



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

N°...../SNV/2017

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Bensikaddour Kaoutar

Boukhatem Ghezlane

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : PHARMACOGNOSIE ET PHYTOTHÉRAPIE

THÈME

**L'effet Neuroprotective d'un Mélange de deux Plantes
Médicinales : Mushroom et Curcumine (Bioglucumin)
sur la Maladie d'Alzheimer.
Etude *in vivo* chez la souris « NMRI »**

Soutenue publiquement le/...../2017

DEVANT LE JURY

Présidente	Mme Mansour Sadia	M-C-B	U. S.T.O
Encadreur	Mr Djebli Noureddine	Professeur	U. Mostaganem
Examinatrice	Mme Zerrouki khayra	M-C-B	U. Chlef

*Thème réalisé au Laboratoire de Pharmacognosie et Api Phytothérapie
Année Universitaire : 2016/2017*

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Allah, notre créateur de nos avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Nous remerciant également les personnes qui nous ont formés et nous ont fait confiance durant ces années d'études

Nous tenon a remercié tous ceux qui nous avaient aidés de près ou de loin pour réaliser ce travail.

*Nous exprimons nos profond remerciement à notre encadreur **Mr. Djebli Noureddine**, Professeur à l'université de Mostaganem qui a proposé le thème de ce mémoire, aussi d'avoir accepté de nous encadré et nous lui sommes profondément reconnaissants pour sa confiance, sa disponibilité, son éminence à entendre nos point de vue, ses précieux conseils, et de son soutien dont il a preuve lors de la préparation de notre mémoire qui nous l'espérons, resterons bien ancré dans notre mémoire.*

*Nos vifs remerciements à tous les membres de jury, **Mme Mansour Saadia** d'avoir accepté d'assuré la présidence de jury, pour ses conseils et sa gentillesse, et **Mme Zerrouki Khayra** d'avoir bien voulu honorer de sa présence et examiner notre travail.*

*Nos s'insère remerciements à laborantine **Mme Mdjahed**, et un immense remerciement est adressé à l'équipe de laboratoire d'Anapath de l'HUMRO : **DR Medjamia.M**, **Dr Bouakaline.H**; un remerciement très chaleureux au techniciens de leurs aides, leurs conseils, leurs implications de faire l'étude histologique et leur disponibilité pendant notre durée de stage. Aussi Laboratoire de **Dr Bouziane** de son aide.*

Un remerciement émus va à nos parents pour leur douaa, leur aide et leur soutien tout au long de notre cursus universitaire et bien évidemment durant cette mémoire.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail qui est le témoignage perpétuel de ma très grande gratitude et de mon vibrant hommage.

À ma mère :

Chère et tendre maman, voici enfin les prémices de tes efforts, tes peines et de tes sacrifices, ce travail est le fruit de tes conseils, et de tes prières en ma faveur. Je te dédie ce travail en témoignage de toute mon affection

À mon père :

Tu as consacré toute ton énergie pour faire de moi une vertueuse fille Ton soutien m'a permis de ne pas faillir, J'espère seulement être digne de ta fierté.

À tous mes frères et sœurs :

Mounir, Brahim, Amina, Mahdjouba.

À mes belles sœurs et mon beau-frère :

Merieme, Reïnli, Sallah.

À mes neveux et mes nièces :

Mehdi, Billal, Yasser, Ghezlane, Chaimaa, manel, Assia.

À ma chère copine et binôme Boukhatem Ghezlane et mon amie Maroua, que dieu les protège et les garde pour moi.

À mes deux grandes familles :

« Bensikaddour et Elkarbadji »

À mon fiancé Omar, et ma belle-famille « Djelti »

Melle Bensikaddour Kaoutar

Dédicaces

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce modeste travail à mes chers parents que j'aime profondément, pour leurs soutiens et leurs sacrifices, et que dieu les garde et leur donne la longue vie.

Je prie le bon Dieu de les bénir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.

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

*A ma sœur : **Asmaa***

*A mes frères : **Habib ; Mohamed ; Mehdi ; Rafik***

*A mon amie : **Benhallou Maroua***

*A ma chère amie et mon binôme : **Bensikaddour Kaoutar***

*A mon encadreur : **Pr. Djebli Noureddine** pour sa disponibilité, son soutien, ses remarques pertinentes et son encouragement.*

En fin je dédie ce mémoire à ma grande mère, qui batte encore contre cette maladie et à toute personne malade, qui souffre d'une maladie plus ou moins grave et que je les souhaite la guérison.

Mlle Boukhatem Ghezlane

Résumé

RESUME

La Maladie d'Alzheimer est une démence neurodégénérative progressive dont les troubles sont multiples. Elle se caractérise par la présence dans le cerveau de plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire qui provoquent la mort des neurones, la dysfonction vasculaire et des processus inflammatoires.

Cette étude s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouveaux neuroprotecteurs naturels. L'objectif principal de ce travail est l'étude de la neuroprotection contre la maladie d'Alzheimer par un extrait naturel vue sa richesse par des antioxydants.

L'extrait choisis dans notre expérimentation est le Bioglucumin ; mélange de deux extraits de plantes médicinales (Mushroum et curcumine)

On a provoqué la maladie d'Alzheimer pendant 45 jours, suivi d'une phytothérapie par l'extrait de Bioglucumin pendant 45 jours à des jeunes souris (souche NMRI).

Les résultats obtenus démontrent que le traitement préventif par le Bioglucumin réussi à résoudre quelque problèmes et modifications comportementales à savoir (l'activité locomotrice, test d'anxiété, test de croix, test de nage forcé), de mémoire (test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée, distinction e position, ainsi la capacité de mémorisation est améliorée durant l'épreuve de la piscine de Morris) et même de quelques paramètres biochimiques avec une amélioration tissulaire dans l'étude histologique.

Mot clés : Maladies d'Alzheimer, Mushroum, Curcumine, phytothérapie, souris.

ABSTRACT

Alzheimer's Disease is a progressive neurodegenerative dementia with multiple disorders. It is characterized by the presence in the brain of amyloid plaques and neurofibrillary degeneration which cause neuronal death, vascular dysfunction and inflammatory processes.

This study is part of the search for new natural neuroprotectors. The main objective of this work is the study of neuroprotection against Alzheimer's disease by a natural extract seen its richness by antioxidants.

The extract chosen in our experimentation is Bioglucumin; Mixture of two extracts of medicinal plants (Mushroom and curcumin)

Alzheimer's disease was induced for 45 days followed by Bioglucumin extract phytotherapy for 45 days in young mice (NMRI strain).

The results obtained show that the preventive treatment by Bioglucumin managed to solve some problems and behavioral changes (locomotor activity, anxiety test, cross test, forced swimming test), memory tests (non-spatial memory test Preferably conditioned, distinguished in position, thus the storage capacity is improved during the Morris test) and even some biochemical parameters with tissue improvement in the histological study.

Keys Words : Alzheimer's Diseases, Mushroom, Curcumin, Herbal Medicine, Mice

الملخص

مرض الزهايمر هو الاضطرابات العصبية التقدمية بما في ذلك الخرف. ويتميز هذا بوجود لويحات اميلويد في الدماغ والتشابك الليفي العصبي التي تسبب موت الخلايا العصبية، ضعف الأوعية الدموية والعمليات الالتهابية.

هذه الدراسة هي جزء من البحث عن علاج طبيعي وقائي جديد. الهدف الرئيسي من هذا العمل هو البحث عن هذا العلاج الطبيعي الوقائي ضد مرض الزهايمر بواسطة مستخلص طبيعي غني بالمواد المضادة للأوكسدة.

المستخلص المختار في تجاربنا يتمثل فيما يسمى البيوجلوكمين وهو مزيج من مستخلصين لنباتين من النباتات الطبية (المشروم والكركم).

قد تسببنا في مرض الزهايمر في مدة زمنية تقدر ب 45 يوما تليه علاج بالنباتات الطبية والتي تتمثل في مستخلص بيو جلوكمين لمدة 45 يوما أيضا وذلك على مجموعة من الفئران الفتية (من سلالة NMRI).

وقد اظهرت النتائج المتحصل عليها ان العلاج الوقائي لمستخلص بيوجلوكمين قد نجح في معالجة بعض المشاكل وكذا التعديل السلوكي لدى الفئران وذلك في: النشاط الحركي - اختبار القلق - اختبار الصليب - اختبار السباحة الجبرية كما تم تحسين القدرات التذكيرية في: اختبار الذاكرة الغير مكاني - موقف التمييز وسعة التخزين تحسنت خلال اختبار مسبح موريس. وحتى بعض التحاليل البيوكيميائية مع تحسن الأنسجة في الدراسة النسيجية.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر - المشروم - الكركم - النباتات الطبية - فئران.

Liste des Figures

Figure 01 :	schéma comparatif d'un neurone sain et d'un neurone malade (gauche), cerveau sain et un cerveau malade (droite)	02
Figure 02 :	Comparaison d'un sujet sain et d'un malade atteint d'Alzheimer (Images d'IRM cérébrale)	07
Figure 03 :	les différentes parties du cerveau	09
Figure 04 :	Processus de la mémoire	10
Figure 05 :	Mécanismes pathologiques	12
Figure 06 :	mécanisme de la maladie d'Alzheimer	13
Figure 07 :	Modèle de l'évolution temporelle de la Maladie d'Alzheimer	14
Figure 08 :	les plaques séniles	15
Figure 09 :	Comparaison d'un neurone sain et malade	15
Figure 10 :	protéine tau dans un neurone sain et dans un neurone atteint la maladie d'Alzheimer	17
Figure 11 :	Classification de Braak	18
Figure 12 :	Progression des DNF, des DA et de la perte neuronale dans des cerveaux : de personnes jeune, âgé, atteint de troubles cognitifs légers et de MA	20
Figure 13 :	Vues supérieures de cerveaux provenant d'un témoin et d'un patient atteint de MA chez lequel l'atrophie des circonvolutions cérébrales conduit à l'élargissement des sillons corticaux.	21
Figure 14 :	Gingo biloba	34
Figure 15 :	La Bacopa monniera	35
Figure 16 :	Le Dipsacus Asper	36
Figure 17 :	L'icariine	36
Figure 18 :	Punica granatum	37
Figure 19 :	Zingiber officinale	37

Figure 20 :	lavandula officinalis	38
Figure 21 :	camellia sinisis	38
Figure 22 :	le champignon de Hericium erinaceus .	39
Figure 23 :	Les structures des composés : xylane (a), diterpène (b), hericérine A (c), hericérine A (d), β -D-glucane (e) B (h), l'érinacène D (g).	42
Figure 24 :	Curcuma longa, Linné.	46
Figure 25 :	Structure chimique des principaux constituants de l'huile essentielle de curcuma	49
Figure 26 :	représente l'extrait de Bioglucumin	51
Figure 27 :	Plaque de mesure de l'activité locomotrice	54
Figure 28 :	Planche de mesure de test de trous	55
Figure 29 :	test de l'anxiété (compartiment noir/blanc).	56
Figure 30 :	Test de croix.	57
Figure 31 :	test de persolt.	57
Figure 32 :	labyrinthe à 08 bras.	58
Figure 33 :	Labyrinthe à 02 bras.	59
Figure 34 :	Test de distinction de position.	60
Figure 35 :	Mémoire spatiale de travail	61
Figure 36 :	Mémoire spatiale de référence	61
Figure 37 :	A : l'évolution pondérale chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.	67
	B : la moyenne l'évolution pondérale chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.	68
Figure 38 :	A : le volume de la solution consommée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. .	68

	B : la moyenne de la solution consommée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.	69
Figure 39 :	A : activité locomotrice chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation	70
	B : les résultats de test de l'activité locomotrice chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.	71
Figure 40 :	A : Test de curiosité chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation	71
	B : les résultats de test de curiosité chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation	72
Figure 41 :	A : test d'anxiété chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.	72
	B : les résultats de test d'anxiété chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.	73
Figure 42 :	A : test de labyrinthe en croix surélevée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.	73
	B : les résultats de test de labyrinthe en croix surélevée durant 20 minute chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.	74
Figure 43 :	les résultats de test de la nage forcée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours	74

d'expérimentation

- Figure 44 :** **A :** les résultats des quatre premiers essais de test de mémoire spatiale de travail chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **75**
- B :** les résultats de 5^{ème} essais de test de mémoire spatiale de travail chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **76**
- Figure 45 :** **A :** les résultats des quatre premiers essais de test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **77**
- B :** les résultats de 5^{ème} essais de test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **77**
- Figure 46 :** **A :** les résultats des quatre premiers essais de test de distinction de position chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **78**
- B :** les résultats de 5^{ème} essais de test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **79**
- Figure 47 :** **A :** les résultats des quatre premiers essais de mémoire spatiale de référence chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **80**
- B :** les résultats de 5^{ème} essais de test de mémoire spatiale de référence chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **80**
- Figure 48 :** **A :** les résultats des quatre premiers essais de mémoire spatiale de travail chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par **81**

Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation

B : les résultats de 5^{ème} essais de test de mémoire spatiale de travail chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **81**

Figure 49 : le taux de cholestérol chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **82**

Figure 50 : le taux de calcium chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **82**

Figure 51 : le taux de protéine chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **83**

Figure 52 : étude microscopique de tissus nerveux, coloré par l'H&E. (A) groupe témoin, (B) groupe Alzheimer, (C) groupe Alzheimer traité 200mg/kg, (D) groupe Alzheimer traité 250mg/kg, (E) témoin traité 200mg/kg, (F) témoin traité 250mg/kg. (G×400). **84**

Figure 53 : étude microscopique de section de foie, coloré par l'H&E. (A) groupe témoin, (B) groupe Alzheimer, (C) groupe Alzheimer traité 200mg/kg, (D) groupe Alzheimer traité 250mg/kg, (E) témoin traité 200mg/kg, (F) témoin traité 250mg/kg. (G×400). **85**

Figure 54 : étude microscopique de tissus rénale, coloré par l'H&E. (A) groupe témoin, (B) groupe Alzheimer, (C) groupe Alzheimer traité 200mg/kg, (D) groupe Alzheimer traité 250mg/kg, (E) témoin traité 200mg/kg, (F) témoin traité 250mg/kg.(G×400). **86**

Liste des tableaux

Tableau 01	représente les stades et les symptômes de la maladie d'Alzheimer.	4-5
Tableau 02	classification de <i>Hericiium erinaceus</i> .	39
Tableau 03	la composition chimique de <i>Hericiium erinaceum</i> .	40
Tableau 04	Valeurs médicinales de <i>Hericiium erinaceus</i> .	44
Tableau 05	la classification de <i>Curcuma longa</i> .	46
Tableau 06	les compositions chimiques de Curcuma.	48

Sommaire

Introduction

Partie 1 : Revue Bibliographique

Chapitre I : Maladie d'Alzheimer

1. Généralités	01
2. Historique	03
3. Les phases de la maladie d'Alzheimer	04
4. Epidémiologie	05
5. Anatomopathologie	06
6. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	07
6.1. Rappel sur le système nerveux central	08
6.2. Rappel sur la mémoire	09
6.3. Le mécanisme de La maladie d'Alzheimer	10
6.4. Les différentes lésions de la maladie d'Alzheimer	14
6.4.1. lésions par excès : Les plaques séniles	14
6.4.2. Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF)	16
6.4.3. Lésions « par défaut »	18
7. Facteurs de risques	22
8. Diagnostic	25

Chapitre II : Traitement

Introduction

1. Traitement médicamenteux	27
1.1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	27
1.1.1. Mécanisme	27
1.2. Les antagonistes des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate)	29
1.2.1. Mécanisme	29
1.3. Anti-inflammatoires	30
1.4. Traitement anti-cholestérolémiant	30
1.5. Traitement hormonal substitutif (chez la femme ménopausée)	30
1.6. Antioxydants	31
2. Traitements non médicamenteux	31
2.1. Stimulation cognitive	32
2.2. Stimulation comportementale	32
2.3. Stimulation sensorielle	32
3. Traitement phytothérapeutique	33
3.1. Rappel sur la phytothérapie	33
3.2. Différents types de la phytothérapie	33
3.3. Quelques plantes médicinales utilisées pour le traitement de la maladie	34

d'Alzheimer	
3.3.1. Gingo biloba	34
3.3.2. La Bacopa monniera	35
3.3.3. Le Dipsacus Asper	37
3.3.4. L'icariine	37
3.3.5. Punica granatum	38
3.3.6. Zingiber officinallis	38

Chapitre III : La plante

1. Hericium erinaceus	39
1.1. Description	39
1.2. Origine de la plante	40
1.3. Composition chimique de <i>Hericium erinaceum</i>	40
1.4. Substances biologiquement actives dans <i>Hericium erinaceum</i>	41
1.5. Fonctions médicinales de <i>Hericium erinaceum</i>	43
2. Curcuma longa	45
2.1. Historique	45
2.2. Description botanique	45
2.3. Culture de Curcuma longa	46
2.3.1. Croissance et développement	46
2.3.2. Ecologie	47
2.3.3. Récolte	47
2.4. Composition chimique	48
2.5. Valeurs médicinales du curcuma longa	49

Partie 2 : Matériels et méthodes

1. Matériel végétale	51
2. Matériel animale	51
3. Traitement des animaux	52
4. Test de toxicité	52
5. Test d'expérimentation	52
6. Paramètre étudiés	53
6.1. Evaluation comportementale	53
6.1.1. Activité locomotrice	53
6.1.2. Curiosité (test de trous)	54
6.1.3. L'anxiété	55
6.2. Le test de persolt	57
6.3. Tests de mémoire	58

6.3.1. Le labyrinthe à 8 bras	58
6.3.2. La piscine de Morris	60
7. Sacrifice	61
8. Analyse biochimique	61
8.1. Cholestérol	61
8.2. Calcium	62
8.3. Protéine	62
9. L'étude histologique	63
9.1. Prélèvement	63
9.2. Fixation	63
9.3. Description macroscopique et recoupe des prélèvements	64
9.4. Circulation	64
9.5. Inclusion et enrobage	65
9.6. La microtomie (Coupe)	65
9.7. Coloration	65
9.8. Montage	66
9.9. Lecture microscopique	66
10. Analyse statistique	66

Résultats et discussion

I-Résultats.	67
1. Évolution pondérale	67
2. Solution consommée	68
3. Paramètre neurologiques étudiés	70
3.1. Tests de comportement	70
3.2. Tests de mémoire	75
4. Paramètres biochimiques étudiés	82
5. L'étude histologique	84
II- Discussion	87
Conclusion	92
Références bibliographiques	94
Annexes	

Introduction

Introduction

Le terme « maladies neurologiques » désigne une vaste gamme de troubles touchant le cerveau, la moelle épinière et le système nerveux. Il y a environ 600 maladies neurologiques connues. **(National Institutes of Health.,2014).**

Les causes des maladies neurologiques sont difficiles à établir, et dans certains cas, il peut y avoir plus d'un facteur. Les affections neurologiques comprennent à la fois les maladies neurodégénératives, qui sont évolutives, et les troubles neurologiques du développement, qui se manifestent pendant l'enfance et qui affectent le développement cognitif et comportemental tout au long de la vie. **(Joy S ,2012).**

Parmi les principaux types de troubles neurologiques d'écrit par **Kim E,2012**, les maladies neurogénétiques (maladie de Huntington et dystrophie musculaire), les troubles du développement (paralysie cérébrale), les maladies dégénératives chez l'adulte (maladie Parkinson, maladie d'Alzheimer), les maladies métaboliques (maladie de Gaucher) les maladies cérébrovasculaires (AVC et démence vasculaire), les traumatismes (blessures à la tête ou à la colonne vertébrale), les troubles convulsifs (épilepsie), les maladies infectieuses (démence du SIDA) et les tumeurs au cerveau.

Selon un rapport de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) publié en 2007, un milliard de personnes dans le monde vivaient avec une maladie neurologique. **(OMS.,2007)**

Ont été sélectionnées, au sein des maladies neurologiques une démence organique dégénérative « la maladie d'Alzheimer ».

La maladie d'Alzheimer est une lente dégénérescence des neurones, qui débute au niveau de l'hippocampe puis s'étend au reste du cerveau. Elle se caractérise par des troubles de la mémoire à court terme, des fonctions d'exécution et de l'orientation dans le temps et l'espace. Le malade perd progressivement ses facultés cognitives et son autonomie. La connaissance des facteurs de risque et des mécanismes de cette maladie a évolué de façon spectaculaire au cours des dernières années. Ces progrès ont permis et permettront la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques très prometteuses. **(Philippe. A,2014).**

Introduction

Cette dégénérescence est irréversible, donc aucun traitement n'est valable pour diminuer le développement de cette pathologie, même s'il existe, il y aura d'autres effets néfastes pour l'organisme (Sally & Greg, 2011), ce qui exige une recherche des traitements alternatifs non nocifs tels que la phytothérapie. (Zerrouki, 2012).

Environ 35000 espèces de plantes est utilisées comme plantes médicinales à travers le monde, contenant plus de 4000 structures de polyphénols, flavonoïdes, les terpènes, les alcaloïdes et autres compositions photochimiques. Avec l'attention attirée vers la phytothérapie, la résolution est possible, d'où plusieurs plantes et agents alimentaires jouent un rôle majeur dans la prévention des démences. (Sally & Greg, 2011).

L'objectif de notre travail est de tenter d'évaluer *in vivo* le traitement préventif d'un mélange de deux plantes médicinales Mechroom (*Hericium erinaceus*), Curcumin (*Curcuma longa*) appelé Bioglucumin sur la maladie d'Alzheimer.

Ce manuscrit est composé de deux parties :

- Une revue bibliographique contient trois chapitres : maladie d'Alzheimer, traitement et la plante
- Deuxième partie : étude expérimentale, résultats et discussion et enfin une conclusion.

Chapitre I

La maladie d'Alzheimer

1. Généralités :

La Maladie d'Alzheimer constitue la cause la plus fréquente de démence ; elle représente un véritable problème de santé publique.

La démence est une affection cérébrale qui entraîne une altération de la mémoire et autres fonctions cognitives avec une répercussion fonctionnelle et sociale. Cette pathologie se caractérise par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence et de la volonté de l'individu. Elle est caractérisée par une évolution irrémédiablement progressive de ce déficit. La démence est généralement due à une atteinte cérébrale organique plus ou moins diffuse, un processus de dégénérescence des neurones, vasculaire, infectieuse, traumatique, toxique ou tumorale.

On distingue deux types de démences dégénératives en fonction de la localisation :

- Les démences corticales comprenant la maladie d'Alzheimer, les démences frontales et les démences à corps de Lewy.
- Les démences sous corticales en rapport avec la Chorée de Huntington, la maladie de Creutzfeld-Jacob, la maladie de Parkinson et la maladie de Steele Richardson **(Bakchine et Habert, 2007)**.

La Haute Autorité de Santé (HAS – ex Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé « ANAES ») définit la maladie d'Alzheimer (MA) comme « une affection neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives et des lésions neuropathologies spécifiques ». **(Laure Saint-Aubert, 2012)**

La forme de MA la plus fréquente, et aussi la plus connue, est la forme sporadique. Celle-ci survient de façon spontanée, sans cause connue, et généralement après l'âge de 65 ans, à partir duquel le risque d'occurrence augmente d'années en années.

Une seconde forme de MA, beaucoup plus rare, est la forme dite « familiale ».

Constituant moins de 1% des cas, elle a une origine génétique déterminée. Elle affecte généralement des personnes plus jeunes, et montre une pénétrance totale **(Bertram et Tanzi, 2005)**.

Le diagnostic pré-mortem reste probabiliste, le syndrome démentiel correspond à la définition médicale suivante : troubles des fonctions cognitives (mémoire, langage, praxies, gnosies, fonctions exécutives, etc....) suffisamment importants pour

retentir sur la vie quotidienne et qui durent depuis au moins six mois (DSM-IV-TR) (HAS, 2011). (Figure 1).

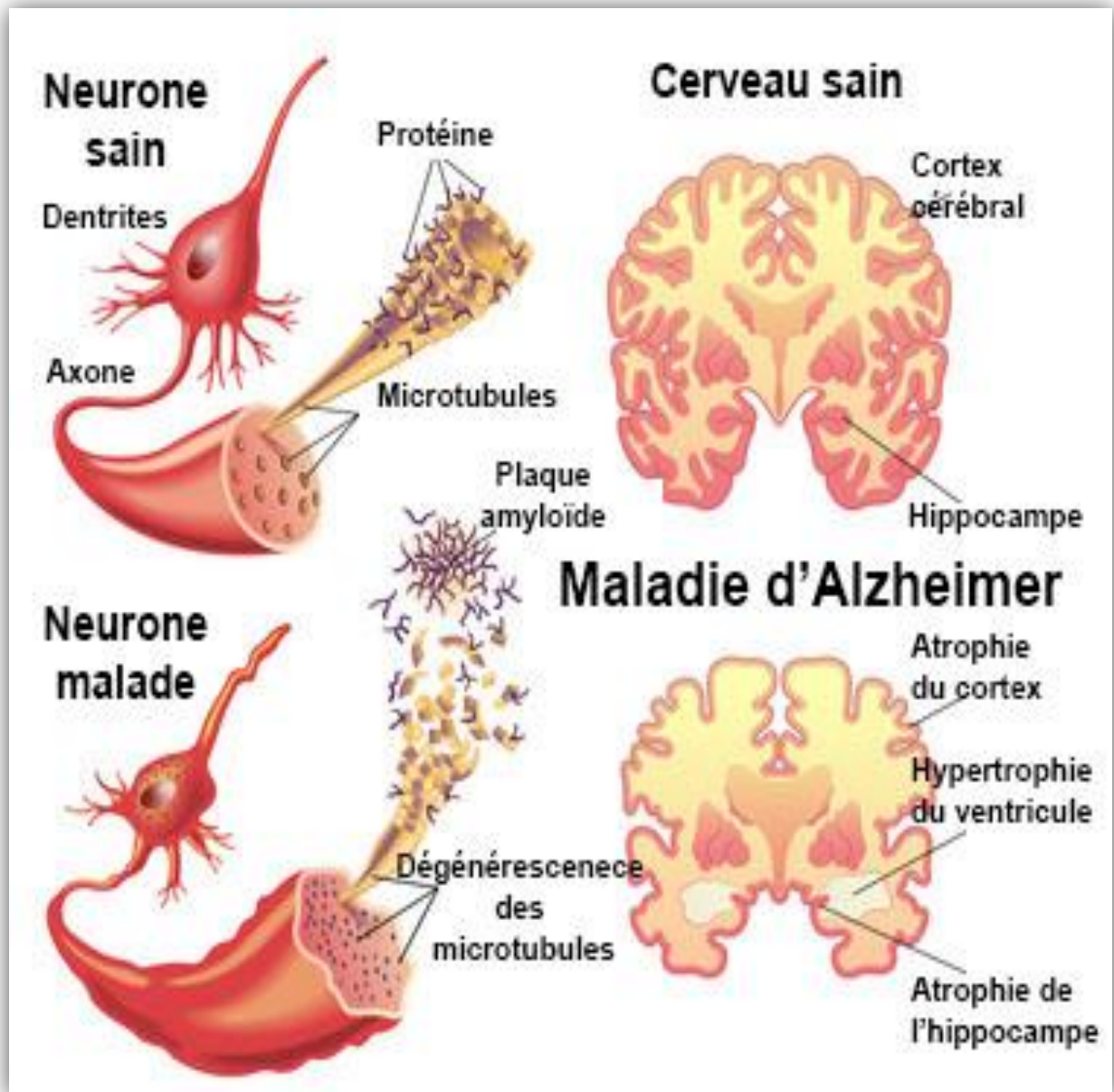


Figure 1 : schéma comparatif d'un neurone sain et d'un neurone malade (gauche), cerveau sain et un cerveau malade (droite) (Anonyme., 2010)

2. Historique :

La maladie d'Alzheimer a été initialement décrite par Alois Alzheimer un médecin psychiatre, Neurologue allemand, à travers le cas de l'un de ses patient Mme Deter. Le cas Auguste Deter il s'agit du premier cas décrit de la maladie d'Alzheimer. Cette femme âgée de 51 ans a été admise à la clinique de Francfort le 25 novembre 1901. Alois Alzheimer l'examina alors qu'elle présentait une incroyable quantité de symptômes allant d'une compréhension et d'une mémoire réduites, jusqu'à l'aphasie, la perte du sens de l'orientation, des comportements imprévisibles, de la paranoïa, des hallucinations auditives et un délabrement psychosocial avancé. Elle souffrait donc d'une dégradation progressive de ses facultés cognitives. Alzheimer continua à la suivre jusqu'à sa mort le 8 avril 1906, date à laquelle il étudia les caractéristiques anatomopathologiques de la maladie grâce à l'autopsie du cerveau qui révéla des plaques et des enchevêtrements neurofibrillaires. L'éponyme Alzheimer, utilisé à l'origine pour qualifier la démence présénile, fut employé ensuite pour décrire plus généralement les démences primaires : la démence sénile de type Alzheimer. Dès 1907, Fischer lui aussi décrit des cas semblables chez des sujets âgés et en 1911 Alzheimer décrit son second cas (**Maurer et al., 1997**).

Cette description est confirmée lors de l'essor de la neuroscience au 20ème siècle. En effet, dans les années 70, les chercheurs isolent les neurotransmetteurs. Dans la Maladie d'Alzheimer, on fait alors l'hypothèse d'un déficit en Acétylcholine. Autour des années 80, l'intérêt général pour la Maladie d'Alzheimer grandit. En effet, elle est de plus en plus fréquente, les sujets à risque étant de plus en plus nombreux du fait de l'augmentation de l'espérance de vie. Avec l'avancée de la recherche, on connaît la composition des plaques séniles (peptides A β) et des neurofibrilles (protéines tau), principales altérations du système nerveux central en lien avec la Maladie d'Alzheimer. En 1987, on découvre une mutation génétique intervenant dans la forme génétique de la Maladie d'Alzheimer (**Delacourte., 1997**).

Les premières thérapeutiques visant la cognition (ensemble des processus mentaux), en inhibant l'acétylcholinestérase, sont mises sur le marché à partir de 1994. S'en suivent de nombreuses découvertes sur les marqueurs et la génétique, qui aboutissent Ensuite à l'idée de Dale Schenk en 1999, aux premiers essais

thérapeutiques de vaccination (**Schenk et al., 1999**). Avec notamment la collaboration entre Elan et Wyeth qui lancent les premières études cliniques chez l'homme avec la molécule AN 1792 mais finalement arrêtée pour effets indésirables graves (**Spinney., 2004**).

3. Les phases de la maladie d'Alzheimer :

Les stades décrits ci-dessous donnent un aperçu général de la façon dont les capacités d'une personne évoluent au cours de la maladie. Les symptômes et l'évolution de la maladie d'Alzheimer peuvent varier considérablement d'un individu à l'autre. (**Tableau 1**).

Tableau 1 : représente les stades et les symptômes de la maladie d'Alzheimer. D'après **Reisberg., 1982**.

Stade	Symptômes typiques
Stade 1: Aucun déclin cognitif (fonctionnement normal)	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun problème de mémoire
Stade 2: Déclin cognitif très léger (il peut s'agir de changements normaux associés à l'âge ou de signes précoces de la maladie d'Alzheimer)	<ul style="list-style-type: none"> • Trous de mémoire • Oubli de noms familiers ou de l'emplacement d'objets • Ces oublis ne sont généralement pas apparents à l'entourage de la personne.
Stade 3: Déclin cognitif léger (ces symptômes peuvent permettre, dans certains cas mais pas dans tous, de diagnostiquer la phase initiale de la maladie d'Alzheimer)	<ul style="list-style-type: none"> • Légère perte de mémoire • Difficulté à apprendre des nouvelles informations • Difficulté de concentration ou durée d'attention limitée • Problèmes d'orientation, tendance à s'égarer • Difficultés à communiquer, par exemple à trouver le mot juste • Perte ou égarement d'objets de valeur • Difficulté à faire face à des problèmes au travail • Les problèmes sont remarqués par la famille, les amis ou les collègues de travail.
Stade 4: Déclin cognitif modéré (stade léger, initial)	<ul style="list-style-type: none"> • Certaine perte de mémoire liée aux souvenirs personnels • Difficulté à accomplir des tâches plus complexes (s'occuper de

ou précoce de la maladie d'Alzheimer)	<p>ses finances, magasiner ou voyager)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas de souvenirs des événements actuels et récents • Capacité amoindrie de faire des opérations complexes de calcul mental (par exemple compter à rebours à partir de 75 par multiples de 7)
<p>Stade 5: Déclin cognitif modérément grave (stade modéré ou intermédiaire de la maladie d'Alzheimer)</p>	<p>Pertes de mémoire importantes (numéros de téléphone ou noms de proches parents)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne
<p>Stade 6: Déclin cognitif grave (stade modérément avancé ou stade intermédiaire de la maladie d'Alzheimer).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de mémoire soutenue (oublie parfois le nom de son conjoint ou d'un aidant principal) • Perte de conscience d'expériences et événements récents (p. ex. ne sait plus ce qu'il ou elle a mangé pour dîner ou quand son enfant a terminé ses études) • Besoin d'aide pour accomplir les activités de la vie quotidienne (s'habiller, se laver) • Difficulté à compter • Modifications de la personnalité et des émotions, à savoir confusion, anxiété, méfiance, colère, tristesse ou dépression, hostilité, appréhension, idées délirantes et agitation • Obsession, par exemple, à répéter une activité toute simple • Perturbations du cycle du sommeil • Épisodes accrus d'incontinence
<p>Stade 7: Déclin cognitif très grave (stade avancé ou grave de la maladie d'Alzheimer)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Graves déficiences cognitives • Vocabulaire limité, les habiletés verbales finissent par disparaître • Perte de la capacité de marcher sans aide et de s'asseoir sans soutien • Besoin d'aide pour s'alimenter ou aller aux toilettes, incontinence

4. Épidémiologie :

L'estimation du nombre de cas est imprécise car le diagnostic est difficile, il n'existe pas de marqueur spécifique et le diagnostic de certitude nécessite une

confirmation anatomopathologique post-mortem qui n'est pas souvent réalisée. De plus il n'y a pas d'étude qui puisse nous donner des chiffres de prévalence et d'incidence spécifique de la maladie d'Alzheimer (**Inserm., 2007**).

Dans le monde on compte 35.6 millions de personnes atteintes de démence avec une répartition pour 60 % dans les pays développés (4,5 millions aux Etats Unis par exemple) mais le nombre de cas tend également à augmenter en Chine , Inde et dans d'autres pays d'Asie et du pacifique Ouest. (**Drouet J.,2014**)

Le nombre de nouveaux cas de démences dans le monde est d'environ 7,7 millions par an. Selon l'OMS le nombre de démences devrait doubler d'ici 2030 et tripler d'ici 2050 avec plus de 80 millions de cas en 2040.Cet accroissement est lié au vieillissement de la population et à l'augmentation de l'espérance de vie. (**Drouet J.,2014**)

En revanche la maladie d'alzheimer diminue l'espérance de vie des patients. Les chercheurs estiment en effet aujourd'hui à 8,5 ans la durée de vie moyenne après l'apparition des symptômes.Ces chiffres font de la maladie d'alzheimer et maladies apparentées, un enjeu majeur de santé publique. (**Drouet J.,2014**)

5. Anatomopathologie :

La maladie d'Alzheimer se caractérise sur le plan neuropathologique par la présence de deux types de lésions en quantité importante dans les régions hippocampiques et corticales associatives, à savoir la dégénérescence neurofibrillaire et la présence de plaques séniles. La dégénérescence neurofibrillaire est due aux paires de filaments en hélice, constitués d'amas de protéine tau, anormalement phosphorylés (**Delacourte et al., 1990**).

La dégénérescence neurofibrillaire dans le cortex évolue de manière stéréotypée et hiérarchisée : elle débute tout d'abord dans la région hippocampique et s'étend progressivement vers le cortex temporal, puis dans les régions associatives (cortex préfrontal), et enfin dans l'ensemble du cortex (**Delacourte., 1998**).

Les plaques séniles représentent des dépôts au niveau central de substance amyloïde et sont constituées de fragments de dendrites et d'astrocytes dégénérés (**Patry-Morel., 2006**).

Elles se forment dans l'ensemble du cortex cérébral de manière diffuse. Ces deux types de lésions ont pour conséquence la destruction neuronale et entraînent la perte progressive des fonctions cognitives et de l'intégrité intellectuelle. La maladie d'Alzheimer se caractérise également par une atrophie cérébrale importante et sur le plan neurobiologique par un déficit en acétylcholine dû à la destruction du noyau de Meynert et à la perte synaptique et neuronale (Duyckaerts *et al.*, 2002). (Figure 2).

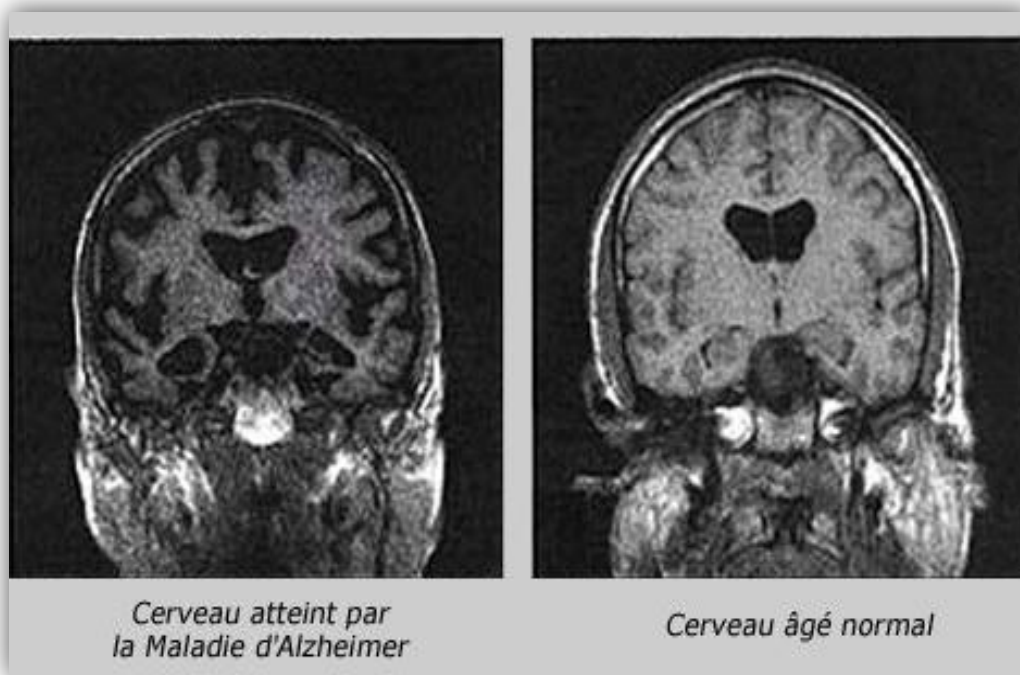


Figure 2 : Comparaison d'un sujet sain et d'un malade atteint d'Alzheimer (Images d'IRM cérébrale) (Anonyme., 2009).

6. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer :

La nature neurodégénérative de la maladie d'Alzheimer se traduit par l'installation progressive et irréversible dans le cortex cérébral de lésions histopathologiques bien précises, qui sont les plaques séniles (PS) (Geldmacher DS *et Whitehouse PJ.*, 1997), les dégénérescences neurofibrillaires (DNF), et les dégénérescences granulo-vasculaires (DGV). Elles s'accompagnent d'une dépopulation neuronale avec atrophie corticale. (Simchowicz, T., 1911).

6-1. Rappel sur le système nerveux central :

C'est la partie du système nerveux qui se situe dans la boîte crânienne et la colonne vertébrale. L'autre partie est le système nerveux périphérique qui comprend les filets nerveux que l'on retrouve dans tout le corps. Le système nerveux assure la perception de l'environnement et permet d'élaborer une réponse (CNRS., 2012). Il est spécialisé dans la conduction, la transmission et le traitement des informations (Poirier., 2012). L'élément principal du système nerveux central est le neurone (des dizaines de milliards), ou encore appelé cellule nerveuse. Ces cellules sont constituées d'un corps cellulaire, d'un centre trophique et de prolongements (les dendrites et l'axone) qui assurent la contiguïté de l'influx nerveux par l'intermédiaire des synapses qui sont les points de contact entre les neurones (Braillon., 2002). (Figure 3).

Cette communication s'effectue au moyen de neurotransmetteurs, libérés par le neurone et capables de stimuler ou inhiber les autres neurones (Moore *et al.*, 2006). Certains de ces réseaux sont responsables de fonctions très importantes telles que la mémoire, le langage, la concentration, la résolution de problèmes, l'humeur, le comportement. Ce sont ces réseaux qui seront spécifiquement touchés dans la maladie d'Alzheimer, alors que ceux contrôlant la fonction motrice et sensorielle seront épargnés (Croisile., 2010). L'intégrité anatomique du neurone est indispensable pour son fonctionnement (du corps cellulaire jusqu'aux prolongements).

Les neurones sont entourés par d'autres cellules en plus grand nombre, les cellules gliales qui assurent le support physique et nutritionnel.

On distingue dans le système nerveux 4 types de cellules gliales :

- ✓ Les astrocytes qui sont en contact avec les capillaires sanguins, le LCR et les neurones assurant ainsi le passage de molécules ou encore d'oxygène dans un but nutritionnel.
- ✓ Les oligodendrocytes qui sont responsables de la myélinisation qui protège les fibres nerveuses et permet d'augmenter la vitesse de l'influx nerveux.
- ✓ Les cellules de Schwann qui ont le même rôle que les oligodendrocytes mais au niveau du système nerveux périphérique.

✓ Les cellules microgliales qui sont dotées de capacités de phagocytose ce qui permet de protéger le système nerveux en éliminant les substances étrangères. Elles sont donc indispensables pour assurer le bon fonctionnement des neurones. Ces cellules ont également un rôle trophique grâce à la sécrétion de molécules de type NGF qui favorise la croissance et la survie des neurones. (Lacombe., 2007). (Figure 3).

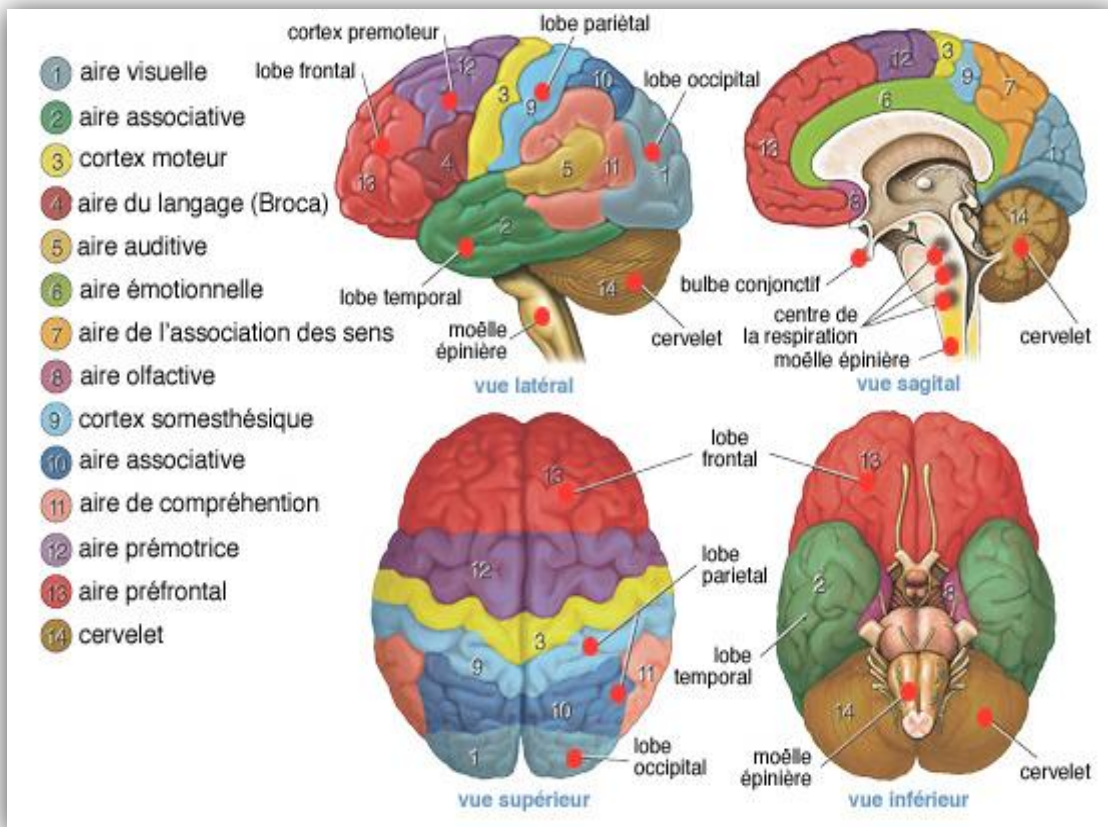


Figure 3 : les différentes parties du cerveau (Marcel Tappaz., 2016).

6-2. Rappel sur la mémoire :

La mémoire est une fonction importante du cerveau. La mémoire permet à l'homme de se construire et de s'adapter à son environnement. Elle lui permet également d'acquérir et de conserver des informations qu'il pourra utiliser ultérieurement (Figure 4), ce qui suppose que le système nerveux soit capable de stocker et restituer ces données (Zavialoff et Brenot., 1989). C'est un processus qui nous entraîne à aborder différemment une situation ultérieure, en ayant la capacité à se rappeler du passé. (Robert., 2008)



Figure 4 : Processus de la mémoire. (Zavialoff et Brenot., 1989).

Les chercheurs distinguent classiquement la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. La première concerne la rétention temporaire d'informations. Elle est aussi appelée mémoire de travail. Toutes les nouvelles informations passent par la mémoire à court terme, qui présente une capacité de stockage limitée mais sous un format facilement accessible. Cette information pourra ensuite être oubliée ou passer dans la mémoire à long terme qui est plus durable grâce à une consolidation et un stockage (Guénard., 2001).

La mémoire à long terme est divisée en deux : la mémoire non déclarative (ex. procédurale) et la mémoire déclarative (épisodique et sémantique). Les neuromédiateurs jouent un rôle important, par exemple une diminution de la concentration d'acétylcholine au niveau du cerveau, lors de la perte de neurones (Tohgi *et al.*, 1994), ce qui peut entraîner des troubles de la mémoire. Les troubles de la mémoire sont au centre du diagnostic de la maladie d'Alzheimer parce qu'ils sont particulièrement marqués dans cette pathologie. La mémoire épisodique est particulièrement vulnérable (Eustache., 2006).

La mémoire épisodique est classiquement définie comme correspondante à l'activité mnésique qui rend possible la récupération consciente d'événements personnels vécus (Wheeler *et al.*, 1997). En effet, la première zone touchée par les lésions anatomopathologiques chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer est la région hippocampique qui est le siège de la mémoire épisodique (personnes, lieux, faits) (Sherwood., 2006).

6-3. Le mécanisme de La maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative du système nerveux central qui provoque une détérioration progressive et durable des fonctions

cognitives, en raison de lésions neuropathologiques spécifiques. Elle s'accompagne d'une désorganisation de la personnalité et son évolution conduit à la démence. Cette pathologie chronique est d'une durée de 8 à 12 ans (**Nourhashémi *et al.*, 2006**). Cette affection est causée par le développement de différents types de lésion cérébrale. On peut classer les lésions en deux groupes : celles qui consistent en des modifications positives (les deux principales sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires) et celles qui sont en rapport avec des modifications négatives (perte de neurones et de synapses) (**Inserm., 2007**), principalement dans la zone corticale (**Perkin., 2002**) entraînant une atrophie (**Figure 5-6**).

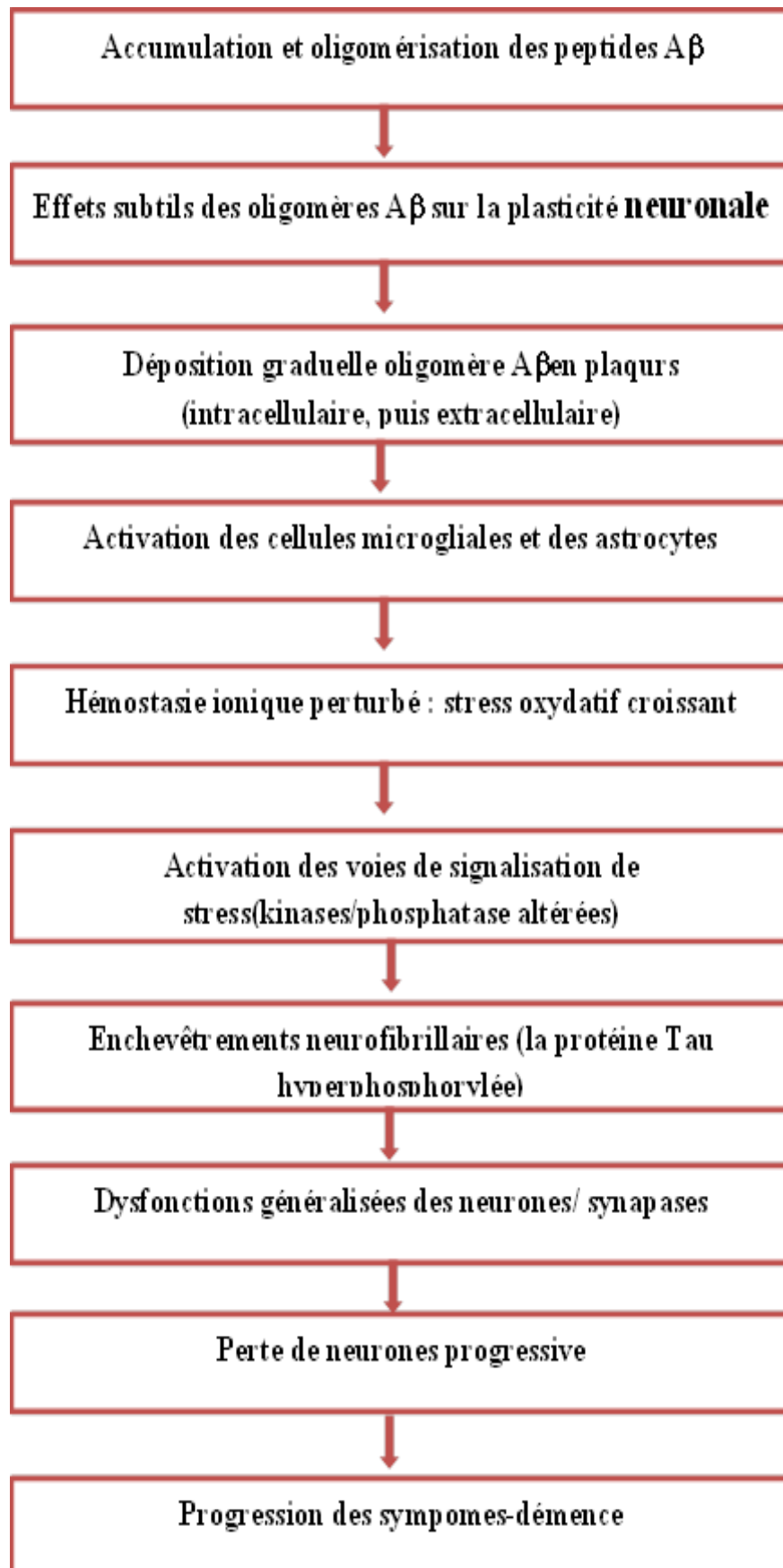


Figure 5 : Mécanismes pathologiques (Hebert., 2003)

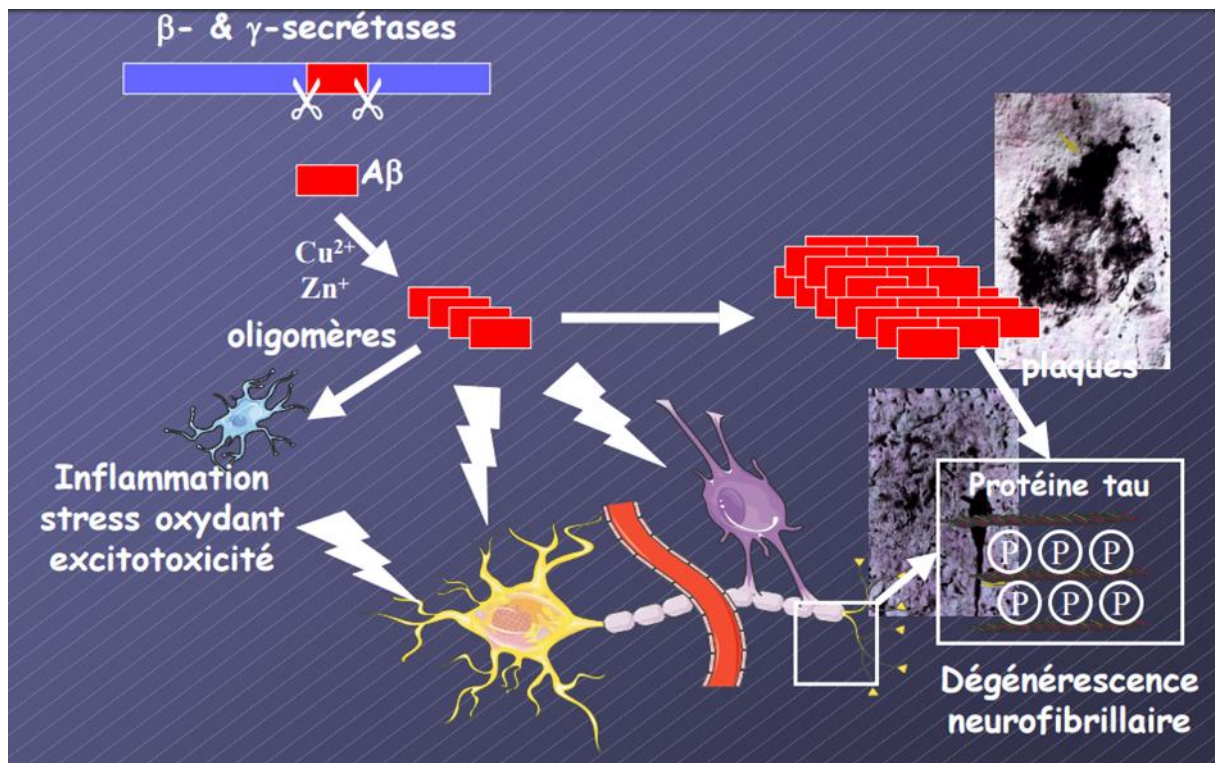


Figure 6 : mécanisme de la maladie d'Alzheimer (Zeina A, et al .; 2009)

Ainsi l'une des premières choses qui se produit chez les personnes qui vont développer la maladie d'Alzheimer est l'initiation de l'agrégation d'Aβ dans le cerveau sous la forme de plaques amyloïdes, bien que leur cognition soit toujours normale. Après quelques années où ces plaques continuent de s'accumuler, on commence à avoir une accumulation de tau dans le néocortex. Ensuite débutera la perte neuronale et synaptique ainsi que l'atrophie du cerveau. Cette période où des modifications commencent alors que la personne a encore une cognition normale est le stade préclinique de la maladie (**Figure 7**).

Ces changements continuent à s'accumuler jusqu'à un seuil où les dysfonctions neuronales et synaptiques ainsi que la perte de cellules sont importantes, la démence très légère devient cliniquement décelable. La progression de ces dysfonctionnements fera ensuite passer la démence à des stades légers, modérés et sévères (**Holtzman et al., 2011**).

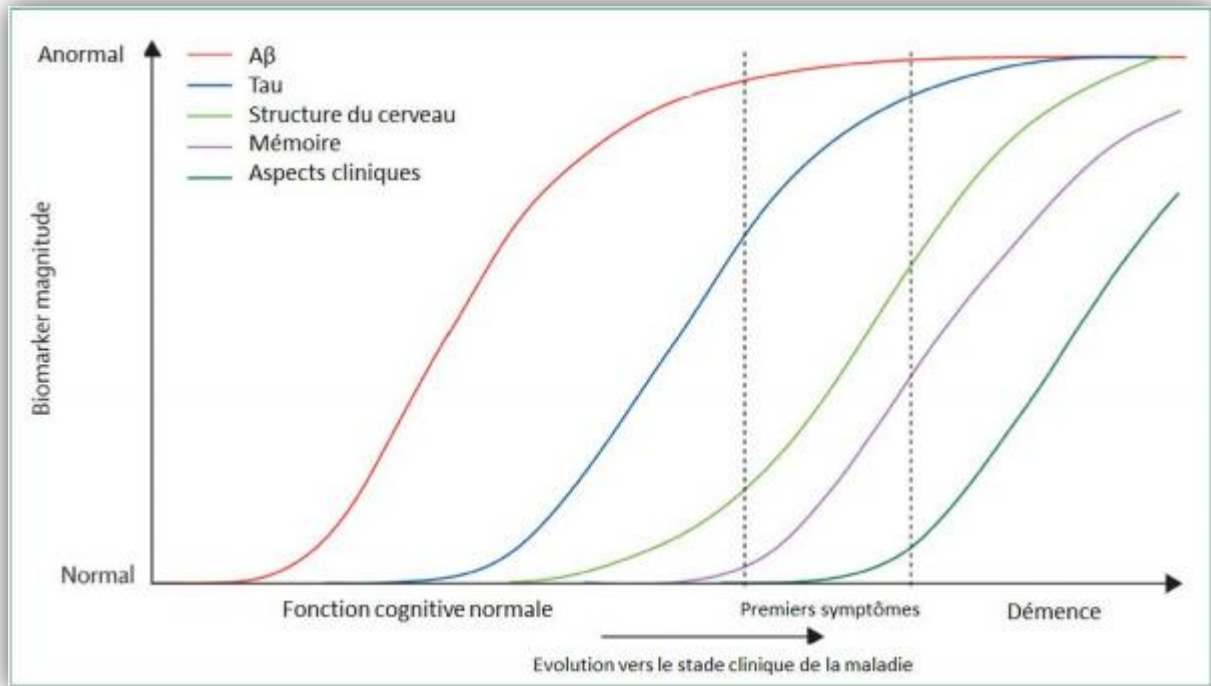


Figure 7 : Modèle de l'évolution temporelle de la Maladie d'Alzheimer (Jack et al., 2010).

6-4. Les différentes lésions de la maladie d'Alzheimer :

Les lésions principales de la MA sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Elles sont dues à l'accumulation anormale de deux protéines : le peptide A bêta amyloïde ($A\beta$) et la protéine tau, toutes deux présentes naturellement dans le neurone. Il s'agit de lésions par « excès ». D'autres, non spécifiques et caractérisées par un défaut de neurones et de synapses, sont des lésions dites « par manque ». (Divry, P.,1927)

6-4-1. Lésions par excès : Les plaques séniles :

Ce sont des dépôts extracellulaires affectant une forme sphérique composés d'un centre amyloïde d'environ 10 à 20 μm de diamètre, (Kidd, M,1963) entourés de prolongements neuritiques en voie de dégénérescence, de cellules microgliales activées, d'astrocytes, des composants précoces de la cascade du complément, l'antichymotrypsine, différents types d'interleukine ont été identifiés au sein de la plaque sénile et témoignent d'un processus inflammatoire persistant (Divry, P,1927). (Figure 8).

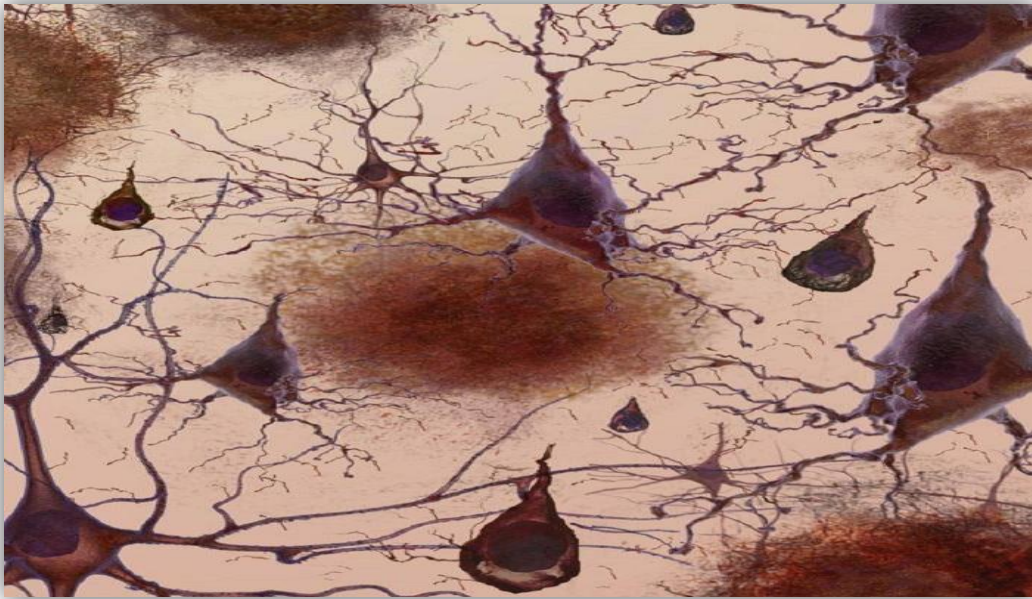


Figure 8 : les plaques séniles (anonyme., 2016)

- **Les dépôts amyloïdes :**

Il existe deux types de dépôts amyloïdes extracellulaires. Les premiers sont localisés au centre des PS et les autres entourent la paroi des vaisseaux pour former l'angiopathie amyloïde (Lagautrière., 2009).(Figure 9).

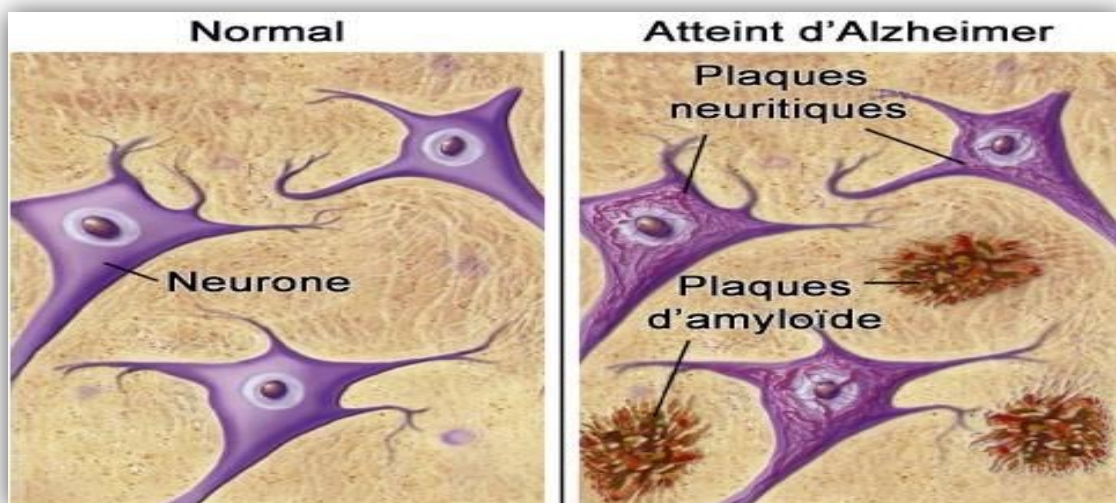


Figure 9 : Comparaison d'un neurone sain et malade (Lagautrière., 2009)

- **Angiopathie amyloïde :**

Ce terme concerne l'accumulation de matériel protéique amyloïde dans la paroi des vaisseaux cérébraux, fréquemment observée chez les malades Alzheimer (**Allsop, D et al., 1983**). Il désigne également une affection autonome, appartenant au groupe des démences artériopathiques, caractérisée par des hémorragies et des ramollissements cérébraux récidivants. (**Allsop, D et al., 1986**).

6-4-2. Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) :

Cela se traduit par une accumulation intraneuronale de fibrilles anormales (**Figure 12**). Ce sont des filaments pathologiques, constitués principalement de protéines tau qui normalement assurent la cohérence des microtubules et servent au transport intracellulaire de messagers biochimiques. Cette protéine tau est issue d'un gène unique situé sur le chromosome 17. (**Khlistunova et al., 2006**).

Les protéines tau s'accumulent aussi bien dans les corps cellulaires que dans leurs prolongements. C'est le fait que ces protéines tau soient anormalement phosphorylées et regroupées en hélice qui les rend pathologiques pour le neurone car elles perdent leur fonction stabilisatrice, entraînant une désorganisation du cytosquelette et la formation de neurones dystrophiques (**Spillantini et Goedert., 1998**).

Ce type de dégénérescence s'installe de façon progressive et de façon ordonnée dans les différentes zones cérébrales en commençant par la région de l'hippocampe (stade infraclinique). Les premiers symptômes apparaissent lorsque les zones corticales associatives sont touchées. On peut également retrouver des DNF dans d'autres affections neurodégénératives mais dans ce cas la protéine tau est différente tout comme sa localisation (limitée à l'hippocampe). La maladie d'Alzheimer est de ce fait un type de tauopathie parmi d'autres comme celle présente chez les personnes atteintes du syndrome de l'île de Guam ou de la maladie de Parkinson postencéphalique (**Slegtenhorst et al., 2000**).

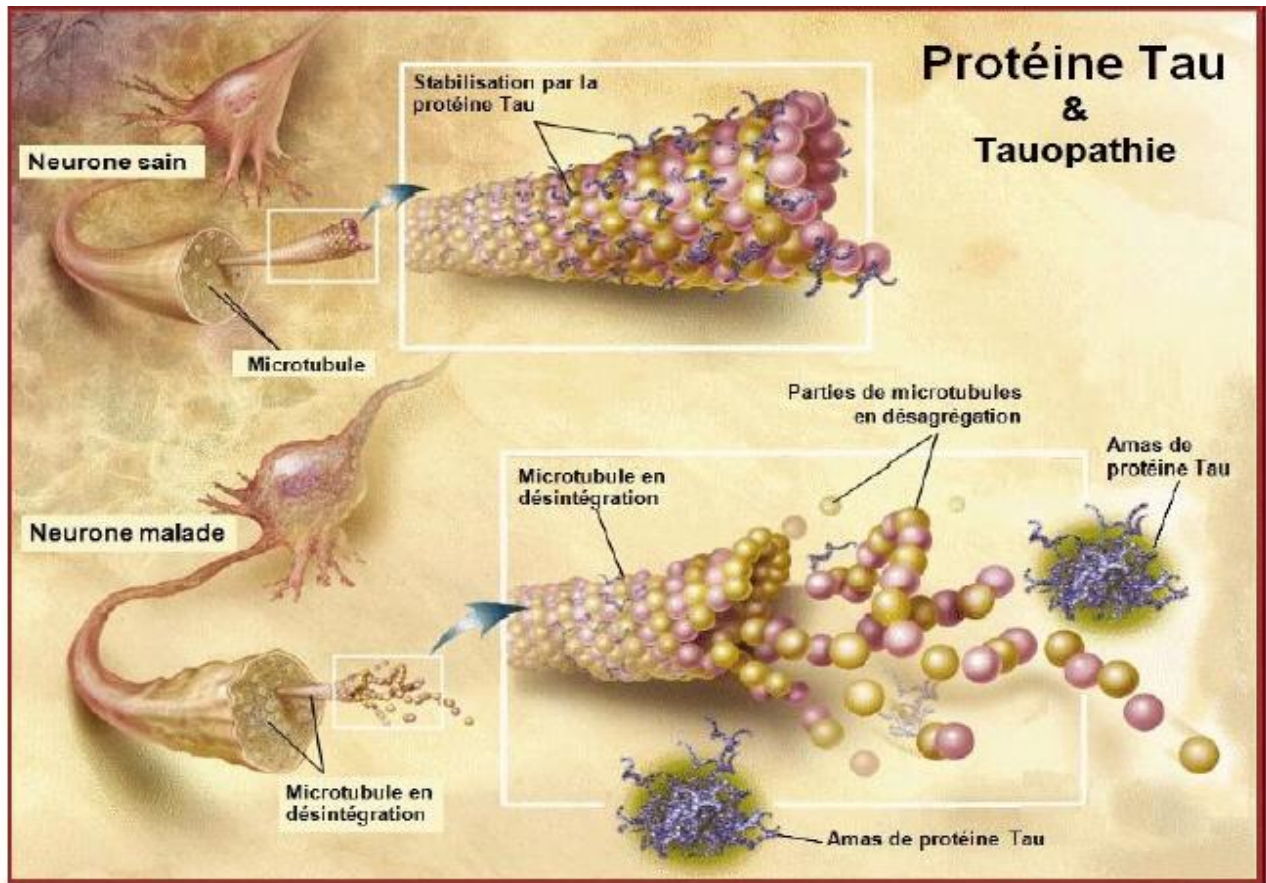


Figure 10 : protéine tau dans un neurone sain et dans un neurone atteint la maladie d'Alzheimer (Luci, M., 2013).

Dans la maladie d'Alzheimer, la plupart des grands neurones de la substance grise-corticale sont affectés par la DNF. L'extension progressive des DNF entraîne une perte neuronale et une atteinte des systèmes de neuromédiateurs. Les symptômes de la maladie apparaissent lorsque les régions corticales associatives sont atteintes. (Ollat., 2008)

Cette DNF peut être classifiée car elle se développe de façon séquentielle. La classification de Braak (1991) met en évidence 6 stades (Figure 11), selon la densité et la distribution des inclusions neurofibrillaires, en corrélation avec la symptomatique du sujet :

- **Stade entorhinal :**

- Stade I : les DNFs apparaissent d'abord dans la région transentorhinale.
- Stade II : les DNFs envahissent la couche II du cortex entorhinal et le secteur la corne d'Ammon (CA1) de l'hippocampe.

- **Stade limbique** : le nombre des DNFS augmente dans les régions affectées au stade I et II, et elles s'étendent
 - Stade III : extension dans l'amygdale et le néocortex temporal adjacent.
 - Stade IV: poursuite de l'extension dans le subiculum.
- **Stade néocortical** : le nombre des DNFS augmente et de nouvelles zones sont affectées
 - Stade V : dans le néocortex associatif.
 - Stade IV : dans le néocortex sensoriel et moteur. (Ollat., 2008).

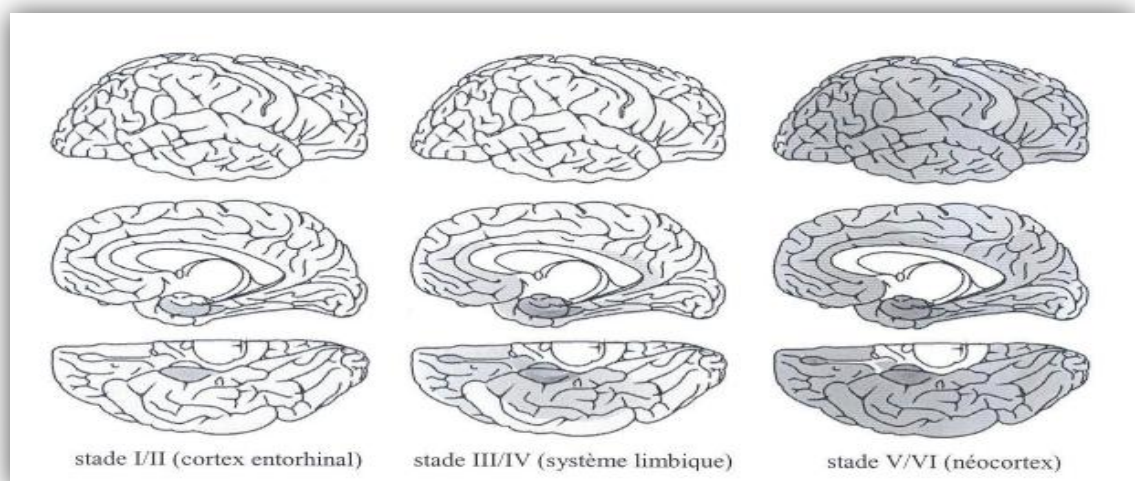


Figure 11 : Classification de Braak (Braak et Braak., 1991)

6-4-2. Lésions « par défaut » (D'après les travaux de Duyckaerts. ; 2008).

En plus des DNF et des plaques séniles, d'autres lésions microscopiques sont observées à l'autopsie des cerveaux provenant de patients atteints de MA. Ces lésions sont importantes pour la physiopathologie de la maladie mais sont moins spécifiques ou très difficiles à évaluer en tant que marqueurs diagnostics.

- **La perte neuronale**

Selon certains auteurs, la mort neuronale surviendrait précocement et serait la cause directe des symptômes de la MA (Gomez-Isla *et al.*, 1997). Pour d'autres, elle se produirait tardivement, alors que les symptômes de la maladie seraient déjà déclarés (Grignon *et al.*, 1998).

Le mécanisme de la mort neuronale a longtemps été discuté. Plusieurs arguments laissent entendre qu'elle pourrait être provoquée par les DNF elles-mêmes

car la perte neuronale est en effet marquée dans les régions où ces dégénérescences sont nombreuses. Elles peuvent subsister, à l'état de fantôme (ghost tangles), lorsque les neurones dont elles occupaient le cytoplasme meurent (Cras *et al.*, 1995).

La question de l'apoptose a aussi été soulevée. L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un phénomène qui nécessite la synthèse de nouvelles protéines. L'utilisation d'anticorps dirigés contre la caspase-3 activée, une enzyme intervenant dans les chaînes de réactions aboutissant à l'apoptose, a permis de conclure que la densité de neurones apoptotiques dans les cerveaux de malades atteints de MA était relativement faible, et en relation avec la progression de la dégénérescence (Stadelmann *et al.*, 1999).

Il existe enfin une relation entre les marqueurs de l'apoptose et la présence de dégénérescences neurofibrillaires (Rohn *et al.*, 2001).

Certaines protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire ont été retrouvées dans des neurones en dégénérescence. Ainsi, (Nagy *et al.*, 1998) ont montré qu'au cours de la MA, certains neurones seraient capables d'entrer dans un cycle cellulaire qui, au lieu de s'arrêter normalement en phase G0 progresse, et empêche toute redifférenciations neuronale. Les neurones issus de ce cycle entreraient en dégénérescence et seraient responsables de pathologie de type MA. (Figure 12).

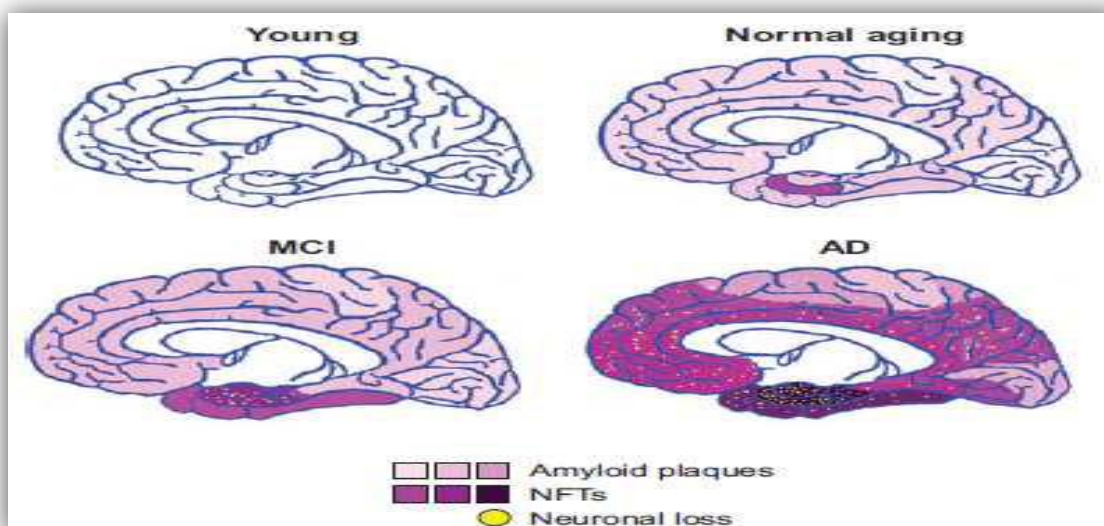


Figure12 : Progression des DNF, des DA et de la perte neuronale dans des cerveaux : de personnes jeune, âgé, atteint de troubles cognitifs légers et de MA (Yankner *et al.*, 2008).

(glaumet)

- **La perte synaptique :**

Le rôle physiopathologique de la perte synaptique est central. La microscopie électronique a révélé une diminution de la densité des synapses mais une augmentation de leur surface d'apposition, ce qui sous-entend que la taille des synapses augmente tandis que leur nombre diminue. L'immunohistochimie de la synaptophysine, protéine vésiculaire présynaptique, révèle une diminution importante de l'immun réactivité, interprétée comme la conséquence de la perte de synapses (**Masaliah *et al.*, 1989**). Les oligomères de peptide A β ayant la capacité de se fixer aux synapses, cela suggère ainsi la possibilité d'une apoptose synaptique. Cependant, la perte de synapse ne semble pas liée à l'accumulation de peptide A β et n'est pas le meilleur corrélat des troubles cognitifs ; c'est probablement la densité des DNF qui paraîtrait plus étroitement liée à l'état cognitif. (**Dickson *et al.*, 1995 ; Mattson *et al.*, 1998**)

- **Atrophie cérébrale :**

L'atrophie cérébrale est la conséquence de l'atteinte synaptique et neuronale. Elle intéresse :

- la substance grise, formée par les corps cellulaires des cellules neuronales
- la substance blanche, formée par les prolongements des cellules neuronales : dendrites et axones, entourés d'une gaine de myéline.

Elle est à la fois corticale et sous-corticale et concerne les régions temporales et temporales internes (dont les régions hippocampiques), pariétales, frontales, plus rarement occipitales, sauf en cas d'atrophie corticale postérieure, une forme atypique de maladie d'Alzheimer. L'atrophie cérébrale s'accompagne d'une dilatation symétrique des ventricules cérébraux et d'un élargissement des sillons corticaux. Comparativement à un sujet sain du même âge, le poids du cerveau d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer est diminué d'un tiers à l'examen anatomo-pathologique. (**Mattson., 2004**). (**Figure 13**).

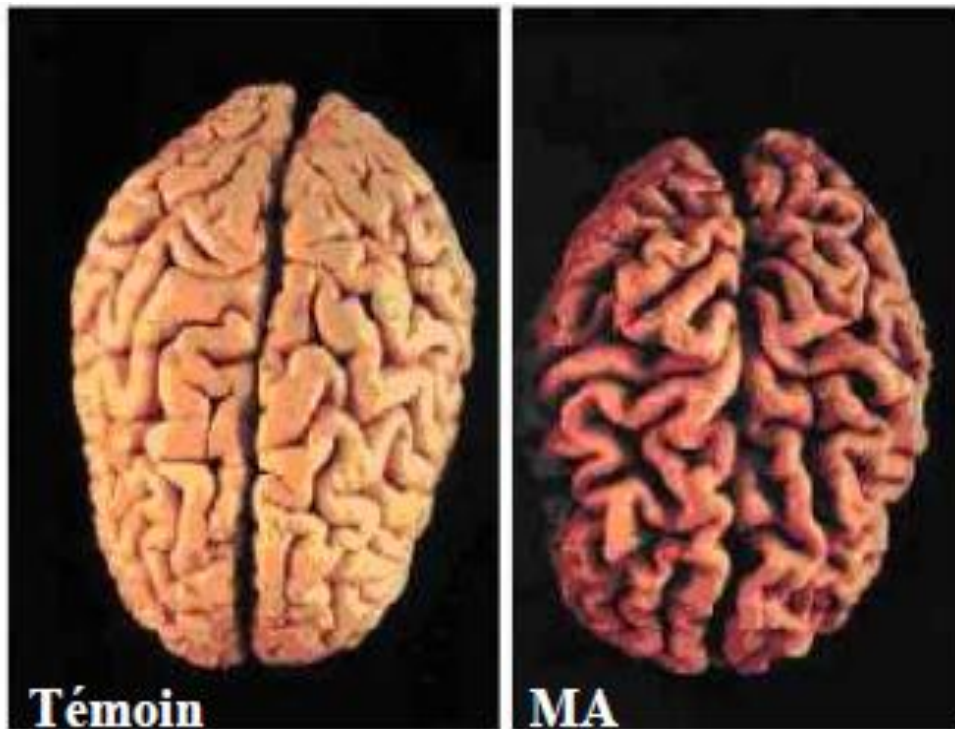


Figure 13 : Vues supérieures de cerveaux provenant d'un témoin et d'un patient atteint de MA chez lequel l'atrophie des circonvolutions cérébrales conduit à l'élargissement des sillons corticaux. (Hubbard et al., 1981).

- **Inflammation :**

Une activation microgliale et astrocytaire est observée dans les cerveaux autopsiés provenant de patients atteints de MA et particulièrement près des plaques séniles (Wyss-Coray et Mucke., 2002).

Des inclusions d'éosinophiles et de monocytes sont également observées dans l'hippocampe (Perl, 2010 ; Simard et al., 2006). De plus, une augmentation des cytokines pro inflammatoires est constatée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Ces arguments sont en faveur d'une composante inflammatoire importante dans la physiopathologie de la MA. De façon cohérente, plusieurs données indiqueraient que les plaques séniles possèderaient des propriétés immunogènes et que les peptides A β fibrillaires activeraient le complément (Querfurth et LaFerla., 2010 ; McGeer et al., 2001).

7. Facteurs de risques :

Une multitude de facteurs ont été étudiés notamment dans les études épidémiologiques, pour tenter d'expliquer l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Même si certaines pistes n'ont pas reçu les preuves empiriques suffisantes et manquent de crédibilité, certains facteurs comme l'âge, le sexe ou encore les facteurs génétiques sont considérés comme étant des facteurs de risque :

- **L'âge :** est le facteur de risque le plus évoqué dans les études épidémiologiques. Le nombre de nouveaux cas de malades Alzheimer augmente de façon exponentielle avec l'avancée dans l'âge après 65 ans. (**Fratiglioni *et al.*, 2000**). Une étude américaine portant chez les personnes très âgées a récemment montré que le taux d'incidence de la démence augmente de 12,7% par an chez les personnes âgées entre 90 et 94 ans, de 21,2% par an chez les personnes âgées entre 95 et 99 ans, pour atteindre 40,7% par an chez les âgés de plus de 100 ans (**James *et Schneider.*, 2010**).
- **Les antécédents familiaux :** la présence d'une démence chez un parent multiplierait par deux ou quatre le risque de démence (**Launer *et al.*, 1999**).
- **Les facteurs génétiques :** la mutation de trois gènes situés sur les chromosomes 14 et 21 serait responsable de la moitié des formes familiales de la maladie d'Alzheimer (forme précoce) (**Patry-Morel *et al.*, 2006**). De plus, la présence de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E (apoE) serait également un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer.
- **Les facteurs de risque vasculaires :** pourraient être rattachés à la maladie d'Alzheimer comme l'obésité, l'hypertension, le diabète de type 2 (**Haan., 2005**). Les antécédents d'accidents vasculaires et les traumatismes crâniens pourraient également accroître le risque de maladie d'Alzheimer, du fait de la réduction du débit sanguin.
- **Le genre :** La maladie d'Alzheimer touche deux fois plus de femmes que d'hommes. Les changements hormonaux qui surviennent à la ménopause, particulièrement la diminution de l'œstrogène a été évoquée pour expliquer le phénomène. Parallèlement aux facteurs de risques, les études épidémiologiques

ont mis en évidence des facteurs qui permettraient de protéger l'individu de la maladie d'Alzheimer. Parmi-eux :

- Le niveau d'éducation : un niveau d'instruction élevé serait lié à une plus grande résistance à la démence (**Scarmesas *et al.*, 2006**).
- L'exercice physique : constituerait également un facteur protecteur de la maladie d'Alzheimer et demeure à l'heure actuelle une question à l'étude. Pour certains auteurs, l'exercice physique et la masse musculaire développée amélioreraient le métabolisme de l'insuline, évoqué récemment comme facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, lié au diabète de type 2 (**Craft *et Watson.*, 2004**). L'exercice physique participe à un fonctionnement cardiovasculaire efficient et améliorerait le flux sanguin au niveau cérébral (**Haan., 2005**).

- **Facteurs d'environnement :**

Pour de multiples pathologies, il est maintenant évident que l'hygiène de vie est un facteur prépondérant dans l'apparition/l'évolution de maladies, y compris la maladie d'Alzheimer. De ce fait, l'alimentation et les troubles métaboliques ont un impact sur l'apparition de la MA. Un régime alimentaire riche en graisses saturées, glucides simples et en sel peut engendrer obésité, diabète et hypertension. Ces syndromes peuvent s'accompagner d'un syndrome inflammatoire et augmentent l'incidence de la MA. La consommation d'alcool et de tabac sont eux aussi des comportements pro-oxydants et sont susceptibles d'augmenter le vieillissement cellulaire et donc le taux d'apparition de la MA. Les polluants environnementaux comme certains métaux neurotoxiques (Plomb, Mercure, Aluminium, Cadmium...) ou encore les pesticides peuvent induire une augmentation de la production d'A β et de la phosphorylation de Tau (**Chin-Chan *et al.*, 2015**). Dans un autre contexte, un environnement socio-culturel appauvri/défavorisé peut augmenter le risque d'incidence de la MA.

- Toxicité de l'aluminium : La toxicité aiguë de l'aluminium est faible. En raison de leur meilleure biodisponibilité, les formes solubles de l'aluminium (AlCl₃, AlF₃, sulfate d'aluminium Al₂(SO₄)₃ et citrate d'aluminium) présentent un

potentiel toxique plus important que les formes insolubles, telles que l'hydroxyde d'aluminium.

Chez l'animal, principalement souris et le rat, quelques études de mortalité ont été réalisées après administration orale de doses uniques de solutions aqueuses de type $Al_2(SO_4)_3$ et $AlCl_3$ essentiellement. Ces études montrent une dépression notable des doses administrées susceptibles d'entraîner la mort de 50 % des animaux mis en expérience (dose létale 50% ou DL 50) au sein d'une même espèce. En effet, en fonction des études, la DL 50 varie de 0.4 à 6.20g d'aluminium /kg de poids corporel **(Atsdr., 1999 ; Afssa., 2003).**

Chez l'homme, peu de données existant sur les effets nocifs liés à une exposition aiguë à l'aluminium il n'y a pas eu chez l'homme de décès attribués à des fortes quantités d'aluminium ingérées.

Les seuls cas signalés d'intoxication aiguë ayant occasionné la mort avec un produit comportant de l'aluminium ont été décrit lors d'ingestion accidentelle ou volontaire (suicide) de phosphore d'aluminium, utilisé comme pesticide **(chopra JS et al., 1986).**

De façon plus générale, on ne retrouve pas de description d'effets nocifs chez l'homme imputables à l'ingestion de fortes quantités d'aluminium, hormis le signalement de troubles gastro intestinaux, d'éruption cutanée, de douleurs musculaires, et de deux cas d'ulcération des lèvres et de la bouche à la suite d'un épisode de contamination accidentelle d'un réseau d'eau par du sulfate d'aluminium, survenu en 1988 en Cornouailles (concentrations variant de 30 à 620 mg/l). **(Clayton DB., 1989)**

Les effets toxiques de l'aluminium, décrit jusqu'ici, relèvent essentiellement d'exposition chronique à des fortes quantités d'aluminium chez l'homme, ils ont été rapportés principalement en milieu professionnel dans des secteurs de production ou du travail des métaux ainsi que chez des patients dialysés au long cours. **(Gourier-Féry C et Féry N., 2004).**

8. Diagnostic :

La mémoire est perturbée de manière systématique et précoce dans la MA (Dubois *et al.*, 1998).

Les déficits de mémoire épisodique à long terme (durant les processus d'acquisition, de stockage et de récupération) surviennent au préalable, avant ceux de la mémoire de travail à court terme. Ces troubles mnésiques sont parfois les seuls signes présents pendant plusieurs années (Weintraub *et Mesulam.*, 1993).

Les études montrent que les fonctions exécutives déclinent rapidement surtout lors de la réalisation de tâches nécessitant des capacités de flexibilité mentale, d'autocontrôle, ainsi que de structuration temporelle et spatiale (McKhann *et al.*, 1984).

D'autres désorganisations cognitives plus hétérogènes apparaissent également telles que les troubles de l'attention, des phénomènes d'aphasie (troubles du langage), d'apraxie (incapacité à réaliser des gestes ou écrire) ou d'agnosie (incapacité à reconnaître ou identifier des objets (Graham *et al.*, 2004; Helmes *et al.*, 2002; Jacobs *et al.*, 1995).

Au cours de la MA, des symptômes comportementaux et psychologiques sont fréquents et précoces. Ils aggravent les troubles cognitifs des patients et diminuent la tolérance de leur entourage. À un stade précoce de la maladie, les symptômes "négatifs" sont les plus constants, assimilables à une indifférence affective, une 10 dysphorie et une apathie, conséquences directes d'une perte de motivation et d'initiative (Pilorge., 1997).

À un stade plus tardif, les symptômes peuvent être contraires et regrouper des psychoses, une agitation (activités motrices et verbales inappropriées agressives ou non), des anxiétés, voire de la dépression, et plus rarement des désinhibitions (Chen *et al.*, 1991; Chung *et Cummings*, 2000; Daffner *et al.*, 1992; Frisoni *et al.*, 1999; Hart *et al.*, 2003; Petry *et al.*, 1988; Senanarong *et al.*, 2004).

Les troubles du sommeil et du cycle circadien apparaissent également, associés à des troubles de l'alimentation, souvent sur le mode d'une anorexie pouvant conduire

à une dénutrition. Des signes neurologiques somatiques apparaissent généralement au stade tardif de la maladie et sont marqués par des troubles posturaux et de la marche (**Huff *et al.*, 1987; Pettersson *et al.*, 2002**).

Les chutes peuvent devenir fréquentes. Des troubles moteurs dominés par la bradykinésie et l'akinésie sont également possibles. Certains malades sont atteints de réflexes myocloniques et de convulsions, indices fréquemment observés dans les cas d'épilepsie (**Chen *et al.*, 1991; Förstl *et al.*, 1992; Huff *et al.*, 1987**).

Chapitre II

Traitement

Introduction :**1- Traitement médicamenteux :**

Il n'existe pas sur le marché de médicaments pour traiter la maladie d'Alzheimer de façon curative. Ceci est dû au fait que la physiopathologie n'est pas encore complètement déterminée, mais également que la maladie est diagnostiquée de façon trop tardive, à un stade où les lésions irréversibles sont déjà présentes. Les traitements sont essentiellement symptomatiques et leur but est d'améliorer temporairement les symptômes de la maladie en augmentant les taux de neurotransmetteurs au niveau cérébral. Ils ne permettent pas d'empêcher la progression de la maladie et leur efficacité est qualifiée de modérée. On distingue aujourd'hui deux classes de médicaments qui sont les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes des récepteurs NMDA. La prescription initiale de ces traitements est réservée aux gériatres, neurologues et psychiatres et le renouvellement peut se faire par le médecin traitant.

1-1- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :

La concentration d'acétylcholine diminuait chez le patient atteint de la maladie d'Alzheimer et que cette diminution était responsable de certains symptômes clés de la pathologie, la cognition, les capacités fonctionnelles et le comportement. Ces inhibiteurs permettent de limiter ces symptômes en améliorant la transmission cholinergique (**Nourhashémi, 2006**). Le premier médicament de cette classe commercialisé était la Tacrine mais celui-ci a été retiré du fait de son effet toxique au niveau hépatique. Il existe trois médicaments de ce type sur le marché indiqués dans les formes légères à modérément sévères et dont l'efficacité est comparable : le Donépézil, la Rivastigmine et la Galantamine (**Birks, 2006**).

1-1-1. Mécanisme :

L'acétylcholine classiquement libérée dans la fente synaptique est dégradée par une enzyme, l'acétylcholinestérase. Ainsi, la stratégie de ces traitements est de bloquer l'action de cette enzyme afin de limiter la diminution de la concentration

d'acétylcholine au niveau cérébral et donc d'améliorer les fonctions cérébrales chez les patients.

a- Les différents médicaments Donépézil hydrochloride (ARICEPT) :

Comprimé pelliculé et comprimé orodispersible. C'est un inhibiteur non compétitif, rapide, sélectif et réversible de l'acétylcholinestérase. Sa demi-vie longue de 70h, permet une prise unique par jour (5 mg par jour au début puis 10 mg par jour). Les effets secondaires de cette molécule sont principalement des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales) et parfois des vertiges et de la bradycardie.

Ce médicament est métabolisé au niveau hépatique avec intervention du cytochrome P450 ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses avec d'autres molécules. (Ferreri *et al.*, 2007).

b- Rivastigmine tartrate (EXELON) :

Gélule et patch. C'est un inhibiteur réversible. Son action est plus lente que celle du Donépézil, car il forme un complexe stable avec l'enzyme (liaison covalente). La posologie est de 1,5 mg 2/j au début puis 6 mg 2/jour. Les effets secondaires les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux, d'où le développement récent de la forme patch pour les limiter (présentant parfois des problèmes d'irritation cutanée).

Ces dispositifs transdermiques existent à 2 dosages différents : 4,6 mg/24 h (dose initiale) et 9,5 mg/24 h (dose efficace recommandée). Il s'agit de la forme la plus prescrite actuellement. Ce médicament présente l'avantage que, bien qu'il soit métabolisé au niveau du foie, il n'y a pas de participation du cytochrome P450. Il est donc plus adapté à une population âgée souvent polymédiquée. (Ferreri *et al.*, 2007).

c- Galantamine hydrobromide (REMINYL) :

Comprimé et comprimé à libération prolongé. C'est un inhibiteur irréversible, compétitif et sélectif qui entraîne une modification allostérique. Il est métabolisé par les cytochromes P450 au niveau hépatique (CYP2D6 et CYP3A4, comme pour le

Donépézil). Il est donc susceptible d'interactions médicamenteuses. Sa posologie est de 4 mg 2/j puis 12 mg 2/j. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et les vomissements.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent parfois entraîner des troubles cardiaques (d'arythmies ou de syncopes, bradycardie sinusale). Du fait de la population âgée traitée, il est indispensable de réaliser un ECG préalable à la première administration du traitement, et de mettre en place une surveillance par ECG régulière. Les effets indésirables gastro-intestinaux de ces trois molécules sont souvent le fait du non-respect de la phase d'ajustement de la dose. (Ferreri *et al.*, 2007) .

1-2. Les antagonistes des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate)

Le premier dérivé de cette famille a été découvert en 1963. Il donnera par la suite naissance à l'Amantadine qui est utilisée comme anti-infectieux. Cette molécule présente une activité secondaire sur le cerveau des personnes âgées ce qui a permis, après de nombreuses études, d'aboutir la mise sur le marché de la Mémantine comme traitement de la maladie d'Alzheimer.

1-2-1. Mécanisme :

Dans cette pathologie, on aurait une suractivité des neurones glutaminergiques. Or, le glutamate qui est un autre neurotransmetteur excitateur dans le cerveau, pourrait jouer un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire par l'intermédiaire de ses récepteurs de type NMDA (2 autres types de récepteurs au glutamate existent : AMPA et kainate) et plus particulièrement dans les processus tels que la potentialisation à long terme et la plasticité cérébrale. Cependant son accumulation provoquerait la détérioration des neurones car l'activation des récepteurs entraîne l'entrée dans le neurone d'une concentration trop importante de calcium à des taux toxiques pour ces cellules, et de ce fait peut générer des troubles de la mémoire et de l'apprentissage. (Activation pathologique du récepteur NMDA par des concentrations plus faibles de glutamate et ceci plus ou moins sans interruption et augmentation de l'influx de Ca^{2+} et donc survenue d'un signal parasite : diminution de la détection du signal de Ca^{2+})

entraînant un déficit des fonctions cognitives, puis une dégénérescence neuronale due à l'influx prolongé de calcium. (**Gallarda et Lôo, 2004**)

- La Mémantine (EBIXA) : C'est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA voltage dépendant du glutamate indiqué dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer. En effet, elle protège d'un influx intracellulaire élevé et prolongé de Ca^{2+} (provoquant des dommages neuronaux). Elle supprime ainsi le signal parasite et a donc un effet neuroprotecteur. Elle préserve également le processus physiologique d'apprentissage en quittant le récepteur lors d'une activité cognitive ainsi le calcium peut entrer librement et le signal post-synaptique être détecté. (**Piau et al., 2009**).

1-3. Anti-inflammatoires : l'hypothèse en faveur de l'utilisation de ces médicaments vient du fait que l'on retrouve des marqueurs de l'inflammation autour des plaques amyloïdes. En effet, des études récentes ont montré que la prise régulière d'AINS, pendant une durée cumulée de deux ans ou plus, et au moins deux ans avant la période d'apparition des symptômes cliniques, divise par cinq le risque de contracter la maladie. Mais les résultats des études depuis 1990 sont controversés et varient en fonction de l'anti-inflammatoire utilisé. De plus ces traitements sont responsables d'effets indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux. (**In t'Veld et al., 2001**)

1-4. Traitement anti-cholestérolémiant : l'hypothèse d'un effet bénéfique sur le déclin cognitif est controversée notamment par des études randomisées négatives (**Feldman et al., 2010 ; Sano et al., 2011**) alors que les données épidémiologiques sont plutôt en faveur de cette hypothèse. Cet effet protecteur proviendrait de la diminution du taux de cholestérol qui serait liée à la production du peptide $A\beta$ (**Kuller, 2007**), des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, et de la diminution du risque cardiovasculaire qui est l'un des facteurs de risques de la maladie. (**Etminan et al., 2003**).

1-5. Traitement hormonal substitutif (chez la femme ménopausée) : L'hypothèse est que l'utilisation d'œstrogène précocement, pendant la ménopause, lorsque les

neurones sont encore en bon état, diminue le risque de la MA, tandis qu'une thérapie débutée une dizaine d'années après la ménopause ou après la survenue de la Maladie d'Alzheimer n'a aucun effet. L'efficacité est fonction de la dose administrée et du type progestatif utilisé. La progestérone a un effet neuroprotecteur contre les dommages causés par le processus neurodégénératif, mais ce n'est pas le cas de tous les progestatifs (**Brinton, 2004**).

1-6. Antioxydants : L'utilisation des antioxydants pour limiter les effets liés au stress oxydatif qui participe à la destruction des neurones et donc à la dégénérescence.

Vitamine B12 et acide folique : un déficit peut entraîner un défaut de synthèse de myéline ou encore de neurotransmetteurs qui pourraient entraîner des troubles cognitifs. On peut alors supplémenter les patients qui présentent ces déficits. (**McCaddon et Kelly, 1994**).

2- Traitements non médicamenteux :

La prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer repose essentiellement sur la stimulation à différents niveaux : cognitive, comportementale et sensorielle. Selon HAS (2003), les thérapies non médicamenteuses poursuivent plusieurs objectifs dont

- L'amélioration des fonctions cognitives, de l'humeur, des troubles du comportement,
- La réduction du stress lié à la maladie,
- La préservation de l'autonomie fonctionnelle,
- La préservation des liens et des échanges sociaux,
- Le report du placement en institution, et
- L'aide aux aidants sur le plan physique et moral.

De plus, au vu de la faible balance bénéfice / risque des traitements symptomatiques actuellement sur le marché, les directives soulignent l'importance des stratégies non pharmacologiques. Ainsi leur utilisation est très répandue en

consultations de mémoire, accueil de jour, dans les centres de réadaptation, les départements de gériatrie, les maisons de retraites. Mais il existe peu de preuves de leur efficacité. Cela s'explique, car peu d'études sont réalisées sur ces démarches non médicamenteuses, et celles existantes ne présentent pas une méthodologie de qualité permettant de valider ou non leurs résultats. Actuellement, des études sont en cours pour évaluer leurs intérêts. **(HAS, 2011)**

2-1. Stimulation cognitive : qui permet le renforcement de la cognition, pour les patients atteints de maladie d'Alzheimer, des séances animées par des psychologues renforçant l'attention, la mémoire, le jugement, au plus près de la vie quotidienne, une forme d'entraînement intellectuel **(Fagherazzi, 2012)**. L'objectif est de renforcer les connaissances préservées en les sollicitant, et également comme pour la stimulation sensorielle, de permettre l'amélioration de l'estime de soi. Ce qui participe au maintien des ressources cognitives résiduelles, renforce les automatismes et ralentit le déclin du patient **(Ergis, 2008)**.

2-2. Stimulation comportementale : le plus souvent réalisée dans des institutions spécialisées et non en ambulatoire. Ces thérapies permettent, entre autre, la résolution de problèmes et la gestion du comportement. Deux approches principales :

- La ROT (reality orientation therapy) qui a pour but de permettre au patient une réorientation temporo-spatiale
- La réminiscence thérapie vise à aider le patient à récupérer des souvenirs anciens en réorganisant les principaux événements de sa vie Mais, il en existe d'autres comme la thérapie comportementale, l'aromathérapie, la musicothérapie ... **(Eustache et al., 1997)**.

2-3. Stimulation sensorielle : qui s'adresse aux cinq sens (odorat, audition, tact, goût et vision). Elle se révèle en effet particulièrement intéressante parce que la mémoire sensorielle est l'une des dernières préservées **(Grillon, 2011)**. Cette stimulation permet d'entretenir les fonctions mnésiques, cognitives et motrices grâce au fait que le patient fait appel à ses souvenirs et donc stimule sa mémoire. Cela aide l'individu {rester

capable de s'adapter son environnement. Cela concourt également à l'amélioration de l'estime de soi (**Selmès et Derouesné, 2004**).

3- traitement phytothérapeutique :

3-1. Rappel sur la phytothérapie :

Le monde des végétaux est plein de ressources et de vertus d'où l'homme puise non seulement sa nourriture mais aussi des substances actives qui procurent souvent un bienfait à son organisme parfois affecté de troubles insidieux (**Baba-Aissa F.,2000**)

La connaissance par l'homme de l'utilisation des plantes, qu'il s'agisse de plantes alimentaires, médicinales ou toxique, est très ancienne (**sévenet T et Totor C., 1994**).

Beaucoup des remèdes phytothérapeutiques sont nés des observations, de l'inspiration et de l'expérience des guérisseurs, devenus des personnages révéérés dans toutes les tribus et chez tous les peuples (**Bremness L., 1998**)

Les principaux actifs des plantes sont des composants essentiels d'une grande partie de nos médicaments et produits de soins (**Hans., 2007**). Malgré les multiples progrès de la médecine moderne, il y'a un net regain d'intérêt vis-à-vis de la phytothérapie. Selon l'OMS (organisation mondiale de la santé) plus de 80% de la population mondiale ont recours à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problème de la santé (**farnosworth et al., 1986**)

3-2. Différents types de la phytothérapie :

- **Aromathérapie** : est une thérapeutique qui utilise les essences des plantes, ou huiles essentielles, substances aromatiques secrétées par de nombreuses familles de plantes, ces huiles sont des produits complexes à utiliser souvent à travers la peau.
- **Gemmothérapie** : se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les radicules.

- **Herboristerie** : correspond à la méthode de phytothérapies la plus classique et la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée ; elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruit, fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélule de poudre de plante sèche que le sujet avale.
- **Homéopathie** : a recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive ; les trois quarts des souches sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale.
- **Phytothérapie pharmaceutique** : utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats.

Aucune drogue modifiant ou prévenant les propriétés de la maladie d'Alzheimer. Par conséquent, il y a un besoin clair de développement nouveau et plus efficaces pour traiter et/ou modifier la progression de la maladie et des démences relatives d'Alzheimer. Neurotoxique de la maladie d'Alzheimer (MA). (strang, 2007).

3-3. Quelques plantes médicinales utilisés pour le traitement de la maladie d'Alzheimer :

3-3-1. Gingo biloba :

- Le Gingo biloba est un arbre sacré d'Extrême-Orient.
- Il est étonnamment résistant aux agressions extérieures, froid, sécheresse, bactéries, virus, champignons, parasites, insectes et pollution. Les feuilles de cet arbre sont douées de nombreuse propriété médicinale. Elles sont utilisées en infusion, en poudre ou en extraits.



Figure 14 :Gingo biloba

(Anonyme.,2014)

- Le Gingo biloba améliore la microcirculation cérébrale.
C'est un bon fluidifiant sanguin qui ne présente pas les effets secondaires des aspirines.
- L'extrait de Gingo biloba prévient la peroxydation des graisses insaturées
- Riches en flavonoïdes est un puissant antioxydant naturel qui a un effet neuroprotecteur.
- Plusieurs études expérimentales soutiennent son efficacité dans la protection et l'amélioration des fonctions cognitives dans le cas de déficit la mémoire et de la démences du sujet âgé. D'autre part, les dernières études cliniques suggèrent que le Gingo biloba peut améliorer l'état des malade d'Alzheimer .
- Le Gingo biloba agit sur l'acétyl-choline estérase, un enzyme important du cerveau, et rétablit l'activité normale de cet enzyme perturbée par l'aluminium **(Gong Q.H et al., 2005)**.
- le Gingo biloba agit également sur l'APP (amyloïde précurseur protéine) en diminuant le taux de cette protéine dans le cerveau et en favorisant la formation de peptide Abêta solubles **(Gond Q.H et al 2005)** et **(Colciaghi F et al., 2004)**.
- Le Gingo biloba s'est aussi montré capable de stimuler la régénération des cellules nerveuses **(Tchantchou E et al., 2007)**. **(Figure 14)**.

3-3-2. La Bacopa monniera :

- La Bacopa monniera est une plante utilisée en médecine ayurvédique pour son action sur la mémoire, le stress, l'épilepsie ainsi que pour son action cardiotonique et bronchodilatatrice.
- La recherche moderne a confirmé les indications traditionnelles de cette plante.



Figure15 : La Bacopa monniera

(Anonym.,2017)

- La Bacopa monniera possède une action anti-inflammatoire (**Russo.A et Borrelli F.,2005**) (**Viji V et Helen A.2008**),
- Elle diminue l'anxiété et le stress (**Sheikh.N et al., 2007**), elle diminue la quantité des radicaux libres (**Russo A et al., 2007**) et réduit la formation de dépôts amyloïdes dans le cerveau (**Holcomb L.A et al., 2006**)
- La Bacopa monniera protège des effets toxiques induits par l'aluminium (**Joyti a. et Sharma D.2006 ; Joyti.A et Sethi.P.,2007**). (Figure 15)



3-3-3. Le Dipsacus Asper :

- Le Dipsacus asper est une plante des régions montagneuse du sud-ouest de la chine. Elle est utilisée en médecine traditionnelle chinoise. Les racines de ce plan de médicinale contiennent de nombreuses substances phénoliques (**Zhang Y.W et Xue Z., 1991**).
- Le Dipsacus asper s'est montré efficace pour traiter le déficit cognitif et les troubles de mémorisation chez des rats intoxiqués à l'aluminium (**Zhang Z.J et al., 2003**). (Figure16).

Figure16 : Le Dipsacus Asper
(Anonyme 2014).

3-3-4. L'icariine :

- L'icariine est un extrait d'une plante médicinale chinoise, la Heibaepimebii. C'est un flavonoïde.
- L'icariine a un effet antioxydant. Elle protège le rat contre les effets toxiques de l'aluminium (**Luo y. et al.,2007**). (Figure 17).



Figure 17 : L'icariine

(Anonyme.,2007)

3-3-5. *Punica granatum* :

- Parmi les multiples vertus médicinales du grenadier (*Punica granatum*), son effet antioxydant neuroprotecteur.
- Les expériences menées sur l'extrait de *P. granatum*, ont attesté de son rôle antioxydant confirmé par l'atténuation du stress oxydatif et l'inhibition de la neurodégénérescence (Choi *et al.*, 2011).



Figure18 : *Punica granatum*
(anonyme.,2010)

- Les souris transgéniques traitées avec le jus de *P. granatum* avaient significativement moins d'accumulation (environ 50%) de β -amyloïde soluble et de dépôt amyloïde dans l'hippocampe par rapport aux souris témoins (Hartman., 2006). (Figure18).

3-3-6. *Zingiber officinalis* :

De son côté a aussi un potentiel de prévention contre la maladie d'Alzheimer (Oboh *et al.*, 2012, Zeng *et al.*, 2013), due à l'inhibition de l'acétylcholinestérase et de la peroxydation des lipides (Oboh *et al.*,2012). (Figure 19).



Figure 19: *Zingiber officinalis*

(Annonyme.;2005).

3-3-7. *Salvia lavandula officinalis* :

Possède des propriétés antioxydantes et anti inflammatoires, il inhibe spécifiquement l'acétylcholine estérase. Son administration aigue à des sujets seins jeunes et âgés améliore de façon considérable les performances mnésiques.



Figure 20 : *lavandula officinalis*

(Annonyme.,2003).

Kennedy et al cite dans son travail qu'un régime chronique atténue le déclin cognitif chez des malades souffrants de la maladie d'alzheimer (**kennedy et al.,2006**). (Figure 20).



3-3-8. *Camellia sinensis* :

Est suggéré être bénéfique dans la maladie d'alzheimer (**Jelenkovic et al.,2014**) ainsi que dans l'amélioration de la cognition chez le sujet âgé (**Head et al., 2012**). (Figure 21)

Figure 21 : *camellia sinensis*

(Anonyme., 2008)

Chapitre III

La plante

1. *Hericium erinaceus* :

1-1. Description :

Le champignon de lion est principalement un champignon saprophyte, mais parfois il peut aussi être un parasite faible des arbres (**Guminska.B et al., 1985**) . Cette espèce se trouve sur des arbres morts ou mourants à feuilles caduques appartenant aux genres *Quercus* sp., *Fagus* sp., *Acer* sp., *Juglans* sp., Et *Ulmus* sp. (**Stamets.P., 1993**) (**Fora.CG et al., 2009**).

Il forme des fruits largement ramifiés, irrégulièrement bulbeux avec une tortue hyménophore épineux. Le corps de fruit est le plus souvent attaché au substrat en longueur, avec la base étant arrondie ou subglobuleuses, faisant saillie et non ramifiée (**Guminska.B et al., 1985**). Les spores sont ellipsoïdes, lisses à légèrement rugueuses, autour de $5,5-7 \times 4,5-5,5 \mu\text{m}$ (**Stamets.P., 1993**). (**Figure 22**).



Figure 22 : le champignon de *Hericium erinaceus*. (Annonyme.2016).

Le tableau suivant présente la classification de *Hericium erinaceus* (Wojewoda.W.,2016) :

Tableau 2 : classification de *Hericium erinaceus* : D'après Wojewoda.2016.

Classe	Basidiomycetes,
sous-classe	Holobasidiomycetidae
Ordre	Hericiales
Famille	Hericiaceae

1-2. Origine de la plante :

Hericium erinaceus est un champignon blanc dans les zones tempérées dans l'hémisphère nord, y compris la Chine, le Japon et les États-Unis. Au Japon, on l'appelle yamabushitake, qui est similaire au terme utilisé pour la décoration d'un costume de prêtre de montagne. C'est un champignon comestible traditionnel dans plusieurs pays asiatiques et généralement été utilisé pour le traitement de plusieurs maladies comme l'hypertension artérielle, des maladies cardiaques ou vasculaires, aussi il a été prouvé il a été utilisé pour le traitement du cancer. (kenmoku.H *et al.* ;2002) (nakatsugawa.H.,2003)

1-3. Composition chimique de *Hericium erinaceum* :

Le champignon de lion a une valeur nutritive relativement élevée. Le tableau suivant présente la valeur nutritive du champignon : (tableau 3).

Tableau 3 : la composition chimique de *Hericium erinaceum*. D'après Eisenhut.R.1995

Les composants	Pourcentage %
Hydrates de carbone	57
Graisses	3,52
Fibres	7,81
Protéines	22,3
cendres par matière sèche	9,35

Les sucres	Quantité (mg / g)
Arabitol	127,17
Glucose	11,35
Mannitol	12,98
Tréhalose	9,71
les acides aminés	Quantité (mg / g)
L-alanine	2,43
L-leucine	2,38
L-tryptophane	0,10
L-phénylalanine	0,20

Le champignon du lion contient des quantités de potassium et de phosphore, de 254 et 109 mg / 100 g de matière sèche, Respectivement. (Eisenhut.R *et al.*, 1995).

Et le manganèse, le cuivre et le zinc se trouvent en *Hericum* en très bas, Traces (Yang.Y *et al.*, 2006).

Des analyses ont également été menées sur les teneurs en composés aromatiques dans les Champignon de lion. La teneur totale en composés aromatiques volatils a été déterminée Dans les corps de fruit du champignon de lion suivant (Siwulski .M *et al.*,2007).

Le composé dominant était 1-octène-3-ol, qui représentait 56-60% de la teneur totale en substances aromatiques. Par contre d'autre étude montrant que les composés dominants sont le 2-méthyl-3-furanthol, le 2-éthylpyrazine Et la 2,6-diéthylpyrazine [60]. Seize substances aromatiques ont été identifiées, Contenant de l'azote ou du soufre, des aldéhydes, des cétones, des alcools et des esters. (Miyazawa. M *et al.*,2014).

1-4. Substances biologiquement actives dans *Hericum erinaceum* :

Les études menées au cours des dernières années ont conduit à l'isolement des champignons du lion De plusieurs métabolites biologiquement actifs. Les groupes de composés les plus importants comprennent les polysaccharides- par exemple : xylan (Figure 23), hericenones et erinacines. (Qian.FG *et al.*, 1990).

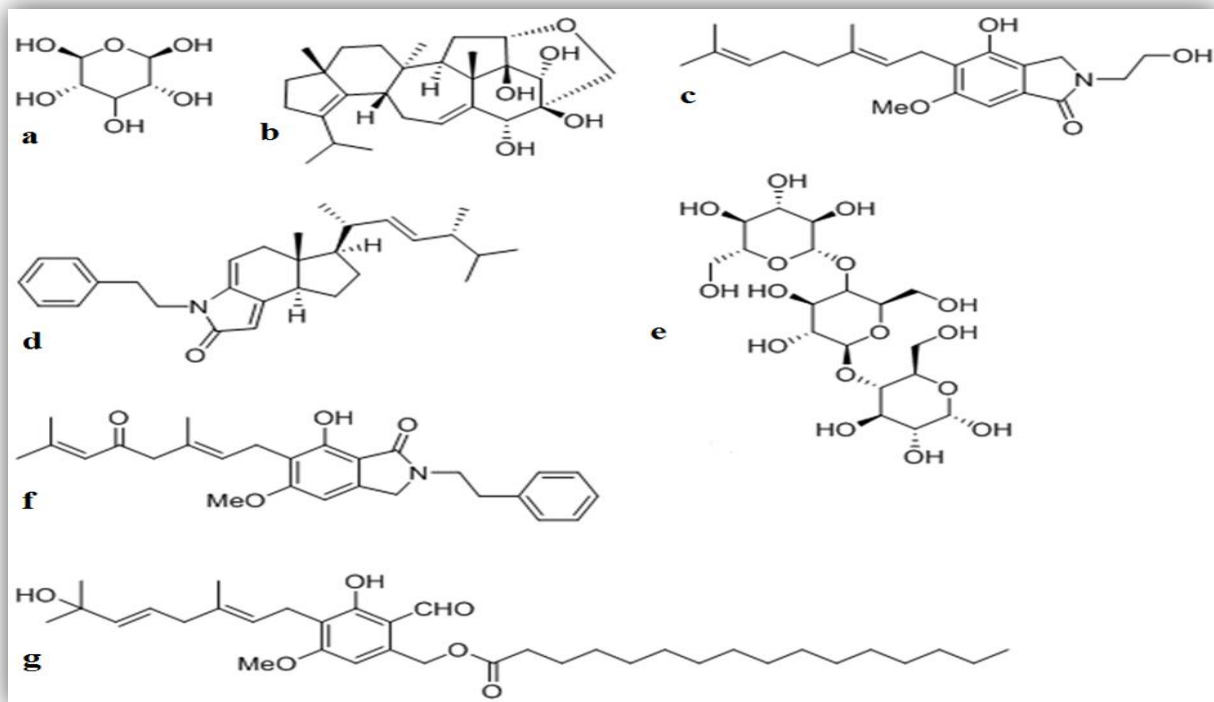


Figure 23 : Les structures des composés : xylane (a), diterpène (b), hericérine A (c), hericérine A (d), β -D-glucane (e) B (h), l'érinacène D (g). (Qian.FG et al., 1990)

La teneur totale en polysaccharides dans les corps de fruit de lion est de (26,63%) (Mori.H et al.,1998) La composition qualitative et quantitative de ces polysaccharides dans les Le champignon de lion ont également été étudiés (Keong .CY et al.,2007) (Wu.DT.,2015). Il y avait le plus grand contenu De l'arabinose, suivi du glucose et du ramnose dans les corps de fruit.

- Le bêta-glucane de champignons est un polymère de glucides provenant de la paroi cellulaire des champignons. La recherche a démontré que ce polymère unique soutient efficacement le mécanisme de défense naturel du corps par l'activation de la ligne de front les cellules immunitaires à l'appui d'une réponse immunitaire robuste et en bonne santé sans la stimuler.
- Le Bêta glucane est connue sous le nom de modificateurs de la réponse biologique (MRB), qui se réfère à la capacité de mettre à régler et bas-régler la réponse des systèmes biologiques. Les résultats de la recherche clinique indiquent que la présence de bêta glucane est liée à la production et à

l'activation des macrophages, les cellules NK, les lymphocytes T, les cellules B du système de défense naturelle de l'organisme.

1-5. Fonctions médicinales de *Hericiium erinaceu* :

Hericiium erinaceum peut réguler les fonctions de système nerveux, digestif, circulatoire et immunitaire de l'organisme, ce qui promouvoir la santé globale de l'homme (Jiang.S *et al.*,2014),

Il est bon pour digérer et peut être utilisé comme revigorant. *Hericiium erinaceus* peut nourrir les organes et peut guérir le gastricisme chronique, l'ulcère duodénum et d'autres maladies entériques. Il contient des acides gras insaturés propices à la circulation sanguine et peut réduire la teneur en cholestérol sanguin, de tel sorte que *Hericiium erinaceus* est également l'aliment idéal pour ceux qui souffrent d'hypertension artérielle ou de maladies cardiaques ou vasculaires, aussi il a été prouvé que l'action anti-tumorale et a été utilisé pour le traitement du cancer et la prévention (Fora.CG *et al.*,2014)(Wojewoda.W *et al.*,2003).

Des substances de *Hericiium erinaceum* peuvent être le traitement et la prévention des maladies dues au vieillissement (Noh.HJ *et al.*,2015).L'ajout de polysaccharides aux champignons de lion pour l'alimentation des poulets à griller permet la production de viande avec un taux de cholestérol réduit (Shang.HM *et al.*,2014). (tableau4).

Tableau 4 : Valeurs médicinales de *Hericium erinaceus*. D'après Kim SP, 2013.

Composés bioactifs	Activité	Traitement
Polysaccharides	Immunomodulateurs	Cancers
	Anticancer	Les cancers gastro-intestinaux (foie, gastrique, colorectal), Leucémie
	Antibactérienne	Infection à <i>Helicobacter pylori</i>
	gastrite chronique	Ulcères gastro-protecteurs
	Cholestérol et diminution des triglycérides	Hyperlipidémie
	Hépatoprotecteur	Domage du tissu hépatique
	Abaissement de la glycémie	Diabète
Hericenones A–B	Cytotoxique	Cancers
	Anti-platelet aggregation	Vascular diseases, stroke, thrombosis
Hericenones C-H, erinacines A-I	Neuroprotecteur, neurorégénératif	Les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, la démence, Dépression
Hericirine	Réduction des médiateurs pro inflammatoires Et les cytokines	Maladies inflammatoires
Polyphénols	Antioxydants	Anti-vieillessement de la peau

2. *Curcuma longa*

2-1. Historique :

Le curcuma est une épice on pense cependant qu'il vient du Sud ou du Sud-Est de l'Asie, spécifiquement de l'Inde, d'où il se serait répandu dans toute l'Asie, de même qu'au Proche et au Moyen-Orient, il y a des milliers d'années (**Penso,G.,1986**) Son emploi, en Asie, en Afrique et au Proche et Moyen-Orient, remonte à plus de 4000 ans (**Perry,M.,2008**) . Dès cette époque, le curcuma est utilisé en tant qu'épice, mais aussi comme agent de coloration de plusieurs aliments, tels que le cari et la moutarde, de même que dans la production de cosmétiques, de teintures et de médicaments (**Perry, M.,2008**) .Le curcuma serait connu en Chine depuis très longtemps puisque le plus vieux traité de médecine chinoise, le PEN-TSAO de Sheng Nung écrit vers 2600 av J.-C., le mentionne dans le traitement des douleurs rhumatoïdes (**Penso,G.,1986**) .

2-2. Description botanique :

Curcuma longa L (curcum) est une plante vivace atteignant un mètre ; Les rhizomes principaux sont de forme ovoïde, Epais, écailleux, se ridant par dessiccation. Ces rhizomes sont d'une couleur jaune orangé en section, gris brunâtre en surface, Une odeur aromatique se dégage après section du rhizome (**Delaveau, 1987**). Ses feuilles sont très longues, oblongues à elliptiques, engainantes (**Boullard, 2001**). Les gaines des feuilles forment une pseudotige courte, les limbes sont vert foncé au-dessus, vert très clair en dessous, criblés de points translucides. L'inflorescence constituée d'un épi cylindrique atteignant 20 cm de long. Celui-ci est formé de bractées imbriquées vert foncé et stériles, à l'aisselle desquelles naissent les fleurs blanches ou jaunâtres, une pour chaque bractée (**Boullard, 2001**). (**Figure 24**).



Figure 24 : *Curcuma longa*, Linné. (Hombourger,C.,2010).

Le tableau suivant montre la classification de *curcuma longa* .

Tableau 5 : la classification de *Curcuma longa* D'après (Anil *et al.*, 2011).

Classe	Liliopsida
Subclasse	Commelinids
Ordre	Zingiberales
Famille	Zingiberaceae
Genre	Curcuma
Espèce	Curcuma longa

2-3. Culture de *Curcuma longa* :

2-3-1. Croissance et développement :

A la mise en place de la culture, la germination des plants de *curcuma* est achevée en deux à quatre semaines ; après quoi intervient une période de croissance végétative active. La floraison et le développement des rhizomes débutent environ cinq mois après la plantation. Les rhizomes continuent de se développer activement pendant

à peu près sept à dix mois, en fonction du cultivar et des conditions climatiques ; puis les feuilles inférieures jaunissent et la récolte est prête à être arrachée. (**Jansen P.C.M.,2005**).

2-3-2. Ecologie

Le curcumin demande un climat humide et chaud. Il peut être cultivé dans la plupart des régions tropicales et subtropicales pourvu que les précipitations soient suffisantes (1000-2000 mm) ou que l'on puisse irriguer. Des précipitations de 1200 à 1400 mm bien réparties sur cent à cent-vingt jours sont idéales. La culture a été étendue à des régions où les précipitations dépassent 2000 mm. Le curcuma est cultivé jusqu'à 1200 m d'altitude sur les contreforts de l'Himalaya mais il pousse mieux à des altitudes comprises entre 450 et 900 m (**Jansen P.C.M.,2005**).

Les températures optimales sont de 30 à 35°C pendant le démarrage, de 25 à 30°C pendant le tallage, de 20 à 25°C pendant l'initiation des rhizomes et de 18 à 20°C pendant leur développement. Le curcuma pousse sur divers types de sol, mais préfère des limons fertiles ou argileux, bien drainés, meubles et friables, riches en matières organiques, et de pH 5 à 7,5. Il ne supporte pas l'asphyxie racinaire ou les sols alcalins. Des sols graveleux, pierreux et lourds ne conviennent pas au développement des rhizomes. Affectionnant l'ombre, il vient bien à mi-ombre et peut être cultivé sous des arbres fruitiers (**Jansen P.C.M.,2005**).

2-3-3. Récolte

Le Curcumin est prêt à être récolté sept à dix mois voire douze mois après la plantation lorsque les feuilles inférieures jaunissent. La récolte se fait en retournant la terre. Il faut faire attention à ne pas abîmer les rhizomes et s'assurer que l'on arrache toute la touffe en même temps que la plante sèche. On coupe alors les sommités feuillées, on retire les racines et la terre qui y est attachée, puis on lave soigneusement les rhizomes. Les doigts sont séparés du rhizome mère. Quelques rhizomes peuvent être utilisés frais et, à l'exception de ceux qui sont nécessaires à la replantation, le reste est séché (**Jansen P.C.M.,2005**).

2-4. Composition chimique

Pour 100 g de partie comestible, la poudre de *curcuma* contient approximativement. (Tableau 6).

Tableau 6 : les compositions chimiques de *Curcuma*. D'après Jansen P.C.M.,2005.

Les composants	Pourcentage %
Eau	11,4 g
Energie	1481 kJ (354 kcal)
Protéines	7,8 g
Lipides	9,9 g
Glucides	64,9 g
Dont Amidon	45 à 55% de la composition totale
Fibres alimentaires	21,1 g
Ca	183 mg
Mg	193 mg
P	268 mg
Fe	41.4 mg
Zn	4.4 mg
Vitamine A	Traces
Thiamine	0.15 mg
Riboflavine	0.23 mg
Niacine	5.14 mg
Folate	39 µg
Acide ascorbique	25,9 mg

Par distillation à la vapeur d'eau, les rhizomes produisent 2 à 7% d'huile essentielle, qui est rouge orangé et légèrement fluorescente. Ses constituants principaux sont un sesquiterpène, le zingibérène (25%) et ses dérivés cétoniques : la turmérone (35%) et l'ar-turmérone (déhydroturmérone) (12%).

L'huile essentielle de curcuma se compose également en petites quantités de monoterpènes oxygénés, associés à de petites quantités de sesquiterpènes hydrocarbonés et de monoterpènes hydrocarbonés. La contribution relative de chaque composant à l'arôme et à la flaveur est mal connue. L'arôme de l'huile essentielle distillée à la vapeur est différent de celui de l'épice, ce qui serait dû, pense-t-on, à la formation d'artefacts lors de la distillation (Jansen P.C.M.,2005) (Figure 25).

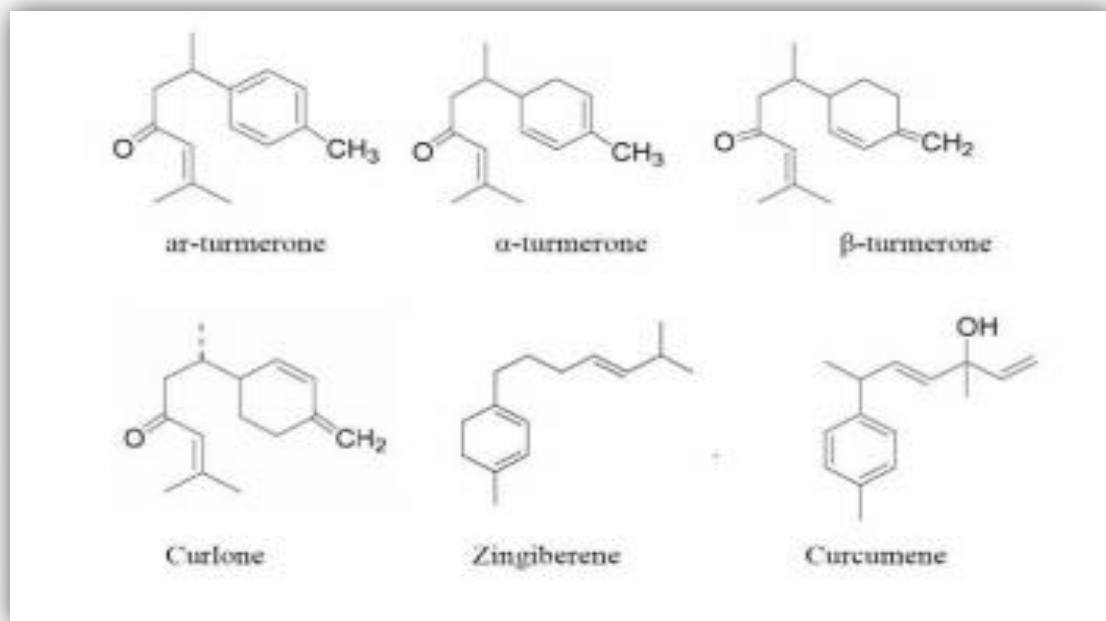


Figure 25 : Structure chimique des principaux constituants de l'huile essentielle de curcuma. (Dohare P.,Garg U., ET AL. ;2008).

2-5. Valeurs médicinales du *curcuma longa* :

Le curcuma a fait l'objet de préparation thérapeutique à travers les siècles dans différentes parties du monde.

En médecine ayurvédique, la curcumine est un traitement efficace pour diverses affections respiratoires, par exemple l'asthme, l'allergie, ainsi que les désordres hépatiques, l'anorexie, les rhumatismes, les rhumes, les sinusites (Araujo C., 2001).

De nombreuses études, corrélées à des connaissances ancestrales, ont démontré l'action préventive du Curcuma sur de nombreuses pathologies comme les cancers et

les maladies cardiovasculaires (**Aggarwal *et al.*, 2004**). Par ailleurs, d'autres études ont mis en évidence une action curative (**Sharma *et al.*, 2005**). Ainsi, le Curcuma est un remède contre les troubles gastro-intestinaux, les troubles digestifs, les maladies inflammatoires ou encore le vieillissement cellulaire.

Partie
expérimentale

Partie expérimentale

Matériels et méthodes

1. Matériel végétale :

Un mélange de deux extraits de plantes médicinales, a été obtenu de l'Institut des produits naturels d'Académie de science et technologie de Hanoi Vietnam, il s'agit de Beta Glucan du mushroom (*Hericium erinaceus*) et la curcumine de la *Curcuma longa* (2016). (Figure 26).



Figure 26 : représente l'extrait de Bioglucumin

2. Matériel animale :

Un effectif de 40 souris de souche NMRI provenant de l'Institut de pasteur (Alger) de sexe femelle pèse 30 ± 5 g, a été élevé dans l'animalerie de l'université de Mostaganem pendant 90 jours (durée de l'expérimentation) les souris ont été installés dans des cages en plastique transparentes de longueur de 55 cm et de largeur de 33cm et d'une hauteur de 19 cm aux conditions optimales d'hygrométrie, de température ambiante $25^{\circ}\text{C} \pm 5$, de cycle nyctéméral (lumière/obscurité) de 12h -12h, et une ration alimentaire standard journalière 18g/ jour/ souris avec accès libre à l'eau (eau de robinet).

Partie expérimentale

L'évolution pondérale et la consommation d'eau étaient hebdomadairement mesurées pour chaque souris.

3. Traitement des animaux :

L'induction de la maladie d'Alzheimer est réalisée par ingestion de la solution de chlorure d'Aluminium (AlCl₃) à 10mg/kg avec une injection quotidienne en intrapéritonéale (IP) de 0.1ml d'une solution de D-galactose de 120mg/kg de concentration (Yang *et al*, 2014).

Deux doses de solution de l'extrait de *Bioglucumin* ont été choisies dans notre expérimentation 200 mg/kg et 250 mg/kg.

Les groupes de souris ont été réparti en 8 lots, 5 souris dans chacun comme suivant :

02 ots pour le test de toxicité et 06 lots pour l'induction de la maladie et le traitement.

4. Test de toxicité :

Avant d'entamer notre expérimentation nous avons testé la toxicité de nos extraits :

Lot (A) : le lot contrôle (C) : les souris de ce lot ont pour le test de toxicité, reçoivent que l'extrait de *Bioglucumin* à une dose de 200mg/kg par voie intragastrique (10ml/kg) et ont été contrôlé pendant 24 heures.

Lot (B) : le lot contrôle (C) : les souris de ce lot ont pour le test de toxicité, reçoivent que l'extrait de *Bioglucumin* à une dose de 250mg/kg par voie intragastrique (10ml/kg) et ont été contrôlé pendant 24 heures.

5. Test d'expérimentation :

Lot (1) : représente le lot témoin (T) : qui reçoit que l'eau potable pendant 90 jours.

Lot (2) : représente le lot modèle Alzheimer (ALZ) : les souris reçoivent l'AlCl₃ à une dose de 10mg/kg par voie orale et 0.1 ml de D-galactose à une dose de 120mg/kg/jour par voie intrapéritonéal (IP) pendant 90 jours.

Partie expérimentale

Lot (3) :représente le lot modèle Alzheimer traité (**ALZT1**) : les souris reçoivent l'AlCl₃ a une dose de 10mg/kg par voie orale et 0.1ml de D-galactose à une dose de 120mg/kg/jour par voie intrapéritonéal (IP) pendant 45 jours suivi par un traitement de Bioglucumin,d'une dose de 200 mg/kg par voie orale pendant 45 jours.

Lot (4) : représente le lot modèle Alzheimer traité (**ALZT2**) : les souris reçoivent l'AlCl₃ a une dose de 10mg/kg par voie orale et 0.1ml de D-galactose à une dose de 120mg/kg/jour par voie intrapéritonéal (IP) pendant 45 jours suivi par un traitement de *Bioglucumin* ,d'une dose de 250 mg/kg par voie orale pendant 45 jours.

Lot (5) : représente le lot témoin négatif 1(**T N 1**) : les souris reçoivent l'extrait de *Bioglucumin* (dissous en eau distillée) à une dose de 200 mg/kg par voie orale pendant 90 jours.

Lot (6) : représente le lot témoin négatif 2 (**T N 2**) : les souris reçoivent l'extrait de *Bioglucumin* (dissous en eau distillée) à une dose de 250 mg/kg par voie orale pendant 90 jours.

6. Paramètre étudiés :

Les paramètres étudiés dans notre expérimentation sont :

- Evolution pondérale et la consommation de la solution administrée par voie orale.
- Paramètre neurologique :
 - Paramètre de comportement.
 - Paramètre de mémoire.
- Quelque paramètre biochimique.
- Paramètre histologique.

6-1. Evaluation comportementale :

L'évaluation comportementale fonctionnelle est exigée, c'est un élément clé pour examiner le statut nerveux (détermination du comportement). Ces directives

Partie expérimentale

s'appliquent aux animaux dans des essais spéciaux, y compris ceux de l'activité locomotrice, la curiosité (test de trous).

6-1-1. Activité locomotrice :

Une plaque numérotée a été employée pour mesurer chaque déplacement des souris soit horizontal ou vertical est considéré comme un score.

Ce test a été exécuté dans une cage de 32×32 cm² divisée en 16 cases identiques numérotées de 1 à 16, les souris sont incluses dans la cage, dont le nombre de cases visitées a été raccorder pour chaque souris durant une période de 20 minutes en quatre phases, 5 min de chacune. (**Figure 27**).

L'expérience doit être effectuée en silence et il est préférable de laisser un temps de repos entre les quatre phases de test et cela à fin de permettre à la souris d'explorer son nouvel environnement et d'éviter toute source de stress qui pourrait fausser les résultats.

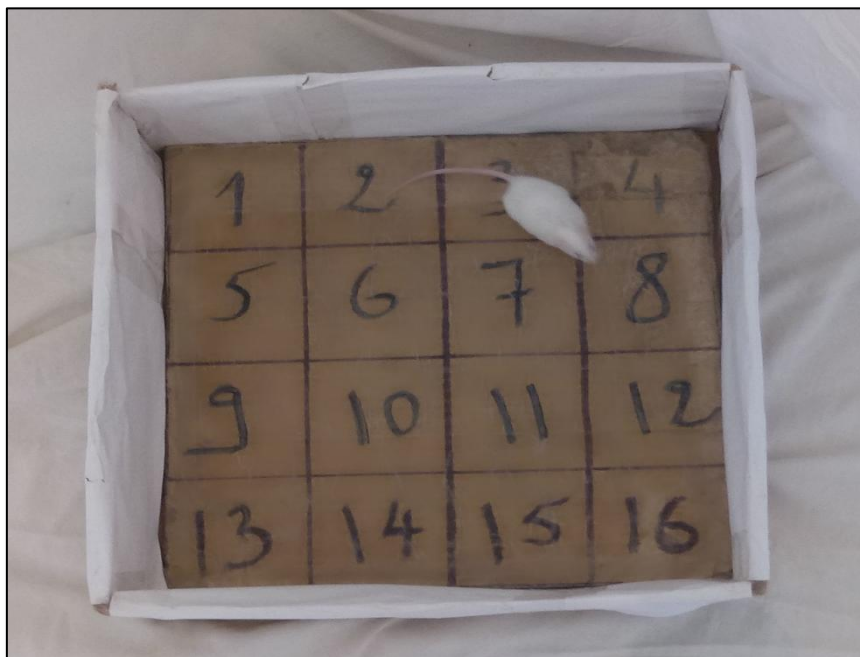


Figure 27 : Plaque de mesure de l'activité locomotrice.

6-1-2. Curiosité (test de trous) :

Partie expérimentale

Le test de la planche à trous a été conçu pour étudier le comportement de la souris confrontée à un nouvel environnement.

Dans l'essai de trous décrit par (**Boissière et Simon, 1962**), a pour but d'évaluer l'effet d'une intoxication et/ou un traitement sur le comportement d'exploration manifesté par la souris.

La plaque en bois (60×45cm). Est de 50 centimètres au-dessus de la terre, parsemée 14 trous, d'un diamètre de 2 cm, espacés de 5 cm entre eux. (**Figure 28**).

Le nombre de l'immersion principale des souris a été compté pendant 4 phases ou répétition, 5 minutes chacune.

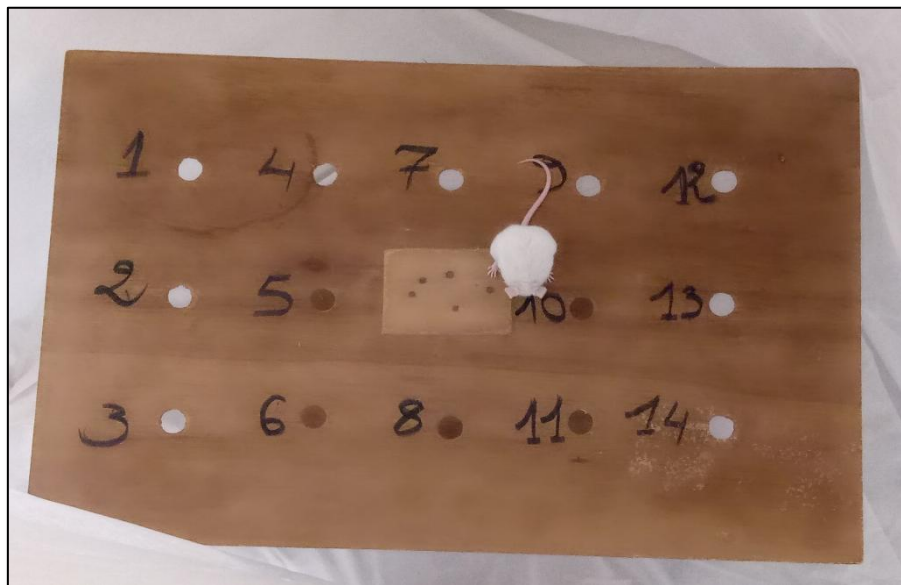


Figure 28 : Planche de mesure de test de trous.

6-1-3. L'anxiété

Deux épreuves qui sont complémentaires l'une de l'autre sont pratiquées :

- ❖ L'épreuve du double compartiment noir/blanc
- ❖ L'épreuve du labyrinthe en croix surélevée

- ❖ **Test de compartiment noir/blanc** : d'après (**Costall et al, 1989**).

Partie expérimentale

Ce test permet une évaluation simple et rapide de l'anxiété comportementale. Il consiste de déterminer le temps de séjour dans deux compartiments.

Le test est composé de deux compartiments (50 x40 x20 centimètres), l'un éclairé et l'autre obscure, et un espace a relié les deux. (**Figure 29**).

Pendant l'observation, l'expérimentateur s'est assis toujours au même endroit. Des souris ont été placées dans l'un des compartiments pour commencer la session d'essai. Le temps de séjour dans les compartiments a été calculé pendant 4 phases de 5 minutes.



Figure 29 : test de l'anxiété (compartiment noir/blanc).

❖ L'épreuve du labyrinthe en croix surélevé :

Le labyrinthe est habituellement construit en forme en croix, avec deux bras ouverts et deux bras protégés, le tout est surélevé au-dessus du sol. Le labyrinthe en croix surélevé est couramment utilisé pour l'étude des comportements liés à l'anxiété chez les rongeurs (rats/ souris). Les fermés représente la sécurité alors que les bras ouvert offrent une valeur exploratoire un animal anxieux aura naturellement tendance à préférer les espaces clos et sombres aux espaces ouverts et éclairés. Partant de ce principe, l'anxiété comportementale, est mesurée par le degré d'évitement des espaces

Partie expérimentale

auquel le rongeur évite les bras ouverts du labyrinthe pendant 4 phases de 5 min chacune. (Pellow *et file*, 1986). (Figure 30).



Figure 30 : Test de croix.

6-2. Le test de persolt : (persol et al ,1977) :

Le test de persolt ou de la nage forcée est un test de désespoir consiste à maintenir les souris dans un bain d'eau tiède 21°C d'une hauteur de 16 cm ou la souris nage pour maintenir sa tête hors de l'eau puis s'immobilité par désespoir.

Le but de ce test c'est de calculer le temps d'immobilité pour chaque souris (Figure 31).



Figure 31 : test de persolt.

6-3. Tests de mémoire :

6-3-1. Le labyrinthe radiaire à 8 bras.

"Le labyrinthe radial à huit bras", proposé par (**Wan R.Q et al., 1997**) est un de plus intensivement utilisé dans les laboratoires comportementaux, principalement en raison de la flexibilité de sa structure, permettant l'essai de la mémoire spatiale et non-spatiale de section liées avec les éléments de motivation.

A- Mémoire spatiale de travail :

Dans cette version, la nourriture est déposée aux extrémités d'un bras des huit. La souris est ensuite placée sur la plateforme centrale avec un accès libre vers tous les couloirs.

La souris doit chercher la nourriture au fond de chaque couloir, une erreur est enregistrée si la souris visite deux fois le même couloir. Le nombre de bras répété pour chaque souris est comptabilisé pendant une période 5 jours 5 minutes par séance. Cette épreuve a été mise au point en **1997** par **David olton**. (**Figure 31**).



Figure 32 : labyrinthe à 08 bras.

B- Mémoire spatiale de préférence conditionnée :

Au cours de cette expérimentation, seulement deux bras du labyrinthe sont utilisés. Un bras éclairé avec un morceau de nourriture à son extrémité, l'autre bras obscurité, puis les deux bras sont ouverts successivement pour qu'il puisse s'adapter à son nouvel environnement.

La souris est ensuite, remise dans le centre du labyrinthe et les deux bras sont ouverts simultanément, et c'est à ce moment-là que le test commence. Ainsi le temps de séjour dans le bras éclairé est mesuré pendant de 5 minutes /jour (essai) pendant 5 jours.

(Figure 33).



Figure 33 : Labyrinthe à 02 bras.

C- Distinction de position :

Dans ce test six bras du labyrinthe sont utilisés. La souris est déposée sur la plateforme centrale et les six bras sont ouverts l'un après l'autre trois avec nourriture et les autres sans nourriture. Après cette adaptation de l'animal (souris), le test sera réalisé par l'ouverture des bras en paire de bras appâté et non appâté (3 paires en total).

Le score effectué étant enregistré à chaque fois en raccordant le nombre de bras appâtés choisis par chaque souris. (**Figure 34**).



Figure 34 : Test de distinction de position.

6-3-2. La piscine de Morris :

Ce test est l'un des plus utilisés pour évaluer les capacités à mémoriser et à gérer l'information spatiale chez l'animal dans une situation aversive (**Morris 1984**).

La tâche consiste pour l'animal à localiser, à l'aide des indices distaux hétérogènes, une plateforme « refuge » (sur laquelle la souris va chercher à se réfugier pour fuir le milieu liquide), dans un bassin rempli d'eau opacifiée par l'addition d'un colorant (colorant blanc pour notre test). Pour mener à bien cette tâche à la souris dispose uniquement d'indices extérieurs au dispositif.

Durant la mémoire spatiale de référence (MSR), la plateforme est rendue invisible pour l'animal en étant légèrement immergée et oblige l'animal à utiliser une stratégie basée sur une représentation mentale de sa position. (**Figure 35**).

Dans le cas de la mémoire spatiale de travail (MST), la plateforme est apparente en étant émergée et donc visible ce qui permet à la souris d'utiliser une stratégie de guidage. Ces tests sont réalisés au cours de cinq séances à raison d'une séance par jour. (**Figure 36**).

Partie expérimentale

Les performances sont évaluées à partir de mesures du temps nécessaire pour atteindre la plateforme « temps de latence » et ce temps diminue au fil des essais et comme représenté au le trajet le plus court quel que soit son point de départ.



Figure 35 : Mémoire spatiale de travail.



Figure 36 : Mémoire spatiale de référence.

7. Sacrifice :

Les souris sont anesthésiées par le chloral. Elles sont par la suite sacrifiées, le sang a été prélevé et recueillis dans des tubes Héparines pour l'étude de quelque paramètre biochimique à savoir (Cholestérol, calcium, protéine) et les tissus mous (cerveaux, foie, rein) ont été prélevés pour l'étude histologique.

8. Analyse biochimique :

8-1. Cholestérol :

Le dosage du cholestérol consiste à une récupération du plasma après centrifugation du sang prélevé en tube héparine, pour passer par la suite aux étapes de la lecture spectrophotométriques du blanc (zéro), étalon, et les échantillons (**Dialab, 2008**).

Partie expérimentale

8-2. calcium :

Les tubes centrifugés ont été utilisée pour l'évaluation du calcium libre, à l'aide de trois tube ; un pour le blanc, l'autre pour la solution étalon du calcium et le reste pour des échantillons. **(Lab tests, 2008).**

Ajouté 100ml de solution de calcium à 10 ml du sérum de sang d'échantillon mélanger et laisser le réagir (inférieur 20 min). Le calcium est un facteur de coagulation.

L'oxalate l'enlevé le calcium insoluble, empêchant la coagulation. Quand des ions additionnels de calcium sont ajoutés, la coagulation se produit, la lecture de la DO avec la spectroscopie UV-visible sera prête. **(Dialab, 2008).**

8-3. Protéine :

Les tubes centrifugés ont été utilisée (La centrifugation du sang, permet la séparation des cellules du plasma).

Pour mesure la valeur des protéines totales, la spectrométrie UV-visible est utilisée pour réaliser l'analyse, un volume de sérum est ajouté à la protéine réactive (100ul de solution de protéine) à 10 ul du sérum du sang. Et la densité optique était lue avec les solutions étalons de la protéine totale. **(Dialab, 2008).**

9. L'étude histologique :

L'histopathologie est une discipline médicale qui étudie les lésions tissulaires, les interprètes et les confortes aux données clinique, biologiques et d'imagerie. Elle permet d'effectuer ou de préciser des diagnostics, d'évaluer on pronostic et éventuellement de juger des effets thérapeutiques.

L'analyse histologique est un processus long, comprenant et nombreuses étapes permettant d'aboutir à la lame qui est analysée parle pathologiste. Chacune d'elle est importante et la qualité de leur réalisation est primordiale. La recoupe est un moment clé dans ce processus et a donc une place essentielle.

9-1. Prélèvement :

Partie expérimentale

On utilise des instruments bien tranchants, afin de ne pas écraser les tissus et donc d'éviter la formation d'artefacts (le Scalpel).

9-2. Fixation :

La fixation permet de préserver les tissus de l'autolyse et du dessèchement qui se mettent en place très rapidement après le prélèvement. Plusieurs liquides de fixation peuvent être utilisés ; ils présentent tous la propriété d'inactiver les enzymes autolytiques contenues dans les lysosomes cellulaires. Il existe de nombreux fixateurs, le plus fixateur le plus commun en microscopie optique (MO) et le plus utilisé dans l'HMRUO (L'hôpital militaire régional universitaire d'Oran) est le formol à 4% (formaldéhyde à 10%), Il est employé pour l'histologie de routine et permet de fixer les grosses pièces, il présente les avantages d'être bon marché, incolore, il pénètre très bien dans les tissus. La durée de fixation est variable et la quantité de fixateur utilisée doit être au moins dix fois plus importante que le volume de tissu à fixer : quelques heures suffisent donc pour fixer les petits fragments.

9-3. Description macroscopique et recoupe des prélèvements :

Cette étape est fondamentale dans l'analyse histologique puisque la lecture et l'interprétation microscopique des lames en dépendent. Elle permet souvent d'ores et déjà d'orienter le diagnostic et la qualité de la réalisation de cette étape permettra le bon déroulement de la suite de l'analyse.

La recoupe doit être réalisée sous une hotte en fonctionnement ou sur une table aspirante performantes, qui permettent d'aspirer les vapeurs de formol.

Les échantillons sont placés dans les cassettes.

9-4. Circulation :

Introduction des cassettes dans un appareil de circulation ou de déshydratation durant 24H en passant par 12 bacs comme suit :

- Bac 1 : formol à 10% durant une demi-heure,
- Bac 2 : éthanol à 50° durant une demi-heure,
- Bac 3 : éthanol à 60° durant une demi-heure,
- Bac 4 : éthanol à 70° durant une demi-heure,

Partie expérimentale

- Bac 5 : éthanol à 80° durant une demi-heure,
- Bac 6 : éthanol à 90° durant une demi-heure,
- Bac 7 : éthanol à 96° durant une demi-heure,

«L'intérêt de la déshydrations est d'éliminer le fixateur »

- Bac 8 : xylène ou toluène durant une heure et demi-heure,
- Bac 9 : xylène ou toluène durant une heure et demi-heure,
- Bac 10 : xylène ou toluène durant une heure et demi-heure,

« Ces substances éliminent l'éthanol »

« Au fur et à mesure de leur infiltration par le solvant, les tissus ont tendance à s'éclaircir cette étape est donc parfois appelée éclaircissement ou clarification. Une fois totalement imprégné, le tissu est placé dans de la paraffine fondue (portée à 56/58°C), la chaleur libérés sont remplis par la paraffine. »

- Bac 11 : paraffine liquide durant deux heures,
- Bac 12 : paraffine liquide durant deux heures,

9-5. Inclusion et enrobage :

Le raffinage a lieu grâce à un appareil muni d'un compartiment alimenté en chaleur pour faire couler la paraffine (56°C-58°C), et d'une plaque refroidissante sur laquelle est mis un moule métallique contenant les cassettes où les pièces couvertes de paraffine liquide, elles sont laissées refroidir sur une plaque à froide, ainsi, on obtient les blocs qui seront utilisées pour donner de fines coupes. Les blocs sont conservés au froid jusqu'à la coupe de pièces.

9-6. La microtomie (Coupe) :

On isole ensuite des coupes dans le bloc de paraffine. On utilise pour cela un microtome, qui fait avancer le bloc sur un rasoir, le bloc avance d'environ 2 à 3 μm à chaque fois, L'ensemble des tranches vont former un ruban dans lequel on retrouve des coupes sériées de prélèvement tissulaire.

- Etalement et collage des coupes sur des lames de verre :

Partie expérimentale

Le ruban fractionné est porté sur une lame de verre, la lame est mise sur une plaque chauffante pour permettre un bon étalement et éviter la formation des plis. Les lames sont marquées sur leur bord par stylo à diamant. Ensuite elles sont mises dans un plateau et l'incubation est effectuée sous une température de (50°C-56°C) pendant toute la nuit.

9-7. Coloration :

La coloration la plus utilisée est HEX : hémateïne/éosine/ xylène. La coloration est réalisée dans un appareil spécifique avec l'Hématoxyline Eosine, les échantillons sont traités par plusieurs produit et dans plusieurs bacs comme suit :

- 3 Bacs de xylène durant 5 min chacune.
- 3 Bacs d'éthanol de concentration de 50°,60°,90°.
- 1 Bac d'eau distillée pendant 5 min.
- 1 Bac d'hématoxyline d'Harris durant 8 min.
- 1 Bac de solution de lavage, pour faire laver les lames pendant 5 min.
- 1 Bac d'alcool-acide durant 3 secondes.
- 1 Bac de solution de lavage.
- 1 Bac d'eau ammoniacale durant 15 secondes.
- 1 Bac de solution de lavage durant 5 min.
- 1 Bac d'Eosine durant 3 min suivi par un lavage pendant 5 min.
- 2 Bacs d'éthanol de 5 min pour chacun.
- 2 Bacs de xylène de 5 min pour chacuun.

9-8- Montage :

Les lames sont montées pour préserver les colorations (plus difficile avec les marquages, pour lesquels on utilise généralement des photos). Une goutte de solution (EUKITT) est déposée permettant l'adhésion sur la lame, en présence d'une lame propre et sèche en inclinant progressivement cette dernière de façon que la solution s'étende peu à peu et recouvre la coupe sans emprisonner les bulles d'air. Puis on colle des lamelles par-dessus afin de préserver les préparations. Les lames ainsi montées peuvent être conservées pendant plusieurs dizaines voire plusieurs centaines d'années. La lamelle est adhérente et la préparation est prête pour l'observation microscopique.

Partie expérimentale

9-9. Lecture microscopique :

La lecture est réalisée par un photo-microscopique et chaque coupe est photographiée.

10. Analyse statistique :

Les données expérimentales des tests neurologiques et les paramètres biochimiques obtenus ont été exprimés par une moyenne et plus ou moins l'écart type, en utilisant l'Excel stat (test de student).

Résultats
&
Discussions

I-Résultats

1. Évolution pondérale :

Durant les 12 semaines d'expérimentation et suivant les résultats obtenus, on remarque que le poids corporel des souris ont le même trajectoire, où on a constaté une évolution de poids chez le groupe Alzheimer pendant la quatrième et la septième semaines par rapport au groupe témoin et au groupe Alzheimer traité (200mg/kg-250mg/kg), mais on a remarqué une légère diminution à partir de la huitième semaine concernant le groupe Alzheimer, par contre les groupes témoins et traités (200mg/kg) (250mg/kg) restent presque stable. Alors que chez les groupes témoin traité (200 g-250 g) la prise de poids est remarquable. (**Figure 37-A**)

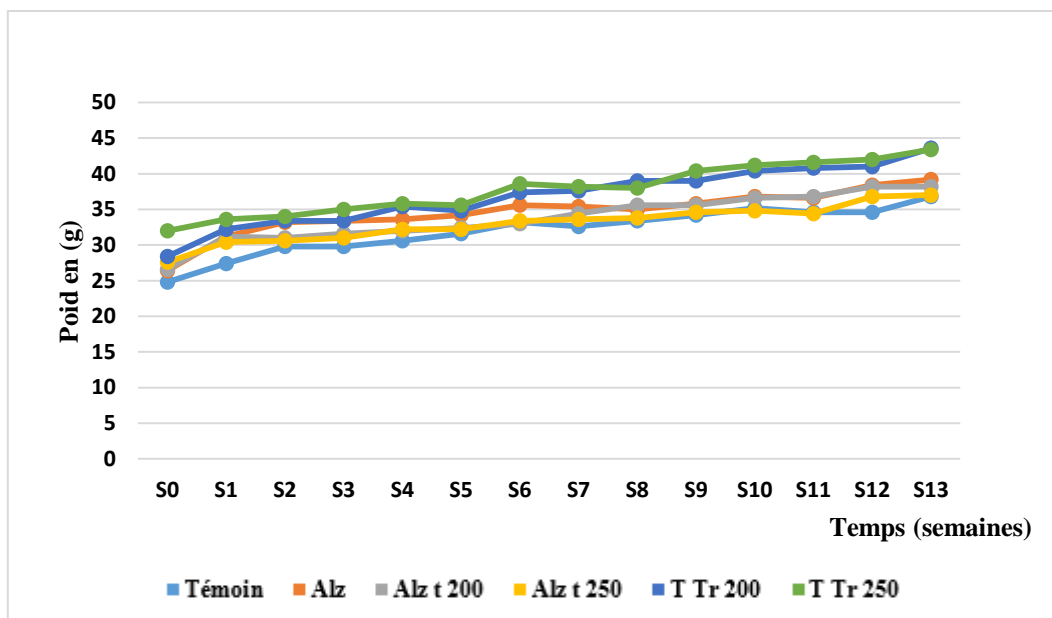


Figure 37 A : l'évolution pondérale chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

La différence entre le groupe témoin, Alzheimer et témoins traités (250mg/kg) est significatif P (<0.05%) et hautement significatif avec le groupe témoins traités (200mg/kg) (P <0.01%) (**Figure 37-B**).

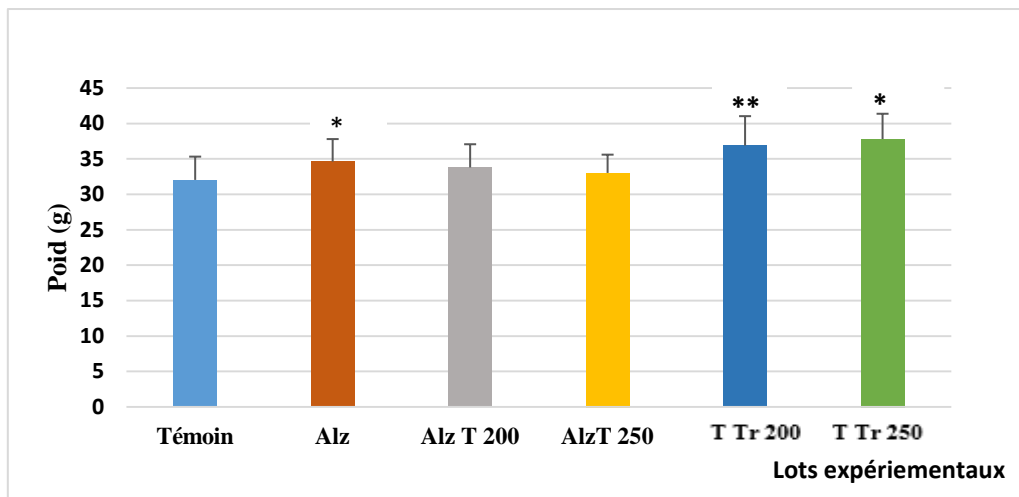


Figure 37 B : la moyenne l'évolution pondérale chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

2. Solution consommée :

Le volume de la solution consommée chez les six lots d'expérimentation durant les 90 jours on a remarqué une diminution de la consommation pendant la 1^{er} semaine, Par contre à partir de la 2^{ème} semaine on a marqué une augmentation importante pour tous les lots. Cette valeur est diminuée progressivement à partir de la 6^{ème} semaine pour les mêmes lots sauf le groupe témoin traité (200 mg/kg) comparativement au témoin. (**Figure 38-A**).

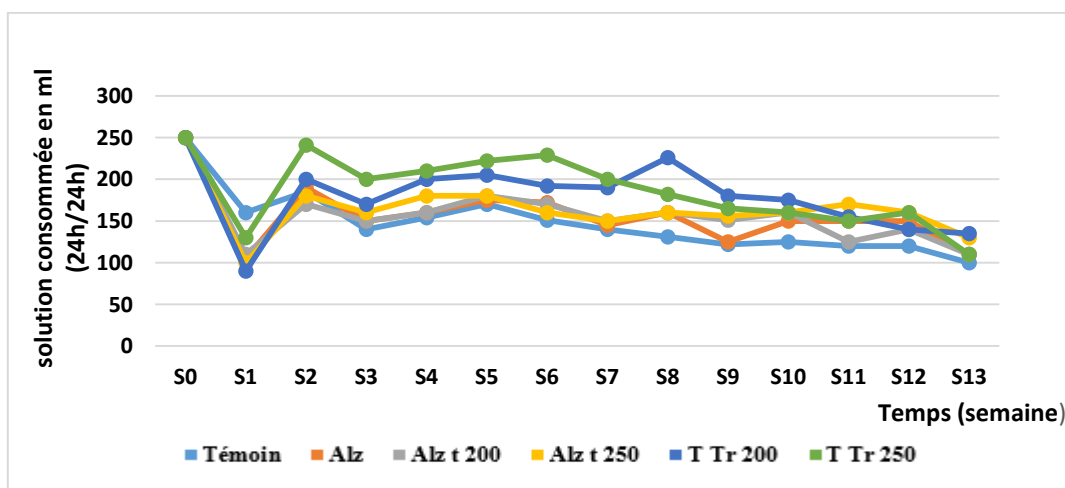


Figure 38 A : le volume de la solution consommée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. .

L'analyse statistique montre qu'il y a une différence significative entre les groupes témoin et témoins traité (200mg/kg) (250mg/kg). $P (<0.05\%)$. (Figure 38-B).

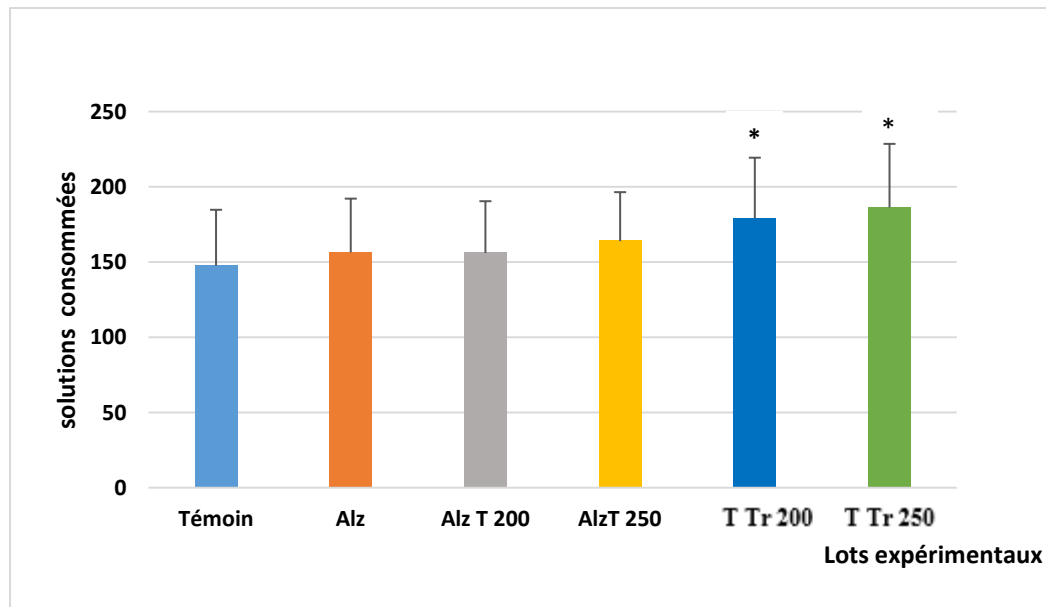


Figure 38 B : la moyenne de la solution consommée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. * $p < 0.05$.

3. Paramètre neurologiques étudiés :

3-1. Tests de comportement

3-1-1. L'activité locomotrice :

Les résultats obtenus chez les souris d'expérimentations montrent qu'il y a une hyperactivité chez le groupe d'Alzheimer durant les quatre phases d'expérimentation, par contre le groupe Alzheimer traité (200 mg/kg) était moins actif comparativement au groupe témoin.

Les résultats chez le groupe Alzheimer traité (250mg/kg) et témoin traité (200mg/kg) (250mg/kg) sont approximativement les mêmes que le groupe témoin dans les quatre phases. (**Figure 39-A et B**).

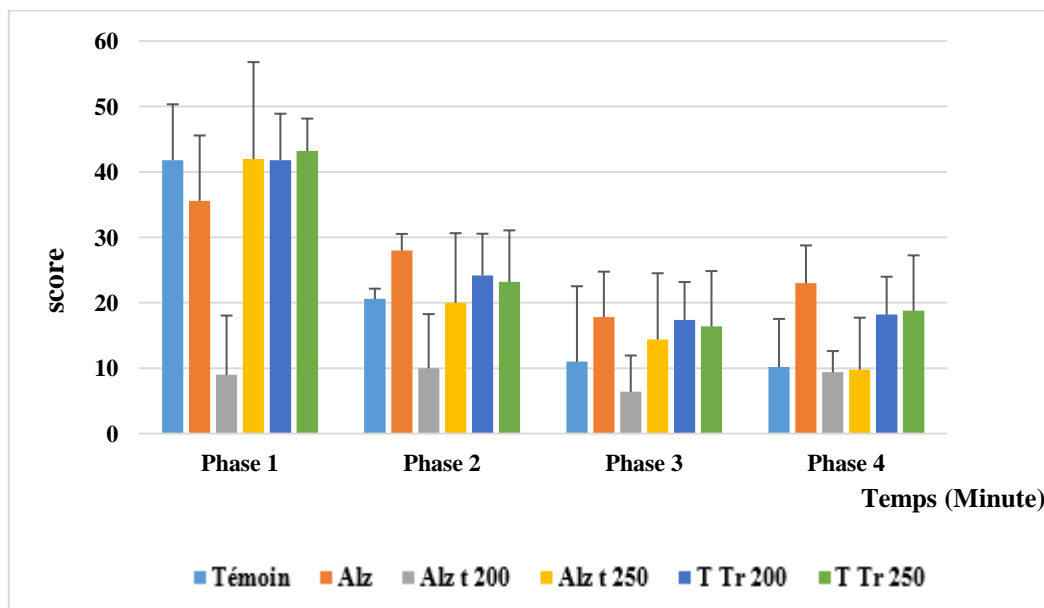


Figure 39 A: activité locomotrice chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation

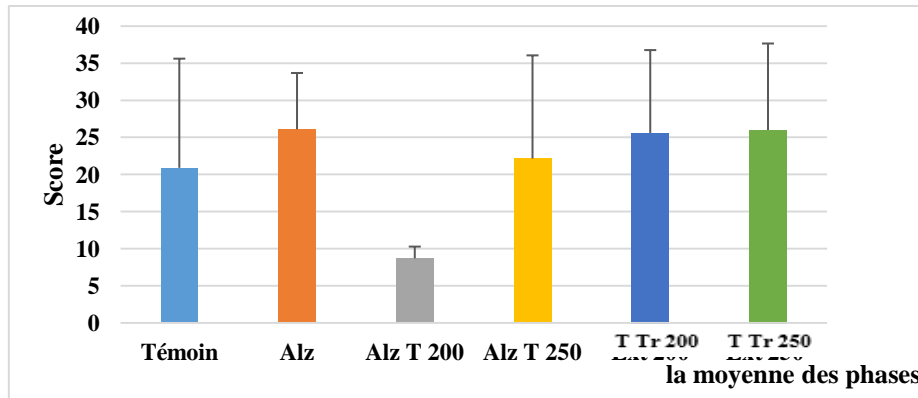


Figure 39 B : les résultats de test de l'activité locomotrice chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

3-1-2. Test de curiosité :

Les résultats obtenus lors de test de curiosité montrent que les souris du groupe Alzheimer traité (200mg/kg) sont plus curieuses pendant la 1^{ère} phase d'expérimentation, cette résultat est plus proche à celui du groupe témoin, cette curiosité est diminuée progressivement durant les phases suivantes, on note aussi que seulement le groupe traité (200mg/kg), témoin traité (200mg/kg) ont dévoilé des résultats qui sont approximativement les mêmes que le groupe témoin.

Par contre le groupe d'Alzheimer est plus exploratrice que les autres groupes dans la quatrième phase. **(Figure 40 A et B).**

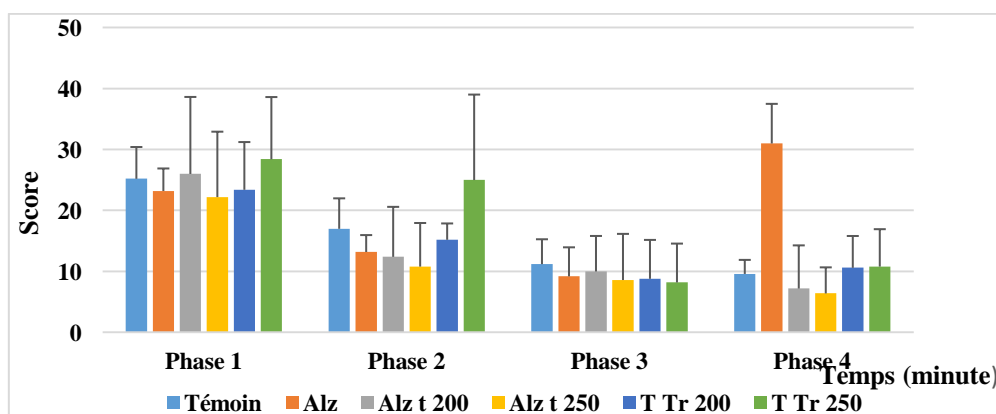


Figure 40 A : Test de curiosité chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation

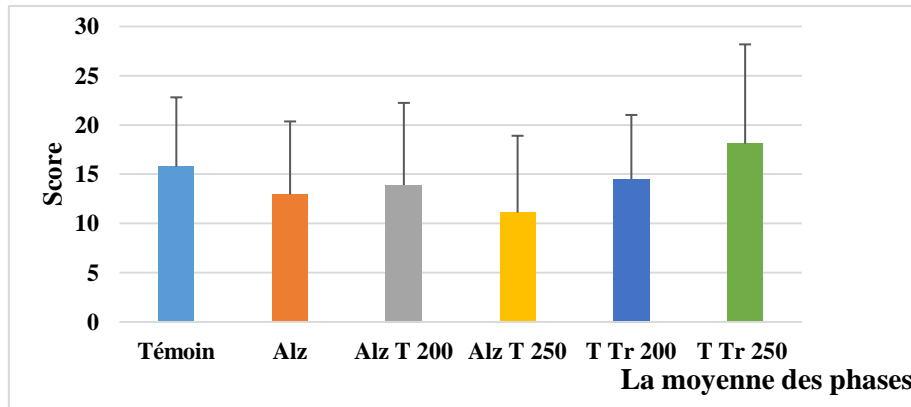


Figure 40 B : les résultats de test de curiosité chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation

3-1-2. Test d'anxiété :

Les résultats obtenus du test de compartiment noir/blanc montrant que le temps de séjours dans le compartiment noir chez les groupes d'expérimentation est bien important pendant la durée du test.

On remarque que le groupe Alzheimer traité (200mg/kg) passe beaucoup plus de temps dans l'obscurité durant la quatrième phase comparativement aux autres groupes.

La différence entre le groupe témoin, Alzheimer et témoins traités (200mg/kg) est significatif. $P (<0.05\%)$. (Figure 41 A et B).

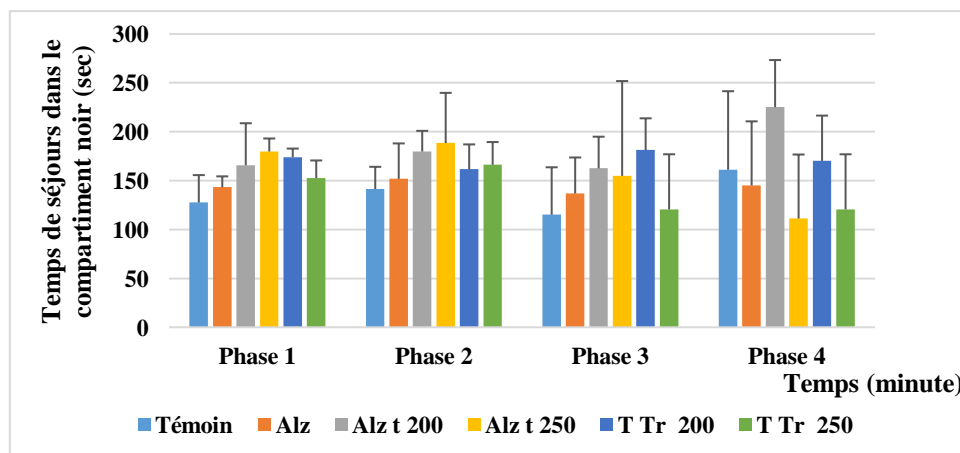


Figure 41 A : test d’anxiété chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d’expérimentation

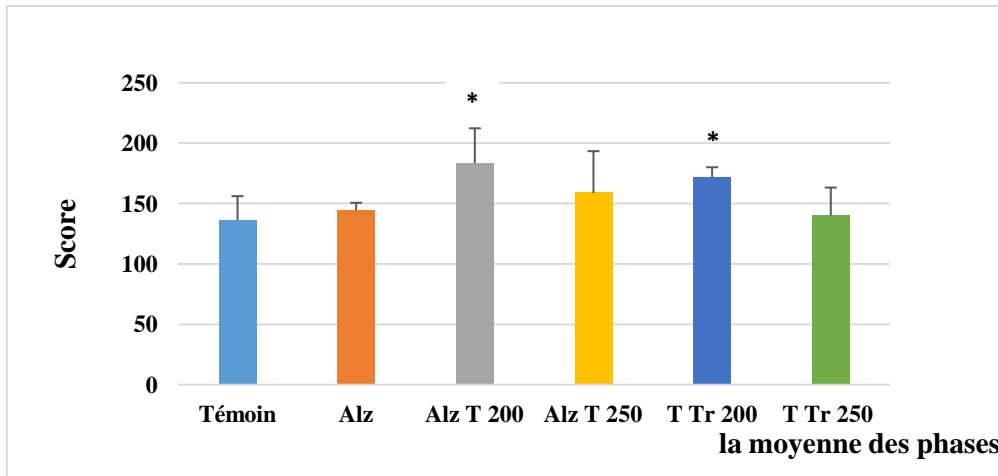


Figure41 B : les résultats de test d’anxiété chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d’expérimentation. *p<0.05.

3-1-3. Test de labyrinthe en croix surélevée :

Dans ce test on note que les groupes témoin, Alzheimer traité (200mg/kg) et témoin traité (200mg/kg) (250mg/kg) passent beaucoup plus de temps dans le bras protégé que le groupe d’Alzheimer avec une faible différence. (Figure 42 A et B).

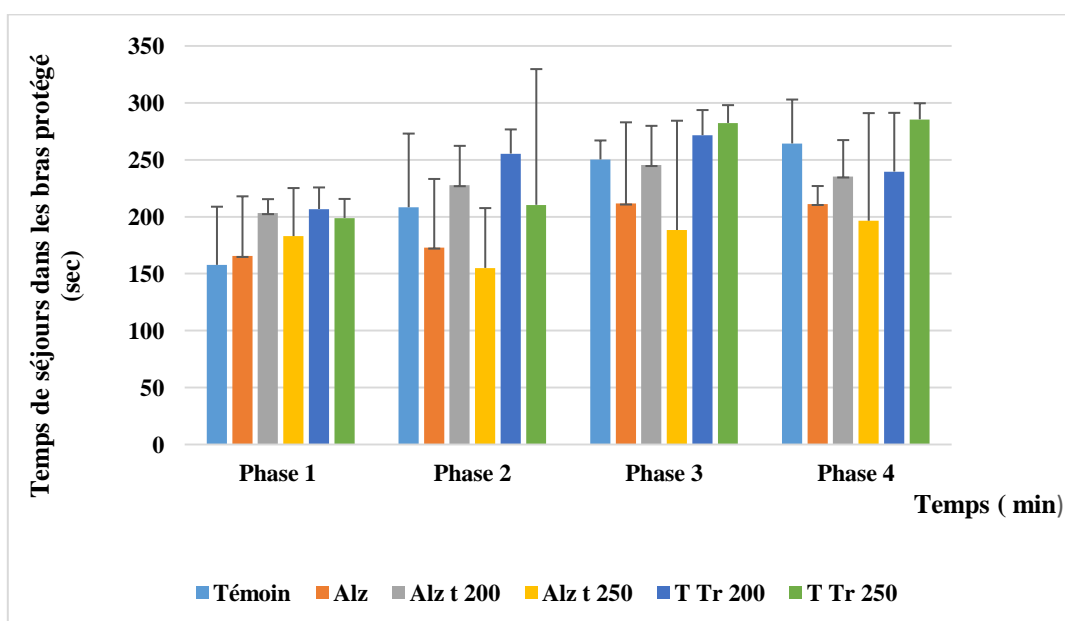


Figure 42 A : test de labyrinthe en croix surélevée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

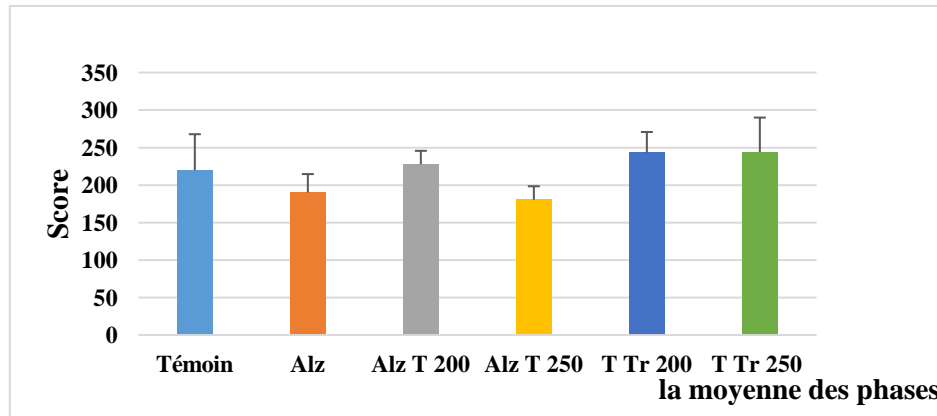


Figure 42 B: les résultats de test de labyrinthe en croix surélevée durant 20 minute chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation

3-1-4. Test de la nage forcé (Persolt) :

Pendant le test de la nage forcée on a observé que le temps d'immobilité enregistré chez le groupe d'Alzheimer et témoin est moins que celui enregistré chez le groupe Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg), Témoin traité 200mg/kg) (250mg/kg).

Ces quatre derniers groupes ont marqué un peu près le même temps d'immobilité. L'analyse statistique montre qu'il y a une différence significative entre le groupe d'Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) et témoin. $P (<0.05\%)$. **(Figure 43).**

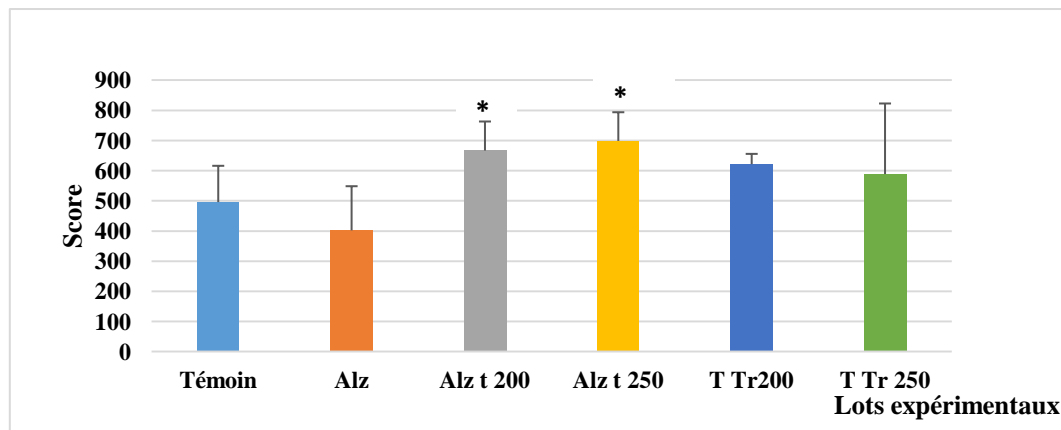


Figure43 : les résultats de test de la nage forcée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

* $p < 0.05$.

3-2. Test de la mémoire :

3-2-1. Labyrinthe radiaire à 8 bras :

- **Mémoire spatiale de travail :**

On a constaté que le nombre d'erreur (visite répétée des couloirs) est plus important chez les souris du groupe témoin et témoin traité (200mg/kg) (250mg/kg) contrairement au groupe d'Alzheimer et Alzheimer traité durant les deux premiers d'apprentissage, tandis qu'au les deux derniers jours on a marqué une diminution chez les mêmes groupes. (**Figure 44A**).

Au cinquième jour le nombre de couloirs répétés par le groupe Alzheimer est supérieur par rapport aux autres groupes comparativement au groupe témoin. (**Figure 44 B**).

L'analyse statistique montre qu'il y a une différence significative entre le groupe d'Alzheimer traité (200mg/kg) et témoin aux deuxièmes et troisièmes jours ($P < 0.05\%$), hautement significatifs avec le groupe Alzheimer traité (250mg/kg) au 4^{ème}. ($P < 0.01\%$).

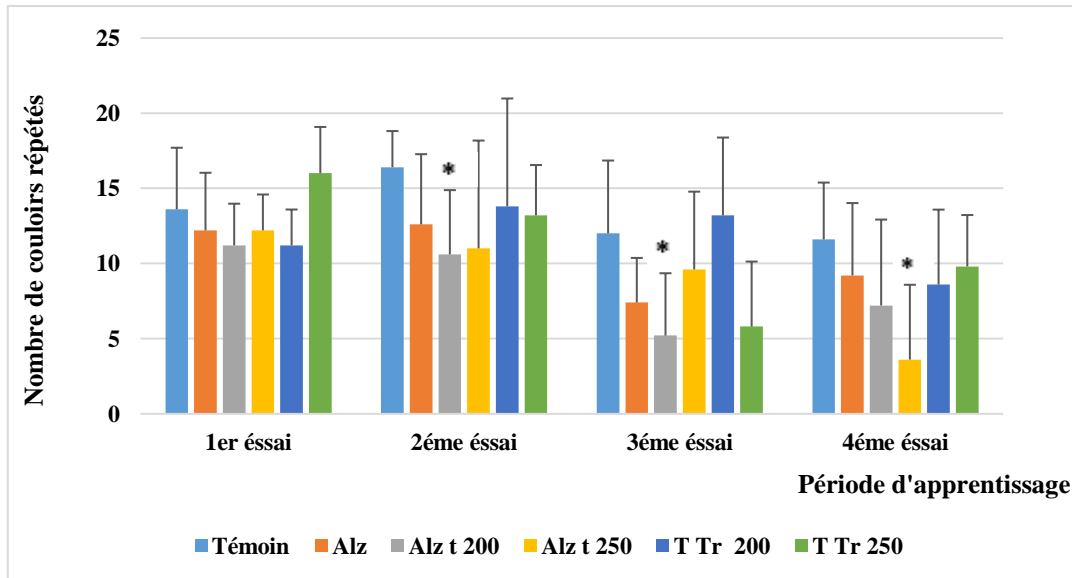


Figure 44 A : les résultats des quatre premiers essais de test de mémoire spatiale de travail chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d’expérimentation.

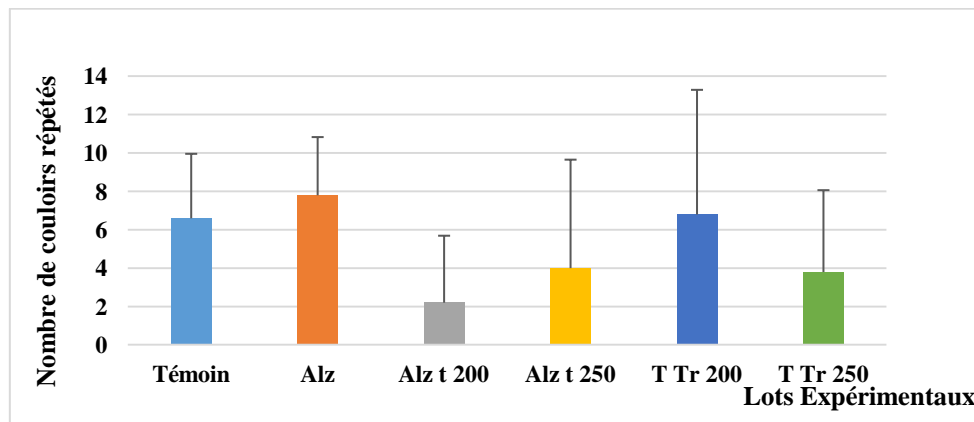


Figure 44 B : les résultats de 5^{ème} essais de test de mémoire spatiale de travail chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d’expérimentation.

- **Test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée :**

Les résultats obtenus lors de test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée montrent que le temps de séjours dans le bras éclairé chez le groupe témoin et témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) durant les deux premier jours

d'apprentissage est plus importante, cette durée a augmenté durant les deux derniers jours pour les mêmes groupes plus les groupes d'Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg) contrairement au groupe d'Alzheimer reste beaucoup dans le bras non éclairé. (**Figure 45-A**),

Au cinquième jour on observe que les groupes témoins, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg) et témoin traité 200mg/kg passent beaucoup de temps dans le bras éclairé comparant au groupe d'Alzheimer. Par contre le groupe témoin traité (250mg/kg) le temps de son séjour dans le bras éclairé est plus important. (**Figure 45-B**).

L'analyse statistique montre qu'il y a une différence significative entre les groupes témoin et Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) durant les trois premiers jours d'apprentissage. $P (<0.05\%)$. Et hautement significatif pour le groupe d'Alzheimer traité (200mg/kg) durant les deux derniers jours d'apprentissage. $P (<0.01\%)$.

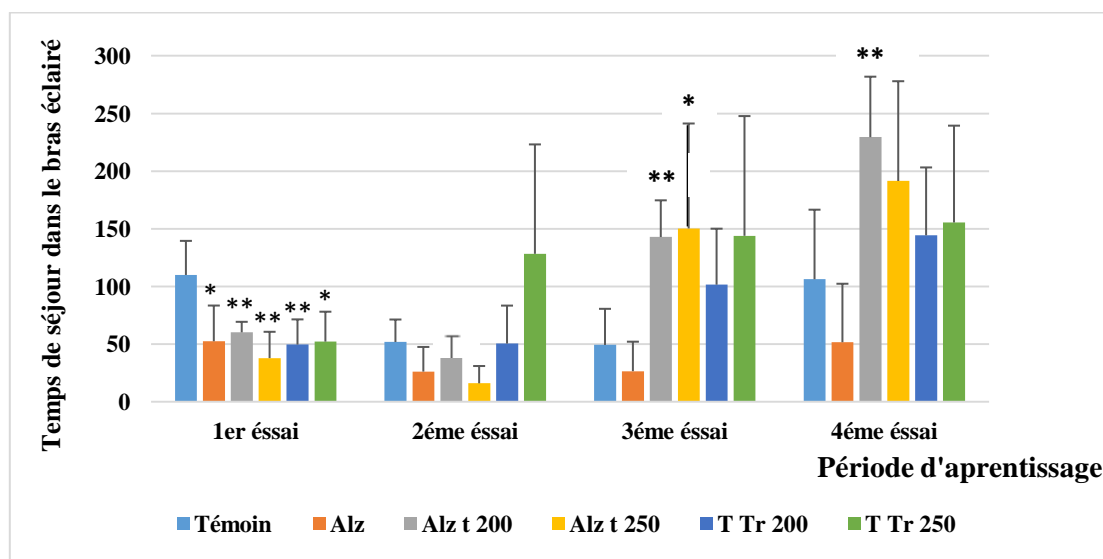


Figure 45 A : les résultats des quatre premiers essais de test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. * $p<0.05$, ** $p<0.01$

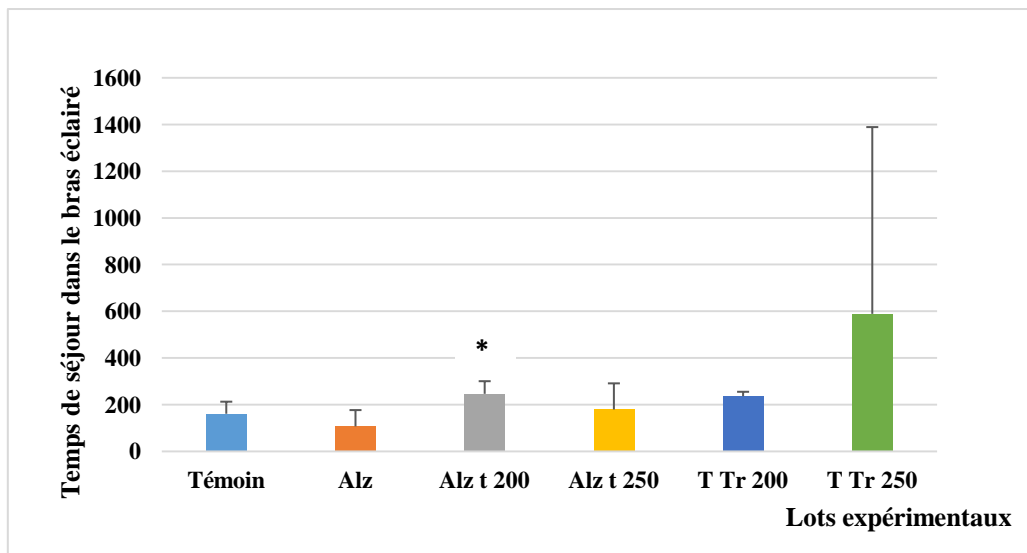


Figure 45 B : les résultats de 5^{ème} essais de test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. * $p < 0.05$.

- **Distinction de position :**

Lors de test de distinction de position on a observé durant les quatre premiers jours d'apprentissage les groupes témoins, témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) enregistrent une longue durée dans les bras appâtés qui contient l'aliment.

Les groupes d'Alzheimer, d'Alzheimer traités (200 mg/kg) (250 mg/kg) restent moins de temps dans les bras appâtés par rapport au groupe témoin durant les quatre jours d'apprentissage. **(Figure 46-A).**

Dans le cinquième jour, il est évident que les groupes témoins, témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) choisissent plus fréquemment les bras appâtés comparées aux groupes d'Alzheimer, d'Alzheimer traités (200 mg/kg) (250 mg/kg). **(Figure 46-B).**

L'analyse statistique montre qu'il y a une différence significative entre le groupe témoin traité (250mg/kg) et témoin au deuxième ($P < 0.05\%$), Et avec le groupe Alzheimer au quatrième jour ($P < 0.05\%$).

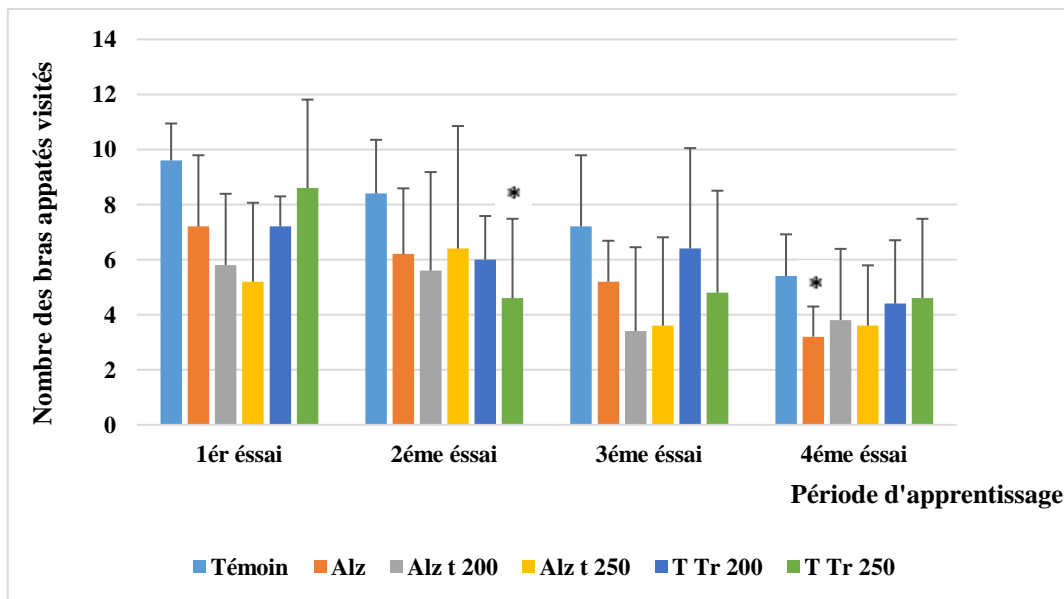


Figure 46 A : les résultats des quatre premiers essais de test de distinction de position chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. *p<0.05.

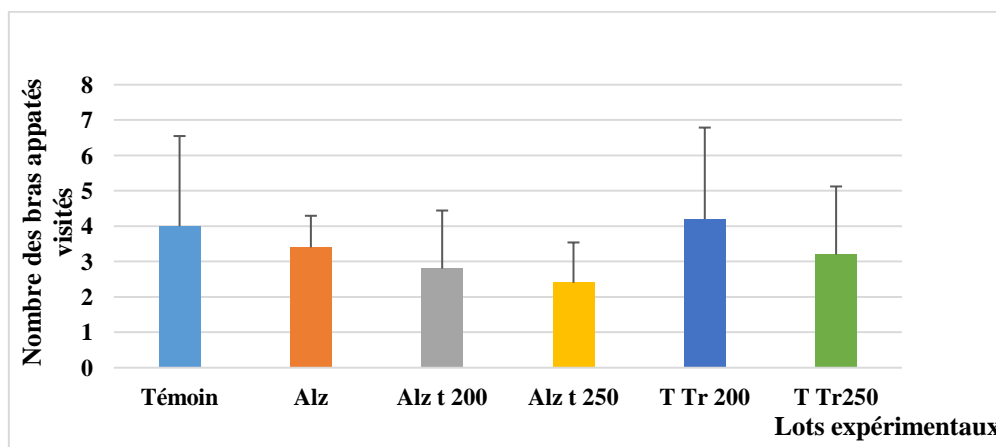


Figure 46 B : les résultats de 5^{ème} essais de test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

3-2-2. La piscine de Morris :

- Mémoire spatiale de travail (MST) :

Les résultats de test de mémoire spatiale de travail (MST) durant quatre jours d'apprentissage démontrent que les groupe témoins, témoins traités (250mg/kg), d'Alzheimer, d'Alzheimer traités (200 mg/kg) prennent plus de temps pour arriver à la plate-forme visible comparativement aux groupes d'Alzheimer traité (250 mg/kg), témoins traité (200mg/kg) sauf le groupe d'Alzheimer traités (200 mg/kg) a mis plus de temps au quatrième jour. (**Figure 47-A**).

Concernant le cinquième jour les groupes témoins, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg) et témoin traité (200 mg/kg) prennent le trajet le plus court pour atteindre la plate-forme ainsi ils font moins de temps comparativement aux autres groupes : Alzheimer, tandis que le groupe témoins traités (250mg/kg) a pris le long trajet et plus temps pour détecte la plate-forme. (**Figure 47-B**).

La différence entre le groupe témoin traité (250mg/kg) est hautement significatifs que le groupe témoin au cinquième jour ($P < 0.01$).

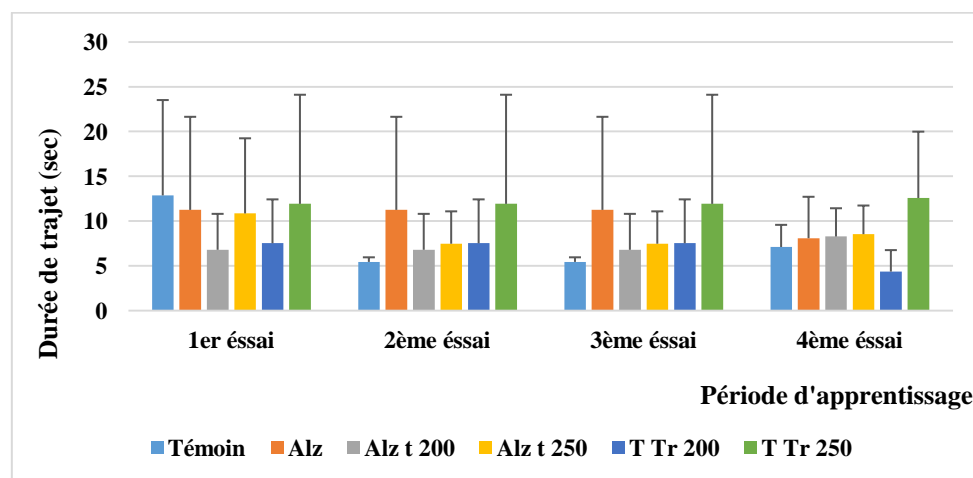


Figure 47 A : les résultats des quatre premiers essais de mémoire spatiale de travail chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

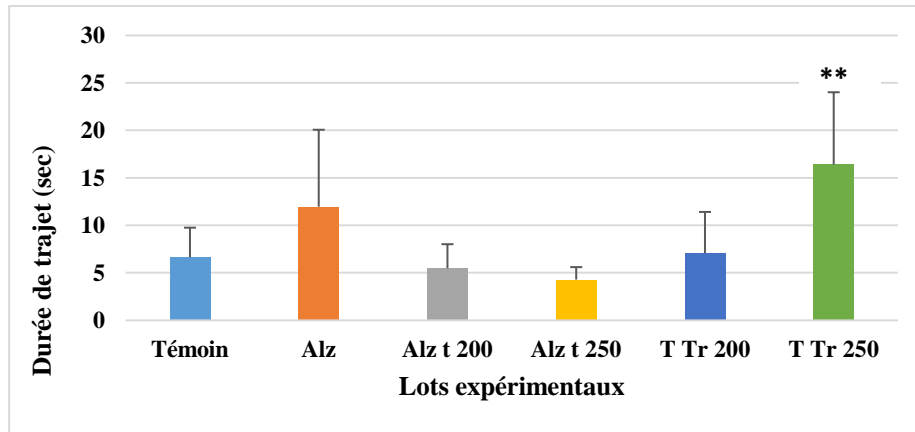


Figure 47 B : les résultats de 5^{ème} essais de test de mémoire spatiale de travail chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. *p<0.05, **p<0.01

• **Mémoire spatiale de référence : MSR**

Concernant les résultats de l'épreuve de mémoire spatiale de référence (MSR) on constate que la durée mise pour atteindre la plate-forme invisible est très longue pour le groupe d'Alzheimer durant les deux premiers jours d'apprentissage par ailleurs pour les deux derniers jours ont mis approximativement la même durée avec une très faible différence pour arriver à la plate-forme.

On revanche on remarque que la durée du trajet jusqu'à la plateforme invisible est nettement plus réduite pour tous les groupe : témoin, Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg), témoin traité (200mg/kg) (250mg/kg), sauf Alzheimer a mis plus de temps. **(Figure 48 A-B)**

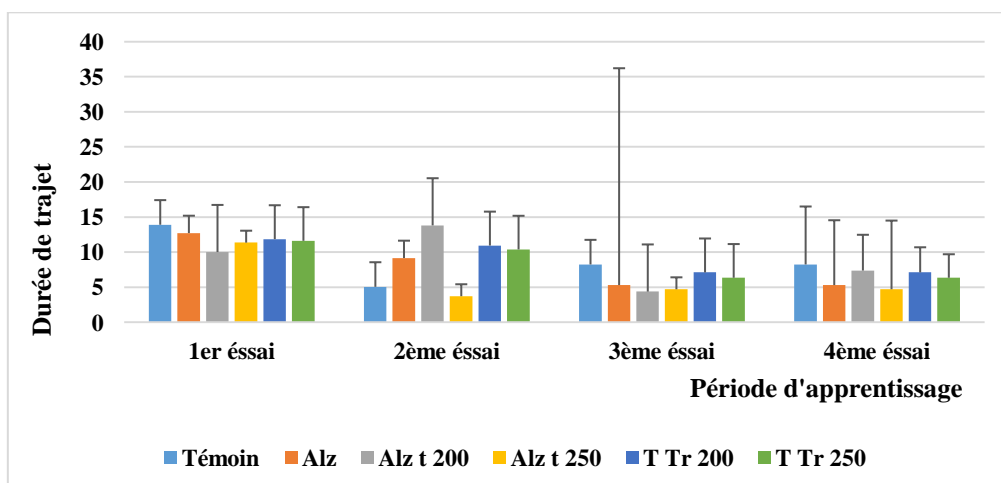


Figure 48 A : les résultats des quatre premiers essais de mémoire spatiale de référence chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

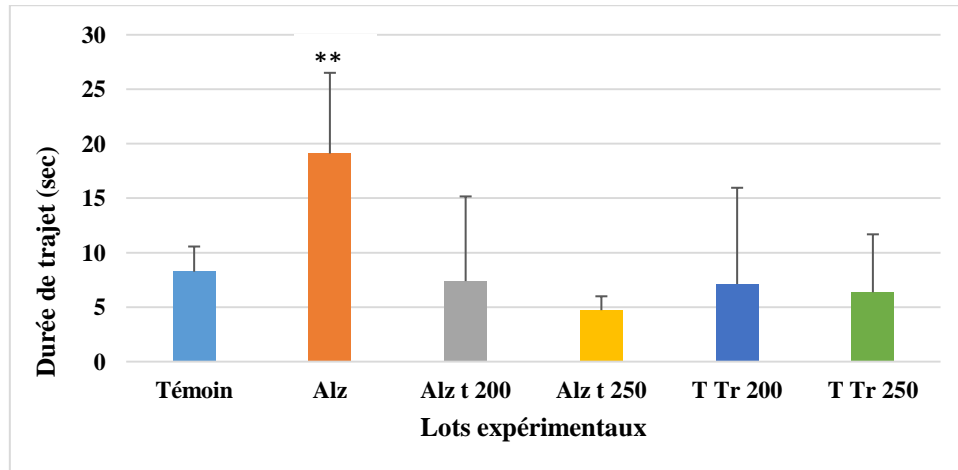


Figure 48 B : les résultats de 5^{ème} essais de test de mémoire spatiale de référence chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation. **p<0.01 .

4. Paramètres biochimiques étudiés :

4-1. Cholestérol :

Le taux de cholestérol est très élevé chez tous les groupes d'expérimentation par rapport au groupe témoin, sauf le groupe Alzheimer traité (200mg/kg), rapproche au témoin. (Figure 49).

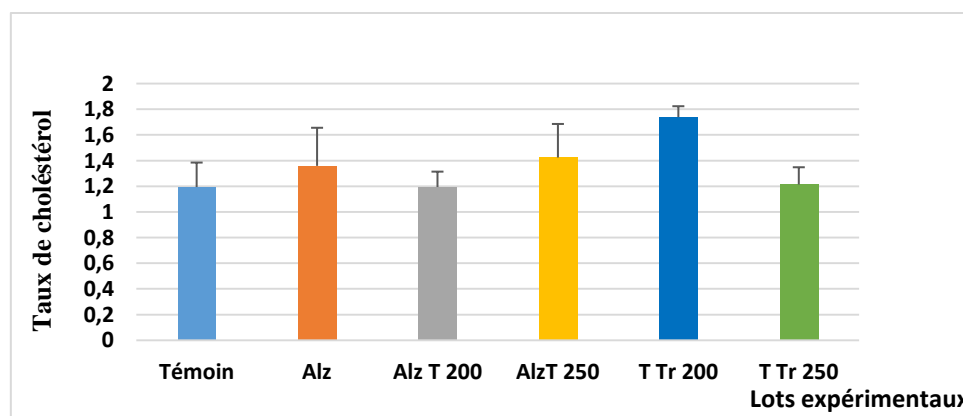


Figure 49 : le taux de cholestérol chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

4-2. Calcium :

Les résultats obtenus lors du dosage du taux de calcium ont montré que les groupes : Alzheimer, Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg), témoin traité (250mg/kg) présentent un taux supérieur par rapport au groupe : témoin, témoin traité (200mg/kg). (**Figure 50**).

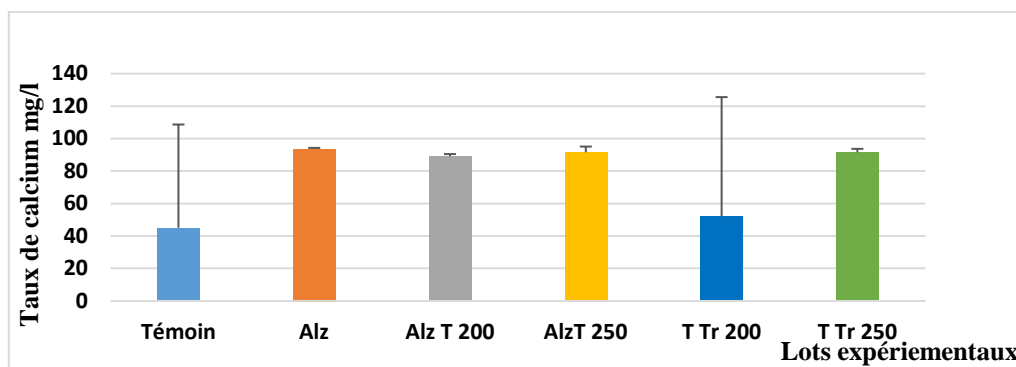


Figure 50 : le taux de calcium chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

4-3. Protéines :

Le taux de protéines est élevé chez les groupes : témoin, témoin traité (200mg/kg-250mg/kg) par rapport aux autres groupes : Alzheimer, Alzheimer (200mg/kg-250mg/kg) ces dernier groupe ont presque le même taux de protéine. (**Figure 51**).

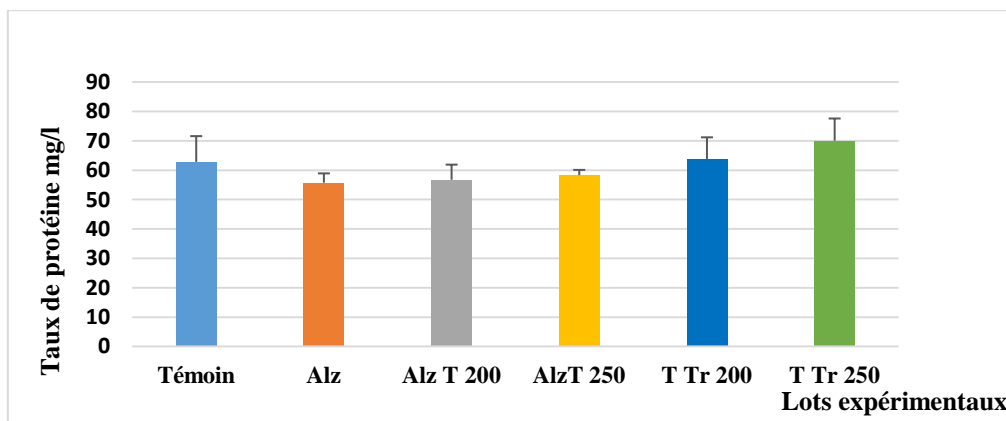


Figure 51 : le taux de protéine chez les souris Alzheimer, des souris Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) par Bioglucumin et les souris témoin traitées (200mg/kg) (250mg/kg) comparées aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

5. L'étude histologique :

5-1. Cerveau :

À l'étude microscopique des coupes histologique au niveau du cerveau, on a observé chez le groupe Alzheimer de nombreuses plaques neurotoxiques (Dégénérescence neurofibrillaire), et chez les groupes Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg) on a constaté plusieurs lésions : gliose réactionnelle et des inflammations, cette dernière est la même pour le groupe témoin traité (250 mg/kg). Par contre chez le groupe témoin on a remarqué qu'il avait un parenchyme cérébrale normale et même remarqué chez le groupe témoin traité (200mg/kg) un cortex cérébrale normale. (**Figure 52**).

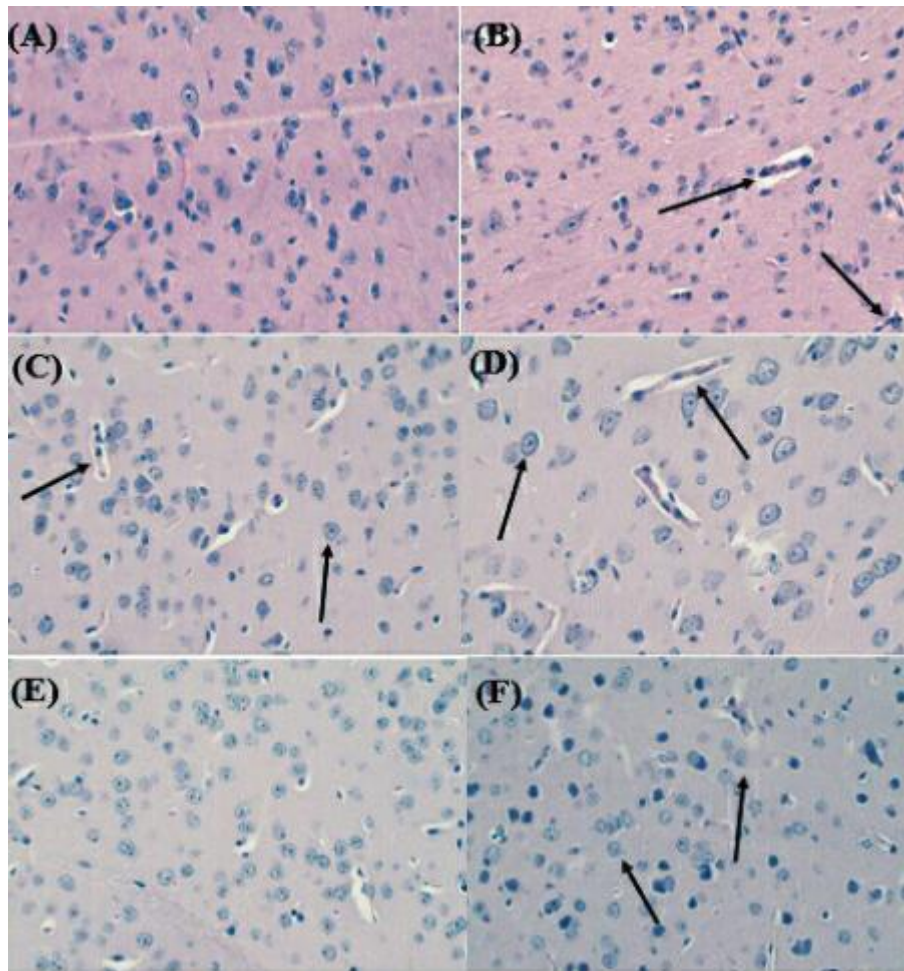


Figure 52: étude microscopique de tissus nerveux ,coloré par l'H&E .(A) groupe témoin ,(B) groupe Alzheimer,(C) groupe Alzheimer traité 200mg/kg,(D) groupe Alzheimer traité 250mg/kg,(E)témoin traité 200mg/kg,(F) témoin traité 250mg/kg.(G×400).

5-2. Foie :

A l'étude microscopique des coupes histologique au niveau du foie, on a vu que chez les groupes témoin et témoin traité (250mg/kg) ont un foie de morphologie normale, par contre on a observé une nécrose hépatocytaire chez les groupes Alzheimer , témoin traité (200mg/kg), et chez les groupes : Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg) ont une stéatose hépatique et une ballonnisation du cytoplasme des hépatocytaire témoignant d'une souffrance hypatocytaire successivement. (**Figure 53**).

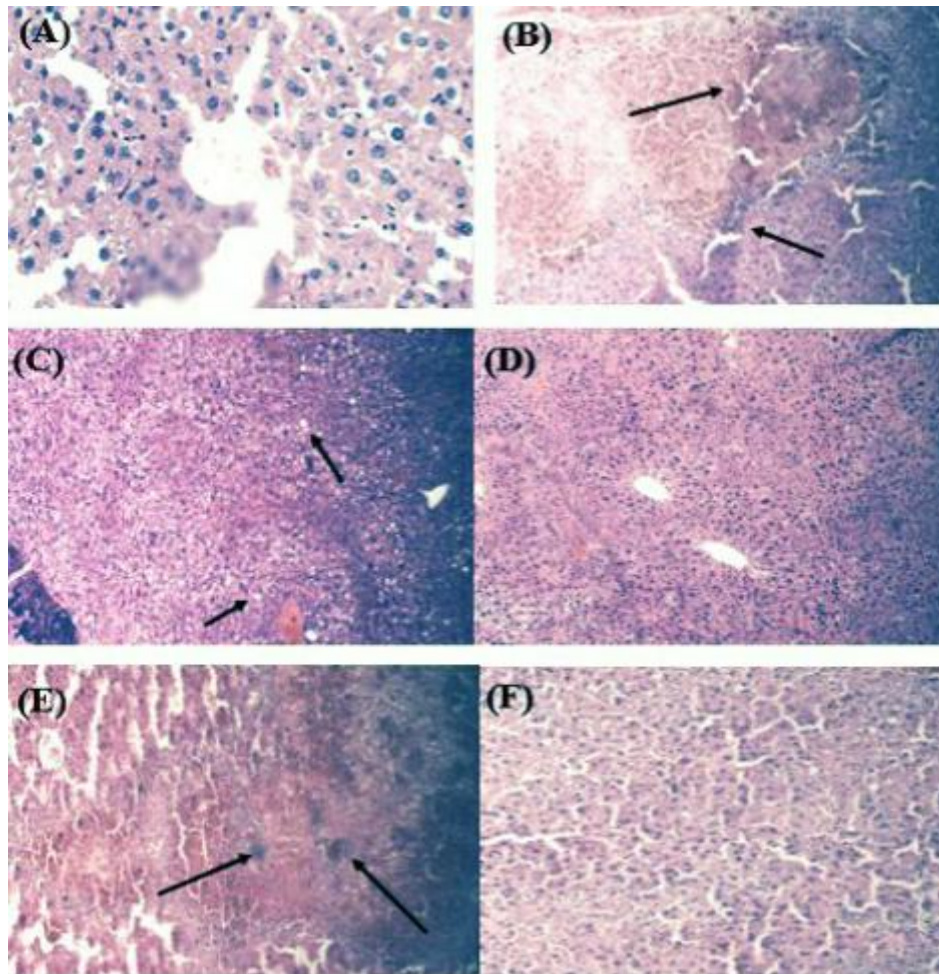


Figure 53: étude microscopique de section de foie ,coloré par l’H&E .(A) groupe témoin ,(B) groupe Alzheimer,(C) groupe Alzheimer traité 200mg/kg,(D) groupe Alzheimer traité 250mg/kg,(E)témoin traité 200mg/kg,(F) témoin traité 250mg/kg.(G×400).

5-3. Reins :

Au niveau des reins, à l’aide à l’étude microscopique des coupes histologique on a observé chez le groupe Alzheimer qu’il y a une hémorragie, le groupe Alzheimer traité (200mg/kg) on a remarqué diminution de l’intensité de l’infiltrat inflammatoire intensitiel par contre chez le groupe Alzheimer traité (250mg/kg) l’inflammation n’a pas été diminué, et pour les groupes : témoin traité (200mg/kg) (250mg/kg) y avait un infiltrat inflammatoire intense multifocal. **(Figure 56).**

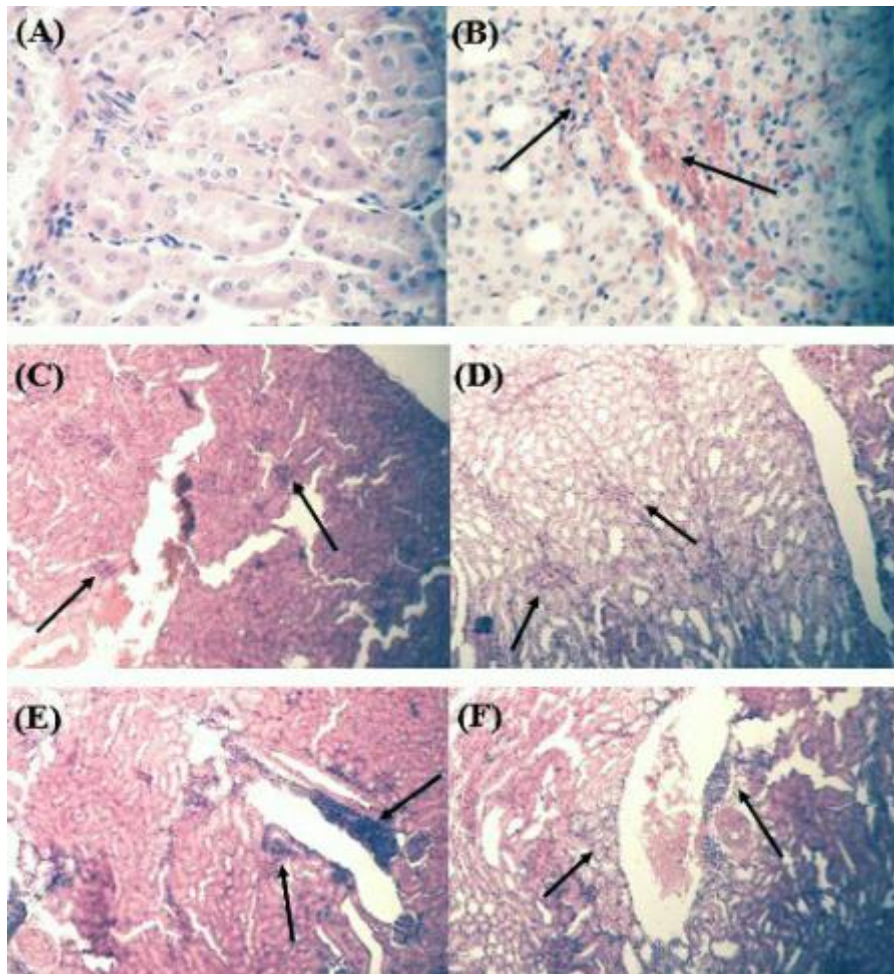


Figure 54: étude microscopique de tissus rénale ,coloré par l'H&E .(A) groupe témoin ,(B) groupe Alzheimer,(C) groupe Alzheimer traité 200mg/kg,(D) groupe Alzheimer traité 250mg/kg,(E) témoin traité 200mg/kg,(F) témoin traité 250mg/kg.(G×400).

Résultat et Discussion

2. Discussion :

La Maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative irréversible du système nerveux central se caractérisant par une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives supérieures.

Le but de notre étude est d'évaluer l'effet neuroprotective de Bioglucumin en tant qu'un mélange d'extraits de deux plantes médicinales.

Au cours de notre expérience, l'administration par voie orale de l'extrait de Bioglucumin n'a produit aucun effet toxique sur les souris.

L'évolution pondérale semble croissante chez les deux groupes témoins traités qui reçoivent seulement l'extrait de Bioglucumin à des doses différentes (200 mg/kg) et (250mg/kg) par voie orale par rapport aux autres groupes : Alzheimer, Alzheimer traité par l'extrait de Bioglucumin avec les mêmes doses et témoin qui ont une faible prise de poids. Ces résultats concordent avec les travaux de (**Pettersen et al, 1990**) et (**Djebli et zerrouki, 2008**) qui ont travaillé sur *Sideritis breavibracteata*.

En ce qui concerne le volume de la solution consommée on a distingué que le groupe témoin buvait moins d'eau que les autres groupes expérimentaux, ce qui s'accorde avec ceux de (**Miliani et Messaoudi, 2009**) qui ont travaillé sur *Le curcumin* par contre nos résultats ne concordent pas avec les résultats de (**Domingo et al, 1987**),

L'étude comportementale a été effectuée par l'évaluation du comportement anxio-dépressif ainsi que les performances mnésiques des souris.

Les résultats obtenus de l'activité locomotrice montrent que les souris de groupe d'Alzheimer sont hyperactives par rapport aux groupes Alzheimer traités par l'extrait de Bioglucumin à des doses différentes (200 mg/kg) et (250mg/kg) ces résultats concordent avec le travail de (**zerrouki et al, 2016**) qui ont travaillé sur *Hypericum perforatum* et (**Junrong et al. 2016**) qui ont travaillé sur le champignon *Hericium erinaceus* et ne s'accorde pas avec les résultats de (**Djebli et zerrouki, 2013**) et (**Douichene et al 2012**) qui ont travaillé sur *le curcumin*. Cette hyperactivité se traduit

Résultat et Discussion

par une activité réduite de l'acétylcholine estérase et une désorganisation des neurones de l'hippocampe

Dans le test de curiosité qui permet d'évaluer le comportement d'exploitation manifesté par les souris, les résultats démontrent que les souris de groupes d'Alzheimer sont plus curieuses que les souris des groupes traités par l'extrait de Bioglucumin, ces résultats s'accordent avec les travaux de **(Djebli et zerrouki, 2008)** qui ont travaillé sur *Sideritis breavibracteata*.

En ce qui concerne le test d'anxiété (compartiment noir/blanc), les résultats indiquent que les souris de groupe d'Alzheimer traité par l'extrait de Bioglucumin à des doses différentes (200mg/kg) et (250mg/kg) sont moins attirées par la lumière, ils séjournent plus dans le compartiment obscurité contrairement au groupe d'Alzheimer, les résultats étaient significatifs concordent avec les recherches de **(Costoll et al, 1989)** mais ne concorde pas avec les travaux de **(Djebli et zerrouki, 2013)** qui ont travaillé sur *Sideritis breavibracteata*, et **(Zerrouki et al, 2016)** qui ont travaillé sur *Hypericum perforatum*.

Le test de labyrinthe en croix montre que tous les animaux d'expérimentation passent beaucoup plus de temps dans le bras protégé avec une faible différence, ces résultats concorde avec les travaux de **(Cherrifi et al, 2013 ; Zerrouki et al, 2016)** qui ont travaillé sur *Hypericum spectabile* et *Hypericum perforatum* respectivement.

A propos du test de la nage forcée les résultats démontrent que le temps d'immobilités des souris des groupes d'Alzheimer traités par l'extrait de Bioglucumin à des doses différentes (200mg/kg) et (250mg/kg) est supérieur à celui de groupe d'Alzheimer, ces résultats sont significatifs et qui coïncide avec les travaux de **(Djebli et zerrouki, 2013)** qui ont travaillé sur *Sideritis breavibracteata* ou ils ont démontré que le groupe d'Alzheimer présente une dépression due à la perte d'espoir de s'échapper ce qui diminue le temps de latence, nous suggérons que l'ingestion du chlorure d'aluminium accompagnée du D-galactose en IP a créé un effet développement du niveau d'anxiété chez les souris. En parallèle, l'ingestion de l'extrait de Bioglucumin en solution a pu améliorer l'état dépressif des souris Alzheimer.

Résultat et Discussion

Plusieurs études ont mis en évidence la neurotoxicité du chlorure d'Aluminium (Modèle Alzheimer) (Xu *et al*, 2006 ; Yang *et al*, 2013 ; Sumathi *et al*, 2014). De plus, ils induisent une démence expérimentale sporadique de type Alzheimer (Yang *et al*, 2014).

En effet, lors de notre étude expérimentale, nous sommes entamer à l'étude de mémoire à court terme et la mémoire à long terme dans le labyrinthe radiaire à 8 bras et le test de la piscine de Morris.

L'évaluation de la mémoire spatiale de travail (labyrinthe radiaire à 8 bras) a démontré que le nombre de couloirs visités répétés par les souris de groupe Alzheimer est supérieur à celui des souris des groupes d'Alzheimer traité par l'extrait de Bioglucumin à des doses différentes (200mg/kg) et (250mg/kg) nos résultats s'accordent avec les travaux de (Morri *et al*, 2011) qui a travaillé sur mushroom *Hericium erinaceus* et (Zerrouki *et al*, 2016) qui ont travaillé sur *Hypericum perforatum*.

Concernant la distinction de position (labyrinthe radiaire à 6 bras) on a observé que les souris de groupe d'Alzheimer traitée visitent moins les bras appâtés comparés aux souris des groupes ; témoins et Alzheimer, nos résultats ne concorde pas avec ceux de (Santucci *et al*, 2003) qui ont retrouvé que les témoins visitent les bras appâtés plus que le groupe Alzheimer qui montrent une indécision avec un mauvais choix.

A propos du test de la mémoire non spatiale de préférence conditionnée (labyrinthe radiaire à 2 bras) les souris de groupe Alzheimer passent moins de temps dans le bras éclairé que le bras obscurité par rapport aux souris des groupes d'Alzheimer traités par l'extrait de Bioglucumin à des doses différentes (200mg/kg) et (250mg/kg). Les résultats étaient significatifs durant le cinquième jour chez le groupe Alzheimer traité par l'extrait de Bioglucumin à une dose de (200 mg/kg) comparé au groupe Alzheimer. Nos résultats concorde avec les études de (Douichene *et al*, 2012) qui ont travaillé sur *le curcumin* qui est l'un des composés de Bioglucumin utilisé dans notre expérimentation, et s'accorde aussi avec les recherches de (Djebli *et zerrouki*, 2013) qui ont travaillé sur *Sideritis breavibracteata* et (Zerrouki *et al*, 2016) qui ont travaillé sur *Hypericum perforatum*.

Résultat et Discussion

Concernant le test de la piscine de Morris (mémoire spatial de référence) on a constaté qu'il n'y a pas d'une grande différence entre les groupes Alzheimer, Alzheimer traités par l'extrait de Bioglucumin à des doses différentes (200 mg/kg) et (250 mg/kg) pour arriver à la plate-forme, par contre dans le test de mémoire spatial de référence le groupe Alzheimer a pris plus de temps pour arriver à la plate-forme invisible comparativement aux autres groupe : témoin, Alzheimer traité (200 mg/kg) et (250mg/kg) et témoins traités (200mg/kg) et (250mg/kg).

Ces résultats concordent pas avec les travaux de (**Junrong et al, 2016**) qui ont travaillé sur mushroom *Hericium erinaceus* et (**Djebli et zerrouki, 2013**) qui ont travaillé sur *Sideritis breavibracteata*.

Le dosage des paramètres biochimiques étudié indique que :

Le taux de cholestérol, ce dernier et plus élevé chez le groupe d'Alzheimer au premier lieu puis le groupe de souris Alzheimer traité, ces résultats concordent avec les recherches de (**pandya et al, 2004**).

Concernant le taux de protéines qui est élevé chez les groupes de souris Alzheimer (200mg/kg) (250mg/kg) par rapport au groupe de souris Alzheimer ces résultat concorde avec les travaux de (**Gilbert et al, 1998**).

On a observé que le taux de calcium est plus important chez les souris expérimentaux par rapport au souris de groupe témoin. Ces résultats ne coïncident pas avec celui de (**Peperbog et al, 2008**).

À l'issue de la lecture des lames (étude histologique) on a observé qu'il existe des changements chez les différents groupes expérimentaux :

À propos du cerveau on a observé de nombreuse plaques neurotiques chez le groupe Alzheimer, gliose réactionnelle et des inflammations chez les groupes Alzheimer traités par l'extrait de Bioglucumin à des doses différentes (200mg/kg) et (250mg/kg), la même observation pour le groupe témoin traité (250 mg/kg). Par contre chez les groupes témoin et témoin traité par l'extrait de Bioglucumin à une dose de (200mg/kg) on a remarqué qu'il avait un parenchyme cérébrale normale. Par ailleurs (**Zerrouki et al, 2017**) qui ont travaillé sur *Hypericum (H.Thymifolium* et

Résultat et Discussion

H.perforatum) ont trouvé une diminution de la densité cellulaire un œdème et une vacuolisation chez le modèle Alzheimer ;et chez les souris model Alzheimer traitées à une dose de 200mg/kg une diminution de l'œdème et une vacuolisation.

Concernant le foie on a vu que chez les groupes témoin et témoin traité (250mg/kg) ont un foie de morphologie normale, une nécrose hépatocytaire chez les groupes Alzheimer, témoin traité (200mg/kg), par contre chez les groupes : Alzheimer traité par l'extrait de Bioglucumin à des doses différentes (200mg/kg) et (250mg/kg) ont une stéatose hépatique et une ballonnisation du cytoplasme des hépatocytaire témoignant d'une souffrance hypatocytaire successivement. Par ailleurs les résultats de l'étude histologiques de (**Mahitha.B et al, 2011**) qui ont travaillé sur l'aluminium, ont marqué des changements pathologiques et des légers Changements dégénératifs dans les hépatocytes, plus des changements nucléaires en plus vacuolation.

Au niveau des reins, on a observé chez le groupe Alzheimer qu'il y a une hémorragie, une diminution de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire intensitiel chez le groupe Alzheimer traité (200mg/kg) par contre chez le groupe Alzheimer traité par l'extrait de Bioglucumin à une dose de (250mg/kg) l'inflammation n'a pas été diminué, et pour les groupes : témoin traité (200mg/kg) et (250mg/kg) y avait un infiltrat inflammatoire intense multifocal. Par ailleurs les résultats études histologiques de (**Mahitha.B et al, 2011**) qui ont travaillé sur l'aluminium ont montré une lumière réduite de la Tubules proximaux. Ces changements étaient plus importants Intensifié en animaux à doses multiples en plus Atrophie des glomérules.

Conclusion

Conclusion

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus commune de démence du sujet âgé de prévalence en croissance continue sans traitement curatif efficace à ce jour.

Elle se caractérise par une atrophie corticale progressive due à une dégénérescence des neurones corticaux (et d'autre territoire), débutant généralement par des troubles mnésiques, elle aboutit en quelques années à des troubles cognitifs avec installation d'une démence d'évolution mortelle.

Une multitude de facteurs a été étudiés notamment dans les études épidémiologiques, pour tenter d'expliquer l'apparition de la maladie d'Alzheimer, parmi ces facteurs on cite le facteur de l'environnement tel qu'Aluminium ...

Dans notre étude expérimentale nous avons tenté et démontré l'effet protectif de l'extrait de Bioglucumin qui se compose de deux plantes médicinales *Hericium erinacium* et *Curcumine* contre la maladie d'Alzheimer chez des souris (souche NMRI), durant 90 jours d'expérimentation.

Les troubles neurologiques observés chez les souris Alzheimer se traduisent par une perturbation du comportement et de mémoire et plus précisément sur l'activité locomotrice, le stress (test de compartiment noir et blanc), l'anxiété (test de croix), l'activité antidépressive (test de la nage forcée), labyrinthe à 8 bras et mémoire spatiale de référence et de travail (piscine de Morris), comparativement aux souris témoins et Alzheimer traités, ces déficits de mémoire peuvent se traduire par une accumulation de l'aluminium au niveau du cerveau.

Le traitement actuel n'allant pas au-delà de l'inhibition de l'acétylcholinestérase, alors que la phytothérapie présente dans ce travail par Bioglucumin peut résoudre le stress oxydatif et réduit donc les dommages tissulaires, ceci était marqué chez l'Alzheimer traitée ou on a constaté qu'il y avait une amélioration remarquable presque sur tous les plans, des résultats similaires à ceux des sujets témoins ont été observés durant les tests du comportement à savoir (l'activité locomotrice, test d'anxiété, test de choix, test de nage forcée), de mémoire (test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée, distinction de position, ainsi la capacité de mémorisation

Conclusion

est améliorée durant l'épreuve de la piscine de Morris) et même de quelques paramètres biochimiques.

Comme perspective, on peut conclure que malgré ces études réalisés, la confirmation reste toujours lointaine ... on compte dans l'avenir de développer les techniques *in-vitro* et *in-vivo* en essayant de résoudre les problèmes des maladies neurodégénératives en particulier la maladie d'Alzheimer.

*Références
bibliographiques*

Références Bibliographiques

-A-

- **Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC (2003)** « Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies ». *Anticancer Res*, 23, 363–398.
- **Ahmed, T.; Enam, S.A.; Gilani, A.H (2010)**. Curcuminoids enhance memory in an amyloid-infused rat model of Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 169, 1296–1306.
- **Allsop, D., Landon, M., et Kidd, M (1983)**. The isolation and amino acid composition of senile plaque core amyloid. *Brain Res* 259, 348–352.
- **Allsop, D., Landon, M., Kidd, M., Lowe, J. S., (1986)**. REYNOLDS G. P., AND GARDNER, A. Monoclonal antibodies raised against a subsequence of senile plaque core protein react with plaque cores, plaque periphery and cerebrovascular amyloid in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 68, 252–256.
- **Anil K., Jyotsna D., Anup S ., (2011)** - A REVIEW ON SPICE OF LIFE CURCUMA LONGA (TURMERIC). *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. Volume: 2. ISSN 0976-4550:372.
- **Araujo CC, Leon LL. (2001)**. Biological activities of Curcuma longa L. *Mem Inst Oswaldo Cruz*;96:723-28.
- **Arcand M., Hebert R. , (2007)** *Precis pratique de geriatrie*. Paris : editions Maloine, Edisem 3eme edition: 1304 pages.

-B-

- **Baba-Aissa F,(2000)** *Encyclopédie des plantes utiles, flore d'Algerie et du maghreb, substances végétales d'Afrique, d'Orient et d'Occident*. EDAS Algerie.
- **Bakchine S., Habert M-O. ,(2007)** - Classification des démences : aspects nosologique- *Médecine Nucléaire*; 31 (6): 278-293.

- **Bertram L, Tanzi RE. (2005).** The genetics of Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 107:79-100.
- **Birks J. (2006).** Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease - The Cockrane Library;
- **Boullard B., (2001)-** Dictionnaire des plantes médicinales du monde: Estem : 174. *Chem Res toxicol* 16:1642-51.
- Braak H., Braak E. - Neuropathological staging of Alzheimer-related changes – *Acta Neuropathologica*, 1991; 82: 839-859.
- **Braillon G. (2002)-** Le système nerveux central - Editions Pradel,.
- **Bremness L.,(1998)** Les plantes aromatiques et médicinales .Bordas Editions.
- **Brinton RD.(2004)-** Impact of estrogen therapy on Alzheimer's disease: a fork in the road- *CNS Drugs*; 18: 405-22.

-C-

- **CNRS - consulté le 05/09/2012.** L'organisme animal : Système nerveux - http://www.cnrs.fr/cnrsimages/sciencesdelavieaulycee/org_animal/neuro.htm -
- **Colciaghi F.,Borronii B., Zimmerman M., Bellone C.,Longhi A.,Padovani A.,Cattabeni F.,Christen Y.,Diluca M., (2004)** « Amyloid precursor protein metabolism is regulated toward alpha-secretase pathway by gingo biloba extracts ». *Neurobiol.Dis.*, 16(2) 454-460. Center of Excellence on Neurodegenerative diseases and Departement of pharmacological sciences, University of Milan,Milan, Italy.
- **Costall ,B., Kelly ,M.E.,Naylor R.J., (1989)** the effects of ondansetron in rats and mice treated subchronically with diazepam. *pharmacol.biochem.*(32).777-785.
- **Craft, S. & Watson, G. S. (2004).** Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurology*, 3, 169-178.
- **Cras P., Smith M.A., Richey P.L., Siedlak S.L., Mulvihill P., Perry G. ;(1995)–** Extracellular neurofibrillary tangles reflect neuronal loss and provide further evidence of extensive protein cross-linking in Alzheimer's disease – *Acta Neuropathologica*; 89 (4): 291-5.

- **Croisile B.,(2010)** - La maladie d'Alzheimer – Identifier Comprendre Accompagner - Editions Larousse

-D-

- **Darvesh, A.S.; Carroll, R.T.; Bishayee, A.; Novotny, N.A.; Geldenhuys, W.J.; Van der Schyf, C.J.(2012).** Curcumin and neurodegenerative diseases: A perspective. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 21, 1123–1140.
- **David R.Lide,(2009).**CRC Handbook of chemistry and physics,CRC Press Inc ?,90° éd.,relié,2804 p.
- **Delacourte A. (2007)** - Revue Maladie d'Alzheimer : Physiopathologie, Médecine thérapeutique, 1997 ; 3 (5) : 369-76.De Wouters N. - Ateliers d'art-thérapie: une nouvelle approche pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et troubles apparentés - Oplinter Kluwer,.
- **Delacourte, A. (1998).** Les diagnostics de la maladie d'Alzheimer. *Annales de Biologie Clinique*, 56, 133-42.
- **Delacourte, A., Flament, S., Dibe, E. M., Hublau, P., Sablonnière, B., Hemon, B., Sherrer, V. &Defossez, A. (1990).** Pathological proteins Tau 64 and 69 are specifically expressed in the somatodendritic domain of the degenerating cortical neurons during Alzheimer's disease. Demonstration with a panel of antibodies against Tau proteins. *Acta Neuropathologica*, 80, 111-117.
- **Delaveau P., (1987)-** Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments : Albin Michel : 130-136.
- **Dickson T.C., Saunders H.L., Vickers J.C. ; (1997)** – Relationship between apolipoprotéine E and the amyloid deposits and dystrophic neurites of Alzheimer's disease – *Neuropathology and Applied Neurobiology*; 23 (6): 483-91.
- **DIVRY, P. (1927),** Etude histochimique des plaques séniles. *J. Neurol. Psychiatry* 27643–657.
- **Djebli N .,Zerrouki KH.,(2012)** « la neurotoxicité de l'aluminium, interaction maladi d'Alzheimer – contribution à un traitement par le curcumin (etude

expérimentale chez la souris), étude neurologique ,hématologique, toxicologique. »

- **Douichene Salima, Noureddine 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).
- **DOHARE P.,GARG U.(2008), ET AL.** Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: in rat embolic stroke model. *BMC Complement Altern Med.*; 8:55
- **Domingo J.L. ,(1987)., lobet ,gomez,M,Tomas I.M et corbellaJ .**Nutritional and toxicological effects of short-term ingestion of aluminium by the rat. *Res. Commun.chem.pathol.pharmacol. ;56(3) :409-419.*
- **Drouet Justine (2002).** « Approche médicaux sociale de la maladies d'Alzheimer en seine-Maritime, U.F.R de médecine et de pharmacie de Rouen,2014 ;(9).
- **Duyckaerts C., Pasquier F. 2008.-** Démences : Traité de neurologie - Wolters Kluwer,
- **Duyckaerts, C., (2002),Colle, M. A., Delatour, B. & Hauw, J.-J.** Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer. In C. Duyckaerts & F. Pasquier (Eds.), *Démences* (pp. 127-144). Paris : Doin.
- **Djebli Noureddine, Khayra Zerrouki.,J (2013)** *Pharm Phytother*, 1:3, 15 – 18 *Journal of Pharmacy and Phytotherapeutics Sideritis breavibracteata improve memory and learn-ing: An experimental study in mice.Laboratory of Pharmacognosy and Api-Phytotherapy.*

-E-

- **Eisenhut R, Fritz D, Tiefel P, (1995),**Investigations on nutritionally valuable constituents (mineral substances, amino acids, aromatic substances) of *Heridium erinaceus* (Bull.: Fr.) Pers. *Eur J Horti Sci.*;60(5):212–21

- **Ergis AM., Eusop-Roussel E. (2008)**- Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer - Revue Neurologique, ; 164(3):96-101.
- **Etminan M., Gill S., Samii A.(2003)**- The role of lipid-lowering drugs in cognitive function: a meta-analysis of observational studies – Pharmacotherapy,; 23: 726-30.
- **Eustache F.(2006)**- Maladie d'Alzheimer et démences La maladie d'Alzheimer et la mémoire humaine - Revue Neurologique, ; 162(10) : 929 – 939.
- **Eustache F., Lambert J., Viader F.(1997)**.-Rééducations neuropsychologiques: Historique, développements actuels et évaluation - De Boeck Supérieur,
- **Évolution de la maladie d'Alzheimer –(2016)** « Survol », « Stade léger », « Stade modéré », « Stade avancé » et « Fin de vie ». Série de cinq feuillets d'information, Société Alzheimer du Canada,.

-F-

- **Fagherazzi H. , (2012)** - Projet ETNA3 : évaluer trois thérapeutiques non médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer - Chronisanté.
- **Farnsworth N.R, Akerele O, Bingel A,S, Soejarto D.D et Guo Z, (1986)**. Places des plantes médicinales dans la thérapeutique.Bulletin de l'organisation mondiale de la santé.,64(2) :159-164.
- **Faure S. 2008** - Médicaments de l'Alzheimer - Actualités Pharmaceutiques, ; 47(474):43-46.
- **Feldman HH., Doody RS., Kivipelto M. et al. (2010)**- Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe – Neurology,; 74(12):956-64.
- **Ferreri F., Agbokou C., Gauthier S, (2007)**. - Effets cardio-vasculaires des inhibiteurs de la cholinestérase dans la maladie d'Alzheimer - Revue Neurologique; 163 (10):968–974.

- **Fora CG, Lauer KF, Stefan C, Banu C. (2009)** *Hericium erinaceus* and *Sacroscypha coccinea* in deciduous forest ecosystem. *Journal of Horticulture, Forestry and Biotechnology.*;13:67–68.
- **Fratiglioni, L., Launer, L. J., Andersen K., Breteler, M. M., Copeland J. R., Dartigues, J. F., Lobo, A., Martinez-Lage, J., Soininen, H. & Hofman, A. (2000).** Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54, S10-5.
- **Frautschy, S.A.; Hu, W.; Kim, P.; Miller, S.A.; Chu, T.; Harris-White, M.E.; Cole, G.M. (2001)** Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of Abeta-induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol. Aging*, 22, 993–1005.

-G-

- **Gallarda T., Lôo H. (2004)-** Mémantine (Ebixa®) : une nouvelle stratégie thérapeutique dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer - *L'Encéphale* –; 30(1) : 69-79.
- **Geldmacher DS, Whitehouse PJ. (1997).** Differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*; 48 (suppl 5).
- **Gomez-Isla T., Hollister R., West H., Mui S., Growdon J.H., Petersen R.C., Parisi J.E., Hyman B.T. ; (1997) –** Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease – *Annals of Neurology*; 41 (1): 17-24.
- **Gomez-Sanchez, R.; Gonzalez-Polo, R.A.; Fuentes, J.M. (2010).** Curcumin exposure induces expression of the Parkinson's disease-associated leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) in rat mesencephalic cells. *Neurosci. Lett.*, 468, 120–124.
- **Gong Q.H., WU Q., Huang X.N., SUN A.S., SHI J.S., (2005 May)** « Protective effects of Ginkgo biloba leaf extract on aluminum-induced brain dysfunction in rats ». *Life Sci.* 27,77(2),140-148. Epub 2005 Feb 25. Departement of pharmacology, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou, 563003, P.R. of China.

- **Grignon Y., Duyckaerts C., Bennefib M. Hauw J.J. ; (1998) –**
Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset
Alzheimer's disease – Acta Neuropathologica; 95 (4): 395-406.
- **Grillon H. (2011)-** Maladie d'Alzheimer : la stimulation sensorielle comme
thérapie - Principes de santé -Thérapies,.
- **Guénard H. (2001)-** Physiologie humaine - Wolters Kluwer France,
- **Gumińska B, Wojewoda W,1985..** Grzyby i ich oznaczanie. Warszawa:
PWRiL;

-H-

- **Haan, M. N. (2005).** La prévention primaire de la démence en population :
recherche de facteurs de risque modifiables, 141-145.
- **Hans W.K.,(2007).** 1000 plantes aromatiques et médicinales. Terre édition.p6-
7.
- **HAS , 2011.-** Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise
en charge
- **HAS ,2011.-** Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise
en charge,
- **Hebert S. 2003.-** Analyse structurale et fonctionnelle de la préséniline I
humaine : implications dans la maladie d'Alzheimer - Thèse de Sciences,
Université de Laval,
- **Hickey, M.A.; Zhu, C.; Medvedeva, V.; Lerner, R.P.; Patassini, S.;
Franich, N.R.; Maiti, P.; Frautschy, S.A.; Zeitlin, S.; Levine, M.S. (2012);**
et al. Improvement of neuropathology and transcriptional deficits in CAG 140
knock-in mice supports a beneficial effect of dietary curcumin in Huntington's
disease. Mol. Neurodegener., 7. [CrossRef] [PubMed]
- **Holcomb L.A.,Dhanasekaran M., Hitt AR., Youngk.A.,Riggs M., Manyam
B.V., 2006** « Bacopa monniera extract reduces amyloid levels in PSAPP
mice. » J.Alzheimer dis. Aug.,9(3) :243-251.De^partement of psychiatry and

behavioral science, Texas A&M, University System HSC college of medicine, Temple, TX 76508, USA.

- **Holtzman D., Morris J., Goate A. (2011);-** Alzheimer's Disease: The Challenge of the Second Century - *Science Translational Medicine*, 3(77): 77.

-I-

- **In t' Veld B., Ruitenber A., et al. (2001)-** Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and the Risk of Alzheimer's Disease - *New England Journal of Medicine*, ; 345 : 1515-1521.
- **Inserm (2007)-** Maladie d'Alzheimer : Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux, Les éditions Inserm,.

-J-

- **Jack CR., Knopman DS., Jagust WJ., et al. (2010) -** Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade - *Lancet Neurologie*,;9(1):119–28.
- **James, B. D. & Schneider, J. A. (2010).** Increasing incidence of dementia in the oldest old: evidence and implication. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2, 9.
- **JANSEN P.C.M., GRUBBEN G.J.H., CARDON D. (2005).** Ressources végétales de l'Afrique tropicale 3. Colorants et tanins. Wageningen , Pays-Bas : PROTA, -238p.
- **Jiang S, Wang S, Sun Y, Zhang Q. (2014).** Medicinal properties of *Hericium erinaceus* and its potential to formulate novel mushroom-based pharmaceuticals. *Appl Microbiol Biotechnol*,;98:7661–7670. <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-014-5955-5>

- **Jiang, H.; Tian, X.; Guo, Y.; Duan, W.; Bu, H.; Li, C. (2011).**Activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 cytoprotective signaling by curcumin protect primary spinal cord astrocytes against oxidative toxicity.*Biol. Pharm. Bull.*, 34, 1194–1197.
- **Junrong Zhang , Shengshu An , Wenji Hu , Meiyu Teng , Xue Wang , Yidi Qu , Yang Liu ,Ye Yuan and Di Wang,(1994).**The Neuroprotective Properties of *Hericium erinaceus* in Glutamate-Damaged Differentiated PC12 Cells and an Alzheimer’s Disease Mouse Model.
- **Jyoti A, Sethu P ,Sharma D,(2007 Apr).** « Bacopa monniera prevents from aluminium neurotoxicity in the cerebral cortex of rat brain » *J.Ethnopharmacol.*20,111(1) :56-62.EPUB 2006 Nov 11.Neurobiology laboratory,school of Life sciences jawaharlal nehru university, new delhi 10067, India.
- **Jyoti A., Sharma D.,(2006 jul).** « Neuroprotective role of Bacopa monniera extract against aluminium-induced oxidative stress in the hippocampus of rat brain » *Neurotoxicology* ;27(4) :451-457.Epub 2006 Feb 24. Neurobiology Laboratory School of life sciences jawharlal nehru university,New Delhi 110067 India.

-K-

- **Kakkar, V.; Kaur, I.P. (2011)** Evaluating potential of curcumin loaded solid lipid nanoparticles in aluminium induced behavioural, biochemical and histopathological alterations in mice brain. *Food Chem. Toxicol*, 49, 2906–2913.
- **Karlstetter, M.; Lippe, E.; Walczak, Y.; Moehle, C.; Aslanidis, A.; Mirza, M.; Langmann, T. (2011).**Curcumin is a potent modulator of microglial gene expression and migration. *J. Neuroinflamm.*, 8. [CrossRef] [PubMed]
- **Kenmoku H, Kato N, Shimada M, Omoto M, Mori A, Mitsuhashi W, et al. (2001)**Isolation of -cyatha-3,12-diene, a common biosynthetic intermediate of cyathane diterpenoids, from an erinacine producing basidomycte, *Hericium*

erinaceum, and its formation in a cell-free system. *Tetrahedron Lett.*;42:7439–7442. [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01550-](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01550-)

- **Keong CY, Badrul A, Ing YS, Zakiah I. (2007).**Quantification and identification of polysaccharide contents in *Hericium erinaceus*. *Nutrition and Food Science.*;37(4):260–271. [http:// dx.doi.org/10.1108/00346650710774631](http://dx.doi.org/10.1108/00346650710774631)
- **Khlistunova I, Biernat J, Wang Y., et al. (2006);-** Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs - *Journal of Biological Chemistry*, 281:1205-14.
- **KIDD, M. (1963),** Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature* 192–193.
- **Kim Elmslie, 1er mars 2012.**directrice générale, Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques, Direction générale de la promotion de la santé et de la prévention des maladies chroniques, ASPC, Témoignages,
- **Kim YS, Jeon JH, Im J, Kang SS, Choi MN, Ju HR, et al. (2010)**Induction of intercellular adhesion molecule-1 by water-soluble components of *Hericium erinaceum* in human monocytes. *J Ethnopharmacol.* 2011;133:874–880. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep..11.027>
- **Kuller LH. 2007-** Statins and dementia, *Current Atherosclerosis Reports.*; 9:154-161.

-L-

- **Labis E., Zakardjian F. (2003).**- Memantine Une nouvelle option thérapeutique pour combattre la maladie d'Alzheimer.
- **Lacombe M. (2007)-** Lacombe: précis d'anatomie et de physiologie humaine, Volume 1 - Wolters Kluwer,.
- **Launer, L. J., Andersen, K., Dewey, M. E., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L. A., Brayne, C., Copeland, J. R., Dartigues, J. F., Kragh-Sorensen, P., Lobo, A., Martinez-Lage, J. M., Stijnen, T. & Hofman, A.**

(1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*, 52, 78-84.

- **Laure Saint-Aubert (2012)** ,Etude multimodale de la maladie d'Alzheimer : forme sporadique prodromale, formes génétiques, et altération du traitement visuel ;(9)
- **Lavoie, S.; Chen, Y.; Dalton, T.P.; Gysin, R.; Cuenod, M.; Steullet, P.; Do, K.Q. (2009)**Curcumin, quercetin, and tBHQ modulate glutathione levels in astrocytes and neurons: Importance of the glutamate cysteine ligase modifier subunit. *J. Neurochem.*, 108, 1410–1422.
- **Luo Y.,Nie J.,GnogoQ.H.,Lu Y.F.,WU Q.,Shi J.S., (2007).**, « protective effects of icariin against learning and memory deficits induced by aluminium in rats. *clin.Exp.pharmacol.physiol.*34(8) :792-795.Département de pharmacologie ,zunyi medical college,Zunyi,Guizhou.China.

-M-

- **Masaliah E., terry R.D., De Teresa R.M., Hansen L.A. ; (1989)** – Immunohistochemical quantification of the synapse-related protein synaptophysin in Alzheimer disease – *Neuroscience Letters*; 103 (2): 234-9.
- **Mattson M.P., Keller J.N., Begley J.G. ;(1998)** – Evidence for synaptic apoptosis – *Experimental Neurology*; 153 (1): 35-48.
- **Maurer K., Volk S., Gerbaldo H.(1997).** - Des archives retrouvées par hasard révèlent les symptômes de la malade Auguste d. première patiente du docteur Alzheimer- *La recherche*, 1997 ; 303:58-60,.
- **Mc Caddon A., Kelly CL.(1994).** - Familial Alzheimer's disease and vitamin B12 deficiency - *Age Ageing*,;23 : 334-7.
- **Medline Plus, National Institutes of Health, Neurological Diseases,2014.**<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/neurologicdiseases.html>.
- **Miyazawa M, Matsuda N, Tamura N, Ishikawa R. (2008)**Characteristic flavour of volatile oil from dried fruiting bodies of *Hericium erinaceus* (Bull.: Fr.) Pers. *Journal of Essential Oil Research.*;20:420–423.

- **Moore K., Dalley A., Dhem A., et al. (2006).**- Anatomie médicale: Aspects fondamentaux et applications cliniques - De Boeck Supérieur,
- **Mori H, Aizawa K, Inakuma T, Ichii A, Yamauchi R, Kato K.(1998)**Structural analysis of the β -D-glucan from the fruit-body of *Hericium erinaceum*. *Journal of Applied Glycoscience.*;45(4):361–365.

-N-

- **Noh HJ, Yang HH, Kim GS, Lee SE, Lee DY, Choi JH, et al. (2015)** Chemical constituents of *Hericium erinaceum* associated with the inhibitory activity against cellular senescence in human umbilical vascular endothelial cells. *J Enzyme Inhib.Med.Chem.*;30(6):934– 940.
<http://dx.doi.org/10.3109/14756366.2014.995181>
- **Nourhashémi F.(2006)**- Actualités et perspectives thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer - *La Revue de Médecine Interne.*; 27(8):585-587.
- **Nourhashémi F., Ousset PJ., Guyonnet S., et al. (2000)**- Maladie d'Alzheimer : De la pathogénie vers des mesures préventives - *La Revue de Médecine Interne.* ; 21(6):524-532.

-O-

- **Ollat H,2008.** - La maladie d'Alzheimer et son diagnostic prédéméntiel - *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* ; 35 :33-42.
- **Ono, K.; Hasegawa, K.; Naiki, H.; Yamada, M. (2004),** Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J. Neurosci. Res*75, 742–750
- **Organisation mondiale de la Santé, 2007**Neurological Disorders: Public Health Challenges,http://www.who.int/mental_health/neurology/neurological_disorders_report_web.pdf, p. 29.
- **Ortiz-Ortiz, M.A.; Moran, J.M.; Ruiz-Mesa, L.M.; Niso-Santano, M.; Bravo-SanPedro, J.M.; Pan, R.; Qiu, S.; Lu, D.X.; Dong, J. (2008),**

Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice. *Chin. Med.* J121, 832–839.

-P-

- **Patry-Morel, C. (2006).** Maladie d'Alzheimer et troubles apparentés : rééducation, théorie et pratique. Marseille : Solal.
- **Pellow S., File SE.,(1986).**Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus maze : a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol.biochemie.behav.*524-525.
- **PENSO G.(1986).** Les plantes médicinales dans l'art et l'histoire. Paris : Roger Da Costa ed.,
- **Perkin D.(2002)-** Neurologie: Manuel et atlas - De Boeck Supérieur.,
- **Perry M C., (2008) -** Evaluation de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le traitement des tumeurs cérébrales. Thèse doctorat université Montréal.
- **PERRY M.-C (2008).** Evaluation de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le traitement des tumeurs cérébrales. Mémoire : Chimie : Montréal :
- **Persolt R.D.,Jalve,M (1977).**poison M a new model rensitivve to anti depressant treatment.nature pharmacodynamy.
- **Petesen R.C., Smith G.E., Warning S.C.,Ivnik R.J., Tangalos E.G.,&Kokmen E.(1999).**Mild cognitive impairment :clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* ,56,303-308.
- **Piau A., Nourhashemi F., Vellas B. , (2009) -** Iatrogénie et maladie d'Alzheimer - *La Revue de Médecine Interne*; 30(4):302-306.
- **Poirier J. consulté le 05/09/2012.. -** Le système nerveux - www.arsep.org -

-Q-

- **Qian FG, Xu GY, Du SJ, Li MH. (1990)**Isolation and identification of two new pyrone compounds from the culture of *Hericium erinaceus*. *Yao Xue Xue Bao.*;25(7):522–525.

-R-

- **Reisberg, B., S.H. Ferris, M. J. de Leon et T. Crook. (1982).** « *Global Deterioration Scale (GD)* », American Journal of Psychiatry, vol 139, p.1136-1139.
- **Robert JP (2008).** - Dictionnaire pratique de didactique du FLE - OPHRYS,
- **Rohn T.T., Head E., Su J.H., Anderson A.J., Bahr B.A., Cotman C.W., Cribbs D.H. ; (2001)** – Correlation between caspase activation and neurofibrillary tangle formation in Alzheimer’s disease – American Journal of Pathology; 158 (1): 189-98.
- **Russo A., I zzo A.A., Borrelli F,(2005 Apr).** « Bacopa monniera, a reputed nootropic plant : an overview ». phytomedicine, 12(4) :305-317 Departement of Biological Chemistry,Medical Chemistry and molecular Biology, University of catania,Italy.
- **Russo A., Izzo A.A., Borrelli F., Renis M.,Vanella A., (2003 sep) .** « Free radical scavenging capacity and protective effect of Bacopa minniera L.on DNA damage ». phytother .Res, 17(8) :870-875. Departement of biochemistry,Medical chemistry and molecular biology, University of catania,V. le A. Doria 6, 95125,catania, Italy.

-S-

- **Salima Douichene,Noureddine Djebli, Moussa Ahmed and Kheira Zerrouki .(2012).**,Neuroprotective Effect of Curcumin with a Fixator of Absorption against both Aluminium Neurotoxicity and Alzheimer’s Disease (Experimental Studies in Mice.
- **Sano M., Bell KL., Galasko D., et al. (2011)-** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease – Neurology,; 77(6):556-63.
- **Scarmeas, N., Albert, S. M., Manly, J. J. & Stern, Y. (2006).** Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 77, 308- 316.

- **Schenk D., Barbour R., Dunn W., et al. (1999)**- Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-diseaselike pathology in the PDAPP mouse – Nature,; 400:173-177.
- **Selmès J., Derouesné C. (2004)**- La maladie d'Alzheimer au jour le jour - John Libbey Eurotext,.
- **Sévenet T, Toetora C.,(1994)** plantes, molécules et médicaments.Nathan,CNRS Editins paris.
- **Shang HM, Song H, Wang LN, Wu B, Ding GD, Jiang YY, et al,(2014).** Effects of dietary polysaccharides from the submerged fermentation concentrate of *Hericium caput-medusae* (Bull.: Fr.) Pers. on performance, gut microflora, and cholesterol metabolism in broiler chickens. Livest Sci.;167:276–285. <http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2014.07.004>.
- **Sharma, R.A., A.J. Gescher, et W.P. (septembre 2005):** Steward. « Curcumin: The story so far ». European Journal of Cancer 41, no 13 1955-1968.
- **Sheikh N.,Ahmad A.,Siripurapu K.B., Kuchibhotlav.K.,Singh S., palit G., (2007)** « Effect of *Bacopa manniera* on stress induced changes in plasmacorticosterone and brain monoamines in rats. » .Ethnopharmacol.,111(3) :671-676.EPUB2007 Jan 30.Division of pharmacology, central Drug research institute, Luncknow 226001, Uttar pradesh,India.
- **Sherwood L. 2006.-** Physiologie humaine - Edition de Boeck.
- **SIMCHOWICZ, T. (1911),** Histologische Studien uber der senile Demenz. Nissl-Alzheimer Histologische histopathologische. Arbeiten 267–444.
- **Siwulski M, Zawirska-Wojtasiak R.(2007)**Comparison of chemical composition and content of volatile compounds of carpophores of *Hericium erinaceus* (Bull.: Fr.) Pers. cultivated on different types of sawdust. Herba Polonica.;53(3):218–223.
- **Slegtenhorst M., Lewis J., Hutton M. (2000)**- The molecular genetics of the tauopathies – Experimental Gerontology,; 35(4): 461-471.

- **Spillantini MG., Goedert M.** Tau protein pathology in neurodegenerative diseases - Trends
- **Spinney L. 2004;-** Update on Elan vaccine for Alzheimer's disease - The Lancet Neurology, 3(1):5.
- **Stadelmann C., Deckwerth T.L., Srinivasan A., Bancher C., Bruck W., Jellinger K., Lassmann H., (1999)** – Activation of caspase 3 in single neurons and autophagic granules of granulovascular degeneration in Alzheimer's disease. Evidence for apoptotic cell death – American Journal of Pathology; 155 (5): 1459-66.
- **Stamets P.1993..** Growing gourmet and medicinal mushrooms. Berkeley, CA: Ten Speed Press;
- **Stora D. 2008.** Pharmacie et surveillance infirmière - Wolters Kluwer France,
- **Strang C., (2007).** Larousse medical.Ed Larousse.

-T-

- **Tchantchou F., Xu Y., Wu Y., Chriten Y., Luo Y., 2007 Aug** « Egb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer disease ». FASEB J.,, 21 (10) :2400-2408.Epub 2007 Mar13.Department of pharmaceutical sciences. School of Pharmacy, University of Maryland,Baltimore,MD 21201, USA.
- **Tohgi H., Abe T., Hashiguchi K., et al. 1994-** Remarkable reduction in acetylcholine concentration in the cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer type dementia - Neuroscience Letters,

-V-

- **Viji V., Helen A.,2008.** « inhibition of lipoxygenases and cyclooxygenase-2 enzymes by extracts isolated from bacopa moniera (L).Wettst.»J.Ethnopharmacol 23,118(2) :305-311.

-W-

- **Wan R.Q.,K.Pang and D.S Olton,(1997).** Nonhippocampal muscrinic receptors are required behav.,58 :361-367.
- **Wang, J.; Zhang, Y.J.; Du, S. 2012,**The protective effect of curcumin on Abeta induced aberrant cell cycle reentry on primary cultured rat cortical neurons. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 16, 445–454.
- **Wheeler M.A., Stuss D.T., Tulving E. 1997-** Toward a theory of episodic memory: The frontal lobes and autooetic consciousness - Psychological Bulletin,; 121:331-354.
- **Wojewoda W. 2003.**Checklist of Polish larger Basidiomycetes. Kraków: W. Szafer Institute of Botany, Polish Academy of Sciences;
- **Wu DT, Li WZ, Chen J, Zhong QX, Ju YJ, Zhao J, et al.(2015).** An evaluation system for characterization of polysaccharides from the fruiting body of *Herichium erinaceus* and identification of its commercial product. Carbohydr Polym. 2015;124:201–207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol..02.028>.

-Y-

- **Yang D.S.,Kumar A., Stavrides P., Peterhoff C.M.,Pawlik M,Levy E.,Cataldo A.M., and Nixon.R.A.2008.**Neutronal apoptosis and autophagy cross talk in aging PS/APP mice, a model of Alzheimer’s disease. Am J Pathol.173 :665-681.doi :10.2353/ajpath.2008.071176.
- **Yang Y, Zhou CY, Zhang JS, Tang QJ. 2006;**Comparison of chemical component and biological activity of *Herichium erinaceus* fruit body and mycelial extracts. Junwu Yanjiu. 4(3):15–19.
- **Ye, J.; Zhang, Y. 2012,** Curcumin protects against intracellular amyloid toxicity in rat primary neurons. Int. J. Clin. Exp. Med. 5, 44–49.

-Z-

- **Zavialoff N., Brenot P. 1989-** La mémoire: Mémoire et cerveau - Editions L'Harmattan,.

- **Zerrouki Kh ; Djebli N, Esra Eroglu Ozkan, Nurten O, Ozhan Gul, Afife Mat., (2016)** « HYPERICUM PERFORATUM IMPROVE MEMORY AND LEARNING IN ALZHEIMER'S MODEL: (EXPERIMENTAL STUDY IN MICE) ». International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences ISSN- 0975-1491 Vol 8, Issue 8,
- **Zhang Y., Xue Z., 1991 ;** « Studies on the chemical constituents of *Dipsacus asper wall* » Article in Chinese yao xue xue bao 26(9) :676-681.China Japan freindship institue of clinical medical sciences, Beijing.
- **Zhang Z.J., Qian Y.H.,Yang G.D., 2003 Sep.26 ;** « The herbal medicine *dipsacus asper wall* extract reduces the cognitive decits and over expression of beta-amyloid protein induced by aluminium exposure. » Life Sci. 73(19) :2443-2454.Department of Human Anatomy, college of medicine,Xi'am Jiaotong University xi'an, 710061.Shaanxi,People's republic of China.

- **Anonyme., 2010** « <http://www.docteurclic.com/maladie/signes-de-la-maladie-d-alzheimer.aspx> »
- **Anonyme.,2009**« <http://alzheimer2.canalblog.com/archives/2009/01/22/12184320.html> »
- **Anonyme.,2016**«http://news.emory.edu/stories/2016/12/ad_proteomics_cell_systems/ »
- **Anonyme.,2017** « https://fr.wikipedia.org/wiki/Bacopa_monnieri »
- **Anonyme.,2014** « <http://www.plusminceplusjeune.org/le-ginkgo-biloba-arbre-de-longevite/> »
- **Anonyme.,2014** « <http://aquarianbath.blogspot.com/2014/05/teasel-root-fresh-or-dry-preparations.html> »
- **Anonyme.,2010** « <http://www.planetayurveda.com/library/pomegranate-punica-granatum> »
- **Anonyme.,2005** « <http://www.guide-phytosante.org/aphrodisiaques/gingembre/> »
- **Anonyme.,2003** « <http://www.photomazza.com/?Salvia-officinalis&lang=fr> »
- **Anonyme.,2008** « <http://www.henriettes-herb.com/galleries/photos/c/ca/camellia-sinensis-5.html> »

Annexes

Annexes

Figure 01 : Composition de l'aliment.

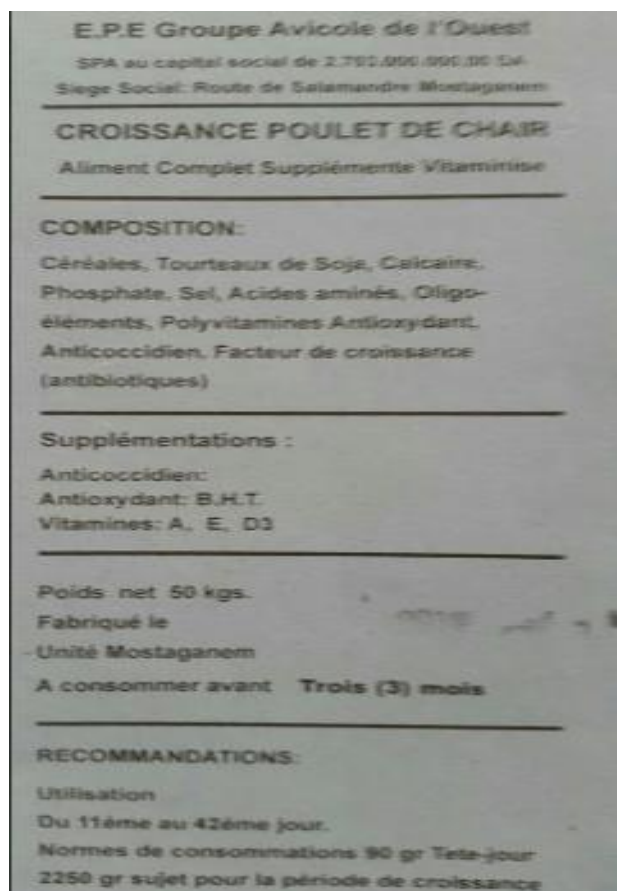


Tableau 01 : l'évolution pondérale chez les souris témoin, Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) pendant 90 jours d'expérimentation.

	Témoin	Alzheimer	Alzheimer T200	Alzheimer T 250	Témoin T200	Témoin T250
Poids (g)	32,04±3.28	34,62±3,17	33,8±3,27	33,02±2,57	36,88±4,15	37,81±3,56

Tableau 02 : analyse de variable (test de student) de tableau 01.

	Témoin /Alzheimer	Témoin / Témoin T200	Témoin / Témoin T250
p-value (bilatérale)	0.044 < 0.05	0.002 < 0.01	0.000 < 0.05

Annexes

Tableau 03 : l'évolution de la solution consommée chez les souris témoin, Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) pendant 90 jours d'expérimentation.

	Témoin	Alzheimer	Alzheimer T200	Alzheimer T 250	Témoin T200	Témoin T250
Solution consommé (ml)	147,71±37,14	156,57±35,71	156,14±34,41	164±32,57	179,14±40,33	186,35±42,28

Tableau 04 : analyse de variable (test de student) de tableau 03.

	Témoin / Témoin T200	Témoin / Témoin T250
p-value (bilatérale)	0.042 < 0.05	0.016 < 0.05

Tableau 05 : test de locomotrice chez les souris chez les souris Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) par rapport aux souris témoin durant 4 phases 5 minutes chacune.

lots \ Temps	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
Témoin	41,8±7,36	20,6±11,54	11±1,58	10,2±8,55
Alzheimer	35,6±9,98	28±2,54	17,8±6,97	23±5,78
Alzheimer T200	9±3,24	10±5,56	6,4±8,29	9,4±9,07
Alzheimer T 250	42±7,98	20±10,65	16,8±10,13	9,8±7,94
Témoin T200	41,8±7,12	24,2±6,37	18,2±5,80	18,2±5,80
Témoin T250	43,2±4,96	23,2±7,88	18,8±8,46	18,8±8,46

Annexes

Tableau 06 : test de curiosité chez les souris chez les souris Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) par rapport aux souris témoin durant 4 phases 5 minutes chacune.

Lots \ Temps	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
Témoin	25,2±5,21	17±5	11,2±4,08	9,6±2,30
Alzheimer	23,2±6,49	13,2±4,76	9,2±2,77	6,2±3,70
Alzheimer T200	26±12,62	12,4±8,20	10±5,83	7,2±7,08
Alzheimer T 250	22,2±10,73	10,8±7,15	5±7,56	6,4±4,27
Témoin T200	23,4±5,22	15,2±6,37	8,8±2,68	10,6±7,82
Témoin T250	28,4±10,21	25±14,01	6,37±8,2	10,8±6,14

Tableau 07 : test de d'anxiété « compartiment noir et blanc » chez les souris chez les souris Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) par rapport aux souris témoin durant 4 phases 5 minutes chacune.

Lots \ Temps	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
Témoin	127,76±28,02	141,47±22,81	115,27±48,52	161,62±80,32
Alzheimer	143,37±11,15	151,94±36,24	136,95±36,86	145,15±65,59
Alzheimer T200	156,86±21,20	197,84±32,35	162,70±48,17	225,22±42,95
Alzheimer T 250	179,91±13,31	188,59±51,27	155,01±96,89	111,38±65,45
Témoin T200	174,03±8,87	161,62±25,56	181,32±32,51	170,35±46,27
Témoin T250	152,64±18,13	166,40±23,18	120,67±56,41	120,67±56,41

Tableau 08 : analyse de variable (test de student) de tableau 07.

	Témoin / Alzheimer T200	Témoin / Témoin T200
p-value (bilatérale)	0.036 < 0.05	0.016 < 0.05

Annexes

--	--	--

Tableau 09 : test de labyrinthe à deux bras surélevé chez les souris Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) par rapport aux souris témoin durant 4 phases 5 minutes chacune.

Temps Lots	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
Témoin	157,64±51,05	208,20±64,67	250,18±16,63	264,2±38,55
Alzheimer	165,56±52,23	172,92±60,12	211,60±71,15	211,19±15,63
Alzheimer T200	203,15±12,17	227,66±34,43	245,36±34,30	235,31±31,84
Alzheimer T 250	182,87±42,17	52,48±52,48	188,25±95,91	196,37±94,46
Témoin T200	206,66±18,83	255,332±21,19	271,45±22,08	239,54±51,52
Témoin T250	198,83±16,66	210,34±119,13	282,20±15,61	285,38±14,12

Tableau 10 : test de la nage forcée « persolt » chez les souris Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) comparativement aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

	Temps d'immobilité
Témoin	495,98±120,36
Alzheimer	402,22±146,46
Alzheimer T200	666,79±96,43
Alzheimer T 250	698,70±95,23
Témoin T200	621,67±34,13
Témoin T250	588,92±233,95

Tableau 11 : analyse de variable (test de student) de tableau10.

	Témoin / Alzheimer T200	Témoin / Alzheimer T250

Annexes

p-value (bilatérale)	0.038 < 0.05	0.018 < 0.05
-----------------------------	--------------	--------------

Tableau 12 : test de mémoire spatiale de travail chez les souris Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) comparativement aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

Jours Lots	1^{er}	2^{ème}	3^{ème}	4^{ème}	5^{ème}
Témoin	13,6±4,09	16,4±2,40	12±4,84	11,6±3,78	6,6±3,36
Alzheimer	12,2±3,83	12,6±4,66	7,4±2,96	9,2±4,81	7,8±3,03
Alzheimer T200	11,2±2,77	10,6±4,27	5,2±4,14	7,2±5,71	2,2±3,49
Alzheimer T 250	12,2±2,38	11±7,17	9,6±5,17	3,6±4,97	4±5,65
Témoin T200	11,2±4,38	13,8±3,27	13,2±6,14	8,6±3,78	6,8±6,49
Témoin T250	16±3,08	13,2±3,34	5,8±4,32	9,8±3,42	3,8±4,26

Tableau 13: analyse de variable (test de student) de tableau12.

	2^{ème}	3^{ème}	4^{ème}
Témoin / Alzheimer T200	0.030 < 0.05	0.044 < 0.05	
Témoin / Alzheimer T250			0.021 < 0.05

Tableau 14 : test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée chez les souris Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) comparativement aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

Jours Lots	1^{er}	2^{ème}	3^{ème}	4^{ème}	5^{ème}
Témoin	109,98±29,5 7	51,84±19,50	49,31±31,30	106,26±60,33	161,29±51,78

Annexes

Alzheimer	52,48±31,00	21,36±26,2	26,53±25,59	51,63±50,72	107,08±70,04
Alzheimer T200	60,22±9,12	39,19±28,55	142,88±31,82	229,47±52,45	246,66±54,14
Alzheimer T 250	37,88±22,82	16,01±15,01	150,33±91,00	191,45±86,54	179,59±111,94
Témoin T200	49,61±21,85	50,44±32,97	101,53±48,58	144,34±58,89	236,66±18,85
Témoin T250	25,94±52,18	128,32±94,87	143,95±103,82	155,49±83,96	589,13±799,77

Tableau 15 : analyse de variable (test de student) de tableau14.

	1^{ère}	2^{ème}	3^{ème}	4^{ème}	5^{ème}
Témoin / Alzheimer	0.017 < 0.05				
Témoin / Alzheimer T200	0.007 < 0.05		0.002 < 0.05	0.009 < 0.05	0.034 < 0.05
Témoin / Alzheimer T250	0.003 < 0.05	0.012 < 0.05	0.047 < 0.05		
Témoin/ Témoin T200	0.006 < 0.05				
Témoin/ Témoin T250	0.011 < 0.05				

Tableau16 : test de Distinction de position chez les souris Alzheimer, Alzheimer traité (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) comparativement aux Souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

Jours Lots	1^{er}	2^{ème}	3^{ème}	4^{ème}	5^{ème}
Témoin	9,6±1,34	8,4±1,94	7,2±2,58	5,4±1,51	4±2,54
Alzheimer	7,2±2,58	6,2±2,38	5,2±1,48	3,2±1,09	3,4±0,89
Alzheimer T200	5,8±2,58	5,6±3,57	3,4±3,04	3,8±2,58	2,8±1,64
Alzheimer T 250	5,2±2,86	6,4±4,44	3,6±3,20	3,6±2,19	2,8±1,64
Témoin T200	7,2±1,09	6±1,58	6,4±3,64	4,4±2,30	2,4±1,14
Témoin T250	8,6±3,20	4,6±2,88	4,8±3,70	4,6±2,88	3,2±1,92

Annexes

Tableau 17 : analyse de variable (test de student) de tableau16.

	2^{ème}	4^{ème}
Témoin / Alzheimer		0.030 < 0.05
Témoin / Témoin T250	0.040 < 0.05	

Tableau 18 : test de mémoire spatiale de référence (MSR) « piscine de Morris » les souris Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) comparativement aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

Jours Lots	1^{er}	2^{ème}	3^{ème}	4^{ème}	5^{ème}
Témoin	12,87±10,64	5,45±0,51	5,45±0,51	7,12±2,46	6,63±3,11
Alzheimer	11,26±10,39	11,26±10,39	10,39±11,26	8,09±4,62	11,95±8,10
Alzheimer T200	6,80±4,01	6,80±4,01	4,01±6,806	8,28±3,15	5,48±2,52
Alzheimer T 250	10,86±8,38	7,48±3,61	7,48±3,61	8,54±3,19	4,28±1,31
Témoin T200	7,53±4,89	7,53±4,89	7,53±4,89	4,37±2,39	7,08±4,32
Témoin T250	11,93±12,18	11,93±12,18	11,93±12,18	12,58±7,40	16,39±7,62

Tableau 19 : analyse de variable (test de student) de tableau18.

	5^{ème}
Témoin / Témoin T250	0.029 < 0.05

Tableau 20 : test de mémoire spatiale de travail (MST) « piscine de Morris » les souris Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) comparativement aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

Jours Lots	1^{er}	2^{ème}	3^{ème}	4^{ème}	5^{ème}
Témoin	13,90±8,26	5,05±2,30	8,24±3,51	8,24±3,51	8,24±3,51

Annexes

Alzheimer	12,71±9,24	9,15±7,40	5,30±2,48	5,30±2,48	19,08±30,91
Alzheimer T200	10,00±5,24	13,81±7,77	7,37±6,72	7,37±6,72	7,37±6,72
Alzheimer T 250	11,35±9,79	3,72±1,27	4,708±1,70	4,70±1,70	1,70±4,70
Témoin T200	11,85±3,58	10,93±8,83	7,11±4,83	7,11±4,83	4,83±7,11
Témoin T250	11,61±3,34	10,384±5,31	6,352±4,80	6,35±4,80	6,35±4,80

Tableau 21 : analyse de variable (test de student) de tableau20.

	5^{ème}
Témoin / Alzheimer	0.008 < 0.05

Tableau 22 : taux de cholestérol chez les souris Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) comparativement aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

Lots	Paramètre	Cholestérol g/l
Témoin		1,19±0,19
Alzheimer		1,36±0,29
Alzheimer T200		1,19±1,12
Alzheimer T 250		1,42±0,26
Témoin T200		1,74±0,08
Témoin T250		1,21±0,13

Annexes

Tableau 23: taux de calcium chez les souris Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) comparativement aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

Lots / Paramètre	Calcium Mg/l
Témoin	45±63,63
Alzheimer	93,5±0,70
Alzheimer T200	89±1,41
Alzheimer T 250	91,5±3,53
Témoin T200	52±79,53
Témoin T250	91,5±2,12

Tableau 24 : taux de protéine chez les souris Alzheimer, Alzheimer traités (200mg/kg) (250mg/kg), témoins traités (200mg/kg) (250mg/kg) comparativement aux souris témoin pendant 90 jours d'expérimentation.

Lots / Paramètre	Taux de protéine g/l
Témoin	62,8±8,76
Alzheimer	57,95±3,18
Alzheimer T200	53,05±5,16
Alzheimer T 250	59,55±1,76
Témoin T200	63,8±7,35

Annexes

Témoïn T250	7,56±64,65
--------------------	------------