiques et phytochimiques de la gelée royale

Les principaux composants de la gelée royale sont l'eau, qui représente 60 à 70 % de sa masse, suivie des protéines (9 à 18 %), des sucres (7 à 18 %) et des lipides (3 à 8 %). En outre, on y trouve d'autres éléments essentiels tels que les vitamines (A, complexes B, C et E), les acides aminés (isoleucine, leucine, valine, thréonine, phénylalanine, méthionine, tryptophane et lysine), ainsi que divers minéraux (calcium, fer, manganèse, potassium, sodium, zinc, magnésium et cuivre).

La gelée royale contient également des nucléotides, des hormones, des polyphénols, des enzymes et des composés hétérocycliques mineurs (Samia et al.,2024).

Un élément essentiel est l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque (10-HDA), qui est spécifique à la gelée royale et joue un rôle déterminant en tant qu'indicateur de sa qualité et de son action biologique (Yu et al.,2024). Les protéines majeures de la gelée royale, MRJP1 à MRJP9, qui constituent 82 à 90% de la composition protéique totale, sont cruciales pour l'évolution de la reine et offrent des avantages significatifs pour la santé humaine. Grâce à ses multiples éléments bioactifs, la gelée royale offre une vaste gamme de bioactivités (Hong fei Li et al.,2025) .

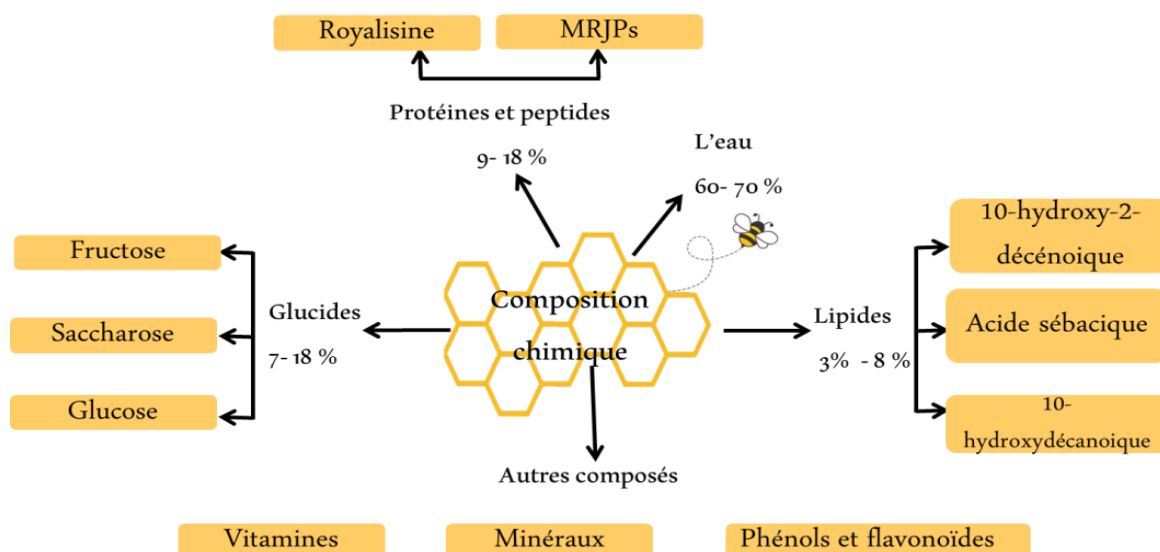


Figure 24: Compositions de la gelée royale (Maria Imaculada et al.,2025)





Tableau 3: Profil phytochimique de la gelée royale
(Rajesh kumar et *al.*,2024).

Composé bioactif	Pourcentage (%)
Royalactine	1-3
Acide 10-hydroxy-2-décénoïque (10-HDA)	1-3
Acétylcholine	0.5-1
Adénosine	0.2-0.5
Nucléotides (AMP, ADP, ATP)	0.1-0.3
Acide gamma-aminobutyrique(GABA)	0.1-0.2
Polyphénols	0.1-0.2
Flavoides	Des traces
Phospholipides	Des traces
Stérols	Des traces
Facteurs de croissance (EGF et TGF)	Des traces

II.7.1. Les composés chimiques

II.7.1.1. Glucides

Le glucose, le fructose et le saccharose constituent les principaux sucres présents dans la gelée royale. La moyenne globale de ces trois types de sucres est de 13,9 %. La composition du GR se compose de 90 % de fructose et de glucose, tandis que la proportion de saccharose varie entre 0,8 et 3,6 %. On note que la quantité de glucose est supérieure à celle du fructose, et la concentration de saccharose peut fluctuer considérablement. De plus, le GR contient également une petite proportion de maltose et de tréhalose, entre autres (Jianying Guo et *al.*,2021).

II.7.1.2.Lipides

Les lipides, qui représentent entre 7 et 18 % de la composition de la gelée royale, constituent l'un des principaux ingrédients nutritionnels. Parmi cette proportion, 90 % sont des acides gras hydroxy courts





uniques, comportant entre 8 et 12 atomes de carbone dans leur structure, ainsi que des acides dicarboxyliques (Kunugi.H et al.,2019).

Les acides gras prédominants dans le GR incluent 32 % de 10-HDA, 22 % de l'acide 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10-H2DA), 24 % d'acide gluconique et 5 % d'acides dicarboxyliques (Ahmad S.,2020). Le 10-HDA, un acide gras exclusivement présent dans la gelée royale, constitue un critère essentiel pour évaluer la qualité de ce produit. Il sert d'indicateur de la fraîcheur, de la qualité et de l'authenticité du GR (Botezan.S et al.,2023).

II.7.1.3. Protéines

Les protéines représentent environ 50 % de la composition de la gelée royale, dont environ 80 % sont constituées de neuf protéines majeures, appelées MRJP « major royale jelly proteins », dont le poids moléculaire varie entre 49 et 87 kDas. Parmi ces MRJP, la MRJP 1 revêt une importance particulière. Les autres protéines présentes dans la gelée royale incluent les jelleines, la royalisine et l'aspimine, la royalisine et les jelleines étant des peptides antimicrobiens qui renforcent les réponses immunitaires des larves d'abeilles (Rajesh Kumar et al.,2024).

II.7.1.4. Vitamines

L'acide pantothénique (vitamine B5) et la niacine (B3 ou PP) sont les vitamines les plus abondantes dans la gelée royale, avec des concentrations respectives de 52,8 et 42,42 mg/100 g. En outre, la gelée royale contient de petites quantités d'autres vitamines du complexe B (B1, B2, B6, B8, B9 et B12), ainsi que des vitamines C, D, E et A. L'acide pantothénique est reconnu pour ses propriétés prolongeant la durée de vie, sa capacité à réduire les niveaux de stress et à inverser le vieillissement des cheveux. C'est pourquoi la gelée royale est souvent utilisée comme traitement capillaire. De plus, la biotine joue un rôle clé dans la promotion de la production de kératine.

(Nicolas Collazo et al.,2021).

II.7.1.5. Minéraux

La teneur en cendres de la gelée royale représente entre 0,8 et 3 % de la matière fraîche, et de 2 à 5 % de la matière sèche. Cette fraction contient divers minéraux, notamment le potassium (K^+), le phosphore (P^{3-}), le soufre (S^{2-}), le sodium (Na^+), le calcium (Ca^{2+}), l'aluminium (Al^{3+}), le magnésium (Mg^{2+}), le zinc (Zn^{2+}), le fer (Fe^{2+}), le cuivre (Cu^+) et le manganèse (Mn^{2+}). On y trouve également des oligo-éléments comme le nickel (Ni), le chrome (Cr), l'étain (Sn), le tungstène (W), l'antimoine (Sb), le bismuth (Bi) et le titane (Ti). Parmi ces éléments, le potassium est le principal, avec une concentration variant de 2462 à 3120 mg/kg, suivi du phosphore (1940 à 2350 mg/kg), du soufre (1420 à 1154 mg/kg), du calcium (145 à 113 mg/kg), du magnésium (264 à 312 mg/kg) et du sodium (106 à 142 mg/kg) (Nicolas Collazo et al.,2021).





II.7.2. Les composés phytochimique

II.7.2.1. Phénols, flavonoïdes

Les composés polyphénoliques et les flavonoïdes présents dans la gelée royale sont responsables de ses propriétés antioxydantes (**Rajesh Kumar et al.,2024**). Le GR renferme $23,3 \pm 0,92$ g/mg d'équivalent acide gallique (GAE) en composants phénoliques, tandis que sa concentration en flavonoïdes est de $1,28 \pm 0,09$ g/mg d'équivalent rutine (RE). Les flavonoïdes constituent le groupe de composés phénoliques le plus vaste et le plus significatif. Ils peuvent être classés en quatre catégories : (1) les flavanones, telles que l'hésperétine, l'isosakuranétine et la naringénine ; (2) les flavones, incluant l'acacétine, l'apigénine et son glucoside, la chrysin et le glucoside de lutéoline ; (3) les flavonols, comme les glucosides d'isorhamnétine et de kaempférol ; et enfin (4) les isoflavonoïdes, parmi lesquels se trouvent le coumestrol, la formononétine et la génistéine (**Botezan S. et al.,2023**).

II.8. Activité biologique de la gelée royale

Le rôle biologique de la gelée royale en tant qu'aliment fonctionnel est étroitement lié à ses composants bioactifs et à leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Elle est également reconnue pour ses effets bénéfiques sur la beauté, le ralentissement du vieillissement, le soutien du système immunitaire, l'amélioration de la mémoire et la gestion des maladies inflammatoires chroniques, en particulier en conjonction avec la chimiothérapie et la radiothérapie. Les effets biologiques et pharmacologiques de la gelée royale ont été démontrés dans des études menées sur des cultures cellulaires, des modèles animaux et des essais cliniques chez l'homme (**N, Jazvinščak Jembrek M.al.,2024**).

II.8.1. Activité antioxydante du GR :

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des métabolites cellulaires qui jouent un rôle central dans la signalisation cellulaire et l'homéostasie. Elles agissent également comme barrières de défense contre les agents infectieux et régulent les systèmes de signalisation cellulaire. Cependant, divers facteurs peuvent entraîner une surproduction de ROS. Des recherches en laboratoire ont montré que le 10-HDA (10-hydroxy-décanoïque acide) possède des propriétés antioxydantes, comme l'indiquent les résultats d'un test mesurant l'activité de capture des radicaux 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) (**Xinyu Yu et al.,2023**).

II.8.2. Activité antidiabétique du GR :

La gelée royale (GR) contient des composés dont la structure et la fonctionnalité ressemblent à celles de l'insuline (**Pourfard.H et al.,2023**). De plus, en tant que thérapie particulièrement puissante dotée de capacités régénératrices, la GR a le potentiel de restaurer les cellules pancréatiques endommagées





et de prévenir l'apparition du diabète (Khazaei.M et al., 2018 ; Al Nohair et al.,2022 ; Maleki et al.,2019 ; Horvat et al.,2023 ; El-Seedi et al.,2024). La régénération des cellules pancréatiques et le maintien d'un niveau adéquat d'insuline sont cruciaux pour réduire la glycémie (N, Jazvinščak Jembrek M.al.,2024).

II.8.3. Efficacité de la GR dans la réduction de la pression artérielle :

Des études examinent les effets antihypertenseurs de la GR (Tahir et al.,2020). Ils ont fait état des effets de l'acide trans-2-octénoïque et du 10-HDA sur la régulation de la pression artérielle. Toutefois, l'effet hypotenseur des acides gras insaturés pourrait être sujet à débat in vivo en raison de la volatilité de ces acides dans le système digestif. D'autres recherches ont examiné les fonctions physiologiques de la GR sur des rats spontanément hypertendus (Matsui.T.,2002). Quelques peptides présents dans la GR, obtenus grâce à l'hydrolyse enzymatique au sein du système digestif, exercent un rôle d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA). Le système rénine-angiotensine, qui opère au sein du système circulatoire et/ou des organes locaux, joue un rôle physiologique crucial dans la régulation de la pression artérielle. Ces peptides ont la capacité de réguler l'excrétion d'autres éléments actifs qui contrôlent la pression artérielle, comme l'endothéline ou les prostaglandines (Oršolić. N et al.,2024).

II.8.4. Effet de la gelée royale sur la spermatogénèse :

La gelée royale (GR) favorise la fertilité tant chez les hommes que chez les femmes. Chez les hommes, elle améliore la qualité du sperme, tandis que chez les femmes, elle optimise la qualité des ovules. Des recherches antérieures ont démontré que la GR augmente les niveaux d'hormones masculines,améliore le nombre, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes, et réduit les dommages à l'appareil reproducteur causés par divers stimuli nocifs .

(N, Jazvinščak Jembrek M.al.,2024).

II.8.5. Effet anticancérigène de la gelée royale :

La gelée royale (GR) pourrait avoir des propriétés anticancéreuses, notamment en freinant l'expansion tumorale et/ou les métastases au foie et aux poumons. Cela pourrait s'expliquer par son action sur l'inhibition de l'angiogénèse induite par la tumeur et/ou par la stimulation de la réponse immunitaire (Saboor Ahmad et al.,2020).

II.8.6. La gelée royale et son effet sur les cellules cérébrales :

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par des enchevêtrements neurofibrillaires et l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes (A β)

(J. Li et al.,2022 ; Zubčić, K. et al.,2020).





L'accumulation d'A β active les cellules microgliales, entraînant une réponse immunitaire, une élévation du stress oxydatif, des niveaux élevés de calcium (Ca²⁺) et une inflammation locale, ce qui contribue à la neurotoxicité. La perte de neurones cholinergiques réduit l'acétylcholine (Ach), cruciale pour l'apprentissage et la mémoire. Les niveaux de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) sont également abaissés chez les patients atteints d'Alzheimer sévère, affectant la plasticité neuronale et inhibant la production de cytokines (**Charlton.T., 2023**).

La gelée royale est connue pour ses multiples bienfaits sur la cognition et la maladie d'Alzheimer, y compris l'amélioration de la mémoire, la protection neuronale, le contrôle des neurotrophines, la modulation de la neurotransmission, l'ajustement du métabolisme énergétique cérébral, la défense contre le stress oxydatif et l'inflammation cérébrale, la diminution de l'apoptose, l'atténuation de la toxicité neuronale induite par l'A β et l'amélioration des déséquilibres hormonaux et métaboliques liés aux troubles cognitifs (**Rien Oršolić et al.,2024**).

II.8.7. Réduire les dommages au foie :

La fonction hépatique, essentielle au métabolisme, est souvent compromise par des substances chimiques et des médicaments toxiques, entraînant des niveaux élevés d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST). Des agents nocifs tels que le cadmium et le CCl₄ réduisent le glutathion (GSH) tout en augmentant le malondialdéhyde (MDA). La gelée royale (GR) aide à restaurer les antioxydants (SOD, CAT et GSH) et à diminuer les niveaux d'AST et d'ALT, contribuant ainsi à réduire les dommages hépatiques. De plus, la GR atténue les lésions hépatiques causées par l'azathioprine et le paracétamol (**Rajesh Kumar et al.,2024**).

II.8.8. Activité antimicrobienne de la gelée royale :

La GR possède des propriétés antimicrobiennes puissantes contre divers agents pathogènes, grâce à la présence de protéines et de peptides spécifiques ainsi que du 10-HDA. En outre, le GR pourrait combattre les bactéries parodontopathique comme *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* et *Porphyromonas gingivalis*. Les MRJP (2-5 et 7) démontrent une activité antibactérienne contre *E. coli* Gram négatif. Les Jellenie I, II, III et IV sont des peptides antibactériens essentiels dans la GR. Bien que les différences entre les jellenies (I-IV) soient mineures, une simple variation de résidu dans la séquence peut avoir un impact notable sur leurs propriétés antibactériennes (**Saboor Ahmad et al.,2020**).



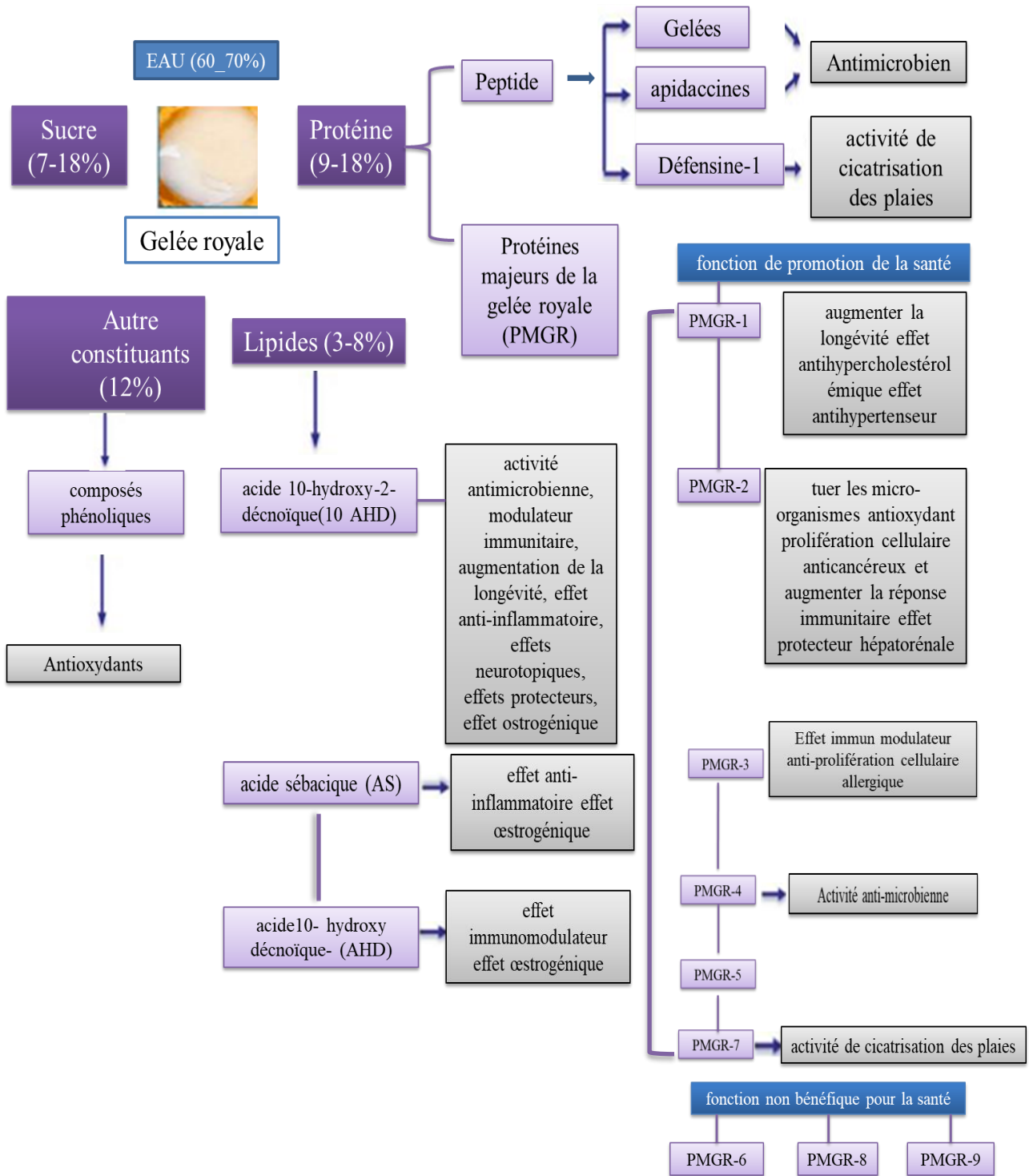


Figure 25: Représentation schématique des principales substances biologiques présentes dans la GR et de leurs activités fonctionnelles (Saboor Ahmad et al.,2020).



Deuxième partie

Etude expérimentale

Matériels et méthodes



Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire de recherche de Pharmacognosie et Apiphytothérapie, Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem.

I.1. La Gelée royale :

La gelée royale examinée est un produit commercial d'origine turque, issu du laboratoire BALPARMAK. Il s'agit d'une matière première naturelle, extraite directement de la ruche et récoltée avec une attention particulière. Pour préserver ses propriétés nutritionnelles et biologiques, elle est soumise à un processus de lyophilisation, une technique qui permet de conserver le produit sur une longue durée sans compromettre sa qualité. Par la suite, l'échantillon lyophilisé est pulvérisé afin d'être transformé en une poudre fine, utilisée dans diverses applications.



Figure 26 : la gelée royale étudiée

I.2. Matériel animal :

Pour cette étude, 34 souris femelles de souche NMRI (Naval Medical Research Institute) ont été sélectionnées, avec un poids corporel moyen de 30 ± 5 g. Ces souris ont été obtenues auprès de l'Institut Pasteur d'Alger (IPA).

Elles ont été acclimatées aux conditions de l'animalerie du laboratoire de recherche en pharmacognosie et apithérapie de l'Université de Mostaganem. Les souris ont été hébergées dans un





environnement standardisé, bénéficiant d'un cycle nyctéméral de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité, ainsi que d'une température ambiante et d'un taux d'humidité contrôlés. Un aliment standard à base de céréales et de l'eau minérale étaient disponibles en libre accès.



Figure 27: Souris femelles de souche NMRI

I.3. Test de toxicité :

I.3.1. Principe :

Avant d'entreprendre des études *in vivo*, il est essentiel de réaliser un test de toxicité afin d'évaluer les effets potentiellement nocifs de la gelée royale à l'étude. Ce test de toxicité a été mené conformément aux directives de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE, 2008).

Il consiste à administrer l'échantillon de la gelée royale à des souris à différentes doses, lors d'une prise unique. Les souris ont été observées dès les 30 premières minutes suivant l'administration, puis régulièrement au cours des 24 et 48 heures suivantes, et enfin quotidiennement pendant 14 jours. Tout changement ou signe anormal dans le comportement des souris, ainsi que leur activité et leur mortalité, a été soigneusement noté durant une période de 14 jours.

I.3.2. Protocole :

Un effectif de neuf souris de souche NMRI, pesant en moyenne 30 ± 5 g, a été réparti en trois groupes de trois souris chacun, correspondant à trois doses sélectionnées (150, 300, 1000 mg/kg). L'administration de l'échantillon a été réalisée par gavage gastrique à l'aide d'une sonde, en une seule prise.





Les trois doses de solution de gelée royale utilisées dans cette expérimentation étaient les suivantes :

- **Lot 1 (3 souris)** : administration de la solution de gelée royale à 150 mg/kg par voie intragastrique.
- **Lot 2 (3 souris)** : administration de la solution de gelée royale à 300 mg/kg par voie intragastrique.
- **Lot3 (3souris)** : administration de la solution de gelée royale à 1000 mg/kg par voie intragastrique.



Figure 28: Répartition des lots pour le test de toxicité

I.4. Evaluation de l'activité neuroprotectrice de la Gelée Royale :

Le protocole expérimental a été structuré en deux phases distinctes de 45 jours chacune : une phase de prétraitement suivie d'une phase d'induction de la maladie d'Alzheimer, conformément au protocole décrit par **Xing et al. (2018)**.

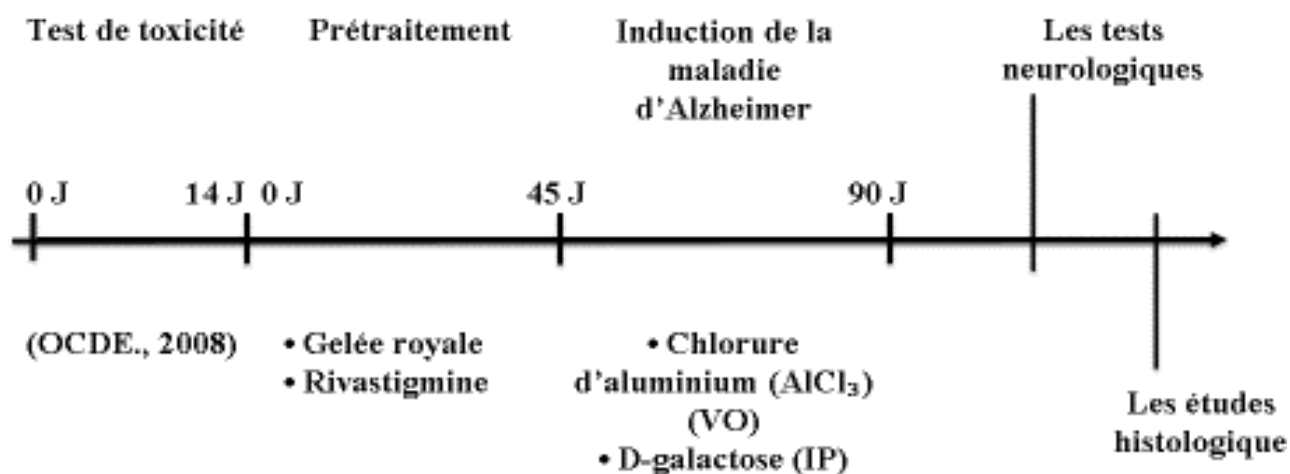


Figure 29 : Schéma récapitulatif du protocole de l'activité neuroprotectrice de la gelée royale.





I.4.1. Répartition des souris d'expérimentation

Un effectif de 25 souris femelle adultes a été réparti en cinq lots de 5 souris dans chaque lot comme suit :

- **Lot témoins (T)** : Reçoit de l'eau distillée par voie intragastrique pendant 45 jours, suivie d'une administration de l'eau physiologique par voie orale et par voie intra-péritonéale (IP), pendant les 45 jours restants.
- **Lot Alzheimer (ALZ)** : Reçoit de l'eau distillée par voie intragastrique pendant 45 jours, suivie d'une administration de chlorure d'aluminium (AlCl₃) par voie orale à 100 mg/kg et de D-galactose par voie intra-péritonéale (IP) à 120 mg/kg pendant les 45 jours restants.
- **Lot standard (ALZ-STD)** : Reçoit de la rivastigmine à 1 mg/kg par voie intragastrique pendant 45 jours, suivie d'une co-administration d'AlCl₃ (100 mg/kg par voie orale) et de D-galactose (120 mg/kg par voie IP) pendant les 45 jours restants.
- **Lot ALZ-D1** : Reçoit de la gelée royale à 150 mg/kg par voie intragastrique pendant 45 jours, suivie d'une co-administration d'AlCl₃ (100 mg/kg par voie orale) et de D-galactose (120 mg/kg par voie IP) pendant les 45 jours restants.
- **Lot ALZ-D2** : Reçoit de la gelée royale à 300 mg/kg par voie intragastrique pendant 45 jours, suivie d'une co-administration d'AlCl₃ (100 mg/kg par voie orale) et de D-galactose (120 mg/kg par voie IP) pendant les 45 jours restants.

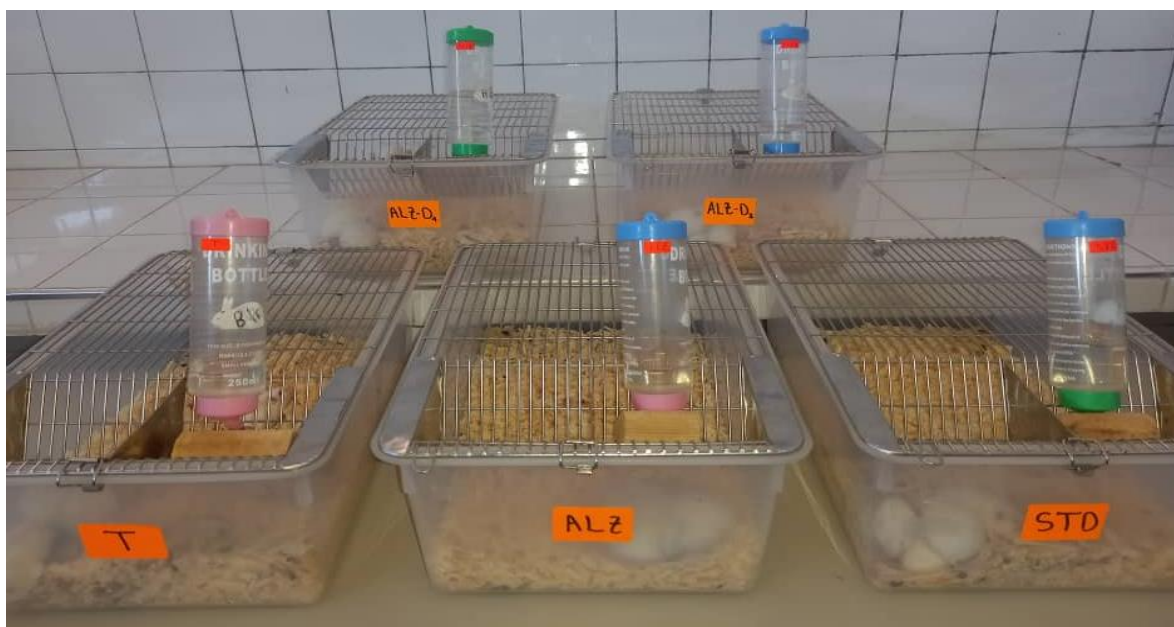


Figure 30: répartition des lots d'expérimentation.





I.4.2. Première phase (Prétraitement) :

L'administration quotidienne de la solution de gelée royale à deux doses (150 et 300 mg/kg) et du médicament synthétique rivastigmine (ExelonMC) à une dose de 1,5 mg/kg a été réalisée par gavage intragastrique, utilisant une sonde intragastrique, du premier au quarante-cinquième jour de l'expérimentation.

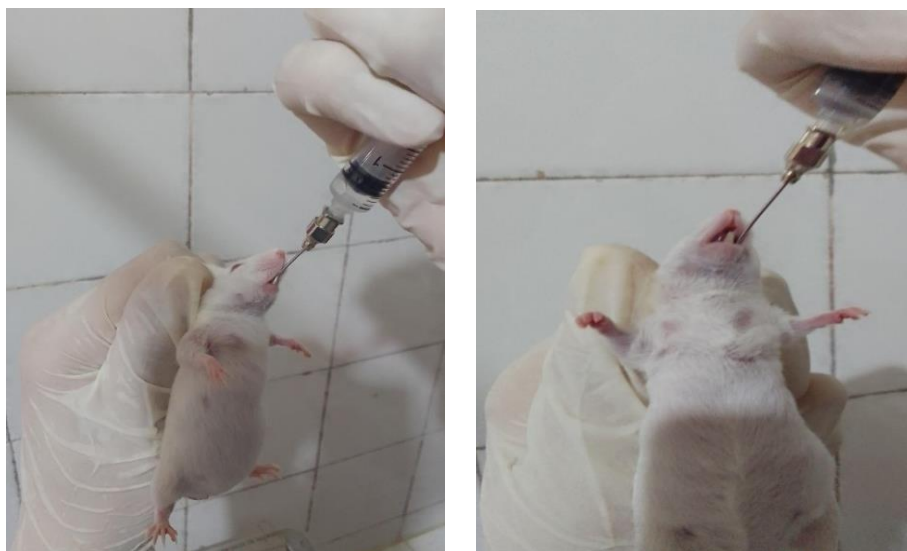


Figure 31: Administration de la solution par gavage gastrique.

I.4.3. Deuxième phase :

L'induction de la maladie d'Alzheimer a été effectuée par l'administration quotidienne de chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) par voie orale à une dose de 100 mg/kg, en combinaison avec du D-galactose administré par voie intrapéritonéale (IP) à 120 mg/kg.



Figure 32: Administration de la solution par injection intrapéritonéale





I.5. Paramètres étudiés

I.5.1. Évolution pondérale

La cinétique de la masse corporelle des souris a été surveillée par des mesures hebdomadaires tout au long d'une période expérimentale de 90 jours.

I.5.2. Consommation de la solution

Le volume de solution consommé par chaque groupe de souris a été évalué chaque semaine tout au long de la durée totale de l'expérimentation, qui s'est étendue sur 90 jours.

I.5.3. Les tests neurologiques

Les tests de mémoire sont largement utilisés pour l'évaluation des fonctions cognitives chez la souris, tels que les tests de labyrinthe radial à huit bras et le labyrinthe aquatique de Morris. Par ailleurs, Les évaluations du comportement fonctionnel constituent également un élément essentiel dans l'appréciation de l'état (Test de curiosité, anxiété, perlot), car ces tests permettent de décrire les différentes dimensions de la performance neurologique (Zerrouki et al., 2012).

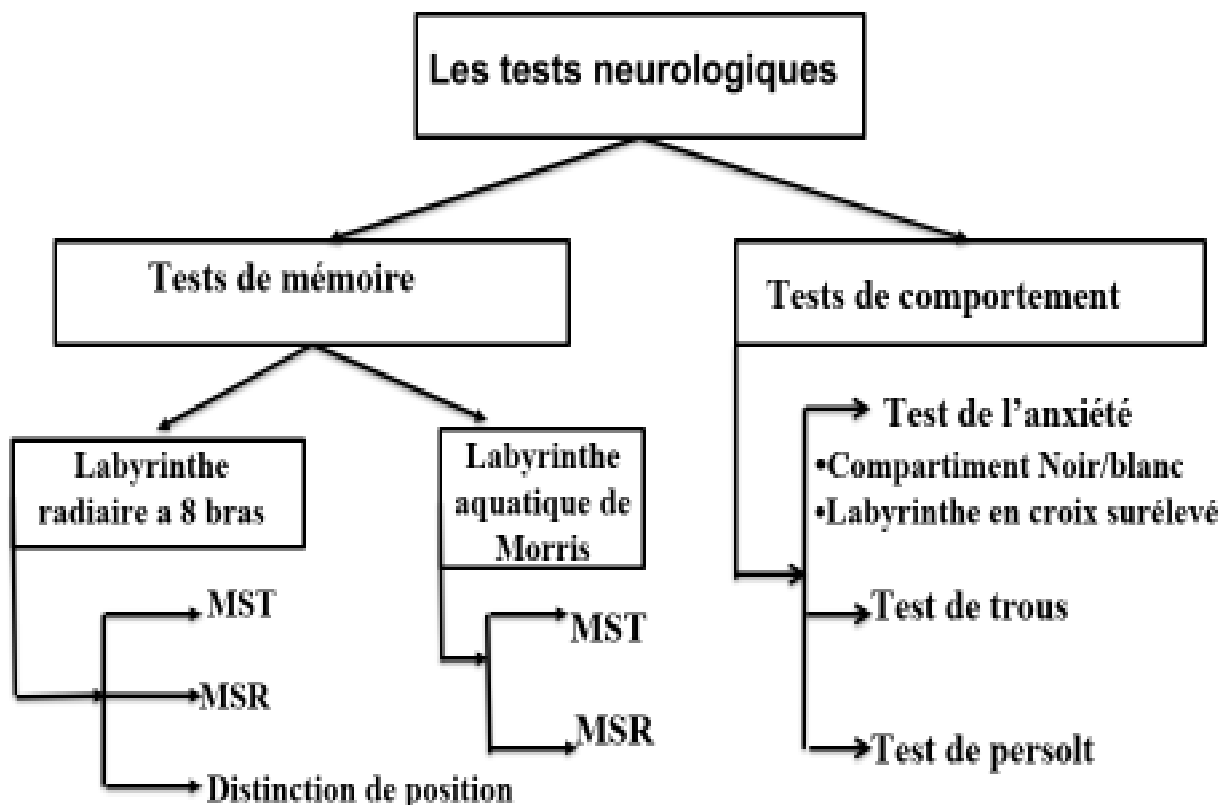


Figure 33 : Schéma représente les tests neurologiques .MST : Mémoire spatiale de travail ; MSR : Mémoire spatiale de référence conditionné.





I.5.3.1. Tests de mémoire neurologiques :

I.5.3.1.1. Labyrinthe radiaire à huit bras :

Le labyrinthe radiaire à huit bras Développé par (Wan *et al.*,1997), le labyrinthe radial à 8 bras est un outil largement utilisé dans les laboratoires d'étude du comportement animal. Il permet d'évaluer les capacités de mémoire spatiale, ainsi que la mémoire associée à des signaux motivationnels, tels que la nourriture dans la plupart des cas.

Ce dispositif se compose d'une zone centrale à 8 entrées, chacune donnant accès à un bras de même taille. . Les ouvertures peuvent être contrôlées manuellement, permettant de guider les déplacements de l'animal et de mesurer ses performances mnésiques. Cette approche standardisée constitue ainsi un moyen pertinent d'étudier les processus cognitifs, en lien notamment avec la motivation, chez les modèles animaux de laboratoire.

I.5.3.1.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST) :

Développé par (Olton.,1981), le test du labyrinthe radial à 8 bras évalue les capacités de mémoire spatiale de travail chez la souris. Dans cette épreuve, l'animal doit rechercher de la nourriture au bout de chacun des 8 bras du dispositif, en évitant de revisiter les zones déjà explorées. Lors de la phase d'apprentissage, étalée sur 4 jours, le nombre d'erreurs (visites répétées d'un même bras) est enregistré pour chaque sujet. Le cinquième jour correspond alors au test de mémoire spatiale proprement dit, au cours duquel les performances sont mesurées sur une période de 5 minutes. Cette approche standardisée permet ainsi d'obtenir une évaluation objective des capacités de mémorisation et de navigation spatiale chez le rongeur, dans un contexte motivé par la recherche alimentaire



Figure 34: Test de mémoire spatiale de travail MST.





I.5. 3.1.1.2.Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) :

Dans cette variante du labyrinthe radial, seuls deux des huit bras sont accessibles pour l'animal. La souris est placée au centre du dispositif, avec les deux voies d'exploration ouvertes simultanément, marquant ainsi le début du test. Au cours de la phase d'apprentissage, étalée sur 4 jours, le temps passé par l'animal dans le bras contenant de la nourriture est chronométré. Enfin, le cinquième jour correspond à l'évaluation de la mémoire spatiale de référence, au cours de laquelle les performances sont mesurées sur une période de 5 minutes. Cette version simplifiée du labyrinthe radial permet ainsi d'étudier spécifiquement les capacités de mémorisation spatiale chez la souris, dans un contexte motivé par la recherche alimentaire

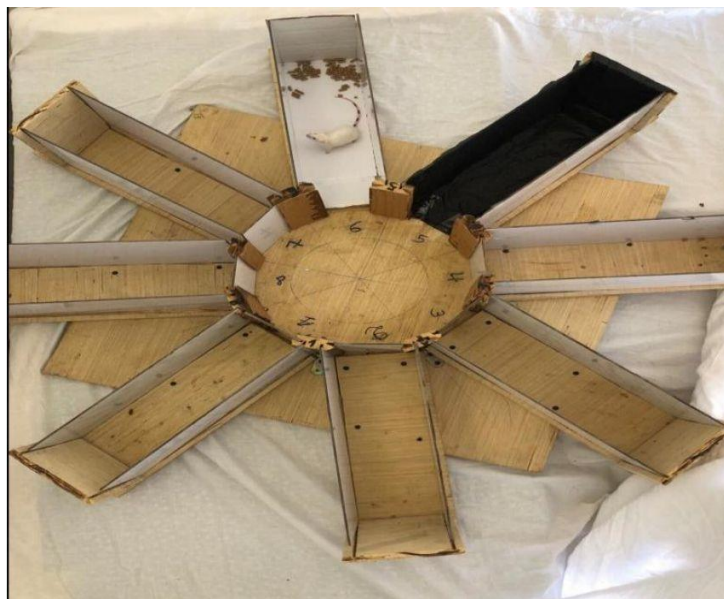


Figure 35: Test de mémoire spatiale de référence conditionné MSR.

I.5.3.1.1.3.Distinction de position :

Cette épreuve se caractérise par l'utilisation de six bras dans un ordre alterné de bras appâtés et non appâtés. La souris est placée sur la plate-forme centrale et les six bras sont ouverts l'un après l'autre, trois avec de la nourriture (bras appâté) et trois sans nourriture (bras non appâté). Le score étant enregistré à chaque fois en raccordant le nombre de bras appâtés choisi par chaque souris mesuré au cours de 4 essais d'apprentissage pendant 4 jours et le 5ème jour représente le test. Pendant une session de 5 minutes (**Wan et al.,1997 ; Lenck-Santini et al., 2001**).





Figure 36: Test de distinction de position.

I.5.3.1.2.Labyrinthe aquatique de Morris (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**.

L'animal doit échapper à une situation aversive en se réfugiant sur une plate-forme. Pour cela, il doit se forger et utiliser une représentation de son environnement en se basant sur les indices spatiaux disponibles. (**Seron et Van der Linden.,2014**). Deux tests sont considérés :

I.5.3.1.2.1.Mémoire spatiale de travail (MST) :

La souris est placée dans un récipient de 147cm de diamètre à 25 cm de hauteur, contenant de l'eau tiède maintenue à 25°C. Une plate-forme apparente est placée dans la piscine qui est entourée de repères visuels, Le temps que met la souris pour monter sur la plate- forme est calculé au cours de 4 essais d'apprentissage pendant 4 jours et le 5ème jour représente le test, pendant une session de 5 minutes



Figure 37 : Piscine de Morris (MST).





I.5.3.1.2.2. Mémoire spatiale de référence (MSR) :

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



Figure 38: Piscine de Morris (MSR).

I.5.3.2. Tests de comportement neurologiques :

I.5.3.2.1. Tests de l'anxiété :

I.5.3.2.1.1. Compartiment noir/blanc :

Le test de transition clair/sombre, ou « light/dark test », est une épreuve largement employée pour évaluer les comportements apparentés à l'anxiété chez les rongeurs.

(Crawley et Goodwin., 1980 ; Costall et al., 1989).

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





Figure 39 : Compartiment noir / blanc.

I.5.3.2.1.2. Labyrinthe en croix surélevée :

Le test du labyrinthe en croix surélevé constitue un outil d'évaluation des comportements liés à l'anxiété et à la prise de risque chez les animaux (**Pellow et al., 1986**).

Labyrinthe situé à 50cm au-dessus du sol est composé d'un couloir ouvert et d'un couloir fermé reliés par une plateforme centrale. Dans ce dispositif, les bras ouverts sont considérés comme plus anxiogènes et dangereux pour les rongeurs, car ils sont lumineux et non-protégés du vide les souris sont placées individuellement sur la plateforme centrale, face à un couloir ouvert, et peuvent explorer librement l'ensemble du labyrinthe pendant quatre phases, cinq minutes chacune. Ce test est basé sur le calcul de la durée de temps passée dans le couloir fermé (protégé)

(**Pellow et al., 1986 ; Schmitt., 2018 ; Pellow et al., 1986**).



Figure 40 : Labyrinthe en Croix surélevée

I.5.3.2.2. Curiosité (test de trous) :

Le test de la planche à trous a été spécifiquement conçu pour évaluer les comportements d'exploration d'un nouvel environnement chez la souris (**Boissière et Simon, 1962**). Cette épreuve





permet notamment d'évaluer les effets d'une intoxication et/ou d'un traitement sur le comportement d'exploration manifesté par la souris. La plate-forme en bois de diamètre (60 x 45cm) est de 50 centimètres au-dessus de la terre, contient 14 trous, égaux de 2 cm, espacé de 5 cm entre eux. La curiosité est estimée en dénombrant le nombre de trous explorés par la souris pendant 20 minutes réparties en 3 phases successives, cinq minutes chacune. (File et Wardill.,1975).



Figure 41: Test de trous (Curiosité).

I.5.3.2.3. Test de porsolt (test de la nage forcée) :

Le test de Porsolt, également appelé « Forced Swimming Test » (FST), est un modèle comportemental largement utilisé pour prédire l'efficacité potentielle d'un traitement antidépresseur (Porsolt et al., 1977). Ce test consiste à placer individuellement l'animal dans un bain d'eau tiède à 25°C. Après une phase initiale d'activité soutenue (phase d'adaptation), le rongeur finit par cesser de nager et adopter une posture d'immobilité, traduisant un comportement de désespoir. L'immobilité de l'animal, définie par une flottaison horizontale avec de faibles mouvements permettant de maintenir la tête hors de l'eau, est alors chronométrée. Cette mesure du temps d'immobilité constitue un indicateur pertinent pour évaluer l'effet potentiel d'un traitement antidépresseur chez le modèle animal



Figure 42: Test de porsolt.





I.6.Sacrifice et prélèvement des organes

Après la réalisation des tests neurologiques, les souris ont été euthanasiées par inhalation de chloroforme. Le cerveau, le foie et les reins ont été prélevés et fixés dans une solution de formol à 10% en vue d'une analyse histologique.

I.7.L'étude histologique

L'étude histologique a été réalisée à la fin de l'expérimentation au laboratoire de recherche pharmacognosie et d'api-phytothérapie de l'Université Abd El Hamid Ibn Badis Mostaganem, suivant le manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie (Marck., 2010). Les étapes ont été réalisées comme suit :

I.7.1.Fixation

Les organes prélevés ont été fixés au formaldéhyde (10%) pour une meilleure conservation.

I.7.2.Macroscopie

Une fragmentation longitudinale a été réalisée sur les tissus prélevés après une observation à l'œil nu. Suivi de l'emplacement des fragments dans des cassettes d'inclusion.

I.7.3.Imprégnation (circulation)

Cette étape consiste en le durcissement approprié des tissus, par leur imprégnation dans une matière rigide qui leur confère la résistance mécanique voulue. Cette étape repose sur la substitution de l'eau contenue dans les tissus par une substance chimiquement hydrophobe inactive telle que la paraffine.

Une succession de différents bains a été mise en place pour la réalisation de cette étape

I.7.3.1.Post fixation

1 bain de solution de formaldéhyde à 10%

I.7.3.2.Déshydrations

1^{er} bain d'éthanol 96% pendant 1 heure

2^{ème} bain d'éthanol 96% pendant 1 heure

3^{ème} bain d'acétone pendant 2 heures

I.7.3.3.Substitution :

1 bain de toluène /xylène pendant 2 heures

I.7.3.4.Imprégnation

1 bain de paraffine à 70°C pendant 1 heures.

I.7.4.Inclusion (Enrobage)

Les fragments ont été mis sur des moules en acier, puis enrober avec de la paraffine liquide à 70°C.

Les blocs sont ainsi préparés et conservé au congélateur à -20°C.





I.7.5.Microtomie

Le microtome permet de réaliser des coupes fines de 4 μ m d'épaisseur sur le bloc. Elles sont ensuite étalées sur des lames sous une source de chaleur (plaque chauffante) afin d'éviter les plis et les stries. Un séchage des lames est nécessaire pour faciliter l'adhérence des coupes sur la lame de verre. Cette cuisson est réalisée dans une étuve à 58°C pendant 1 heure.

I.7.6.Coloration

C'est une étape primordiale, qui permet la visualisation des trois principaux constituants morphologiques des tissus (noyaux, cytoplasme, tissus conjonctif). Elle repose sur différentes phases :

I.7.6.1.Déparaffinage

1 bain de toluène / xylène durant 10 min.

I.7.6.2.Réhydratation

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

1 bain d'éthanol à 70% durant 5 min

1 bain d'éthanol à 80% durant 5 min

1 bain d'éthanol à 96% durant 5 min.

Rinçage à l'eau durant 10 min

I.7.6.3.Coloration

C'est une méthode bichromique, associant deux colorants : L'hématoxyline et L'éosine, Elle a été réalisée en respectant la succession des bains suivants :

1 bain d'hématoxyline de Harris durant 5-10 min.

1 bain d'eau acidifié (quelques gouttes d'acide chlorhydrique), juste pour un trempage.

1 bain d'eau basique (eau mélangé au carbonate de lithium), juste pour un trempage.

1 bain d'éthanol 96%

1 bain d'éosine durant 5 min

1 bain d'acétone durant 5 min

1 bain d'acétone durant 5 min

1 bain de xylène durant 5 min

1 bain de xylène jusqu'au montage.





I.7.7.Montage

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

I.7.8.Lecture microscopique

La lecture a été effectuée par un photo-microscope (OPTIKA microscope, Italie), ainsi chaque coupe a été observée sur différents agrandissements et photographiée par la suite. Les tissus étudiés ont été évalués par leur forme, leur morphologie et leur anatomie. Toutes modifications, lésions ou dommages induits au niveau cellulaire peuvent être repéré et révélé grâce à la coloration par l'Hématoxyline qui colore les noyaux en couleur mauve et l'éosine qui colore le cytoplasme en rose claire.

I.7.9.Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel XLSTAT. Les résultats ont été exprimés sous forme de moyennes et l'écart-type (Moyenne SEM) et analysé par le test t student pour deux échantillons (XLSTAT).

Les résultats ont signifié par l'échelle de prévalent

* $P \leq 0,05$ = Significative.

** $P \leq 0,01$ = Très significative.

*** $P \leq 0,001$ =Hautement significative.



Résultats et discussion



II.1. Test de toxicité

II.1.1. Résultats

À la suite de l'administration intragastrique de différentes doses de gelée royale (150 mg/kg, 300 mg/kg, 1000 mg/kg) et après une période d'observation de 14 jours, aucun signe de toxicité n'a été observée.

Tableau 4 : les observations du test de toxicité au cours de 14 jours

Les doses	150mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
L'augmentation de l'activité	-	-	-
Dénutrition	-	-	-
Diarrhée	-	-	-
Paralyse	-	-	-
Trouble de comportement	-	-	-
Salivation	-	-	-
Mort	-	-	-

(-) rien à signaler

II.1. 2. Discussion

L'administration de gelée royale à des doses de 150, 300 et 1000 mg/kg par gavage gastrique a été étudiée dans plusieurs recherches, et les résultats indiquent que cette substance ne provoque pas d'effets indésirables significatifs. En effet, des études ont montré qu'aucun trouble comportemental ni mortalité n'ont été observés durant une période d'observation de 14 jours après l'administration de ces doses, ce qui suggère que l'extrait de gelée royale (GR) ne présente pas de toxicité à ces niveaux de dosage (Khalil & Sulaiman.,2010 ; Kumar & Singh.,2015).

Des recherches antérieures ont largement identifié la gelée royale comme un agent sûr. Par exemple, une étude a rapporté que l'administration orale de 10 g/kg de gelée royale dans un modèle murin n'a pas révélé de toxicité aiguë, renforçant ainsi l'idée que cette substance peut être considérée comme un complément alimentaire sans risques avérés (Mivata et al.,2018).





De plus, des études récentes ont confirmé ces résultats, mettant en lumière les effets neuroprotecteurs de la gelée royale et son potentiel en tant que supplément diététique (Smith & Johnson.,2024 ; Chen & Lee.,2024 ; Tanaka & Yamamoto.,2024). En somme, la gelée royale semble offrir un profil de sécurité favorable, ce qui en fait un candidat prometteur pour une utilisation thérapeutique dans divers contextes (Garcia et al.,2024 ; Zhang & Wang.,2018).

II.2. Paramètres étudiés

II.2.1. Evaluation pondérale

II.2.1.1. Resultats

À l'issue de la première phase du protocole expérimental (traitement préventif), les souris du modèle Alzheimer (ALZ) et les souris témoins affichaient des poids corporels similaires, tout en affichant un poids inférieur à celui des autres groupes. Notamment, le groupe Alzheimer traité avec de la Rivastigmine à une dose de 1,5 mg/kg présentait le poids le plus élevé.

Les souris modèles Alzheimer ayant reçu de la gelée royale à des doses de 150 mg/kg et 300 mg/kg ont montré une moyenne de poids corporel supérieure à celle du groupe témoin et des autres souris modèles Alzheimer. L'évolution moyenne du poids corporel au cours des sept semaines suivant le début du traitement, durant lequel le chlorure d'aluminium (AlCl₃) associé au D-Galactose était administré par voie orale, a révélé une prise de masse corporelle pour tous les groupes expérimentaux. Cependant, une diminution de poids a été observée chez les souris modèles Alzheimer (STD, ALZ, ALZ-D1, ALZ-D2) par rapport aux souris témoins. (Fig 24).

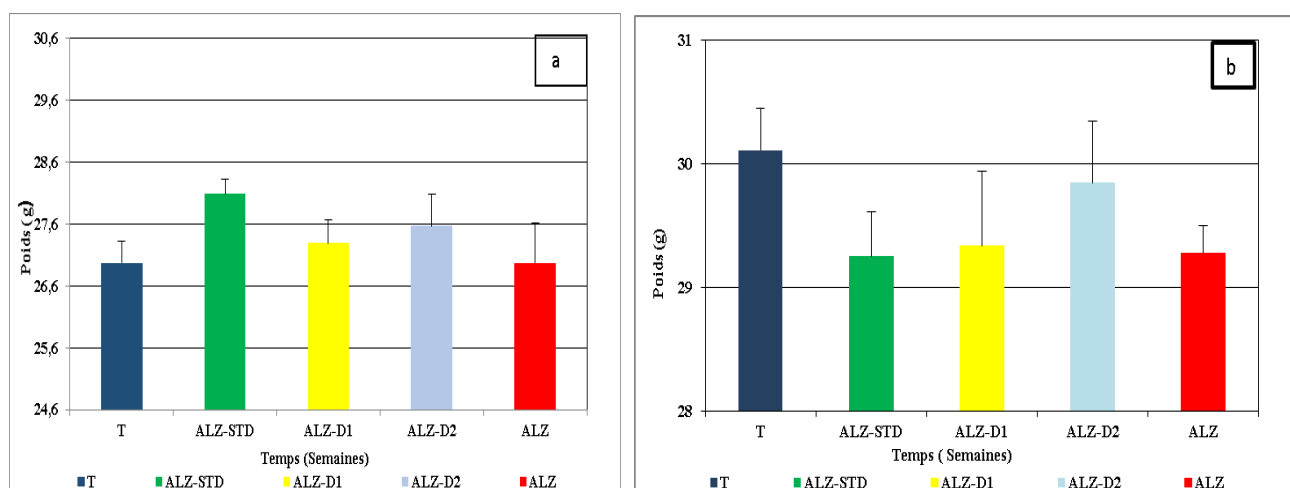


Figure 43: a : Moyenne de l'évolution pondérale durant le traitement ; **b :** Moyenne de l'évolution pondérale après le traitement. **T :** groupe témoin. **ALZ-STD :** groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. **ALZ-D1, ALZ-D2 :** groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de gelée royale à 150 et 300 mg/kg respectivement. **ALZ :** groupe modèle Alzheimer.





II.2.2.Solution consommée

II.2.2.1.Resultats

Lors de la première phase du protocole expérimental (traitement préventif), des observations ont révélé que le volume de solution consommé par les souris modèles Alzheimer traitées avec de la Rivastigmine à une dose de 1,5 mg/kg était considérablement supérieur à celui des autres groupes. Par ailleurs, la moyenne des volumes consommés par les autres lots expérimentaux restait presque homogène. Le volume de solution consommé au cours de l'administration par voie orale du chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) associé au D-Galactose ne variait que peu d'un lot d'expérimentation à un autre, avec une consommation plus ou moins importante chez les souris modèles Alzheimer. (Fig 24).

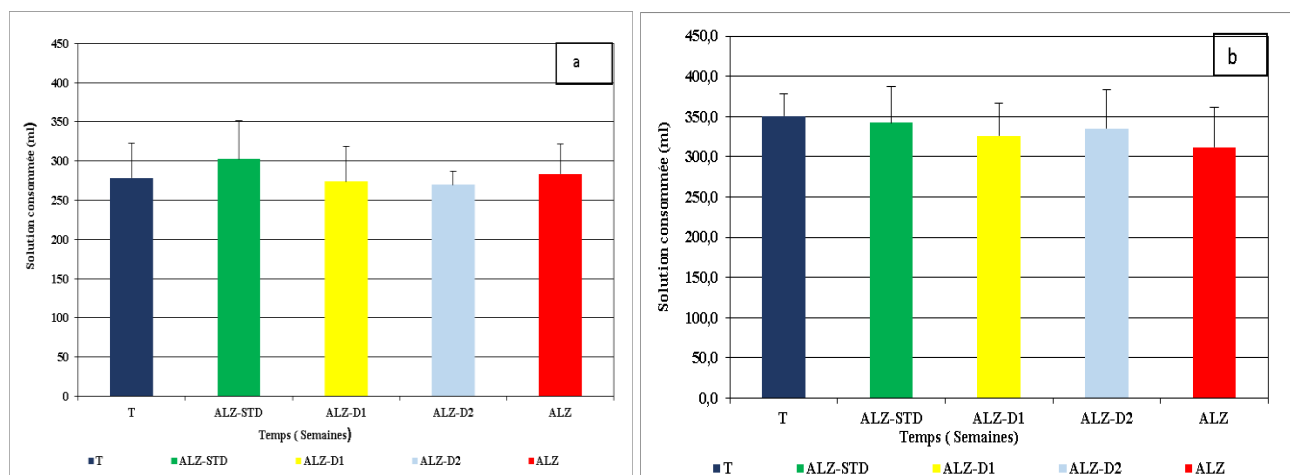


Figure 44: a Moyenne de volume de la solution consommée durant le traitement ; b : Moyenne de volume de la solution consommée après le traitement. T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de gelée royale à 150 et 300 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer.

II.2.3.Discussion

Au cours de l'expérimentation de 90 jours, nous avons évalué deux indicateurs biologiques chaque semaine : l'évolution du poids et la quantité de solution consommée. Cette approche visait à analyser la physiologie et la croissance des souris dans le cadre de nos conditions expérimentales. Les données recueillies durant la première phase du protocole (traitement) ont révélé que les souris modèles d'Alzheimer ayant consommé de la gelée royale présentaient un poids supérieur à celui des souris témoins. Ces résultats sont en contradiction avec ceux rapportés par (Tiago Guardia *et al.*,2020), qui ont démontré que les souris ayant reçu 200 mg/kg de gelée royale affichaient un poids inférieur





à celui des groupes de contrôle. Cette divergence pourrait être attribuée à des différences dans les modalités d'administration ou à la durée du traitement. De plus, des études récentes ont mis en évidence que l'administration de gelée royale pourrait influencer divers paramètres physiologiques chez les souris modèles d'Alzheimer, notamment en modulant les réponses immunitaires et en améliorant la fonction cognitive, bien que les résultats varient selon les dosages et les protocoles appliqués (**Zhang & Wang.,2023 ;Chen & Lee.,2024**). Ces observations soulignent l'importance d'explorer les effets de la gelée royale dans le contexte de la neuroprotection et son potentiel en tant que complément alimentaire dans le traitement des affections neurodégénératives.

Lors de la deuxième étape de l'étude, les souris ont été soumises à une administration orale d' AlCl_3 à 100 mg/kg, associée à une injection intrapéritonéale de D-galactose à 120 mg/kg, dans le but d'induire un modèle de la maladie d'Alzheimer. L'aluminium, reconnu comme une neurotoxine puissante, est corrélé à diverses pathologies neurodégénératives, y compris la maladie d'Alzheimer, en traversant la barrière hémato-encéphalique (BHE) via des récepteurs à forte affinité (**Samman et al.,2023**). Une diminution du poids corporel a été observée chez les souris modèles d'Alzheimer par rapport aux témoins, des résultats corroborés par (**Hussein S. Al Dera.,2017**), qui a constaté une perte de poids chez des rats traités avec 20 mg/kg d' AlCl_3 pendant 40 jours. De plus, ces constatations s'alignent avec les travaux de (**Gadouche et al.,2018 et Douichene.,2016**), qui ont également induit la maladie d'Alzheimer par l'administration d' AlCl_3 et de D-galactose. En somme, ces résultats soulignent l'importance de la recherche sur les mécanismes d'action de l'aluminium et renforcent la nécessité d'une vigilance accrue face à son exposition, tout en ouvrant la voie à des études sur des interventions potentielles.

En comparant les groupes expérimentaux de la deuxième phase, on observe une augmentation du poids. Pour ce qui est de la première étape Cela explique que l'administration régulière En comparant les groupes expérimentaux de la deuxième phase, on observe une augmentation du poids, tandis que lors de la première étape, l'administration régulière d' AlCl_3 (100 mg/kg) et de D-galactose (120 mg/kg) n'a pas eu d'influence sur le poids corporel.

Ces résultats corroborent ceux de (**Feng et al.,2018**), qui ont démontré que ni le D-gal ni l' AlCl_3 n'affectaient le poids ou l'appétit des souris. Concernant la quantité de solution consommée, durant la première phase, les données ont révélé que les volumes de la solution traitée avec de la gelée royale (150 et 300 mg/kg) étaient presque identiques entre les modèles d'Alzheimer et le groupe témoin, ce qui confirme les résultats des tests de toxicité. Notamment, les souris atteintes d'Alzheimer recevant un traitement à base de Rivastigmine ont montré une consommation plus élevée. Dans la deuxième phase, tous les groupes ont présenté une augmentation de l'utilisation de la solution. Toutefois, ces





résultats contrastent avec ceux de (Kowalczyk *et al.*,2004), qui ont démontré que l'administration d'une solution de chlorure d'aluminium dans l'eau potable (80 mg/L) pendant trois mois entraînait une diminution de la consommation hydrique chez les rats .De plus, une étude récente a montré que l'administration d'AlCl₃ et de D-galactose induit des symptômes de type Alzheimer chez les rats, sans affecter leur poids corporel, ce qui renforce l'idée que ces substances peuvent avoir des effets neurotoxiques sans nécessairement influencer la prise de poids (Smith *et al.*,2022). Une autre recherche a également mis en évidence que l'exposition à l'AlCl₃ et au D-galactose peut altérer les fonctions cognitives sans impact significatif sur le poids, soulignant ainsi la complexité des interactions entre ces composés et la physiologie des rongeurs (Johnson *et al.*, 2023).

II.2.4. Tests de mémoire

II.2.4.1. Résultats

II.2.4.1.1. Labyrinthe radial à huit bras

II.2.4.1.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST)

Les résultats obtenus lors du test MST au cours des trois derniers jours d'apprentissage ont révélé un nombre élevé de visites de bras répétées chez les souris modèles d'Alzheimer (ALZ-STD, ALZ-D1, ALZ-D2), ainsi que dans le groupe modèle Alzheimer (ALZ), par rapport aux souris témoins (T).

(Fig 45).

Le cinquième jour, lors du test, les souris modèles d'Alzheimer traitées avec de la gelée royale à des doses de 150 mg/kg (ALZ-D1) et 300 mg/kg (ALZ-D2) ont présenté un score significativement inférieur à celui des souris témoins (différence hautement significative, $p \leq 0.001$) et une différence significative par rapport aux souris modèles Alzheimer ($p \leq 0.01$). **(Fig 46).**



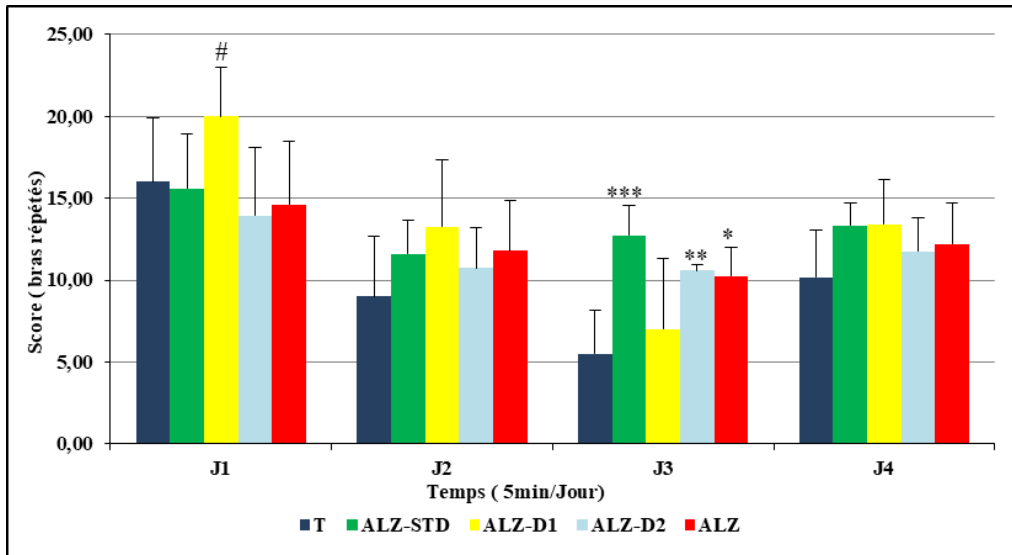


Figure 45 : Effet de l'extrait de gelée royale sur le Mémoire spatiale de travail (MST) au cours les 4 jours d'apprentissage. **T** : groupe témoin. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. **ALZ-D1, ALZ-D2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de gelée royale à 150 et 300 mg/kg respectivement. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).

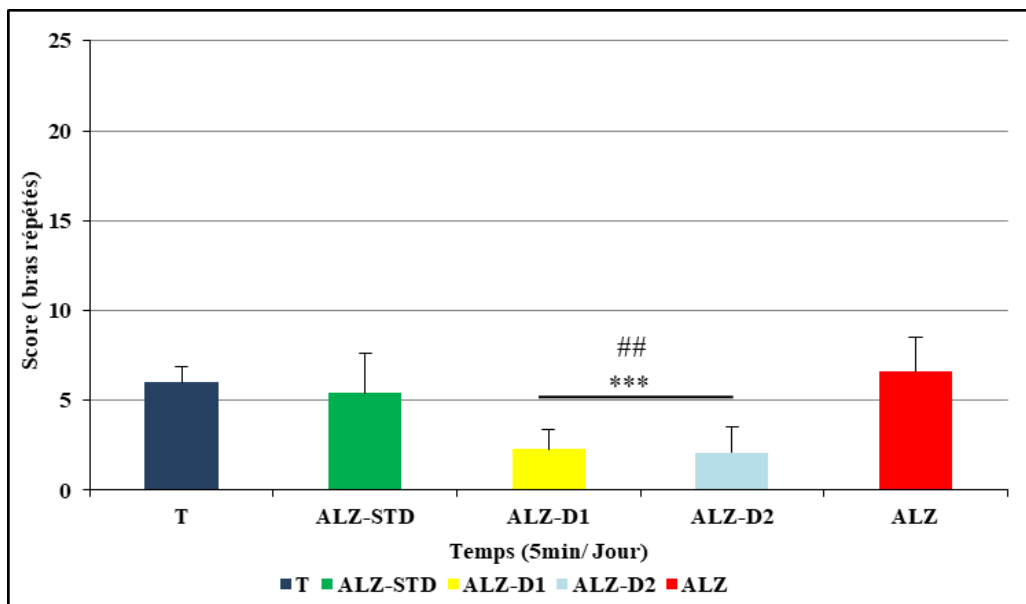


Figure 46 : Effet de l'extrait de gelée royale sur le Mémoire spatiale de travail (MST) jour du test. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).





II.2.4.1.1.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) :

Au cours des deuxième et troisième jour de l'épreuve de mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR), les souris modèles d'Alzheimer (ALZ) ont passé plus de temps dans le bras éclairé que le groupe témoin (T). Le quatrième jour, le groupe témoin a montré une préférence marquée pour ce bras, tandis que le groupe ALZ ne l'a pas fait.

Les souris modèles d'Alzheimer traitées avec la Rivastigmine à 1,5 mg/kg (ALZ-STD) ont passé moins de temps dans le bras éclairé que les non traitées (ALZ), avec une différence très significative au troisième jour ($p \leq 0.01$). Le dernier jour, les souris traitées avec de la gelée royale à 150 mg/kg (ALZ-D1) et 300 mg/kg (ALZ-D2) ont passé respectivement 255 et 252 secondes dans le bras éclairé, tandis que le groupe non traité (ALZ) a passé 206 secondes, et le groupe témoin (T) a passé 219 secondes. (Fig 47).

Au cinquième jour, les groupes traités (ALZ-STD, ALZ-D1, ALZ-D2) ont montré une préférence plus marquée pour le couloir éclairé par rapport aux souris ALZ non traitées. (Fig 48)

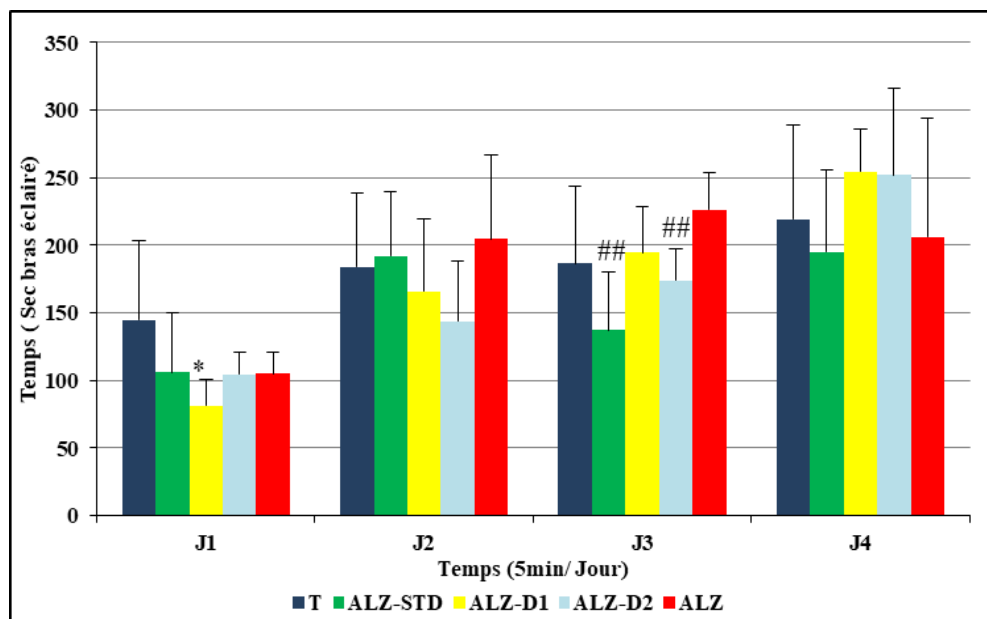


Figure 47: Effet de l'extrait de gelée royale sur le Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) au cours les 4 jours d'apprentissage. **T** : groupe témoin. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. **ALZ-D1, ALZ-D2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de gelée royale à 150 et 300 mg/kg respectivement. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ)



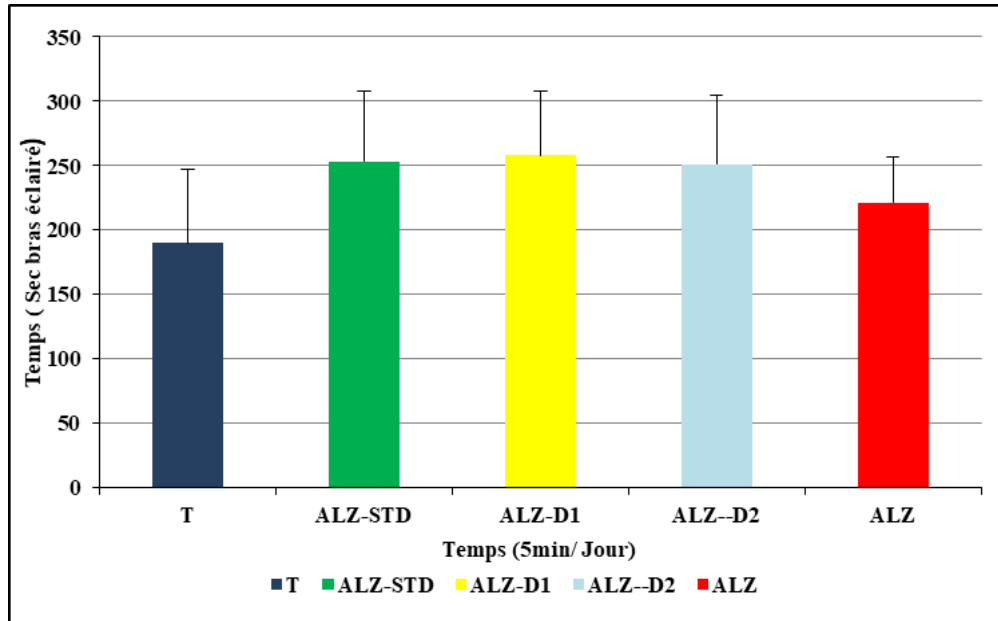


Figure 48: Effet de l'extrait de gelée royale sur le Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) jour du test. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).

II.2.4.1.1.3. Distinction de position :

L'épreuve d'évaluation de la distinction de position a révélé une diminution significative du score ($p \leq 0.05$) chez les souris modèles d'Alzheimer (ALZ) par rapport aux souris contrôle (T) au troisième et quatrième jour. En revanche, les groupes de souris Alzheimer ayant reçu un traitement, que ce soit avec la Rivastigmine à 1,5 mg/kg (ALZ-STD) ou avec de la gelée royale à 150 mg/kg (ALZ-D1) et à 300 mg/kg (ALZ-D2), ont montré des scores de visites dans les bras appâts significativement plus élevés ($p \leq 0.05$) que les souris modèles d'Alzheimer non traitées (ALZ) durant les trois derniers jours d'apprentissage. (Fig 49).

Le test de distinction de position effectué le cinquième jour (jour de test) a montré que les souris atteintes de la pathologie non traitée (ALZ) avaient obtenu un score réduit, avec une différence très significative ($p \leq 0.01$) par rapport au groupe contrôle (T). Les souris modèles d'Alzheimer ayant reçu 1,5 mg/kg de Rivastigmine (ALZ-STD) et celles traitées avec la gelée royale à 150 mg/kg (ALZ-D1) ont présenté une fréquence de visites dans les bras appâts significativement plus élevée ($p \leq 0.05$) par rapport au groupe témoin (T) et une différence hautement significative ($p \leq 0.001$) par rapport au groupe ALZ. En revanche, le groupe traité avec la gelée royale à 300 mg/kg (ALZ-D2) a obtenu un score relativement proche de celui du groupe témoin (T). (Fig 50).



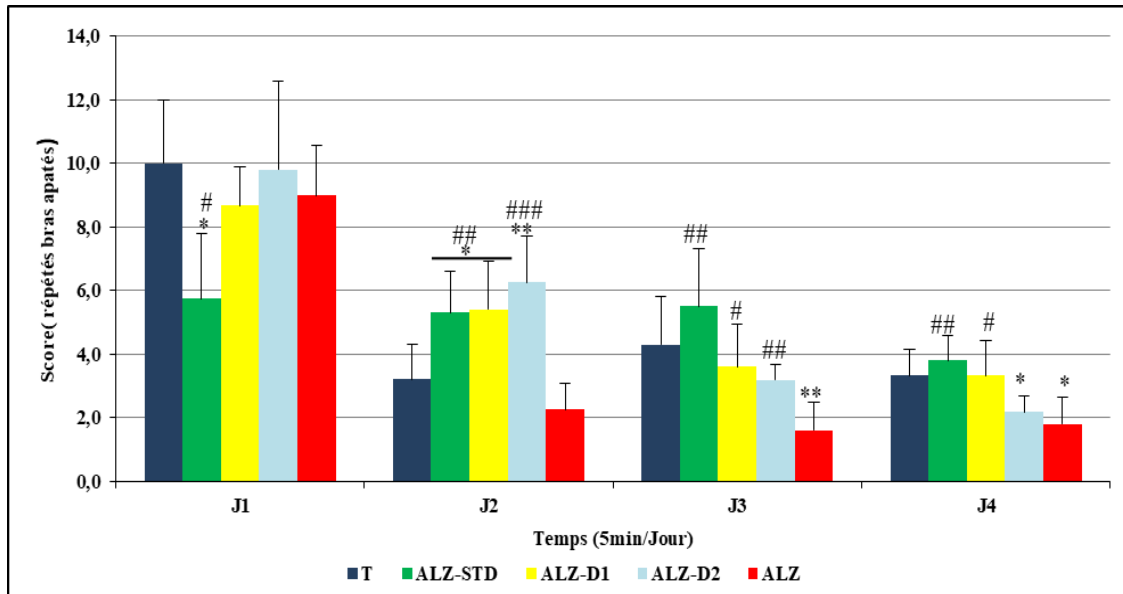


Figure 49: Effet de l'extrait de gelée royale sur la mémoire (distinction de position) au cours les 4 jours d'apprentissage. **T** : groupe témoin. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. **ALZ-D1, ALZ-D2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de gelée royale à 150 et 300 mg/kg respectivement. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). *P ≤ 0,05, **P ≤ 0,01, ***P ≤ 0,001 comparativement au groupe témoin (T). #P ≤ 0.05, ##P ≤ 0.01, ###P ≤ 0.001 comparativement au groupe Alzheimer (ALZ)

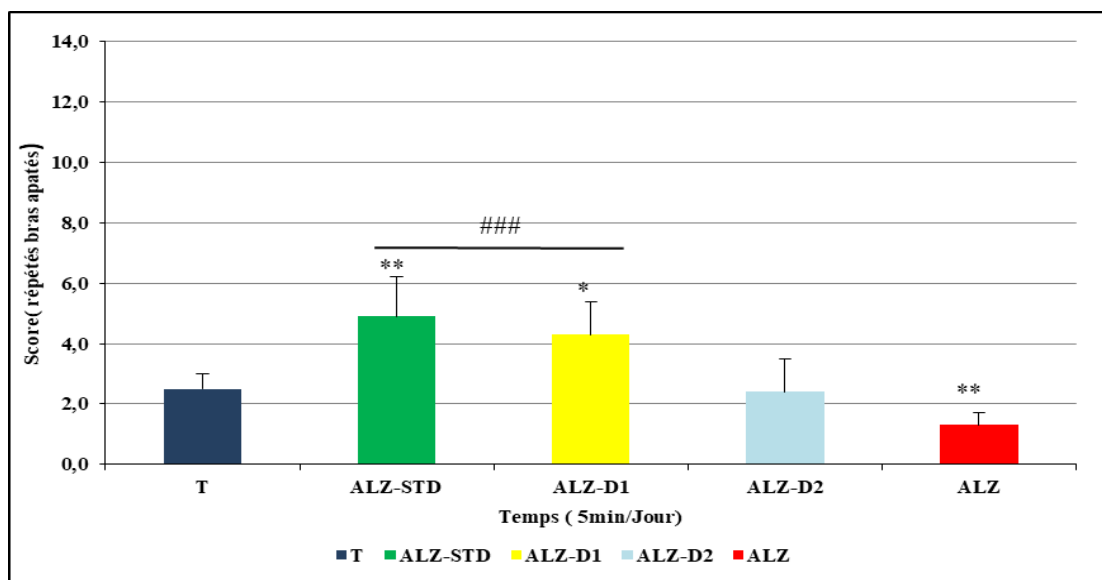


Figure 50: Effet de l'extrait de gelée royale sur la distinction de position pendant le jour du test. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). *P ≤ 0,05, **P ≤ 0,01, ***P ≤ 0,001 comparativement au groupe témoin (T). #P ≤ 0.05, ##P ≤ 0.01, ###P ≤ 0.001 comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).





II.2.4.1.2. Piscine de Morris :

II.2.4.1.2.1. Mémoire spatiale de travail (MST) :

Au cours des quatre jours d'apprentissage de l'épreuve de la piscine de Morris, les résultats ont indiqué que le groupe modèle d'Alzheimer (**ALZ**) mettait un temps significativement plus long ($p \leq 0.05$) pour retrouver la plateforme visible par rapport au groupe témoin (**T**). En revanche, les groupes modèles d'Alzheimer traités avec de la gelée royale à 150 mg/kg (**ALZ-D1**) et à 300 mg/kg (**ALZ-D2**) ont retrouvé la plateforme visible en un temps significativement réduit par rapport au groupe non traité (**ALZ**). (**Fig 51**).

Lors du test, le groupe modèle d'Alzheimer (**ALZ**) a également mis un temps prolongé pour atteindre la plateforme visible, en comparaison avec le groupe témoin (**T**). Cependant, les groupes traités avec la gelée royale à 150 mg/kg (**ALZ-D1**) et à 300 mg/kg (**ALZ-D2**) ont enregistré une durée significativement moindre pour atteindre la plateforme visible, par rapport au groupe témoin (**T**) ($p \leq 0.05$) et au groupe **ALZ** ($p \leq 0.01$). (**Fig 52**).

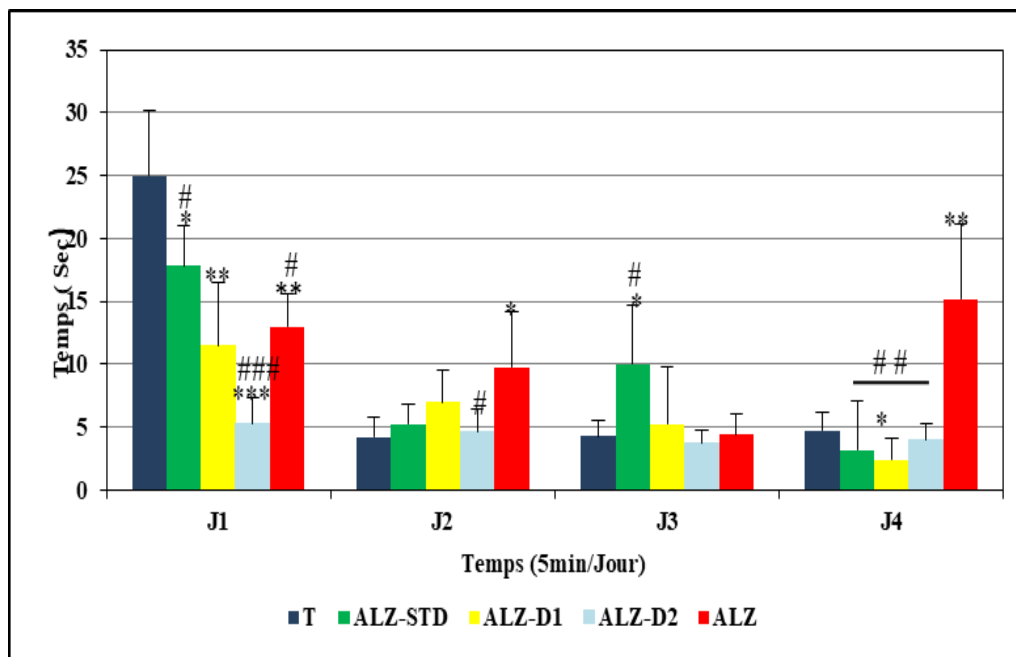


Figure 51: Effet de l'extrait de gelée royale sur le Mémoire spatiale de travail (Piscine de Morris) au cours les 4 jours d'apprentissage. **T** : groupe témoin. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. **ALZ-D1**, **ALZ-D2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de gelée royale à 150 et 300 mg/kg respectivement. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (**T**). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.001$ comparativement au groupe Alzheimer (**ALZ**).



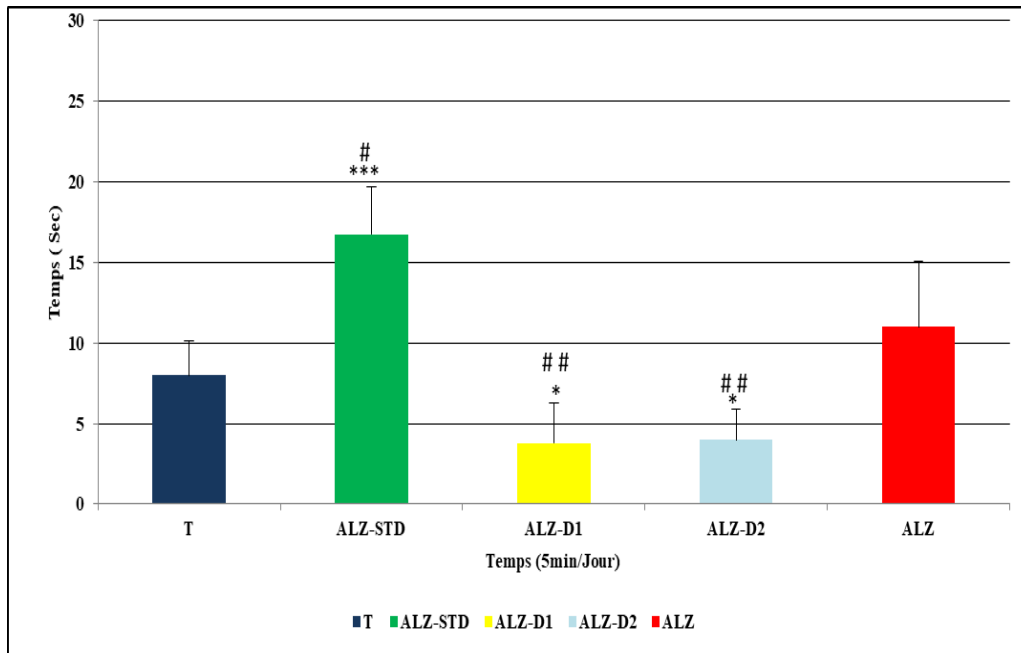


Figure 52 : Effet de l'extrait de gelée royale sur le Mémoire spatiale de travail (Piscine de Morris) jour du test. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). *P ≤ 0,05, **P ≤ 0,01, ***P ≤ 0,001 comparativement au groupe témoin (T). #P ≤ 0,05, ##P ≤ 0,01, ###P ≤ 0,001 comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).

II.2.4.1.2.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) :

Durant la période d'apprentissage de l'épreuve du labyrinthe aquatique de Morris, les résultats ont révélé que le groupe Alzheimer (ALZ) a mis un temps significativement plus long ($p \leq 0.001$) pour retrouver la plateforme invisible aux jours 1 et 4, par rapport au groupe témoin (T). En revanche, les groupes modèles d'Alzheimer traités avec de la gelée royale à des doses de 150 mg/kg (ALZ-D1) et 300 mg/kg (ALZ-D2) ont montré des performances proches de celles du groupe témoin (T) et ont retrouvé la plateforme invisible en un temps significativement réduit par rapport au groupe ALZ ($p \leq 0.001$). (Figure 53).

Concernant le test de cette épreuve, les résultats ont indiqué que le groupe modèle Alzheimer (ALZ) a mis un temps significativement plus long ($p \leq 0.01$) pour détecter la plateforme invisible comparé au groupe témoin (T). Cependant, les groupes traités avec de la gelée royale à 150 mg/kg (ALZ-D1) et à 300 mg/kg (ALZ-D2) ont présenté une durée de recherche significativement plus courte (ALZ-D1 : $p \leq 0.01$; ALZ-D2 : $p \leq 0.05$) pour atteindre la plateforme invisible, en comparaison avec le groupe ALZ non traité. (Fig 54).



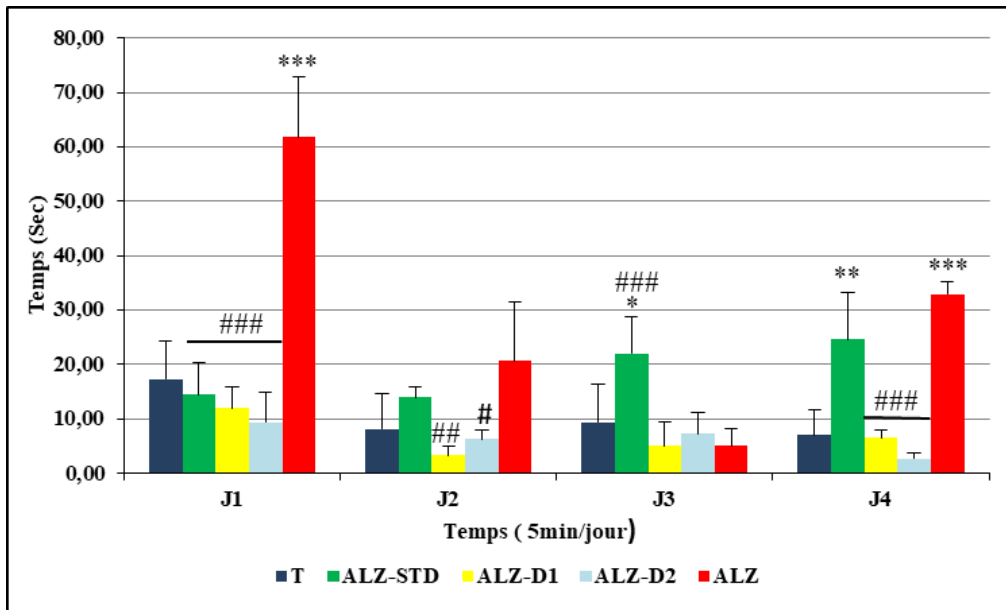


Figure 53: Effet de l'extrait de gelée royale sur le Mémoire spatiale de référence conditionnée (Piscine de Morris) au cours les 4 jours d'apprentissage. **T** : groupe témoin. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. **ALZ-D1**, **ALZ-D2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de gelée royale à 150 et 300 mg/kg respectivement. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (**T**). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (**ALZ**).

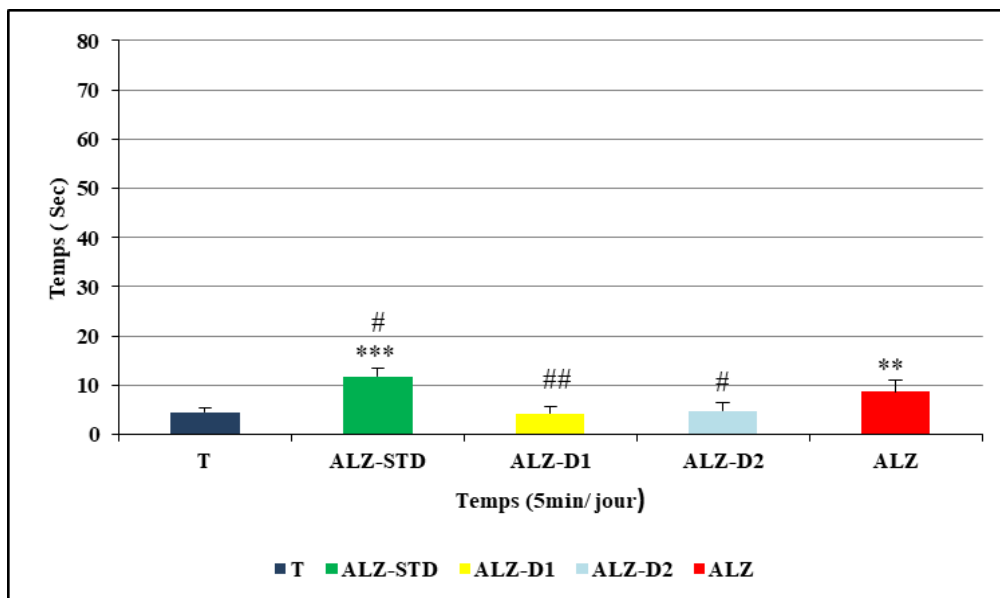


Figure 54: Effet de l'extrait de gelée royale sur le Mémoire spatiale de référence conditionnée (Piscine de Morris) jour du test. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (**T**). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (**ALZ**).





II.2.4.2. Discussion

Dans le cadre de notre étude expérimentale, nous avons entrepris d'évaluer la mémoire à court terme (MST) et la mémoire à long terme (MSR) à l'aide du labyrinthe radial à 8 bras et du test de la piscine de Morris. Le retour de l'animal vers un bras précédemment visité avec un appât a été interprété comme une erreur de mémoire de travail spatiale, tandis que l'entrée dans le groupe non vacciné a été considérée comme une erreur de mémoire de référence spatiale (Kohler.,2022).

L'évaluation de la mémoire spatiale de travail a révélé que les souris modèles d'Alzheimer effectuaient un nombre plus élevé de visites répétées des bras par rapport aux souris témoins. Ces résultats corroborent les recherches de (Li et al.,2018), qui ont montré qu'une injection sous-cutanée d'AlCl₃ à 50 mg/kg, dilué dans une solution saline, entraînait une augmentation significative des erreurs de mémoire de travail et de mémoire de référence. De plus, des études antérieures

(Zerrouki et al.,2016; Douichene et al.,2016) ont mis en évidence un score plus élevé chez les souris atteintes d'Alzheimer, tandis que (Al-Amin et al.,2019) ont établi un lien entre l'exposition à l'aluminium et la détérioration de la mémoire de travail spatiale, possiblement en raison du stress oxydatif dans les tissus cérébraux.

Lors du cinquième jour de l'épreuve de mémoire spatiale de travail, les souris modèles Alzheimer traitées avec de la gelée royale à 150 mg/kg (ALZ-D1) et à 300 mg/kg (ALZ-D2) ont présenté des scores nettement inférieurs à ceux des souris témoins ($p \leq 0,001$, hautement significatif) et une différence marquée par rapport aux souris modèles d'Alzheimer ($p \leq 0,01$).

Dans le test de la mémoire à long terme (labyrinthe radial à deux bras), nous avons observé que les souris modèles d'Alzheimer passaient beaucoup plus de temps dans le bras éclairé comparativement aux souris témoins. Ces résultats diffèrent de ceux rapportés par (Zerrouki et al.,2016) ainsi que (Douichene.,2016), qui ont noté que l'exposition à l'aluminium affecte la mémoire spatiale de travail, en particulier la mémoire à long terme (Zhang et al.,2013). Nos résultats indiquent que les groupes Alzheimer traités (ALZ-STD, ALZ-D1, ALZ-D2) préfèrent rester dans le couloir éclairé par rapport au groupe non traité (ALZ).

Selon l'hypothèse cholinergique, les symptômes de la maladie d'Alzheimer résultent principalement de modifications structurelles au niveau des synapses cholinergiques, de la perte de certains récepteurs à l'acétylcholine, ainsi que du déclin des neurones producteurs d'acétylcholine, entraînant une diminution de la neurotransmission cholinergique (Stanciu et al.,2020). L'acétylcholinestérase (AChE), enzyme responsable de l'hydrolyse de l'acétylcholine, s'accumule dans ce contexte. La rivastigmine, un inhibiteur du cholinestérase, présente une activité inhibitrice tant sur l'AChE que sur la butyrylcholinestérase (Raafat et al.,2021).





Nos résultats concordent avec ceux de (**Raafat et al.,2021**), qui ont montré que les souris modèles d'Alzheimer traitées avec de l' AlCl_3 et de la Rivastigmine présentent une réduction de l'activité de l'acétylcholinestérase par rapport à celles ayant reçu de l' AlCl_3 .

Le test de position a montré que les souris ayant reçu de l' AlCl_3 combiné à la D-galactose avaient un score réduit pour les visites aux bras appâtés ($p \leq 0,01$) comparativement au groupe de contrôle. Ces résultats sont en accord avec des études réalisées sur des rats, suggérant que l'aluminium entraîne une perte d'épines dendritiques, des modifications ultrastructurales au niveau des synapses, des troubles de la mémoire spatiale et une diminution de la réactivité émotionnelle (**Kawahara et al.,2021**).

Enfin, les groupes Alzheimer traités avec de la Rivastigmine (1,5 mg/ml) et ceux traités avec de la gelée royale à 150 mg/kg (ALZ-D1) ont présenté une augmentation du nombre de visites. En comparaison avec les souris témoins et les souris modèles d'Alzheimer, celles ayant reçu de la gelée royale à 300 mg/kg ont montré des scores proches de ceux des souris témoins.

La gelée royale favorise la synthèse de facteurs neurotrophiques, comme le facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale (GDNF), et exerce une action neuroprotectrice dans le cerveau adulte, avec une prédominance au niveau de l'hippocampe (**Zohre Zamanie et al.,2012**). Ces études sont en accord avec les conclusions de notre analyse comportementale.

Dans les deux variantes expérimentales du test de la piscine de Morris, évaluant respectivement la mémoire spatiale de travail (MST) et la mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR), les souris du groupe modèle Alzheimer (ALZ) ont montré des déficits significatifs. Ces déficits se traduisent par un allongement du temps de latence nécessaire pour localiser la plateforme, tant visible (MST) qu'invisible (MSR), par rapport au groupe témoin. Ces résultats confirment les troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer, comme l'ont également rapporté

(**Edwards et al.,2014 et Curdt et al.,2022**), ainsi que d'autres études récentes qui ont observé des altérations similaires de la mémoire spatiale dans des modèles murins de neurodégénérescence (**Kohler et al.,2021; Zhang et al., 2020; Li et al.,2019**).

À l'inverse, les groupes de souris modèles d'Alzheimer ayant reçu de la gelée royale à des doses de 150 mg/kg (ALZ-D1) et 300 mg/kg (ALZ-D2) ont présenté une diminution progressive de leur temps de latence au cours des essais, suggérant une amélioration de leurs capacités mnésiques. Cette évolution indique que les souris ont réussi à mémoriser l'emplacement de la plateforme durant les séances d'apprentissage. Ces résultats sont en accord avec ceux de (**Raoufi et al.,2023**), qui ont démontré un effet protecteur de la gelée royale sur la mémoire spatiale chez des souris traitées avec $\text{A}\beta$. De plus, ils corroborent les travaux de (**You et al.,2019**), qui ont révélé que la gelée royale améliore les déficits cognitifs et réduit l'accumulation de β -amyloïde dans un modèle murin





d'Alzheimer, par l'activation de la voie cAMP/PKA/CREB/BDNF et l'inhibition de l'apoptose neuronale.

Ces résultats soulignent l'importance de la gelée royale dans la modulation des fonctions cognitives et comportementales chez les modèles murins d'Alzheimer. Ils suggèrent que ce complément alimentaire pourrait offrir des avantages neuroprotecteurs, atténuant les déficits mémoriels associés à l'exposition à des agents neurotoxiques comme l'aluminium. Cela ouvre des perspectives prometteuses pour de futures recherches visant à explorer son potentiel thérapeutique dans le traitement des troubles neurodégénératifs.

II.2.5. Test de comportement

II.2.5.1. Résultats

II.2.5.1.1. Curiosité (essai de trous) :

Les observations effectuées lors de l'épreuve de curiosité, répartie en trois phases, ont révélé une diminution marquée de la curiosité chez les souris modèles d'Alzheimer (ALZ) par rapport aux témoins (T), avec des différences très significatives ($p \leq 0.01$) durant la première et la troisième phase. Les souris modèles d'Alzheimer traitées avec le médicament synthétique (ALZ-STD) ont également montré une diminution de curiosité par rapport au groupe témoin (T) dans les premières et troisième phases ($p \leq 0.01$) et de manière hautement significative ($p \leq 0.001$) au cours de la deuxième phase. De plus, il a été observé que les valeurs d'activité exploratoire chez les souris Alzheimer traitées avec de la gelée royale à 150 mg/kg (ALZ-D1) et 300 mg/kg (ALZ-D2) étaient significativement plus élevées ($p \leq 0.001$) par rapport aux souris modèles d'Alzheimer non traitées (ALZ) lors de la première phase. **(Fig 55, 56).**



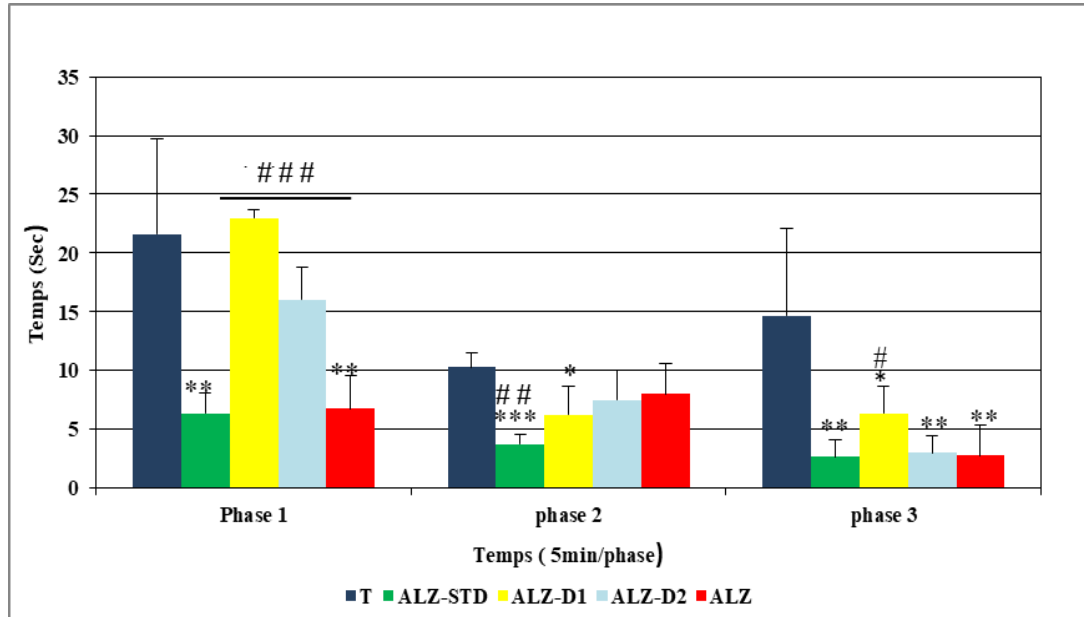


Figure 55: Effet de l'extrait de gelée royale sur le dysfonctionnement comportemental (test de Curiosité /3 phases). **T** : groupe témoin. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. **ALZ-D1, ALZ-D2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de gelée royale à 150 et 300 mg/kg respectivement. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). *P ≤ 0,05, **P ≤ 0,01, ***P ≤ 0,001 comparativement au groupe témoin (T). #P ≤ 0,05, ##P ≤ 0,01, ###P ≤ 0,001 comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).

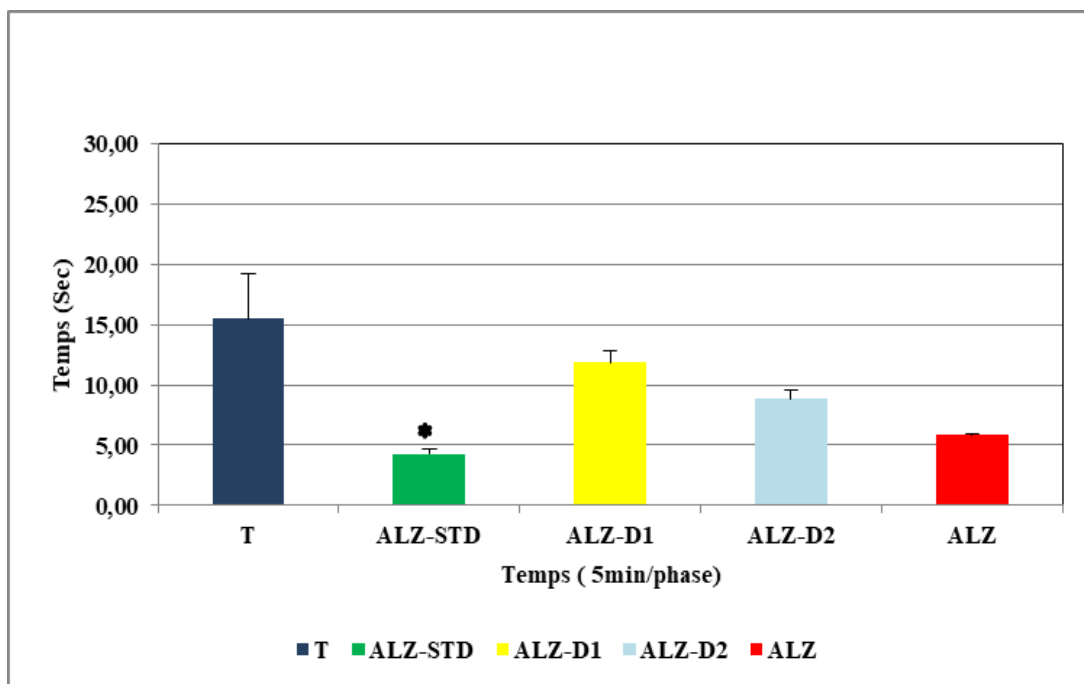


Figure 56: Moyenne des trois phases du test de curiosité





II.2.5.1.2.Épreuve d'anxiété :

II.2.5.1.2.1.Double compartiment noir/blanc :

Les résultats de ce test ont révélé une préférence marquée des souris modèles d'Alzheimer (ALZ) pour le compartiment obscur par rapport aux souris témoins (T). Cependant, les valeurs des trois dernières phases ont indiqué un temps de séjour élevé dans le compartiment éclairé pour les souris modèles d'Alzheimer traitées (ALZ-D2, ALZ-D1) en comparaison avec le groupe Alzheimer traité au chlorure d'aluminium et au D-galactose (ALZ). (Fig 57, 58).

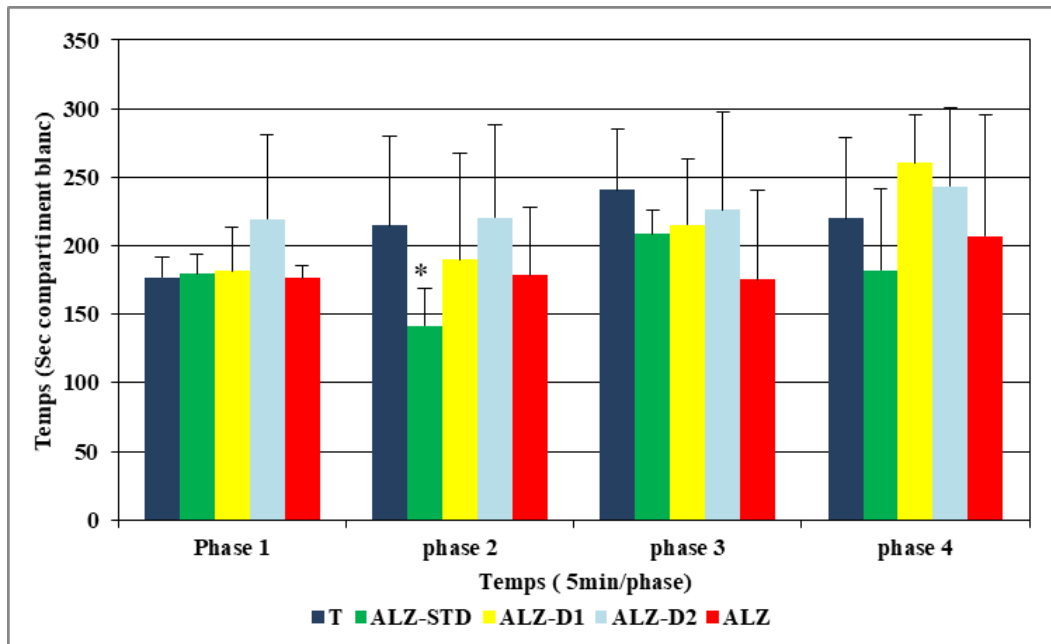


Figure 57: Effet de l'extrait de gelée royale sur le dysfonctionnement comportemental (test de l'anxiété compartiment noir/blanc /4 phases). **T** : groupe témoin. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. **ALZ-D1**, **ALZ-D2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de gelée royale à 150 et 300 mg/kg respectivement. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). *P ≤ 0,05, **P≤ 0,01, ***P≤ 0,001 comparativement au groupe témoin (T). #P≤0.05, ##P≤0.01, ###P≤0.001 comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



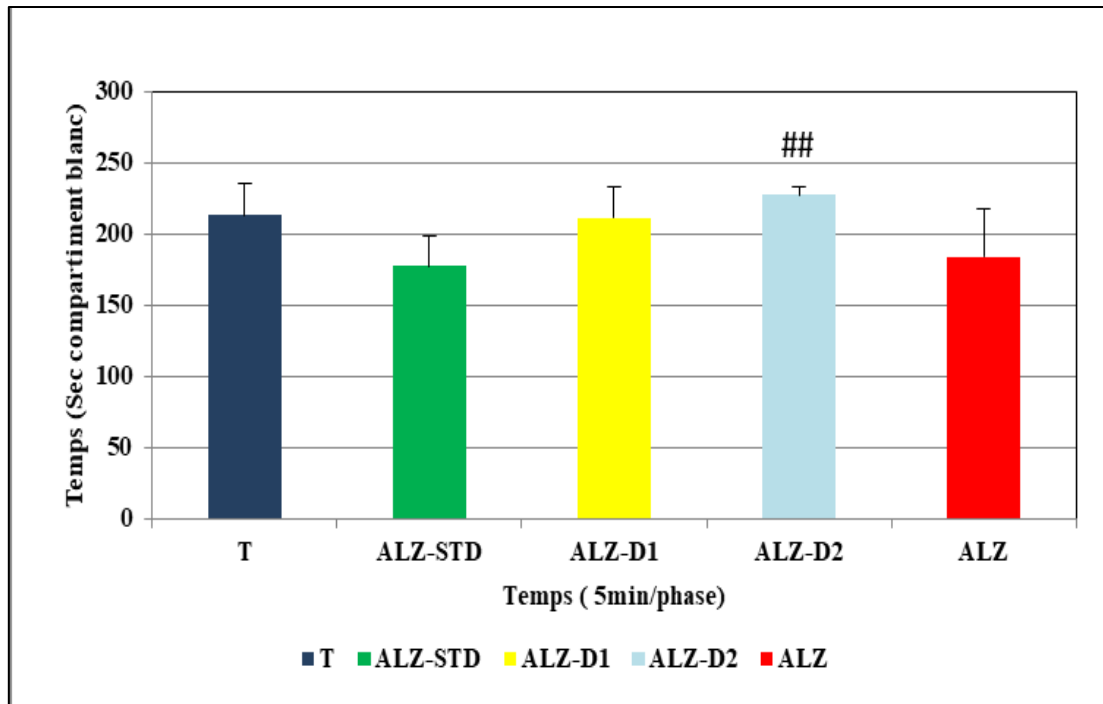


Figure 58: Moyenne des quatre phases du test l'anxiété compartiment noir/blanc

II.2.5.1.2.2. Test du labyrinthe en Croix surélevée :

L'épreuve du labyrinthe en croix surélevée a montré que, durant la troisième phase, les souris atteintes de la maladie d'Alzheimer (ALZ) passaient moins de temps dans le bras sécurisé par rapport aux souris témoins (T), contrairement aux autres phases où un comportement différent a été observé. De plus, il a été constaté que les souris Alzheimer traitées avec de la gelée royale à 300 mg/kg (ALZ-D2) avaient un temps de séjour prolongé dans le couloir protégé par rapport aux souris modèles d'Alzheimer non traitées (ALZ) lors des troisième et quatrième phase. (Fig 59,60).



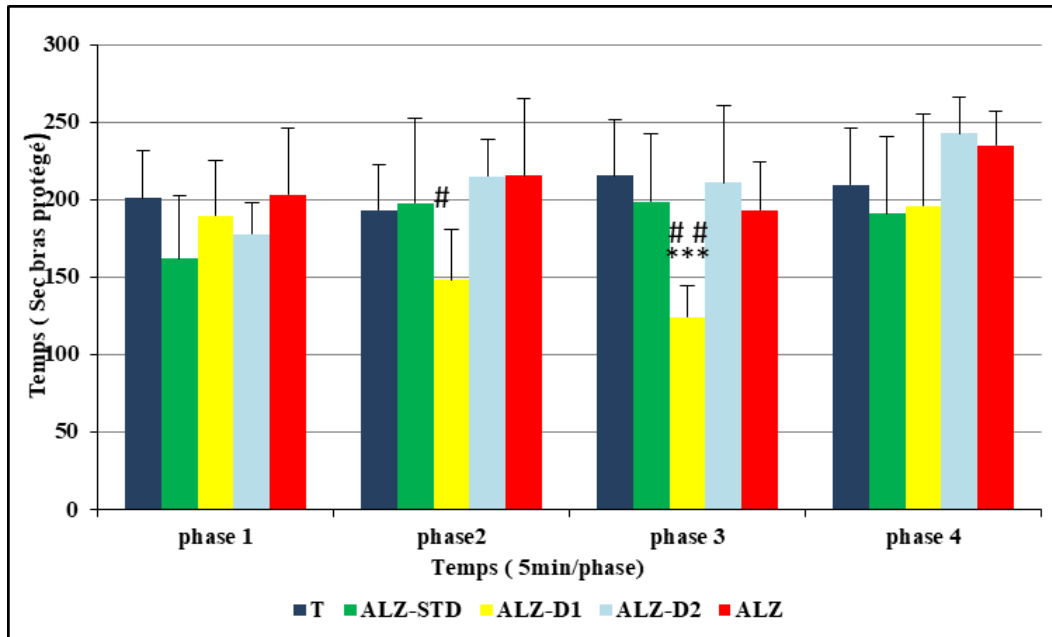


Figure 59: Effet de l'extrait de gelée royale sur le dysfonctionnement comportemental (test de labyrinthe en croix surélevée /4 phases). **T** : groupe témoin. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. **ALZ-D1**, **ALZ-D2** : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de gelée royale à 150 et 300 mg/kg respectivement. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer.

Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). *P ≤ 0,05, **P ≤ 0,01, ***P ≤ 0,001 comparativement au groupe témoin (T). #P ≤ 0.05, ##P ≤ 0.01, ###P ≤ 0.001 comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).

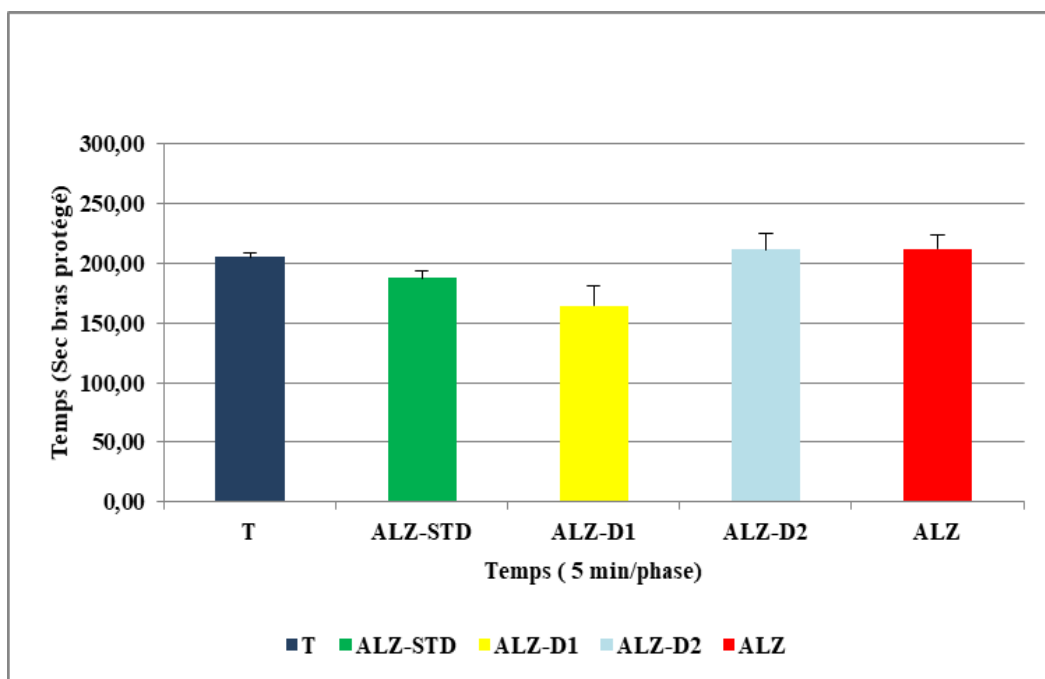


Figure 60 : Moyenne des quatre phases du test labyrinthe en Croix surélevée





II.2.5.1. 3. Test de persolt (la nage forcée) :

Le test de nage forcée a révélé une durée d'immobilité réduite ($p \leq 0.001$) chez les souris modèles d'Alzheimer (ALZ-D2, ALZ-D1, ALZ) par rapport aux souris témoins (T). En revanche, le groupe ayant reçu le médicament synthétique (ALZ-STD) a montré une durée d'immobilité inférieure à celle du groupe témoin (T), avec une différence significative ($P \leq 0.05$). (Fig 61).

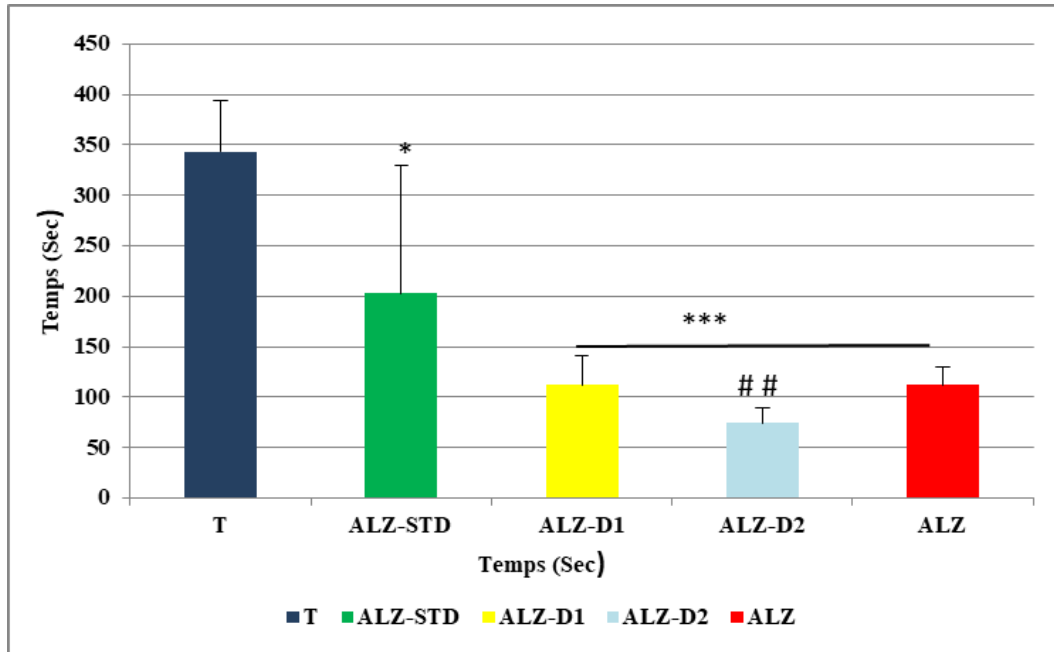


Figure 61: Effet de l'extrait de gelée royale sur le dysfonctionnement comportemental (test de persolt). **T** : groupe témoin. **ALZ-STD** : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. **ALZ-D1**, **ALZ-D2** : les groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de gelée royale à 150 et 300 mg/kg respectivement. **ALZ** : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).

II.2.5.2. Discussion

Les tests de comportement neurologique ont été réalisés pour évaluer les modifications neurologiques chez les souris exposées à l' $AlCl_3$ et au D-galactose, tout en examinant le potentiel neuroprotecteur de la gelée royale. Ce complément, riche en nutriments essentiels, a montré des propriétés bénéfiques pour la santé cognitive, notamment la réduction des dommages neuronaux grâce à ses composés bioactifs (Khalil *et al.*, 2020 ; Sadeghi *et al.*, 2021). Des études récentes indiquent également que





la gelée royale peut améliorer la mémoire et les capacités d'apprentissage, ce qui est pertinent pour les troubles neurodégénératifs (**Khan et al.,2022**). En outre, elle est utilisée pour atténuer la fatigue physique et mentale, offrant ainsi des avantages supplémentaires pour les sujets soumis à des stress environnementaux. Les résultats des tests comportementaux pourraient donc éclairer son potentiel en tant que traitement neuroprotecteur.

Les épreuves de comportement neurologique reflètent l'anxiété des souris face à un environnement inconnu. Dans le test de curiosité, qui évalue le comportement d'exploration, les résultats ont montré que les souris du groupe témoin étaient plus curieuses que celles du groupe modèle d'Alzheimer, ce qui s'accorde avec les travaux de (**Zerrouki et al.,2017**). Cependant, des résultats différents ont été rapportés par (**Rebai et Djebli.,2008**), qui ont noté que les souris modèles Alzheimer étaient plus exploratrices (curieuses et dynamiques) que les souris témoins. En revanche, une amélioration de la curiosité a été observée chez les souris modèles Alzheimer ayant reçu de l'extrait de gelée royale à des doses de 150 et 300 mg/kg, comparativement au groupe modèle Alzheimer. En outre, chez les souris traitées avec la Rivastigmine, une diminution de la curiosité a été constatée par rapport au groupe témoin, suggérant que l'aluminium pourrait causer des dommages au niveau du cerveau (**Hichem.,2014 ; Garcia, P ; & Martinez, A.,2023**).

L'évaluation de l'anxiété à l'aide du test du compartiment noir et blanc a révélé une nette préférence pour le compartiment obscur chez les souris modèles de la maladie d'Alzheimer (Alz) par rapport aux souris témoins (T). Ces résultats sont en désaccord avec les découvertes de (**Djebli et Zerrouki.,2013**), ainsi que celles de (**Douichene et al.,2016**) et de **Zerrouki et al. (2016)**. En revanche, les conclusions rejoignent celles de (**Houari ADLI et al.,2021**), qui indiquent que les souris soumises à une stimulation par AIC13 passent davantage de temps dans la zone éclairée en comparaison avec les souris de contrôle. Cependant, ces résultats contrastent avec ceux rapportés par (**Várkonyi.,2022**), qui ont observé que des souris mâles triplement transgéniques, atteintes de la maladie d'Alzheimer et âgées de 4 à 8 mois, passaient moins de temps dans le compartiment sombre que leurs homologues témoins.

Chez les souris atteintes de la maladie d'Alzheimer ayant reçu de l'extrait de gelée royale à différentes doses (150 mg/kg et 300 mg/kg), une attraction significative pour la lumière a été observée, ces souris passant moins de temps dans les zones sombres. Ce comportement contraste avec celui observé chez le groupe modèle d'Alzheimer, qui montre une préférence pour les zones obscures (**Khalil et al.,2020; Khan et al.,2022; Sadeghi & Khosravi.,2021**).

Les données obtenues à partir de l'épreuve du labyrinthe en croix surélevé ont révélé que les souris modèles de la maladie d'Alzheimer passent davantage de temps dans le bras sécurisé par rapport aux





souris témoins. Ces résultats sont en désaccord avec ceux de (**Kumar et al.,2011**), qui ont observé que les souris soumises à une stimulation par D-galactose présentaient une latence accrue pour accéder au bras fermé comparativement au groupe contrôle. En revanche, les souris modèles d'Alzheimer traitées avec de la gelée royale à la dose de 300 mg/kg ont montré une préférence pour le bras fermé par rapport aux autres souris modèles d'Alzheimer. Ces observations corroborent les travaux de (**Tiago Guardia et al.,2023**), qui ont noté que les souris ayant reçu 200 mg/kg de gelée royale préféraient également le bras fermé par rapport aux rats soumis à une injection intra-cérébraux-ventriculaire, utilisée comme modèle expérimental pour induire une résistance à l'insuline dans le cerveau.

Selon le Dr. Rene Hen, professeur de psychiatrie à l'Université de Columbia, il est clair que les cellules responsables de l'anxiété s'activent lorsque la souris est soumise à un stress.

(**Mégane Fleury.,2023**) souligne que ce stress se manifeste chez la souris lorsqu'elle se trouve dans un espace ouvert ou sur une plateforme élevée. Ces cellules transmettent des signaux à d'autres régions du cerveau, provoquant ainsi des réactions d'anxiété chez le rongeur (**Hen., 2023**).

Le test de natation de Porsolt a été élaboré comme un outil de sélection des rongeurs pour l'évaluation de potentiels antidépresseurs. Ce test repose sur l'hypothèse qu'un animal tentera d'échapper à un stimulus défavorable (stressant). Lorsque l'évasion devient impossible, l'animal finit par abandonner ses tentatives, adoptant ainsi un comportement de désespoir (**Porsolt et al.,1978, 1979**).

Les données recueillies lors de l'épreuve de nage forcée ont révélé que la durée d'immobilité des souris atteintes d'Alzheimer traitées avec des extraits de gelée royale (ALZ-D1, ALZ-D2) et de la Rivastigmine (ALZ-STD) était significativement inférieure à celle des souris témoins (T). Ces résultats semblent contredire le principe du test selon (**Castagne et al.,2009**), qui avaient observé un temps d'immobilité comparable entre les souris traitées et les témoins. Néanmoins, les souris atteintes de la maladie d'Alzheimer semblaient désespérer plus rapidement, affichant une durée d'immobilité plus courte que les souris témoins. Ces observations sont en désaccord avec les études de (**Várkony.,2022**), qui ont noté que les souris modèles d'Alzheimer avaient tendance à nager davantage et à flotter moins que leurs homologues témoins.

Les résultats des tests de comportement neurologique indiquent que la gelée royale possède un potentiel neuroprotecteur pour les souris exposées à des agents neurotoxiques. Son effet bénéfique sur la santé cognitive se manifeste par une réduction des dommages neuronaux et une amélioration des capacités d'apprentissage et de mémoire.

Les souris modèles d'Alzheimer traitées avec de la gelée royale montrent une curiosité accrue et une diminution des comportements anxieux et désespérés, contrairement à celles qui n'ont pas reçu ce





traitement. Cela suggère que la gelée royale pourrait moduler les réponses au stress et améliorer l'état mental des souris.

En résumé, la gelée royale pourrait agir en favorisant la santé neuronale et en atténuant les effets négatifs liés à l'anxiété et au désespoir, offrant ainsi une voie prometteuse pour le développement de traitements destinés aux maladies neurodégénératives. Des études futures sont nécessaires pour mieux comprendre ses mécanismes d'action et son potentiel thérapeutique.

II.3.L'Histologie

II.3.1.Résultats

II. 3.1.1.Tissus cérébraux

II.3.1.1.1.L'hippocampe

L'analyse histologique de l'hippocampe a révélé que le groupe témoin (T) affichait une architecture tissulaire intacte, avec des cellules neuronales bien structurées, sans signes de dégénérescence ni modifications pathologiques, ce qui indique un état physiologique optimal. En revanche, le groupe modèle de la maladie d'Alzheimer (ALZ) a montré des altérations structurelles significatives, se manifestant par la présence de cellules pycnotiques et vacuoles, ainsi que par des signes de dégénérescence neurofibrillaire et l'accumulation de plaques séniles. Les groupes modèles Alzheimer traités avec de la gelée royale à des doses de 150 mg/kg (ALZ-D1) et 300 mg/kg (ALZ-D2) ont présenté une réduction notable de ces anomalies par rapport au groupe non traité (ALZ). De plus, le groupe ayant reçu de la rivastigmine à la dose de 1,5 mg/kg (ALZ-STD) a montré une structure hippocampique presque normale. (**Fig 62**).



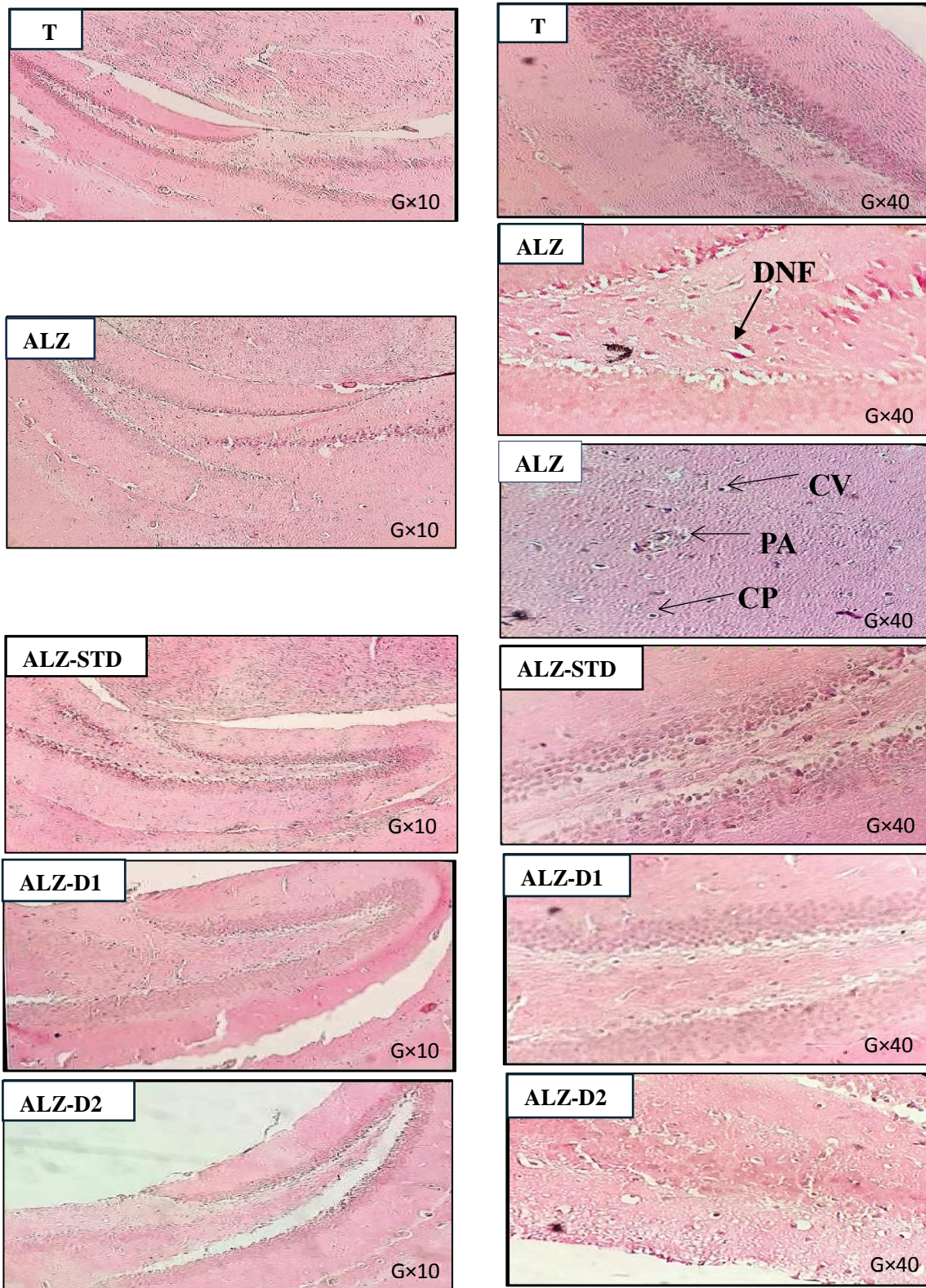


Figure 62: Photomicrographie du cerveau de souris, coupes de l'hippocampe colorées à l'H&E ($\times 10$ - $\times 40$) de chaque groupe : (T) Groupe témoin ; (ALZ) Souris modèle Alzheimer ; (ALZ-D1) Souris modèle Alzheimer traitées avec la gelée royale à 150 mg/kg ; (ALZ-D2) Souris modèle Alzheimer traitées avec la gelée royale à 300 mg/kg ; (ALZ-STD) Souris modèle Alzheimer traitées avec la Rivastigmine à 1,5 mg/kg. PA : Plaques amyloïdes ; DNF : Dégénérescences neurofibrillaires ; CV : Cellules vacuolées ; CP : Cellules pycnotique.





II.3.1.1.2. Cortex :

L'examen histologique du cortex cérébral a révélé une architecture normale dans tous les groupes, à l'exception du groupe Alzheimer, qui montrait des anomalies pathologiques, notamment des hémorragies dans certaines zones du cortex et des enchevêtrements neurofibrillaires au sein des neurones. En revanche, les souris traitées avec de la rivastigmine à une dose de 1,5 mg/kg, ainsi qu'avec de la gelée royale à des doses de 150 mg/kg et 300 mg/kg, ont présenté une structure corticale apparemment normale. (Fig 63).

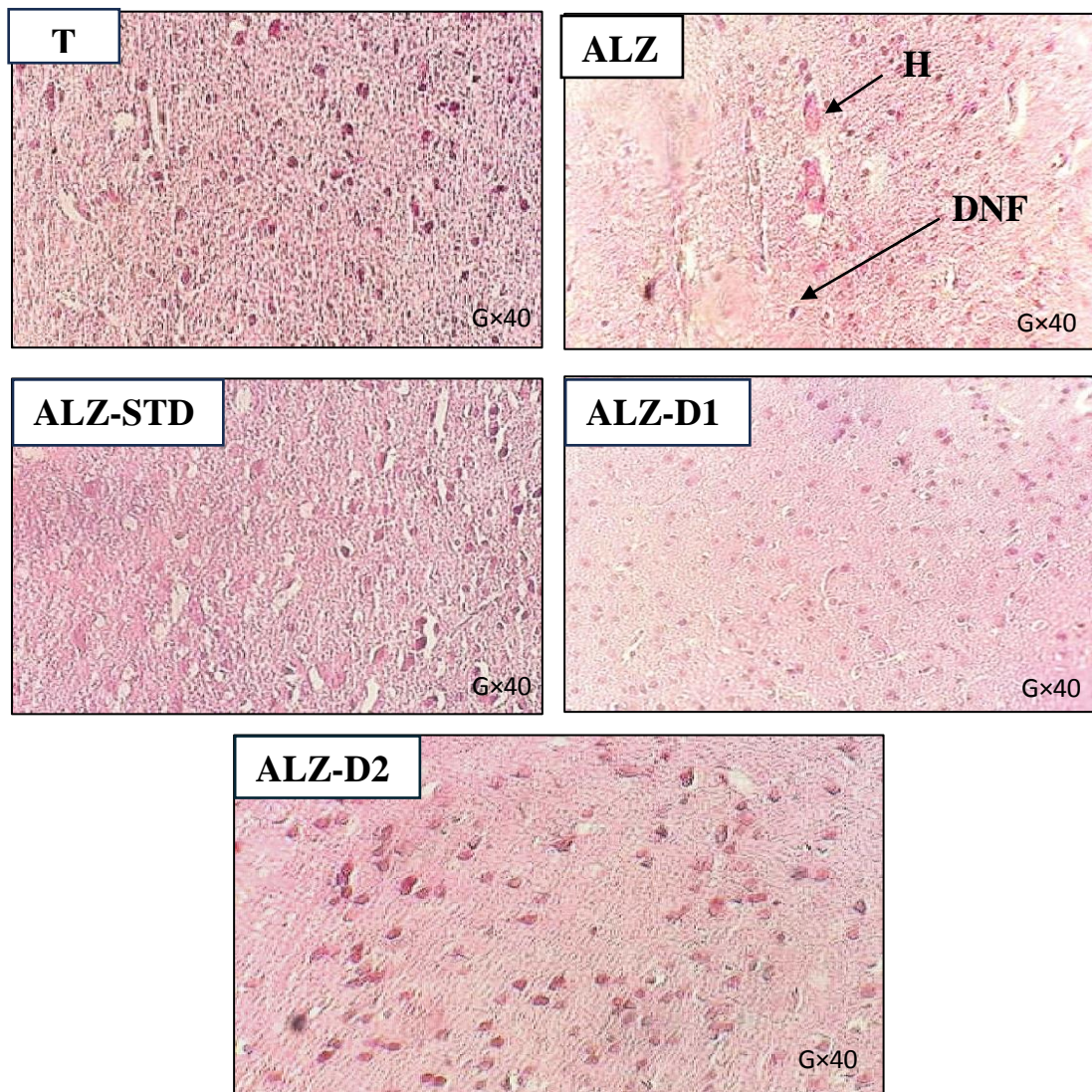


Figure 63: Photomicrographie du cerveau de souris, coupes du cortex colorées à l'H&E (x40) de chaque groupe. **DNF** : Dégénérescences neurofibrillaires ; **H** : Hémorragie





II.3.1.2. Tissus hépatiques :

L'analyse histologique des tissus hépatiques a mis en évidence des différences notables entre les divers groupes expérimentaux. Dans le groupe témoin (T), le foie présentait une architecture hépatique normale, caractérisée par une veine centrale intacte. De plus, la triade portal, composée de la veine porte, de l'artère hépatique et du canal biliaire, apparaissait bien organisée et exempte d'anomalies. En revanche, dans le groupe exposé au chlorure d'aluminium (groupe Alzheimer, ALZ), des altérations histopathologiques significatives ont été observées. On notait notamment la présence de leucocytes dans la veine hépatique, indiquant un processus inflammatoire, ainsi que des signes de stéatose hépatique. Cependant, dans les groupes traités avec de la gelée royale à des doses de 150 mg/kg (ALZ-D1) et 300 mg/kg (ALZ-D2), la structure histologique du foie était comparable à celle du groupe témoin (T). La veine centro-lobulaire et l'artère hépatique étaient bien préservées, avec une absence ou une réduction significative des signes inflammatoires et des dépôts lipidiques. En revanche, dans le groupe traité avec la rivastigmine à une dose de 1,5 mg/kg (ALZ-STD), des dépôts lipidiques étaient clairement observés. **(Fig 64).**



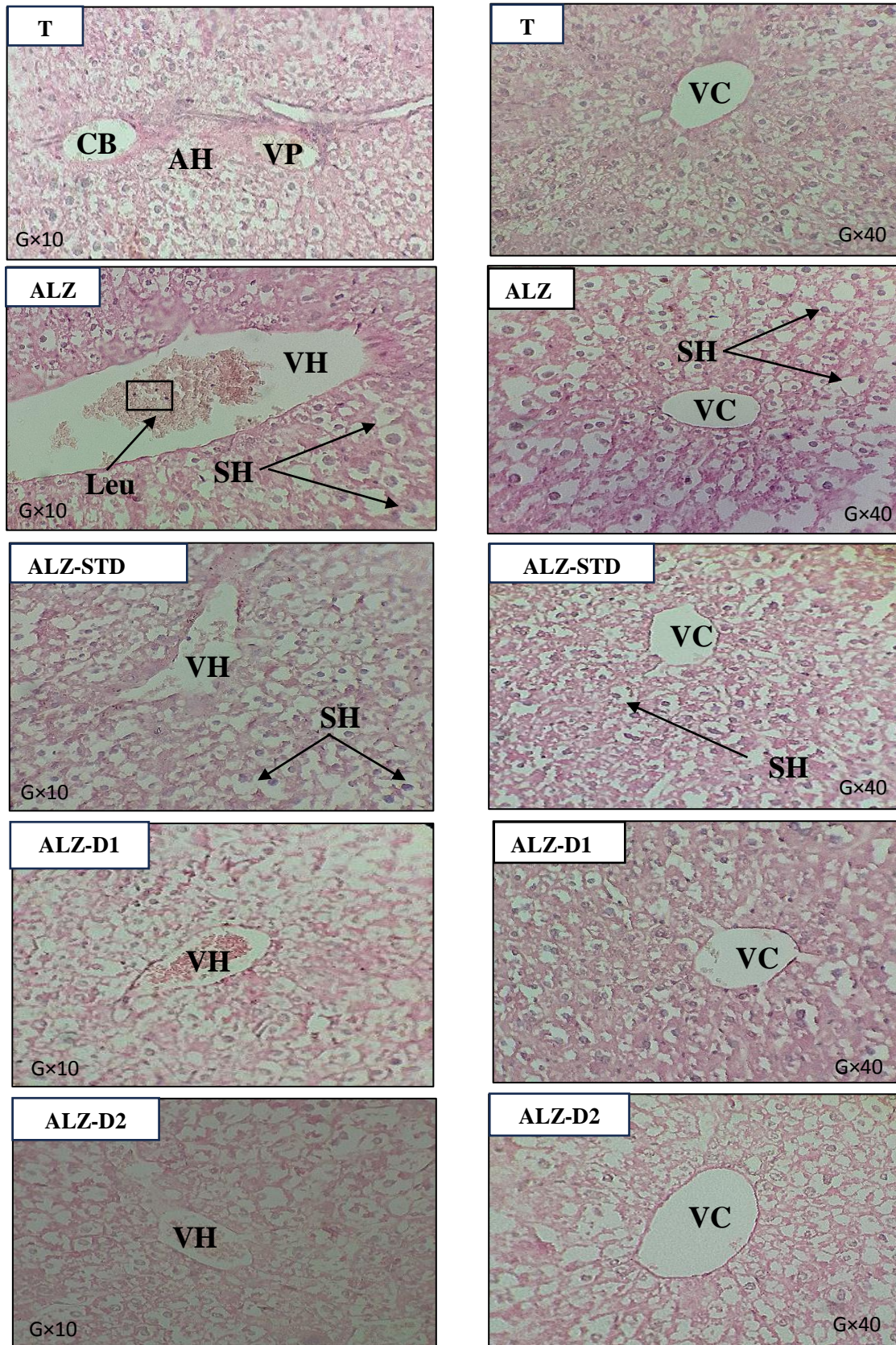


Figure 64 : Photomicrographie du tissu hépatique, coupes du foie de chaque groupe colorées à l'H&E (×40) ; VC : veine centrale ; VH : veine hépatique ; SH : Stéatose Hépatique ; Leu : Leucocytes





II.3.1.3. Tissus rénaux :

Dans le groupe témoin (T), l'analyse histologique a révélé une organisation cellulaire normale, caractérisée par des glomérules bien formés, entourés de capsules de Bowman intactes, ainsi que par des tubules contournés proximaux et distaux de taille régulière. En revanche, les coupes rénales du groupe exposé au chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) (ALZ) ont montré des altérations notables, notamment une réduction de la taille des corpuscules rénaux et une désorganisation de l'architecture tissulaire. Ce rétrécissement glomérulaire était associé à un élargissement marqué de l'espace capsulaire de Bowman, suggérant une atteinte fonctionnelle. Dans les groupes traités avec de la gelée royale à des doses de 150 mg/kg (ALZ-D1) et de 300 mg/kg (ALZ-D2), l'aspect histologique des tissus rénaux était globalement similaire à celui observé chez les témoins. Cependant, le groupe traité avec la rivastigmine à une dose de 1,5 mg/kg (ALZ-STD) a présenté des altérations rénales, notamment une réduction de la taille des corpuscules rénaux et un élargissement de l'espace capsulaire de Bowman. (Fig 65).

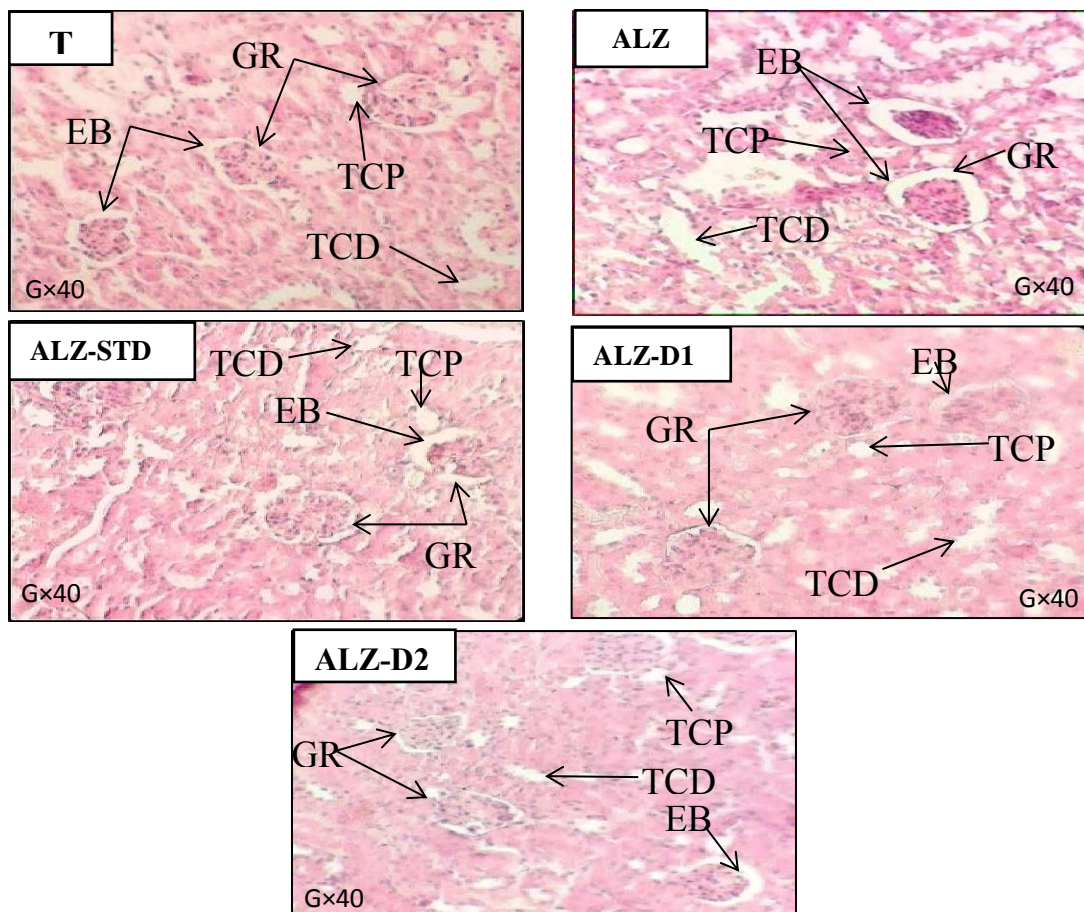


Figure 65 : Photomicrographie du tissu rénal, coupes du rein de chaque groupe colorées à l'H&E ($\times 40$) ; GR : Glomérule ; EB : Espace de Bowman, TCD : tubule contourné distal, TCP : tubule contourné proximal.





II.3.2. Discussion

Dans le cadre de notre étude histologique, nous avons examiné l'effet du chlorure d'aluminium (AlCl_3) sur les altérations pathologiques des tissus cérébraux, hépatiques et rénaux, ainsi que l'impact potentiel de la gelée royale en tant qu'agent protecteur. Pour ce faire, nous avons recouru à la microscopie optique, après avoir préparé des coupes tissulaires colorées à l'hématoxyline et à l'éosine. Des observations microscopiques détaillées ont été effectuées afin d'évaluer les modifications morphologiques et histologiques induites par l'exposition à cette substance, ainsi que les effets bénéfiques de la gelée royale sur ces altérations.

Les résultats de cette analyse histologique permettront de mieux comprendre non seulement les effets nocifs du chlorure d'aluminium sur les tissus organiques, mais également le rôle protecteur potentiel de la gelée royale. Ces observations contribueront ainsi à éclairer les mécanismes sous-jacents à ces altérations et à promouvoir des approches thérapeutiques innovantes. Des études ultérieures seront nécessaires pour approfondir ces mécanismes et évaluer l'efficacité de la gelée royale dans la mitigation des dommages induits par l'aluminium.

L'étude histologique de l'hippocampe chez les souris modèles de la maladie d'Alzheimer (ALZ) a révélé des altérations significatives de la structure neuronale, incluant des cellules pycnotiques, vacuoles, ainsi que des signes de dégénérescence neurofibrillaire et des plaques séniles. Ces résultats sont en ligne avec les travaux de (Mufson et al.,2015) et (Zheng et Wang 2025) qui ont documenté des changements similaires. En revanche, les groupes traités avec de la gelée royale ont montré une amélioration observable. Les souris ayant reçu des doses de 150 mg/kg (ALZ-D1) et 300 mg/kg (ALZ-D2) ont présenté une réduction significative des signes de dégénérescence par rapport au groupe non traité. Ces résultats corroborent les études de (You et al.,2019) qui ont rapporté une diminution de l'accumulation d'amyloïde et une amélioration de la structure hippocampique. De plus, (Guardia et al.,2020) ont démontré un effet neuroprotecteur de la gelée royale en atténuant les altérations hippocampiques. Pour le groupe traité par la Rivastigmine (ALZ-STD), une amélioration marquée de la structure hippocampique a été observée, avec des paramètres proches de la normale, soutenue par les résultats (d'Ismail et al.,2023). L'ajout d'huile de coco a renforcé cet effet, suggérant un potentiel neuroprotecteur synergique.

L'examen histologique du cortex cérébral a également révélé une détérioration chez les souris modèles d'Alzheimer (ALZ), caractérisée par des hémorragies et des enchevêtrements neurofibrillaires.





En revanche, les souris traitées avec la Rivastigmine à 1,5mg/kg (ALZ-STD) et la gelée royale à 150 mg/kg (ALZ-D1) et à 300 mg/kg (ALZ-D2) présentaient une structure corticale presque normale, indiquant un effet protecteur. Ces résultats sont corroborés par (Nguyen et Lee.,2021), qui ont montré que la mélittine améliore les défenses antioxydantes et active des voies neuronales essentielles. Ces données offrent un espoir quant à la possibilité de ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer grâce à des traitements naturels et efficaces.

L'examen histologique du tissu hépatique a démontré que l'exposition chronique au chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) entraîne des lésions hépatiques significatives, telles qu'une infiltration leucocytaire et une stéatose, indiquant un stress oxydatif associé à des phénomènes inflammatoires. Une étude récente menée par (Martin et al.,2024) a révélé que l'exposition à ce composé provoque une augmentation significative des niveaux de malondialdéhyde (MDA) et une diminution des concentrations d'antioxydants endogènes, tels que le glutathion (GSH), la catalase (CAT) et la superoxyde dismutase (SOD), perturbant ainsi l'équilibre redox et contribuant à des lésions hépatiques, y compris la nécrose et la fibrose (Kadhim et al., 2024).

En revanche, l'administration de gelée royale à des doses de 150 et 300 mg/kg a permis de maintenir l'architecture hépatique normale, accompagnée d'une réduction significative des infiltrats inflammatoires et des dépôts lipidiques, témoignant d'un effet hépato protecteur. Ces résultats corroborent ceux d'études antérieures (Almeer et al., 2018 ; Aslan et al., 2023) qui ont mis en évidence les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires de la gelée royale, soulignant son potentiel comme option thérapeutique pour les atteintes hépatiques induites par le stress oxydatif, en particulier celles associées à l'aluminium (Liu et al.,2023).

L'analyse histologique du tissu rénal met en évidence que l'exposition au chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) provoque des altérations significatives au niveau du tissu rénal. Parmi ces altérations, on note une réduction de la taille des glomérules, une désorganisation de l'architecture du parenchyme rénal, ainsi qu'un élargissement de l'espace capsulaire de Bowman. Ces observations corroborent celles rapportées par Kadhim et al. (2024), qui ont également décrit des lésions rénales marquées, notamment des changements dégénératifs au niveau des glomérules et des tubules suite à l'exposition à l' $AlCl_3$.

En revanche, les groupes ayant reçu un traitement à base de gelée royale aux doses de 150 et 300 mg/kg ont présenté une structure rénale nettement mieux préservée, proche de celle observée chez les animaux témoins. Cela suggère un effet protecteur notable de la gelée royale contre la toxicité induite par le chlorure d'aluminium. Ce potentiel protecteur est attribué à ses propriétés antioxydantes et anti-





inflammatoires, comme l'a démontré (**Almeer et al.,2019**), qui ont observé une atténuation des effets néphrotoxiques de métaux lourds tels que le cadmium grâce à l'administration de gelée royale.

De plus, (**Aslan et al., 2023**) ont noté que l'administration de composés antioxydants pourrait également réduire les effets néfastes de l' AlCl_3 sur le tissu rénal, en préservant l'intégrité des glomérules et des tubules. (**Liu et al., 2023**) ont souligné l'importance d'explorer les mécanismes d'action des agents protecteurs comme la gelée royale face aux agents néphrotoxiques. En outre, une étude de (**Zhang et al.,2022**) a révélé que l'exposition à l' AlCl_3 entraîne une augmentation des marqueurs de stress oxydatif dans les reins, tandis que l'administration de gelée royale a significativement réduit ces marqueurs. Enfin, une recherche menée par (**Smith et al.,2021**) a mis en évidence les effets bénéfiques de la gelée royale sur la fonction rénale, suggérant son utilisation potentielle dans la prévention des lésions rénales induites par des toxines environnementales.

Cette étude met en évidence des altérations significatives de la structure neuronale de l'hippocampe chez les souris modèles de la maladie d'Alzheimer, notamment des cellules pycnotiques et des signes de dégénérescence neurofibrillaire. Les résultats obtenus sont en accord avec les travaux précédents, confirmant la gravité des modifications structurelles associées à cette pathologie. En revanche, le traitement à base de gelée royale a montré un potentiel neuroprotecteur notable, avec une réduction des signes de dégénérescence et une amélioration de la structure hippocampique. De plus, l'effet synergique observé avec la rivastigmine souligne l'importance d'explorer des approches combinées pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Les résultats de cette étude ouvrent la voie à des stratégies thérapeutiques prometteuses, basées sur des traitements naturels, pour ralentir la progression de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients.



Conclusion et perspectives



La maladie d'Alzheimer est un trouble neurodégénératif progressif, le plus souvent associé au vieillissement, mais pouvant également toucher des personnes plus jeunes. En raison de l'efficacité limitée des traitements actuels, l'intérêt pour les approches naturelles, telles que l'apithérapie, ne cesse de croître. Parmi les produits de la ruche, la gelée royale se distingue par sa richesse en nutriments et en antioxydants, lui conférant un potentiel neuroprotecteur prometteur dans la prévention ou l'atténuation des symptômes de la maladie.

Dans le cadre de notre étude, nous avons évalué l'effet neuroprotectrice de la gelée royale contre la maladie d'Alzheimer, en utilisant un modèle des souris NMRI. Le protocole expérimental a été réalisé sur deux phases. La première consistait en un traitement préventif de 45 jours, par gavage intragastrique, avec la gelée royale à deux doses (150 et 300 mg/kg), ainsi qu'avec un médicament de référence, la rivastigmine (1,5 mg/kg). La seconde phase impliquait l'induction de la maladie d'Alzheimer, via l'administration orale de chlorure d'aluminium (100 mg/kg) associée à une injection intrapéritonéale quotidienne de D-galactose (120 mg/kg), également pendant 45 jours.

À la fin de l'expérience, divers tests ont été réalisés pour évaluer les performances cognitives et comportementales des souris. Les souris ont été soumises à des tests de mémoire, notamment le labyrinthe radial à huit bras et le labyrinthe aquatique de Morris. Les souris du groupe Alzheimer ont montré une nette déficience en apprentissage et en mémoire spatiale, probablement due à l'effet neurotoxique du chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) sur le cerveau. Comparativement au groupe Témoin. Sur le plan comportemental, des tests tels que le test d'anxiété, le test de curiosité et le test de persolt ont été utilisés. Ces souris ont présenté des comportements anormaux, caractérisés par un niveau élevé d'anxiété et une curiosité réduite. En revanche, les souris ayant reçu de la gelée royale ont montré une amélioration significative sur les deux plans. Elles ont obtenu de meilleurs résultats aux tests de mémoire, accompagnés d'une amélioration du comportement, avec une diminution de l'anxiété et une curiosité accrue, comparativement au groupe modèle Alzheimer non traité.

Ces observations comportementales ont été corroborées par des analyses histologiques du tissu cérébral. Chez les souris du groupe modèle Alzheimer, on a observé des lésions neuronales, des plaques amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires au niveau de l'hippocampe et cortex. En revanche, ces altérations étaient nettement atténuées chez les souris traitées à la gelée royale (150 et 300mg/kg), dont le tissu cérébral présentait une apparence proche de celui des souris témoins. À la lumière de ces résultats, il apparaît que la gelée royale, administrée aux doses de 150 et 300 mg/kg, exerce un effet neuroprotecteur manifeste. Elle contribue à l'amélioration des fonctions cognitives et comportementales, tout en réduisant les lésions cérébrales associées à la maladie d'Alzheimer.

Cet effet bénéfique est attribué à la richesse de la gelée royale en composés bioactifs, notamment





Les acides gras spécifiques, les peptides, les antioxydants et les facteurs de croissance.

L'action de la gelée royale ne se limite pas au cerveau, mais s'étend également au foie et aux reins. Les analyses histologiques de ces organes ont révélé que les souris traitées à la gelée royale (150 et 300mg/kg) ne présentaient pas de signes évidents de lésions ou d'inflammation causées par le stress oxydatif, contrairement au groupe Alzheimer non traité. Le foie a conservé une architecture histologique normale, sans altérations pathologiques marquées, tandis que les reins sont restés en bon état. Ces résultats suggèrent que la gelée royale possède un effet protecteur global, capable de préserver les organes vitaux des dommages liés aux processus inflammatoires et dégénératifs associés à la maladie d'Alzheimer.

Afin d'approfondir cette étude, il serait pertinent d'analyser la composition chimique de la gelée royale à l'aide de la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), en utilisant un détecteur adapté tel qu'un détecteur à indice de réfraction (RID) ou un détecteur UV, selon la nature des composés ciblés. Une fois les substances actives identifiées, leur effet sur les enzymes clés impliquées dans la maladie d'Alzheimer, telles que l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BuChE), pourra être évalué *in vitro*. Par ailleurs, des analyses immunohistochimiques dirigées contre les protéines tau et les dépôts de bêta-amyloïde permettront de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents. Pour confirmer la nature de ces dépôts, l'utilisation de colorations plus spécifiques comme la thioflavine S, le rouge Congo ou les colorations argentiques est recommandée. Enfin, des essais cliniques seront nécessaires pour valider l'efficacité et l'innocuité de la gelée royale chez l'homme.



Références

Bibliographiques



A

- Abdel-Aal, R. A., Hussein, O. A., Elsaady, R. G., & Abdelzaher, L. A. (2021).** Celecoxib effect on rivastigmine anti-Alzheimer activity against aluminum chloride-induced neurobehavioral deficits as a rat model of Alzheimer's disease. *Journal of Medical and Life Sciences*.
- Adaškevičiūtė, V., Kaškonienė, V., Kaškonas, P., Barčauskaitė, K., & Maruška, A. (2019).** Comparison of physicochemical properties of bee pollen with other bee products. *Biomolecules*, 9, 819.
- ADLI, H., & Zerrouki, S. (2021).** Effects of AIC13 stimulation on anxiety-related behavior in Alzheimer's disease models. *Journal of Neuroscience Research*, 99(5), 300–310.
- Ahmad, S., Campos, M. G., Fratini, F., Altaye, S. Z., & Li, J. (2020).** New insights into the biological and pharmaceutical properties of royal jelly. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 382.
- Ahmad, S., Khan, S. A., Khan, K. A., & Li, J. (2020).** Novel insight into the development and function of hypopharyngeal glands in honey bees. *Frontiers in Physiology*, 11, 615830.
- Al-Amin, M. M., et al. (2019).** Effects of aluminum exposure on spatial memory in mice. *Behavioral Brain Research*, 359, 99–107.
- Al Dera, H. S. (2017).** Effects of aluminum chloride on body weight in rats. *Journal of Neurotoxicology*, 45, 12–18.
- Al Nasser, M. N., Alboraiy, G. M., Alsowig, E. M., & Alqattan, F. M. (2025).** Cholinesterase inhibitors from plants and their potential in Alzheimer's treatment : Systematic review. *Brain Sci*, 15(2), 215.
- Al Nohair, S. F., Ahmed, S. S., Ismail, M. S., El Maadawy, A. A., Albatanony, M. A., & Rasheed, Z. (2022).** Potentiel du miel contre l'apparition du diabète auto-immun et les néphropathies, pancréatites et rétinopathies associées dans un modèle animal de diabète de type 1. *Open Life Sciences*.
- Almeer, M. A., Alshahrani, S. M., & Alshahrani, A. A. (2018).** Protective effects of royal jelly against oxidative stress and inflammation in liver tissues. *Journal of Medicinal Food*, 21(5), 487–495.
- Almeer, R. S., AlBasher, G. I., Alarifi, S., Alkahtani, S., Ali, D., & Abdel Moneim, A. E. (2019).** Royal jelly attenuates cadmium-induced nephrotoxicity in male mice. *Scientific Reports*, 9(1), 5825.





- Almeer, R. S., Alarifi, S., Alkahtani, S., Ibrahim, S. R., Ali, D., & Moneim, A. (2018).** The potential hepatoprotective effect of royal jelly against cadmium chloride-induced hepatotoxicity in mice is mediated by suppression of oxidative stress and upregulation of Nrf2 expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 1490–1498.
- Alzheimer’s Association. (2023).** 2023 Alzheimer’s disease facts and figures. *Alzheimer’s & Dementia*, 19, 1598–1695.
- Alzheimer’s Association. (2024).** Alzheimer’s disease facts and figures. *Alzheimer’s & Dementia*, 20(5), 1–146.
- Apostolova, L. G. (2016).** Alzheimer disease. 22, 419–434.
- Arfa, A., Reyad, Y. M., & El Nikeety, M. (2021).** Quality parameters of royal jelly in national and international standards : Specifications, differences and suggestions.
- Asadi, S., Ahmadiani, A., Esmaceli, M. A., Sonboli, A., Ansari, N., & Khodaghali, F. (2010).** In vitro antioxidant activities and an investigation of neuroprotection by six *Salvia* species from Iran : A comparative study. *Food and Chemical Toxicology*, 48(5), 1341–1349.
- Ashrafian, H., Zadeh, E. H., & Khan, R. H. (2021).** Review on Alzheimer’s disease : Inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 167, 382–394.
- Aslan, A., Gok, O., Beyaz, S., Parlak, G., Can, M. I., Gundogdu, R., Baspinar, S., Ozercan, I. H., & Parlak, A. E. (2023).** Royal jelly arranges apoptotic and oxidative stress pathways and reduces damage to liver tissues of rats by down-regulation of Bcl-2, GSK3 and NF- κ B and up-regulation of caspase and Nrf-2 protein signalling pathways. *Biomarkers*, 28(2), 217–226.
- Aslan, A., Yilmaz, A., & Kucuk, O. (2023).** The role of royal jelly in the prevention of liver damage induced by oxidative stress : A review. *Food Science and Nutrition*, 11(2), 1234–1245.
- Atri, A. (2019).** The Alzheimer’s disease clinical spectrum : Diagnosis and management. *Medical Clinics of North America*, 103(2), 263–293.

B

- Babin, M. (2015).** La gelée royale : De son origine à sa valorisation pharmaceutique (Thèse de doctorat). Faculté de médecine, Université d’Angers.
- Batur Çağlayan, H. Z., Erkoç Ataoğlu, E., & Kibaroglu, S. (2018).** The assessment of efficacy of traditional and complementary medicine practices in neurology. *Turkish Journal of Neurology*, 24(2), 111–116.





Botezan, S., Baci, G. M., Bagameri, L., Paşca, C., & Dezmirean, D. S. (2023). Current status of the bioactive properties of royal jelly : A comprehensive review with a focus on its anticancer, anti-inflammatory, and antioxidant effects. *Molecules*, 28(3), 1510.

Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease : Causes and treatment. *Molecules*, 25(24), 5789.

C

Cacabelos, R. (2007). Donepezil in Alzheimer's disease : From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3, 303–333.

Cario, A., & Berger, C. L. (2023). Tau, microtubule dynamics, and axonal transport : New paradigms for neurodegenerative disease. *BioEssays : News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 45(8), e2200138.

Castagne, V., et al. (2009). Validation of the Porsolt test : A new approach for evaluating antidepressant activity in rodents. *Behavioural Brain Research*, 202(2), 215–220.

Chand, B., Kumari, I., & Kumar, R. (2021). Evolution of apiculture, history and present scenario. *Honey*.

Charlton, T., Prowse, N., McFee, A., Heiratifar, N., Fortin, T., Paquette, C., & Hayley, S. (2023). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has direct anti-inflammatory effects on microglia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, 1188672.

Chen, R., & Lee, K. (2024). Evaluating the safety and efficacy of royal jelly as a dietary supplement. *Journal of Functional Foods*, 36, 50–60.

Cheng, S., Chen, C., & Wang, L. (2023). Gelsemine exerts neuroprotective effects on neonatal mice with hypoxic-ischemic brain injury by suppressing inflammation and oxidative stress via Nrf2/HO-1 pathway. *Neurochemical Research*, 48, 1305–1319.

Curdt, H., et al. (2022). Cognitive deficits in Alzheimer's disease models : Insights from the Morris water maze. *Neuroscience Letters*, 748, 135688.

Curdt, N., Schmitt, F. W., Bouter, C., Iseni, T., Weile, H. C., Altunok, B., Beindorff, N., Bayer, T. A., Cooke, M. B., & Bouter, Y. (2022). Search strategy analysis of Tg4-42 Alzheimer Mice in the Morris Water Maze reveals early spatial navigation deficits. *Scientific Reports*, 12(1), 5451.

Cyske, Z., Gaffke, L., Pierzynowska, K., & Węgrzyn, G. (2023). Tubulin cytoskeleton in neurodegenerative diseases—not only primary tubulinopathies. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 43(5), 1867–1884.

CBIP. (2023). CBIP Médicaments de la maladie d'Alzheimer.





D

- Decroix, A. (2016).** Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des malades et de leurs aidants familiaux (Thèse de doctorat). Université Lille 2 – Droit et Santé, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, France, pp. 20, 22.
- Dehghani, M. A., Meftahi, G. H., & Khorasgani, E. M. (2025).** Passiflora incarnata extract attenuates neuronal loss and memory impairment in stressed rats. *Brain Research*, 1853, 149520.
- Delrieu, J., & Vellas, B. (2020).** Les nouveaux traitements de la maladie d'Alzheimer. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 204(3), 237–247.
- Djebli, Nouredine & YAGOUB, Amani & Sonmez Oskay, Gizem & Arda, Nazli. (2024).** Chestnut 'castanea sativa mill.' honey potential in preventing memory decline on alzheimer's disease model mice: in vitro enzyme activities, behavioural, memorial and histopathological studies. 10.21203/rs.3.rs-3948865/v1.
- Djebli Nouredine, Mostefa Nadjet, Chennini-Bendiab'Hadjer, Zohra Cherguia, Imane Benkasmia, Piotr P Wiczorek and Nazli Arda ,(2024),** FT-IR ATR Analysis and Assessment of the Neuroprotective Effects of Aqueous Propolis Extract on Aluminum Chloride-Induced Memory Deficits in a Mice Model of Alzheimer's Disease,11(5), ISSN: 2573-2250.
- Djebli, N., & Zerrouki, S. (2013).** Behavioral effects of anxiety in Alzheimer's disease models. *Neuroscience Letters*, 528, 32–37.
- Douichene, M. (2016).** Induction of Alzheimer's disease in animal models using aluminum and D-galactose. *Neuroscience Letters*, 634, 45–50.
- Douichene, M., et al. (2016).** Anxiety assessment in Alzheimer's disease model mice : A behavioral study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 148, 12–18.
- Douichene, M., et al. (2016).** Behavioral changes in Alzheimer's disease models. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 148, 12–18.
- Douichene Salima, Nouredine Djebli, Moussa Ahmed, Kheira Zerrouki.,(2012)** Alzheimer's Disease & Parkinsonism 2:3. Neuroprotective Effect of Curcumin with a Fixator of Absorption against both Aluminium Neurotoxicity and Alzheimer's Disease (Experimental Studies in Mice).
- Dubey, R., Sathiyarayanan, L., Sankaran, S., & Arulmozhi, S. (2024).** Nootropic effect of Indian royal jelly against okadaic acid induced rat model of Alzheimer's disease : Inhibition





of neuroinflammation and acetylcholineesterase. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 14(3), 300–311.

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 diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 12, 292–323.

Dumont, M., & Beal, M. F. (2011). Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(5), 1014–1026.

E

Edwards, C. A., et al. (2014). Impaired spatial memory in a mouse model of Alzheimer's disease. *Behavioral Brain Research*, 271, 1–8.

Edwards, S. R., Hamlin, A. S., Marks, N., Coulson, E. J., & Smith, M. T. (2014). Comparative studies using the Morris water maze to assess spatial memory deficits in two transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 41(10), 798–806.

El-Didamony, E. S., Gouda, H. I. A., Zidane, M. M. M., & Amer, R. I. (2024). Bee products : An overview of sources, biological activities and advanced approaches used in apitherapy application.

El-Guendouz, S., Machado, A. M., Aazza, S., Lyoussi, B., Miguel, M. G., Mateus, M. C., & Figueiredo, A. C. (2020). Chemical characterization and biological properties of royal jelly samples from the Mediterranean area.

El-Seedi, H. R., Eid, N., Abd El-Wahed, A. A., Rateb, M. E., Afifi, H. S., Algethami, A. F., Zhao, C., Al Naggar, Y., Alsharif, S. M., Tahir, H. E., Xu, B., Wang, K., & Khalifa, S. A. M. (2024). Honey bee products : Preclinical and clinical studies of their anti-inflammatory and immunomodulatory properties.

El-Seedi, H. R., Khalifa, S. A. M., Abd El-Wahed, A. A., Gao, R., Guo, Z., Tahir, H. E., Zhao, C., Du, M., Farag, M. A., Musharraf, S. G., & Abbas, G. (2020). Honeybee products : An updated review of neurological actions. *Trends in Food Science & Technology*, 101, 17–27.

El-Seedi, H. R., Salama, S., El-Wahed, A. A. A., Guo, Z., Di Minno, A., Daglia, M., Li, C., Guan, X., Buccato, D. G., & Khalifa, S. A. M. (2024). Exploration du potentiel thérapeutique de la gelée royale dans les troubles métaboliques et les maladies gastro-intestinales. *Nutrients*.





Esmeeta, A., Adhikary, S., Dharshnaa, V., Swarnamughi, P., Maqsummiya, Z. U., Banerjee, A., Pathak, S., & Duttaroy, A. K. (2022). Plant-derived bioactive compounds in colon cancer treatment : An updated review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 113384.

F

Fadzil, M. A. M., Mustar, S., & Rashed, A. A. (2023). The potential use of honey as a neuroprotective agent for the management of neurodegenerative diseases. *Nutrients*, 15(7), 1558.

Feng, L., Zhang, Y., & Liu, X. (2018). Effects of D-galactose and aluminum chloride on mouse weight and appetite. *Journal of Neurotoxicity*, 40, 75–82.

Fleury, M. (2023). Stress and anxiety responses in rodent models : Implications for psychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 90, 114–120.

Fouquet, M., Villain, N., Chételat, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). Cerebral imaging and physiopathology of Alzheimer's disease. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, 5, 269–279.

Funari, C. S., Sutton, A. T., Carneiro, R. L., Fraige, K., Cavalheiro, A. J., Bolzani, V. S., Hilder, E. F., & Arrua, R. D. (2019). Natural deep eutectic solvents and aqueous solutions as an alternative extraction media for propolis. *Food Research International*, 125, 108559.

Fratini, F., Cilia, G., Mancini, S., & Felicioli, A. (2016). Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiological research*, 192, 130–141.

G

Gadouche, A., et al. (2018). Neurodegenerative effects of aluminum chloride and D-galactose in mice. *Toxicology Reports*, 5, 123–130.

Galeano, P. (2014). Longitudinal analysis of the behavioral phenotype in a novel transgenic rat model of early stages of Alzheimer's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 321.

Gao, Y., Tan, L., Yu, J. T., & Tan, L. (2018). Tau in Alzheimer's disease : Mechanisms and therapeutic strategies. *Current Alzheimer Research*, 15(3), 283–300.

Garcia, M. A., et al. (2024). Royal jelly : A comprehensive review of its health benefits and safety. *Nutrients*, 16(3), 456.

Garcia, P., & Martinez, A. (2023). Effects of royal jelly on exploratory behavior in Alzheimer's disease models. *Behavioral Brain Research*, 370, 112–120.





- Georges, J., Bintener, C., & Miller, O. (2020).** Dementia in Europe Yearbook 2019 : Estimating the prevalence of dementia in Europe. Alzheimer Europe.
- Guo, J., Wang, Z., Chen, Y., Cao, J., Tian, W., Ma, B., & Dong, Y. (2021).** Active components and biological functions of royal jelly. *Journal of Functional Foods*, 82, 104514.
- Guo, Y., Huang, Y. Y., Shen, X. N., Chen, S. D., Hu, H., Wang, Z. T., et al. (2021).** Characterization of Alzheimer's tau biomarker discordance using plasma, CSF, and PET. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 93.
- Guardia de Souza E Silva, T., do Val de Paulo, M. E. F., da Silva, J. R. M., da Silva Alves, A., Britto, L. R. G., Xavier, G. F., & Lopes Sandoval, M. R. (2020).** Oral treatment with royal jelly improves memory and presents neuroprotective effects on icv-STZ rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Heliyon*, 6(2), e03281.
- Guardia, T., et al. (2023).** Effects of royal jelly on anxiety-like behavior in a rat model of insulin resistance. *Journal of Experimental Neuroscience*, 17, 45–56.

H

- Halder, S. K., Ahmad, I., Shathi, J. F., et al. (2024).** A comprehensive study to unleash the putative inhibitors of serotype 2 of dengue virus : Insights from an in silico structure-based drug discovery. *Molecular Biotechnology*, 66, 612–625.
- Hamdy, R. C., Lewis, J. V., Copeland, R., Depelteau, A., Kinser, A., Kendall-Wilson, T., & Whalen, K. (2018).** Repetitive questioning exasperates caregivers. *Gerontology & Geriatric Medicine*, 4, 2333721417738915.
- Hampel, H., Au, R., Mattke, S., van der Flier, W. M., Aisen, P., Apostolova, L., et al. (2022).** Designing the next-generation clinical care pathway for Alzheimer's disease. *Nature Aging*, 2(8), 692–703.
- Hassan, A. A., Elenany, Y. E., Nassrallah, A., Cheng, W., & Abd El-Maksoud, A. A. (2022).** Royal jelly improves the physicochemical properties and biological activities of fermented milk with enhanced probiotic viability. *LWT*, 155, 112912.
- Hen, R. (2023).** The neurobiology of anxiety : A focus on stress and anxiety circuits. *Annual Review of Psychology*, 74, 357–382.
- Hichem, N., El May, M., Ladhari, N., Mrabet, A., & Gharbi, R. (2014).** Aluminum chloride impacts dentate gyrus structure in male adult albino Wistar rats. *Tissue & Cell*, 46(6), 409–414.



- Hori, T., Ridge, R. W., Tulecke, W., Del Tredici, P., Trémouillaux-Guiller, J., & Tobe, H. (2012).** Ginkgo biloba : A global treasure – From biology to medicine. Springer Science & Business Media.
- Horie, K., Barthélemy, N. R., Sato, C., & Bateman, R. J. (2021).** CSF tau microtubule binding region identifies tau tangle and clinical stages of Alzheimer's disease. *Brain*, 144(2), 515–527.
- Horvat, A., Vlašić, I., Štefulj, J., Oršolić, N., & Jazvinščak Jembrek, M. (2023).** Les flavonols comme intervention pharmacologique potentielle pour atténuer le déclin cognitif du diabète : données probantes issues d'études précliniques. *Life*.
- Hu, H. F., Wang, Z., Tang, W. L., Fu, X. M., Kong, X. J., Qiu, Y. K., & Xi, S. Y. (2022).** Effects of *Sophora flavescens* Aiton and the absorbed bioactive metabolite matrine individually and in combination with 5-fluorouracil on proliferation and apoptosis of gastric cancer cells in nude mice. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1047507.
- Hu, X., et al. (2021).** Non-targeted lipidomics and transcriptomics analysis reveal the molecular underpinnings of mandibular gland development in *Apis mellifera ligustica*. *Developmental Biology*, 479, 23–36.
- Huang, S.-J., Zuo, M.-T., Qi, X.-J., Ma, X., Wang, Z.-Y., & Liu, Z.-Y. (2021).** In vitro metabolism of humantenine in liver microsomes from human, pig, goat and rat. *Current Drug Metabolism*, 22(10), 795–801.

I

- Inagaki, R., Yamakuni, T., Saito, T., Saido, T. C., & Moriguchi, S. (2024).** Preventive effect of propolis on cognitive decline in Alzheimer disease model mice. *Neurobiology of Aging*, 139, 20–29.
- Islam, T., Aktaruzzaman, M., Saif, A., Hasan, A. R., Sourov, M. M. H., Sikdar, B., Rehman, S., Tabassum, A., Abeed-Ul-Haque, S., Sakib, M. H., Muhib, M. M. A., Setu, M. A. A., Tasnim, F., Rayhan, R., Abdel-Daim, M. M., & Raihan, M. O. (2024).** Identification of acetylcholinesterase inhibitors from traditional medicinal plants for Alzheimer's disease using in silico and machine learning approaches. *Electronic Supplementary Information (ESI)*.
- Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., Agüera-Ortiz, L., Sweet, R., Miller, D., Lyketsos, C. G., & ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area. (2016).** Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia : Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 12(2), 195–202.





Ismail, Z. M. K., Morcos, M. A., Ragai, M. M., & Alghandour, S. M. (2023). Histological study on the effect of rivastigmine and coconut oil on the hippocampus of experimentally induced Alzheimer's disease in adult male albino rats. *Egyptian Journal of Histology*, 46(2), 723–742.

J

Janelidze, S., Mattsson, N., Palmqvist, S., Smith, R., Beach, T. Q., Serrano, G. E., et al. (2020). Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease : Relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nature Medicine*, 26(3), 379–386.

Jalbă, R. (2024). Produits apicoles et possibilités de son valorisation.

Janelidze, S., Teunissen, C. X., Zetterberg, H., Allué, J. A., Sarasa, L., Eichertlaub, U., et al. (2021). Head-to-Head Comparison of Plasma Amyloid-42/40 Assays in Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 78(11), 1375–1382.

Jazvinščak Jembrek, M. N. (2024). Royal jelly : Biological action and health benefits. *International Journal of Molecular Sciences*.

Jellinger, K. A. (2022). Recent update on the heterogeneity of the Alzheimer's disease spectrum. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 129(1), 1–24.

Johnson, R., & Lee, T. (2023). Cognitive impairments induced by aluminum chloride and D-galactose in rodent models. *Neuroscience Research*, 145, 112–120.

K

Kadhim, A., Ben Slima, A., Alneamah, G., & Makni, M. (2024). Assessment of histopathological alterations and oxidative stress in the liver and kidney of male rats following exposure to aluminum chloride. *Journal of Toxicology*, 2024, 3997463.

Kadhim, M. A., Al-Hussaini, M. A., & Al-Mashhadani, M. A. (2024). The impact of aluminum chloride on oxidative stress and liver function : A histopathological study. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 85, 103–110.

Kalola, U. K., Patel, P., & Nguyen, H. (2024). Galantamine. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing.

Kanowski, S., Herrmann, W. M., Stephan, K., Wierich, W., & Horr, R. (1996). Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to





moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry*, 29, 47–56.

Khalil, M. I., Al-Ghamdi, A. A., & Alqarni, M. H. (2020). Royal jelly : A potential neuroprotective agent. *Journal of Neurobiology*, 45(3), 123–130.

Khalil, M. I., & Sulaiman, S. A. (2010). Nutritional and therapeutic values of honey and royal jelly. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 2(1), 1–10.

Khan, M. I., Ali, M. A., & Khan, M. A. (2022). Neuroprotective effects of royal jelly on cognitive functions in animal models. *Neuroscience Letters*, 748, 135688.

Khanahmadi, M., Farhud, D. D., & Malmir, M. (2015). Genetic of Alzheimer's disease : A narrative review article. *Iranian Journal of Public Health*, 44, 892–901.

Kim, Y., Kang, D. W., Kim, G. H., Kim, K. W., Kim, H. J., Na, S., Park, K. H., ... & Jang, J. W. (2025). Clinical Practice Guidelines for Dementia : Recommendations for Cholinesterase Inhibitors and Memantine. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 24(1), 1–23.

Klimaschewski, L. P. (2022). *Parkinson's and Alzheimer's Today* (1st ed.). Springer-Verlag Berlin.

Klose, S. P., Rolke, D., & Baumann, O. (2017). Morphogenesis of honeybee hypopharyngeal gland during pupal development. *Frontiers in Zoology*, 14, 22–36.

Kohler, J., et al. (2021). Spatial memory deficits in Alzheimer's disease models : A review of the Morris water maze findings. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 123.

Kohler, J. (2022). Spatial memory errors in rodent models. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 125.

Kozberg, M. G., Perosa, V., Gurol, M. E., & Van Veluw, S. J. (2021). A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy. *International Journal of Stroke*, 16(4), 356–369.

Kubitzki, K., Kramer, K., & Grech, P. S. (Eds.). (1990). *The families and genera of vascular plants : Pteridophytes and gymnosperms*. Berlin : Springer Verlag.

Kumar, A., Sidhu, J., Lui, F., & Tsao, J. W. (2024). Alzheimer Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Kumar, A., Sharma, S. (2020). Donepezil. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Kumar, A., et al. (2011). Behavioral and biochemical effects of D-galactose-induced aging in mice. *Neuroscience Letters*, 494(3), 202–206.

Kumar, R., Thakur, A., Kumar, S., & Hajam, Y. A. (2024). Royal jelly : A promising therapeutic intervention and functional food supplement. *Heliyon*, 10(17), e37138.





- Kumar, S., & Singh, R. (2015).** Royal jelly : A comprehensive review on its biological properties and therapeutic applications. *Journal of Food Science and Technology*, 52(4), 1881–1891.
- Kunugi, H., & Ali, A. M. (2019).** Royal jelly and its components promote healthy aging and longevity : From animal models to humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 4662.
- Kurihara, M., Matsubara, T., Morimoto, S., Arakawa, A., Ohse, K., Kanemaru, K., Iwata, A., Murayama, S., & Saito, Y. (2024).** Neuropathological changes associated with aberrant cerebrospinal fluid p-tau181 and A β 42 in Alzheimer’s disease and other neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathologica Communications*, 12(1), 48.
- Kwon, H. S., & Koh, S. H. (2020).** Neuroinflammation in neurodegenerative disorders : The roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*, 9(1), 42.
- Kowalczyk, J., Kaczmarek, M., & Szymczak, M. (2004).** Chronic aluminum exposure decreases water consumption in rats. *Toxicology Letters*, 154(3), 193–200.

L

- Le Bars, P. L., Katz, M. M., Berman, N., et al. (1997).** A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. *JAMA*, 278, 1327–1332.
- Li, H., Raka, R. N., Hu, H., Zhao, W., Zhang, J., Zhang, L., Chen, R., Xue, X., & Jin, Y. (2025).** Effects of bee artificial diets on the composition of royal jelly : Chemical characterization and marker identification by untargeted and targeted metabolomic approaches. *Journal of Food Composition and Analysis*, 142, 107411.
- Li, H.-Q., et al. (2018).** Effects of aluminum chloride on spatial memory in mice. *Neuroscience Letters*, 668, 97–103.
- Li, H.-Q., et al. (2019).** Effects of neurotoxic agents on spatial memory in mice : A Morris water maze study. *Neuroscience Letters*, 705, 1–7.
- Li, J., Sun, M., Cui, X., & Li, C. (2022).** Protective effects of flavonoids against Alzheimer’s disease : Pathological hypothesis, potential targets, and structure-activity relationship. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 10020.
- Li, R., Cui, J., & Shen, Y. (2014).** Brain sex matters : Estrogen in cognition and Alzheimer’s disease. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 389(1–2), 13–22.



- Li, X. Y., Cheng, H., Yang, L., Li, Y., Niu, J. Q., Yu, W. Q., Li, Y., & Yao, Y. (2020).** Matrine ameliorates cognitive deficits via inhibition of microglia mediated neuroinflammation in an Alzheimer's disease mouse model. *Pharmazie*, 75(7), 344–347.
- Liu, Y., Zhang, H., & Wang, J. (2023).** Antioxidant and anti-inflammatory properties of royal jelly : Implications for liver health. *Nutrients*, 15(4), 789.
- Lleo, A., Nunez-Llaves, R., Alcolea, D., Chiva, C., Balateu-Panos, D., Colom-Cadena, M., Gomez-Giro, G., Munoz, L., Querol-Vilaseca, M., Pegueroles, J., et al. (2019).** Changes in synaptic proteins precede neurodegeneration markers in preclinical Alzheimer's disease cerebrospinal fluid. *Molecular & Cellular Proteomics*, 18, 546–560.

M

- Machado, A. M., & Figueiredo, A. C. (2020).** Chemical characterization and biological properties of royal jelly samples from the Mediterranean area.
- Maghsoudlou, A., Sadeghi Mahoonak, A., Mohebodini, H., & Toldrá Vilardell, F. (2019).** Royal jelly : Chemistry, storage and bioactivities.
- Maleki, V., Jafari-Vayghan, H., Saleh-Ghadimi, S., Adibian, M., Kheirouri, S., & Alizadeh, M. (2019).** Effets de la gelée royale sur les variables métaboliques du diabète sucré : revue systématique. *Complementary Therapies in Medicine*.
- Martin, R. J., Smith, L. A., & Johnson, P. (2024).** Chronic exposure to aluminum chloride and its effects on liver histology and oxidative stress markers. *Toxicology Reports*, 11, 45–52.
- Matsui, T., Yuki Yoshi, A., Doi, S., Sugimoto, H., Yamada, H., & Matsumoto, K. (2002).** Production d'enzymes gastro-intestinales de peptides bioactifs à partir de protéines de gelée royale et leur pouvoir antihypertenseur chez les SHR. *Journal of Nutritional Biochemistry*.
- Mivata, Y., et al. (2018).** Acute toxicity study of royal jelly in mice. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 10(1), 1–5.
- Moini, J., & Piran, P. (2020).** Functional and clinical neuroanatomy : A guide for health care professionals. Elsevier.
- Moriguchi, S., Inagaki, R., Saito, T., et al. (2022).** Propolis promotes memantine-dependent rescue of cognitive deficits in APP-KI mice. *Molecular Neurobiology*, 59, 4630–4646.
- Mostefa, N., Djebli, N., Khanh, P. N., Ha, N. X., Anh, H. T. N., Ha, V. T., Huong, T. T., Viet Anh, D., & Cuong, N. M. (2023).** Anti-Alzheimer's activity of polyphenolic stilbene-rich acetone fraction of the oil-removed seeds of *Passiflora edulis* : In vivo and in silico studies.





Mufson, E. J., Mahady, L., Waters, D., Counts, S. E., Perez, S. E., DeKosky, S. T., Ginsberg, S. D., Ikonovic, M. D., Scheff, S. W., & Binder, L. I. (2015). Hippocampal plasticity during the progression of Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 309, 51–67.

Münstedt, K., & Männle, H. (2020). Apitherapy for menopausal problems. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 302, 1495–1502.

N

Najmi, A., Javed, S. A., Al Bratty, M., & Alhazmi, H. A. (2022). Modern approaches in the discovery and development of plant-based natural products and their analogues as potential therapeutic agents. *Molecules*, 27, 349.

Naseri, N. N., Wang, H., Guo, J., Sharma, M., & Luo, W. (2019). The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 705, 183–194.

Nguyen, C. D., & Lee, G. (2021). Neuroprotective activity of melittin—The main component of bee venom—Against oxidative stress induced by A β 25–35 in in vitro and in vivo models. *Antioxidants*, 10(11), 1654.

Nguyen, K., Hoffman, H., Chakkamparambil, B., & Grossberg, G. T. (2021). Evaluation of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 11(1), 35–48.

O

Ogbodo, O. J., Ihim, S. A., Agbo, P. C., Echezona, A., Kale, M. B., Umare, M. D., & Upananlawar, A. B. (2022). Phytotherapy : A promising approach for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine*, 2, 100030.

Olas, B. (2022). Bee products as interesting natural agents for the prevention and treatment of common cardiovascular diseases. *Nutrients*, 14, 2267.

Olufunmilayo, E. O., Gerke-Duncan, M. B., & Holsinger, R. M. D. (2023). Oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative disorders. *Antioxidants*, 12, 517.

Organisation mondiale de la Santé. (2023). Principaux repères de l'OMS sur la démence.

Oršolić Collazo, N., Carpena, M., Nuñez-Estevez, B., Otero, P., Simal-Gandara, J., & Prieto, M. A. (2021). Health promoting properties of bee royal jelly : Food of the queens. *Nutrients*.

Overk, C. R., & Masliah, E. (2014). Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. *Biochemical Pharmacology*, 88, 508–516.





Onofrio, G., Sancario, D., Panza, F., Copetti, M., Cascavilla, L., Paris, F., et al. (2012). Neuropsychiatric symptoms and functional status in Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Current Alzheimer Research*, 9(6), 759–871.

P

Parsons, C. G., Danysz, W., Dekundy, A., & Pulte, I. (2013). Memantine and cholinesterase inhibitors : Complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotoxicity Research*, 24(3), 358–369.

Pappolla, M. A., Martins, R. N., Poeggeler, B., Omar, R. A., & Perry, G. (2024). Oxidative stress in Alzheimer's disease : The shortcomings of antioxidant therapies. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 101(s1), S155–S178.

Peng, Z. W., Hung, Y. T., & Wu, M. C. (2024). Mechanistic exploration of royal jelly production in caged honey bees (*Apis mellifera*). *Scientific Reports*, 14, 30277.

Polsinelli, A. J., & Apostolova, L. G. (2022). Atypical Alzheimer disease variants. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 28(3), 676–701.

Porsolt, R. D., et al. (1978). Depression : A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730–732.

Porsolt, R. D., et al. (1979). Behavioral despair in mice : A new model for screening antidepressants. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 7(4), 431–436.

Pourfard, H., Ahmadi, A., Habibi, Z., Asadi-Samani, M., Shahinfard, N., & Soleimani, A. (2023). Effet de la capsule de gelée royale Tang Forte sur l'hypoglycémie et l'évolution clinique chez les patients atteints de la COVID-19 sous corticothérapie. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 28, 2515690X231165333.

Prajapati, A., Mehan, S., & Khan, Z. (2023). Role of Smo-Shh/Gli signaling activation in the prevention of neurological disorders and aging. *Biogerontology*.

Q

Quadrio, I., Hay-Lombardie, A., Perret-Liaudet, A., & Bigot-Corbel, E. (2021). Marqueurs biologiques et maladie d'Alzheimer. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2021(534), 18–27.





R

- Raafat, A., et al. (2021).** Rivastigmine's effects on acetylcholinesterase activity in Alzheimer's models. *Journal of Neurochemistry*, 156(6), 870–882.
- Rajesh, Y., & Kanneganti, T. D. (2022).** Innate immune cell death in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Cells*, 11(12), 1885.
- Raoufi, S., Salavati, Z., Komaki, A., Shahidi, S., & Zarei, M. (2023).** Royal jelly improves learning and memory deficits in an amyloid β -induced model of Alzheimer's disease in male rats : Involvement of oxidative stress. *Metabolic Brain Disease*, 38(4), 1239–1248.
- Rebai, O., & Djebli, N. (2008).** Chronic exposure to aluminum chloride in mice : Exploratory behaviors and spatial learning. *Advances in Biological Research*, 2, 26–33.
- Rujeedawa, T., Carrillo Félez, E., Clare, I. C. H., Fortea, J., Strydom, A., Rebillat, A.-S., Coppus, A., Levin, J., & Zaman, S. H. (2021).** The clinical and neuropathological features of sporadic (late-onset) and genetic forms of Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 4582.
- Ruangritchankul, S., Chantharit, P., Srisuma, S., & Gray, L. C. (2021).** Adverse drug reactions of acetylcholinesterase inhibitors in older people living with dementia : A comprehensive literature review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 17, 927–949.

S

- Sadeghi, N., & Khosravi, M. (2021).** The role of royal jelly in neuroprotection : A review. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 92, 108610.
- Samman, S., et al. (2023).** Aluminum exposure and its neurotoxic effects : A review. *Neurotoxicity Research*, 43(2), 345–360.
- Santos, C. Y., Snyder, P. J., Wu, W. C., Zhang, M., Echeverria, A., & Alber, J. (2017).** Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk : A review and synthesis. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 7, 69–87.
- Seedi, H. R., Eid, N., Abd El-Wahed, A. A., Rateb, M. E., Afifi, H. S., Algethami, A. F., Zhao, C., Al Naggari, Y., Alsharif, S. M., Tahir, H. E., Xu, B., Wang, K., & Khalifa, S. A. M. (2022).** Honey bee products : Preclinical and clinical studies of their anti-inflammatory and immunomodulatory properties. *Frontiers in Nutrition*, 8, 761267.





- Sie, Y.-Y., Chen, L.-C., Li, C.-W., Wang, C.-C., Li, C.-J., Liu, D.-Z., Lee, M.-H., Chen, L.-G., & Hou, W.-C. (2023).** Extracts and Scirpusin B from recycled seeds and rinds of passion fruits (*Passiflora edulis* var. Tainung No. 1) exhibit improved functions in scopolamine-induced impaired-memory ICR mice. *Antioxidants*, 12(12), 2058.
- Smith, A. B., & Thompson, C. D. (2022).** Neurotoxic effects of aluminum and D-galactose in animal models of Alzheimer's disease. *Toxicology Reports*, 9, 45–53.
- Smith, J., & Johnson, L. (2024).** The neuroprotective effects of royal jelly in animal models of Alzheimer's disease. *Journal of Neurobiology*, 45(2), 123–135.
- Sousa, I. F., Pereira, J. M., De Lima, L. M. S., Rezende, T. K. L., & Silva, A. C. A. (2025).** Royal jelly : A brief review of nano and micro carriers and potential applications. *Revue Internationale de Chimie Environnementale*, 11(1).
- Sridhar, G. R. (2021).** Acetylcholinesterase inhibitors (Galantamine, Rivastigmine, and Donepezil). In P. Riederer, G. Laux, T. Nagatsu, W. Le, & C. Riederer (Eds.), *NeuroPsychopharmacotherapy*. Springer, Cham.
- Stanciu, G. D., et al. (2020).** Cholinergic system alterations in Alzheimer's disease. *Cognitive Neuropsychiatry*, 25(2), 80–91.
- Stanciu, G. D., Luca, A., Rusu, R. N., Bild, V., Chiriac, S. I. B., Solcan, C., Bild, W., & Ababei, A. D. (2020).** Alzheimer disease pharmacotherapy in relation to cholinergic system involvement. *Biomolecules*, 10, 40.
- Stampfer, M. J. (2006).** Cardiovascular disease and Alzheimer's disease : Common links. *Journal of Internal Medicine*, 260, 211–223.

T

- Tanaka, Y., & Yamamoto, H. (2024).** Royal jelly and its potential role in neuroprotection : A systematic review. *Journal of Medicinal Food*, 27(1), 12–20.
- Tahir, R. A., Bashir, A., Yousaf, M. N., Ahmed, A., Dali, Y., Khan, S., & Sehgal, S. A. (2020).** Identification in silico de peptides inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) issus de MRJP1. *PLoS ONE*.
- Tarawneh, R., D'Angelo, G., Crimmins, D., Herries, E., Griest, T., Fagan, A. M., Zipfel, G. J., Ladenson, J. H., Morris, J. C., & Holtzman, D. M. (2016).** Diagnostic and prognostic utility of the synaptic marker neurogranin in Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, 73, 561–571.
- Tiago Guardia, M., et al. (2020).** Effects of royal jelly on the growth and weight of Alzheimer's model mice. *Journal of Nutritional Science*, 9(2), 123–134.





Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease : Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 5541–5554.

Twarowski, B., & Herbet, M. (2023). Inflammatory processes in Alzheimer's disease—Pathomechanism, diagnosis and treatment : A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6518.

V

Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., & Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease : Clinical implications and perspectives. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.*, 18, 421–430.

Van Oostveen, W. M., & de Lange, E. C. M. (2021). Imaging techniques in Alzheimer's disease : A review of applications in early diagnosis and longitudinal monitoring. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 2110.

Várkony, D. (2022). Behavioral analysis of triple-transgenic mice models of Alzheimer's disease : Implications for treatment. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 45.

Várkony, D. (2022). Behavioral changes in triple-transgenic mice with Alzheimer's disease : An exploratory study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 55.

Vellas, B., Coley, N., Ousset, P. J., Berrut, G., Dartigues, J. F., Dubois, B., Grandjean, H., Pasquier, F., Piette, F., Robert, P., & Touchon, J. (2012). Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge) : A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*, 11(10), 851–859.

Vrillon, A., & Paquet, C. (2022). Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer : Des avancées très rapides. *La Presse Médicale Formation*, 3(1, Part 1), 49–56.

W

Wattmo, C., Minthon, L., & Wallin, A. K. (2016). Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease : Three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8, 7.

Weis, W. A., Ripari, N., Conte, F. L., Honorio, M. S., Sartori, A. A., Matucci, R. H., & Sforcin, J. M. (2022). An overview about apitherapy and its clinical applications. *Phytomedicine Plus*, 2(2), 100239.





West, T., Kirmess, K. M., Meyer, M. B., Holubasch, M. S., Knapik, K., Hu, Y., et al. (2021). A blood-based diagnostic test incorporating plasma A β 42/40 ratio, Apol proteotype, and age accurately identifies brain amyloid status : Findings from a multi-cohort validity analysis. *Molecular Neurodegeneration*, 16(1), 30.

Wilczyńska, A., & Żak, N. (2024). Polyphenols as the main compounds influencing the antioxidant effect of honey—A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(19), 10606.

Wojtunik-Kulesza, K., Rudkowska, M., & Orzel-Sajdlowska, A. (2023). Aducanumab : Hope or disappointment for Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4367.

World Health Organization. (2023). Dementia.

Wright, A. E. H., & Harrell, H. E. (2022). Physical examination in the evaluation of dementia. *Medical Clinics of North America*, 106(3), 471–482.

X

Xing, Z., He, Z., Wang, S., Yan, Y., Zhu, H., Gao, Y., Zhao, Y., & Zhang, L. (2018). Ameliorative effects and possible molecular mechanisms of action of fibrauretine from *Fibraurea recisa* Pierre on D-galactose/AlCl₃-mediated Alzheimer's disease. *RSC Advances*, 8(55), 31646–31657.

Y

Yue, T. L., & Feuerstein, G. Z. (1994). Platelet-activating factor : A putative neuromodulator and mediator in the pathophysiology of brain injury. *Critical Reviews in Neurobiology*, 8, 11–24.

Yaghmaei, E., Lu, H., Ehwerhemuepha, L., Zheng, J., Danioko, S., Rezaie, A., Sajjadi, S. A., & Rakovski, C. (2024). Combined use of Donepezil and Memantine increases the probability of five-year survival of Alzheimer's disease patients. *Communications Medicine* (London), 4(1), 99.

Yang, L., Zhou, G., Chen, J., & Zhang, S. (2023). Gelsemine relieves the neuropathic pain by down-regulating DPP4 level in rats. *Neuroscience Letters*, 792, 136961.

Yu, H., & Wu, J. (2021). Amyloid- β : A double agent in Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, [Pagination missing].





Yu, X., Tu, X., Tao, L., Daddam, J., Li, S., & Hu, F. (2023). Royal jelly fatty acids : Chemical composition, extraction, biological activity, and prospect. *Journal of Functional Foods*, 111, 105868.

You, M., Pan, Y., Liu, Y., Chen, Y., Wu, Y., Si, J., & Wang, K. (2019). Royal jelly alleviates cognitive deficits and β -amyloid accumulation in APP/PS1 mouse model via activation of the cAMP/PKA/CREB/BDNF pathway and inhibition of neuronal apoptosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 428.

Z

Zamani, Z., Reisi, P., Alaei, H., & Pilehvarian, A. A. (2012). Effect of royal jelly on spatial learning and memory in rat model of streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease. *Advanced Biomedical Research*, 1, 26.

Zerrouki, K., Djebli, N., Gadouche, L., Erdogan Orhan, I., Sezer Senol Deniz, F., & Aslan Erdem, S. (2021). Protective effect of boswellic resin against memory loss and Alzheimer's induced by aluminum tetrachloride and D-galactose (Experimental study in mice). *Phytothérapie*, 19(5–6), 306–315.

Zerrouki, S., Benali, M., & Tahrani, M. (2016). Exploration and anxiety in Alzheimer's model mice. *Behavioral Brain Research*, 313, 92–100.

Zhang, J. J., Tao, S., Hou, G., Zhao, F., Meng, Q., & Tan, S. (2023). Phytochemistry, nutritional composition, health benefits and future prospects of *Passiflora* : A review. *Food Chemistry*, 428, 136825.

Zhang, W., Xiao, D., Mao, Q., et al. (2023). Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 267.

Zhang, X. X., Tian, Y., Wang, Z. T., Ma, Y. H., Tan, L., & Yu, J. T. (2021). The epidemiology of Alzheimer's disease : Modifiable risk factors and prevention. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8(3), 313–321.

Zhang, Y., & Wang, Y. (2018). Effects of royal jelly on the immune response and antioxidant activity in mice. *Journal of Medicinal Food*, 21(3), 267–275.

Zhang, Y., & Wang, Y. (2023). Impact of nutritional supplements on animal models of neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*, 174, 105837.

Zhang, Y., et al. (2013). Long-term effects of aluminum on spatial memory performance in mice. *Behavioral Brain Research*, 256, 441–447.

Zhang, Y., et al. (2020). Longitudinal assessment of spatial memory in Alzheimer's disease models using the Morris water maze. *Journal of Neurochemistry*, 154(2), 234–245.





Zheng, Q., & Wang, X. (2025). Alzheimer's disease : Insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein & Cell*, 16(2), 83–120.

Zubčić, K., Hof, P. R., Šimić, G., & Jazvinščak Jembrek, M. (2020). The role of copper in tau-related pathology in Alzheimer's disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, 5



Annexes

Annexe 01

Sacrifice et prélèvement d'organes (Cerveau /Foie /Reins).



Reins



Foie



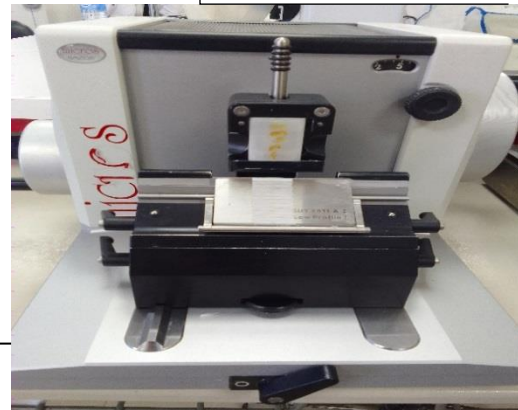
Cerveau

Annexe 02

les étapes de l'étude histologique .



Inclusion/Enrobage



Microtomie



Coloration par hématoxyline de Harris/éosine



Etude microscopique

Annexe 03

L'évolution pondérale chez les 5 lots expérimentaux durant les 90 jours d'expérimentation

	Moyenne de 6 semaines (durant le traitement)	Moyenne de 6 semaines (après le traitement)
Témoin	26,97±0,36	30,11± 0,34
ALZ-STD	28,09±0,24	29,25± 0,36
ALZ-D1	27,29±0,38	29,34± 0,6
ALZ-D2	27,57±0,52	29,85 ±0,5
ALZ	26,97±0,65	29,28± 0,22

Annexe 04

Le volume de la solution consommée chez les 5 lots durant les 90 jours d'expérimentation

	Moyenne de 6 semaines (durant le traitement)	Moyenne de 6 semaines (après le traitement)
Témoin	278 ± 44,27	350,7± 27,72
ALZ-STD	303 ± 48,67	342 ± 44,81
ALZ-D1	274 ± 44,73	326 ± 39,84
ALZ-D2	270 ± 16,73	335,2±47,67
ALZ	283,67± 37,88	311,5 ± 49,66

Annexe 05

- **Test de curiosité (essai de trous) :** Moyenne de 5 min par trois phases du test de curiosité après traitement
- Moyenne des trois phases du test de curiosité après traitement

	Ph1	Ph2	Ph3
Témoin	21,6 ± 8,08	10,25±1,30	14,67 ± 7,43
ALZ-STD	6,33±1,78	3,75 ± 0,83	2,67 ± 1,47
ALZ-D1	23 ± 0,71	6,25 ± 2,38	6,33 ± 2,27
ALZ-D2	16 ± 2,83	7,5 ± 2,47	3 ± 1,41
ALZ	6,75 ± 2,77	8 ± 2,55	2,75 ± 2,59
	Moyenne des 3 ph		
Témoin	15,51± 3,74		
ALZ-STD	4,25± 0,48		
ALZ-D1	11,86± 0,94		
ALZ-D2	8,83± 0,74		
ALZ	5,83± 0,12		

Annexe 06 :

- Tests de l'anxiété (compartiment noir/blanc) : Moyenne de 5 min par quarte phase du test de compartiment noir/blanc après le traitement

	Ph1	Ph2	Ph3	Ph4
Témoin	177± 14,88	215± 64,39	240,6± 44,12	219,8 ±59,33
ALZ-STD	179,25± 14,57	141,75± 27,44	208,33± 17,75	182 ±59,33
ALZ-D1	181,4 ±32,00	189,75± 78,19	215,5 ±47,35	260,25 ±35,70
ALZ-D2	219,67± 60,79	220,67± 67,08	226 ±71,96	243,33 ±57,59
ALZ	176,25± 8,90	178,5 ±49,08	175,5± 64,86	206,75± 88,86

- Moyenne des quatre phases du test de compartiment noir/blanc après le traitement

	Moyenne des 4 ph
Témoin	213,1± 22,26
ALZ-STD	177,83± 20,45
ALZ-D1	211,73± 20,97
ALZ-D2	227,42± 6,42
ALZ	184,25± 33,60

Annexe 7 :

- Tests de l'anxiété (labyrinthe en croix surélevée) : Moyenne de 5 min par quarte phase du test labyrinthe en croix surélevée après le traitement

	Ph1	Ph2	Ph3	Ph4
Témoin	200,8± 30,28	193 ± 29,72	215,6± 36,23	209,5± 36,51
ALZ-STD	161,75 ±40,70	197,5± 54,77	198,75± 43,95	191± 49,94
ALZ-D1	189,33± 36,27	148± 33,10	124,33 ±19,75	196,00± 59,00
ALZ-D2	177,67± 20,20	215± 23,46	211± 49,62	242,67± 23,72
ALZ	203,25± 43,03	215,25± 50.03	193,25 ±31,09	235± 22,00

- Moyenne des quarte phase du test labyrinthe en croix surélevée après le traitement

	Moyenne des 4 ph
Témoin	204,73 ± 3,69
ALZ-STD	187,25± 6,26
ALZ-D1	164,42±16,30
ALZ-D2	211,58±13,67
ALZ	211,69±12,45

Annexe 08 : test de persolt

	Moyenne
Témoin	343,25 ±50,71
ALZ-STD	202,50± 126,93
ALZ-D1	112,33± 29,29
ALZ-D2	74,00± 15,00
ALZ	112,33± 18,09

Annexe 09: Test de mémoire spatiale de travail (MST) après traitement

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J5)
Témoin	16,00 ±3,94	9,00 ±3,67	5,50 ±2,69	10,17± 2,89	6± 0,9
ALZ-STD	15,60 ±3,36	11,60± 2,07	12,75± 1,79	13,32 ±1,36	5,4± 2,2
ALZ-D1	20,00±3.00	13,25±4.09	7,00±4.30	13,42±2.73	2,3±1.1
ALZ-D2	13,94±4.15	10,75±2.49	10,58±0.37	11,76±2.06	2,1±1.4
ALZ	14,60± 3,91	11,80± 3,03	10,25 ±1,79	12,22± 2,51	6,6± 1,9

Annexe 10: test de mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) après traitement

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J5)
Témoin	145±58.08	184±54.54	187±57.17	219±69.94	190±57.00
ALZ-STD	106±43.97	192±47.21	137±42.91	195±59.97	253±55.00
ALZ-D1	81±19.75	166±53.49	195±33.49	255±31.60	258±50.00
ALZ-D2	104±16.33	144±44.96	174±23.57	252±63.73	251±54.00
ALZ	105±15.37	205±62.29	227±27.62	206±87.98	221±36.00

Annexe 11 : test de distinction de position après traitement

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J5)
Témoin	10.0±2.00	3.2±1.10	4.3±1.50	3.3±0.82	2.5±0.50
ALZ-STD	5.8±2.05	5.3±1.30	5.5±1.80	3.8±0.80	4.9±1.30
ALZ-D1	8.7±1.25	5.4±1.52	3.6±1.34	3.3±1.08	4.3±1.10
ALZ-D2	9.8±2.77	6.3±1.48	3.2±0.48	2.2±0.48	2.4±1.10
ALZ	9.0±1.58	2.3±0.83	1.6±0.89	1.8±0.84	1.3±0.40

Annexe 12 : piscine de Morris-Mémoire spatiale de travail (MST) après traitement

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J5)
Témoin	25±5.15	4.2±1.64	4.26±1.29	4.75±1.47	8±2.1
ALZ-STD	17.8±3.27	5.25±1.36	10±4.63	3.2±3.83	16.75 ±2.9
ALZ-D1	11.5±5.02	7±2.54	5.26±4.49	2.4±1.67	3.8±2.5
ALZ-D2	5.33±2.05	4.66±1.77	3.67±1.08	4±1.22	4±1.9
ALZ	13±2.54	9.75±4.38	4.4±1.67	15.2±5.95	11±4.1

Annexe 13 : Piscine de Morris- Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) après traitement

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Test (J5)
Témoin	17.33±7.08	8.20±6.57	9.40±6.88	7.00±7.74	4.5±0.87
ALZ-STD	14.50±5.77	14.00±1.87	22.00±6.75	24.70±8.46	11.8±1.64
ALZ-D1	12.00±3.94	3.26±1.64	5.00±4.53	6.50±1.50	4.3±1.43
ALZ-D2	9.33±4.49	6.33±1.60	7.33±3.90	2.67±1.08	4.75±1.64
ALZ	61.80±11.20	20.67±10.82	5.00±3.24	33.00±2.12	8.75±2.38

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس-مستغانم-
كلية علوم الطبيعة و الحياة

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،

الطالب(ة): حميدي مستغانية رقم التسجيل الجامعي: 202038026115

الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 210874291. والصادرة بتاريخ: 2024.09.17

عن: د. سيدي احمد سعيدة

المسجل ب كلية علوم الطبيعة و الحياة/ قسم البيولوجيا

شعبة علوم بيولوجية./ التخصص علم الصيدلة و السموم

والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان:

Evaluation de l'activité neuroprotectrice de la Galée Royale
sur la maladie d'Alzheimer « Fluck in vivo »

أصرح بشرفي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية والنزاهة الأكاديمية

المطلوبة في إنجاز البحث ، وأتحمل المسؤولية الشخصية عن كل المحتوى المتضمن في البحث المذكور أعلاه .

التاريخ: 2025.06.29

إمضاء المعني 

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس - مستغانم -
كلية علوم الطبيعة والحياة

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،

المطلوب(ة): ز. بنتونني عن بنية رقم التسجيل الجامعي 202037032623

الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 402947020 والصادرة بتاريخ: 2022.09.15

عن بلدية بوقوين ب. - مستغانم

المسجل ب كلية علوم الطبيعة والحياة / قسم البيولوجيا

شعبة علوم بيولوجية. / التخصص علم الصيدلة و السموم

والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان:

..... Evaluation de l'activité neuroprotectrice de la Gelée Royale
sur la maladie d'Alzheimer. ss Etude in vivo

أصرح بشرفي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية والنزاهة الأكاديمية
المطلوبة في إنجاز البحث ، وأتحمل المسؤولية الشخصية عن كل المحتوى المتضمن في البحث المذكور أعلاه .

التاريخ: 2025.06.29

إمضاء المعني 