

République Algérienne Démocratique et Populaire

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



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Abdali Rania

Bendahmane Affaf

Pour l'obtention du diplôme de

Master en biologie

Spécialité : Pharmaco-Toxicologie

THÈME

**Etude de l'effet neurothérapeutique du fruit
dattier (*Phoenix dactylifera* L.) sur un modèle
de maladie neurodégénérative (Alzheimer)
-Etude *in vivo*-**

DEVANT LE JURY

Présidente	Amari nesrine	MCB	U. Mostaganem
Encadreur	Djebli Nouredine	Professeur	U. Mostaganem
Examinatrice	Missoun fatiha	MCA	U. Mostaganem

Mémoire réalisé au laboratoire de recherche LPAP
Année universitaire : 2019/2020

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, Un travail de fin d'étude est le fruit d'un travail collectif. On tient à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre mémoire et qui n'ont aidée lors de la rédaction de ce document.

Nous exprimant nos reconnaissances à madame **Amari nesrine** qui a eu l'amabilité et fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Nous exprimant notre profonde gratitude et nos plus vifs remerciements à madame **Missoun fatiha** qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être examinateur de ce travail.

Nous tenons à témoigner toute nos reconnaissances aux personnes suivantes, pour leur soutien et leur aide dans la construction de cette étude :

Notre encadreur Monsieur **Noureddine Djebli** professeur au département de biologie de l'université de Mostaganem, qui à travers son rôle de directeur de mémoire et professeur, sa patience et ses précieux conseils, pour sa disponibilité exceptionnelle et ses nombreuses critiques constructives. Qui nous servira beaucoup à l'avenir.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à la doctorante madame **Bendiab hadjer**, une femme de science passionnée, dévouée et perspicace qui a à cœur la formation et la réussite de ses disciples pour la richesse et la qualité de son enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à ses étudiants une formation de qualité. . Mille merci pour votre soutien, votre confiance inébranlable.

Dédicace

*Chère et tendre **maman** , la lumière de mes jours, la source de mes efforts ,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 , Puisse dieu, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A l'homme de ma vie, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans ma vie, à toi **mon père**.
J'espère seulement être digne de ta fierté.*

***A mon très cher et unique frère Mustapha** ,en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que tu représentes pour moi.*

***A ma très chère et unique sœur Narimane** , mon amie et ma confidente, ma source de bonheur , puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie et te procurer longue vie.*

*Mes chaleureuses dédicaces aux personnes qui croient en moi et que je les chérir de m'avoir soutenu durant toutes mes années d'études , mes aimables amis, collègues d'étude, Et sœurs de cœur **Yasmine** , **Siheme** .*

*À ma chère copine et binôme **Abdali Rania** et mes amie **Hadjer,Hiba** , **Imen** et **Nadjet** .*

En fin je dédie ce mémoire à mon grand-père paternelle , qui battre 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.

Bendahmane Affaf

Je dédie ce travail

A mon très cher père tu as toujours été à mes côtés pour m'encourager tout au long de mes études.

À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre À cette source de tendresse, de patience et de générosité À ma mère, ta toujours rêve de ce jour-là quand j'aurais mon diplôme dommage que tu n'es pas la entre nous, mais je te dis maman j'ai réussi, que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

" الله يرحمك "

A mes chers frères, pour leur appui et leur encouragement

« CHAFIK, ABDELLATIF, SAIF EDDINE »

A ma tante « NOUNOU » ma deuxième mère et ma grand-mère pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.

À tous mes amis « *Nadjet* », « *Hadjer* », « *Hiba* », « *Imane* » sur tout ma binôme « *Affaf* »

Je suis fière de moi-même et de vous tous, nous pouvons dire que ce n'était pas facile mais nous l'avons fait.

Ce fut une expérience dans notre parcours universitaire que nous ne l'oublierons pas.

Rania Abdali

Résumé

L'Alzheimer est une maladie chronique de plus en plus fréquente parmi les personnes âgées, qui affecte la mémoire et entraîne des troubles gnosiques. Il s'agit d'une maladie qui évolue de façon progressive et de manière irréversible, à cause d'une dégénérescence du tissu cérébral. De nombreuses plantes médicinales sont employées afin de protéger et/ou retarder l'apparition de certains symptômes cognitifs de cette pathologie. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à l'effet neurothérapeutique du fruit dattier (*Phoenix dactylifera* L.) de la variété « Deglet Nor ». L'évaluation *in vivo* de l'activité neurothérapeutique des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes est basée sur le modèle Alzheimer. Ce protocole expérimentale repose sur l'induction de la maladie d'Alzheimer par le chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg administré par voie orale combiné à une injection intrapéritonéale (IP) journalière de D-galactose à 120mg/kg durant 45 jours. Cette étape est suivie d'une période thérapeutique de 45 jours qui consiste en l'administration quotidienne par gavage gastrique de deux extraits aqueux de pulpes (EP) et de noyaux (EN) de dattes à 250mg/kg. La détermination de l'efficacité des extraits étudiés est établie par des épreuves comportementales et des tests de mémoire au dénouement de l'expérimentation. Les résultats obtenus à partir des tests de comportement neurologique révèlent une amélioration modérée de l'activité locomotrice chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg (Alz-EP) comparées aux souris modèle Alzheimer (Alz). Tandis que les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg (Alz-EN) manifestent une anxiété moins intense que ces derniers (Alz). Concernant les tests de mémoire, les résultats démontrent une amélioration de capacité d'apprentissage et un rétablissement de la mémoire chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg (Alz-EN) comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz). Enfin nous pouvons conclure d'après notre étude expérimentale que l'extrait aqueux de noyaux de dattes pourrait éventuellement représenter une nouvelle source potentielle de molécules bioactives en neurothérapeutique.

Mot clés : Alzheimer, activité neurothérapeutique, souris, épreuves comportementales, tests de mémoire.

Abstract

Alzheimer's is a chronic disease that is becoming increasingly common among the elderly, affecting memory and leading to eating disorders. It is a disease that progresses progressively and irreversibly due to degeneration of brain tissue. Many medicinal plants are used to protect and/or delay the appearance of certain cognitive symptoms of this pathology. It is in this context that we were interested in the neurotherapeutic effect of the date fruit (*Phoenix dactylifera* L.) of the "Deglet Nor" variety. The *in vivo* evaluation of the neurotherapeutic activity of aqueous extracts of date pulp and kernels is based on the Alzheimer's model. This experimental protocol is based on the induction of Alzheimer's disease by aluminium chloride ($AlCl_3$) at 100mg/kg administered orally combined with a daily intraperitoneal (IP) injection of D-galactose at 120mg/kg for 45 days. This is followed by a 45-day therapeutic period consisting of daily administration by gastric gavage of two aqueous extracts of date pulp (EP) and date kernels (EN) at 250mg/kg. The determination of the efficacy of the extracts studied is established by behavioural and memory tests at the end of the experiment. The results obtained from neurological behavioural tests reveal a moderate improvement in locomotor activity in Alzheimer mice treated with the aqueous extract of date pulp at 250mg/kg (Alz-EP) compared to Alzheimer (Alz) model mice. While Alzheimer mice treated with date kernel aqueous extract at 250mg/kg (Alz-EN) showed less anxiety than Alzheimer mice (Alz). Concerning memory tests, the results show a restoration of memory in Alzheimer mice treated with aqueous extract of date kernels at 250mg/kg (Alz-EN) compared to Alzheimer (Alz) model mice. Finally we can conclude from our experimental study that the aqueous extract of date nuclei could potentially represent a new potential source of bioactive molecules in neurotherapy.

Keywords: Alzheimer's disease, neurotherapeutic activity, mice, behavioural tests, memory tests.

ملخص

مرض الزهايمر هو مرض مزمن ينتشر بشكل متزايد بين كبار السن ، ويؤثر على الذاكرة ويسبب اضطرابات الغنوص. إنه مرض يتطور تدريجياً وبشكل لا رجعة فيه ، بسبب تنكس أنسجة المخ. تستخدم العديد من النباتات الطبية لحماية و / أو تأخير ظهور أعراض معرفية معينة لهذا المرض. في هذا السياق ، اهتمنا بالتأثير العلاجي العصبي لنخيل التمر (Phoenix dactylifera L.) من الصنف "Deglet Nor" يعتمد التقييم في الجسم الحي للنشاط العلاجي العصبي للمستخلصات المائية من لب وحجر التمر على نموذج ألزهايمر. يعتمد هذا البروتوكول التجريبي على تحريض مرض الزهايمر بواسطة كلوريد الألومنيوم (AlCl₃) عند 100 ملغ/ كغ يتم تناوله عن طريق الفم مع الحقن اليومي داخل الصفاق (IP) ل-D-galactose عند 120 ملغ / كغ لمدة 45 أيام. تتبع هذه الخطوة فترة علاجية مدتها 45 يوماً والتي تتكون من الإغناء اليومي عن طريق تزقيم المعدة من مستخلصين مائيين من اللب (EP) وحجارة (EN) من التمر بمعدل 250 ملغ / كغ. تم تحديد فعالية + المستخلصات المدروسة عن طريق الاختبارات السلوكية واختبارات الذاكرة في ختام التجربة. كشفت النتائج التي تم الحصول عليها من اختبارات السلوك العصبي عن تحسن معتدل في النشاط الحركي في فئران الزهايمر المعالجة بالمستخلص المائي من لب التمر عند 250 ملغ/ كغ (Alz-EP) مقارنة بفئران نموذج Alzheimer (Alz). بينما أظهرت فئران الزهايمر المعالجة بالمستخلص المائي لأحجار التمر بجرعة 250 ملغ / كغ (Alz-EN) قللاً أقل حدة من الفئران (Alz). فيما يتعلق باختبارات الذاكرة ، أظهرت النتائج استعادة الذاكرة في فئران الزهايمر المعالجة بالمستخلص المائي لأحجار التمر عند 250 ملغ / كغ (Alz-EN) مقارنة بفئران نموذج Alzheimer (Alz). أخيراً ، يمكننا أن نستنتج من دراستنا التجريبية أن المستخلص المائي لأحجار التمر يمكن أن يمثل مصدرًا محتملاً جديداً للجزيئات النشطة بيولوجياً في العلاج العصبي.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر ، نشاط العلاج العصبي ، الفأر ، الاختبارات السلوكية ، اختبارات الذاك

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale 1

Partie bibliographique

Chapitre I : *Maladie neurodégénérative « Alzheimer »*

I.1.	Maladie d'Alzheimer (MA).....	3
I.2.	Épidémiologie et prévalence	4
I.3.	Facteurs de risques	5
I.3.1.	Age.....	5
I.3.2.	Antécédents familiaux	5
I.3.3.	Facteurs génétiques.....	5
I.3.4.	Pathologies associées.....	5
I.3.5.	Exercices physiques.....	6
I.4.	Anatomopathologie de la maladie d'Alzheimer	6
I.5.	Physiopathologie de la maladie	7
I.6.	Différents stades de la maladie d'Alzheimer.....	8
I.6.1.	Stade pré-clinique (ou phase asymptomatique).....	9
I.6.2.	Stade léger	9
I.6.3.	Stade modéré	9
I.6.4.	Stade sévère	9
I.7.	Diagnostic	10
I.8.	Symptomatologie.....	10
I.8.1.	Troubles psychologiques et comportementaux	10
I.8.2.	Troubles de la mémoire	11
I.8.3.	Apraxie	11
I.8.4.	Agnosie	12

Chapitre II : Traitements & maladie d'Alzheim

II.1.	Traitements	13
II.1.1.	Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	13
II.1.2.	Effets indésirables des traitements	14
II.2.	Quelques plantes médicinales dotées de propriétés neuroprotectrices	14
II.2.1.	Salvia officinalis L.....	15
II.2.2.	Ginkgo biloba L. (Yín Xìng ou Yín Hsìng).....	16
II.2.3.	Panax ginseng C.A. Mayer	17
II.2.4.	Curcuma longa L.	18
II.2.5.	Punica granatum L. (Grenade).....	19

Chapitre III: Dattes « Phoenix dactylifera L. »

III.	Palmier dattier.....	21
III.1.	Généralités	21
III.2.	Systématique.....	21
III.3.	Description botanique	22
III.4.	Répartition géographique et production	23
IV.	Fruit du palmier dattier « Datte; Tmar».....	26
IV.1.	Description de la date	26
IV.2.	Variétés de datte Algérienne.....	27
IV.3.	Évolution de la production de dattes en Algérie.....	28
IV.4.	Composition biochimique de la datte	28
IV.4.1.	Composition biochimique de la partie comestible « pulpe ».....	28
IV.4.2.	Composition biochimique de la partie non comestible « noyau».....	30
IV.5.	Les composés phytochimiques des dattes	31
IV.5.1	Polyphénols	31
IV.5.1.1.	Flavonoïdes.....	32
IV.5.1.2.	Tanins	32
IV.5.2.	Caroténoïdes	32
IV.6.	Propriétés thérapeutiques des dattes	32
IV.6.1.	Activité antioxydante.....	32
IV.6.2.	Activité anticancéreuse	33

IV.6.3.	Activité anti-microbienne	33
IV.6.4.	Action sur l'activité reproductive	33
IV.6.5.	Activité de protection cardiovasculaire	34

Partie expérimentale

Matériels et méthode

I.1.	Matériel végétale	34
I.1.1.	Extraction de pulpes et de noyaux de dattes	34
I.2.	Matériel animal	37
I.3.	Test de toxicité	37
I.4.	Évaluation de l'activité neurothérapeutique des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes	37
I.4.1.	Répartition des lots	37
I.4.2.	Paramètres étudiés	39
I.4.2.1.	Évolution pondérale	39
I.4.2.2.	Solution consommée	40
I.4.2.3.	Tests de comportement neurologique	40
I.4.2.3.1.	Test de l'activité locomotrice (open Field)	40
I.4.2.3.2.	Test de curiosité (Essai de trous)	40
I.4.2.3.3.	Tests de l'anxiété	41
a-	Compartiment noir/blanc	41
b-	Labyrinthe en croix surélevé	41
I.4.2.3.4.	Test de Persolt (la nage forcée)	41
I.4.2.4.	Tests de mémoire	42
I.4.2.4.1.	Labyrinthe radiaire à huit bras	42
b-	Mémoire spatiale de travail (MST)	42
c-	Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)	42
d-	Distinction de position	42
I.4.2.4.2.	Piscine de Morris	43
a-	Mémoire spatiale de travail (MST)	43
b-	Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)	43
I.5.	Étude histologique	44

I.5.1.	Fixation.....	44
I.5.2.	Macroscopie.....	44
I.5.3.	Imprégnation (circulation).....	44
I.5.4.	Inclusion	45
I.5.5.	Microtomie	45
I.5.6.	Coloration	45
I.5.7.	Montage	46
I.5.8.	Lecture microscopique	46
I.6.	Analyse statistique.....	46

Résultats

II.1	Test de toxicité.....	47
II.2.	Paramètres étudiés	47
II.2.1.	Évolution pondérale.....	47
II.2.2.	Solution consommée.....	48
II.2.3.	Tests de comportement neurologique.....	49
II.2.3.1.	Thérapeutique avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes.....	49
II.2.3.1.1.	Activité locomotrice	49
II.2.3.1.2.	Test de curiosité (Essai de trous).....	51
II.2.3.1.3.	Tests de l'anxiété	52
II.2.3.1.4.	Test de persolt (la nage forcee).....	53
II.2.3.2.	Thérapeutique avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes.....	54
II.2.3.2.1.	Activité locomotrice	54
II.2.3.2.2.	Test de curiosité (Essai de trous).....	55
II.2.3.2.3.	Tests de l'anxiété	56
II.2.3.2.4.	Test de Persolt (la nage forcée)	58
II.2.4.	Tests de mémoire.....	59
II.2.4.1.	Thérapeutique avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes.....	59
II.2.4.1.1.	Labyrinthe radiaire à huit bras.....	59
II.2.4.1.2.	Piscine de Morris	66
V.9	Thérapeutique avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes.....	69

V.10	Labyrinthe radiaire à huit bras.....	69
V.11	Piscine de Morris.....	75
Discussion	77
Conclusion	85

Liste des figures

Figure 1 : Schéma comparatif de cerveau sain et cerveau atteint d'Alzheimer (Biasini, 2017)	7
Figure 2 : Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (Le figaro santé, 2016).....	8
Figure 3 : <i>Salvia officinalis</i> L : a : fleures ; b : feuillues (Molecule, 2010).....	15
Figure 4 : a : Arbre <i>Ginkgo biloba</i> L. b : et ses feuilles typiques en forme d'éventail. (Molecule, 2010).....	16
Figure 5 : <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer : parties aériennes (a) et racine (b). (Molecule, 2010).....	17
Figure 6 : <i>Curcuma longa</i> L. : parties aériennes (a) et rhizome (b). (Molecule, 2010).....	18
Figure 7 : Le grenadier dans la région Atlassienne. a : le fruit. b : l'arbre du grenadier (Atlas blidéen, 2019)	19
Figure 8 : Schéma du palmier dattier (Munier, 1973).....	22
Figure 9 : Répartition géographique du genre <i>Phoenix</i> dans le monde (Munier, 1973 ; Barrow, 1998 ; Zohary et al., 2012).	23
Figure 10 : Production mondiale de dattes par volume en tonnes métrique 2007-2018 (Godoy, 2019).....	24
Figure 11 : Carte d'Algérie, indiquant les différentes zones phoenicicole (Bouguedoura et al. 2015).....	25
Figure 12 : Noyau et fruit de Datte (Absi, 2010).....	26
Figure 13 : Photos de trois variétés de datte. a : Deglet nour ; b : Mech degle ; c : Ghars (Abaibia et Rachedi, 2018).....	27
Figure 14 : Évolution de la production de dattes en Algérie entre 2016 et 2017, par variété de dattes (Moyou, 2019).....	28
Figure 15 : a-Carte géographique de l'est d'Algérie (région de Tolga, wilaya de Biskra).....	34
Figure 16 : a : Pulpes de dattes. b : Poudre de noyaux de dattes	35
Figure 17 : Schéma représentatif de l'extraction aqueux de pulpes et de noyaux de dattes. ...	36
Figure 18 : Répartition des lots d'expérimentation.....	39
Figure 19 : (a) : Moyenne de l'évolution pondérale avant le traitement ; (b) Moyenne de l'évolution pondérale durant le traitement. T : témoin négatif ; Ct-EP : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; Ct-EN : souris témoins	48

Figure 20: (a) Moyenne du volume de la solution consommée avant le traitement ; (b) Moyenne du volume de la solution consommée durant le traitement. T : témoin négatif ; Ct-EP : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de.....	49
Figure 21: (a) Moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice après le traitement. T : témoin négatif ; Ct-EP : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de.....	50
Figure 22: (a) Moyenne des trois phases du test de curiosité avant le traitement ; (b) Moyenne des trois phases du test de curiosité après le traitement. T : témoin négatif ; Ct-EP : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ;.....	51
Figure 23: (a) Moyenne des quatre phases du test de compartiment noir/blanc avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases du test de compartiment noir/blanc après le traitement. T : témoin négatif ; Ct-EP : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de p.....	52
Figure 24: (a) Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée après le traitement. T : témoin négatif ; Ct-EP : souris témoins traitées avec l'extrait	53
Figure 25: Test de Persolt (la nage forcée). T : témoin négatif ; Ct-EP : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; Alz-90J : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl ₃) à 100mg/kg combiné au D-Gala.....	54
Figure 26: (a) Moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice après le traitement. T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de.....	55
Figure 27: (a) Moyenne des trois phases du test de curiosité avant le traitement ; (b) Moyenne des trois phases du test de curiosité après le traitement. T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg ; A	56
Figure 28: (a) Moyenne des quatre phases du test de compartiment noir/blanc avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases du test de compartiment noir/blanc après le traitement. T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de n.....	57
Figure 29: (a) Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée après le traitement. T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait	58
Figure 30: Test de Persolt (la nage forcée). T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg ; Alz-90J : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl ₃) à 100mg/kg combiné au D-Gala.....	59

Figure 31 : (a/b) Mémoire spatiale de travail (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. (c/d) Test de mémoire spatiale de travail (MST) avant/ après le traitement respectivement. T : témoin négatif ; Ct-EP : souris témoins traitées avec..... 61

Figure 32: (a/b) Mémoire spatiale de référence conditionnée (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. (c/d) Test de mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) avant/ après le traitement respectivement. T : témoin négatif ; Ct-EP : s..... 63

Figure 33: (a/b) Distinction de position (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. (c/d) Test de distinction de position avant/ après le traitement respectivement. T : témoin négatif ; Ct-EP : souris témoins traitées avec l'extrait aqu..... 65

Figure 34: (a) Piscine de Morris- Mémoire spatiale de travail (4 jours d'apprentissage). (b) Test de Morris- Mémoire spatiale de travail (MST) T : témoin négatif ; Ct-EP : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg..... 67

Figure 35 : (a/b) Mémoire spatiale de travail (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. (c/d) Test de mémoire spatiale de travail (MST) avant/ après le traitement respectivement. T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec 68

Figure 36: (a/b) Mémoire spatiale de référence conditionnée (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. (c/d) Test de mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) avant/ après le traitement respectivement. T : témoin négatif; Ct-EN : so 70

Figure 37: (a/b) Distinction de position (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. (c/d) Test de distinction de position avant/ après le traitement respectivement. T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqu..... 72

Figure 38: (a) Piscine de Morris- Mémoire spatiale de travail (4 jours d'apprentissage). (b) Test de Morris- Mémoire spatiale de travail (MST) T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg.....74

Figure 39 : (a) Piscine de Morris- mémoire spatiale de référence conditionnée (4 jours d'apprentissage) ; (b) Test de Morris -mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR). T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de 75

Figure 40 : (a) Piscine de Morris- mémoire spatiale de référence conditionnée (4 jours d'apprentissage) ; (b) Test de Morris -mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR). T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de..... 76

Liste des tableaux

Tableau 1: Prévalence des symptômes comportementaux et psychologiques selon Finkel, 1998	11
Tableau 2 : position systématique de Palmier Dattier (<i>Phoenix dactylifera</i>) (Munier, 1973)	21
Tableau 3: Composition biochimique de la pulpe de datte fraîche Deglet-Nour (Devshony et al., 1992).	29
Tableau 4: La composition minérale de la datte (en mg/100g de datte) (Djerbi, 1994).....	29
Tableau 5: Composition biochimique des noyaux de dattes (Alhooti et al., 1998)	30
Tableau 6: Test de toxicité des extraits aqueux de pulpe et de noyaux de dattes à 500mg/kg au cours des 24h et 14 jours d'observation.	47

Liste d'abréviations

MA : Maladie d'Alzheimer .

OMS : l'Organisation Mondiale de la Santé .

NFT : Neurofibrillaires .

APOE : Apolipoprotéine E .

β A : bêta-amyloïde .

TAU : tubulin-associated unit (protéine animale) .

APP : précurseur des peptides β A .

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire .

ACh : Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase .

NMDAR : Récepteurs N-méthyl-D-aspartate .

BSPD : Traitement des symptômes cognitifs, comportementaux et psychologiques de la démence .

EGB : Extrait Ginkgo biloba L .

MTC : Médecine traditionnelle chinoise .

Qi : Quotient Intellectuel .

$^{\circ}$ C : Degrè Celsius .

Pg : Punica granatum L .

PC12 : cellules de phéochromocytome .

TEAC : capacité antioxydant en équivalent Trolox .

ABTS : (2,2-azinobis(3-éthyle-6-benzoline-6-sulphanat) .

FRAP : Pouvoir antioxydant par réduction ferrique .

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazol .

CCl₄ : tétrachlorure de carbone .

LH : Hormone lutéinisante .

IP : injection intrapéritonéale .

MST : Mémoire spatiale de travail .

MSR : Mémoire spatiale de référence conditionnée .

ALZ : Alzheimer .

EP : Extraits de pulpe .

EN : Extraits de noyau .

STD : Standard .

45J : 45Jours .

90J : 90Jours .

T : Témoins .

Introduction

Introduction générale

La maladie d'Alzheimer (MA) est la maladie la plus courante causant la démence, représentant 50 à 70% des cas (**Prince et al., 2015**). En 2015, près de 47 millions de personnes sont atteintes de démence dans le monde, et ce nombre devrait atteindre 75 millions d'ici 2030 et 131 millions d'ici 2050, la plus forte augmentation étant attendue dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire (**Prince et al., 2015**).

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble cérébral dégénératif progressif caractérisé par une perte neuronale, des enchevêtrements neurofibrillaires de tau hyper-phosphorylé et un dépôt anormal de plaque sénile et de peptide β -amyloïde (β A) (**Soo et al., 2010**).

À l'heure actuelle, seuls les traitements médicamenteux symptomatiques mais non étiologique de la maladie sont disponibles (**Mengxi et Changiz, 2017**). Le donépézil, la rivastigmine et la galantamine sont les inhibiteurs du cholinestérase (ICh) actuellement approuvés pour le traitement de la MA sévère (**Chu 2012**). Cependant ces médicaments peuvent avoir des effets indésirables cliniquement significatifs sur le système cardiovasculaire. Des cas d'arythmie et de syncope ont été signalés (**Ferreri et al., 2007**).

Malgré des recherches précliniques et cliniques approfondies sur les troubles neurodégénératifs, les stratégies thérapeutiques restent limitées et causent des effets secondaires. De ce fait, différentes alternatives thérapeutiques sont engagées afin de pallier à cette problématique. En effet, la mise au point d'une nouvelle intervention pharmacologique dérivée de produits naturels est justifiée, représentant ainsi « la phytothérapie » (**Nady et al., 2017**). Elle est basée principalement sur l'étude de composés bioactifs retrouvés chez les plantes ayant la capacité à protéger ou traiter la MA (**Mengxi et Changiz, 2017**).

C'est dans ce contexte que notre recherche a été dirigée vers l'évaluation de l'activité neurothérapeutique des dattes. Ce produit naturel est le fruit du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) très répandu dans le Sahara Algérien. Connues principalement pour leurs caractéristiques gustatives et énergétiques, les dattes sont également riches en diverses substances phytochimiques. Ces molécules bioactives leur confèrent les propriétés thérapeutiques déjà élucidées telles que les activités : protectrice gastro-intestinale (**Al Qarawi et al., 2005**), hépato protectrice (**Abdlazize et al., 2014**), anti-microbienne

(**Abuharfeil et al., 2015**), antidiabétique (**Marghoob, 2015**), antioxydante (**Dammak, 2007**) et anticancéreuse (**Eid et al., 2014**).

Le présent travail porte sur une première partie bibliographique qui est composée de trois chapitres traitant ainsi des généralités sur la maladie d'Alzheimer suivie de traitements de la maladie d'Alzheimer et enfin une description de la plante choisie (*Phoenix dactylifera* L.). Alors que la deuxième partie est consacrée à une recherche appliquée. Cette dernière repose sur l'évaluation *in vivo* de l'activité neurothérapeutique des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes de la variété Deglet Nor. Le protocole expérimental est basé sur le modèle Alzheimer décrit par **Feng et al, (2018)** ; **Xing et al, (2018)**. Les résultats obtenus des tests neurologiques sont ensuite analysés statistiquement et investigués par une discussion et une conclusion générale.

Partie bibliographique

Chapitre I

Maladie neurodégénérative « Alzheimer »

I.1. Maladie d'Alzheimer (MA)

Parmi les démences dégénératives, la plus répandue est sans conteste la maladie d'Alzheimer, qui représente entre 50 et 70 % des cas de démences dans le monde (**The World Alzheimer Report 2009**).

La maladie d'Alzheimer est la principale cause de décès dans le monde en fonction de l'âge et des conditions de santé, les patients Alzheimer peuvent survivre de 8 à 15 ans après que les symptômes sont apparents. Il n'y a pas de cause spécifique d'Alzheimer, mais les chercheurs estiment que les facteurs environnementaux et génétiques peuvent induire un processus anormal dans le cerveau qui mène à la maladie d'Alzheimer (**Tetsumori et al., 2015**).

Il s'agit d'un trouble neurodégénératif. Les symptômes de la MA sont qu'elle endommage le cerveau, entraîne une perte de mémoire, des difficultés à se souvenir des informations et à apprendre. Les symptômes sont différents selon les individus et la zone du cerveau touchés. La maladie a été décrite pour la première fois par le psychiatre et anatomopathologiste allemand, Aloïs Alzheimer en 1907, dans une publication décrivant les altérations anatomiques du cerveau d'une patiente de 51 ans, (**Auguste D**). Depuis, les recherches n'ont cessé de se développer et permettent aujourd'hui de considérer la maladie d'Alzheimer comme la principale cause de démence chez la personne âgée (**Tetsumori et al., 2015**).

D'après l'institut national des troubles neurologiques et des accidents vasculaires cérébraux (**NINDS, 2012**) Il existe trois caractéristiques principales dans le cerveau qui sont associées aux processus pathologiques de la MA.

- Les plaques amyloïdes, qui sont constituées de fragments d'une protéine appelée peptide bêta-amyloïde mélangés à une collection de protéines supplémentaires.
- Les enchevêtrements neurofibrillaires (NFT), trouvés à l'intérieur des neurones, sont des collections anormales d'une protéine appelée tau. Un taux normal est requis pour des neurones sains. Cependant, en MA, tau s'agglutine. En conséquence, les neurones ne fonctionnent pas normalement et finissent par mourir.
- Perte de connexions entre les neurones responsables de la mémoire et de l'apprentissage. Les neurones ne peuvent pas survivre lorsqu'ils perdent leurs connexions avec d'autres neurones. À mesure que les neurones meurent dans le cerveau, les régions affectées

commencent à s'atrophier ou à rétrécir. Au stade final de la maladie d'Alzheimer, les dommages sont généralisés et le tissu cérébral s'est considérablement rétréci.

I.2. Épidémiologie et prévalence

La maladie d'Alzheimer représente environ 70% de tous les cas de démence (**Fratiglioni et al., 1999 ; Zhu, 2006**). L'incidence de la maladie d'Alzheimer augmente avec l'âge, doublant tous les cinq à dix ans. Pour les personnes âgées de 65 à 69 ans, de 70 à 74 ans, de 75 à 79 ans, de 80 à 84 ans et de 85 ans et plus, l'incidence de la MA a été estimée à 0,6%, 1,0%, 2,0%, 3,3% et 8,4% (**Small et al., 1997**). La prévalence augmente également de façon exponentielle avec l'âge, passant de 3% chez les 65 à 74 ans à près de 50% chez les 85 ans et plus (**Herbet et al., 1995**). La MA affecte 25 millions de personnes dans le monde. Aux États-Unis, la prévalence était estimée à 5 millions en 2007 et, d'ici 2050, elle devrait atteindre 13 millions aux États-Unis seulement (**Zhu et al., 2006**).

D'après l'organisation mondiale de la santé, en 2015, plus de 9,9 millions le nombre de nouveaux cas de démence dans le monde, représentant un nouveau cas toutes les 3,2 secondes. Cette nouvelle estimation est presque 30% plus élevée que le nombre de nouveaux cas estimé pour 2010 dans le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé 'Démences : une priorité de Santé Publique' (2012).

La distribution régionale des nouveaux cas de démence est de 4,9 millions (49% du nombre total) en Asie, 2,5 millions (25%) en Europe, 1,7 millions (18%) en Amérique, et 0,8 million (8%) en Afrique. En comparaison avec les estimations de 2012, ces valeurs représentent une proportion plus élevée du nombre de nouveaux cas en Asie, en Amérique, et en Afrique alors que la proportion a diminué en Europe. L'incidence des démences augmente exponentiellement avec l'âge, doublant pour chaque augmentation de 6,3 ans en âge, de 3,9 pour 1000 personne-années à l'âge de 60-64 ans, à 104,8 pour 1000 personne-années après 90 ans. (**Rapport Mondial sur la maladie d'Alzheimer 2015**)

En 2019, l'association internationale de la maladie d'Alzheimer (ADI) estime à plus de 50 millions le nombre de personnes atteintes de démence dans le monde, chiffre qui devrait passer à 152 millions d'ici 2050. Quelqu'un développe une démence toutes les trois secondes et le coût annuel actuel de la démence est estimé à 1 billion de dollars américains, chiffre qui devrait doubler d'ici 2030. (**Rapport mondiale sur la maladie d'Alzheimer 2019**)

I.3. 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, certains facteurs sont considérés comme étant des facteurs de risque :

I.3.1. Age

Est le facteur de risque le plus évoqué dans les études épidémiologiques. Le nombre de nouveaux cas de maladies 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**).

I.3.2. Antécédents familiaux

La présence d'une démence chez un parent multiplierait par deux ou quatre le risque de démence (**Launer et al., 1999**).

I.3.3. Facteurs génétiques

L'APOE4 (l'allèle 4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E) est le principal facteur de risque génétique de la maladie d'Alzheimer. Le risque à vie de la maladie d'Alzheimer est de plus de 50 % pour les homozygotes APOE4 et de 20 à 30 % pour les hétérozygotes APOE3 et APOE4, contre 11 % pour les hommes et 14 % pour les femmes en général, quel que soit le génotype APOE (**Genin et al., 2011**).

I.3.4. Pathologies associées

L'hypertension, le diabète de type 2, l'obésité pourraient être associés à la maladie d'Alzheimer (**Haan, 2005**). Des études ont confirmé la relation entre l'état de santé vasculaire et le risque de déclin cognitif et de démence plus tard dans la vie. Le Conseil mondial de la démence a déclaré que la réduction du risque de démence est cruciale pour le programme mondial de lutte contre la démence, avec des preuves solides que les interventions sur le risque cardiovasculaire pourraient améliorer la santé cognitive au niveau de la population (**Scheltens et al., 2016**).

I.3.5. Exercices physiques

Constituerait également un facteur protecteur de la maladie d'Alzheimer et demeure à l'heure 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**).

I.4. Anatomopathologie de la maladie d'Alzheimer

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 (**Lapre, 2010**).

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**) (**Fig.1**).

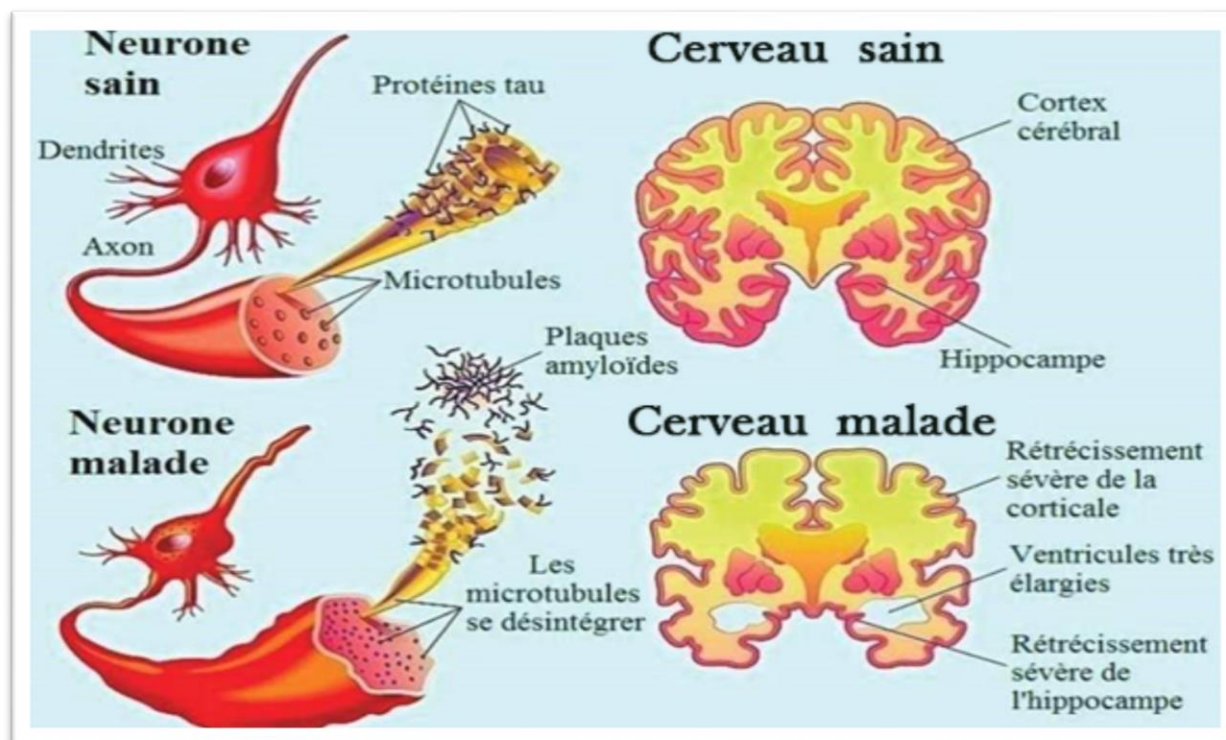


Figure 1 : Schéma comparatif de cerveau sain et cerveau atteint d'Alzheimer (Biasini, 2017)

I.5. Physiopathologie de la maladie

Les recherches menées sur la maladie d'Alzheimer sont arrivées aux conclusions que l'accumulation de la bêta-amyloïde (βA) et de protéines tau anormalement repliées dans les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neuronaux est liée de manière causale aux processus neurodégénératifs dans le cerveau des patients (Karran et al., 2011). Pourtant, les études observationnelles et pathologiques ont suscité des preuves accablantes de la complexité et de la multi causalité de la démence (Boyle et al., 2013). Cette complexité est de plus en plus reconnue dans les études fondamentales et cliniques, et la recherche s'éloigne de la simple hypothèse de causalité linéaire telle que proposée dans l'hypothèse amyloïde originale (Small, Dutt 2008). Les preuves les plus solides de la causalité de βA et tau proviennent d'études avec des mutations dans APP (APP est le précurseur des peptides βA) (Bell et al., 2012). On pense que βA est le déclencheur, voire le moteur, du processus de la maladie, du moins dans les cas familiaux (Karran et al., 2011). Tau est également une condition préalable au diagnostic de la maladie d'Alzheimer, mais des mutations dans le gène tau provoquent une démence fronto-temporale sans plaques amyloïdes, tau peut agir

indépendamment de β A pour provoquer une neuro-dégénérescence. Bien que dans l'hypothèse amyloïde, les altérations pathologiques de tau aient été considérées comme des événements en aval du dépôt de β A, il est tout aussi plausible que tau et β A agissent en parallèle, provoquant la maladie d'Alzheimer et renforçant leurs effets de toxicité mutuelle (Small, Dutt 2008) (Fig.2).

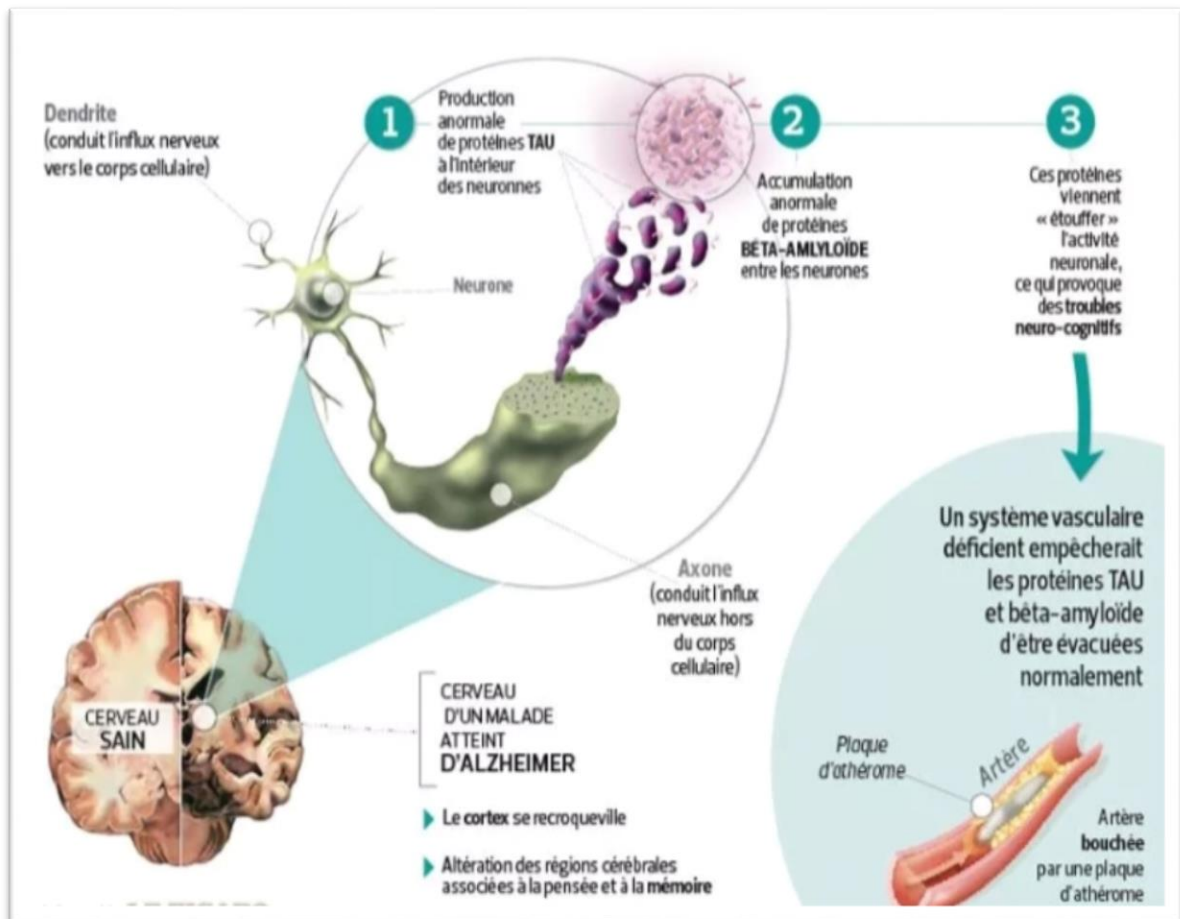


Figure 2: Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (Le figaro santé, 2016).

I.6. Différents stades de la maladie d'Alzheimer

Il existe une grande variabilité interindividuelle concernant la progression des troubles liés à la maladie d'Alzheimer. Certaines personnes déclinent plus rapidement que d'autres, ou inversement, certains facteurs favorisent le ralentissement des déclin. Comme le proposent (Phaneuf et Bal-Craquin., 2007), il est néanmoins possible de dégager un profil général de l'évolution de la maladie d'Alzheimer que l'on peut organiser en quatre stades :

I.6.1. Stade pré-clinique (ou phase asymptomatique)

Cette phase peut s'étendre de 15 à 25 ans durant lesquels les lésions cérébrales apparaissent silencieusement. Progressivement, quelques symptômes plus ou moins décelables émergent comme des oublis plus fréquents, l'égarement des objets, le manque de mots, les difficultés de pensées abstraites, l'humeur changeante, le manque d'intérêt. Une hypothèse serait que des mécanismes de compensation neuronaux interviendraient durant cette phase pour compenser les pertes.

I.6.2. Stade léger

Cette phase peut varier de 2 à 4 ans. Lorsque les lésions cérébrales ont atteint le seuil symptomatique, les manifestations cliniques de la démence apparaissent, traduisant l'insuffisance des mécanismes compensatoires. Ainsi, les troubles de la mémoire à court terme et de la mémoire épisodique revêtent une plus grande importance. Les troubles de l'attention et de la concentration, les troubles de l'orientation et le manque du mot s'aggravent également. Des manifestations comportementales apparaissent par la suite : l'anxiété, le stress, la dépression, le désintérêt qui résultent notamment de la prise de conscience des déclin.

I.6.3. Stade modéré

Peut durer de 2 à 6 ans. A ce stade, les déclin cognitifs ont un retentissement sur l'autonomie de la personne. L'ensemble des symptômes décrits au stade léger s'aggrave. Les pertes de la mémoire s'accroissent, la mémoire des faits récents est très altérée et la mémoire des faits anciens commence également à être perturbée. Les troubles de l'orientation temporelle et spatiale s'aggravent. Les changements de la personnalité et du comportement sont marqués. L'autonomie est compromise.

I.6.4. Stade sévère

Peut durer de 2 à 4 ans. Le stade sévère est marqué par une détérioration grave de tous les symptômes décrits précédemment. La mémoire des faits anciens jusqu'alors relativement préservée est altérée. La personne ne reconnaît plus ses proches ni les soignants, elle ne répond plus aux stimulations extérieures. La communication est quasi nulle. La dépendance est totale.

I.7. Diagnostic

Il n'y a pas de test unique pour la maladie d'Alzheimer, donc les médecins examineront les signes et symptômes, prendront des antécédents médicaux et excluront d'autres conditions avant de poser un diagnostic. Ils peuvent également vérifier la fonction neurologique de la personne, par exemple en testant son équilibre, ses sens et ses réflexes. D'autres évaluations peuvent inclure un test sanguin ou urinaire, un scanner ou une IRM du cerveau et un dépistage de la dépression. Parfois, les symptômes de la démence sont liés à un trouble héréditaire tel que la maladie de Huntington, des tests génétiques peuvent donc être effectués. Après avoir exclu d'autres conditions possibles, le médecin effectuera des tests cognitifs et de mémoire pour évaluer la capacité de la personne à penser et à se souvenir (**Macgill, 2018**).

I.8. Symptomatologie

I.8.1. Troubles psychologiques et comportementaux

La maladie d'Alzheimer est souvent décrite par rapport aux troubles cognitifs qu'elle engage. Néanmoins, les troubles du comportement tiennent une place importante dans la symptomatologie de la maladie d'Alzheimer dans la mesure où ils surviennent de manière quasi systématique chez les patients Alzheimer (**Lapre, 2010**). En ce sens, **Devanand et al. (1998)** ont montré que 64% des patients Alzheimer présentaient au moins un trouble psychologique ou comportemental lors de l'évaluation initiale. De la même manière, **Cummings (2005)** a estimé que les symptômes neuropsychiatriques accompagnaient la maladie d'Alzheimer dans environ 90% des cas.

Le Tableau suivant (**Tab.1**) présente la fréquence des principaux troubles du comportement observables au cours de la démence de type Alzheimer.

Tableau 1 : Prévalence des symptômes comportementaux et psychologiques selon **Finkel, 1998**.

Symptômes	Fréquence (% de patients)
Délires	20 à 73%
Troubles d'identification	23 à 50%
Hallucinations	15 à 49%
Dépression	80%
Manies	3 à 15 %
Changement de personnalité	90%
Troubles du comportement	50%
Agressivité	20%

I.8.2. Troubles de la mémoire

Les troubles de la mémoire représentent la pierre angulaire des manifestations cliniques de la maladie d'Alzheimer. De ce fait, un nombre considérable de recherches ont été menées avec pour objectif de détailler l'impact de la maladie d'Alzheimer sur les différents composants mnésiques (**Lapre, 2010**).

Les troubles de la mémoire surviennent précocement dans l'évolution de la maladie et revêtent une importance singulière. La mémoire défaillante représente le signe avant-coureur de la démence et constitue le symptôme majeur qui pousse la personne, ou son entourage à rechercher un diagnostic. Ils se manifestent par l'incapacité à évoquer des événements spécifiques du passé ainsi que la perte progressive de la connaissance relative aux objets. Parallèlement, les troubles de la mémoire entraînent une perturbation de l'autonomie et des activités de la vie quotidienne. Ils sont également source de fardeau et de désarroi pour l'entourage familial (**Lapre, 2010**).

I.8.3. Apraxie

L'apraxie correspond aux troubles du comportement gestuel. Ils renvoient à l'incapacité à effectuer des mouvements volontaires. Ils surviennent généralement après les troubles de

mémoire et du langage et correspondent à des troubles tardifs dans la maladie d'Alzheimer **(Kallen-Cantegreil, 2005)**.

I.8.4. Agnosie

L'agnosie peut se définir comme « un trouble de la reconnaissance des objets, des personnes ou des lieux, inexplicable par un déficit sensoriel et traduisant un déficit intellectuel » **(Blouin et Bergeron, 1995)**. L'agnosie se manifeste chez la personne par des difficultés à reconnaître ce qu'elle voit. Les troubles gnosiques peuvent concerner la reconnaissance de l'espace, en partie responsable de la désorientation spatiale **(Phaneuf et Bal-Craquin, 2007)**.

Chapitre II

Traitements & maladie d'Alzheimer

II.1.Traitements

Il n'existe pas de médicaments pour traiter la maladie d'Alzheimer de façon curative. Les traitements sont essentiellement symptomatiques. Ils ne permettent pas d'empêcher la progression de la maladie et leur efficacité est qualifiée de modérée. (**Leopoldo et al., 2006**).

Le traitement actuel de la maladie d'Alzheimer repose principalement sur l'utilisation d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChEI) ou d'antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDAR), qui soulagent uniquement les symptômes de la maladie mais n'arrêtent pas sa progression (**Cheung et al., 2015**).

Des études récentes indiquant que les thérapies géniques sont des techniques avancées pour contrôler la maladie d'Alzheimer. C'est la plus récente avancée de la recherche sur la maladie d'Alzheimer depuis que la maladie a été décrite pour la première fois (**Tetsumori et al., 2015**).

II.1.1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Il existe trois médicaments de ce type indiqués dans les formes légères à modérément sévères (**Ferreri et al., 2007**).

a. Donépézil hydrochloride (ARICEPT)

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.

b. Rivastigmine tartrate (EXELON)

C'est un inhibiteur réversible. Son action est plus lente que celle du Donépézil. 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).

c. Galantamine hydrobromide (REMINYL)

C'est un inhibiteur irréversible, comprimé à libération prolongé, compétitif et sélectif qui entraîne une modification allostérique.

II.1.2. Effets indésirables des traitements

Les effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de la cholinestérase sont digestifs (nausées, diarrhée, vomissements), cardiaques (ralentissement du cœur et troubles du rythme cardiaque) ou neuropsychiques (hallucinations, agitation, agressivité, convulsions, fatigue et crampes musculaires, maux de tête, douleurs, vertiges, malaise, etc.). L'apparition d'une rougeur de la peau ou de pustules nécessite l'arrêt du traitement et un avis médical rapide (**vidal, 2014**).

Peuvent interagir avec de nombreux autres médicaments, dont certains disponibles sans ordonnance (par exemple, l'ibuprofène ou certains médicaments contre le rhume) (**vidal, 2014**).

La maladie d'Alzheimer (MA) atteint des proportions épidémiques, mais les stratégies de traitement sont limitées et se limitent à fournir un soulagement symptomatique des symptômes cognitifs, comportementaux et psychologiques de la démence (BPSD) (**Melanie et al., 2017**). Car aucune des thérapies actuelles - ni les inhibiteurs de la cholinestérase ni l'antagoniste des récepteurs N-méthyl-d-aspartate - n'a d'effets profonds sur l'arrêt de la progression de la MA. (**Leopoldo et al., 2006**).

II.2. Quelques plantes médicinales dotées de propriétés neuroprotectrices

La phytothérapie est une source précieuse de médicaments depuis des siècles et la recherche a débordé ces dernières années pour comprendre la base scientifique de leur utilisation. (**Melanie et al., 2017**). C'est dans ce contexte que les scientifiques ont isolé de nombreux composés actifs des plantes médicinales, dans le but d'atténuer la démence et le syndrome neurodégénératif

avec moins d'effets secondaires que les médicaments conventionnels et, par conséquent, ils sont considérés comme des candidats-médicaments prometteurs pour le traitement de la MA. (Leopoldo et al., 2006).

La phytothérapie offre des possibilités très complètes que bien souvent le traitement conventionnel ne peut pas égaler, puisque l'on peut aussi bien rétablir les grands équilibres physiologiques (neuroendocriniens, immunitaires) qu'agir sur les fonctions et donc intervenir appareil par appareil (locomoteur, cardio-vasculaire, etc.). Il est également possible d'avoir une action thérapeutique spécifique sur chacun des organes du corps, de façon précise et ciblée pour chaque plante utilisée (Chabrier, 2010). De plus, les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme.

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).

II.2.1. *Salvia officinalis* L.

Salvia est un genre important de la famille des *Lamiaceae*, qui comprend environ 900 espèces, et certaines espèces ont été cultivées dans le monde entier à des fins médicales et culinaires (Fig.3).



Figure 3 : *Salvia officinalis* L : a : fleures ; b : feuillues (Molecule, 2010).

L'activité anticholinestérasique in vitro de *S. officinalis* et *S. lavandulaefolia* (saugue espagnole) a été principalement attribuée à la synergie entre les monoterpènes présents dans l'huile essentielle, spécifiquement β - et β -pinène, 1,8-cinéol, camphre, bornéol, caryophyllène et linalol (Perry et al., 2003 ; Savelev et al., 2003 ; Savelev et al., 2004) . Des recherches ont rapporté également qu'une dose aiguë d'huile essentielle de sauge modulait positivement l'humeur et les performances cognitives chez de jeunes adultes en bonne santé (Tildesley et al., 2005). Outre l'inhibition de la cholinestérase par les huiles essentielles, les polyphénols et autres phénylpropanoïdes confèrent des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, considérés actuellement comme pertinentes pour le traitement symptomatique de la Maladie d'Alzheimer (Moretti et al., 1997 ; Zupko et al., 2001 ; Perry et al., 2003).

II.2.2. *Ginkgo biloba* L. (Yín Xìng ou Yín Hsìng)

Du terme chinois *Ginkyo* signifiant abricot argenté, en raison de ses graines jaunes, c'est un arbre grand et ancien (fig.4) avec une remarquable longévité de plus de 4 000 ans due, au moins en partie, à sa grande tolérance aux stress abiotiques/environnementaux et à sa résistance aux infections pathogènes. Cette espèce, qui appartient à la famille des *Ginkgoaceae*, est considérée comme un "fossile vivant" en raison de ses caractères primitifs et de l'absence de proches parents vivants (Zhou & Zheng, 2004).

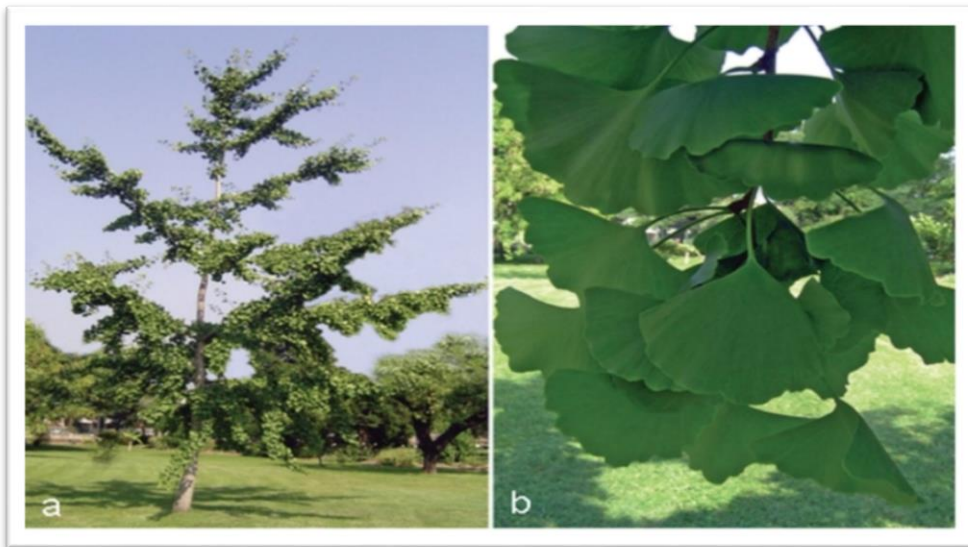


Figure 4 : a : Arbre *Ginkgo biloba* L. b : et ses feuilles typiques en forme d'éventail. (Molecule, 2010).

Depuis 1965, les médecins allemands prescrivent le *G. biloba* pour le traitement des dysfonctionnements cognitifs, de la démence et de la MA. Au début des années 1970, l'extrait standardisé de feuilles de *G. biloba* (EGb 761) a été enregistré et, depuis lors, des produits brevetés ont été développés et commercialisés (**Wagner, 1999**).

Aujourd'hui, des extraits standardisés sont largement prescrits en Europe et aux États-Unis pour le traitement symptomatique de la MA et de l'insuffisance cérébrale (une détérioration non spécifique des fonctions mentales liée à l'âge), et pour l'amélioration du flux sanguin cérébral et de la mémoire (**Birks & Grimley, 2009**). L'EGb 761 contient 24% de flavonoïdes et 6% de lactones terpéniques, ce qui confère à cet extrait son action pharmacologique polyvalente unique.

II.2.3. *Panax ginseng* C.A. Meyer

Le ginseng (du chinois rènshēn = racine d'homme, qui fait référence à la forme de la racine ressemblant à la jambe d'un homme), l'une des herbes les plus utilisées en MTC pour renforcer le Qi (énergie), est une autre herbe anti-âge, employée depuis des milliers d'années comme agent tonique et revitalisant (**Nocerino et al., 2000**). Le ginseng désigne un groupe de plusieurs espèces du genre *Panax* (du grec pan = tout, et akèia = guérir) et de la famille des *Araliaceae* qui poussent en Asie du nord-est (**Yun, 2001**) (**Fig.5**).



Figure 5 : *Panax ginseng* C.A. Meyer : parties aériennes (a) et racine (b). (**Molecule, 2010**).

La racine de ginseng, caractérisée par la présence de ginsénosides (complexes saponines triterpéniques), est considérée comme une herbe adaptogène, capable d'augmenter la résistance de l'organisme au stress, aux traumatismes, à l'anxiété et à la fatigue en modulant la fonction immunitaire. En outre, il améliore la mémoire, les performances d'apprentissage, l'activité motrice (Tawab *et al.*, 2006 ; Radad *et al.*, 2006).

II.2.4. *Curcuma longa* L.

Le genre *Curcuma* appartient aux *Zingibéracées*, la même famille de *Zingiber* (gingembre). Le *Curcuma longa* est une plante vivace à tige courte (~ 100 cm de hauteur) qui pousse naturellement dans tout le sous-continent indien et en Asie tropicale, notamment en Asie du Sud-Est (Fig.6).

La couleur jaune vif du curcuma est due à la curcumine, le principal constituant bioactif et l'ingrédient colorant présent dans le rhizome en poudre. De nombreux synonymes sont connus pour le curcuma : haldi en hindi, chang huang en chinois, ukon en japonais, haridra ou gauri en sanskrit, kurkum en arabe (Strimpakos *et al.*, 2008 ; Goel *et al.*, 2008 ; Goel *et al.*, 2008).



Figure 6 : *Curcuma longa* L. : parties aériennes (a) et rhizome (b). (Molecule, 2010).

La curcumine améliore les symptômes de la pathologie de la MA en inhibant la formation et favorisant la désagrégation des plaques amyloïdes- β et atténuant l'hyperphosphorylation des protéines tau. Ce produit naturel abaisse le cholestérol, modifie l'activité microgliale, inhibe l'acétylcholinestérase et assure la médiation de la voie de signalisation de l'insuline. Il possède

également une activité antioxydante. En conclusion, la curcumine a le potentiel d'être plus efficace que les traitements actuels (Tang & Taghibiglou, 2017).

II.2.5. *Punica granatum* L. (Grenade)

Punica granatum L. communément appelée grenade (Pg), est un membre de la famille des monogénériques, *Punicaceae*, et se trouve principalement en Iran, qui est considéré comme son principal centre d'origine (Hamid et al., 2012) (Fig.7).

La Pg et ses composants chimiques possèdent diverses propriétés pharmacologiques et toxicologiques (Hamid et al., 2012). L'analyse phytochimique d'un extrait éthanolique de *Punica granatum* les graines ont démontré la présence d'une grande variété de constituants tels que les flavonoïdes, les glycosides, les tanins, les anthocyanes, l'acide ascorbique (Cerda et al., 2003 ; Prez-Vicente et al., 2002 ; Noda et al., 2002).



Figure 7: Le grenadier dans la région Atlassienne. a : le fruit. b : l'arbre du grenadier
(Atlas blidéen, 2019)

De nombreuses études ont montré que la grenade est un puissant antioxydant (Chidambara et al., 2002 ; Plumb et al., 2002 ; Seeram et al., 2005), anti-inflammatoire (Ahmed et al., 2005), antidiabétique (Huang et al., 2005) et neuroprotecteur (Loren et al., 2005) .

Des travaux sur les effets protecteurs antioxydants et neuronaux de l'extrait de *Punica granatum* ont été étudiés contre la cytotoxicité induite par le stress oxydatif dans les cellules PC12. Les

résultats de ces recherches suggèrent que l'extrait à l'éthanol de *P. granatum* atténue le stress oxydatif induit par $H_2 O_2$ dans les cellules PC12. De plus, l'extrait a inhibé la mort des cellules neuronales causée par le stress oxydatif induit par $A\beta$ et un déficit d'apprentissage et de mémoire induit par $A\beta$. (Soo et al., 2010).

D'autres recherches ont démontré également que l'extrait de Punica granatum diminue de manière significative le niveau de peroxydation lipidique et augmenté le niveau de glutathion antioxydant dans les tissus cérébraux. Les préparations de Punica granatum pourraient être protectrices dans le traitement des troubles cognitifs tels que la démence et la maladie d'Alzheimer. (Sokindra et al., 2009).

Chapitre III

Dattes « Phoenix dactylifera L. »

III. Palmier dattier

III.1. Généralités

L'origine géographique précise du Palmier Dattier paraît très controversée, probablement le résultat de l'hybridation de plusieurs types de Phoenix (**Munier, 1973; Pintaud et al., 2010**).

Le palmier dattier a été dénommé *Phoenix dactylifera* par Linne en 1753. *Phoenix* dérivé de *Phoinix*, nom du dattier chez les grecs de l'antiquité qui le considéraient comme arbre des phéniciens ; *dactylifera* vient du latin *dactylis*, dérivant du grec *dactylus*, signifiant doigt (en raison de la forme du fruit), associé au mot latin *fero*, porté, en référence aux fruits (**Munier, 1973**).

Le genre *Phoenix dactylifera* L fait partie de la classe des Monocotylédones, d'une famille de plantes tropicales (*Palmoe* ou *Arecaceae*), la mieux connue sur le plan systématique. Elle est représentée par 200 genres et 2700 espèces réparties en six familles. La sous famille des Coryphoideae est elle-même subdivisée en trois tribus (**Ridakare et al., 1990**).

III.2. Systématique

Le genre Phoenix appartient à la famille des *Arecaceae* (anciennement, *Palmaceae*) comprend environ 2500 espèces (**Dransfield et al., 2008**). Le Palmier Dattier est une espèce appartenant au genre Phoenix. Sa position systématique est donnée comme suite. (**Tab.2**)

Tableau 2 : position systématique de Palmier Dattier (*Phoenix dactylifera*) (**Munier, 1973**)

Embranchement	Angiospermes
Classe	Monocotylédones
Famille	Areacaceae (Palmaceae)
Tribu	Phoenicea
Genre	<i>Phoenix</i>
Espèce	<i>Phoenix dactylifera</i> L.

III.3. Description botanique

C'est un grand palmier de 20 à 30 m de haut, au tronc cylindrique (le stipe), portant une couronne de feuilles, les feuilles sont pennées divisées et longues de 4 à 7 m. L'espèce est dioïque et porte des inflorescences mâles ou femelles, les fleurs femelles aux trois carpelles sont indépendants, dont une seule se développe pour former la datte (le fruit) (**Hadjari et Kadi Hanifi, 2005**).

Toutes les espèces appartenant au genre *Phoenix* poussent verticalement pour former un tronc non ramifié entraîné par l'activité d'un seul apex terminal de la pousse. Pour soutenir une telle croissance verticale élevée, le système racinaire est très développé et atteint en profondeur les ressources en eau. Les feuilles de palmier dattier sont très développées et peuvent atteindre plusieurs mètres carrés. Les feuilles sont dressées, disposées en spirale sur le tronc. Au cours de la vie juvénile de l'arbre, ses bourgeons peuvent former ce que l'on appelle des ramifications ou des rejets, qui peuvent se développer en un palmier adulte et porter des fruits à maturité (**El Hadrami et al., 2012**) (**Fig.8**).

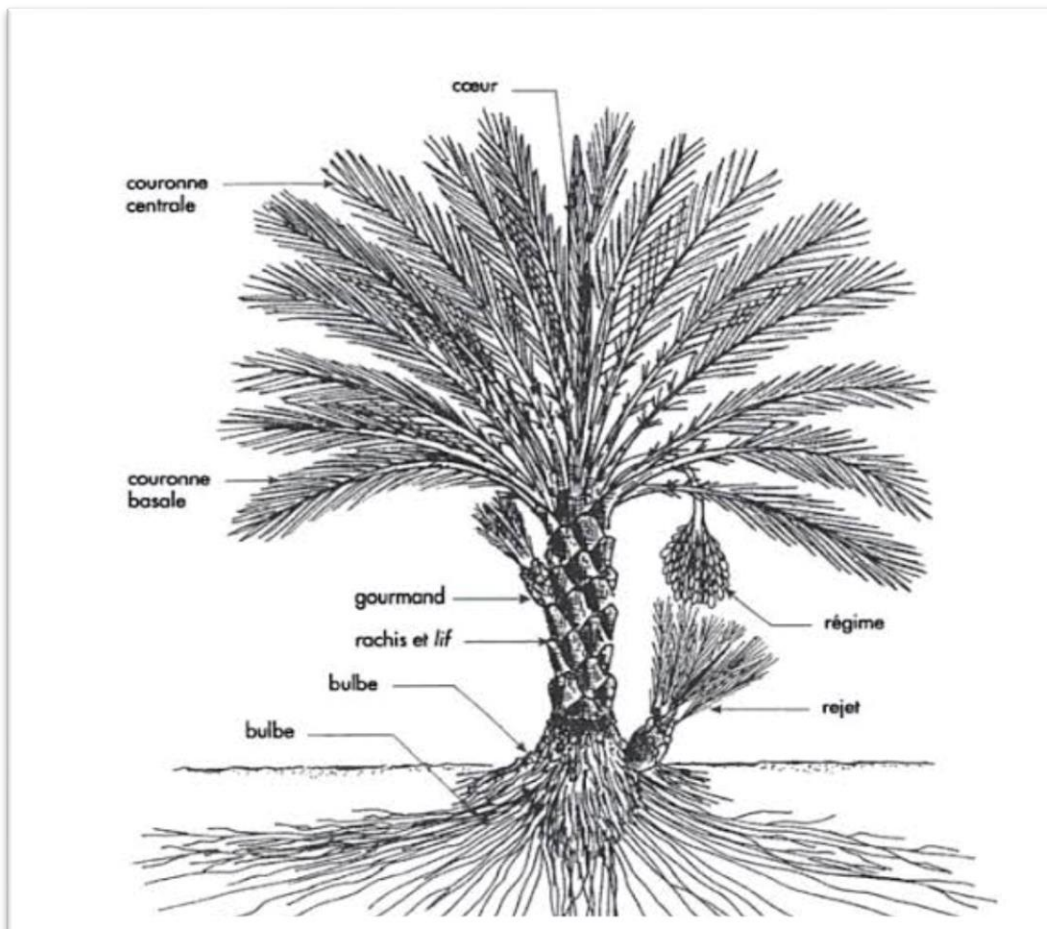


Figure 8 : Schéma du palmier dattier (Munier, 1973)

III.4. Répartition géographique et production

➤ Dans le monde

Le palmier dattier a fait l'objet d'une exploitation intense en Afrique méditerranéenne, au Moyen-Orient et aux U.S.A, La production de palmiers dattiers dans le monde est variable et a une importance économique importante (Aberlenc-Bertossi, 2012). On estime qu'il existe plus de 100 millions de palmiers dattiers dans le monde. Sa répartition spatiale montre que l'Asie se classe au premier rang avec 60 millions de dattiers (Arabie saoudite, Bahreïn, Émirats arabes unis, Iran, Irak, Koweït, Oman, Pakistan, Turkménistan et Yémen); l'Afrique au deuxième rang avec 3250 Dix mille palmiers dattiers (Algérie, Égypte, Libye, Mali, Maroc, Mauritanie, Niger, Somalie, Soudan, Tchad et Tunisie) (FAO, 2013) (Fig.9).

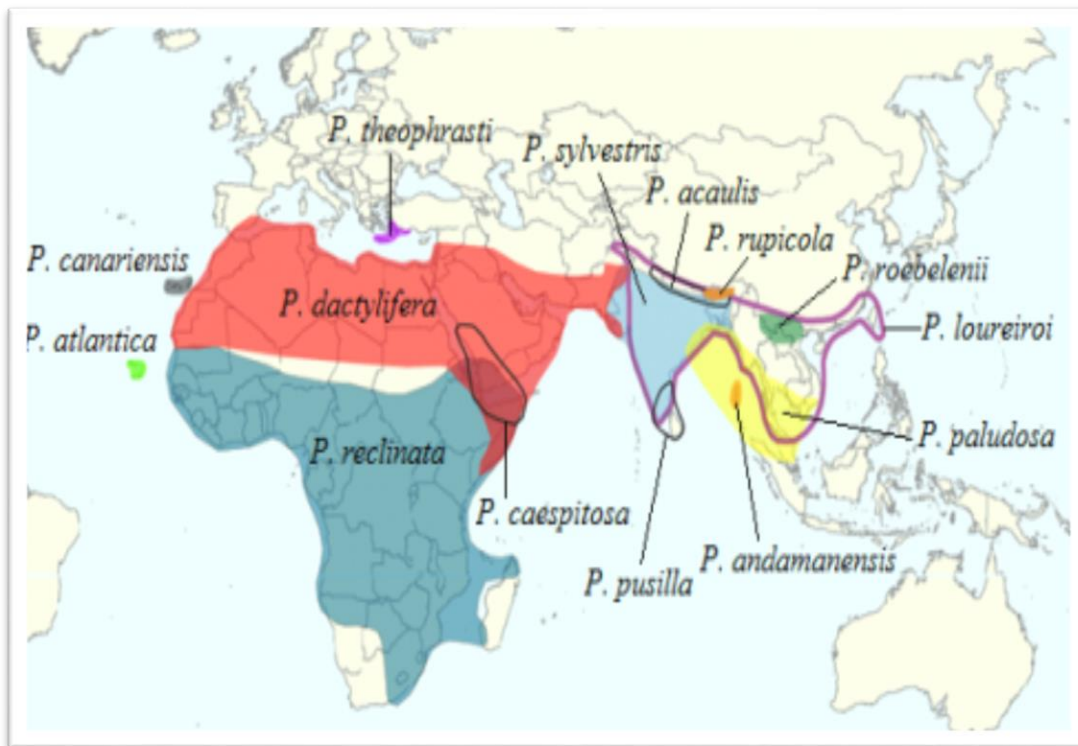


Figure 9 : Répartition géographique du genre *Phoenix* dans le monde (Munier, 1973 ; Barrow, 1998 ; Zohary et al., 2012).

L'Espagne est le seul producteur de dattes en Europe, principalement dans la célèbre palmeraie d'Elche. Aux États-Unis d'Amérique, le palmier dattier a été introduit au XVIII^e siècle et ce n'est que dans les années 1900 que la culture de l'huile de palme irakienne a réellement commencé (Matallah, 2004; Bouguedoura, 1991). Au Mexique, en Argentine et en Australie, la culture du palmier dattier est également relativement petite (Matallah, 2004) (Fig.10).

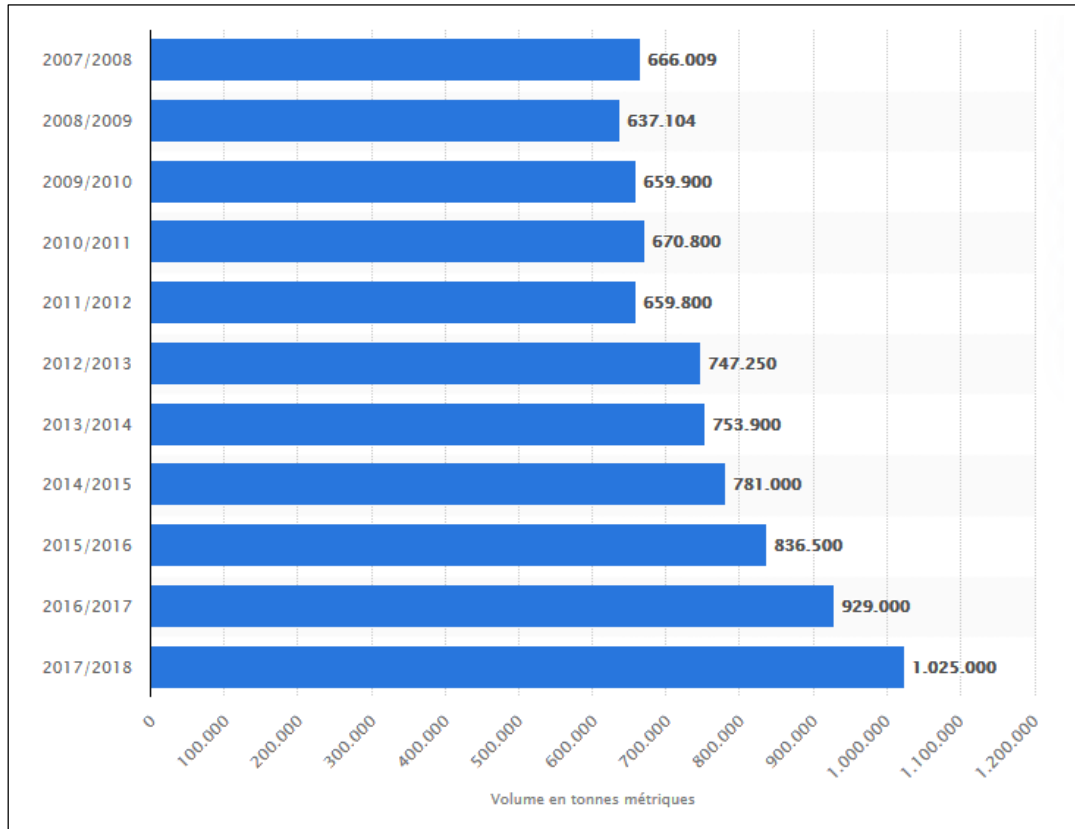


Figure 10 : Production mondiale de dattes par volume en tonnes métrique 2007-2018
(Godoy, 2019)

➤ En Algérie

D'après les données de ministère de l'agriculture et du développement rural ; en Algérie la phoeniciculture s'étale sur une superficie de plus de 160 mille hectares avec un patrimoine phoenicicole qui dépasse les 18 millions pieds. Bien que ce patrimoine soit reparti sur 17 wilayas du pays, il est concentré principalement dans les wilayas Sud- Est et Sud-Centre du pays. La première place est occupée par Biskra avec plus 23 % du patrimoine national, Suivie par la wilaya d'Adrar de près de 21% et la wilaya d'El Oued avec plus de 20% (Benziouche, 2012) (Fig.11).

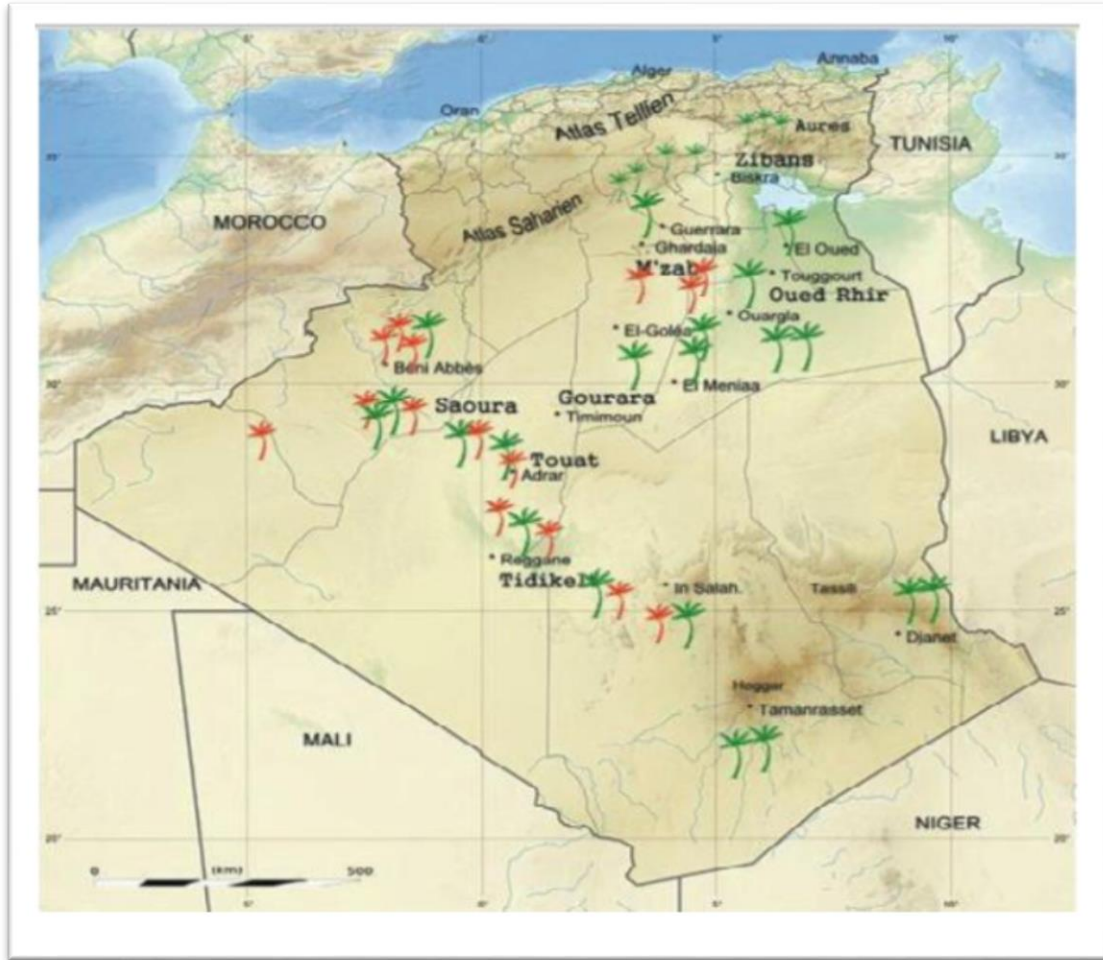


Figure 11 : Carte d'Algérie, indiquant les différentes zones phoenicicole
(Bougedoura et al. 2015).

En effet le Palmier Dattier en Algérie, vient de la « péninsule arabique » ; à travers les commerçants qui ont propagé du Palmier autour de la Méditerranée, il était introduit spécialement dans les lieux disposant d'eau dans le Sahara. C'est ainsi que sont apparues les premières palmeraies de Oued Righ et des Ziban par le biais des bédouins nomades arabes, venus d'Orient, pour le commerce (Jaradat, 2011). Le patrimoine phoenicicole national est concentré dans toutes les régions situées sous l'Atlas saharien dans la partie septentrionale est et centre du Sahara Algérien (Nahili, 2006).

IV. Fruit du palmier dattier « Datte; Tmar»

IV.1. Description de la date

Le fruit du Palmier Dattier, est une baie appelée «Datte, Tmar en arabe», contenant une seule graine «noyau» après fécondation, l'ovule évolue pour donner un fruit de couleur verte (taille d'un pois puis d'un fruit de raisin jusqu'à la taille normale de la datte) (Sedra, 2003).

Elle est de forme généralement allongée, oblongue ou arrondie, ovoïde, parfois sphérique, elle est composée d'un noyau, ayant une consistance dure, entouré de chair (Djouab, 2007).

La partie comestible de la datte, dite chair ou pulpe, est constituée de trois enveloppes (péricarpe, mésocarpe et endocarpe) (Espirad, 2002). Les dimensions de la datte sont très variables, de 2 à 8 cm de longueur et d'un poids de 2 à 8 grammes selon les variétés. Leur couleur va du blanc jaunâtre au noir en passant par les couleurs ambre, rouges, brunes plus ou moins foncées (Djerbi, 1994) (Fig.12).

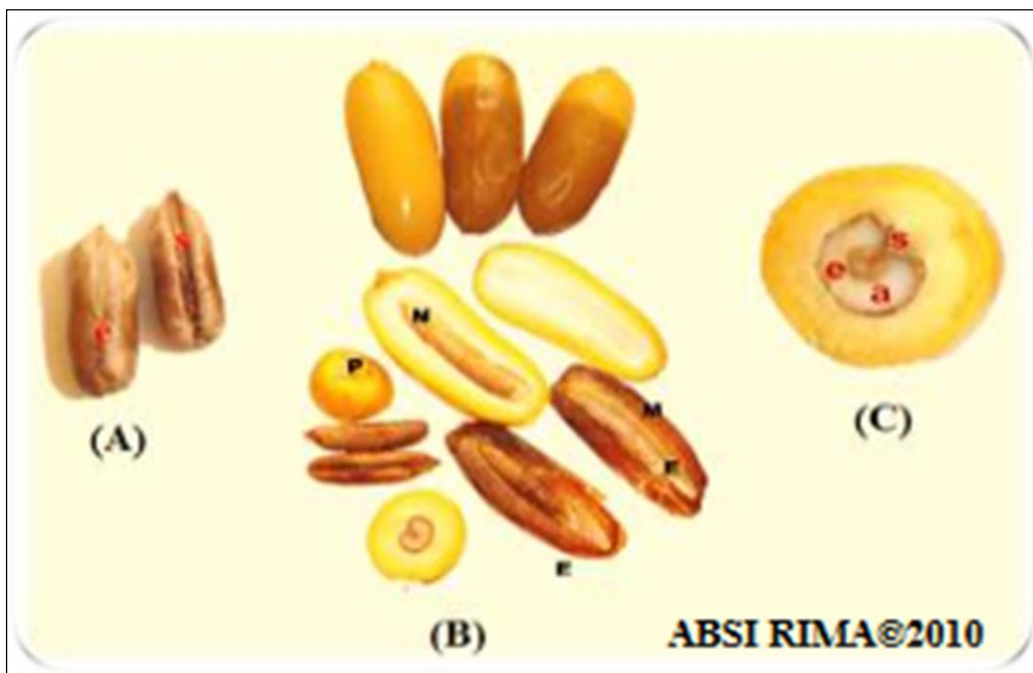


Figure 12 : Noyau et fruit de Datte (Absi, 2010)

A: noyau de profil et de dos (s:sillon; e: embryon). **B:** coupe horizontale d'une datte (N: noyau ou graine; P: péricarpe; M: mésocarpe; E: endocarpe; épicarpe (peau). **C:** coupe verticale d'une datte (s:sillon, a: albumen; e: embryon)

IV.2. Variétés de datte Algérienne

L'Algérie a plus de 10 millions de palmiers dattiers qui produisent plus de 800 variétés de datte dans ses Oasis dans le sud. Les variétés de datte les plus courantes sont Deglet-Nour, El-ghars et Degla Bida (noms locaux) (**Kriker et al., 2005**).

La consistance de la datte est variable. Selon cette caractéristique, les dattes sont réparties à maturité en trois catégories (**Mrabet et al., 2008 ; Kader et Hussein, 2009**) :

➤ Datte molle

Elle représente une teneur en eau supérieur à 30%, de texture fibreuse et aqueuse. Par exemple : Ghars, Litima, Abada.

➤ Datte demi-molle

Elle représente une teneur en eau compris entre 10 et 30%. Comme exemple : Amry, Deglet-Nour, Arechti.

➤ Datte sèche

Elle représente une teneur en eau inférieur à 10%, qui durcissent sur l'arbre et ont une texture farineuse. Par exemple : Bartamoda, Degla-Beida, Mech-Degla. (**Fig.13**)

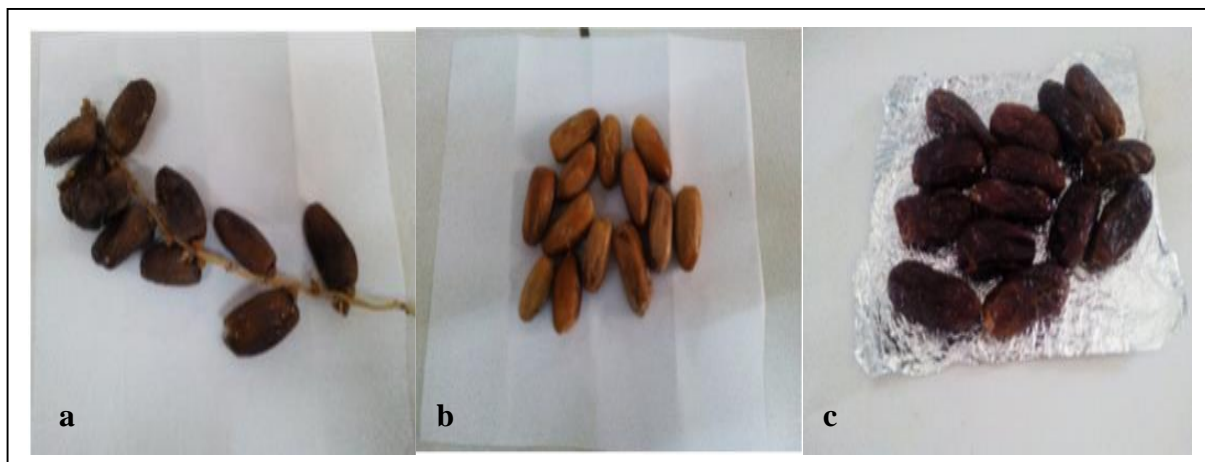


Figure 13 : Photos de trois variétés de datte. a : Deglet nour ; b : Mech degle ; c : Ghars (**Abaibia et Rachedi, 2018**)

IV.3. Évolution de la production de dattes en Algérie

La production de dattes en Algérie a totalisé 10,58 millions de quintaux (1,058 tonne) en 2017, évalués à 332,4 milliards de dinars (environ 2,81 milliards de dollars américains), la récolte de la variété la plus prisée de datte en l'occurrence "Deglet noir" a atteint 5,67 millions de quintaux, contre 2,87 millions pour la Degla Beïda (datte blanche) et les dattes sèches, et plus de 2 millions de quintaux pour les dattes moelles.

Le rendement par palmier-dattier est estimé à 67,7 kg. Le rendement de "Deglet Noir" s'élève à 86,3kg par palmier-dattier, contre une production de 51,6kg et 58,2 kg par palmier-dattier respectivement pour la Degla beïda et les dattes sèches, el Ghars et les dattes moelles (**ministère de l'Agriculture, du Développement rural et de la Pêche lundi, 2018**) (Fig.14).

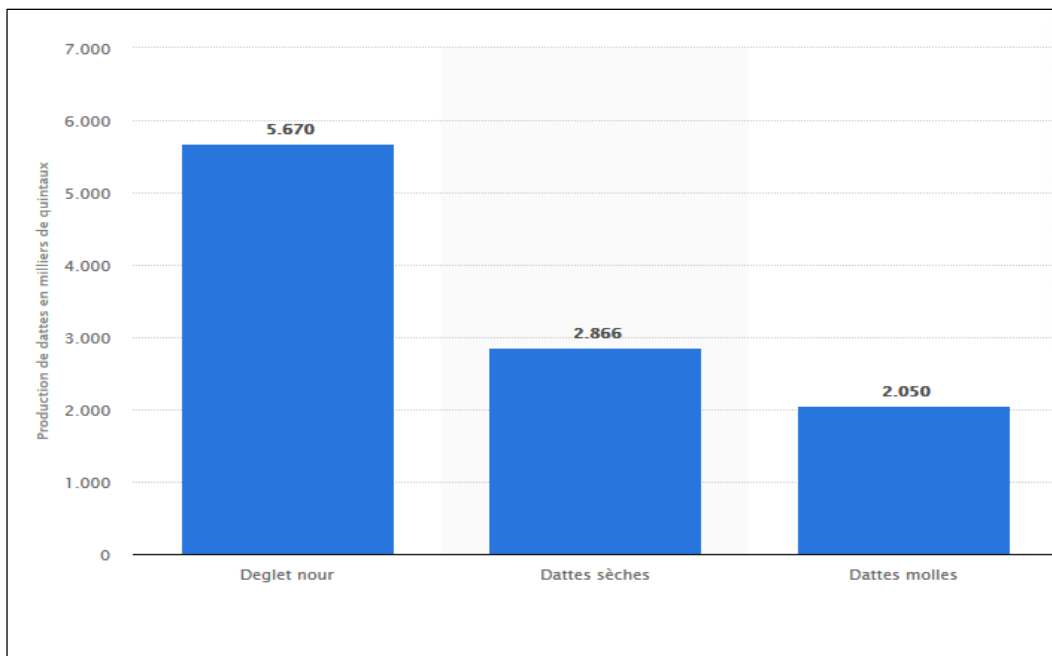


Figure 14 : Évolution de la production de dattes en Algérie entre 2016 et 2017, par variété de dattes (Moyou, 2019)

IV.4. Composition biochimique de la datte

IV.4.1. Composition biochimique de la partie comestible « pulpe »

La pulpe de la datte représente une proportion de 80 à 95% du poids total du fruit, selon la variété et les conditions pédoclimatiques. Elle se distingue par son taux d'humidité et sa forte teneur en sucres (Yahiaoui, 1998). Elle est composée de sucres, d'eau, d'éléments minéraux et

de produits divers tels que les protéines, lipides, pectines, tanins, vitamines, produits aromatique (AL-Shahib et Marshall, 2003 ; Ahmed et Ramaswamy, 2006) (Tab.3, Tab.4).

Tableau 3 : Composition biochimique de la pulpe de datte fraîche *Deglet-Nour* (Devshony et al., 1992).

Constituants	(%) du poids à l'état frais
Eau	23
Protéines	1.5
Sucres totaux	72
Saccharose	36.1
Glucose	10.4
Fructose	9.6
Cellulose	7.20
Lipides	0.05
cendes	1.9

Tableau 4 : La composition minérale de la datte (en mg/100g de datte) (Djerbi, 1994)

Elements méneraux	Teneur en mg/100g de datte
Sodium	4.1 -----4.8
Potassium	649 -----754
Magnésium	50.3-----58.8
Phosphore	54.8-----36.8
Calcium	58.3-----58.8
Fer	1.3-----2
Soufre	43.8-----51.8
Cuivre	0.18-----0.21
chlore	268-----290

IV.4.2. Composition biochimique de la partie non comestible « noyau »

Le noyau présente 7 à 30 % du poids de la datte. Il est composé d'un albumen blanc, dur et corné, protégé par une enveloppe cellulosique (**Espiard, 2002**). Il renferme plusieurs acides gras avec une proportion plus importante d'acides oléique et laurique (**Devshony et al., 1992**). Le tableau 5 représente quelques constituants biochimiques de noyau de datte.

Tableau 5 : Composition biochimique des noyaux de dattes (**Alhooti et al., 1998**)

Constituants	Teneurs
Sucres	5-6%
Protéines	2,3 -6,4%
Fibres diététiques	22,5 -94%
Composés phénoliques	3102 -4430 mg/100g
Matières grasses	7 – 13 %
Acides gras :	
Acide Oléique	56,1%
Acide linoléique	11,6%
Acide laurique	8,3%
Acide myristique	6,0%
Cendres	0,9 – 1,8%

L'huile extraite de ces graines contient les acides gras suivants : oléique, l'aurique, myristique, linoléique et palmitique. La présence du tryptophane dans les protéines du noyau a été confirmée. Les données ont montré que les grains de la datte pourraient être une matière première potentielle pour l'alimentation des animaux (**Al-Hooti et al., 1998**). Les minéraux majeurs présents dans les graines des dattes sont : potassium, phosphore, calcium et magnésium (**Jiwan, 2006**).

En général, les dattes ne constituent pas une source importante de vitamines. La fraction vitaminique des dattes se caractérise par des teneurs appréciables des vitamines du groupe B.

Ce sont des précurseurs immédiats des coenzymes indispensables à presque toutes les cellules vivantes et jouent un rôle primordial (Vilkas, 1993).

IV.5. Les composés phytochimiques des dattes

La datte possède de nombreuses classes de composés bioactifs tels que les caroténoïdes, les polyphénols particulièrement les acides phénoliques, les isoflavones, les lignanes, les flavonoïdes, les tanins, et les stérols (Maier et Metzler, 1963; Maier et Metzler, 1965; Kikuchi et Miki, 1978; Regnault-Roger et al., 1987; Duke, 2001; Duke et Beckstrom-Sternberg, 2007 ; Al-Farsi et Lee, 2008).

IV.5.1 Polyphénols

La datte fraîche présente une bonne source de polyphénols, elle contient 3g/100g (Duke, 2001). L'analyse qualitative des composés phénoliques de la datte affirme la présence des acides cinnamiques, p- coumarique, férulique, sinapique et des flavonoïdes, y compris procyanidines (Al-Farsi et al., 2005 ; Hong et al., 2006).

IV.5.1.1. Flavonoïdes

Différents types de flavonoïdes ont été identifiés dans la pulpe fraîche de la datte : flavanes, flavones, flavanones, flavonols et glycosides (lutéoline, lutéoline de méthyle, la quercétine, et quercétine de méthyle) (Mansouri et al., 2005 ; Vyawahare et al., 2009).

IV.5.1.2. Tanins

Les chercheurs ont mis en évidence une très forte proportion de tanins contenus dans les dattes fraîches. Les teneurs en tanin sont respectivement d'environ 55,39 et 219 mg / 100 g. Les tanins sont des composés phénoliques aux propriétés antioxydantes. se caractérisent par leurs propriétés de combinaison avec les protéines (Boulekbache, 2005; Hagerman et Butler, 1989).

IV.5.2. Caroténoïdes

Ils sont un groupe de pigments naturels rencontrés dans les dattes à des teneurs importantes allant de 913 pour les dattes fraîches à 973µg /100 g pour les dattes sèches (AlFarsi et Lee, 2008).

IV.6. Propriétés thérapeutiques des dattes

IV.6.1. Activité antioxydante

P. dactylifera a prouvé ses propriétés antioxydantes suivant différents tests, tels que : TEAC, ABTS, FRAP, DPPH) (**Biglari et al., 2008**). En outre, *P. dactylifera* contient un pourcentage élevé de vitamine C, A et E ainsi qu'une teneur totale en phénols élevée (**hasan et al., 2010 ; samad et al., 2016**). Ces résultats d'études in vitro ont encouragé les chercheurs à étudier l'activité antioxydante des extraits de *P. dactylifera* in vivo contre différents toxiques comme le tétrachlorure de carbone (CCl₄), l'isoprotérénol, le cadmium et les rats diabétiques induits par la streptozotocine (**Abdelaziz et Ali, 2014 ; El-Neweshy et al., 2013**).

IV.6.2. Activité anticancéreuse

Les constituants des fruits de *P. dactylifera* ont montré une activité antitumorale. Des essais in vitro ont été effectués pour déterminer l'activité anticancéreuse d'extraits de *P. dactylifera* envers différentes lignées cellulaires cancéreuses telles que l'adénocarcinome colorectal épithélial humain (**Eid et al., 2014**) et la lignée cellulaire dérivée du mélanome humain (**Chakroun et al., 2016**). Khan et ses collègues ont étudié le mécanisme par lequel l'extrait méthanolique de datte Ajwa (15 et 20 mg / ml) inhibait la croissance de l'adénocarcinome du sein humain (**khan F et al., 2016**).

IV.6.3. Activité anti-microbienne

Différents extraits et huiles de *P. dactylifera* montrent de fortes activités antimicrobiennes. L'effet de *P. dactylifera* contre l'activité hémolytique de la streptolysine O, a été étudié par **Abuharfeil et al. (2008)** et ont déclaré que l'extrait de fruit de *P. dactylifera* avait entraîné une diminution de la croissance de *Streptococcus pyrogens* de 88,5% par rapport au témoin.

Dans une méthode de diffusion sur disque, il a été déterminé que les extraits aqueux et éthanoliques de fruits de *P. dactylifera* avaient une forte activité antibactérienne contre *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* et *Bacillus subtilis* et inhibaient modérément *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis*. Cet effet antibactérien est dû à la présence d'esculétine, d'acide tannique, d'une concentration modérée d'acide gallique, d'acide itaconique et de traces d'acide férulique dans les extraits de *P. dactylifera* (**El Sohaimy et al., 2015**).

IV.6.4. Action sur l'activité reproductive

P. dactylifera a un rôle pivot dans l'amélioration de la fertilité masculine et l'induction du travail, qui peut être liée à son activité antioxydante [Fallahi S et al 2015, Tahvilzadeh M et al. 2016].

Un essai in vivo a été commencé pour évaluer l'effet des graines de *P. dactylifera* en poudre normales et traitées à l'acide sur la fertilité des rats mâles [Ali BH et al. 1999]. Les concentrations normales de graines de *P. dactylifera* de 7 et 14% ont provoqué une augmentation significative de la testostérone plasmatique, tandis que les graines traitées à l'acide (14%) ont augmenté de manière significative le taux plasmatique d'hormone lutéinisante (LH). Dans une autre étude, les auteurs ont injecté 0,3 ml d'huile de graines de *P. dactylifera* diluée (15 et 20% d'huile dans une solution saline à 0,9%) et ont signalé une augmentation significative du nombre de spermatozoïdes, de la motilité et de la viabilité chez les souris mâles [Ben Abdallah F et al. 2009].

IV.6.5. Activité de protection cardiovasculaire

Le fruit de *P. dactylifera* est utilisé comme aliment antihypertenseur depuis des siècles. Parce que les graines de *P. dactylifera* peuvent être utilisées comme huiles comestibles et également dans l'industrie pharmaceutique, il a été proposé qu'elle puisse exercer des effets bénéfiques sur les conditions cardiovasculaires (Al-Shahib et Marshall, 2003). ont montré que ce fruit est un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Il s'agit d'une stratégie efficace pour réduire la pression artérielle (Braga et al., 2007). De plus, un apport élevé en sodium et en potassium a un rôle majeur dans l'augmentation de la pression artérielle (He et al., 2008). Parce que le fruit de *P. dactylifera* contient une quantité élevée de potassium et une faible quantité de sodium, il peut contrôler la pression artérielle en maintenant l'équilibre électrolytique. De plus, les teneurs en magnésium et en calcium des fruits de *P. dactylifera* jouent un rôle clé dans ce sujet (Tang et al., 2013).

Partie expérimentale

Matériels et méthode

I.1. Matériel végétale

Le matériel végétal choisi dans notre étude est le fruit du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) de la variété "Deglet-Nour". Le choix de cette variété est sélectionné en raison de sa qualité gustative, de sa grande consommation dans toute l'Algérie et de ses vertus thérapeutiques traditionnelles. Les dattes ont été collectées au stade de maturité complète (stade de domestication) en Octobre 2018 dans la région de Tolga. Wilaya de Biskra (**Fig.15**).

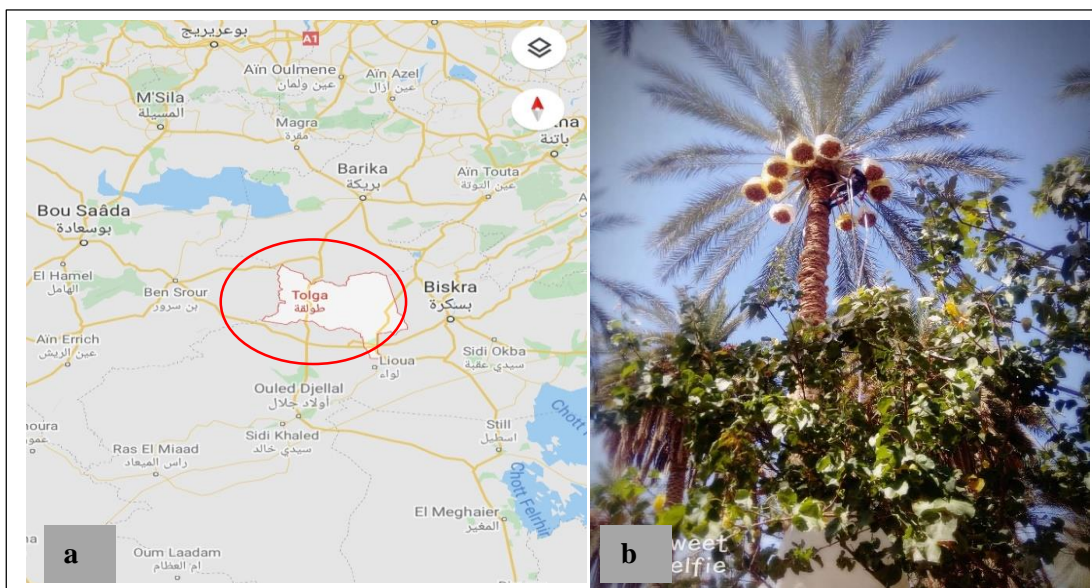


Figure 15 : a- Carte géographique de l'est d'Algérie (région de Tolga, wilaya de Biskra).

b- Palmier dattier de notre cultivar

I.1.1. Extraction de pulpes et de noyaux de dattes

Avant d'entamer le protocole d'extraction, les dattes sont lavées afin d'éliminer toutes les impuretés puis dénoyautées : les pulpes sont coupées en petits morceaux, puis broyées dans un mortier pour obtenir une pâte. Pour leur part, les noyaux sont lavés, séchés à l'étuve pendant 7 jours à 50°C, puis broyés pour obtenir une poudre fine (**Diab, 2012**) (**Fig.16**).



Figure 16 : a : Pulpes de dattes. b : Poudre de noyaux de dattes

L'extraction choisie dans notre étude est une extraction aqueuse de pulpes et de noyaux de dattes réalisée par macération à froid selon la méthode d'écrite par **EL Quarawi (2004)** avec quelques modifications rapportées du protocole d'**Al-Farsi (2007)**.

Deux solutions aqueuses de pulpes et de noyaux de dattes ont été préparées à raison de 2,5%. Les mixtures obtenues sont mises sous agitateur pendant une heure puis laissées au réfrigérateur à 4°C durant 48heure. Les macéras sont ensuite centrifugés à 1000 tours durant 10 minutes après avoir été légèrement agités préalablement (1 heure). Au dénouement de cette opération les deux extraits sont filtrés et les produits finaux sont conservés à -80°C (**Vayalil, 2002**).

La Figure 17 représente un schéma global de l'extraction aqueuse de pulpes et de noyaux de dattes suivant le protocole expérimentale choisi dans notre étude.

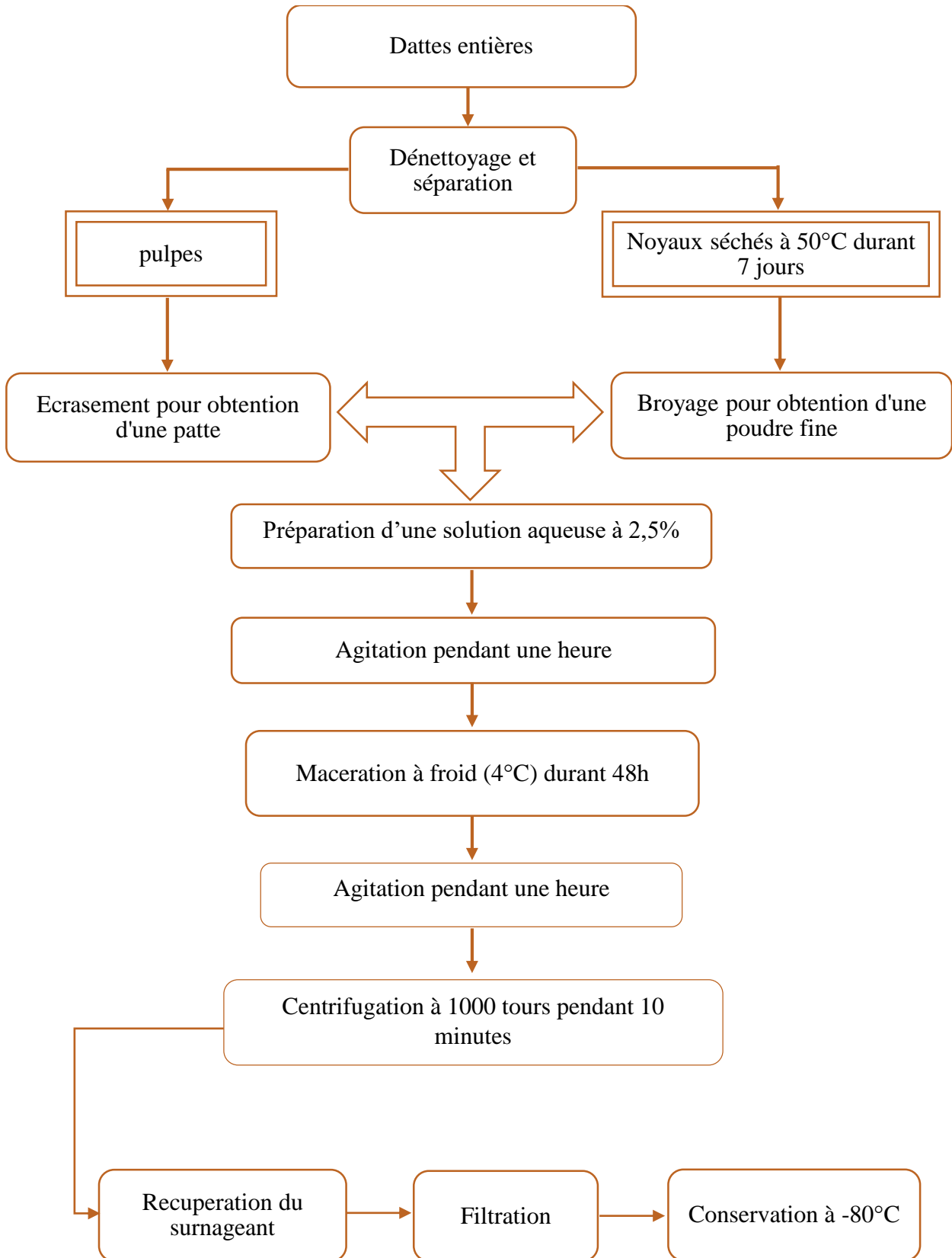


Figure 17 : Schéma représentatif de l'extraction aqueux de pulpes et de noyaux de dattes.

I.2. Matériel animal

Pour réaliser cette étude, on dispose d'un effectif de cinquante (50) souris femelles de souche NMRI ayant un poids corporel moyen de 30 ± 5 g. Ces animaux proviennent du centre animalier de l'institut Pasteur d'Alger.

Les souris ont bénéficié d'une période d'adaptation au niveau de l'animalerie de l'université de Mostaganem. Durant cette période un régime alimentaire standard et un accès libre à l'eau de robinet sont mis à leur disposition, avec un rythme nyctéméral adapté (12h lumière/12h obscurité) et température favorable.

I.3. Test de toxicité

Avant d'entamer notre expérimentation *in vivo*, il est essentiel de réaliser un test de toxicité afin de vérifier les effets toxiques de nos extraits. Le principe de ce test est d'observer l'apparition des changements de comportement, troubles moteurs, convulsions ou bien mortalité. Les souris sont privées de nourriture, 12 heures avant d'entamer ce test

Un effectif de dix souris (10) a été réparti en deux groupes. Les échantillons ont été administrés par gavage gastrique.

Groupe 1 (n=5) : reçoit une dose unique de 500mg/kg de l'extrait aqueux de pulpes de dattes.

Groupe 2 (n=5) : reçoit une dose unique de 500mg/kg de l'extrait aqueux de noyaux de dattes.

Les souris sont observées dès les 30 premières minutes suivant l'administration des extraits et régulièrement durant les premières 24, 48 heures, puis quotidiennement jusqu'à 14 jours (OCDE (2008), Essai n°425).

I.4. Évaluation de l'activité neurothérapeutique des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes

I.4.1. Répartition des lots

Un effectif de quarante souris (40) a été réparti en huit lots (8) dont 5 souris chacun. Comme suite :

1- Lot T (n=5) : considéré comme un témoin négatif.

2- Lot Ct-EP (n=5) : considéré comme témoin positif. Traité avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les deuxièmes 45 jours de l'expérimentation ;

- 3- **Lot Ct-EN** (n=5) : considéré comme témoin positif. Traité avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg pendant les deuxièmes 45 jours de l'expérimentation ;
- 4- **Lot Alz-90J** (n=5) : correspond aux souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg administré par voie orale combiné à une injection intrapéritonéale (IP) journalière de D-galactose à 120mg/kg selon le protocole de **Feng et al, (2018) ; Xing et al, (2018)**) provoqué durant 90 jours, n'ayant reçu aucun traitement ;
- 5- **Lot Alz-45J** (n=5) : correspond aux souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg administré par voie orale combiné à une injection intrapéritonéale (IP) journalière de D-galactose à 120mg/kg) provoqué durant 45 jours n'ayant reçu aucun traitement ;
- 6- **Lot Alz-EP** (n=5) : représente les souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg administré par voie orale combiné à une injection intrapéritonéale (IP) journalière de D-galactose à 120mg/k) provoqué durant 45 jours, traitées ensuite avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ;
- 7- **Lot Alz-EN** (n=5) : représente les souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg administré par voie orale combiné à une injection intrapéritonéale (IP) journalière de D-galactose à 120mg/k) provoqué durant 45 jours, traitées ensuite avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ;
- 8- **Lot Alz-STD** (n=5) : représente les souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg administré par voie orale combiné à une injection intrapéritonéale (IP) journalière de D-galactose à 120mg/k) provoqué durant 45 jours, traitées ensuite avec le Donépézil (référence) à 1 mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **(Fig.18)**



Figure 18 : Répartition des lots d'expérimentation.

Au terme des premières 45 jours d'expérimentation des tests de comportement (activité locomotrice, test de curiosité « essai de trous » et test d'anxiété) et de mémoires (Labyrinthe radiaire à huit bras : mémoire spatiale de travail, mémoire spatiale de référence conditionnée, Distinction de position) ont été réalisés pour suivant la méthode de **Xing et al, (2018)**.

L'administration des deux extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes ainsi que le produit de référence a été effectuée quotidiennement par gavage gastrique durant les deuxièmes 45 jours de l'expérimentation. La référence retenue dans notre étude et le Donépézil (Aricept®) considéré comme un anti-Alzheimer.

I.4.2. Paramètres étudiés

I.4.2.1. Évolution pondérale

Des prises de poids hebdomadaires ont été effectuées pour chaque souris des différents lots. Le but de cette opération et d'apprécier la physionomie et la croissance de ces animaux d'expérimentation.

I.4.2.2. Solution consommée

Les mesures chaque semaine de la solution consommée pour chaque Lot de souris sont destinées essentiellement à évaluer le volume moyen de la solution du chlorure d'aluminium (AlCl_3) ingurgité par les souris.

I.4.2.3. Tests de comportement neurologique

L'évaluation du comportement fonctionnel est un élément clé pour vérifier l'état neurologique (détermination du comportement). Ces directives s'appliquent aux animaux dans des tests spéciaux :

I.4.2.3.1. Test de l'activité locomotrice (open Field)

Le test est réalisé dans une cage de $32 \times 32 \text{ cm}^2$ divisée en 16 cases identiques (de 1 à 16), à l'aide d'une plaque numérotée en mesure chaque mouvement de souris dans le sens horizontal ou vertical, chaque déplacement est considéré comme un score. Dans la cage, chaque souris est associée au nombre de cases visitées durant quatre phases consécutives, cinq minutes chacune.

L'expérience doit être menée dans un état de calme et de silence, et il est préférable de laisser une certaine période de repos entre les quatre étapes du test, afin que la souris puisse explorer le nouvel environnement et éviter toute source de stress qui pourrait fausser les résultats **(Di Scalea et Wisner, 2009)**.

I.4.2.3.2. Test de curiosité (Essai de trous)

Le test de plaque à trous a été conçu pour étudier le comportement des souris face à un nouvel environnement. Dans le ce test décrit par **Boissière et Simon (1962)**, l'objectif était d'évaluer les effets d'une intoxication et/ou d'un traitement sur le comportement d'exploration manifesté par la souris.

La plate-forme en bois de diamètre ($60 \times 45 \text{ cm}$) est de 50 centimètres au-dessus de la terre, contient 14 trous, égaux de 2 cm, espacé de 5 cm entre eux. La curiosité est estimée en dénombrant le nombre de trous explorés par la souris pendant 20 minutes réparties en 4 phases successives, cinq minutes chacune. **(File et Wardill, 1975)**.

I.4.2.3.3. Tests de l'anxiété

a- Compartiment noir/blanc

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

b- Labyrinthe en croix surélevé

Ce paradigme est un test de mesure d'un comportement de type anxieux développé d'abord chez le rat, puis chez la souris. Labyrinthe situé à 50cm au-dessus du sol est composé d'un couloir ouvert et d'un couloir fermé reliés par une plateforme centrale.

Les souris sont placées individuellement sur la plateforme centrale, face à un couloir ouvert, et peuvent explorer librement l'ensemble du labyrinthe pendant quatre phases, cinq minutes chacune. Ce test est basé sur le calcul de la durée de temps passée dans le couloir fermé (protégé). Effectivement, un phénotype anxieux se caractérise par une diminution du temps passé dans le couloir ouvert par rapport au temps passé dans le couloir fermé (**Pellow, 1985**).

I.4.2.3.4. Test de Porsolt (la nage forcée)

Le test de la nage forcée consiste à mettre les souris dans un récipient en verre cylindrique transparent de hauteur de 16cm rempli d'eau tiède 21°C où la souris nage pour garder sa tête hors de l'eau puis reste bloquer par désespoir. Le but de ce test c'est de calculer le temps d'immobilité pour chaque souris pendant 5 min. (**Porsolt et al., 1997**).

I.4.2.4. Tests de mémoire

I.4.2.4.1. Labyrinthe radiaire à huit bras

Il s'agit d'une des méthodes les plus utilisées dans les laboratoires comportementaux, qui est proposée par **Wan et al., (1997)**, principalement en raison de la flexibilité de sa structure. Le but de ce dispositif est de pouvoir tester le stimulus de mémoire spatial et non spatial de sélection lié avec les éléments de motivation.

Le labyrinthe radial à 8 bras est un appareil largement validé pour les tâches d'apprentissage spatial. En utilisant des repères externes à l'extérieur du labyrinthe, les bras peuvent être appâtés et le nombre d'entrées de bras peut être mesuré. Une mauvaise mémoire de travail spatiale correspond bien à une augmentation du retour au choix des bras et du temps global pour terminer la tâche. (**Burette et al. 2000**).

a- Mémoire spatiale de travail (MST)

Dans cette épreuve la nourriture est déposée à une extrémité d'un couloir des huit. Ensuite la souris est placée sur la plateforme centrale avec un accès libre vers tous les couloirs. La souris doit chercher la nourriture au fond de chaque couloir, chaque erreur est enregistrée si la souris visite deux fois le même couloir. Le nombre de visite pour chaque souris est comptabilisé au cours de 4 essais d'apprentissage pendant 4 jours et le 5^{ème} jour (essai) représente le test. Chaque séance (essai) dure 5 minutes. Cette épreuve a été mise au point par **Olton (1997)**.

b- Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Dans cette épreuve, seulement deux bras du labyrinthe sont utilisés. Un bras éclairé avec de la nourriture à son extrémité, l'autre bras obscurité. L'animal est déposé 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 au cours de 4 essais d'apprentissage pendant 4 jours et le 5^{ème} jour (essai) représente le test. Chaque séance (essai) dure 5 minutes (**Cole et Chappell-Stephenson, 2003**).

c- Distinction de position

Au cours de ce test six bras du labyrinthe sont utilisés. La souris est déposé sur la plateforme centrale et les six bras sont ouverts l'un après l'autre trois avec nourriture (bras appâtés) et les autres sans nourriture (bras non appâtés). Le test sera réalisé par l'ouverture des bras en paire de bras appâté et non appâté (3 paires en total). Le score étant enregistré à chaque fois en raccordant le nombre de bras appâtés choisi par chaque souris mesuré au cours de 4 essais d'apprentissage pendant 4 jours et le 5^{ème} jour (essai) représente le test. Chaque séance (essai) dure 5 minutes (**Lenck-Santini et al., 2001**).

I.4.2.4.2. Piscine de Morris

La piscine de Morris est l'un des tests les plus utilisés, elle a été conçue par Morris (1984) pour évaluer les capacités à mémoriser et à gérer l'information spatiale dans une situation peu agréable pour la souris. L'animal doit échapper à une situation aversive en se réfugiant sur une plate-forme. Pour cela, il doit se forger et utiliser une représentation de son environnement en se basant sur les indices spatiaux disponibles. Cette représentation est dite allocentrique. (**Seron et Van der Linden, 2014**).

Deux tests de mémoires sont considérés

a- Mémoire spatiale de travail (MST)

La souris est placée dans un récipient de 147cm de diamètre à 25 cm de hauteur, contenant de l'eau tiède maintenue à 21C°. Une plate-forme apparente est placée dans la piscine qui est entourée de repères visuels. Le temps que met la souris pour monter sur la plate-forme est calculé au cours de 4 essais d'apprentissage pendant 4 jours et le 5ème jour (essai) représente le test. Chaque séance (essai) dure 5 minutes.

b- Mémoire spatiale de référence (MSR)

L'eau du récipient est colorée à l'aide d'un colorant non toxique dans le but de cacher la plateforme qui est elle-même un peu immergée. Le temps que met la souris pour retrouver la plateforme est calculé au cours de 4 essais d'apprentissage pendant 4 jours et le 5ème jour (essai) représente le test. Chaque séance (essai) dure 5 minutes.

I.5. Étude histologique

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

I.5.1. Fixation

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

I.5.2. Macroscopie

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

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

I.5.3. Imprégnation (circulation)

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

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

Plusieurs étapes doivent être suivies :

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

I.5.4. Inclusion

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

I.5.5. Microtomie

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

I.5.6. Coloration

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

❖ Déparaffinage

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

✓ 1 bac de toluène / xylène durant 10 mn.

❖ Réhydratation

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

✓ 1 bac d'éthanol à 70% durant 5 mn

✓ 1 bac d'éthanol à 80% durant 5 mn

✓ 1 bac d'éthanol à 96% durant 5 mn

✓ Rinçage à l'eau durant 10 mn

❖ Coloration

La coloration est réalisée avec de l'Hématoxyline/Eosine

✓ 1 bac d'hématoxyline de Harris durant 5-10mn

✓ 1 bac d'eau acidifié

✓ 1 bac d'eau basique

✓ 1 bac d'éthanol 96%

✓ 1 bac d'éosine durant 5 mn

- ✓ 2 bacs d'acétone, 5 min chacun
- ✓ 1 bac de toluène ou xylène jusqu'au montage.

I.5.7. Montage

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

I.5.8. Lecture microscopique

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

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

I.6. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel XLSTAT. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm SEM. Les valeurs de $p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$ sont considérées comme Significatifs (*), très significatifs (**) et hautement significatif (***) respectivement.

Résultats

II.1 Test de toxicité

L'administration par gavage gastrique des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes (*Phoenix dactylifera* L.) à 500 mg/kg n'a induit aucun signe de toxicité aigüe au cours des 24 heures ni de toxicité chronique au cours des 14 jours d'observation. Les manifestations apparentes en question concerne ; le comportement des animaux, leur nutrition, mobilité, convulsion, coma, mortalité (**Tab.6**).

Tableau 6 : Test de toxicité des extraits aqueux de pulpe et de noyaux de dattes à 500mg/kg au cours des 24h et 14 jours d'observation.

	Observation de toxicité durant 24h	Observation de toxicité durant 14jours
Groupe (E.P)	Aucun signe	Aucun signe
Groupe (E.N)	Aucun signe	Aucun signe

II.2. Paramètres étudiés

II.2.1. Évolution pondérale

Les résultats obtenus de l'évolution pondérale durant les six semaines avant le traitement de la maladie d'Alzheimer démontrent que le poids corporel est pratiquement équivalent chez tous les lots d'expérimentation, à l'exception de des souris modèle Alzheimer (Alz-STD) qui présentent une perte très significative de la masse corporelle comparativement aux témoins (T) (**Fig. 19a**).

Alors que durant les 6 semaines de la période thérapeutique, les résultats révèlent, une légère perte de poids chez les souris Alz-45J comparativement aux témoins (T) (**Fig. 19b**).

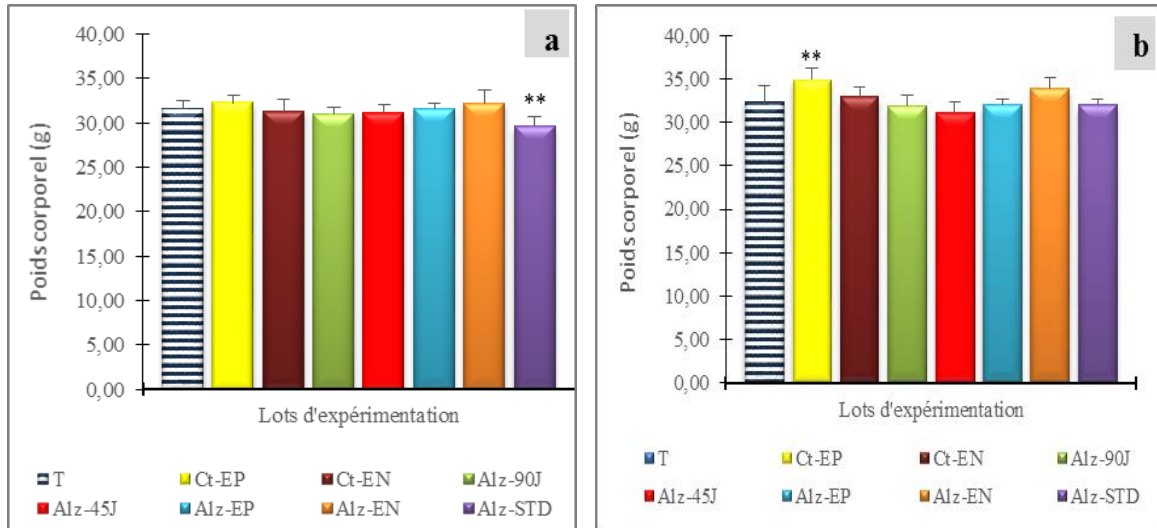


Figure 19 : (a) : Moyenne de l'évolution pondérale avant le traitement ; (b) Moyenne de l'évolution pondérale durant le traitement. **T** : témoin négatif ; **Ct-EP** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; **Ct-EN** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/Kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-EP** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. **Alz-EN** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/Kg pendant les 45 jours qui suivent, **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin ; **très significatif (p<0.01).

II.2.2. Solution consommée

Durant la période de provocation de la maladie d'Alzheimer (avant le traitement), la moyenne du volume de la solution consommée durant les six semaines affiche un intervalle entre 200 et 250 ml chez tous les lots d'expérimentation. Toutefois les souris modèles Alzheimer (Alz-45J) consomment un volume significativement supérieur et le modèle Alzheimer (Alz-STD) un volume significativement inférieur comparé aux témoins (T) (**Fig.20a**).

En revanche durant la période thérapeutique, on constate que le volume d'eau consommé par les souris Alzheimer traitées avec les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes est hautement significativement diminué (p< 0,001) par rapport aux modèles Alzheimer (ALZ-45J) et faiblement significative (p< 0,05) en comparaison au modèle Alzheimer (ALZ-90J) (**Fig 20b**)

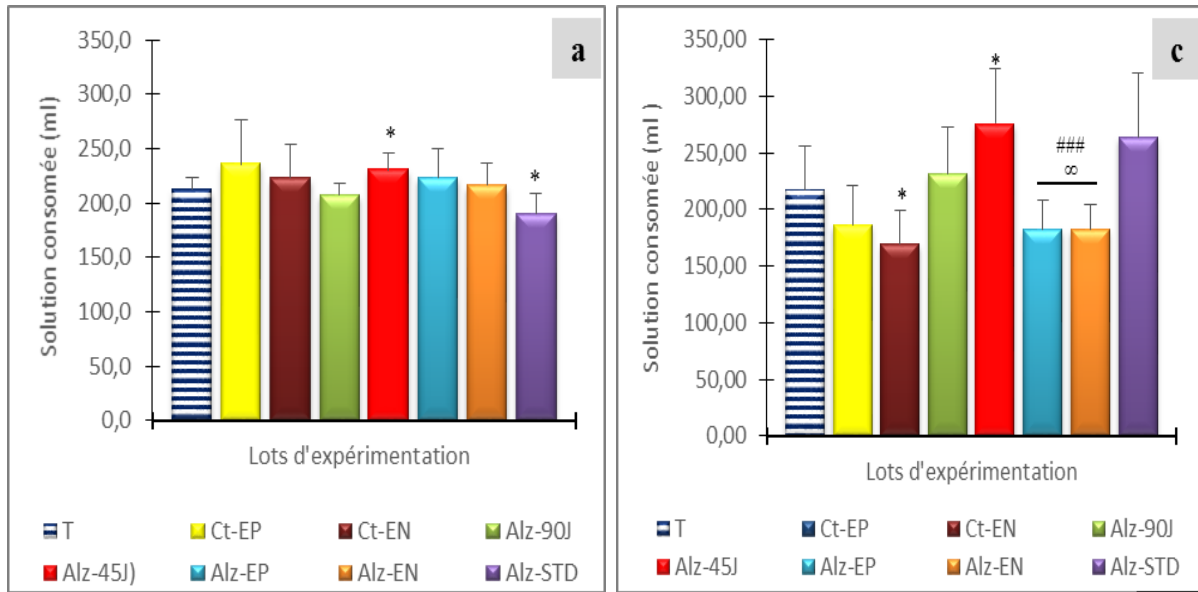


Figure 20 : (a) Moyenne du volume de la solution consommée avant le traitement ; (b) Moyenne du volume de la solution consommée durant le traitement. T : témoin négatif ; Ct-EP : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/Kg ; Alz-90J : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, Alz-45J : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; Alz-EP : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent. Alz-EN : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/Kg pendant les 45 jours qui suivent, Alz-STD : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin ; **très significatif (p<0.01).

II.2.3. Tests de comportement neurologique

II.2.3.1. Thérapeutique avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes

II.2.3.1.1. Activité locomotrice

Les résultats des moyennes obtenues des quatre phases de l'activité locomotrice durant la période pré-thérapeutique démontrent une hyperactivité chez les souris modèle Alzheimer (Alz-EP) et une hypoactivité chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J et Alz-90J) en comparaison aux souris (Fig. 21a).

Tandis que la période post-thérapeutique révèle une hyperactivité chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) et une hypoactivité chez les autres lots d'expérimentation par rapport aux témoins. Toutefois, les souris Alzheimer traitées avec l'extrait de pulpe à 250mg/kg (Alz-EP) présentent une activité proche du lot témoin (T) (Fig. 21b)

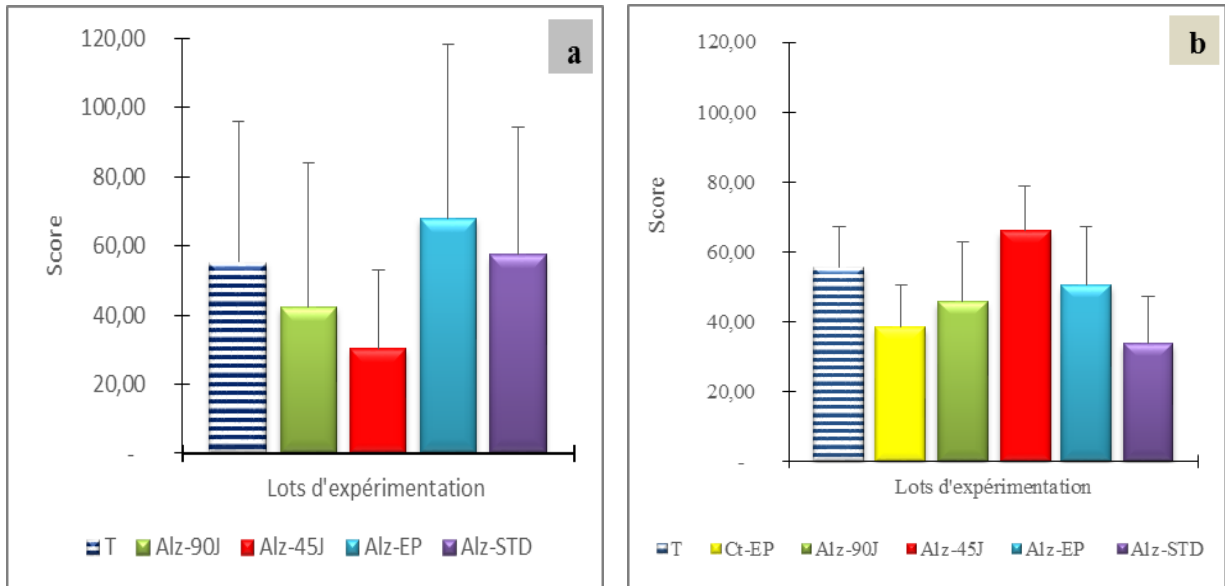


Figure 21 : (a) Moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice après le traitement. **T** : témoin négatif ; **Ct-EP** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-EP** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent.

II.2.3.1.2. Test de curiosité (Essai de trous)

Selon les résultats de la moyenne des trois phases du test de curiosité enregistrés avant d'entamer le traitement, on constate que tous les lots d'expérimentation manifestent une faible curiosité comparativement aux témoins (T) (Fig. 22a)

Cette constatation est également observée au cours du test de curiosité réalisé après les 45 jours de traitement. En effet, La moyenne des trois phases révèle une curiosité légèrement faible chez

les souris Alzheimer traitées avec l'extrait de pulpe Alz-EP en comparaison aux témoins et faible pour les lots Alz-90J et Alz-STD. (Fig. 22b)

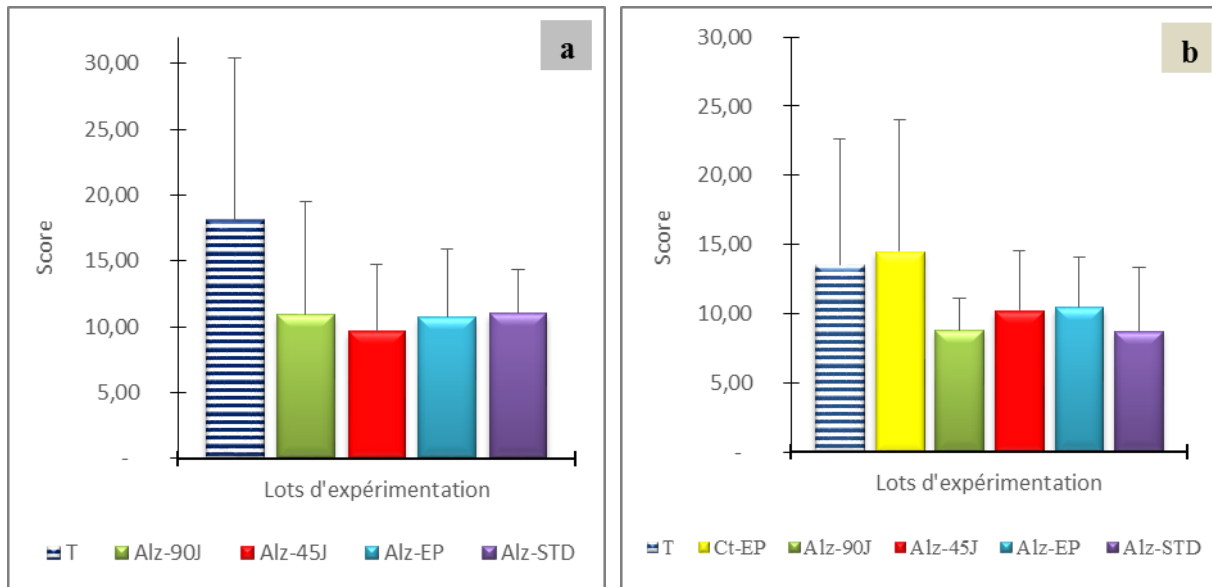


Figure 22 : (a) Moyenne des trois phases du test de curiosité avant le traitement ; (b) Moyenne des trois phases du test de curiosité après le traitement. **T** : témoin négatif ; **Ct-EP** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-EP** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent.

II.2.3.1.3. Tests de l'anxiété

a. Compartiment noir/blanc

Lors de la période pré-thérapeutique, les résultats des moyennes obtenus durant les quatre phases du test de compartiment noir et blanc montrent un séjour moins long dans le compartiment obscur pratiquement chez toutes les souris modèle Alzheimer par rapport aux souris témoins (Fig. 23a).

Alors que la moyenne des quatre phases de ce test lors de la période post-thérapeutique présente un temps de séjours dans le compartiment obscur inférieur chez tous les lots d'expérimentation comparativement au lot témoin. En particulier le modèle Alzheimer (ALZ-45J) et Alzheimer

traité avec l'extrait de pulpe de dattes (Alz-EP) qui affichent une différence significative ($p < 0,05$) (**Fig. 23b**).

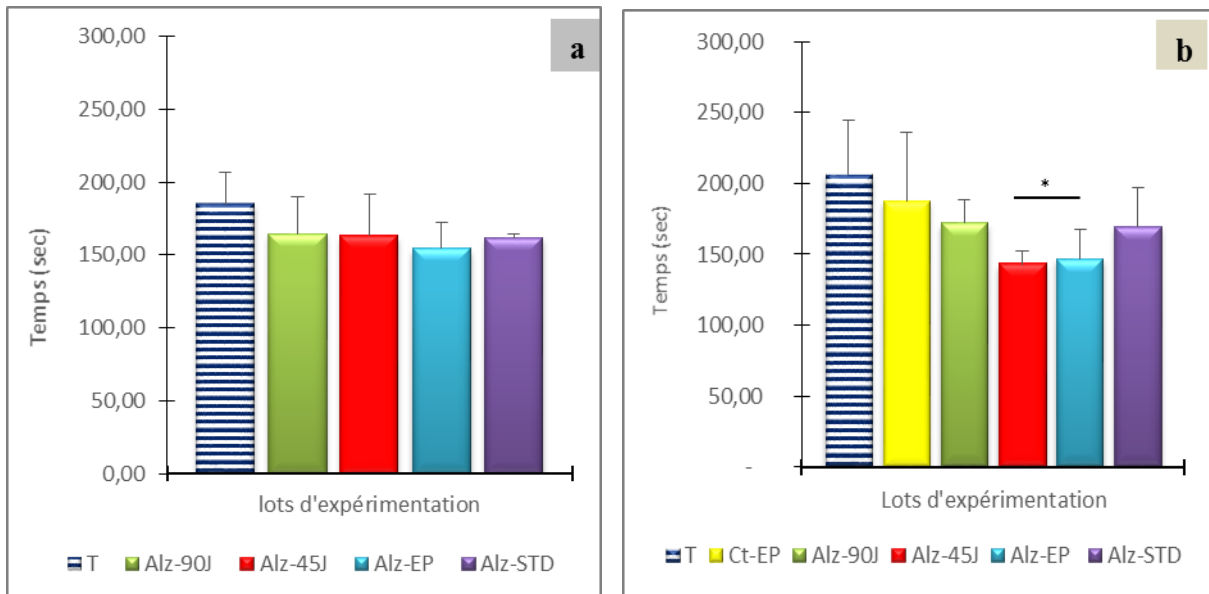


Figure 23 : (a) Moyenne des quatre phases du test de compartiment noir/blanc avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases du test de compartiment noir/blanc après le traitement. **T** : témoin négatif ; **Ct-EP** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-EP** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin ; * significatif ($p < 0,05$).

b. Labyrinthe en croix surélevée

Dans ce test réalisé avant d'entamer le traitement, on note que les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-EP) passent du temps dans le couloir protégé tel que les souris témoins. Tandis que les souris modèle Alzheimer (Alz-90J et Alz-STD) affichent une durée de séjour significativement faible ($p < 0,05$) en comparaison aux témoins (T) (**Fig. 24a**).

Les moyennes des quatre phases après le traitement vont de soit avec les constatations précédentes. En effet, les souris Alzheimer traitées avec l'extrait étudié (ALZ-EP) affichent un temps de séjours dans le couloir protégé significativement inférieur par rapport aux témoins (T : $p < 0,001$), aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J : $p < 0,001$; Alz-45J : $p < 0,05$) (**Fig. 24b**).

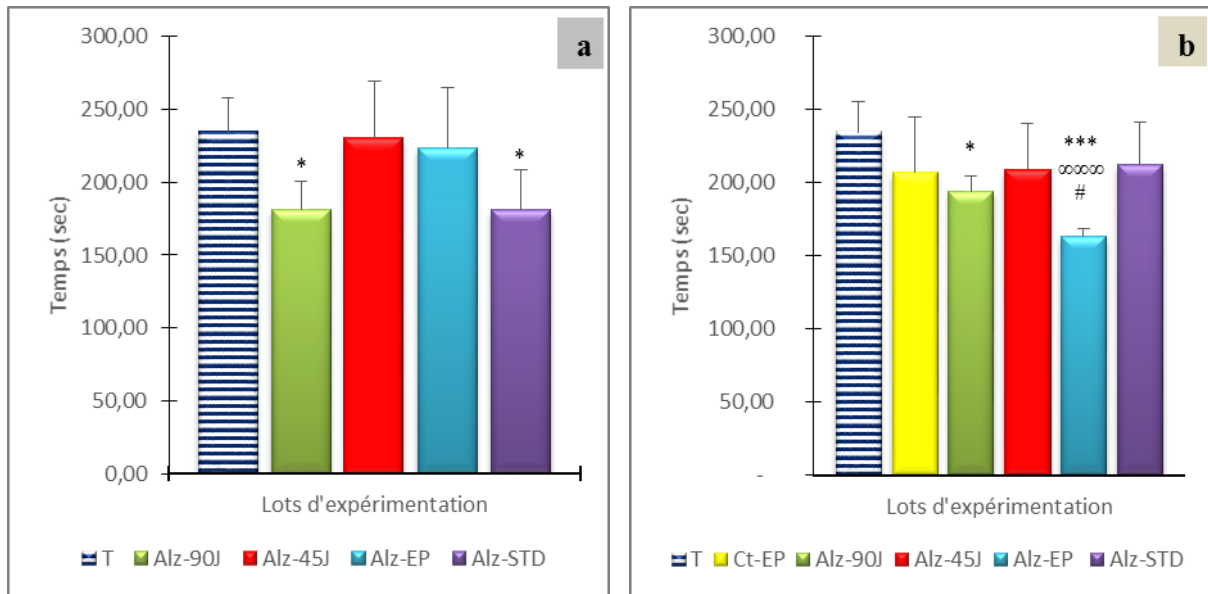


Figure 24 : (a) Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée après le traitement. **T** : témoin négatif ; **Ct-EP** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-EP** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin : * significatif (p<0.05), ***hautement significatif (p<0.001) ; (#) Comparativement au modèle Alzheimer (Alz-45J) : # significatif (p<0.05) ; (∞) Comparativement au modèle Alzheimer (Alz-90J) : ∞∞∞ hautement significatif (p<0.001).

II.2.3.1.4. Test de Persolt (la nage forcée)

Lors du test de la nage forcée effectué après la période thérapeutique, on observe que le temps d'immobilité enregistré chez les souris contrôles traitées et Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de pulpe (contrôle-EP, ALZ-EP), ainsi que les Alzheimer traitées avec le Donépézil (ALZ-STD) est pratiquement identique par rapport aux souris témoins (T). Tandis que les modèles Alzheimer (ALZ-90J, ALZ-45J) affichent un temps d'immobilité légèrement inférieur. (Fig. 25).

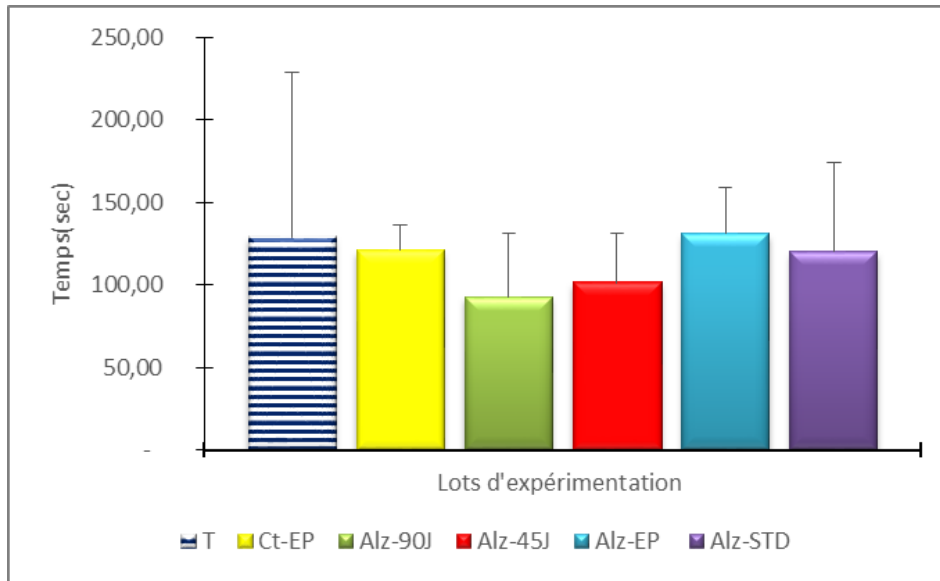


Figure 25 : Test de Persolt (la nage forcée). T : témoin négatif ; Ct-EP : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; Alz-90J : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, Alz-45J : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; Alz-EP : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; Alz-STD : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent.

II.2.3.2. Thérapeutique avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes

II.2.3.2.1. Activité locomotrice

Les résultats de la moyenne des quatre phases enregistrés lors du test de l'activité locomotrice après les premières 45 jours (avant le traitement) révèlent une hypoactivité chez toutes les souris modèle Alzheimer en particulier Alz-45J comparée aux témoins (T). A l'exception des souris modèle Alzheimer Alz-STD qui présentent presque la même activité que ces derniers (**Fig. 26a**).

Cependant l'appréciation de l'activité locomotrice résultant des moyennes des quatre phases après la période thérapeutique chez les souris modèle Alzheimer (Alz-90J), Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (Alz-EN) et les traitées avec le donépézil (Alz-STD) reste relativement faible par rapport aux témoins (T). Toutefois, les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) présentent une légère hyperactivité comparée aux témoins (**Fig. 26b**).

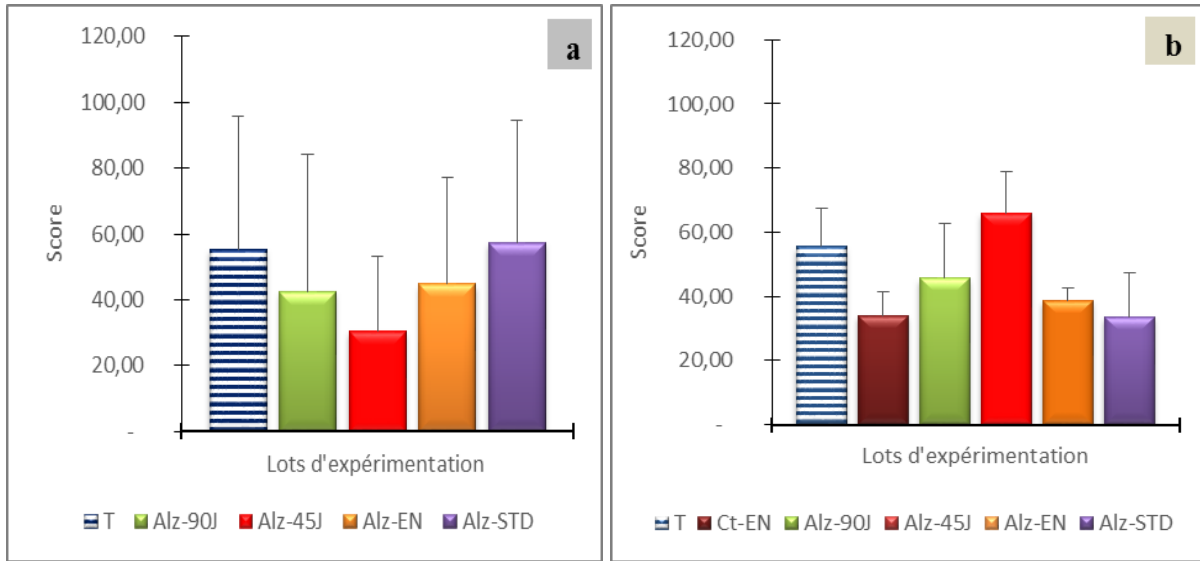


Figure 26 : (a) Moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases de l'activité locomotrice après le traitement. **T** : témoin négatif; **Ct-EN** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours ; **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-EN** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent.

II.2.3.2.2. Test de curiosité (Essai de trous)

Au cours du test de curiosité effectué avant la période thérapeutique, on constate que les moyennes des trois phases sont très diminuées chez toutes les souris modèle Alzheimer par rapport aux témoins (T) (**Fig. 27a**).

Ces mêmes résultats sont également observés lors du test réalisé après la période thérapeutique. Effectivement les moyennes des trois phases démontrent que les souris modèle Alzheimer (ALZ-45J, Alz-90J) et les Alzheimer traitées (Alz-EN, Alz-STD) manifestent une curiosité moins importante, alors que les souris contrôles traitées avec l'extrait de noyaux (Ct-EN) semblent légèrement plus curieuses comparativement aux témoins(T) (**Fig. 27b**).

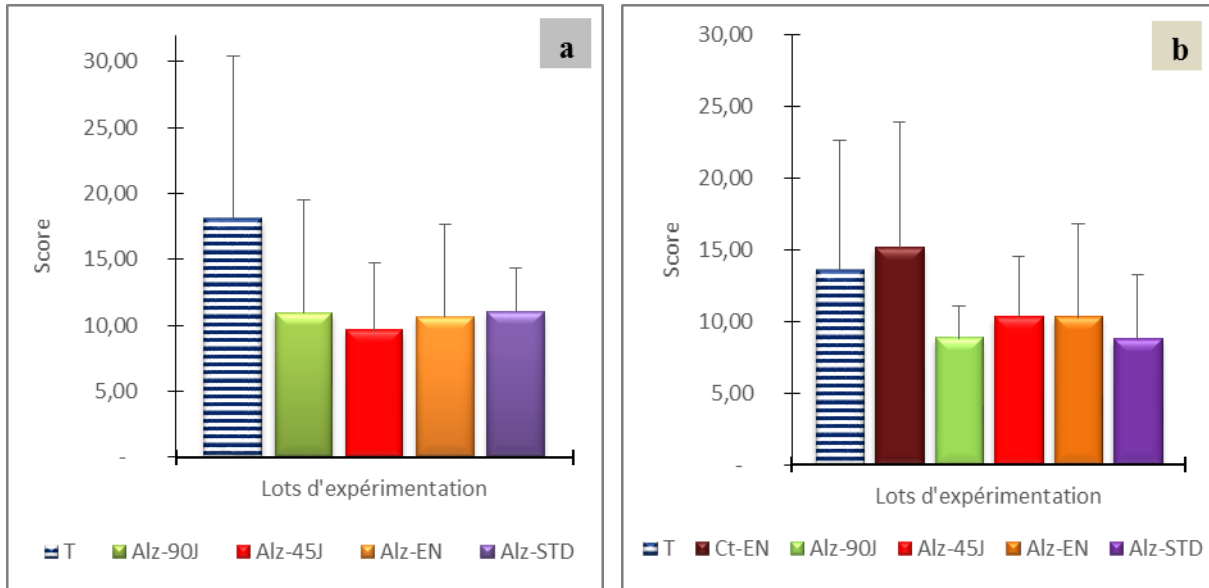


Figure 27 : (a) Moyenne des trois phases du test de curiosité avant le traitement ; (b) Moyenne des trois phases du test de curiosité après le traitement. T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg ; Alz-90J : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours ; Alz-45J : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; Alz-EN : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; Alz-STD : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent.

II.2.3.2.3. Tests de l'anxiété

a- Compartiment noir/blanc

Lors du test d'anxiété effectué après les premières 45 jours de l'expérimentation (avant le traitement) Les résultats montrent un séjour moins long dans le compartiment obscur chez toutes les souris model Alzheimer par rapport aux souris témoins (**Fig. 28a**).

Par contre les moyennes des quatre phases de ce test réalisé en post-thérapeutique enregistrent un temps de séjour dans l'obscurité significativement supérieure ($p < 0,05$) chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (Alz-EN) en comparaison aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J). Alors que les autres lots de souris séjournent moins longtemps dans le compartiment obscur par rapport aux témoins (T) (**Fig. 28b**).

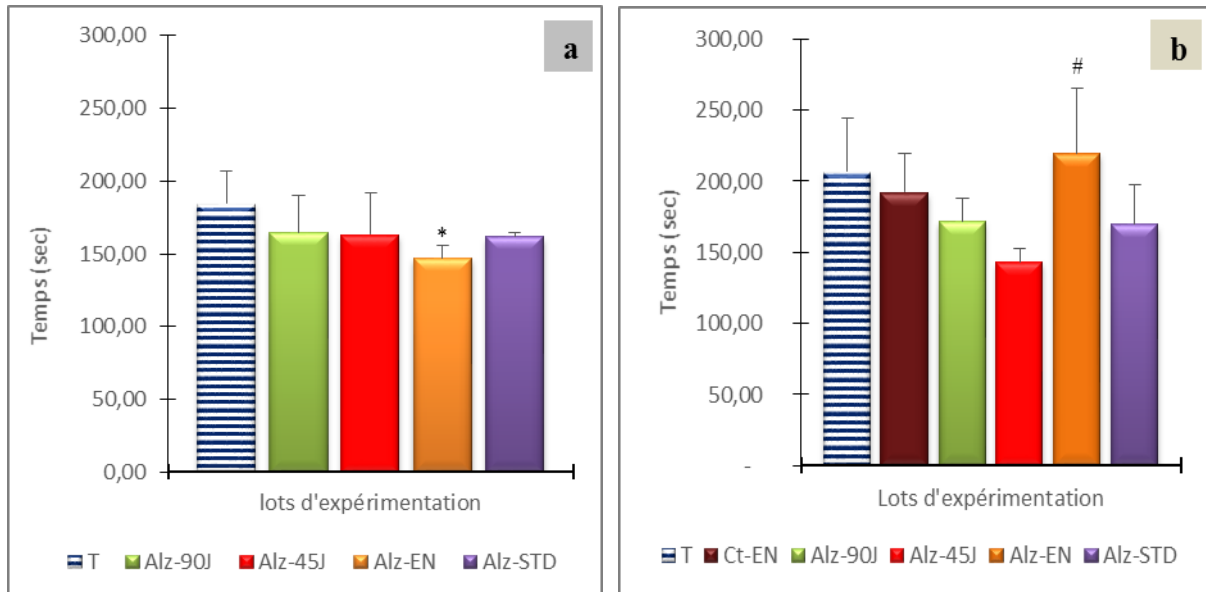


Figure 28 : (a) Moyenne des quatre phases du test de compartiment noir/blanc avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases du test de compartiment noir/blanc après le traitement. T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg ; Alz-90J : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours ; Alz-45J : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; Alz-EN : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; Alz-STD : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement aux témoins (T) : * significatif (p<0.05) ; (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J) : # significatif (p<0.05)

b. Labyrinthe en croix surélevée

Avant d'entamer la période thérapeutique et d'après les moyennes des quatre phases affichées dans ce test on note que les souris model Alzheimer affichent une préférence pour le couloir non protégé, particulièrement Alz-90J et Alz-STD en comparaison avec les souris témoins (Fig. 29a).

Ces résultats sont presque similaires à ceux obtenus après la période thérapeutique. En effet, les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J), les souris Alzheimer traitées avec l'extrait de noyaux (Alz-EN) et le donépézil (Alz-STD) passent moins de temps dans le couloir protégé en comparaison aux témoins (T) (Fig. 29b).

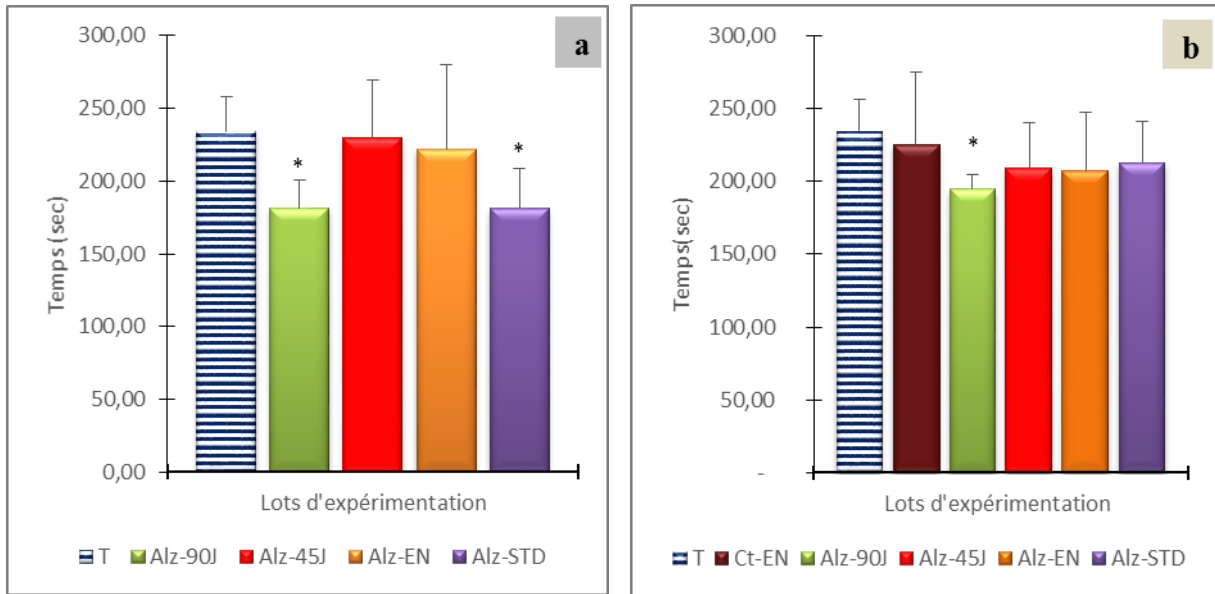


Figure 29 : (a) Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée après le traitement. T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg ; Alz-90J : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours ; Alz-45J : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; Alz-EN : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; Alz-STD : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement aux témoins (T) : * significatif (p<0.05).

II.2.3.2.4. Test de Persolt (la nage forcée)

Lors de ce test réalisé en post-thérapeutique, on constate que le temps d'immobilité dans l'eau enregistré chez les souris modèle Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg (Alz-EN) et le donépézil à 1mg/kg (Alz-STD) est comparable à celui enregistré par les témoins (T). Alors que cette durée chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) reste relativement inférieure comparée à ces derniers (T) (**Fig. 30**).

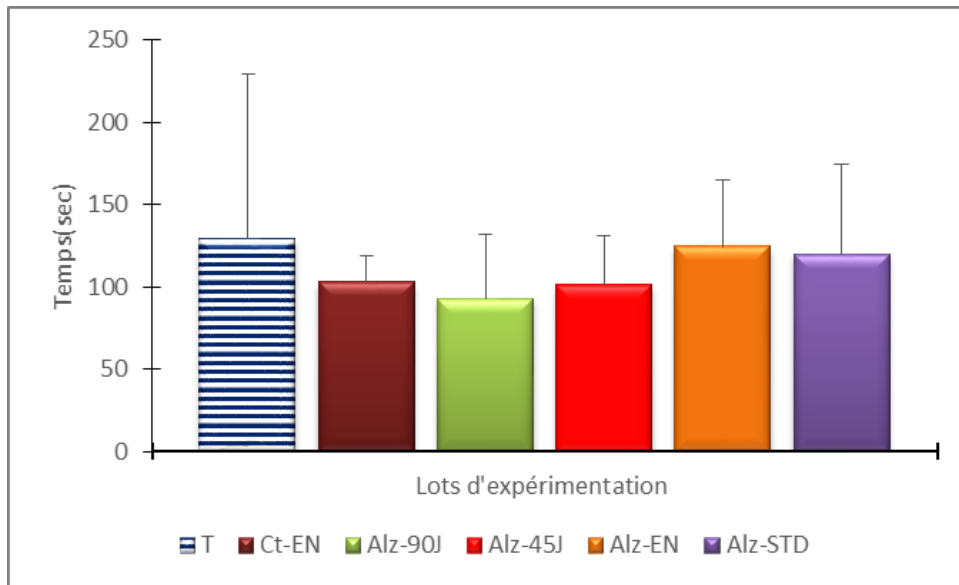


Figure 30 : Test de Persolt (la nage forcée). T : témoin négatif; Ct-EN : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg ; Alz-90J : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours ; Alz-45J : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours; Alz-EN : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; Alz-STD : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent.

II.2.4. Tests de mémoire

II.2.4.1. Thérapeutique avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes

II.2.4.1.1. Labyrinthe radiaire à huit bras

a. Mémoire spatiale de travail (MST)

Les résultats obtenus dans ce test avant d'entreprendre le traitement affichent un nombre d'erreur important chez les souris modèle Alzheimer (ALZ-45J) au cours des quatre jours d'apprentissage comparé aux témoins, particulièrement au 1^{er} jour (différence hautement significative : $p < 0,001$) et au 3^{ème} jour (différence significative : $p < 0,05$) (**Fig. 31a**).

Alors que les résultats du test MST (J5) révèlent un nombre d'erreur significativement supérieur chez les souris modèle Alzheimer (ALZ-45J : $p < 0,001$; Alz-EP : $p < 0,05$ et Alz-EN : $p < 0,01$) comparativement aux souris témoins. Cependant les souris modèle Alzheimer (ALZ-90J) affichent un nombre de visite moins répété des mêmes bras ($p < 0,001$) (**Fig. 31c**).

Le test réalisé après le traitement, nous permet de constater que les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) affichent un nombre d'erreur important aux cours des quatre jours d'apprentissage comparé aux témoins (T) particulièrement au quatrième essai (différence hautement significative : $p < 0,001$). Alors que les souris modèle Alzheimer (Alz-90J) et les souris Alzheimer traitées avec le donépézil (Alz-STD) enregistrent un score (nombre d'erreur) pratiquement semblable par rapport aux souris témoins. Les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de pulpes (Alz-EP), quant à elles, visitent plusieurs fois les mêmes bras (nombre d'erreur) avec un nombre significativement supérieur ($p < 0,05$) au 4^{ème} jour d'apprentissage comparativement aux témoins (**Fig. 31b**).

Le test (5^{ème} jours) après traitement révèle un taux d'erreur hautement significatif ($p < 0,001$) chez les souris modèle Alzheimer (ALZ-45J) par rapport aux témoins (T). Alors que les souris Alzheimer traitées avec le Donépézil à 1mg/kg (ALZ-STD) présentent moins de répétitions des mêmes bras comparées au modèle Alzheimer (ALZ-45J) ; différence significative ($p < 0,05$) (**Fig. 31d**).

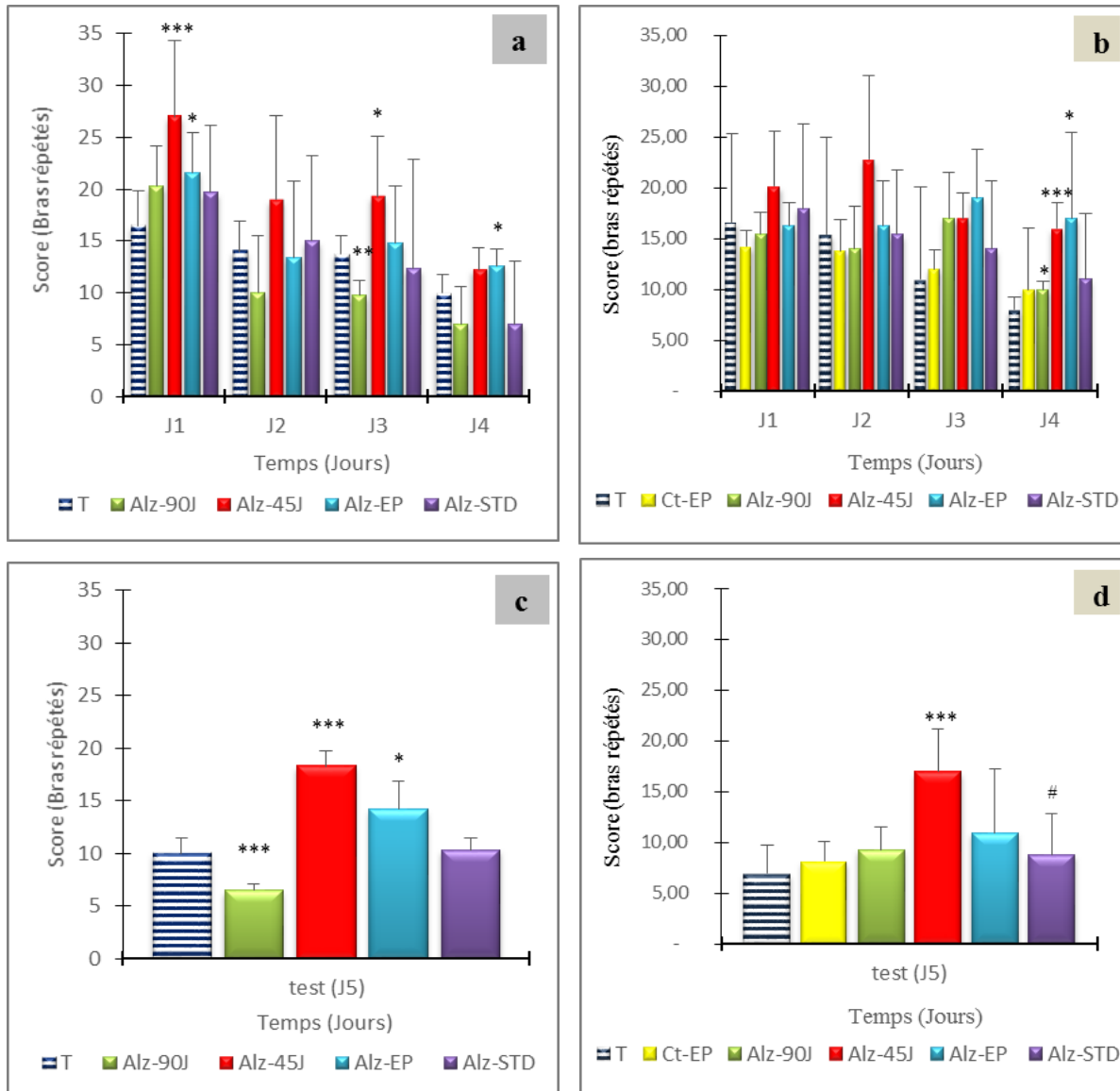


Figure 31 : (a/b) Mémoire spatiale de travail (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. (c/d) Test de mémoire spatiale de travail (MST) avant/ après le traitement respectivement. **T** : témoin négatif ; **Ct-EP** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-EP** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin : * significatif (p<0.05), ** très significatif (p<0.01), ***hautement significatif (p<0.001) ; (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J) : # significatif (p<0.05).

b. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Les souris modèle Alzheimer avant le traitement manifestent dans le test de mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) une préférence de séjourner dans le bras éclairé en comparaison avec les souris témoins durant les quatre jours d'apprentissage (**Fig. 32a**).

Ceci est également constaté dans le test (J5) de cette épreuve (MSR) qui révèle un temps de séjour dans le bras éclairé significativement élevé chez les souris modèles Alzheimer (différence très significative : $p < 0,01$ pour Alz-STD et significative $p < 0,05$ pour Alz-EP) comparativement aux témoins (T) (**Fig. 32c**).

Après le traitement, les résultats au cours des quatre jours d'apprentissage de l'épreuve MSR, démontrent que les souris modèles Alzheimer (Alz-90J, Alz-45J) passent un séjour plus courts dans le bras éclairé comparativement aux témoins (T), avec des différences hautement significative ($p < 0,001$) et très significative ($p < 0,01$) au 4^{ème} essai. Les souris Alzheimer traitées avec l'extrait de pulpe (ALZ-EP) manifestent également le même comportement que les précédentes, puisqu'elles affichent une différence très significative ($p < 0,01$) au 4^{ème} jour d'apprentissage par rapport aux témoins (**Fig. 32b**).

Quant au test (J5) de la mémoire spatiale de référence conditionnée, il affiche un séjour plus long dans le bras éclairé chez les souris modèle Alzheimer (ALZ-45J) et significativement plus court chez les souris contrôles traitées avec l'extrait de pulpe (Ct-EP), modèle Alzheimer (Alz-90J), Alzheimer traitées avec l'extrait de pulpes (Alz-EP) et les souris Alzheimer traitées avec le donépézil (Alz-STD) comparativement aux souris témoins (T) (**Fig. 32d**)

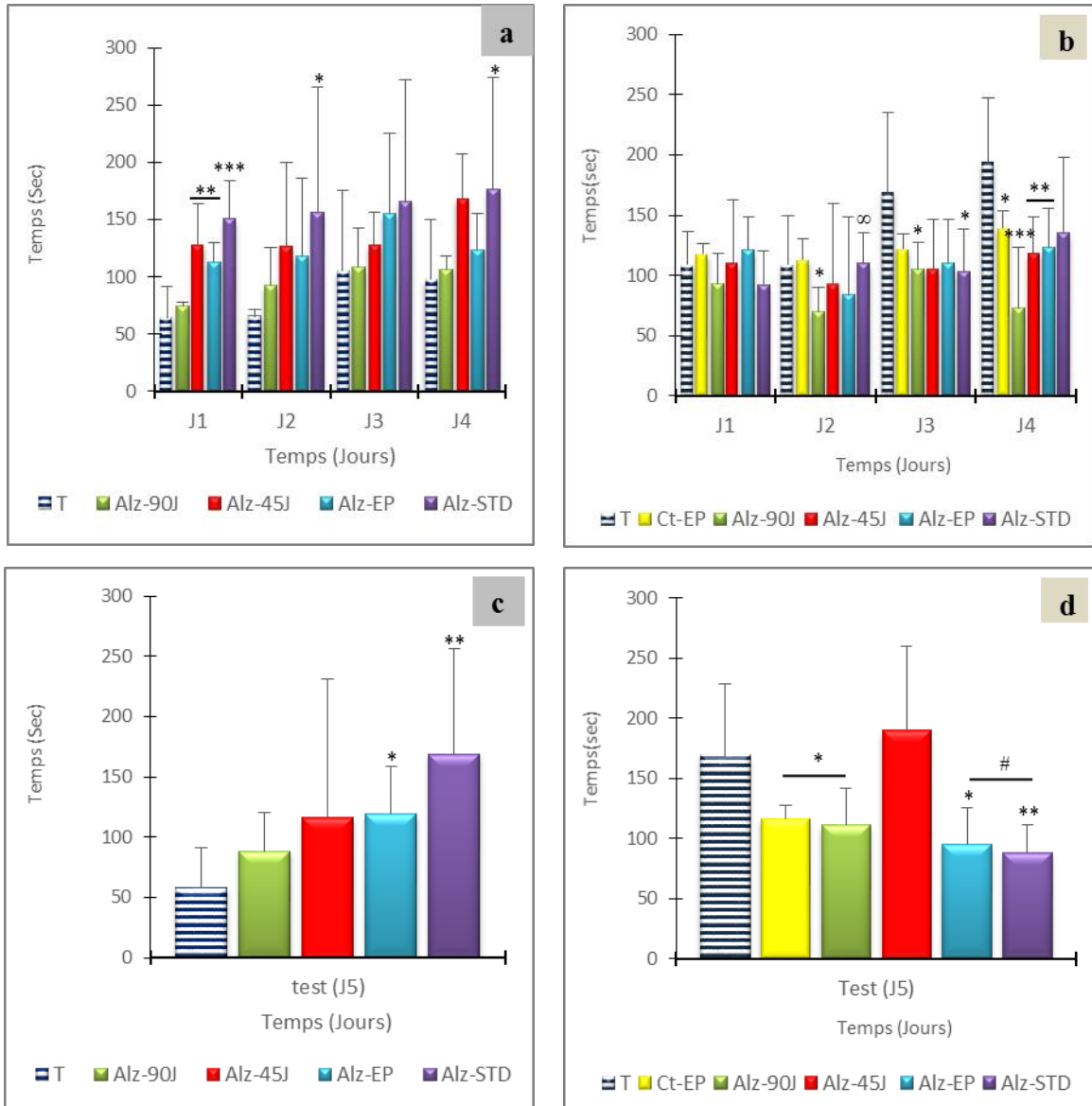


Figure 32 : (a/b) Mémoire spatiale de référence conditionnée (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. (c/d) Test de mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) avant/ après le traitement respectivement. **T** : témoin négatif ; **Ct-EP** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-EP** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin : * significatif (p<0.05), ** très significatif (p<0.01), ***hautement significatif (p<0.001) ; (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J) : # significatif (p<0.05) ; (∞) Comparativement aux souris modèle Alzheimer : ∞ significatif (p<0.05).

c. Distinction de position

Avant le traitement, les résultats au cours des quatre essais de distinction de position révèlent que les souris modèle Alzheimer visitent moins les bras appâtés par rapport aux souris témoins, à l'exception des souris modèle Alzheimer (Alz-EP) qui présentent un score plus élevé au 2^{ème} et 4^{ème} jours d'apprentissage (**Fig. 33a**).

Toutefois, les scores affichés du test semblent pratiquement semblables chez les souris modèle Alzheimer comparés aux souris témoins, sauf le modèle Alzheimer (ALZ-90J) (**Fig. 33c**).

En post-thérapeutique, durant les quatre jours d'apprentissage de l'épreuve de distinction de position, on constate un nombre de visite important des bras appâtés chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) par rapport aux témoins. Ceci se manifeste par une différence significative ($p < 0,05$) au 2^{ème} et 4^{ème} jour d'essai. Alors que pour les souris modèle Alzheimer (Alz-90J), les scores sont pratiquement proches en comparaison avec les souris témoins, à l'exception du 3^{ème} essai qui enregistre un nombre de visite des bras appâtés significativement supérieur ($p < 0,05$). Cependant, les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes (Alz-EP) visitent plusieurs fois les bras appâtés avec un score significativement supérieur ($p < 0,05$) comparativement aux souris témoins durant les 4 jours d'apprentissage (**Fig. 33b**).

Lors du 5^{ème} jour (test) de cette épreuve, les résultats démontrent un nombre de visite des bras appâtés significativement supérieur ($p < 0,05$) chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) et Alzheimer traité avec l'extrait de pulpes de dattes (Alz-EP) et significativement inférieur ($p < 0,05$) chez les souris modèle Alzheimer (Alz-90J) par rapport aux témoins. Tandis que les souris Alzheimer traitées (ALZ-EP, ALZ-STD) affichent un score (nombre de visite des bras appâtés) significativement élevé comparé au modèle Alzheimer (Alz-90J) (**Fig. 33d**).

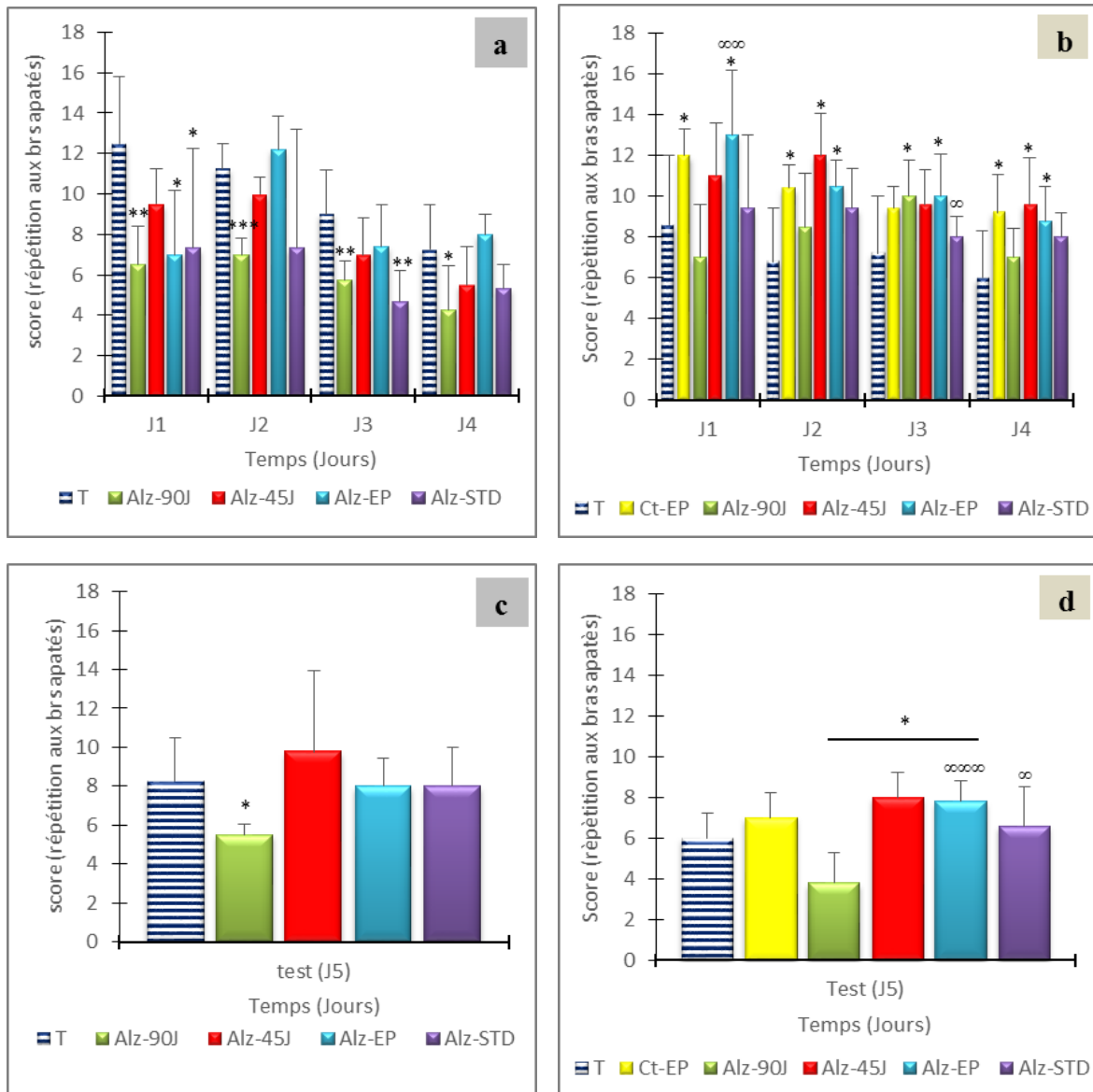


Figure 33 : (a/b) Distinction de position (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. (c/d) Test de distinction de position avant/ après le traitement respectivement. **T** : témoin négatif ; **Ct-EP** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-EP** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin : * significatif (p<0.05), ** très significatif (p<0.01), ***hautement significatif (p<0.001) ; (∞) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J) : ∞ significatif (p<0.05), ∞∞ significatif (p<0.01), ∞∞∞ significatif (p<0.001).

II.2.4.1.2. Piscine de Morris

a. Mémoire spatiale de travail (MST)

Lors du 3^{ème} et 4^{ème} jour d'apprentissage de l'épreuve de la piscine de Morris réalisée après la période thérapeutique, on remarque que les souris modèles Alzheimer (Alz-90J et Alz-45J) prennent un temps très conséquent à retrouver la plateforme visible par rapport aux témoins (T). Contrairement aux souris contrôles traitées avec l'extrait de pulpe à 250mg/kg (contrôle-EP) et Alzheimer traitées avec l'extrait de pulpe (Alz-EP) qui affichent un temps presque identique au 4^{ème} essai comparé aux souris témoins (T) (**Fig. 34a**).

Ces observations sont appuyées par les résultats du test (5^{ème} jours). En effet, les souris modèles Alzheimer (Alz-90J et Alz-45J) enregistrent une durée de temps significativement élevée à atteindre la plateforme visible par rapport aux témoins. Tandis que les souris Alzheimer traitées avec l'extrait de pulpe (Alz-EP) nécessitent un temps significativement court comparativement aux modèles Alzheimer (Alz-90J et Alz-45J) et pratiquement identique aux témoins (T) (**Fig. 34b**).

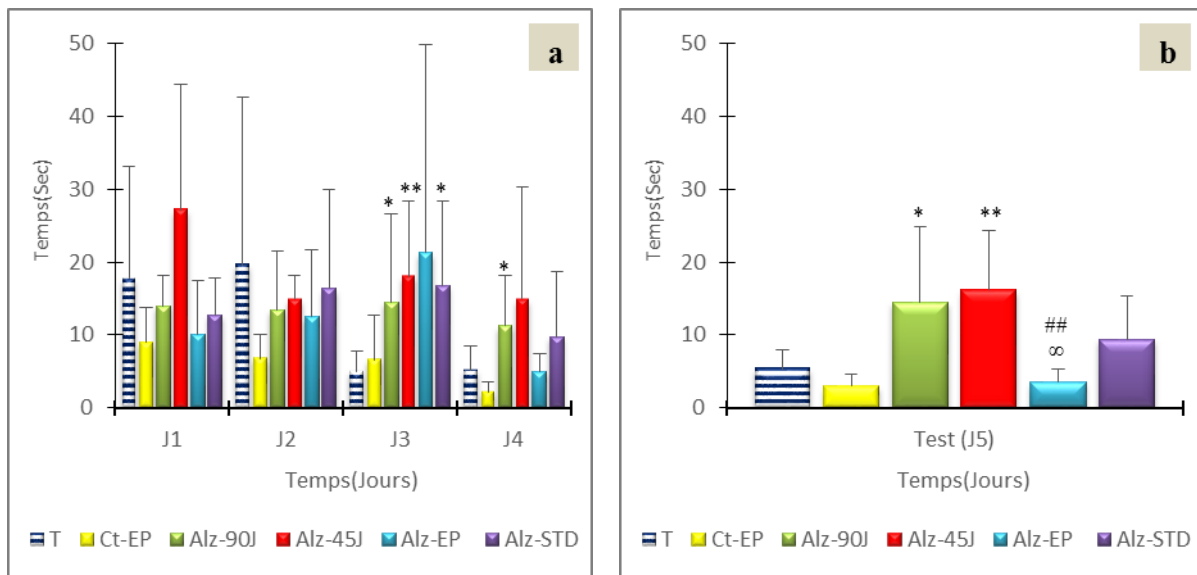


Figure 34 : (a) Piscine de Morris- Mémoire spatiale de travail (4 jours d'apprentissage). **(b)** Test de Morris- Mémoire spatiale de travail (MST) **T** : témoin négatif ; **Ct-EP** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-EP** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin : * significatif (p<0.05), ** très significatif (p<0.01), (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J) : ## très significatif (p<0.01), (∞) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J) : ∞ significatif (p<0.05).

b. Mémoire spatiale de référence (MSR)

Lors du 1^{er} essai de cette épreuve réalisée après le traitement, les souris modèles Alzheimer (Alz-90J et Alz-45J) nécessitent un laps de temps conséquent à retrouver la plateforme invisible en comparaison avec les témoins (T). Alors que les souris Alzheimer traitées avec l'extrait de pulpe de dattes (Alz-EP) atteignent la plateforme beaucoup plus rapidement (différence hautement significative p<0,001) comparé aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J).

Cependant au cours du dernier jour d'apprentissage (J4), les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) prennent un temps significativement élevé (p<0,05) à retrouver la plateforme invisible

comparé aux témoins. Tandis que les souris contrôles traitées avec l'extrait de pulpe (Ct-EP) et Alzheimer traitées avec l'extrait de pulpe (Alz-EP) retrouvent la plateforme avec une durée relativement proche par rapport aux souris témoins (**Fig. 35a**).

On constate lors du test (5^{ème} jour) que les résultats sont en concordance avec ceux obtenus au cours des quatre jours d'apprentissage. Effectivement, les souris modèles Alzheimer (Alz-90J et Alz-45J) nécessitent une durée significativement élevée à atteindre la plateforme invisible par rapport aux souris témoins (T). En revanche les souris contrôles traitées avec l'extrait de pulpe (Ct-EP), les Alzheimer traitées avec l'extrait de pulpe (Alz-EP) et Alzheimer traitées avec le donépézil (Alz-STD) semblent retrouver la plateforme invisible aussi rapidement que les souris témoins (T) (**Fig 35b**).

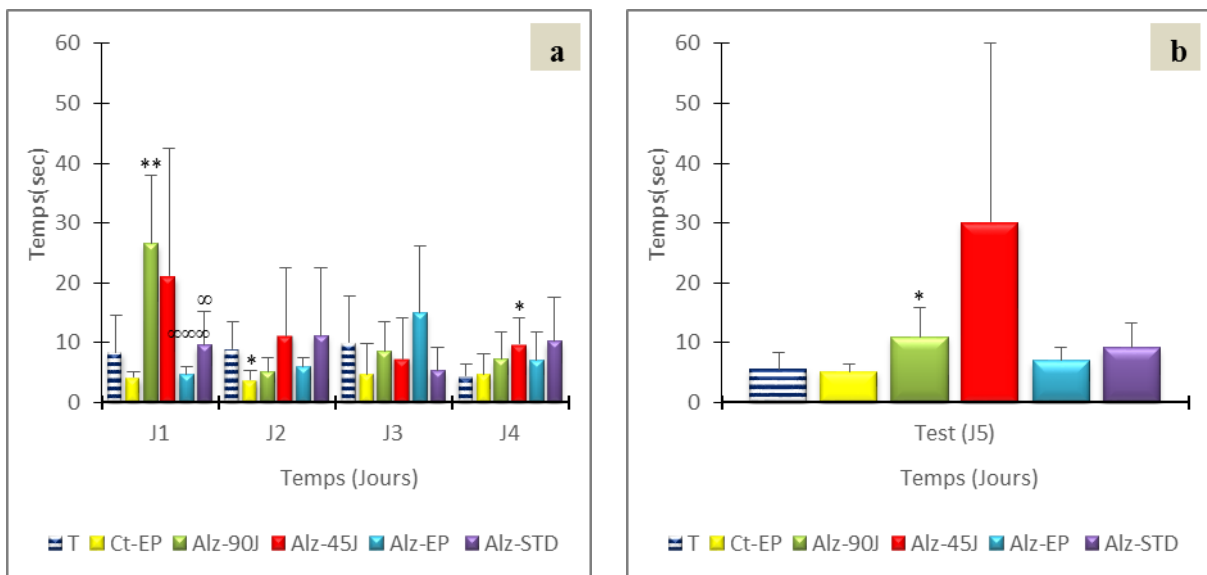


Figure 35 : (a) Piscine de Morris- mémoire spatiale de référence conditionnée (4 jours d'apprentissage) ; (b) Test de Morris -mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR). **T** : témoin négatif ; **Ct-EP** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours, **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours ; **Alz-EP** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traités avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin : * significatif (p<0.05), ** très significatif (p<0.01), (∞) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J) : ∞ significatif (p<0.05), ∞∞∞ hautement significatif (p<0.001).

II.2.4.2. Thérapeutique avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes

II.2.4.2.1. Labyrinthe radiaire à huit bras

a. Mémoire spatiale de travail (MST)

Après les premières 45 jours de l'expérimentation (avant le traitement), les résultats de l'épreuve de la mémoire spatiale de travail (MST) révèlent un nombre d'erreur significativement supérieur chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) durant les quatre jours d'apprentissage comparé aux témoins (T) (**Fig. 36a**).

Ces constatations sont également observées lors du test (J5), qui révèle un score significativement supérieur chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J : $p < 0,001$; Alz-EN : $p < 0,01$) comparativement aux souris témoins (T). Cependant les souris modèle Alzheimer (Alz-90J) affichent un nombre de visite moins répété des mêmes bras par rapport aux témoins (T) ($p < 0,001$) (**Fig. 36c**).

Les résultats des quatre jours d'apprentissage de cette épreuve effectuée après la période thérapeutique démontrent que les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg (Alz-EN) présentent un taux d'erreur presque identique comparativement aux souris témoins (T). Par contre ce score (nombre d'erreur) est significativement inférieur en comparaison avec les souris modèle Alzheimer modèles Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) au cours des trois derniers essais (**Fig. 36b**).

Cette constatation est appuyée par les résultats du test (5^{ème} jours), qui affichent un faible taux d'erreur chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait de noyaux (Alz-EN) (différence hautement significative : $p < 0,001$) par rapport au modèle Alzheimer (Alz45J) et significatif ($p < 0,05$) comparé au modèle Alzheimer (Alz-90J) (**Fig. 36d**).

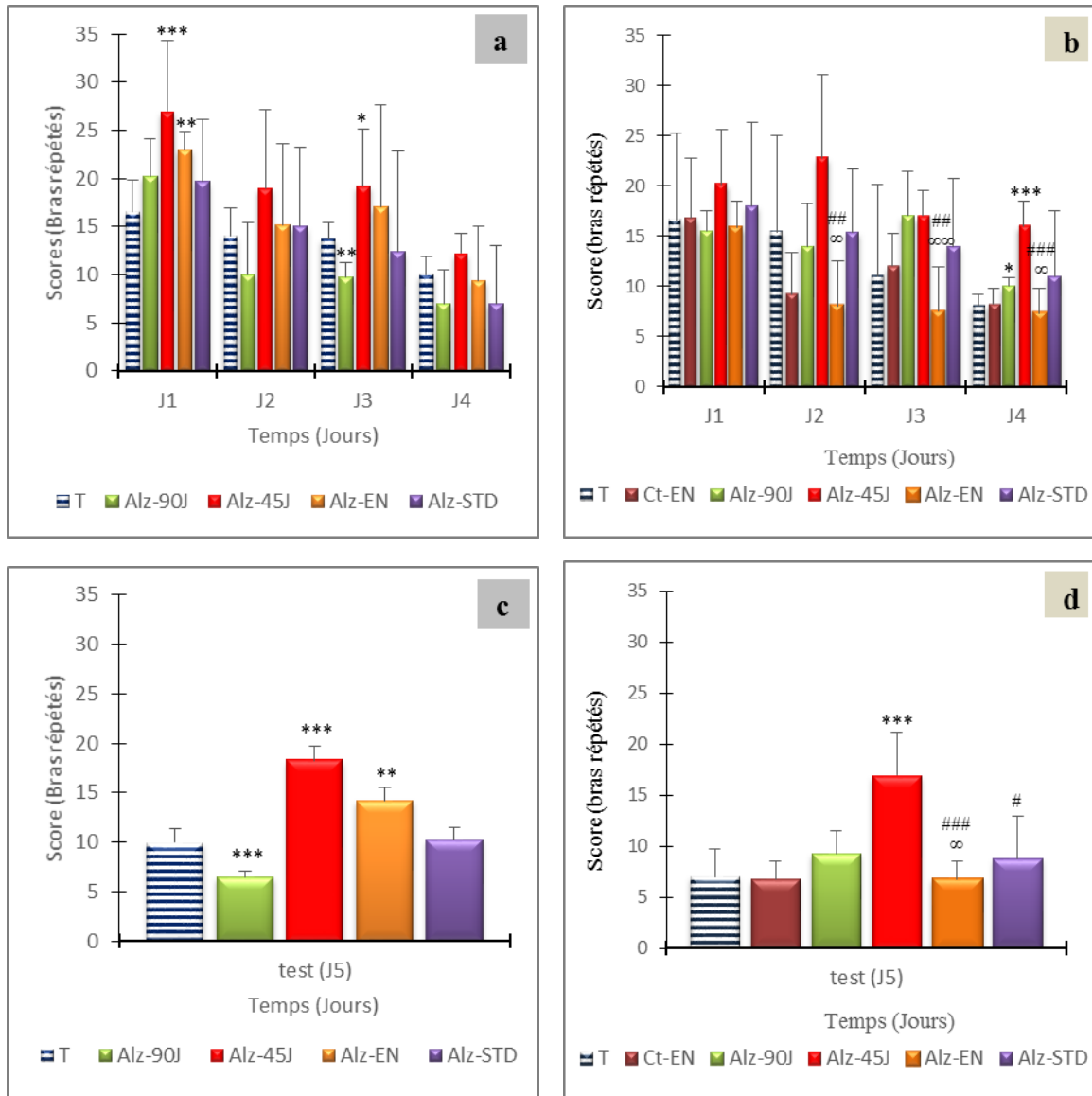


Figure 36 : (a/b) Mémoire spatiale de travail (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. (c/d) Test de mémoire spatiale de travail (MST) avant/ après le traitement respectivement. **T** : témoin négatif; **Ct-EN** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours ; **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours; **Alz-EN** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin : * significatif (p<0.05), ** très significatif (p<0.01), *** hautement significatif (p<0.001) ; (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J) : # significatif (p<0.05), ## très significatif (p<0.01), ### hautement significatif (p<0.001) ; (∞) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J) : ∞ significatif (p<0.05).

b. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Avant d'entamer le traitement, les résultats des quatre jours d'apprentissage de l'épreuve de mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) démontrent que pratiquement toutes les souris modèle Alzheimer manifestent une préférence de séjourner dans le bras éclairé en comparaison avec les souris témoins (T) (**Fig. 37a**). Cette manifestation est également observée le 5^{ème} jour qui représente le test (**Fig. 37c**).

Après la période thérapeutique, les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (Alz-EN) passent moins de temps au niveau du bras éclairé comparé aux témoins, avec une différence très significative ($p < 0.01$) au 4^{ème} jour d'apprentissage (**Fig. 37b**).

Alors que le test de cette épreuve affiche une durée de temps significativement moins courte ($p < 0.05$) chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait de noyaux (Alz-EN) comparativement aux témoins et aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J) (**Fig. 37d**).

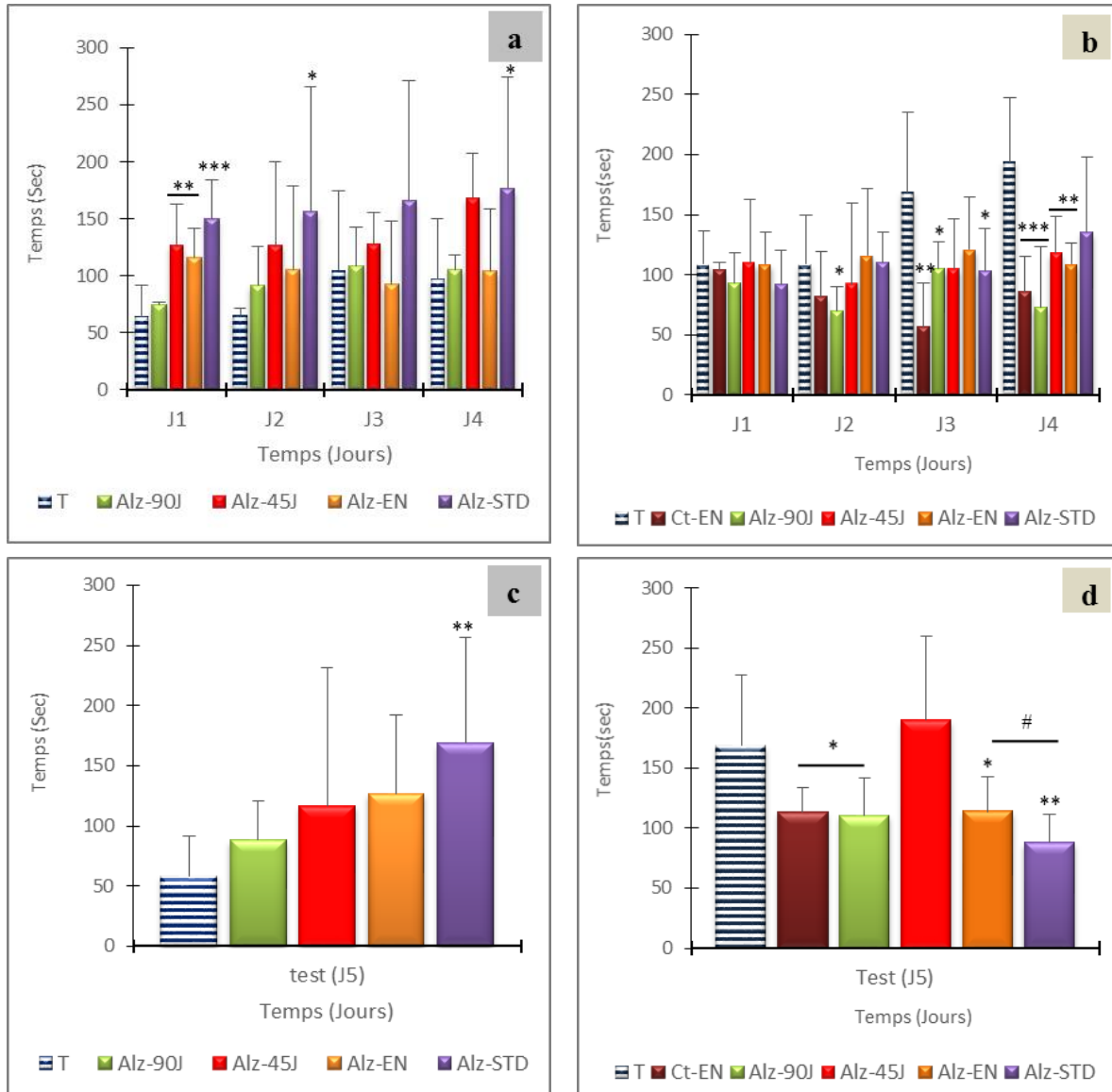


Figure 37 : (a/b) Mémoire spatial de référence conditionnée (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. (c/d) Test de mémoire spatial de référence conditionnée (MSR) avant/ après le traitement respectivement. **T** : témoin négatif; **Ct-EN** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours ; **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours; **Alz-EN** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin : * significatif (p<0.05), ** très significatif (p<0.01), *** hautement significatif (p<0.001) ; (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J) : # significatif (p<0.05).

c. Distinction de position

Avant le traitement, on note qu'au cours des quatre jours d'apprentissage de l'épreuve de distinction de position, les souris modèle Alzheimer, visitent moins les bras appâtés par rapport aux souris témoins (T) (**Fig. 38a**). Toutefois, les scores affichés du test semblent pratiquement semblables chez les toutes souris model Alzheimer comparés aux témoins (T), à l'exception des souris modèle Alzheimer (Alz-90J) (**Fig. 38c**).

Concernant les résultats des quatre jours d'apprentissage réalisés après le traitement, on constate que les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (Alz-EN) visitent les bras appâtés avec un score plus élevé comparé aux souris témoins au cours des trois premiers jours (différence très significative ; $p < 0,01$ au 2^{ème} essai) (**Fig. 38b**).

Par contre durant le test (5^{ème} jour) de la distinction de position, les souris Alzheimer traitées avec l'extrait de noyaux (Alz-EN) enregistrent un score (nombre de visité des bras appâtés) pratiquement identique en comparaison avec les témoins (T) et très significativement diminué ($p < 0,01$) par rapport aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J) (**Fig. 38d**).

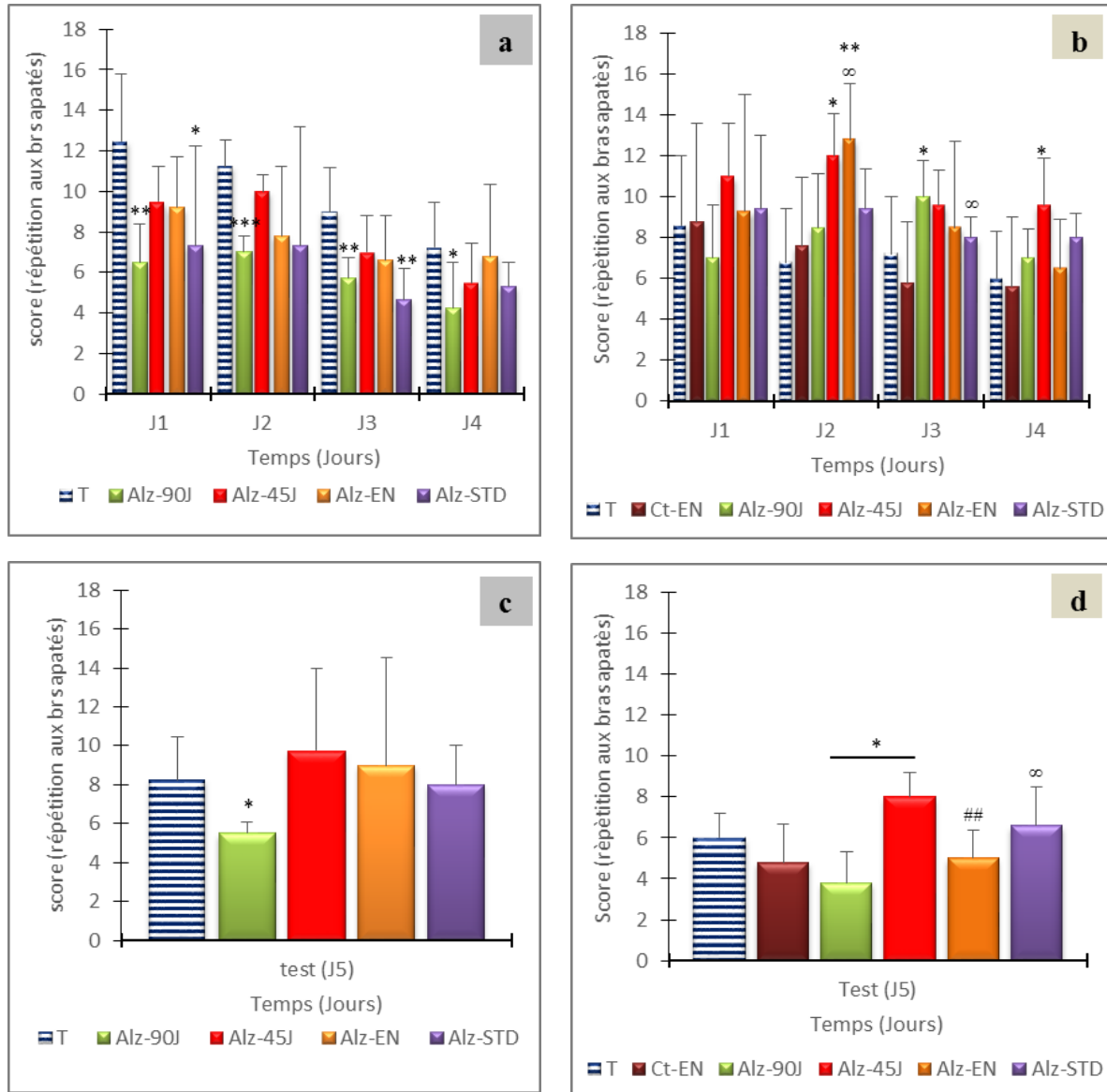


Figure 38 : (a/b) Distinction de position (4 jours d'apprentissage) avant/ après le traitement respectivement. (c/d) Test de distinction de position avant/ après le traitement respectivement. **T** : témoin négatif; **Ct-EN** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl3) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours ; **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours; **Alz-EN** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin : * significatif (p<0.05), ** très significatif (p<0.01), *** hautement significatif (p<0.001) ; (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J) : # significatif (p<0.05).

II.2.4.2.2. Piscine de Morris

a. Mémoire spatiale de travail (MST)

Les résultats des deux premiers jours d'apprentissage de cette épreuve effectuée en période post-thérapeutique démontrent une durée courte à atteindre la plateforme visible chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg (Alz-EN) et pratiquement identique au cours des deux derniers jours par rapport au souris témoins (T). Il est également constaté que ces souris traitées (Alz-EN) nécessitent un temps très court à détecter la plateforme comparativement aux souris modèles Alzheimer (Alz-90J et Alz-45J) (**Fig. 39a**).

Ces constatations sont confirmées par le test du 5^{ème} jour, qui révèle un laps de temps significativement court ($p < 0,05$) à atteindre la plateforme visible chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait de noyaux de dattes (ALZ-EN) comparé aux souris modèles Alzheimer (Alz-90J et Alz-45J) et pratiquement proche aux témoins(T) (**Fig. 39b**).

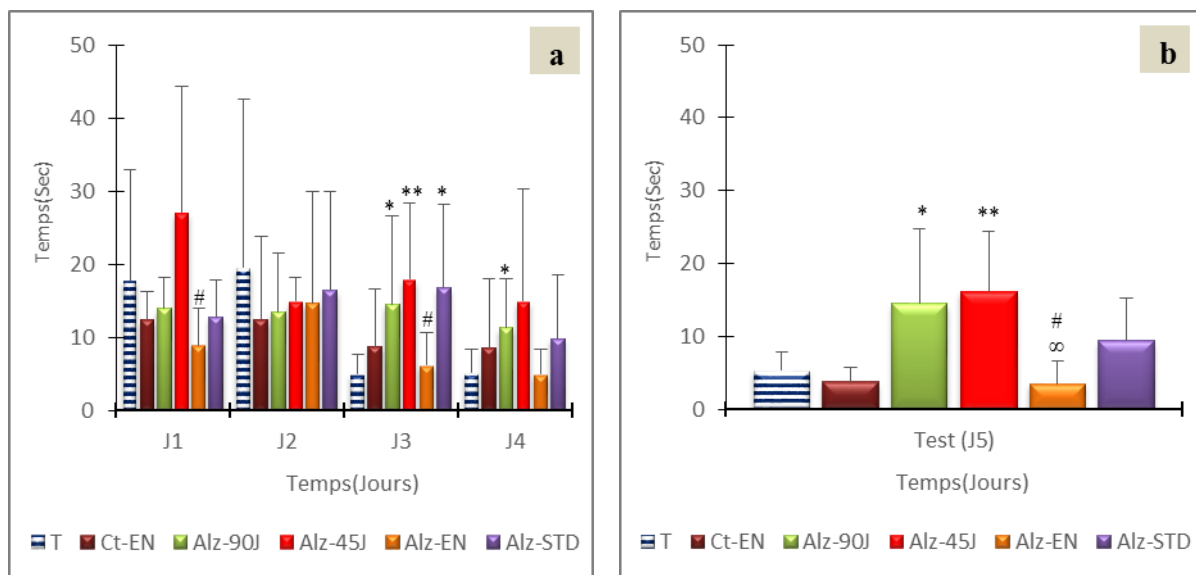


Figure 39 : (a) Piscine de Morris- Mémoire spatiale de travail (4 jours d'apprentissage). (b) Test de Morris- Mémoire spatiale de travail (MST) **T** : témoin négatif; **Ct-EN** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl₃) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours ; **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours; **Alz-EN** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traitées avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement aux témoins ; (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J) ; (∞) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J).

b. Mémoire spatiale de référence (MSR)

Les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (Alz-EN) affichent au cours des trois derniers jours d'apprentissage de ce test (après traitement) un espace temps court à atteindre la plateforme camouflée comparé aux souris témoins (T) et aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J et Alz-45J) (**Fig. 40a**).

Ces observations sont conformes avec les résultats du test (5^{ème} jour) de la piscine de Morris (MSR). En effet, les souris modèle Alzheimer (Alz-90J et Alz-45J) prennent beaucoup plus de temps à retrouver la plateforme camouflée en comparaison avec les témoins (T). Cependant les souris Alzheimer traitées avec l'extrait de noyaux de dattes (Alz-EN) nécessitent un temps plus court à atteindre cette dernière comparativement aux souris modèle Alzheimer (différence significative $p < 0.05$) (**Fig. 40b**).

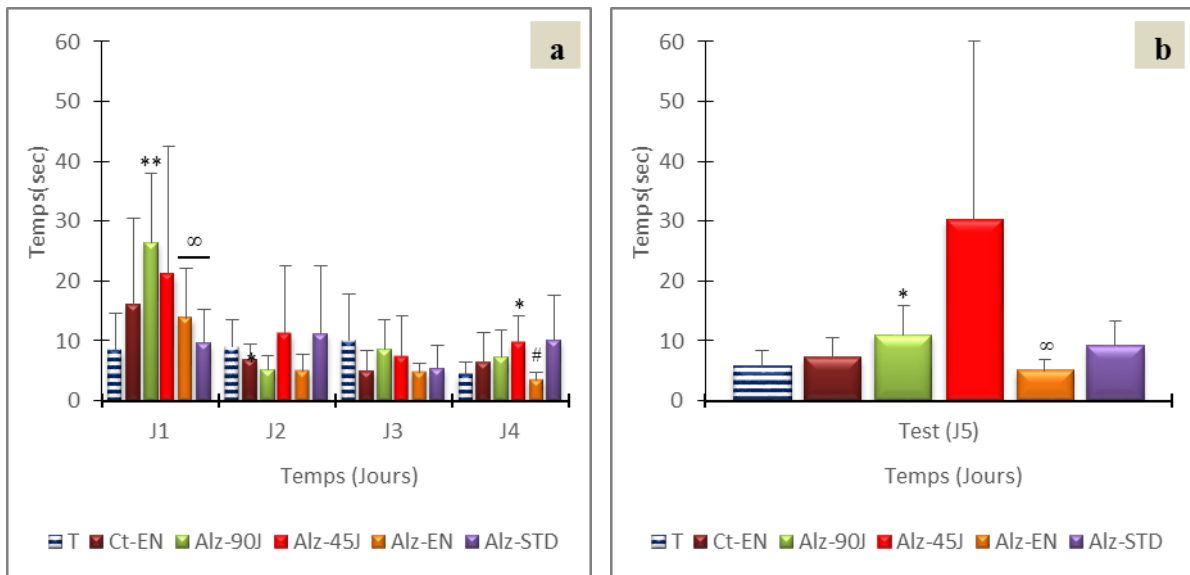


Figure 40 : (a) Piscine de Morris- mémoire spatiale de référence conditionnée (4 jours d'apprentissage) ; (b) Test de Morris -mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR). **T** : témoin négatif; **Ct-EN** : souris témoins traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg ; **Alz-90J** : souris modèle Alzheimer (administration du chlorure d'aluminium (AlCl3) à 100mg/kg combiné au D-Galactose à 120mg/kg) provoqué durant 90 jours ; **Alz-45J** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours; **Alz-EN** : souris modèle Alzheimer provoqué durant 45 jours, ensuite traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg pendant les 45 jours qui suivent ; **Alz-STD** : souris modèle Alzheimer provoqué pendant 45 jours puis traités avec le Donépézil à 1mg/kg durant les 45 jours qui suivent. (*) Comparativement au lot témoin : * significatif ($p < 0.05$), ** très significatif ($p < 0.01$) ; (#) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J) : # significatif ($p < 0.05$) ; (∞) Comparativement aux souris modèle Alzheimer (Alz-90J) : ∞ significatif ($p < 0.05$)

Discussion

Les résultats obtenus lors de notre étude de la contribution à l'évaluation neurothérapeutique *in vivo* des deux extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes (*Phoenix dactylifera* L.) nous ont permis d'aboutir à plusieurs résolutions

❖ L'administration par gavage gastrique des extraits aqueux de pulpes (EP) et de noyaux (EN) de dattes à 500mg/kg n'a induit aucun trouble de comportement ni de létalité au cours des 14 jours d'observation. Ce qui signifie que nos extraits étudiés (EP, EN) sont dépourvus d'effets toxiques à cette dose limite.

❖ Deux paramètres biologiques ont été mesurés chaque semaine durant toute la période d'expérimentation (90 jours) à savoir l'évolution pondérale et la solution consommée, afin d'apprécier et d'évaluer la physionomie et la croissance des souris selon nos conditions de travail.

Durant la période pré-thérapeutique, les résultats de l'évolution pondérale indiquent chez les souris modèle Alzheimer, provoqué par l' $AlCl_3$ (100mg/kg) combiné au D-galactose (120mg/kg) une perte de poids pratiquement négligeable comparée aux témoins. Ces résultats concordent avec ceux apportés par **Gadouche et al. (2018)** et **Douichene (2016)** qui a provoqué la maladie d'Alzheimer par $AlCl_3$ à 100mg/kg et D-galactose à 200mg/kg.

Alors que durant la période thérapeutique l'estimation de la masse corporelle des souris modèle Alzheimer traitées avec les extraits aqueux de pulpes (EP) et de noyaux (EN) de dattes à 250mg/kg ainsi que le Donépézil à 1mg/kg (STD) affiche des valeurs quasiment semblables comparées aux témoins et plus élevées par rapport aux souris modèle Alzheimer (ALZ-45J).

Concernant le volume de la solution consommée chez les souris modèle Alzheimer pendant la période pré-thérapeutique, il enregistre des moyennes quasiment identiques en comparaison aux témoins (T). Cela signifie que la solution du chlorure d'Aluminium ($AlCl_3$) à 100mg/kg a été ingurgitée par les souris avec un apport hydrique suffisamment normal. Ce qui s'accorde avec les résultats de **Miliani et Messaoudi (2009)**. En revanche, la période thérapeutique est caractérisée par une diminution de la moyenne du volume de la consommation d'eau chez les souris Alzheimer traitées avec les extraits aqueux de pulpes (Alz-EP) et de noyaux de dattes (Alz-EN) par rapport aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J), ces résultats s'approchent de ceux rapportés par **Douichene (2016)**.

Dans le but d'évaluer l'effet neuroprotecteur des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes, nous avons suivi un protocole expérimental décrit par **Feng et al, (2018) ; Xing et al, (2018)** stipulant l'induction du modèle Alzheimer par le Chlorure d'Aluminium ($AlCl_3$) à 100 mg/kg combiné à une injection intrapéritonéale au D-galactose à 120mg/kg. Cette méthode a été déjà établie par plusieurs chercheurs en utilisant différentes doses de l' $AlCl_3$ et le D-galactose (**Rebai et Djebli, 2008 ; Zerrouki et al., 2016 ; Douichene et al., 2016**).

❖ Notre étude est divisée en deux parties qui représentent une période pré-thérapeutique et d'une période thérapeutique de 45 jours chacune. Des tests de comportements et de mémoires sont réalisés à la fin des deux périodes suivant la méthode établie par **Xing et al (2018)**.

❖ L'étude comportementale après la période d'induction de la maladie d'Alzheimer (pré-thérapeutiques) consiste en l'évaluation du comportement anxio-dépressif des souris après une réalisation d'une série de tests spécifiques.

Le test de l'activité locomotrice, reflètent l'anxiété des souris face à un environnement inconnu. Les résultats obtenus montrent une hypoactivité chez les souris modèle Alzheimer provoqué par $AlCl_3$ 100mg/kg avec D-gal 200mg/kg comparées aux témoins. Ces résultats concordent avec les travaux de **Douichen (2016) ; Golub et al (1990) ; kumar (2009)**. Cette constatation se traduit par la baisse de l'activité d'acétylcholine estérase (**Kumar, 2009**).

Les résultats du test de curiosité (Essai de trous) mesurant la capacité d'exploration manifestée par les souris, démontrent que les souris modèle Alzheimer manifestent une curiosité moins intense que les souris témoins. Ces résultats s'accordent avec les travaux de **Zerrouki et al., 2017**). Ceci suggère que l'aluminium induit des dommages aux niveaux du système nerveux. Les travaux de **Gourrier-Fréry (2004)** sont également en accord avec nos résultats.

Le Teste d'anxiété (compartiment noir et blanc) indique que les souris modèle Alzheimer passent moins de temps dans le compartiment obscur (noir) comparé aux souris témoins, ces résultats concordent avec les travaux de **Douichene (2016) ; Djebli et zerrouki (2013) et Zerrouki et al, (2016)**. La peur des souris modèle Alzheimer et leurs séjours dans la chambre blanche seraient dues au stress oxydatif causé par la pénétration des radicaux libre dans les deux régions du cortex cérébral.

Concernant les tests d'anxiété (Labyrinthe en croix surélevée), les souris modèle Alzheimer affichent une préférence pour le couloir non protégé contrairement aux témoins. Ce qui est en accord avec les travaux de **Djebli et al, (2008) ; Rebai et al, (2008) et Zerouki et al, (2016)**.

❖ La neurotoxicité de l'aluminium est prouvée par son effet sur la mémoire et la capacité d'apprentissage. Induisant ainsi une démence expérimentale sporadique de type Alzheimer (**Yang et al, 2014**). 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**).

Lors de notre étude expérimentale, nous sommes intéressées à l'étude de la mémoire spatiale de référence MSR (mémoire à long terme) et la mémoire spatiale de travail MST (mémoire à court terme) dans le labyrinthe radiaire à 8 bras.

Les résultats de l'évaluation de la mémoire spatiale de travail MST (labyrinthe radiaire à 8 bras) ont démontré que le nombre de couloirs répétés par les souris modèle Alzheimer est supérieur à celui des souris témoins. Ces résultats correspondent aux travaux menés par **Morri et al, (2011) ; Zerrouki et al, (2016) ; Douichne et al., 2016**. Une perturbation des fonctions de l'hippocampe produit des déficits dans les processus d'apprentissage et d'acquisition dans la mémoire à court terme, ces altérations sont considérées comme caractéristiques de la Maladie d'Alzheimer (**Detke et al., 1995**).

Dans le test MSR (labyrinthe radiaire à 2 bras) on a remarqué que les souris modèle Alzheimer passent beaucoup plus de temps dans le bras éclairés contrairement aux souris témoins. Ces résultats ne concordent pas avec les résultats obtenus par **Zerrouki et al, (2016) et Douichne (2016)**. L'exposition subchronique à l'Aluminium altère la mémoire spatiale de travail, notamment la mémoire à long terme (mémoire de références) (**zhang et al., 2013**).

A propos du test de distinction de position, le score a révélé que les souris modèle Alzheimer visitent moins les bras appâtés comparé aux souris des témoins, ces résultats sont similaires à ceux apportés par **Douichne et al., 2016**. Ceci s'explique par le déficit en mémoire spatiale chez les souris modèle Alzheimer qui est probablement causé par l'aluminium (**Santucci et al., 2004**).

En générale, nos résultats ont démontré que les souris modèle Alzheimer après exposition au chlorure d'Aluminium à 100mg/kg combiné au D-galactose à 120mg/kg présentent des niveaux de performances faiblement significatifs comparativement aux souris témoins, expliquant le

déficit en mémoire spatiale qui est probablement causé par cette exposition chronique de 45 jours (**Santucci et al., 2004**).

❖ L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'effet neurothérapeutique des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes. cette propriété est appréciée par le rétablissement de l'activité locomotrice, le contrôle d'anxiété, ainsi que sur la capacité d'apprentissage et l'amélioration de la mémoire dans le modèle Alzheimer.

❖ Les épreuves de comportement neurologique reflètent l'anxiété des souris face à un environnement inconnu. Les résultats de l'activité locomotrice obtenus enregistrent une hyperactivité chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) par rapport aux témoins (T). Tandis que les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (Alz-EP) semblent avoir la même cadence comparée aux témoins. Ces constatations sont similaires avec les travaux dirigés par **Rajendra et al, (2009)** qui ont travaillé avec l'extrait méthanolique du fruit dattier de *P. dactylifera*. L'amélioration des performances locomotrices des souris Alzheimer après traitement joue en faveur de la plante démontrant ainsi une activité nootrope. (**Rajendra et al., 2009**).

Le test de trous (curiosité) permet d'évaluer le comportement d'exploration manifesté par les souris. A cet effet les moyennes obtenues des trois phases de cette épreuve révèlent une curiosité moins intense chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) et les souris Alzheimer traitées avec les extraits aqueux de pulpes de dattes (Alz-EN), de noyaux de dattes (Alz-EN) ainsi que le donépézil (Alz-STD) en comparaison aux souris témoins (T).

Les résultats du test d'anxiété (compartiment noir/blanc) indiquent que les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) et les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg (Alz-EP) et le donépézil (Alz-STD) préfèrent séjourner dans le compartiment blanc (lumineux) comparé aux témoins. En revanche les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 250mg/kg (Alz-EN) passent un temps de séjour dans le compartiment noir (obscur) semblable aux témoins (T). Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par **Zimmer et al, (2016)** qui démontrent que les souris préfèrent les zones sombres lorsqu'elles sont présentent dans un nouvel environnement.

En ce qui concerne le test de la croix surélevée, les résultats affichent un temps de séjours dans le bras protégé inférieur chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (Alz-EP) comparé aux témoins (T) et aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J). D'après **Dr Rene Hen**, professeur de psychiatrie à l'Université de Columbia, montre que les cellules d'anxiétés s'activent lorsque la souris est stressée. Le stress se manifeste chez la souris lorsqu'elle est dans un espace ouvert, sur une plateforme surélevée (**Mégane Fleury, 2018**). Ces cellules envoient des signaux à d'autres parties du cerveau, ce qui déclenche des comportements d'anxiété chez le rongeur (**Rene Hene**). Lorsqu'une souris a le choix entre un bras fermé et un bras ouvert, elle préfère l'endroit le plus rassurant, à savoir le bras fermé (**Catherine belzung, 2012**). Cependant les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (Alz-EN) séjournent dans le bras protégé avec un temps comparable à celui passé par les témoins (T). Ceci correspond aux travaux entrepris par **Rajendran et al, (2009)** et **Selvaraju et al, (2015)**.

Le test de natation de Porsolt a été développé comme un test de dépistage des rongeurs pour les antidépresseurs potentiels. Il est basé sur l'hypothèse qu'un animal va essayer d'échapper à un stimulus aversif (stressant). Si la fuite est impossible, l'animal finit par arrêter d'essayer et abandonne et prend un comportement de désespoir. (**Porsolt et al., 1978 et 1979**).

Les résultats obtenus lors de ce test (nage forcée) montrent que le temps d'immobilité enregistré chez les souris Alzheimer traitées avec les extraits de pulpes de dattes (Alz-EP), de noyaux de dattes (Alz-EN) et le donépézil (Alz-STD) est pratiquement identique à celui enregistré par les souris témoins (T). Alors que les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) désespèrent plus vite et affichent un temps d'immobilité plus court comparativement aux témoins (T) et aux souris Alzheimer traitées (Alz-EP, Alz-EN, Alz-STD). Ces résultats s'accordent avec le principe du test selon **Castagne et al, (2009)**, qui stipule que la validité de ce test découle du fait que le stress physique ou psychologique administré avant le test pousse les animaux à abandonner plus tôt et que le traitement avec un médicament antidépresseur augmente le temps que l'animal passe dans ses tentatives d'évasion .

❖ La présente étude est fondée sur l'appréciation de l'apprentissage et le rétablissement de la mémoire chez les souris modèle Alzheimer traitées avec les extraits aqueux de pulpes (Alz-EP) et de noyaux de dattes (Alz-EN) en comparaison aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) et aux témoins (T).

La première épreuve des tests de mémoire est le labyrinthe radiaire à huit bras. Les résultats du test de la mémoire spatiale de travail (MST) indiquent que le nombre de bras visités en répétition chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) est considérablement élevé comparativement aux souris Alzheimer traitées avec les extraits aqueux de pulpes de dattes (Alz-EP), de noyaux de dattes (Alz-EN), le donépézil (Alz-STD) et les témoins (T). En revanche les souris Alzheimer traitées avec les extraits de noyaux de dattes (Alz-EN) semblent enregistrer un nombre d'erreur le plus proche de celui des souris témoins (T). Ces résultats s'accordent avec les travaux de **Tarragon et al., (2012)**. La mémoire de travail est évaluée lorsque les rats entrent dans chaque bras une seule fois. La ré-entrée dans les bras se traduit par une erreur de mémoire de travail **Tarragon et al. (2012)**.

Concernant le test de mémoire de référence conditionnée (MSR), Les souris Alzheimer traitées avec les extraits aqueux de pulpes de dattes (Alz-EP), de noyaux de dattes (Alz-EN) et le donépézil (Alz-STD) passent un séjour plus courts dans le bras éclairé (présence d'aliment) comparativement aux témoins (T) et aux souris modèle Alzheimer (Alz-45J). Ces observations ne correspondent pas à celles décrites par **Levin, (1988)** qui dispose que la mémoire de référence est évaluée lorsque les rats visitent uniquement les bras du labyrinthe contenant une récompense. L'échec (absence de nourriture) se traduit par une erreur de mémoire de référence.

Pour le test de distinction de position, les souris modèle Alzheimer (Alz-45J) et les Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes (Alz-EP) visitent plusieurs fois les bras appâtés comparativement aux souris témoins. Alors que les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (Alz-EN) visitent les bras appâtés avec un score approximatif à celui enregistré par les témoins (T). Nos constatations correspondent avec le principe du test selon **Ernesto et al, (2012)**. Ces résultats ont montré que les souris modèle Alzheimer présentent des niveaux de performances significativement moindres que les autres groupes, expliquant le déficit en mémoire spatiale qui est probablement causé par l'aluminium (**Santucci et al, 2004**).

La deuxième épreuve des tests de mémoire est le labyrinthe aquatique de Morris qui est utilisé pour déterminer la mémoire visuo-spatiale à long terme et la mémoire de travail. Pour les deux versions du test de la piscine de Morris (MST) et (MSR), on a remarqué que les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) mettent beaucoup plus de temps pour trouver la plate-forme comparées aux souris Alzheimer traitées avec les extraits aqueux de pulpes de dattes (Alz-EP),

de noyaux de dattes (Alz-EN), le donépézil (Alz-STD) et les témoins (T). Cependant au test MST, les souris Alzheimer traitées avec les extraits aqueux de pulpes de dattes (Alz-EP), de noyaux de dattes (Alz-EN) prennent moins de temps à retrouver la plate-forme visible comparé aux témoins (T). Le test MSR quant à lui, révèle un laps de temps presque identique entre les souris Alzheimer traitées (Alz-EP, Alz-EN) et les souris témoins (T).

Les résultats obtenus révèlent un déficit d'apprentissage spatial et de capacité à mémoriser chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J). Alors que les souris Alzheimer traitées avec les extraits aqueux de pulpes de dattes (Alz-EP) et de noyaux de dattes (Alz-EN) jouissent d'une amélioration remarquables d'apprentissage et d'un rétablissement des facultés mnésiques. Ces observations concordent avec les résultats des travaux dirigés par **Rajendran et al, (2009)** et **Selvaraju et al, (2015)**.

Conclusion & perspectives

Ce présent travail contribue à l'évaluation *in vivo* de l'activité neurothérapeutique des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes originaires de la région de Biskra –Algérie-

Un test de toxicité réalisé au préalable de l'expérimentation affirme que les deux extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes à 250mg/kg n'engendrent aucun effet toxique durant les 14 jours d'observation.

Notre protocole expérimental est basé sur un modèle Alzheimer provoqué par l'administration orale du chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à 100mg/kg combiné au D-galactose à 120mg/kg par injection intrapéritonéale durant 45 jours. Cette exposition chronique conduit à un ensemble de perturbations neurocomportementales qui se manifeste par une des effets anorexigènes, des perturbations importantes dans le comportement des animaux traités par rapport aux témoins suite aux expériences relatives au stress. Ceci est en faveur d'une implication directe de l' $AlCl_3$ sur les différents systèmes de transmissions nerveuses impliqués dans la régulation de ces comportements.

Les troubles neurologique observés chez les souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J) se traduit par une perturbation du comportement et de mémoire comparativement aux souris témoins (T) et souris Alzheimer traitées (Alz-EP, Alz-EN, Alz-STD). A savoir sur l'activité locomotrice, le stress (test de compartiment noir et blanc), l'anxiété (teste de croix), l'activité antidépressive (test de la nage forcé), labyrinthe à huit bras et le labyrinthe de Morris. Ces déficits de comportement et de mémoire peuvent se traduire par une accumulation de l'aluminium au niveau du cerveau.

L'administration pendant 45 jours des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes ont réduits significativement tout type de perturbation et d'anxiété causée par l'accumulation de l'Aluminium. Ces résultats mettent en évidence l'effet bénéfique des dattes sur la cognition.

Les capacités mnésiques, quant à elles, semblent être remarquablement rétablies chez les souris Alzheimer traitées avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 250mg/kg (Alz-EP) et de noyaux de dattes à 250 mg/kg (Alz-EN) comparativement au souris modèle Alzheimer (Alz-45J, Alz-90J). Marquant particulièrement un faible nombre d'erreur dans le test de mémoire spatiale de travail (MST), et un temps significativement inférieur à retrouver la plate-forme dans le test de Morris (MST, MSR).

D'après les résultats obtenus au cours de notre expérimentation *in vivo*, il serait envisageable d'attribuer un potentiel effet neurothérapeutique des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de

dattes (*P. dactylifera*) dépourvus de toute neurotoxicité et effet dépresseur du système nerveux central. Cette propriété pourrait être expliquée par plusieurs mécanismes d'action, tels que l'activité anti-cholinestérasique. Cela nous permet d'octroyer au fruit dattier une nouvelle activité thérapeutique, en plus de l'antidiabétique, antiinflammatoire et antibactérienne, conférée par diverses molécules bioactives dont il est composé.

Dans le futur, il serait intéressant d'apporter à cette présente étude *in vivo* considérée comme étape préliminaire, de nouvelles données précises sur le mécanisme d'action des molécules bioactives de notre produit naturel avec identification et isolation des principes actifs concernés par l'effet neurothérapeutique. Une étude *in vitro* serait également intéressante à mener afin de déterminer l'activité anti-cholinestérasique et anti-butyrylcholinestérasique des extraits aqueux de dattes. Compléter notre expérimentation avec l'histologie du cerveau de la région hippocampique qui n'a pu être entamé à cause de la crise sanitaire (COVID19).

*Références
bibliographies*

Abdelaziz et Ali, 2014 ; El-Neweshy et al., 2013. The protective effect of Phoenix dactylifera L. seeds against CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. J Ethnopharmacol 2014; 155 (1): 736-743. Therapeutic effects of date palm (Phoenix dactylifera L.) pollen extract on cadmium-induced testicular toxicity. Andrologia 2013; 45 (6): 369- 378.

Aberlenc-Bertossi, 2012 (La détermination du sexe du palmier dattier. Dia de news letters. 3: 1-8.)

Abuharfeil NM, Sukhon SE, Msameh Y, Sallal A-KJ. Effect of Date Fruits, Phoenix Dactylifera L., on the Hemolytic Activity of Streptolysin O. Pharm. Biol 2008; 37 (5), 335-339

Ahmed S, Wang N, Hafeez BB, Cheruvu VK, Haqqi TM. Punica granatum L., Extrait des inhibiteurs de l'expression induite par l'IL-1 beta des métalloprotéinases matricielles en inhibant l'activation des MAP kinases et NF-kappa B dans les chondrocytes humains in vitro .

Al-Farsi et al., 2005 ; Hong et al., 2006 Compositional and sensory characteristics of three native sun-dried date (Phoenix dactylifera L.) varieties grown in Oman. J. Agric. Food Chem. 53(19): 7586–7591. DOI: 10.1021/jf050578y.

Al-Hooti S., Sidhu JS. Qabazard H., 1998. Chemical composition of seeds of date fruit cultivars of United Arab Emirates. J. Food Sci. Technol. 35: 44-46.

Al-Qarawi A. A., Abdel-Rahman H., Ali B. H., Mousa H. M. et El-Mougy S. A. 2005. The ameliorative effect of dates (Phoenix dactylifera L.) on ethanol-induced gastric ulcer in rats. Journal of Ethnopharmacology, 98(3): 313–317 p

AL-Shahib et Marshall, 2003 ; Ahmed et Ramaswamy, 2006 The fruit of the date palm: Its possible use as the best food for the future. Int. J. Food Sci. Nutr. 54: 247-259. .DOI:

10.1080/09637480120091982.Changes in color during high pressure processing of fruit and vegetables. *Stewart Postharv Rev* 5: 1-8.

Al-Shahib W, Marshall RJ. The fruit of the date palm: its possible use as the best food for the future? *Int. J. Food Sci. Nutr* 2003; 54 (4): 247-259.

AlFarsi et Lee, 2008. Nutritional and functional properties of dates: a review. *Crit Rev Food Sci. Nutr.* 48(10): 877-87.

Ali BH, Bashir AK, Alhadrami G. Reproductive hormonal status of rats treated with date pits. *Food Chem* 1999; 66 (4): 437-441.

Alzheimer, Vidal Recos, 08/2018 Synthèse du guide parcours de soins de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée, HAS, 05/2018

Aouadhi .S, 2010. Atlas des risques de la phytothérapie traditionnelle étude de 57 plantes recommandées par les herboristes (TUNISIE).

Ben Abdallah F, Dammak I, Mallek Z, Attia H, Hentati B, AmmarKeskes L. Ben Moussa M.T. (2007) .Phytothérapie : Laboratoire de pharmacognosie. Département de pharmacie, université de Batna, Algérie, 8p.

Benmerabet , K., Abed , L ., 1982. Quelques aspects de la pharmacopée traditionnelle algérienne. *Le pharmacien du Maghreb*, spécial n°2.p72

Benziouche Salah Eddine, Foued CHERIET. Structure et contraintes de la filière dattes en Algérie. *New Medit*, vol 11, n.4, (December 2012), pp. 49-57

Biglari F, AlKarkhi AFM, Easa AM. Antioxidant activity and phenolic content of various date palm (*Phoenix dactylifera*) fruits from Iran. *Food Chem* 2008; 107 (4): 1636-1641.

Birks, J.; Grimley, E.J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst. Rev. 2009, CD003120.

Blouin, M. & Bergeron, C. (1995). Dictionnaire de la réadaptation, tome 1 : termes techniques d'évaluation. Québec : Les Publications du Québec.

Bouguedoura N, Bennaceur M, Babahani S, et Benziouche S E, 2015. Date Palm Status and Perspective in Algeria. Chap in Date Palm Genetic Resources and Utilization, Volume 1: Africa and the Americas. Èd Springer. Pp :125-168

Bouguedoura N. (1991). Connaissance de la morphogenèse du palmier dattier. Etude in situ et in vitro du développement morphogénétique des appareils végétatifs et reproducteurs. Mémoire de doctorat. U.S.T.H.B. Alger. 201 p.

Boulekbache L, 2005; Hagerman et Butler, 1989. Profil GC-MS des polyphénols d'une plante médicinale : Eucalyptus globulus. Thèse de Magister. Université de Bejaïa, 71p.

Boyle PA, Wilson RS, Yu L, et al. Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies. *Ann Neurol* 2013; 74: 478–89.

Braga FC, Serra CP, Júnior NSV, Oliveira AB, Côrtes SF, Lombardi JA Angiotensin-converting enzyme inhibition by Brazilian plants. *Fitoterapia* 2007; 78, (5): 35.3-358

Cerda B, Llorach R, Ceron JJ, Espin JC, Tomas-Barberan FA. Évaluation de la biodisponibilité et du métabolisme chez le rat de la punicalagine, un polyphénol antioxydant issu du jus de grenade. *Eur J Nutr*. 2003; 42 : 18-28. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Chen, D.; Daniel, K.G.; Kuhn, D.J.; Kazi, A.; Bhuiyan, M.; Li, L.; Wang, Z.; Wan, S.B.; Lam, W.H.; Chan, T.H.; Dou, Q.P. Green tea and tea polyphenols in cancer prevention. *Front Biosci*. 2004, 9, 2618–2631.

Chidambara Murthy KN, Javaprakasha GK, Singh RP. Étude de l'activité antioxydante de l'extrait de pelure de grenade (*Punica granatum*) à l'aide de modèles in vivo.

Craft, S. & Watson, G. S. (2004). Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurology*, 3, 169-178.

Cummings, J. L. (2005). Behavioral and neuropsychiatric outcomes in Alzheimer's disease. *CNS Spectrums: The International Journal of Neuropsychiatric Medicine*, 10, 22-27.

Devanand, D. P., Marder, K., Michaels, K. S., Sackeim, H. A., Bell, K., Sullivan, M. A., Cooper, T. B., Pelton, G. H. & Mayeux, R. (1998). A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1512-1520.

Devshony S., Eteshola E., Shani A., 1992. Characteristics and Some Potential applications

Djebli N., Zerrouki KH., (2012) « la neurotoxicité de l'aluminium, interaction maladie d'Alzheimer – contribution à un traitement par le curcumin (étude expérimentale chez la souris), étude neurologique, hématologique, toxicologique. »

Djebli N., Benhamamouche M.S., “l'effet toxique de l'aluminium chez les souris” ; 2008. Etude Neurologique .Hématologique .Toxicologique.

Djebli Noureddine, Khayra Zerrouki., J (2013) *Pharm Phytother*, 1:3, 15 – 18 *Journal of Pharmacy and Phytotherapeutics* *Sideritis breavibracteata* improve memory and learning: An experimental study in mice. Laboratory of Pharmacognosy and Api-Phytotherapy.

Djerbi M., 1994. Précis de phoeniciculture. F.A.O. Rome, 192 p.

Djouab A., 2007 Préparations ET incorporation dans la margarine d'un extrait de dattes des variétés sèches. Mémoire de magistère, Université M'hamed Bougara –Boumerdes.

Douichene Salima, Nouredine Djebli , Moussa Ahmed , Kheira Zerrouki. , (2012) Alzheimer's Disease & Parkinsonism 2:3. Neuroprotective Effect of Curcumin with a Fixator of Absorption against both Aluminium Neurotoxicity and Alzheimer's Disease (Experimental Studies in Mice).

Dransfield , J. , N. W. Uhl , C. B. Asmussen , W. J., BAKER , M . M. HARLEY, AND C. E. LEWIS . 2008 . Genera palmarum: The evolution and classification of palms. Royal Botanic Gardens, Kew, UK.

Duke J.A., (2001). Handbook of Phytochemical Constituents of GRAS Herbs and other Economic Plants. CRC Press, Boca Raton, FL.

Duyckaerts, C., Colle, M. A., Delatour, B. & Hauw, J.-J. (2002). Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer. In C. Duyckaerts & F. Pasquier (Eds.), Démences (pp. 127-144). Paris : Doin.

Edzard E. The desktop guide to complementary and alternative medicine, 2ème édition, Grande-Bretagne, Ed. Mosby, 2001

Effects of date seed oil on testicular antioxidant enzymes and epididymal sperm characteristics in male mice. *Andrologia* 2009; 41 (4): 229-234

Eid N, Enani S, Walton G, Corona G, Costabile A, Gibson G, Rowland I, Spencer JPE. The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. *J Nutr Sci* 2014; 3: e46

El Sohaimy S, Abdelwahab A, Brennan C, Aboul-enein A. Phenolic content, antioxidant and antimicrobial activities of Egyptian date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruits. *Aust. J. Basic Appl. Sci* 2015; 9 (1): 141-147.

El-Hadrami A., Al-Khayri J. M., 2012. Socioeconomic and traditional importance of date palm. *Emirates journal of food and agriculture*, vol. 24 (5): 371-385.

Espirad E., 2002 *Introduction à la transformation industrielle des fruits* Ed. Lavoisier, pp147-155

Fallahi S, Rajaei M, Malekzadeh K, Kalantar SM. Would *Phoenix Dactylifera* Pollen (palm seed) be considered as a treatment agent against Males' infertility? A systematic review. *Electronic physician* 2015; 7 (8): 1590-1596.

FAO. Statistical Databases (2013) : www.FAO.org Accessed 20.01.2013.

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

Ferreri , Agbokou , Gauthier . Effets cardio-vasculaires des inhibiteurs de la cholinestérase dans la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique* Vol 163, N° 10 - octobre 2007 pp. 968-974 Doi : RN-10-2007-163-1-0035-3787-101019-200703006

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.

Finkel, S. I. (1998). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *International Psychogeriatric Association*. <http://www.ipaonline.org/pdfs/bpsdfrenchmodule1.pdf>

Fratiglioni L, De Ronchi D, Aguero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging*. 1999;15:365–375. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

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.

Godoy Paul Manuel Hilario, 7 oct. 2019 (fr.statista.com) Production mondiale de dattes en volume 2007-2018

Goel, A.; Jhurani, S.; Aggarwal, B.B. Multi-targeted therapy by curcumin: how spicy is it? *Mol. Nutr. Food Res.* 2008, 52, 1010–1030.

Goel, A.; Kunnumakkara, A.B.; Aggarwal, B.B. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem. Pharmacol.* 2008, 75, 787–809.

Golub, M.S. and Gershwin, M.E., Effects of aluminum on brain lipid peroxidation, *Toxicol. Lett.*, 51 : 213-219 (1990).

Gourier-Fréry Claire, Nadine Fréry, Claudine Berr, Sylvaine Cordier, Robert Garnier, Hubert Isnard, Coralie Ravault, Claude Renaudeau ; Aluminium Quels risques pour la santé? ; 2004 ; ISBN : 2-11-094409-9

Haan, M. N. (2005). La prévention primaire de la démence en population : recherche de facteurs de risque modifiables, 141-145.

Hadjari et Kadi Hanifi, 2005 .La mise en oeuvre de la fermentation de jus de datte étude cinétique et biochimique, mémoire d'ingénieur en sciences alimentaires, Mascara, 21-22-23 p

Hamid Reza Rahimi , Mohammad Arastoo , et Seyed Nasser Ostad . Un examen complet des propriétés de *Punica granatum* (grenade) dans les recherches en biologie toxicologique, pharmacologique, cellulaire et moléculaire. *Iran J Pharm Res* . Printemps 2012; 11 (2): 385–400. PMID: 24250463

Hans W.K.,(2007). 1000 plantes aromatiques et médicinales. Terre édition.p67.

Hasan NS, Amom ZH, Nor AI, Mokhtarrud N, Mohd Esa N, Azlan A. Nutritional Composition and in vitro Evaluation of the Antioxidant Properties of Various Dates Extracts (*Phoenix dactylifera* L.) from Libya. *Asia J Clin Nutr* 2010; 2 (4): 208-214

He FJ, MacGregor GA. Beneficial effects of potassium on human health. *Physiologia plantarum* 2008 ; 133, (4) : 725-735

Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Albert MS, Pilgrim DM, Chown MJ, et al. Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA*. 1995;273:1354–1359. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Huang TH, Peng G, Kota BP, Li GQ, Yamahara J, Roufogalis BD, Li Y. Action antidiabétique de l' extrait de fleur de *Punica granatum* : activation du PPAR-gamma et identification d'un composant actif. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005; 207 : 160-169. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Hussain S, Ghaffar A, Aslam M. Biological control of *Macrophomina phaseolina* charcoal rot of sun flower and mung bean.*J Phytopathol*. 2009 ; 130: 157-160.

J Agric Food Chem. 2002; 50 : 4791–4795. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] Communiquer malgré les troubles de la mémoire ou du langage, HAS, 05/2018

J Nutr. 2005; 135 : 2096–2102. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

James, B. D. & Schneider, J. A. (2010). Increasing incidence of dementia in the oldest old: evidence and implication. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2, 9.

Jardat, A.A.2011 Ecogeography.genetic diversity, and breeding value of wild enner wheat (*Triticum dicoccoides* Korn ex Asch. & Graebn.) Thell.2011. Australien journal of Corp science, 5, 1072-108

Jean-Yves CHABRIER 2010 .Plantes médicinales et formes d'utilisation en Phytothérapie

Jiwan, N. Colchester, M. Andiko, Sirait ,M., Firdause, A.Y., SURambo,A., & Pane, H., 2006. Promised land : palm oil and land acquisition in Indonésie : Implications for local communities and indigenous peoples. Moreton-in-Marsh and Bogor : Forest Peoples Proramme, Sawit Watch, Human and World Agroforestry Centre.

Kallen-Cantegreil, I. (2005). La prise en charge des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer et de leurs aidants : les interventions médico-psycho-sociales et psychothérapeutiques. Thèse Psychologie. Paris : Université Paris 8, 366 p.

Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 698–712.

Khan F, Ahmed F, Pushparaj PN, Abuzenadah A, Kumosani T, Barbour E, AlQahtani M, Gauthaman K. Ajwa Date (*Phoenix dactylifera* L.) Extract Inhibits Human Breast Adenocarcinoma (MCF7) Cells In Vitro by Inducing Apoptosis and Cell Cycle Arrest. *PLoS One* 2016; 11 (7): e0158963

KRIKER A. (2005). Caractérisation des fibres de palmier dattier et propriétés des bétons et mortiers renforcés par ces fibres en climat chaud sec. Thèse de doctorat d'état. ENP.

Kumar Sharma. Vivek «fgMORRIS WATER MAZE – A VERSATILE COGNITIVE TOOL” J Biosci Tech, Vol 1 (1), 2009, 15.19.

Kumar. ANIL; Samrita Dogra ; Atish Prakash “protective effect of curcumin (curcuma longa), against aluminium toxicity: possible behavioral and biochemical alteration in rats. Behavioural Brain research 205 (2009) 384-390

Kuriyama, S.; Hozawa; A.; Ohmori, K.; Shimazu, T.; Matsui, T.; Ebihara, S.; Awata, S.; Nagatomi R.; Arai, H.; Tsuji, I. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project 1. Am. J. Clin. Nutr. 2006, 83, 355–361.

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.

Leclerc H. Traité de phytothérapie - Thérapeutique par les plantes, Ed. Masson, 1999
lésion cérébrale hypoxique-ischémique néonatale. Pédiatrie. 2005; 57 : 858
864. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Li fend ., et al . 2018 . Walnut protein hydrolysates play a protective role on neurotoxicity induced by d-galactose and aluminium chloride un mice .

Loren DJ, Seeram NP, Schulman RN, Haltzman DM. La supplémentation alimentaire maternelle avec du jus de grenade est neuroprotectrice dans un modèle animal de Matallah M..(2004). Contribution à l'étude de la conservation des dates variété Deglet-Nour : Isotherme d'adsorption et de désorption. Mémoire d'Ingénieria, INA. El-Harrach. Alger. 79 p

Mengxi Tang , Changiz Taghibiglou · Les mécanismes d'action de la curcumine dans la maladie d'Alzheimer . JAlzheimers Dis 2017; 58 (4): 1003-1016.PMID: 28527218
DOI: 10.3233 / JAD-170188

Ministère de l'Agriculture, du Développement rural et de la Pêche lundi, 2018

Molecules .Neuroprotective Herbs and Foods from Different Traditional Medicines and Diets.2010,15, 3517-3555; doi:10.3390/molecules15053517

Moreau B. Maître de conférences de pharmacognosie à la faculté de Pharmacie de Nancy. Travaux dirigés et travaux pratiques de pharmacognosie de 3ème année de doctorat de pharmacie, 2003.

Moretti, M.D.L.; Peana, A.T.; Satta, M. A study on anti-inflammatory and peripheral analgesic action of Salvia sclarea oil and its main components. J. Essent. Oil Res. 1997, 9, 199–204.

Moyou.E, 8 mai 2019 (fr.statista.com) .Évolution de la production de dattes en Algérie entre 2016 et 2017, par type de dattes

Mrabet M, Abdellatif E, Zribi K, Mhamdi R, Djebali N. Sinorhizobium meliloti can protect Medicago truncatula against Phoma medicaginis attack.Phytopathol Mediterr. 2008; 50:183- 191.

MUNIER P., (1973). Le palmier dattier. Techniques agricoles et productions tropicales Ed. Larousse, Paris: 221p

Nady Braidy , Sahar Behzad , Solomon Habtemariam , et al . Effets neuroprotecteurs des flavonoïdes dérivés des agrumes, de la nobiletine et de la mandarétine dans la maladie d'Alzheimer et de Parkinson . CNS Neurol Disord Drug Targets 2017; 16 (4): 387-397. doi: 10.2174 / 1871527316666170328113309.

Nagao, T.; Komine, Y.; Soga, S.; Meguro, S.; Hase, T.; Tanaka, Y.; Tokimitsu, I. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 81, 122–129. 220.

Nahili, 2006. Valorisation de quelques variétés de dattes. Mémoire d'ingénieur d'état en agronomie spécialité sciences alimentaires, université Saad Dahlab-Blida, 71p.

Nocerino, E.; Amato, M.; Izzo, A.A. The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitoterapia* 2000, 71, S1–S5. 219.

Noda Y, Kaneyuki T, Mori A, Packer L. Activités antioxydantes de l'extrait de grenade et de ses anthocyanidines: delphinidine, cyanidine et pélagonidine. *J Agric Food Chem.* 2002; 50 : 166-171. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Perry, N.S.L.; Bollen, C.; Perry, E.K.; Ballard, C. Salvia for dementia therapy: review of pharmacological activity and pilot tolerability clinical trial. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003, 75, 651–659.

Phaneuf, M. & Bal-Craquin, M. T. (2007). La maladie d'Alzheimer et la prise en charge infirmière. Paris : Elsevier Masson.

Pintaud JC, Zehid S, Couvreur TLP et al (2010) Species délimitation in the genus Phoenix (Arecaceae) based on SSR markers with emphasis on the identity of the date palm (Phoenix dactylifera L.) in : Sebreg O, Petersen G, Barfod AS, Davis JI (ed) Diversity, phylogeny and evolution in the monocotyledons. Arhus University press, Denmark, pp267-286

Plumb GW, de Pascual-Teresa S, Santos-Buelga C, Rivas-Gonzalo JC, Williamson G. Propriétés antioxydantes de la gallocatéchine et des prodéphinidines de pelure de grenade. *Redox Rep.* 2002; 7 : 41–46. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Prez-Vicente A, Gil-Izquierdo A, Garcia-Viguera C. Étude de digestion gastro-intestinale in vitro des composés phénoliques du jus de grenade, des anthocyanes et de la vitamine C. J Agric Food Chem. 2002; 50 : 2308-2312. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M. An analysis of prevalence, incidence, cost & trends. Alzheimer's Disease International; London: 2015. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia. Available at: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>. [Google Scholar]
Prise en charge des personnes atteintes d'Alzheimer : "C'est l'humain qui est le plus important", [vidal.fr](http://www.vidal.fr), 04/2014

Radad, K.; Gille, G.; Liu, L.; Rausch, W.D. Use of ginseng in medicine with emphasis on neurodegenerative disorders. J. Pharmacol. Sci. 2006, 100, 175–186.

Rebai Ouafa and Nour Eddine Djebli “Chronic Exposure to Aluminum Chloride in Mice: Exploratory Behaviors and Spatial Learning” *Advances in Biological Research* 2 (1-2): 2633, 2008

Ridakare et al., 1990 *Physiologie des arbres et arbustes en zone aride*, John Libbey, Eurotext, 323-324-325-327 p.

Rohini R. Pujaril, Neeraj S. Vyawahare, Prasad A. Thakurdesai. Neuroprotective and antioxidant role of Phoenix dactylifera in permanent bilateral common carotid occlusion in rats. 2014. *Journal of Acute Disease* . doi: 10.1016/S2221-6189(14)60026-3 .

Salima Douichene, Nouredine 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.

Samad M, Hashim S, Simarani K, Yaacob J. Antibacterial Properties and Effects of Fruit Chilling and Extract Storage on Antioxidant Activity, Total Phenolic and Anthocyanin Content of Four Date Palm (Phoenix dactylifera) Cultivars. *Molecules* 2016 ; 21 (4) : 419.

Santucci, Anthony C.; Cardiello, Julia “Memory Reactivation in Rats Treated With the 5-HT_{1A} Agonist 8-OHDP AT: A Case of Gone, but Not Forgotten” Behavioral Neuroscience, Vol 118(1), Feb 2004, 248-252.

Sasazuki, S.; Kodama, H. Relation between green tea consumption and the severity of coronary atherosclerosis among Japanese men and women. Ann. Epidemiol. 2000, 10, 401–408. 221.

Savelev, S.U.; Okello, E.; Perry, N.S.L.; Wilkins, R.M.; Perry, E. Synergistic and antagonistic interactions of anticholinesterase terpenoids in *Salvia lavandulaefolia* essential oil. Biochem. Pharmacol. Behav. 2003, 75, 661–668.

Savelev, S.U.; Okello, E.J.; Perry, E.K. Butyryl- and acetyl-cholinesterase inhibitory activities in essential oils of *Salvia* species and their constituents. Phytother. Res. 2004, 18, 315–324.

SEDRA M.H. (2003). Le palmier dattier base de la mise en valeur des oasis au maroc .Techniques phoénicoles et Création d'oasis. Ed.INRA. Maroc.p.13-32.

Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG, Heber D. Les activités antiprolifératives, apoptotiques et antioxydantes in vitro de la punicalagine, de l'acide ellagique et d'un extrait total de tanin de grenade sont améliorées en combinaison avec d'autres polyphénols trouvé dans le jus de grenade. J Nutr Biochem. 2005; 16 : 360–367. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. JAMA. 1997;278:1363–1371. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Sokindra Kumar , Kamal Kishore Maheshwari , et Vijender Singh . Effets protecteurs de l' extrait de graines de Punica Granatum contre le vieillissement et les troubles cognitifs induits par la scopolamine chez la souris. Afr J Tradit Complement Altern Med . 2009; 6 (1): 49-56. Publié en ligne le 25 octobre 2008 doi: 10.4314 / ajtcam.v6i1.57073
PMCID: PMC2816527 /PMID: 20162041

Soo Jung Choi , Ju-Hyun Lee , Ho Jin Heo , et al. Punica Granatum protège contre le stress oxydatif dans les cellules PC12 et les symptômes d'Alzheimer induits par le stress oxydatif chez la souris. Journal Med Food. Juil-août 2011; 14 (7-8): 695-701.
PMID: 21631359 DOI: 10.1089 / jmf.2010.1452

Strimpakos, A.S.; Sharma, R.A. Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. Antioxid. Redox Signal. 2008, 10, 511–545.

Tahvilzadeh M, Hajimahmoodi M, Rahimi R. The Role of Date Palm (Phoenix dactylifera L) Pollen in Fertility. J Evid Based Complementary Altern Med 2016 ; 21 (4): 320-324.

Tang Z-X, Shi L-E, Aleid SM. Date fruit : chemical composition, nutritional and medicinal values, products. J. Sci. Food Agric 2013 ; 93, (10) : 2351-2361.

Tawab, M.A.; Bahr, U.; Karas, M.; Wurglics, M.; Schubert-Zsilavec, M. Degradation of ginsenosides in humans after oral administration. Drug Metab. Dispos. 2003, 31, 1065–1071.

Tetsumory Yamashima et al .,Alzheimer and parkinson disease 2015 .Journal impact factor .NLM ID : 101587593

Tildesley, N.T.J.; Kennedy, D.O.; Perry, E.K.; Ballard, C.G.; Wesnes, K.A.; Scholey, A.B. Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of Salvia lavandulaefolia essential oil to healthy young volunteers. Physiol. Behav. 2005, 83, 699–709.

Tildesley, N.T.J.; Kennedy, D.O.; Perry, E.K.; Ballard, C.G.; Wesnes, K.A.; Scholey, A.B. Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of *Salvia lavandulaefolia* essential oil to healthy young volunteers. *Physiol. Behav.* 2005, 83, 699–709.

Vilkas M., 1993 .V itamines .Ed. HERMANN, 158p.

Vyawahare NS, Pujari RR, Rajendran R., et al . Neurobehavioral Effects of *Phoenix dactylifera* in Mice. 2009. *Pharmacology* . DOI: 10.4103/0975-1483.57069

Wagner, H. Phytomedicine research in Germany. *Environ. Health Perspect.* 1999, 107, 779–781.

Xing Z ., et al . 2018 . Ameliorative effects and possible molecular mechanisms of action of fibauretine from *Fibraurea recisa* pierre on d-galactose/ $AlCl_3$ -mediated Alzheimer's disease

Yahiaoui., 1998. Caractérisation physico-chimique et l'évolution du brunissement de la datte Deglet-Nour au cours de la maturation. Thèse de Magister, INA. El-Harrach, Alger ,103 p.

Yun, T.K. Brief introduction of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *J. Korean Med. Sci.* 2001, 16, S3–S5.

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

Zhou, Z.Y.; Zheng, S.L. The missing link of Ginkgo evolution. *Nature* 2003, 423, 821–822.

Zhu CW, Sano M. Economic considerations in the management of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2006;1:143–154. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Zupkó, I.; Hohmann, J.; Rédei, D.; Falkay, G.; Janicsák, G.; Máthé, I. Antioxidant activity of leaves of *Salvia* species in enzyme-dependent and enzyme-independent systems of lipid peroxidation and their phenolic constituents. *Planta Med*. 2001, 67, 366–368.

Annexes

Annexe 01



Injection intrapéritonéale (IP) de D-galactose

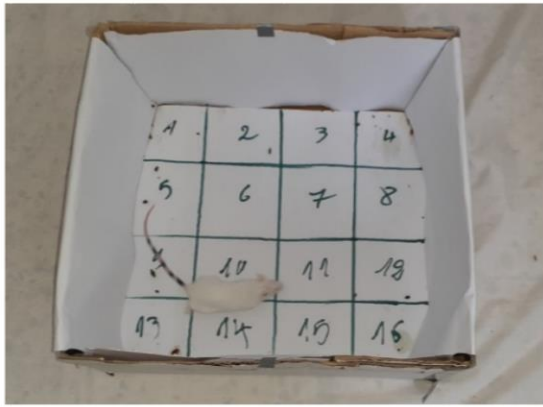
Annexe 02



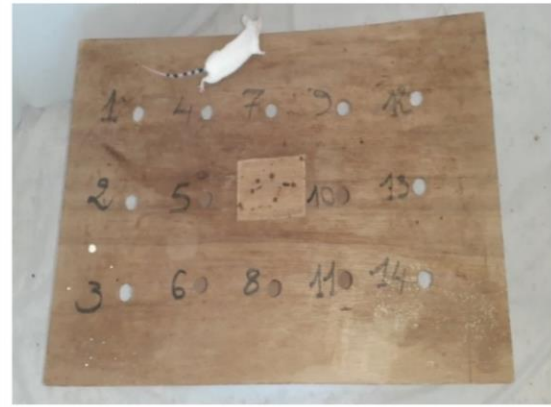
Administration de la solution par gavage gastrique

Annexe 03

Tests de comportement neurologique



Activité locomotrice.



Test de curiosité



Double compartiment noir/blanc.



Labyrinthe en croix surélevée



Test de Persolt (nage forcée)

Annexe 04

Tests de mémoire

➤ Labyrinthe radiaire à huit bras



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



Test de distinction de position

➤ **Piscine de Morris**



MST (Eau non colorée)



MSR (Eau colorée)

Annexe 05

Évolution pondérale durant les 90 jours d'expérimentation

	Moyenne de 6 semaines avant le traitement	Moyenne de 6 semaines après le traitement
Témoin	31.57 ± 0.93	32.45 ± 1.82
ALZ (45J)	31.14 ± 0.88	31.49 ± 1.14
ALZ (90J)	31.06 ± 0.68	31.96 ± 1.19
ALZ-STD	29.60 ± 1.18	32.05 ± 0.62
ALZ-EP	31.64 ± 0.50	32.00 ± 0.67
ALZ-EN	32.23 ± 1.54	33.86 ± 1.26
Control EP	32.26 ± 0.83	35.00 ± 1.20
Control EN	31.31 ± 1.38	32.97 ± 1.16

Annexe 06

Solution consommée durant les 90 jours d'expérimentation

	Moyenne de consommation d'eau avant traitement	Moyenne de consommation d'eau après traitement
Témoin	212.6 ± 10.09	217.40 ± 37.96
ALZ (45J)	230.1 ± 15.11	275.85 ± 48.00
ALZ (90J)	207.8 ± 10.65	231.68 ± 41.41
ALZ-STD	189.5 ± 19.41	263.91 ± 56.66
ALZ-EP	223.5 ± 26.14	182.43 ± 26.26
ALZ-EN	216.2 ± 20.77	182.45 ± 21.63
Control EP	235.6 ± 40.89	186.37 ± 34.99
Control EN	222.9 ± 30.59	169.76 ± 29.67

Annexe 07

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

	(a) Moyenne des 4 phases (avant traitement)	(b) Moyenne des 4 phases (après traitement)
Témoin	55.44 ± 40.46	55.50 ± 11.78
Alz-45j	30.50 ± 22.49	66.00 ± 12.98
Alz-90j	42.50 ± 41.62	42.75 ± 17.03
Alz-Std	44.90 ± 31.34	33.75 ± 13.58
Alz-EP	57.42 ± 37.12	50.50 ± 16.65
Contrôle EP	-	38.50 ± 12.10
Alz-EN	67.95 ± 50.45	38.75 ± 3.93
Contrôle EN	-	38.75 ± 7.53

Annexe 08

Test de curiosité (Essai de trous) : (a) Moyenne des trois phases du test de curiosité avant le traitement ; (b) Moyenne des trois phases du test de curiosité après le traitement.

	(a) Moyenne des 3 phases (avant traitement)	(b) Moyenne des 3 phases (après traitement)
Témoin	18.08 ± 12.33	13.53 ± 9.07
Alz-45j	9.58 ± 5.19	10.27 ± 4.24
Alz-90j	10.92 ± 8.63	8.83 ± 2.25
Alz-Std	11.00 ± 3.38	8.73 ± 4.56
Alz-EP	10.73 ± 5.14	10.43 ± 3.61
Contrôle EP	-	14.53 ± 9.46
Alz-EN	10.67 ± 7.00	10.27 ± 6.51
Contrôle EN	-	15.13 ± 8.80

Annexe 09

Tests de l'anxiété (Compartiment noir/blanc) (a) Moyenne des quatre phases du test de compartiment noir/blanc avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases du test de compartiment noir/blanc après le traitement.

	(a) Moyenne des 4 phases (avant traitement)	(b) Moyenne des 4 phases (après traitement)
Témoin	184.75 ± 21.87	207.00 ± 37.69
Alz-45j	163.44 ± 28.47	143.25 ± 9.18
Alz-90j	164.75 ± 25.03	172.00 ± 16.51
Alz-Std	161.83 ± 2.38	169.75 ± 27.60
Alz-EP	154.45 ± 17.66	146.75 ± 20.89
Contrôle EP	-	188.00 ± 4790
Alz-EN	147.00 ± 8.49	220.00 ± 45.70
ContrôleEN	-	192.50 ± 26.91

Annexe 10

Tests de l'anxiété (Labyrinthe en croix surélevée) : (a) Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée avant le traitement ; (b) Moyenne des quatre phases du test de labyrinthe en croix surélevée après le traitement.

	(a) Moyenne des 4 phases (avant traitement)	(b) Moyenne des 4 phases (après traitement)
Témoin	234.44 ± 23.45	234.50 ± 21.30
Alz-45j	230.31 ± 38.81	209.00 ± 31.23
Alz-90j	181.50 ± 19.55	194.50 ± 10.02
Alz-Std	181.00 ± 27.46	212.50 ± 28.85
Alz-EP	223.60 ± 41.60	163.50 ± 4.93
Control EP	-	207.00 ± 38.26
Alz-EN	222.00 ± 57.78	207.25 ± 39.90
Control EN	-	225.50 ± 49.21

Annexe 11

Test de Persolt (la nage forcée) après le traitement

	Moyenne de phase (après traitement)
Témoin	129.00 ± 100.00
Alz-45j	101.00 ± 30.10
Alz-90j	92.80 ± 38.70
Alz-Std	120.00 ± 54.30
Alz-EP	131.00 ± 27.80
Control EP	121.00 ± 15.10
Alz-EN	124.00 ± 41.10
Control EN	103.00 ± 15.60

Annexe 12 : Labyrinthe à huit bras- Tests de mémoire spatiale de travail (MST)

➤ Avant traitement

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour4	5 ^{ème} jour (test)
Témoin	16.50 ± 3.32	14 ± 2.94	13.75 ± 1.71	10 ± 1.83	10 ± 1.41
Alz (45j)	27 ± 7.35	19 ± 8.12	19.25 ± 5.85	12.25 ± 2.06	18.25 ± 1.50
Alz (90j)	20.25 ± 3.86	10 ± 5.48	9.75 ± 1.50	7 ± 3.56	6.5 ± 0.58
Alz-STD	19.67 ± 6.43	15.00 ± 8.19	12.33 ± 10.50	7.00 ± 6.08	10.33 ± 1.15
Alz-EP	21.60 ± 3.78	13.40 ± 7.37	14.80 ± 5.54	12.60 ± 1.67	14.20 ± 2.86
Alz-EN	23.00 ± 1.87	15.20 ± 8.47	17.00 ± 10.61	9.40 ± 5.59	14.20 ± 1.30

➤ Après traitement

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour4	5 ^{ème} jour (test)
Témoin	16.60 ± 8.70	15.40 ± 9.60	11.00 ± 9.10	8.00 ± 1.20	7 ± 2.7
Alz (45j)	20.20 ± 5.40	22.80 ± 8.30	17.00 ± 2.50	16.00 ± 2.50	17 ± 4.2
Alz (90j)	15.50 ± 2.08	14.00 ± 4.24	17.00 ± 4.50	10.00 ± 0.80	9.3 ± 2.2
Alz-STD	18.00 ± 8.34	15.40 ± 6.35	14.00 ± 6.70	11.00 ± 6.50	8.8 ± 4.1
Alz-EP	16.30 ± 2.22	16.30 ± 4.35	19.00 ± 4.80	17.00 ± 8.50	11 ± 6.2
control EP	14.20 ± 1.64	13.80 ± 3.03	12.00 ± 1.90	10.00 ± 6.10	8.2 ± 1.9
Alz-EN	15.80 ± 2.63	8.00 ± 4.55	7.50 ± 4.40	7.30 ± 2.50	6.8 ± 1.7
control EN	16.80 ± 5.93	9.20 ± 4.21	12.00 ± 3.20	8.20 ± 1.60	6.8 ± 1.8

Annexes 13 : Labyrinthe à huit bras- Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

➤ Avant traitement

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour4	5 ^{ème} jour (test)
Témoin	64.25 ± 27.01	65.25 ± 6.18	105.25 ± 69.91	97.50 ± 52.42	58.75 ± 32.44
Alz (45j)	127.75 ± 35.34	127.00 ± 73.28	128.00 ± 27.86	168.50 ± 38.73	117.00 ± 114.5
Alz (90j)	74.75 ± 2.50	92.25 ± 33.08	108.25 ± 34.43	106.00 ± 12.03	88.50 ± 32.26
Alz-STD	150.67 ± 33.01	156.33 ± 109.81	166.00 ± 105.77	176.33 ± 97.80	169.00 ± 87.62
Alz-EP	112.60 ± 16.79	117. ± 68.69	155.80 ± 69.18	123.40 ± 32.24	119.40 ± 39.59
Alz-EN	116.00 ± 25.65	105.20 ± 73.69	92.40 ± 55.70	104.80 ± 54.42	127.20 ± 65.25

➤ **Après traitement**

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour4	5 ^{ème} jour (test)
Témoin	109.00±27	109.00±40.30	169.00±66.30	194.00±53.10	169±59.1
Alz (45j)	110.00±53	92.20±67	105.00±41.90	118.00 ±31	190±70
Alz (90j)	93.00±25	69.50±20.70	105.00±22.10	72.80±50.30	111±30.4
Alz-STD	92.00±28	110.00±25.20	103.00±35.30	135.00±63.20	88.2±23.6
Alz-EP	121.00±28	84.00±65	110.00±36.10	123.00±33	95±31
contol EP	118.00±8.40	113.00±17	122.00±11.90	139.00±15	116±12
Alz-EN	109.00±26	116.00±56	121.00±43.70	109.00±17	114±29
control EN	104.00±6.10	82.00±37	57.00±36.40	86.00±29	114±20

Annexes 14 : Labyrinthe à huit bras- Distinction de position

➤ **Avant traitement**

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour4	5 ^{ème} jour (test)
Témoin	12.50±3.32	11.25±1.26	9.00±2.16	7.25±2.22	8.25±2.22
Alz (45j)	9.50±1.73	10.00±0.82	7.00±1.83	5.50±1.91	9.75±4.19
Alz (90j)	6.50±1.91	7.00±0.82	5.75±0.96	4.25 ±2.22	5.50±0.58
Alz-STD	7.33±4.93	7.33±5.86	4.67±1.53	5.33±1.15	8.00±2
Alz-EP	7.00±3.16	12.20±1.16	7.40±2.07	8.00 ±1	8.00±1.41
Alz-EN	9.20±2.49	7.80±3.42	6.60±2.19	6.80±3.56	9.00±5.52

➤ **Après traitement**

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour4	5 ^{ème} jour (jour du test)
Témoin	8.60±3.40	6.80±2.60	7.20±2.80	6.00±2.30	6±1.2
Alz (45j)	11.00±2.60	12.00±2.10	9.60±1.70	9.60±2.30	8±1.2
Alz (90j)	7.00±2.60	8.50±2.65	10.00±1.80	7.00±1.40	3.8±1.5
Alz-STD	9.40±3.60	9.40±1.95	8.00±1	8.00±1.20	6.6±1.9
Alz-EP	13.00±3.20	10.50±1.29	10.0±2.10	8.80±1.70	7.8±1
contol EP	12.00±1.30	10.40±1.14	9.40±1.10	9.20±1.90	7±1.2
Alz-EN	9.30±5.70	12.80±2.75	8.50±4.20	6.50±2.40	5±1.4
control EN	8.80±4.80	7.60±3.36	5.80±3	5.60±3.40	4.8±1.9

Annexes 15 : Piscine de Morris après traitement - Mémoire spatiale de travail (MST)

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour4	5 ^{ème} jour (test)
Témoin	17.80±15.27	19.60±23.07	5.00±2.73	5.20±3.27	5.4±2.51
Alz (45j)	27.20±17.22	15.00±3.24	18.00±10.42	15.00±15.30	16.2±8.14
Alz (90j)	14.00±4.24	13.50±8.10	14.50±12.18	11.30±6.80	14.5±10.3
Alz-STD	12.80±5.06	16.40±13.54	16.80±11.54	9.80±8.87	9.4±5.94
Alz-EP	10.00±7.43	12.50±9.11	21.25±28.66	5.00±2.45	3.5±1.91
contol EP	9.00±4.84	6.80±3.34	6.60±6.10	2.20±1.30	3±1.58
Alz-EN	9.00±4.96	14.75±15.26	6.25±4.42	5.00±3.37	3.5±3.11
control EN	12.40±3.97	12.40±11.52	8.80±7.91	8.60±9.40	3.8±1.92

Annexes 16 : Piscine de Morris après traitement - Mémoire spatiale de référence (MSR)

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour4	5 ^{ème} jour (test)
Témoin	8.40±6.11	9.00±4.52	10.00±7.81	4.40±2.07	5.6±2.7
Alz (45j)	21.20±21.30	11.20±11.32	7.40±6.69	9.80±4.32	30.2±29.98
Alz (90j)	26.50±1150	5.25±2.21	8.50±5	7.25±4.64	11±4.96
Alz-STD	9.60±5.68	11.20±11.30	5.40±3.78	10.20±7.46	9.2±4.14
Alz-EP	4.75±1.26	6.00±1.41	15.00±11.20	7.00±4.89	7±2.16
contol EP	4.20±0.84	3.80±1.48	4.80±5.17	4.80±3.42	5.2±1.3
Alz-EN	13.80±8.26	5.00±2.70	4.75±1.50	3.50±1.29	5±1.82
control EN	16.00±14.40	6.80±2.58	5.00±3.39	6.40±5.07	7.2±3.42