

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
Université A. MIRA - Bejaia

Faculté des Sciences et de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie physico-chimique  
Filière : Science Biologique  
Option : Biochimie Appliquée



Mémoire de Fin de Cycle  
En vue de l'obtention du diplôme

**MASTER**

***Thème***

**Évaluation de l'activité neuroprotectrice des  
extraits de deux plantes médicinales  
*Pistacia lentiscus* et *Fraxinus angustifolia***

Présenté par :

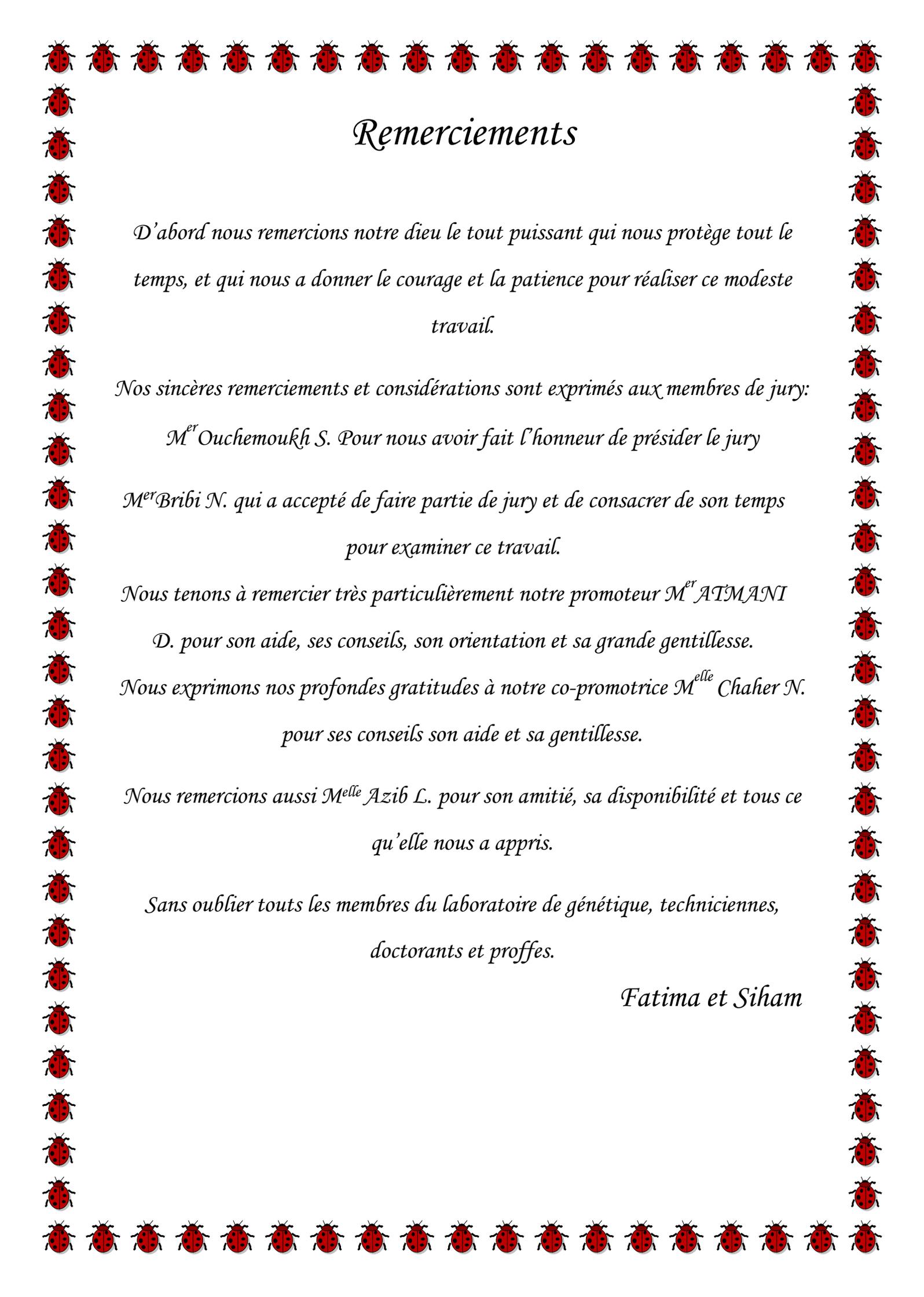
**HASSANI Fatima & KAMELI Siham**

Soutenu le : **13 Juin 2015**

Devant le jury composé de :

M <sup>r</sup> Ouchemoukh S.	M.C.A	President
M <sup>r</sup> Atmani D.	Professeur	Encadreur
M <sup>r</sup> Bribi N.	M.A.A	Examineur
M <sup>elle</sup> Chaher N.	M.A.A	Invitée

**Année universitaire : 2014 / 2015**

A decorative border of red ladybugs with black spots, arranged in a grid-like pattern around the text.

# Remerciements

*D'abord nous remercions notre dieu le tout puissant qui nous protège tout le temps, et qui nous a donné le courage et la patience pour réaliser ce modeste travail.*

*Nos sincères remerciements et considérations sont exprimés aux membres de jury:*

*M<sup>er</sup> Ouchemoukhi S. Pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury*

*M<sup>er</sup> Bribi N. qui a accepté de faire partie de jury et de consacrer de son temps pour examiner ce travail.*

*Nous tenons à remercier très particulièrement notre promoteur M<sup>er</sup> ATMANI*

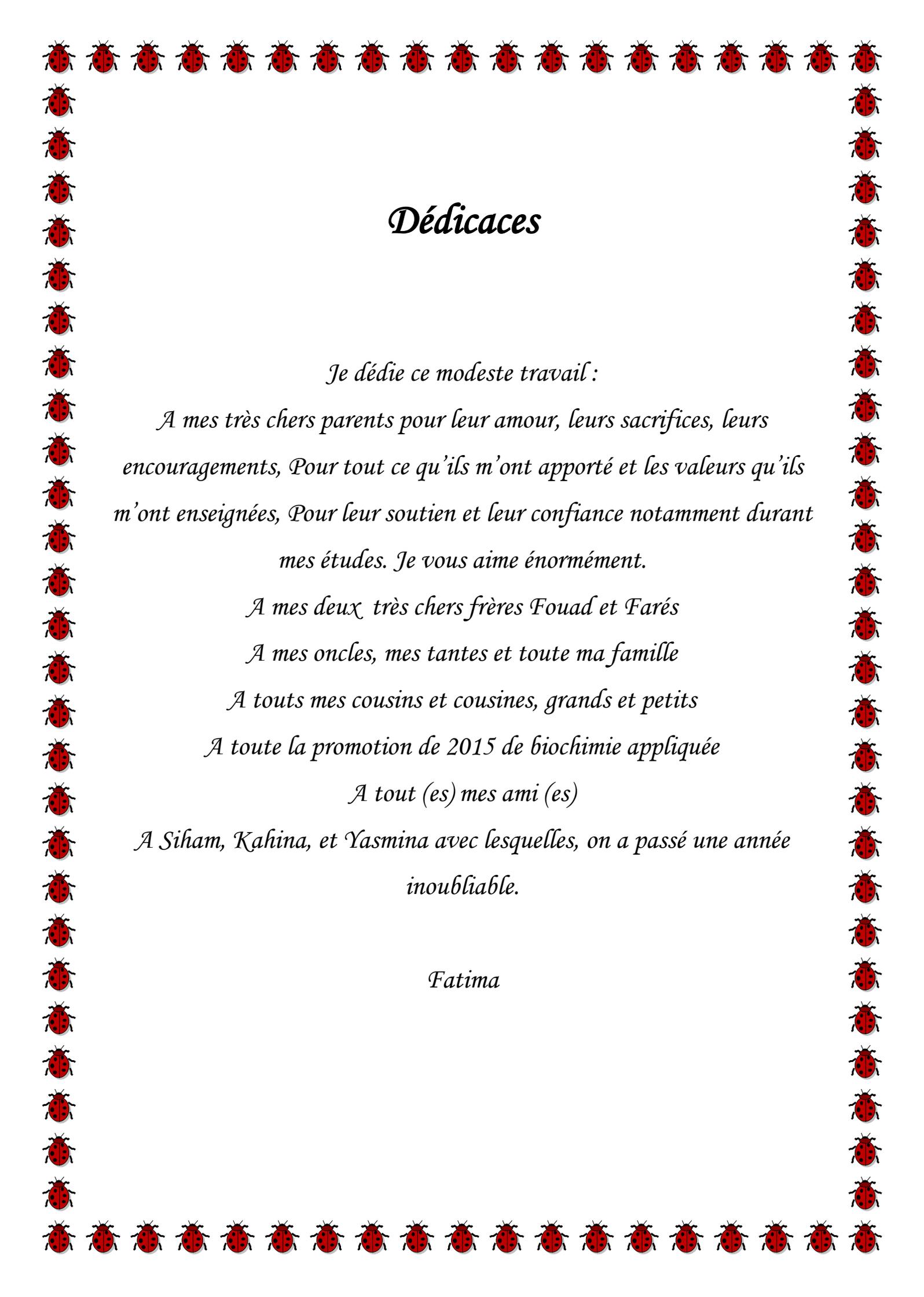
*D. pour son aide, ses conseils, son orientation et sa grande gentillesse.*

*Nous exprimons nos profondes gratitude à notre co-promotrice M<sup>elle</sup> Chaïr N. pour ses conseils son aide et sa gentillesse.*

*Nous remercions aussi M<sup>elle</sup> Azib L. pour son amitié, sa disponibilité et tous ce qu'elle nous a appris.*

*Sans oublier tous les membres du laboratoire de génétique, techniciennes, doctorants et proffes.*

*Fatima et Siham*



# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mes très chers parents pour leur amour, leurs sacrifices, leurs encouragements, Pour tout ce qu'ils m'ont apporté et les valeurs qu'ils m'ont enseignées, Pour leur soutien et leur confiance notamment durant mes études. Je vous aime énormément.*

*A mes deux très chers frères Fouad et Farés*

*A mes oncles, mes tantes et toute ma famille*

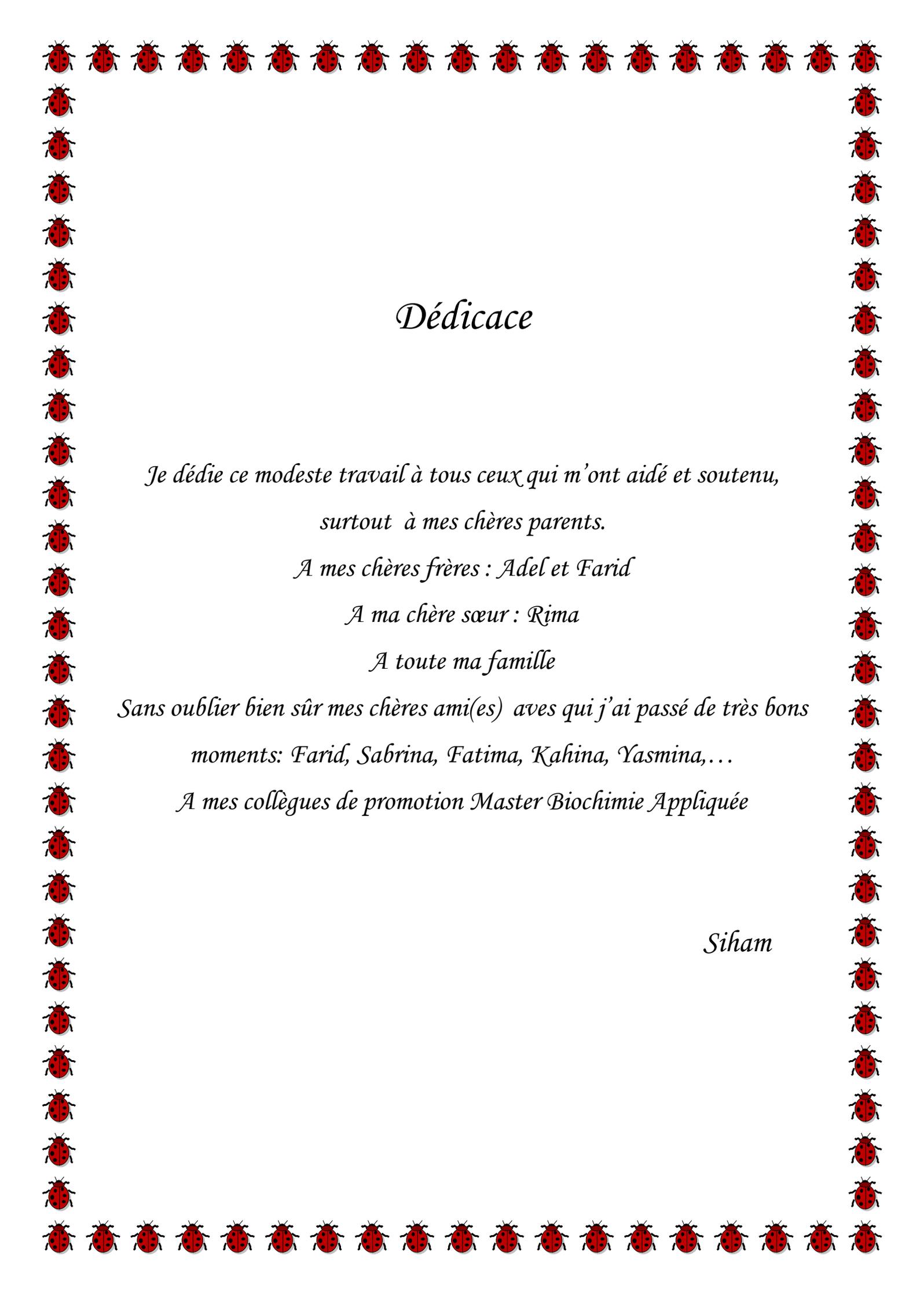
*A tous mes cousins et cousines, grands et petits*

*A toute la promotion de 2015 de biochimie appliquée*

*A tout (es) mes ami (es)*

*A Siham, Kahina, et Yasmina avec lesquelles, on a passé une année inoubliable.*

*Fatima*



## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui m'ont aidé et soutenu,  
surtout à mes chères parents.*

*A mes chères frères : Adel et Farid*

*A ma chère sœur : Rima*

*A toute ma famille*

*Sans oublier bien sûr mes chères ami(es) avec qui j'ai passé de très bons  
moments: Farid, Sabrina, Fatima, Kahina, Yasmina,...*

*A mes collègues de promotion Master Biochimie Appliquée*

*Siham*

# *SOMMAIRE*

LISTE D'ABREVIATION

LISTE DES FIGURES

**INTRODUCTION..... 1**

## **CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

**I.1.GENERALITES SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER ..... 2**

I.1.1.HISTORIQUE..... 2

I.1.2.DEFINITION ..... 2

I.1.3.LESIONS CEREBRALES DANS LA MA ..... 3

I.1.3.1.LES PLAQUES SENILES OU PLAQUES AMYLOÏDES ..... 3

I.1.3.2.LES DEGENERESCENCES NEUROFIBRILLAIRES (DNF) ..... 4

I.1.3.3. PERTE NEURONALE ET DEFICIT CHOLINERGIQUE..... 6

I.1.4.LES DIFFERENTES PHASES DE L'EVOLUTION DE LA MALADIE ..... 6

I.1.4.1.LA PHASE DE DEBUT..... 6

I.1.4.2.LA PHASE PRE-DEMENTIELLE..... 6

I.1.4.3.LA PHASE TERMINALE ..... 7

I.1.5.LES SYMPTOMES ET LES SIGNES REVELATEURS ..... 7

I.1.5.1.LES TROUBLES COGNITIFS..... 7

I.1.5.2.LES TROUBLES NON COGNITIFS ..... 7

I.1.6.QUELQUES FACTEURS DE RISQUES ..... 8

I.1.6.1.LES METAUX DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER ..... 8

I.1.6.2.L'ALUMINIUM DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER..... 9

I.1.6.3.NEUROINFLAMMATION ET STRESS OXYDANT ..... 9

I.1.7.TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ..... 10

**I.2. LES POLYPHENOLS ..... 10**

**I.2.1.CLASSIFICATION DES POLYPHENOLS ..... 11**

I.2.1.1.LES ACIDES PHENOLIQUES ..... 11

# *SOMMAIRE*

I.2.1.2.LES FLAVONOÏDES .....	11
I.2.1.3.LES TANNINS.....	12
I.2.1.4.LES COUMARINES.....	12
I.2.1.5.LES TERPENES .....	12
I.3.POLYPHENOLS ET NEUROPROTECTION.....	13
I.3.1.ACTIVITE ANTIOXYDANTE .....	13
I.3.2.POLYPHENOLS ET AMYLOÏDOPATHIES.....	13
I.3.3.ACTIVITE ANTI-ACETYLCHOLINESTERASE .....	14
I.3.4.L'EFFET PROTECTEUR DES POLYPHENOLS CONTRE LA NEUROTOXICITE DE NMDA .....	14
<b>CHAPITRE II: ETUDE EXPERIMENTALE</b>	
<b>I.MATERIELS ET METHODES</b>	
<b>I.1.MATERIEL.....</b>	<b>17</b>
I.1.1.MATERIEL VEGETAL .....	17
I.1.1.1.DESCRPTION DES PLANTES .....	17
I.1.2.MATERIELS ANIMAL .....	20
I.1.3.REACTIFS ET APPAREILLAGES .....	20
<b>I.2.METHODES .....</b>	<b>20</b>
I.2.1.PREPARATION DES EXTRAITS .....	20
I.2.2.ETUDE DE L'ACTIVITE NEURO-PROTECTRICE .....	21
I.2.2.1.ETUDE DU COMPORTEMENT DES SOURIS .....	22
I.2.2.2.TRAITEMENT STATISTIQUE DES RESULTATS .....	25
<b>II.RESULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>26</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>35</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>36</b>

# *LISTE D'ABREVIATION*

**AB:** Amyloïde- beta

**ACh:** Acétylcholine

**AChE:** Acétylcholinestérase

**AL :** Aluminium

**AlCl<sub>3</sub> :** Chlorure d'Aluminium

**APP :** Protéine précurseur d'amyloïde

**Cu :** Cuivre

**DNF :** Dégénérescence neurofibrillaire

**EGCG :** Gallate epigallocatechine

**ERO :** Espèce réactive d'oxygène

**Fe :** Fer

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :** Peroxyde d'hydrogène

**MA :** Maladie d'Alzheimer

**MAP :** Protéine associée aux microtubules

**NMDA :** N-méthyl-D-aspartate

**SNC :** Système nerveux central

## LISTE DES FIGURES

	Titre de la figure	Page
<b>Figure 1</b>	Localisation des centres de la mémoire et du langage dans un cerveau sain et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer	3
<b>Figure 2</b>	Lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer	5
<b>Figure 3</b>	Description botanique de <i>Pistacia lentiscus</i>	17
<b>Figure 4</b>	Description botanique de <i>Fraxinus angustifolia</i>	19
<b>Figure 5</b>	Test de l'activité locomotrice	22
<b>Figure 6</b>	Test de curiosité	23
<b>Figure 7</b>	Piscine de Morris (mémoire de travail)	24
<b>Figure 8</b>	Piscine de Morris (mémoire de référence)	24
<b>Figure 9</b>	Test de la croix surélevée	25
<b>Figure 10</b>	Test de noir et blanc	25
<b>Figure 11</b>	Résultats de l'administration des extraits de feuilles de <i>Pistacia lentiscus</i> sur le test de l'activité locomotrice chez des souris	26
<b>Figure 12</b>	Résultats de l'administration des extraits de feuilles et écorce de <i>Fraxinus angustifolia</i> sur le test de l'activité locomotrice chez des souris	27
<b>Figure 13</b>	Résultats de l'administration des extraits de feuilles de <i>Pistacia lentiscus</i> sur le test de curiosité chez des souris.	28
<b>Figure 14</b>	Résultats de l'administration des extraits de feuilles et écorce de <i>Fraxinus angustifolia</i> sur le test de curiosité chez des souris	28
<b>Figure 15</b>	Résultats de l'administration de l'extrait des feuilles de <i>Pistacia lentiscus</i> sur le test de la mémoire de travail chez des souris durant quatre jours d'essai	29

## *LISTE DES FIGURES*

<b>Figure 16</b>	Résultats de l'administration de l'extrait des feuilles et écorces de <i>Fraxinus angustifolia</i> sur test de la mémoire de travail chez des souris durant quatre jours d'essai	30
<b>Figure 17</b>	Résultats de l'administration des extraits des feuilles de <i>Pistacia lentiscus</i> sur le test de mémoire de référence chez des souris	30
<b>Figure 18</b>	Résultats de l'administration des extraits de feuilles et écorces de <i>Fraxinus angustifolia</i> sur le test de mémoire de référence chez des souris	31
<b>Figure 19</b>	Résultats de l'administration des extraits des feuilles de <i>Pistacia lentiscus</i> sur le test de labyrinthe en croix surélevée sur des souris	31
<b>Figure 20</b>	Résultats de l'administration des extraits des feuilles et écorce de <i>Fraxinus angustifolia</i> sur le test de labyrinthe en croix surélevée sur des souris	32
<b>Figure 21</b>	Résultats de l'administration des extraits des feuilles de <i>Pistacia lentiscus</i> sur le test de double compartiment chez des souris	32
<b>Figure 22</b>	Résultats de l'administration des extraits des feuilles et écorce de <i>Fraxinus angustifolia</i> sur le test de double compartiment chez des souris	33

# *Introduction*

# INTRODUCTION

Une pathologie neuro-dégénérative affecte le fonctionnement du cerveau ou plus généralement le système nerveux de façon progressive au cours de son évolution. Le processus en cause consiste généralement en une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses, aboutissant éventuellement à leur mort. La conséquence pour le malade est donc une altération progressive souvent irréversible des fonctions nerveuses qui peut conduire à son décès. En fonction des régions du système nerveux atteintes par la maladie, les troubles pourront affecter la motricité, le langage, la mémoire, la perception et la cognition.

La maladie d'Alzheimer (MA) est la pathologie neuro-dégénérative la plus fréquente. Elle affecterait plus de 25 millions de personnes dans le monde (**El Kadmiri et al., 2014**). C'est une affection progressive qui se manifeste par une détérioration des capacités de mémorisation, associée secondairement à un déclin des autres fonctions cognitives qui est responsable d'une altération progressive des capacités d'autonomie dans la vie quotidienne (**klyubin et al., 2005**), résultant du dysfonctionnement et la mort des neurones dans l'hippocampe et les régions associées du système limbique et le cortex cérébral (**Mcilroy et Craig., 2004**).

L'utilisation des plantes médicinales ayant des actions pharmaco-thérapeutiques multiples semble être une approche plus raisonnable que d'employer des drogues synthétiques pour essayer de diminuer les conséquences chez le sujet atteint de la MA et son entourage (**Singh et al., 2014**).

*Pistacia lentiscus* et *Fraxinus angustifolia* ont été largement utilisés dans la médecine traditionnelle en Algérie comme anti-inflammatoire, antioxydant et inhibition de l'acétylcholine estérase mais aussi comme diurétique, digestive et astringent. Ces activités ont été attribuées à la présence de quantités élevées de composés polyphénoliques (**Atmani et al., 2009 ; Amessis-Ouchemoukh et al., 2014**).

La présente étude vise à déterminer *in vivo* le rôle de l'extrait éthanolique des feuilles de *Pistacia lentiscus* et de l'extrait éthanolique des feuilles et de l'écorce de *Fraxinus angustifolia* comme des agents neuro-protecteurs et thérapeutiques contre les désordres neuro-dégénératifs par la réalisation des tests neurologiques de comportement.

*Chapitre I :*  
*Synthèse bibliographique*

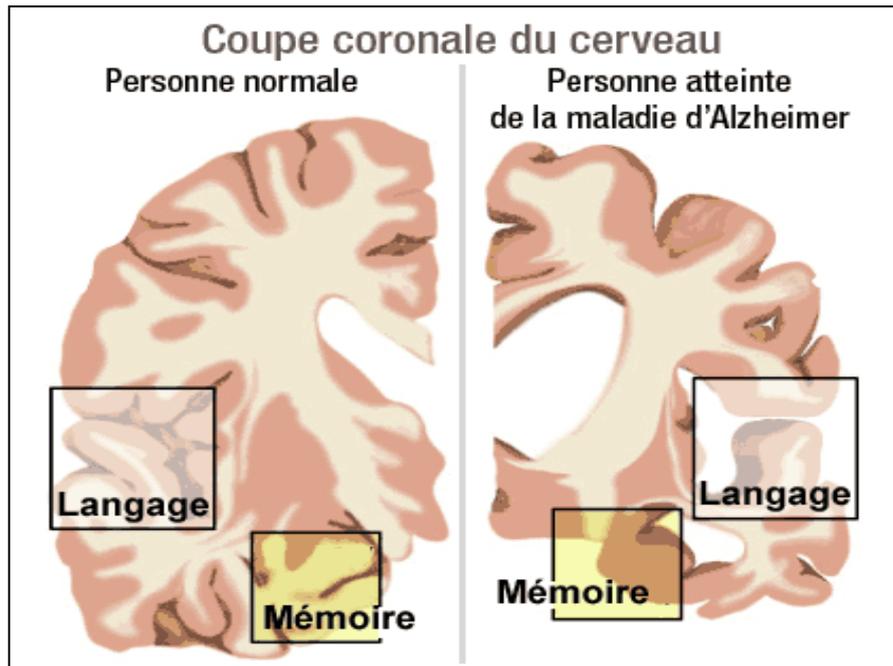
## I.1.GENERALITES SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER

### I.1.1.HISTORIQUE

En 1906, le Dr allemand Aloïs Alzheimer expose le cas clinique d'August Deter, patiente de 51 ans qu'il reçut en 1901, présentant une perte de la mémoire, des symptômes focaux (déficiences nerveuses), des délires et des hallucinations. Il l'a suivie jusqu'à sa mort, cinq années plus tard, constatant l'aggravation progressive de ses symptômes cognitifs. Après son décès, il procéda à l'autopsie et effectua des coupes histologiques sur son cerveau (**Goedert et Ghetti, 2007**). En 1907, Aloïs Alzheimer publia ses travaux suite à un congrès de psychiatrie où il put présenter ses récentes découvertes. En 1912, le psychiatre allemand Emil Kraepelin définit la maladie d'Alzheimer comme étant une démence rare et dégénérative touchant aussi les personnes jeunes (**Maurer et al., 1997**).

### I.1.2.DEFINITION

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection dégénérative du cerveau qui associe des altérations progressives et irréversibles des fonctions cognitives et plus particulièrement de la mémoire (**El Kadmiri et al., 2013**). Forme de démence la plus commune, cette pathologie se traduit par un faisceau de symptômes incluant des pertes de mémoire, l'altération du jugement et du raisonnement, des changements d'humeur et de comportement, ainsi que des troubles du langage (figure 1) entraînant une perte d'autonomie (**Agathe, 2004**). La MA touche plus particulièrement les personnes âgées, et présente une période de latence (**Amieva et al., 2008**). Du point de vue physiopathologique l'affection est caractérisée par la présence de deux lésions élémentaires principales dans le cerveau (**Nourhashémi, 2007**) : l'accumulation extracellulaire de substance de type  $\beta$ -amyloïde au niveau du cortex et de l'hippocampe. Ces plaques abaissent l'efficacité de la transmission synaptique cholinergique et ont un effet neurotoxique sur les neurones environnants. D'autre part, l'accumulation d'un dérivé, la protéine Tau hyperphosphorylée, semble induire une neuro-dégénérescence fibrillaire. Une atrophie corticale massive est aussi observée chez les sujets atteints de MA (**Di Bona et al., 2010**).



**Figure 1:** Localisation des centres de la mémoire et du langage dans un cerveau normal (à gauche) et chez un malade atteint par la MA (à droite) (Web MD Corporation, 2001, <http://www.ghi.com/yourhealth/encyclopedia/articles/Alzheimer's%20Disease/Alzheimer.jpg>.)

### I.1.3.LESIONS CEREBRALES DANS LA MA

#### I.1.3.1.LES PLAQUES SENILES OU PLAQUES AMYLOÏDES

Les plaques séniles sont des lésions extracellulaires, sous la forme d'agrégats sphériques denses de protéines organisées en fibrilles (figure 2). Le peptide  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ) en est le composant principal. Ces lésions sont présentes principalement dans les régions limbiques du cerveau telles que l'hippocampe et le complexe amygdalien, ainsi que dans des régions corticales et subcorticales spécifiques (Ollat, 2009).

##### I.1.3.1.1.LE PEPTIDE AMYLOÏDE

L' $A\beta$  est un peptide de 39 à 43 acide aminé qui est retrouvé principalement au niveau cérébral mais également dans la circulation sanguine ; il est extrêmement insoluble et s'accumule autour des neurones dans la MA (Smith *et al.*, 2007). Il résulte du clivage protéolytique de l'APP par les deux protéases  $\beta$  et  $\gamma$  secrétases, l'APP étant la protéine précurseur des peptides amyloïdes. C'est une protéine ubiquitaire à un domaine transmembranaire codée par un gène porté par le chromosome 21. Elle est répandue dans le SNC et située au niveau des extrémités nerveuses et de la synapse et possède plusieurs rôles dans la cellule tels que l'interaction cellule-cellule, récepteur de surface et facteur de croissance. En effet il existe deux grandes voies de clivage de l'APP : une voie non amyloïdogénique, qui ne produit pas le peptide

amyloïde et une voie amyloïdogénique qui est à l'origine de la formation du peptide A $\beta$  (Reinhard *et al.*, 2005).

#### **I.1.3.1.2.LA VOIE NON AMYLOÏDOGENIQUE**

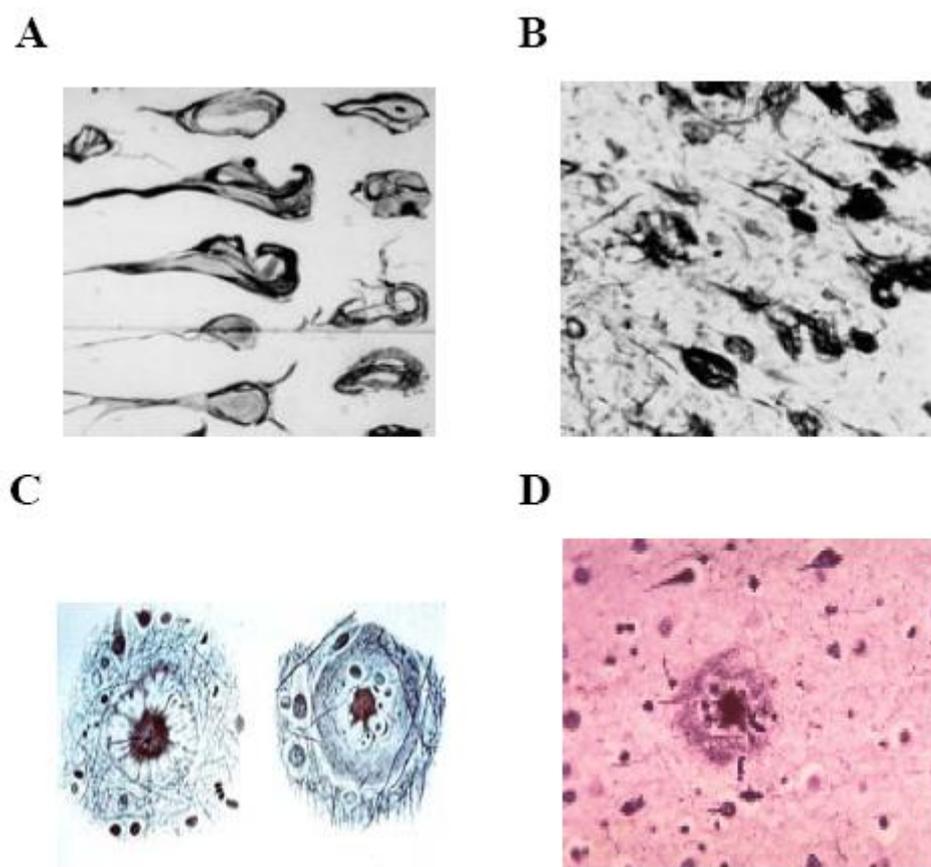
Elle débute par l'action de l' $\alpha$ -sécrétase qui clive l'APP au sein de la séquence de l'A $\beta$ . Le clivage s'effectue entre la lysine 16 et la leucine 17 et génère deux fragments : le fragment N-terminal sAPP $\alpha$  et le fragment C-terminal C83. Comme aucun de ces fragments ne contient la séquence entière de l'A $\beta$ , il ne peut y avoir production du peptide amyloïde (Caille *et al.*, 2004).

#### **I.1.3.1.3.LA VOIE AMYLOÏDOGENIQUE**

Cette voie est caractérisée par l'action essentielle de deux autres sécrétases qui clivent l'APP pour libérer le peptide amyloïde. Ces deux sécrétases sont la  $\beta$  et la  $\gamma$ -sécrétase. La première enzyme à agir est la  $\beta$ -sécrétase qui coupe l'APP au niveau de l'Asp1, produisant ainsi le fragment sAPP $\beta$ , un autre fragment soluble de l'APP plus court que le sAPP $\alpha$  est le C99 qui reste transmembranaire et contient toute la séquence de l'A $\beta$  intacte. Le fragment C99 subit alors le clivage par la  $\gamma$ -sécrétase qui va libérer le peptide amyloïde et un fragment C-terminal. Dans la maladie d'Alzheimer, il y a surproduction de l'A $\beta$  et un dérèglement de la balance entre les voies amyloïdogénique et non amyloïdogénique (Caille *et al.*, 2004).

#### **I.1.3.2.LES DEGENERESCENCES NEUROFIBRILLAIRES (DNF)**

La DNF est une lésion inter-neuronale, constituée de conglomerats de filaments anormaux constitués d'une forme hyperphosphorylée de la protéine Tau, protéine appartenant à la famille des MAP (Microtubule Associated Proteins). Ces faisceaux denses de fibres prennent l'aspect de paires de filaments hélicoïdaux. D'autres modifications post traductionnelles de cette protéine comme la glycosylation contribuent également à la formation de ces lésions. Ces amas sont localisés dans la région intracytoplasmique périnucléaire des neurones et dans les dendrites proximales (figure 2) (Takahashi *et al.*, 2002).



**Figure 2 : Les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer.**

**A)** Schémas originaux des études histologiques du docteur Alois Alzheimer démontrant la présence de lésions (obscurcissement) intracellulaires (enchevêtrements). **B)** Enchevêtrements neurofibrillaires visualisés avec des nouvelles techniques de coloration et d'observation. **C)** Schémas originaux des études histologiques du docteur Alois Alzheimer démontrant la présence de corps circulaires à allure fibrillaire avec un noyau dense (plaques). **D)** Visualisation contemporaine, par technique de coloration au Rouge Congo d'une plaque amyloïde (sénile). La région dense centrale (et sa périphérie) est principalement constituée de peptides A $\beta$ 42 insolubles. (Images du site internet [www.alzheimermontpellier.org](http://www.alzheimermontpellier.org)).

#### I.1.3.2.1.LA PROTEINE TAU

C'est une protéine qui compte entre 352 et 441 acides aminés, très présente dans les neurones au niveau des axones. De structure filamenteuse, elle sert au transport intracellulaire des organites et à l'organisation spatiale de la cellule. Elle interagit avec les microtubules régulée par la phosphorylation. L'association de cette protéine aux microtubules favorise la polymérisation et la stabilité de ces derniers (Buée, 2006).

Les dégénérescences neurofibrillaires proviennent donc d'une accumulation interneuronale de fibrilles formées de la protéine tau hyperphosphorylée. La phosphorylation se fait de part et d'autre des domaines de liaison aux microtubules ; elle constitue la modification post-

traductionnelle de la protéine. L'hyperphosphorylation conduit au détachement de la protéine des microtubules et à leur aggrégation (Mandelkow *et al.*, 2003).

### **I.1.3.3. PERTE NEURONALE ET DEFICIT CHOLINERGIQUE**

Il a été constaté une perte importante du poids du cerveau (8 à 10 % en 10 ans contre 2 % chez un sujet sain), avec atteinte précoce des neurones cholinergiques (neurones impliqués dans le processus de mémorisation) dans l'hippocampe, avec de faible niveau d'acétylcholine (Klyubin *et al.*, 2005). L'acétylcholine est un neurotransmetteur libéré dans l'espace intersynaptique. Son taux est régulé par deux enzymes : elle est synthétisée à partir de la choline par la ChAT (choline acétyltransférase) et hydrolysée par l'AChE (acétylcholine estérase) localisée dans la membrane post-synaptique. Chez les malades, l'origine du faible niveau d'ACh dans l'espace intersynaptique est liée à l'activité de l'AChE. Le déficit en acétylcholine se traduit par une diminution des fonctions cognitives suite à une diminution de l'activation des récepteurs muscariniques et nicotiniques (Scarpini *et al.*, 2003).

### **I.1.4.LES DIFFERENTES PHASES DE L'EVOLUTION DE LA MALADIE**

Les patients atteints de la MA ne souffrent pas tous des mêmes symptômes dans le même ordre, ni avec la même sévérité. Cependant, la progression de la maladie est généralement caractérisée par trois grands stades (Delattre *et al.*, 2003).

#### **I.1.4.1.LA PHASE DE DEBUT**

Elle se caractérise essentiellement par les troubles de mémoire touchant les faits récents, du langage et par des symptômes psycho-comportementaux. Les problèmes de mémoire sont encore aggravés par des difficultés d'attention. Le malade peut avoir des difficultés à accomplir des tâches complexes et même à suivre le fil d'une conversation, et a également du mal à trouver ses mots.

#### **I.1.4.2.LA PHASE PRE-DEMENTIELLE**

Cette phase présente un trouble clinique évocateur avec des troubles de la mémoire plus nets associés à des altérations cognitives qui définissent le syndrome classique (aphaso-apraxo-agnosie). Les troubles psycho-comportementaux persistent et l'autonomie est réduite de façon significative. Les malades ont de plus en plus de mal à comprendre le langage parlé et écrit,

ainsi qu'à parler et à écrire. Il est courant à ce stade qu'ils répètent constamment les mêmes mots ou la même phrase. Cette phase dure 3 à 6 ans et aboutit à une perte complète de l'autonomie, définissant alors la phase terminale.

#### **I.1.4.3.LA PHASE TERMINALE**

Au troisième stade, les malades souffrent de démence sévère. Les fonctions cognitives ont presque totalement disparues en plus d'une perte totale de l'autonomie.

#### **I.1.5.LES SYMPTOMES ET LES SIGNES REVELATEURS**

Les signes de la maladie s'installent progressivement et se caractérisent avant tout par des signes de détérioration cognitive qui suivent la progression des lésions histologiques (Sarasin, 2006).

##### **I.1.5.1.LES TROUBLES COGNITIFS**

Les difficultés de mémorisation des faits récents, reflétant l'atteinte des formations hippocampiques, initient la maladie, ils s'accompagnent secondairement d'une atteinte des fonctions instrumentales : apraxie, agnosie, aphasie, reflétant alors la diffusion des lésions au néocortex associatif (Sarazin *et al.*, 2002).

L'aphasie (troubles du langage) apparaît après les troubles de la mémoire et se manifeste par un manque des mots en langage spontané et en dénomination. Les troubles de la compréhension sont plus tardifs, ainsi que les troubles de la lecture et de l'écriture. Les capacités d'abstraction et de conceptualisation sont déficientes.

L'apraxie décrit les troubles d'exécution des mouvements volontaires et sensés, bien que la masse musculaire, la sensibilité et la coordination soient toujours intactes.

L'agnosie est l'incapacité de reconnaître les objets et leur utilisation. Les malades peuvent ne plus reconnaître les gens, non pas parce qu'ils perdent la mémoire mais parce que leur cerveau est incapable de retrouver l'identité d'une personne à partir des informations fournies par les yeux (Sarazin *et al.*, 2002).

##### **I.1.5.2.LES TROUBLES NON COGNITIFS**

Les troubles du comportement apparaissent dans les stades avancés de la MA (hallucination, conduites agressives et insociables, délires, agitation) (Godeau *et al.*, 2001).

La dépression se manifeste par un ou plusieurs des signes suivants : une tristesse de l'humeur, une anhédonie, un retrait social avec isolement, une diminution de l'appétit, des troubles du

sommeil, des modifications psychomotrices (agitation ou inertie), une irritabilité et une impulsivité, une sensation de fatigue généralisée et de perte d'énergie, un sentiment d'impuissance et de fragilité, un pessimisme, un sentiment de culpabilité, des idées de mort et de suicide (Cummings, 2003). La désorientation temporo-spatiale est précoce, elle entraîne des pseudo-fugues, le malade se perd et erre dans les lieux non familiers, puis dans son quartier, et finalement dans son propre domicile (Sarazin *et al.*, 2002).

Le syndrome amnésique sévère, toujours précoce, reste au premier plan tout au long de l'évolution de la maladie. Il résulte principalement des lésions concernant les structures temporales internes, notamment l'hippocampe, région de convergence des informations mémorisées premier site de localisation des lésions. Par la suite l'existence des lésions dans les aires associatives du néocortex (permettant d'identifier les informations véhiculées par les différentes modalités sensorielles pour donner un sens aux messages reçus) entraîne de nouveaux troubles, conduisant au stade de syndrome amnésique, hippocampique à la destruction de tous les savoirs et à la démence (Delattre *et al.*, 2003).

## I.1.6. QUELQUES FACTEURS DE RISQUES

### I.1.6.1. LES METAUX DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

Le plus grand facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer est le processus de vieillissement, mais les mécanismes qui conduisent à la manifestation de la maladie restent à élucider. Les ions métalliques sont essentiels pour la fonction métabolique de chaque cellule, de ce fait des études ont montré la présence d'un déséquilibre de l'homéostasie des métaux dans le cerveau des personnes atteintes de la MA. Les concentrations du Cu (400µM) et du Fe (1mM) sont élevées dans les dépôts amyloïdes (Blaine *et al.*, 2012), ces ions conduisent à l'agrégation du peptide Aβ et à la perte des cellules neuronales par la génération des radicaux libres. Le processus de vieillissement en relation avec la dérégulation du métabolisme énergétique, conduit à une diminution du contrôle strict de la teneur et de la distribution des ions métalliques; leur concentration augmente avec l'âge dans de nombreux tissus et en particulier dans le cerveau. Il en résulte une métallation anormale de l'Aβ conduisant à la production de radicaux libres et à l'auto-oxydation du peptide. Une fois oxydé, il contribue à la formation des plaques. De plus les métaux peuvent également intervenir dans la formation des neurofibrilles, par production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Baruham *et al.*, 2004).

### I.1.6.2.L'ALUMINIUM DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

L'aluminium, est un oligoélément présent dans la croûte terrestre, il est considéré de manière controversée comme étant un facteur à risques potentiels dans la maladie d'Alzheimer (**Raafat et al., 2011**). Il a été reconnu comme étant un agent neurotoxique il y a plus d'un siècle, et est connu d'avoir un sérieux effet négatif sur la capacité d'apprentissage. L'aluminium a été démontré comme étant capable non seulement de traverser mais aussi d'augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (**Yuan et al., 2012**). A des expositions chroniques, il cause non seulement les signes neurologiques, mais aussi il est la cause des changements neurofilamenteux dans l'hippocampe et le cortex cérébral (**Platt et al., 2001**). Ces effets sur le système nerveux central ont été largement étudiés; il est capable d'exercer un effet nuisible sur l'activité de la choline acétyltransférase et l'acétylcholinestérase, enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acétylcholine. Par exemple, la présence de l'aluminium provoque une diminution du nombre de récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, surtout dans l'hippocampe (**Julka et al., 1995**). L'Aluminium s'accumule dans le SNC où il induit la formation des espèces réactives de l'oxygène, ceci peut avoir comme conséquence l'augmentation du stress oxydant et la peroxydation lipidique dans le cerveau, ce qui favorise la formation et le dépôt de peptide A $\beta$ , aboutissant à la mort neuronale (**Shati et al., 2011**).

### I.1.6.3.NEUROINFLAMMATION ET STRESS OXYDANT

La présence des microgliocytes et d'astrocytes activés au voisinage des plaques séniles indique qu'une réponse inflammatoire est associée aux dépôts amyloïdes. En effet les microgliocytes libèrent des cytokines inflammatoires dont certaines interleukines qui augmenteraient la synthèse du précurseur du peptide A $\beta$ . Il en résulte une formation accrue du peptide amyloïde qui, en favorisant les dépôts, stimule à nouveau la réaction gliale. Les astrocytes contribuent également à la neurodégénérescence en stimulant des processus apoptotiques. Par ailleurs, le système du complément est également activé après son interaction avec le peptide amyloïde sous sa forme fibrillaire. L'existence de ces processus inflammatoires explique l'effet préventif apparent des anti-inflammatoires (**Glass et al., 2010**).

Le stress oxydant est l'un des facteurs potentialisant l'apparition de la MA, et l'A $\beta$  apparaît comme un acteur de premier ordre dans son apparition. En effet, l'A $\beta$  sous sa forme oligomérique soluble s'insérerait dans la membrane plasmique des neurones et des cellules

gliales et génèrerait des ERO, notamment  $H_2O_2$ ,  $OH$  et  $O_2^-$ . La formation des ERO est également induite par l'interaction du peptide  $A\beta$  avec certains cations métalliques présentant des propriétés d'oxydoréduction, comme  $Cu_{2+}$  ou  $Fe_{3+}$  (Opazo, 2002).

L'oxydation des protéines et la peroxydation des lipides de la membrane se traduiraient par une désorganisation de la membrane plasmique conduisant à différents processus critiques tels que la perte de l'homéostasie du calcium, le dysfonctionnement des récepteurs de certains neurotransmetteurs, la perte de fonction de certaines protéines de transport ou encore l'altération de la signalisation cellulaire pouvant conduire à l'activation de facteurs de transcription ou à des processus d'apoptose (Demuro *et al.*, 2005).

### I.1.7. TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Il n'existe pas encore de traitement ciblé sur les mécanismes cellulaires de la MA, à savoir la production du peptide amyloïde par protéolyse du précurseur APP et les protéines tau pathologiques. L'observation d'un déficit de la transmission cholinergique dans la MA a conduit au développement des premiers agents approuvés pour traiter les symptômes de démence et les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. En effet, l'hypothèse cholinergique propose un rôle central du déficit d'acétylcholine dans les symptômes cognitifs, fonctionnels et comportementaux observés dans la MA. Il apparaît que les noyaux cholinergiques sont altérés ainsi que les indices biochimiques de la fonction cholinergique et que cette altération est corrélée avec la sévérité de la démence. Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase, qui tendent à préserver les niveaux endogènes d'acétylcholine sont donc les médicaments les plus fréquemment utilisés dans la MA (El Kadmiri *et al.*, 2013).

### I.2. LES POLYPHENOLS

Pendant des millénaires, l'utilisation des plantes médicinales fut le principal recours pour guérir l'Homme. Il y'a environ 500 000 plantes sur terre, environ 100 000 d'entre elles possèdent des propriétés médicinales attribuées à leur principes actifs qui agissent directement sur l'organisme (Iserin, 2001).

Les polyphénols sont des produits du métabolisme secondaire des plantes. L'expression "composés phénoliques" entoure une gamme considérable de substances qui possèdent un cycle aromatique contenant un ou plusieurs substituants d'hydroxyle. La structure des polyphénols naturels varie des molécules simples, telles que les acides phénoliques, aux

composés fortement polymérisés, tels que les tannins condensés (Urquiaga et Leighton., 2000).

Chez les végétaux supérieurs, la biosynthèse des phénols est souvent réalisée par deux voies; la voie shikimate qui conduit, par l'intermédiaire de l'acide shikimique, à la synthèse de l'acide cinnamique et la voie d'acétate, qui aboutit à la synthèse de la structure de type flavane (Richter, 1993).

### I.2.1.CLASSIFICATION DES POLYPHENOLS

Les polyphénols peuvent être classés en différents groupes en fonction du nombre de cycle phénolique qu'ils contiennent et sur la base des éléments structuraux qui lient ces cycles les un au autres (Pandey et Rizvi., 2009). La majorité des classes de polyphénol est représentée par les acides phénoliques, les flavonoïdes et les tannins (Ovaskainen *et al.*, 2008).

#### I.2.1.1.LES ACIDES PHENOLIQUES

Ces composés sont universellement rencontrés chez les plantes. Deux sous-groupes peuvent être distingués: les acides hydroxybenzoïques, dont les plus répandus sont l'acide salicylique et l'acide gallique; les acides hydroxycinnamiques, dont les plus abondants sont l'acide caféique et l'acide férulique (Nkhili., 2009 ; Pandey et Rizvi., 2009).

Les acides hydroxycinnamiques sont naturellement présents associés avec diverses molécules provenant des voies métaboliques différentes. On les trouve sous forme d'esters avec des acides-alcools, dont le plus commun est l'acide quinique, ou sous forme d'esters glycosidiques (sucres liés à la fonction acide) ou d'hétérosides (sucres liés à la fonction phénolique) (Nkhili., 2009).

#### I.2.1.2.LES FLAVONOÏDES

Les flavonoïdes représentent le groupe le plus commun et le plus distribué des composés phénoliques des plantes. Leur structure commune est celle des diphenylpropanes (C6-C3-C6) et se compose de deux cycles aromatiques liés par trois carbones qui forment habituellement un hétérocycle oxygéné. Les variations structurales dans les cycles subdivisent les flavonoïdes en plusieurs familles: flavonols, flavones, isoflavones, anthocyanidines etc... (Pandey et Rizvi., 2009) .

Ces flavonoïdes se produisent souvent comme glycosides, la glycosylation rendant la molécule plus hydrosoluble et moins réactive envers les radicaux libres. Toutes les variations

de flavonoïdes sont reliées par une voie biosynthétique commune, incorporant des précurseurs du shikimate et des voies d'acétate-malonate. Ainsi, la modification se produit à diverses étapes, ayant pour résultat un changement de l'ampleur de l'hydroxylation, de la méthylation, de l'isoprenylation, de la dimérisation et de la glycosylation (la production des composés O- ou C-glycosides) (Urquiaga et Leighton., 2000).

### I.2.1.3.LES TANNINS

Bate-Smith et Swain ont défini les tannins comme étant des composés phénoliques solubles dans l'eau, et ayant, outre les propriétés habituelles des phénols, la capacité de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et autres protéines. Chez les végétaux supérieurs, on distingue deux groupes de tannins de structure différentes: les tannins hydrolysables et les tannins condensés (Frutos *et al.*, 2004).

#### ➤ Les tannins hydrolysables

Les tannins hydrolysables sont des esters de glucose, c'est à dire un noyau central de glucose sur lequel se fixe, au moyen d'une liaison ester, des acides comme l'acide gallique pour le groupe des gallotannins, et l'acide ellagique pour le groupe des ellagitannins (Ovaskainen *et al.*, 2008). Leur hydrolyse, par des acides, des bases ou certaines enzymes, libère le glucose ainsi que les acides gallique ou phénolique liés (Cheynier *et al.*, 2013).

#### ➤ Les tannins condensés

Les tannins non hydrolysables sont des oligomères et des polymères de flavan-3-ol ; ils produisent des anthocyanidines par le clivage de leur liens interflavanique C-C (ou C-C et C-O-C dans un type proanthocyanidines A) sous conditions fortement acide. Les Proanthocyanidines peuvent se produire comme des polymères jusqu'à 50 unités (Cheynier *et al.*, 2013).

### I.2.1.4.LES COUMARINES

Les coumarines dérivent des phényles propaniques (C6-C3) ; ils sont considérés comme des lactones des acides cinnamiques (Wichtl *et al.*, 2003).

### I.2.1.5.LES TERPENES

Les isoprénoides sont des composés issus de la condensation d'unités de base à 5 carbones de type isoprène. On parle également de composés terpéniques ou terpénoïdes, l'unité monoterpène correspondant à des molécules à 10 carbones formées à partir de deux unités isoprènes (Bruneton., 1999).

De façon analogue à la famille des composés phénoliques, les isoprénoïdes regroupent à la fois des molécules de faibles poids moléculaires, volatiles et composants principaux d'huiles essentielles, et des molécules hautement polymérisées comme par exemple le caoutchouc. Cette voie de biosynthèse donne naissance à de très nombreux métabolites secondaires, mais participe également à la synthèse de composés comme le  $\beta$ -carotène, les chlorophylles, l'ubiquinone ou la plastoquinone, qu'on ne positionne généralement pas dans le métabolisme secondaire (Bruneton., 1999).

### I.3.POLYPHENOLS ET NEUROPROTECTION

#### I.3.1.ACTIVITE ANTIOXYDANTE

Le cerveau est caractérisé par sa susceptibilité élevée au stress oxydatif dû à sa consommation élevée d'oxygène, d'acides gras, et à son nombre réduits d'enzymes antioxydantes (Assunção *et al.*, 2007). Les polyphénols antioxydants protègent les constituants des cellules contre les altérations oxydatives et limitent ainsi le risque de développer des désordres dégénératifs induits par le stress oxydatif, ce qui est le cas dans la maladie d'Alzheimer. Par exemple, plusieurs études ont prouvé que le traitement chronique aigu du resveratrol montre des effets neuroprotecteurs contre l'affaiblissement de la colchicine et de l'acide nitropropionique (Kumar *et al.*, 2007).

Les polyphénols peuvent également chélater les ions métalliques, comme le cuivre et le fer. Pour éviter les dommages de radicaux libres. À cet égard, quelques, polyphénols peuvent être plus efficaces que les antioxydants traditionnels comme les vitamines E et C (Pannala *et al.*, 1997). Des études ont prouvé que quelques polyphénols peuvent empêcher la peroxydation lipidique dans le cerveau (Levites *et al.*, 2002). La capacité des polyphénols à chélater les ions métalliques contribue à leur activité neuroprotectrice via l'inhibition des métaux de transition qui augmentent la formation des radicaux libres (Thompson *et al.*, 1976).

#### I.3.2.POLYPHENOLS ET AMYLOÏDOPATHIES

Les polyphénols exercent un effet à travers la modulation des secrétases  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , en inhibant la formation des oligomères de bêta amyloïde (A $\beta$ ), réduisant ainsi la neurotoxicité et la neuroinflammation induite par A $\beta$ . Plusieurs polyphénols ont réduit efficacement le dépôt de protéine A $\beta$  et sa concentration au niveau du cerveau. Le gallate epigallocatechine-3 (EGCG) est un flavonoïde qui a montré un effet anti-amyloïdogénique le plus prometteur en induisant l'activité de clivage de  $\alpha$  secretase et en inhibant  $\beta$  et  $\gamma$  secretases ( Ray *et al.*, 2011).

### I.3.3. ACTIVITE ANTI-ACÉTYLCHOLINESTERASE

Le dysfonctionnement cholinergique dans les maladies neurodégénératives peut être le résultat de la réduction de la synthèse d'acétylcholine ou des anomalies cholinergiques neuronales et axonales ou de dégénérescence de neurones cholinergiques (**Fisher, 2008**). En conséquence, les inhibiteurs d'acétylcholinestérase qui exercent leur efficacité par la stimulation des récepteurs muscariniques et nicotiniques de l'acétylcholine, qui a été une approche thérapeutique appropriée à soulager les symptômes cognitifs des maladies neurodégénératives ont été largement utilisés (**Larner, 2010**). Plusieurs polyphénols tel que le EGCG, la quercétine et le kaempferol ont montré un effet inhibiteur de l'acétylcholinestérase (**Zhang et al., 2009**). *In vivo*, l'activité anticholinergique des polyphénols a été accompagnée par l'amélioration des fonctions cognitives (**Coma et al., 2010**).

### I.3.4. L'EFFET PROTECTEUR DES POLYPHENOLS CONTRE LA NEUROTOXICITE DE NMDA

L'activation excessive des récepteurs NMDA induit une production accrue des radicaux libres et d'autres processus enzymatiques, cela contribue à des dommages neuronaux et la mort des cellules (**Bonfoco et al., 1995**). Par conséquent, le blocage de la voie NMDA a été une stratégie thérapeutique pour l'affaiblissement cognitif non seulement dans les maladies neurodégénératives mais également dans des désordres psychiatriques avec le dysfonctionnement cognitif (**Lipton, 2007**). Il y a une forte évidence de l'effet protecteur de plusieurs polyphénols naturels contre la neurotoxicité de NMDA (**Chang-Mu et al., 2010**).

Dans cette présente étude, nous avons étudié les effets neuro-protecteurs des extraits de deux plantes médicinales locales : *Fraxinus angustifolia* et *Pistacia lentiscus* sur des souris en utilisant plusieurs tests.

## I.4. PROPRIETES CURATIVES DES PLANTES

### I.4.1. *Pistacia lentiscus*

#### I.4.1.1 Composition chimique

De nombreuses études montrent que les feuilles de *Pistacia lentiscus* sont riches en composés importants pour la santé tels que les polyphénols dont les tanins catéchiques et galliques,

des flavonoïdes (anthocyanes, flavones et leucoanthocyanes), des stérols et triterpènes, des saponosides, des composés réducteurs (oses, holosides et mucilage) et enfin les alcaloïdes (Bammou *et al.*, 2014; Arab *et al.*, 2014).

#### I.4.1.2. Utilisation thérapeutiques

*Pistacia lentiscus* est connu pour ses propriétés médicinales depuis l'antiquité. En effet, les médecines traditionnelles pratiquées de part et d'autre des rives de la méditerranée, attribuent au lentisque des vertus dans le traitement des ulcères, l'hypertension, la toux, les maux de gorge, l'eczéma, des calculs rénaux et la jaunisse (Ljubunicic *et al.*, 2005; Palevitch et Yaniv, 2000). Le mastic de *Pistacia* a été utilisé par les guérisseurs pour le soulagement des douleurs abdominales, des maux d'estomac, la dyspepsie et l'ulcère gastroduodéal (Al-Habbal *et al.*, 1984; Bammou *et al.*, 2014).

Plusieurs études ont également signalé que l'huile essentielle des parties aériennes de *Pistacia lentiscus* possède des propriétés antifongiques et antibactériennes appréciables (Benhammou *et al.*, 2008). L'huile de fruits du lentisque est souvent utilisée comme un remède d'application externe locale sous forme d'onguent pour soigner les brûlures ou les douleurs dorsales (Djerrou *et al.*, 2010), ainsi dans le traitement de la gale, les rhumatismes, les affections des voies respiratoires, lombalgies, varices et à la fabrication des pilules anti-diarrhées (Le Floc'h et Nabli, 1983).

#### I.4.2. *Fraxinus angustifolia*

##### I.4.2.1. Composition chimique

L'écorce de *Fraxinus angustifolia* contient de grandes quantités de composés polyphénoliques ; il est riche en tannins et des principes amers, mais pauvre en flavonoïdes (Beloued, 2001; Atmani *et al.*, 2009).

Les feuilles du frêne sont composées principalement de substances actives, tels que les acides phénoliques (acide chlorogénique et cynarine), des dérivés flavonoïdes glycosylés, des composés triterpéniques, des secoiridiodes, de faibles quantités de coumarine, de la mannite, des tanins et des sucres (Calis *et al.*, 1993 ; Beloued., 2001; Falé *et al.*, 2013).

**I.4.2.2. Utilisation thérapeutique**

Le frêne est connu et utilisé en médecine populaire depuis les temps anciens. Il a été utilisé dans la médecine traditionnelle en Algérie comme anti-inflammatoire et antioxydant, mais également comme diurétique, astringent et digestif (**Atmani et al., 2009**). Les infusions de feuilles de *Fraxinus angustifolia* ont montré des activités biologiques intéressantes comme inhibiteurs d'acétylcholinestérase et antioxydants (**Falé et al., 2013**). Les feuilles, en décoction, sont efficaces pour la régulation des selles et contre les parasites intestinaux. L'écorce est utilisée contre les hémorragies passives, la goutte atonique, la lithiase biliaire et surtout contre les fièvres intermittentes (**Beloued, 2001**).

*Chapitre II :*  
*Matériel et méthode*

## I.1.MATERIEL

### I.1.1.MATERIEL VEGETAL

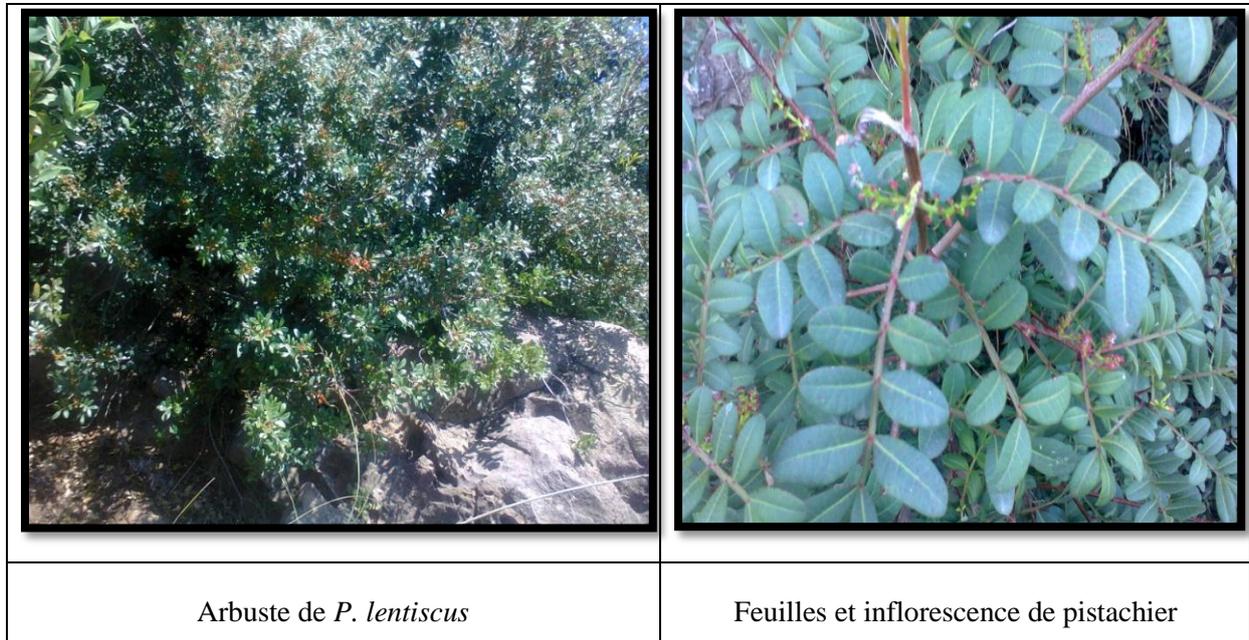
#### I.1.1.1.DESCRPTION DES PLANTES

##### I.1.1.1.1. *Pistacia Lentiscus*

➤ **Description botanique**

*Pistacia Lentiscus* (mastic) est un membre aromatique de la famille Anacardiaceae et l'une des 11 espèces dans le genre *Pistacia L* (Zohary, 1952). Le lentisque est un arbrisseau ramifié pouvant atteindre trois mètres de hauteur, à odeur de résine fortement âcre (Bammou *et al.*, 2014). Ses feuilles sont alternatives, caduques ou persistantes, mais parfois trifoliolée ou unifoliée, pari- ou imparipennée (figure 3). C'est une espèce dioïque (Les fleurs mâles et les fleurs femelles sont portées par des pieds différents) (Al-Saghir et Porter, 2012).

Les fleurs, constituent des denses grappes spiciformes. La fleuraison se fait entre mi-mars et fin avril .On différencie les fleurs femelles des fleurs males grâce à leur couleur, vert jaunâtre pour les femelles et rouge foncé pour les mâles (Zohary, 1952). Elles donnent des fruits, d'abord rouges, puis noirs à la maturité, leur diamètre est environ de 4 mm (Iserin, 2001).



**Figure 3 :** Description botanique de *Pistacia lentiscus*

➤ **Distribution géographique**

*Pistacia lentiscus* est une espèce thermophile, accroit dans des régions chaudes aux basses altitudes (Zohary, 1952). Il est distribué en grande partie dans des écosystèmes extrêmes des pays méditerranéens avec une grande distribution géographique et bioclimatique, s'étendant de secteurs humides aux secteurs arides (Lo Presti *et al.*, 2008).

En Algérie, l'arbre est répandu dans la forêt; seule ou associée à d'autres espèces d'arbres telle que le térébinthe, les olives et la caroube, dans tous les secteurs côtiers jusqu'à 700 m au-dessus du niveau de la mer ou dans des secteurs pierreux de bord de mer (Dahmoune *et al.*, 2014).

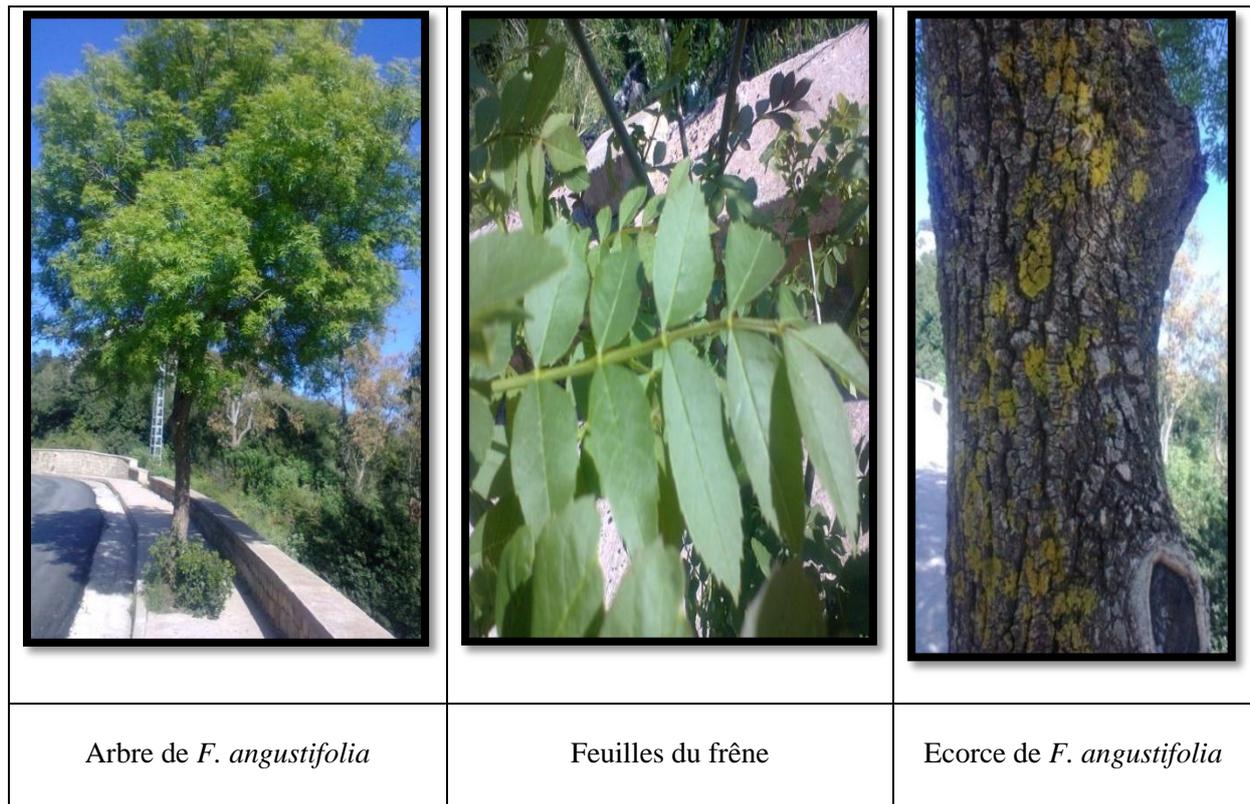
➤ **Classification (Al-Saghir et Porter, 2012)**

<b>Règne</b>	Plantae
<b>Classe</b>	Magnoliopsida
<b>Ordre</b>	Sapindale
<b>Famille</b>	Anacardiaceae
<b>Genre</b>	<i>Pistacia</i>
<b>Espèce</b>	<i>Pistacia lentiscus</i> L

#### I.1.1.1.2. *Fraxinus angustifolia*

➤ **Description botanique**

*Fraxinus angustifolia* (frêne) est un arbre ou arbuste de la famille Oléaceae, à feuilles adultes grandes de 12 à 25 cm, glabres de 5 à 13 folioles, de 4 à 9 cm de long sur 1,5 à 2,5 cm de large, dentées en scies, toutes semblables, ovales-lancéolées, bourgeons brunâtres, inflorescences en grappes allongées, ramifiées, longues de 3 à 7 cm. L'écorce est d'apparence lisse et de couleur grise, mais devient plus rugueuse avec l'âge (figure 4). Les fruits sont ovales, lancéolées, aigus au sommet, ayant l'aspect de langue de passereaux et les graine bien plus longues que l'aile; sa fructification est en Avril-Juin (Beloued, 2001).



**Figure 4 :** Description botanique de *Fraxinus angustifolia*

➤ **Classification (Gaussen *et al.*, 1982)**

<b>Règne</b>	Plantae
<b>Classe</b>	Dicotylédones
<b>Ordre</b>	Lamiales
<b>Famille</b>	Oleaceae
<b>Genre</b>	<i>Fraxinus</i>
<b>Espèce</b>	<i>Fraxinus angustifolia</i>

➤ **Distribution géographique**

Le genre *Fraxinus* (Oleaceae), est distribué principalement dans les régions tempérées et subtropicales de l'hémisphère Nord (Gaussen *et al.*, 1982).

**I.1.2.MATERIELS ANIMAL****➤ Conditions d'élevage**

Notre travail porte sur l'étude de l'activité neuroprotectrice, *in vivo* des extraits de plantes (*Pistacia lentiscus* et *Fraxinus angustifolia*) ; nous avons utilisé des souris albinos mâles d'un poids qui varie entre 20g et 25g avec une moyenne d'âge de 6 semaines. Ces animaux proviennent des centres d'élevage de l'institut Pasteur d'Alger et l'expérimentation a été réalisée au niveau de laboratoire d'expérimentation animale de l'université de Bejaia.

Les souris ont été mises dans des conditions de température ambiante de (25-27) °C et d'humidité de (60-70)% pour respecter leur cycle biologique. La salle est soumise à un éclairage artificiel de 12 heures et d'obscurité de 12 h. Les souris ont été nourries à volonté avec l'aliment à bouchon et l'eau de robinet.

**I.1.3.REACTIFS ET APPAREILLAGES**

- ✓ Solution de la carboxyméthylcellulose (CMC) de sodium à 0,8 % dans du sérum physiologique;
- ✓ Solution de chlorure d'Aluminium ;
- ✓ Sonde intra-gastrique;
- ✓ Balance de mesure.

**I.2.METHODES****I.2.1.PREPARATION DES EXTRAITS****✓ Cueillette des plantes**

La récolte des feuilles du pistacher ainsi que les écorces et les feuilles du frêne a été effectuée en juillet 2013, dans la région d'Azru n Bechar à Amizour située à l'est de Bejaïa. Les plantes appartenant aux espèces *Pistacia lentiscus* et *Fraxinus angustifolia*, respectivement ont été identifiées au niveau du laboratoire de botanique de l'université de Bejaia.

**✓ Séchage**

Les feuilles de *Pistacia lentiscus*, l'écorce et les feuilles de *Fraxinus angustifolia* ont été séchées à l'air libre et à l'abri de la lumière afin d'éliminer toutes traces d'humidité.

**✓ Broyage**

En utilisant un broyeur électrique, les feuilles de *Pistacia lentiscus*, l'écorce et les feuilles de *Fraxinus angustifolia* ont été broyées dans le but d'obtenir une poudre fine.

**✓ Tamisage**

Les poudres résultantes ont été tamisées afin d'obtenir une poudre très fine ( $< 63\mu\text{m}$ ). La poudre a été préservée et stockée dans des flacons sombres et mis à l'abri de la lumière.

**✓ Extraction**

Le protocole d'extraction utilisé est celui de **Chiang et al., 1994** modifié (**Atmani et al., 2009**) qui consiste en une extraction sélective par plusieurs solvants:

- En premier lieu, 500 g de la poudre des deux plantes ont été macérée dans l'éthanol à 96% avec un rapport de 1 :4 (P/V).
- Le mélange a été mis sous agitation pendant 24h, le surnageant récupéré est laissé s'évaporer jusqu'à stabilisation du poids.

**I.2.2. ETUDE DE L'ACTIVITE NEURO-PROTECTRICE****Principe**

Le test consiste en une introduction d'un agent neurotoxique par voie intra-gastrique à des souris. La neurotoxicité sera évaluée en présence des extraits de *Pistacia lentiscus* et de *Fraxinus angustifolia*.

**Protocole expérimental**

Le protocole suivi est inspiré de la méthode décrite par **Prakash et Kumar, (2012)**. Les souris utilisées sont privées de nourriture et d'eau pendant une heure avant le premier gavage et une heure avant le deuxième.

Un nombre de 70 souris mâles a été réparti en 05 groupes (24 souris par lot de *Pistacia lentiscus*, 14 souris par lot de *Fraxinus angustifolia* (feuilles), 12 souris par lot de *Fraxinus angustifolia* (écorce), 10 souris pour le contrôle, et 10 souris pour l' $\text{AlCl}_3$ ), comme suit:

**Groupe 1 :** (lot contrôle) reçoit de l'eau distillée à (10ml/kg) + CMC à 0,8%.

**Groupe 2 :** (lot  $\text{AlCl}_3$ ) reçoit une solution d' $\text{AlCl}_3$  à une dose de (100mg/kg) + CMC à 0,8%.

**Groupes 3 :** (les deux lots tests) reçoivent la solution d' $\text{AlCl}_3$  à (100mg/kg) + l'extrait des feuilles de *Pistacia lentiscus* à (150mg/kg) et (300mg/kg).

**Groupe 4 :** (les deux lots tests) reçoit la solution d' $\text{AlCl}_3$  à (100mg/kg) + l'extrait des feuilles de *Fraxinus angustifolia* à (150mg/kg) et (300mg/kg).

**Groupe 5 :** (les deux lots tests) reçoit la solution d' $\text{AlCl}_3$  à (100mg/kg) + l'extrait de l'écorce de *Fraxinus angustifolia* à (150mg/kg) et (300mg/kg).

Les souris reçoivent l'eau, le chlorure d'aluminium et les extraits quotidiennement pendant deux mois.

### I.2.2.1. ETUDE DU COMPORTEMENT DES SOURIS

Dans le but d'évaluer l'effet préventif de l'administration des extraits de *Pistacia lentiscus* et de *Fraxinus angustifolia* sur la maladie d'Alzheimer, nous avons sélectionné 5 tests neurologiques de comportement :

**1. Le test de l'activité locomotrice :** (champ ouvert) (open field) : Ce test analyse le comportement exploratoire de la souris dans un espace clos. On l'utilise avant tout pour mesurer ses fonctions motrices, mais aussi, pour évaluer son degré d'anxiété. Un animal anxieux évite le centre du terrain qui est ouvert, et reste en périphérie.

Chaque souris est placée sur une plate forme carrée de (40cm\*40cm) qui est composée de 16 carreaux égaux (10cm\*10cm). L'appréciation des fonctions motrices consiste à quantifier le nombre de cases parcourues par la souris pendant 20 minutes (04 phases de 5 minutes) (Raafat *et al.*, 2011) (figure 5).



**Figure 5 :** Test de l'activité locomotrice

**2. Le test de curiosité :** (hole board) : Les souris sont placées sur une plate-forme de 60cm\*36.5cm qui contient 16 trous égaux de 2.5cm de diamètre. La curiosité estimée en

dénombrant le nombre de trous explorés par la souris pendant 20 minutes (4 phases de 5 mn) (File et Wardill, 1975) (figure 6).



**Figure 6:** Test de curiosité.

**3. La piscine de Morris :** La piscine de Morris est un test qui permet d'évaluer les capacités à mémoriser et à gérer l'information spatiale d'un animal dans une situation aversive. Ce test repose sur la tendance naturelle présentée par un animal qui, placé dans un environnement stressant et confiné, tente de s'en échapper (Morris, 1984).

Deux cas de mémoires sont souvent marqués.

### **3.1. Mémoire de travail**

La souris est placée dans un récipient de 147cm de diamètre, contenant de l'eau tiède maintenue à 21°C et à une hauteur de 25 cm. 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 (figure 7).



**Figure 7 :** Piscine de Morris (mémoire de travail)

### 3.2.Mémoire de référence

L'eau du récipient est colorée à l'aide d'un colorant non toxique (lait en poudre) 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 (figure 8).



**Figure 8 :** Piscine de Morris (mémoire de référence)

**4.Le test de la croix surélevée :** Ce test permet d'évaluer l'anxiété vis-à-vis du vide. La souris ayant peur du vide se réfugie naturellement dans les bras fermés qui lui offre une grande sécurité du fait des parois. Plus une souris est anxieuse, et plus elle va hésiter avant d'explorer un bras ouvert et moins elle va s'y aventurer. Le dispositif comporte quatre bras de taille identique (50cm\*10cm), deux ouverts et deux fermés, et une zone centrale avec des parois disposées en croix surélevées à 50 cm du sol. On calcule le temps passé par chaque souris dans chaque bras (Seddik, 2014) (figure 9).



**Figure 9 :** Test de la croix surélevée

**5. Le test de noir et 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=30cm ; 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 chaque compartiment est calculé pendant 20 minutes (Rebai et Djebli, 2008) (figure 10).



**Figure 10 :** Test de noir et blanc

#### I.2.2.2. TRAITEMENT STATISTIQUE DES RESULTATS

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  erreur type. En utilisant le logiciel Graph Pad PRISM 5.03. La différence significative entre les lots expérimentaux a été évaluée par une analyse de la variance (ANOVA type II),  $p^* < 0.05$ ,  $p^* < 0.01$ ,  $p^{***} < 0.001$ .

## *Résultats et discussion*

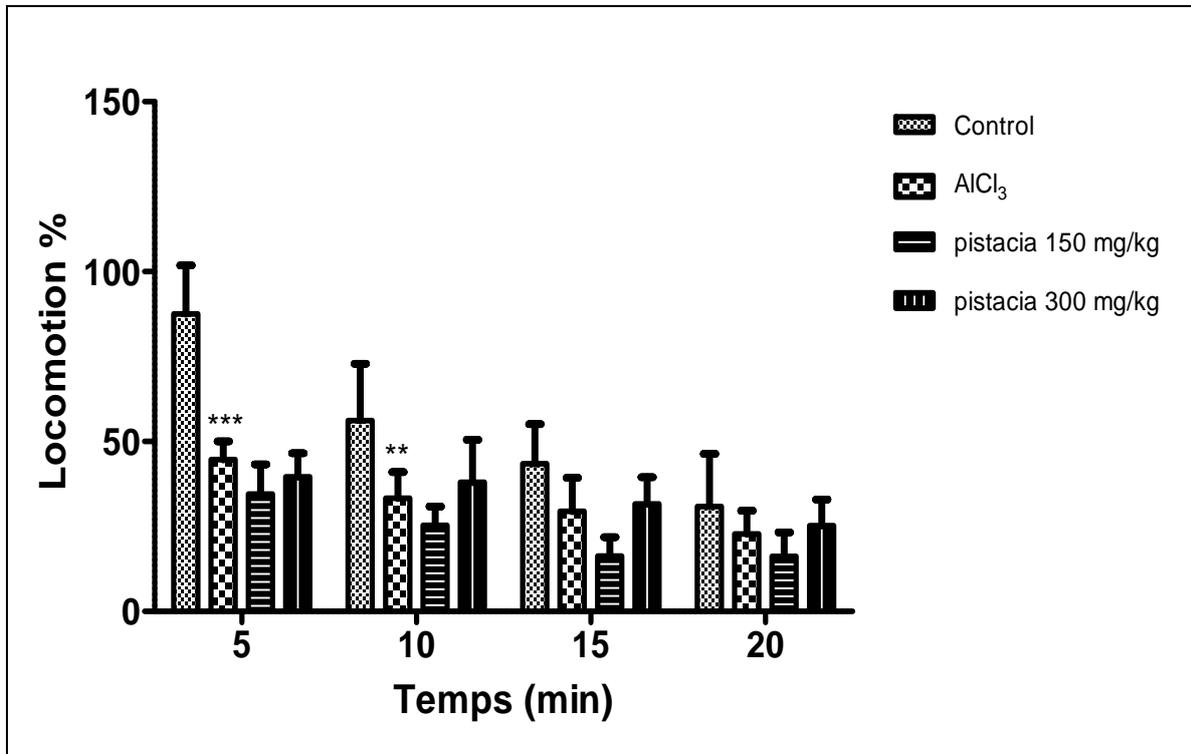
## II. RESULTATS ET DISCUSSION

### EVALUATION DE L'ACTIVITE NEUROPROTECTRICE DES EXTRAITS DE *Pistacia lentiscus* ET DE *Fraxinus angustifolia*

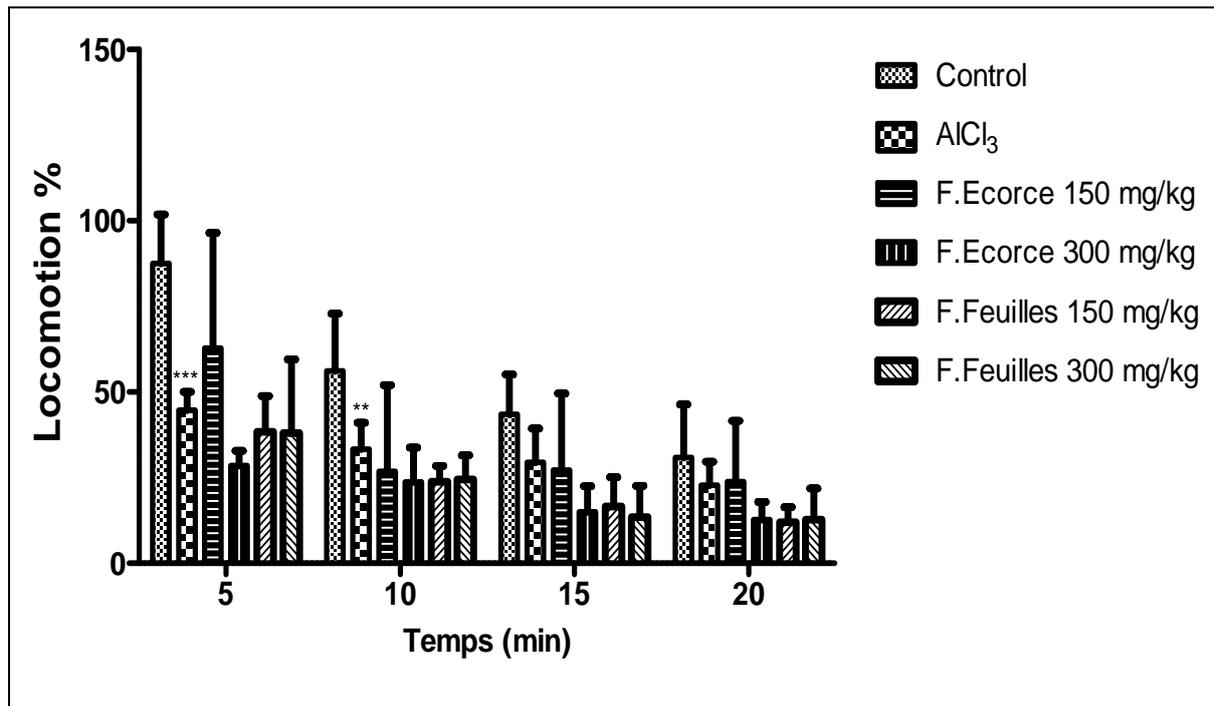
#### TESTS DE COMPORTEMENTS

##### II.1. Activité locomotrice

L'exposition à l' $AlCl_3$  par voie orale durant 60 jours montre une hypoactivité locomotrice significative ( $p < 0.01$  et  $p < 0.001$ , respectivement) durant la première et la deuxième phase, par rapport au control. Ces résultats sont en accord avec les travaux effectués par **Erazi et al., (2010)**, qui ont constaté une réduction de l'activité locomotrice chez les souris intoxiquées par l' $AlCl_3$ . Bien que le lot qui a reçu 300 mg/kg d'extrait de *Pistacia lentiscus* ait montré une amélioration de l'activité locomotrice, mais le résultat est non significatif. Cependant aucune amélioration n'a été enregistrée chez les autres lots (*Pistacia* à 150 mg/kg, *Fraxinus angustifolia* (feuilles) à 300mg/kg et à 150 mg/kg et écorce à 150 mg/kg et à 300 mg/kg). Ceci peut s'expliquer par le fait que *Pistacia lentiscus* agirait à dose élevée (figures 11, 12).



**Figure 11:** Résultats de l'administration des extraits de feuilles de *Pistacia lentiscus* sur le test de l'activité locomotrice chez des souris. Différence significative, \*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ .



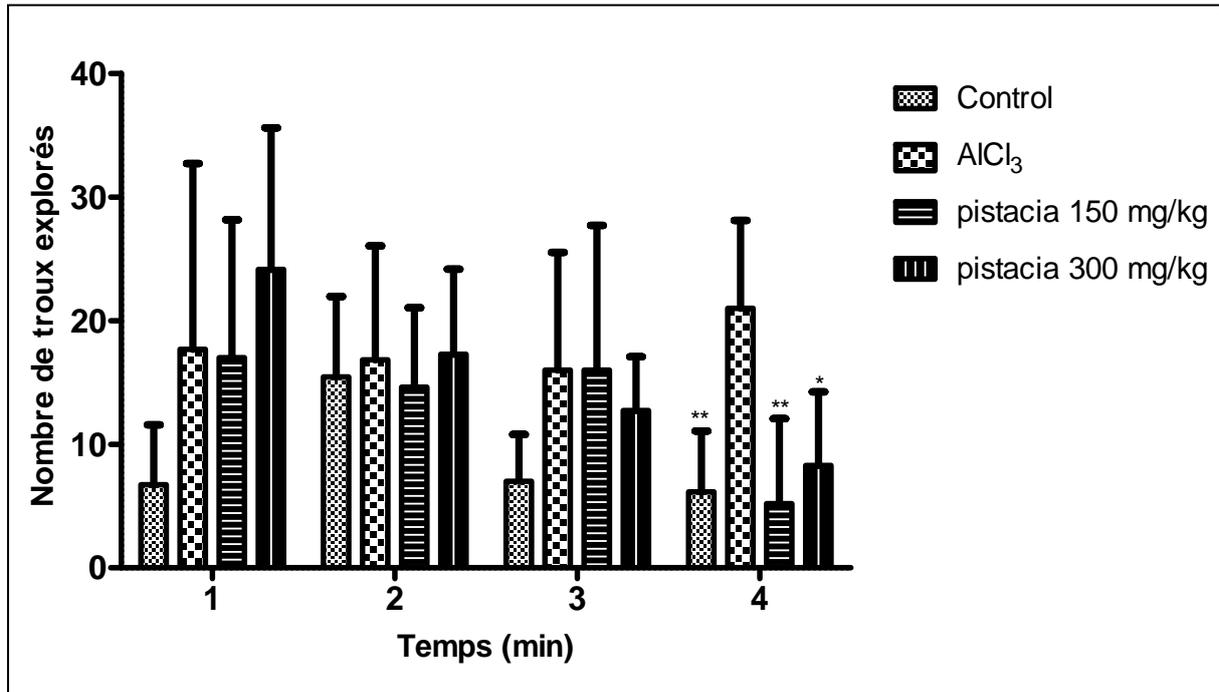
**Figure 12:** Résultats de l'administration des extraits de feuilles et écorce de *Fraxinus angustifolia* sur le test de l'activité locomotrice chez des souris. Différence significative, \*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ .

### II.2. Le test de la curiosité

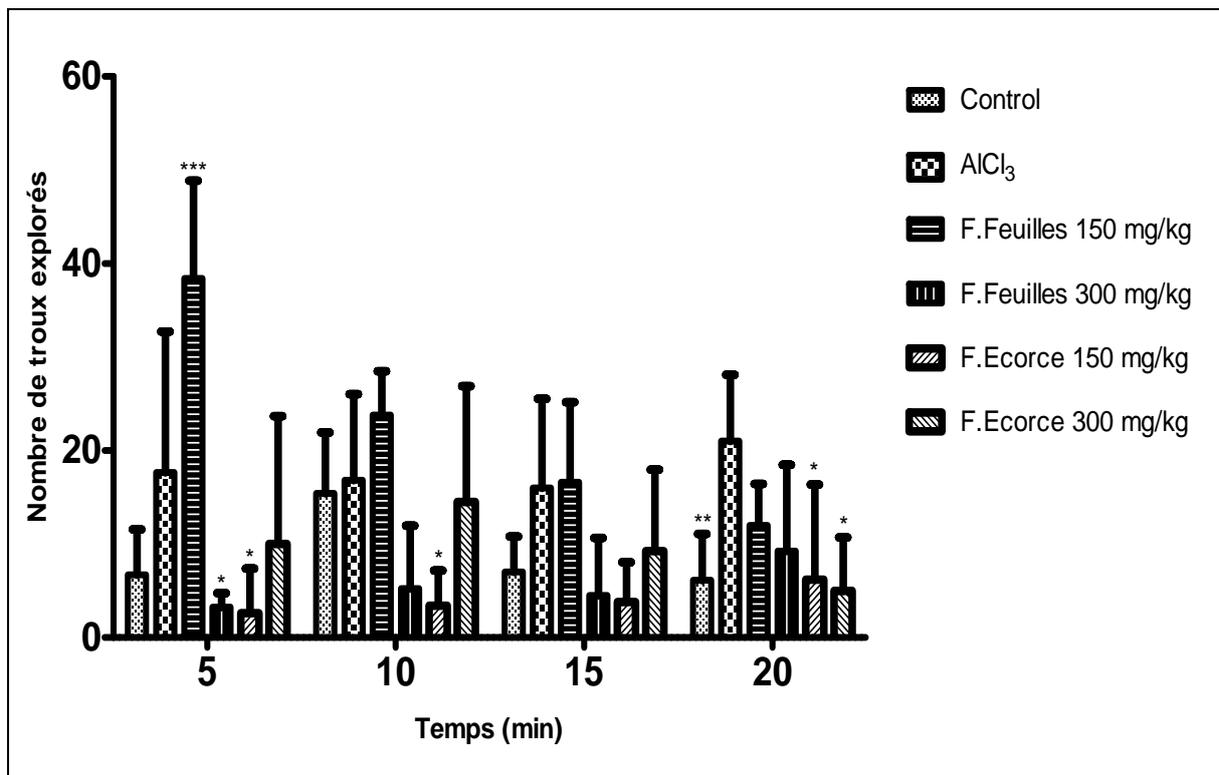
Le test de curiosité a révélé clairement que les lots expérimentaux (*Pistacia* 150 mg/kg, 300 mg/kg et AlCl<sub>3</sub>) sont plus explorateurs que le control, conformément aux travaux de **Rebai et Djebli (2008)** qui ont trouvé que l'Al augmente la curiosité des souris. Durant la quatrième phase, une différence significative ( $p < 0.01$  et  $p < 0.05$ , respectivement) a été observée entre les lots (control, *Pistacia* à 150mg/kg et à 300 mg/kg) et le lot AlCl<sub>3</sub> (figure 13).

Une différence significative ( $p < 0.001$  et  $p < 0.05$ , respectivement) a été enregistré entre le lot AlCl<sub>3</sub> et les lots (*Fraxinus* (feuilles) à 150 mg/kg et à 300 mg/kg) durant la première phase. Ceci indique que pour *Fraxinus* (feuilles), la dose 150 mg/kg est plus efficace. Une différence significative ( $P < 0.05$ ) a été observée entre le lot AlCl<sub>3</sub> et le lot *Fraxinus* (écorce) à 150 mg/kg pendant la première, la deuxième et la troisième phase, et durant la quatrième phase entre le lot AlCl<sub>3</sub> et le lot *Fraxinus* (écorce) à 300 mg/kg (figure 14). Le test de curiosité est souvent utilisé pour mesurer la réponse de la souris à un environnement non familier et comme indicateur de ses tendances exploratrices. Les résultats indiquent que l'administration des extraits des deux plantes a réduit l'état d'anxiété des souris qui ont été soumises à des conditions de stress (environnement inconnu) et devenaient plus exploratrices.

## RÉSULTATS ET DISCUSSIONS



**Figure 13:** Résultats de l'administration des extraits de feuilles de *Pistacia lentiscus* sur le test de curiosité chez des souris. Différence significative, \*\*p < 0.01, \*p < 0.05.



**Figure 14:** Résultats de l'administration des extraits de feuilles et écorce de *Fraxinus angustifolia* sur le test de curiosité chez des souris. Différence significative, \*\*\*p < 0.001, \*\*p < 0.01, \*p < 0.05.

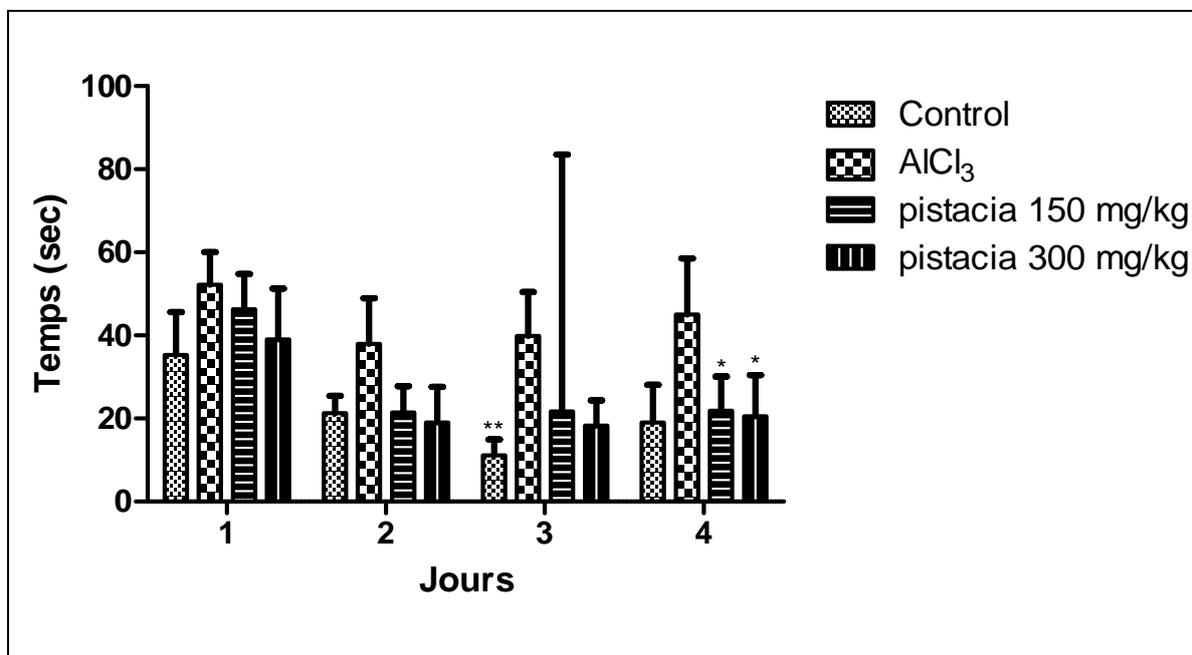
## RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

### II.3. La piscine de Morris

Les résultats obtenus montrent que pour les tests de la piscine de Morris (mémoire de référence et mémoire de travail), le temps de latence est en déclin permanent pendant les quatre jours de l'expérimentation chez les lots control, *Pistacia* à 150 mg/kg et à 300 mg/kg, tandis que pour le lot  $AlCl_3$  le temps de latence reste toujours élevé.

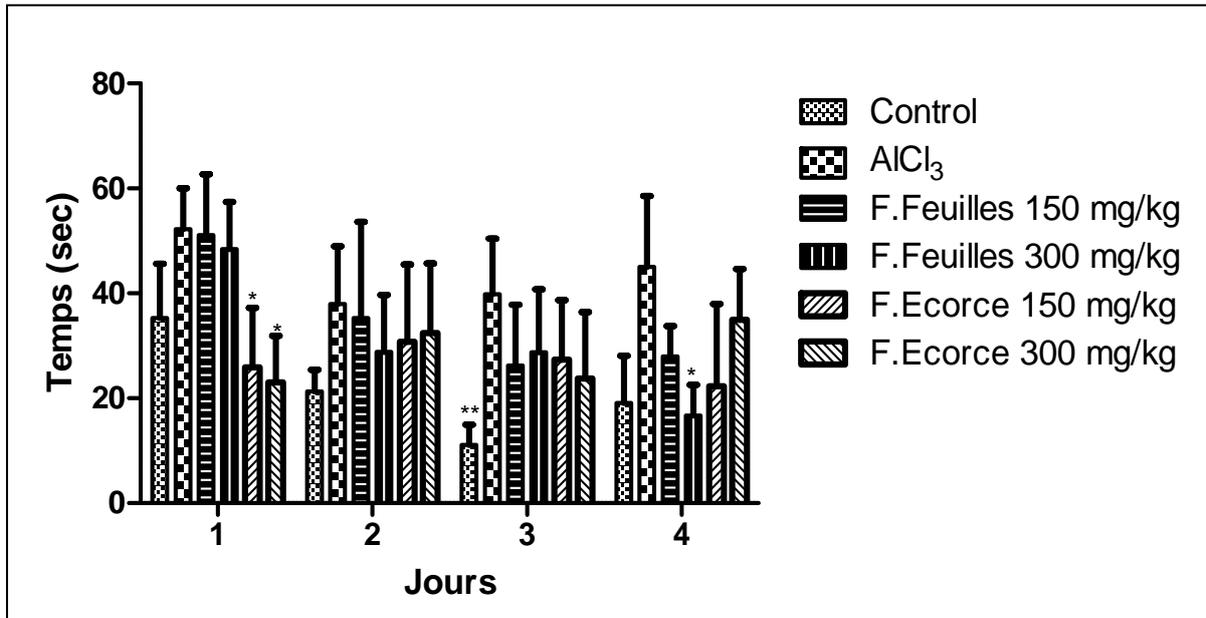
Le temps de latence a été trouvé significativement ( $p < 0.01$ ) accru chez les souris traitées par l'aluminium, comparativement au control. D'autre part, nous avons constaté chez les lots *Pistacia* à 300 mg/kg et à 150 mg/kg une réduction significative ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ , respectivement), du temps de latence, comparativement au lot  $AlCl_3$ . Une différence significative ( $p < 0.05$ ) a été enregistrée entre les lots expérimentaux (*Fraxinus* (feuilles) à 300 mg/kg, l'écorce à 150 mg/kg et à 300 mg/kg) et le lot  $AlCl_3$ .

Les résultats obtenus indiquent clairement que l'administration chronique de  $AlCl_3$  provoque un déficit d'apprentissage spatial et de mémoire, ceci est en accord avec les travaux effectués par **Kasbe et al. (2015)**. Les extraits de *Pistacia* particulièrement à la dose de 300 mg/kg atténuent le dysfonctionnement cognitif induit par l'administration de  $AlCl_3$  (figures 15, 16, 17, 18).

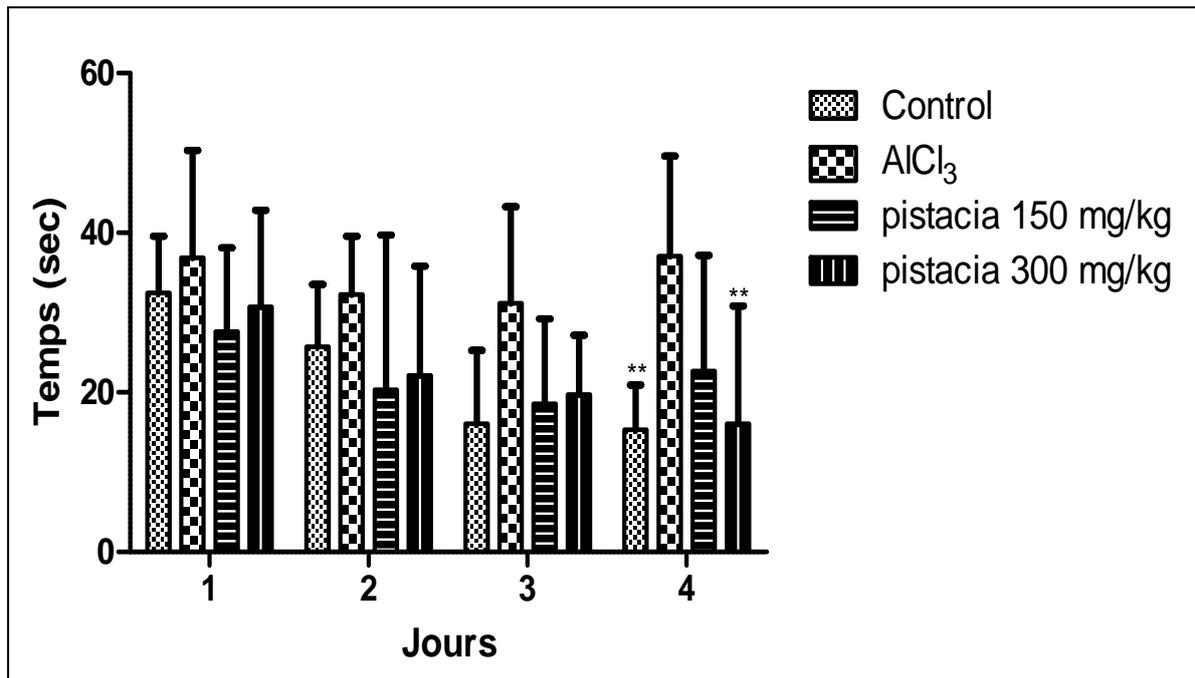


**Figure 15:** Résultats de l'administration de l'extrait des feuilles de *Pistacia lentiscus* sur le test de la mémoire de travail chez des souris durant quatre jours d'essai. Différence significative, \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$ .

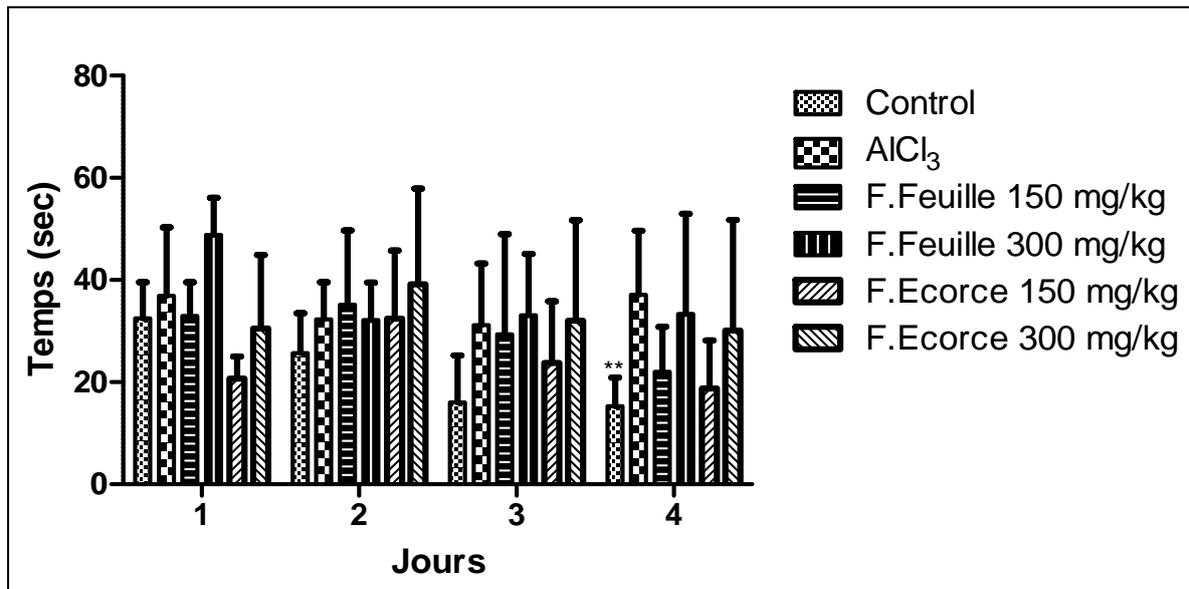
## RÉSULTATS ET DISCUSSIONS



**Figure 16:** Résultats de l'administration de l'extrait des feuilles et écorces de *Fraxinus angustifolia* sur test de la mémoire de travail chez des souris durant quatre jours d'essai. Différence significative, \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$ .



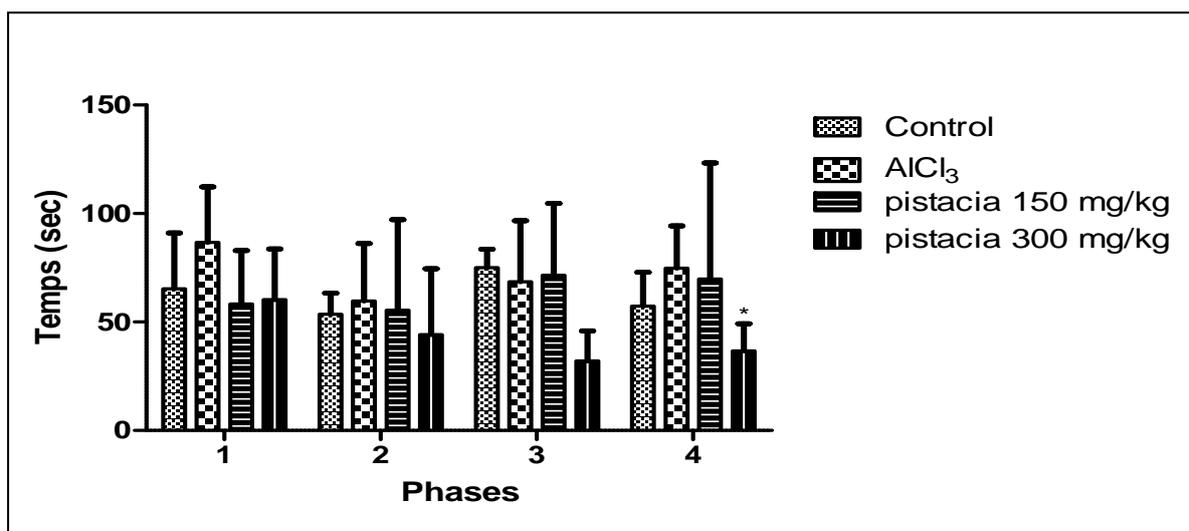
**Figure 17:** Résultats de l'administration des extraits des feuilles de *Pistacia lentiscus* sur le test de mémoire de référence chez des souris. Différence significative, \*\* $p < 0.01$ .



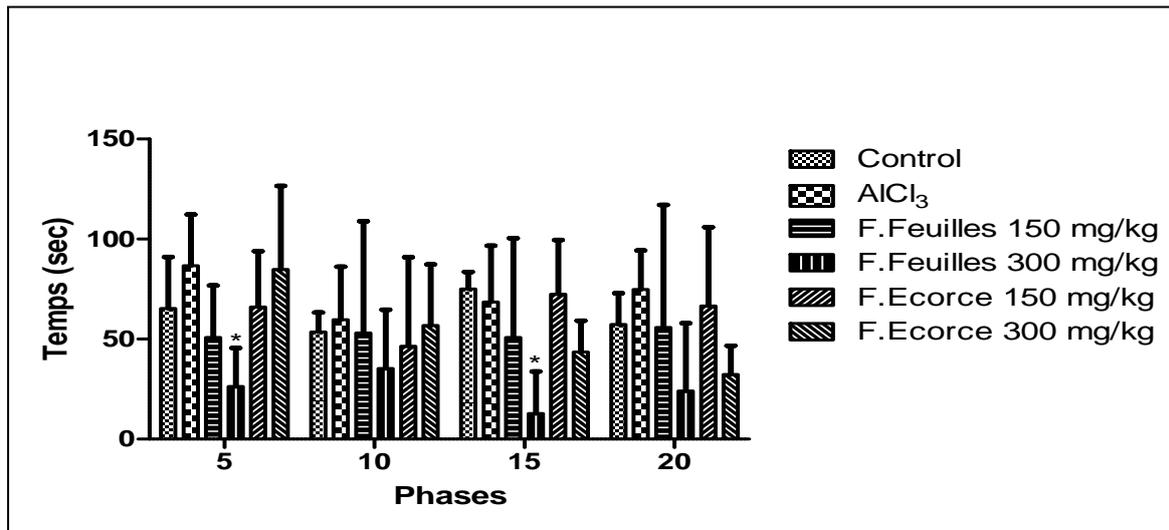
**Figure 18:** Résultats de l'administration des extraits de feuilles et écorces de *Fraxinus angustifolia* sur le test de mémoire de référence chez des souris. Différence significative, \*\* $p < 0.01$ .

## II.4. Test de labyrinthe en croix surélevée

Les résultats obtenus montrent que le lot AlCl<sub>3</sub> passe plus de temps dans les bras ouverts, comparativement aux autres lots témoins. Ceci reflète l'état anxieux des souris exposées à AlCl<sub>3</sub> ; c'est ce qui a été rapporté par les travaux de **Bhalla et al. (2010)**. L'administration des extraits de *Pistacia* à 300 mg/kg et *Fraxinus* (feuilles) à 300 mg/kg a réduit significativement ( $p < 0.05$ ) le temps passé dans les bras ouverts par rapport au lot AlCl<sub>3</sub>. Ceci s'explique par le fait que les extraits ont réduit l'état d'anxiété causé par l'AlCl<sub>3</sub> (figures 19, 20).



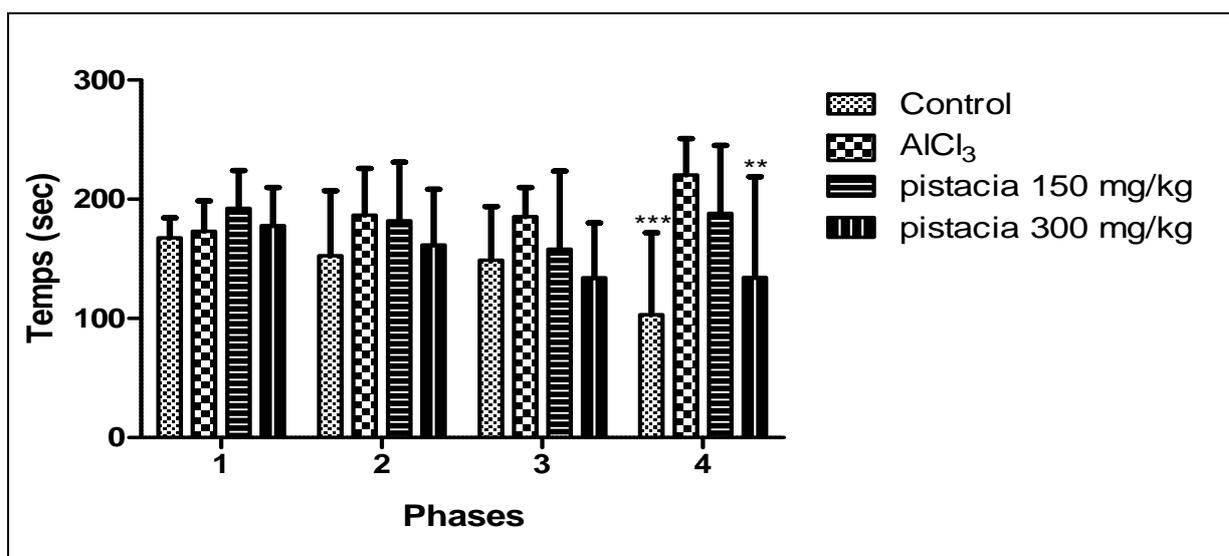
**Figure 19:** Résultats de l'administration des extraits des feuilles de *Pistacia lentiscus* sur le test de labyrinthe en croix surélevée sur des souris. Différence significative, \* $p < 0.05$ .



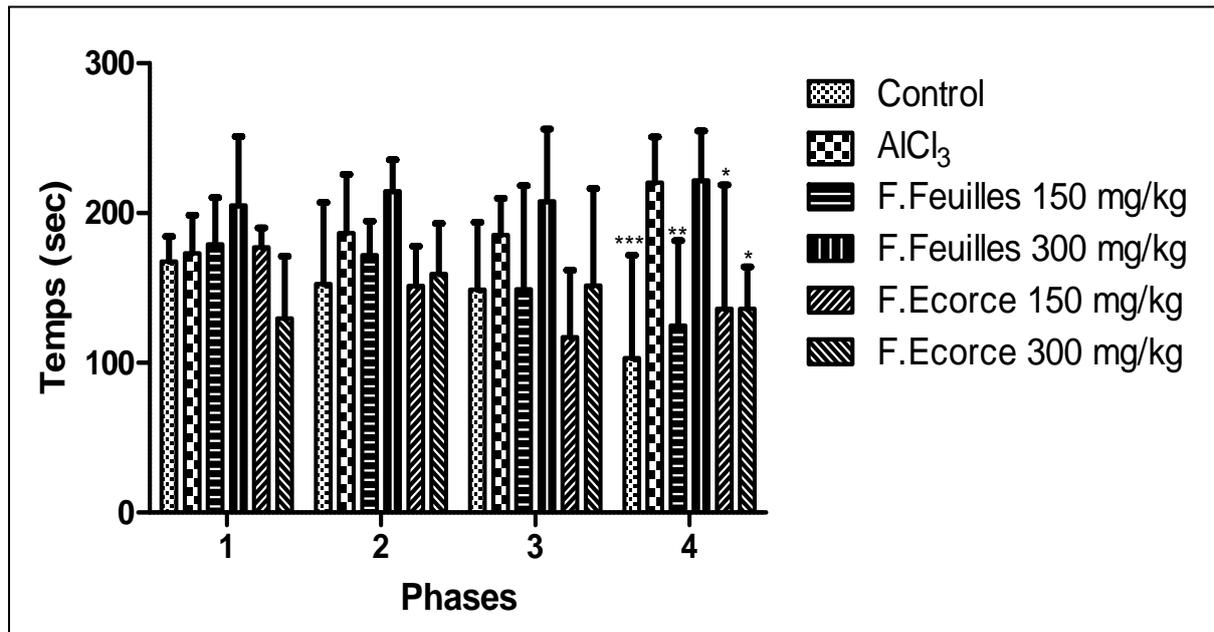
**Figure 20:** Résultats de l'administration des extraits des feuilles et écorce de *Fraxinus angustifolia* sur le test de labyrinthe en croix surélevée sur des souris. Différence significative, \* $p < 0.05$ .

## II.5. Le test de double compartiment (noir et blanc)

Ce test a révélé que les souris du lot  $AlCl_3$  séjournent plus dans le compartiment noir, comparativement au control, Les mêmes constatations ont été faites par d'autres études **Pan et al. (2008)** qui ont suggéré que les souris intoxiquées par l'aluminium sont en état d'anxiété, et se réfugient dans le compartiment obscur. Durant la quatrième phase, une diminution significative ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ , respectivement) du temps de séjour dans le compartiment noir a été observée chez les lots (control, *Pistacia* à 300mg/kg, *Fraxinus* (feuilles) à 150mg/kg, (écorce) à 150mg/kg et à 300mg/kg), comparativement au lot  $AlCl_3$  (figures 21, 22).



**Figure 21:** Résultats de l'administration des extraits des feuilles de *Pistacia lentiscus* sur le test de double compartiment chez des souris. Différence significative, \*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ .



**Figure 22:** Résultats de l'administration des extraits des feuilles et écorce de *Fraxinus angustifolia* sur le test de double compartiment chez des souris. Différence significative, \*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$ .

Dans cette présente étude, nous avons évalué l'effet neuroprotecteur des extraits des feuilles de *Pistacia lentiscus* et des extraits des feuilles et écorce de *Fraxinus angustifolia*, sur des souris exposées chroniquement à une dose de 100 mg/kg de AlCl<sub>3</sub> pour une période de 8 semaines, pour cela nous avons sélectionné quelque tests de comportements.

L'importance des études neurocomportementales dans l'évaluation des risques réside dans le fait que le comportement peut être considéré comme un point d'appui des fonctions sensorielles, motrices et cognitives, se produisant dans le SNC, et peut servir de point final potentiellement sensible à la neurotoxicité induite chimiquement (Evans, 1995).

La neurotoxicité de l'Aluminium se manifeste de diverses manières y compris la diminution des performances dans les tests neurocomportementaux, et est connu comme un facteur étiologique impliqué dans la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives. En fait, les dommages cérébraux induits par l'Al se produisent préférentiellement dans le cortex cérébral et l'hippocampe (Platt *et al.*, 2001). Il agit en perturbant la neurotransmission, cette dernière étant couplée à l'apprentissage et à la mémoire, de ce fait toutes variation dans la neurotransmission aurait certainement une incidence sur les réponses comportementales (Zatta *et al.*, 2002).

## RESULTATS ET DISCUSSIONS

---

Dans pratiquement tous les tests de comportement, une différence significative a été enregistrée entre le lot  $AlCl_3$  et le control, ceci s'explique par la détérioration des fonctions cognitives causées par l'exposition chronique des souris à l'Al. Ce dernier étant connu pour ces dommages, particulièrement la production de radicaux libres, favorisant l'agrégation du peptide  $\beta$ -amyloïde et aboutissant à la mort neuronale (**Shati et al., 2011**), lésions caractérisant la maladie d'Alzheimer.

La MA est la pathologie neurodégénérative la plus répandue, et la cause la plus commune de démence. Cependant il n'y a aucune manière pour stopper ou traiter les maladies neurodégénératives. Le stress oxydant est le facteur majeur impliqué dans la pathologie, de ce fait il est la cible potentiel dans le traitement de la MA (**Choi et al., 2012**). Les approches thérapeutiques courantes visant le traitement de la MA fournissent seulement un modeste soulagement symptomatique. Pour cela, l'utilisation des plantes médicinales a été proposé grâce à leur richesse en composés polyphénoliques possédant de multiples effets thérapeutiques (**Campos-Esparza et al., 2009**).

Pour cela le choix des deux plantes *Pistacia lentiscus* et *Fraxinus angustifolia* a été établis en se basant sur leur richesse en composés phénoliques tels que les coumarines, les tannins et les flavonoïdes. Des mécanismes ont été proposé pour la capacité des flavonoïdes à retarder l'initiation et/ou à ralentir la progression de la MA, et d'autres troubles neurodégénératifs, tel que l'inhibition de l'apoptose neuronale provoquée par des espèces neurotoxiques, ou perturber l'agrégation du peptide  $\beta$ -amyloïde et/ou affecter la maturation de l'APP à travers l'inhibition de la  $\beta$ -sécrétase et/ou l'activation de  $\alpha$ -sécrétase (**Williams et Spencer, 2012**).

Les feuilles de *Pistacia lentiscus* et de *Fraxinus angustifolia* possèdent des flavonoïdes tels que la cathéchine, la quercétine et la myricétine qui ont la capacité d'inhiber l'Acétylcholine estérase (**Benamar et al., 2010 ; Falé et al., 2013**).

*Conclusion et perspective*

### CONCLUSION

La neurotoxicité de l'Aluminium est susceptible d'être le résultat d'une combinaison de plusieurs mécanismes, y compris les lésions cérébrales oxydatives, les dépôts amyloïdes, ainsi que la réduction de la biosynthèse de neurotransmetteurs.

L'intoxication par l'Al des souris, par voie orale pendant 60 jours, a conduit à un ensemble de perturbations comportementales ; une hypoactivité locomotrice, un état anxieux et dépressif, une désorientation de la mémoire chez les souris traitées par rapport aux témoins suite aux tests relatifs au stress. Ceci qui est en faveur d'une implication directe de ce métal sur les différents systèmes de transmission nerveuse impliqués dans la régulation de ces comportements.

Cependant, l'administration des extraits des feuilles de *Pistacia lentiscus* particulièrement à la dose de 300 mg/kg, et des feuilles et écorce de *Fraxinus angustifolia* à une dose de 150 mg/kg, par voie orale à des souris intoxiquées, induit une amélioration significative dans les tests comportementaux.

Ces effets bénéfiques pourraient être dus à leur richesse en composés actifs polyphénoliques qui ont été fortement associés à réduire le risque de la maladie d'Alzheimer et les autres maladies neuro-dégénératives, tels que Les flavonoïdes qui présentent des propriétés neuro-protectives qui exercent plusieurs effets sur le cerveau, y compris la protection des neurones contre des dommages et la conservation de la mémoire d'apprentissage et des fonctions cognitives. *Pistacia lentiscus* et *Fraxinus angustifolia* peuvent être considérés comme de bon protecteurs et régulateurs, suite aux dommages causée par les effets toxiques de l'Aluminium et aussi considéré comme des médiateurs anti-inflammatoire et anti-apoptotique.

En perspective, il serait intéressant d'entreprendre une série d'expériences portant sur les paramètres biochimiques, dans le but de caractériser et d'identifier les substances responsables de l'activité neuro-protectrice des extraits des deux plantes, et ainsi connaître leur mécanismes moléculaires d'action afin de fournir de nouvelles approches sur la conception de stratégie thérapeutiques visant à prévenir les démences neuro-dégénératives.

## *Références bibliographiques*

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### A

Agath, R.S. (2004). Nutrition, démences vasculaires et maladie d'Alzheimer. *Nutrition Chimique et métabolique*, **18**: 181-188.

Al-Habbal, M.J., Al-Habbal, Z. and Huwez, F.U. (1984). A double-blind controlled clinical trial of mastic and placebo in the treatment of duodenal ulcer, *Journal of Clinical Experiment Pharmacology and Physiology*, **11**: 19-23.

AL-Saghir, M.G. and Porter, D.M. (2012). Taxonomic Revision of the Genus *Pistacia* L. (Anacardiaceae). *American Journal Plants Sciences*, **3**: 12-32.

Amessis-Ouchemoukh, N., Madani, K., Falé, L.V.P., Serralheiro, M.L., and Araújo, M.E.M. (2014). Antioxidant capacity and phenolic contents of some Mediterranean medicinal plants and their potential role in the inhibition of cyclooxygenase-1 and acetylcholinesterase activities. *Crops and Products*, **53** : 6-15.

Amieva, H., Legoff, M., and Millet, X. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annual Neuronal*, **64** (5): 492-498.

Arab, K., Bouchenak, O., et Yahiaoui, K. (2014). Etude phytochimique et évaluation de l'activité antimicrobienne et antioxydante de l'huile essentielle et des composés phénoliques du pistachier lentisque (*pistacia lentiscus* l.). *Journal of Fundment Applied Science*, **6** (1) : 79-93.

Assunção, M., Santos-Marques, MJ., Freitas, V., Carvalho, F., Andrade, JP., Lukoyanov, NV., and Paula-Barbosa, MM. (2007). Red wine antioxidants protect hippocampal neurons against ethanol-induced damage: a biochemical, morphological and behavioral study. *Neuroscience*.**146** (4):1581-1592.

Atmani, D., Chaher, N., Berboucha, M., Ayouni, K., Lounis, H., Boudaoud, H., Debbache, N., and Atmani, D. (2009). Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food Chemistry*, **112**: 303-309.

### B

Bammou, M., Daoudi, A., Slimani, I., Najem, M., Bouiamrine, E.H., Ibibjijen, J. et Nassiri, L. (2014). Valorisation du lentisque «*Pistacia lentiscus* L.»: Étude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Journal of Applied Bioscience.*, **86**:7966-7975.

Beloued, A. (2001). Plantes médicinales d'Algérie. 5<sup>ème</sup> Edition. Algérie: Office des publications Universitaires.284p.

Benamar, H., Rached, W., Derdour, A., and Marouf, A. (2010). Screening of Algerian Medicinal plants for Acetylcholinesterase Inhibitory Activity. *Journal of Biology Sciences*, **10** (1): 1-9.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Benhammou, N., Atik Bekkara, F. and Panovska, T.K. (2008). Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *atlantica* extracts. *African Journal of Pharmacology*, **2** (2): 22-28.
- Bhalla, P., Garg, M.L., and Dhawan, D.K. (2010). Protective role of lithium during aluminium-induced neurotoxicity. *Neurochemistry International*, **56**: 256-262.
- Blaine, R., Ryan T., Bush A., Masters C., and Duce J. (2012). The role of metallobiology and amyloid- $\beta$  peptides in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, **120**: 149-166.
- Bonfoco, E., Krainc, D., Ankarcona, M., Nicotera, P., and Lipton, S.A. (1995). Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-d-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc. Natl. Academic Science. U.S.*, **92**: 7162-7166.
- Bruneton, J. (1999). Pharmiognosie, phytochimie, plantes médicinales, 2eme édition, Paris : Editions médicales internationales, *Tec. Et Doc Lavoisier*, p 1120.
- Buée, L. (2006). Tauopathie et la maladie d'Alzheimer, un processus dégénératif à part entière. *Psychology and NeuroPsychology*, 261-273.

### C

- Caille, I., Allinquant, B., Dupont, E., Bouillot, C., Langer, A., Muller, U., and Prochiantz, A. (2004). Soluble form of amyloid precursor protein regulation proliferation of progenitors in the adult subventricular zone. *Development*, **131**: 92173-92181.
- Calis, I., Hosny, M., Khalifa, T and Nishibe, S. (1993). Secoiridoids from *fraxinus angustifolia*. *Phytochemistry*, **33** (6): 1453-1456.
- Campos-Esparza, M.R., Sanchez-Gomez, M.V., and Matute, C. (2009). Molecular mechanisms of neuroprotection by two natural antioxydant. *Cellular Calcium*, **45**: 358-368.
- Carpenter, D.O. (2001). Effects of metals on the nervous system of humans and animals. *International Journal Occup Medecine and Environnement Health*, **14**: 209-21.
- Chang-Mu, C., Jen-Kun, L., Shing-Hwa, L., and Shoei-Yn, L.S. (2010). Characterization of neurotoxic effects of NMDA and the novel neuroprotection by phytopolyphenols in mice. *Behaviors Neuroscience*, **124**: 541-553.
- Cheyrier, V., Comte, G., Davies, K M., Lattanzio d, V., and Martens, S. (2013). Plant phenolics: Recent advances on their biosynthesis, genetics, and ecophysiology. *Plant Physiology and Biochemistry*, **72**: 1-20.
- Chiang, H., Wen, P., and Lu, F. (1994). Xanthine oxidase inhibitors from the leaves of *Alsophila spinulosa* (Hook) tryon. *Journal of enzyme Inhibition*, **8** (1): 61-71.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Choi, D.Y., Lee, Y.J., Hong, J.T., and Lee, H.J. (2012). Antioxidant properties of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, **87**: 144-153.

Coma, M., Sereno, L., Da Rocha-Souto, B., Scotton, T.C., Espana, J., Sanchez, M.B., Rodriguez, M., Agullo, J., Guardia-Laguarta, C. and al. (2010). Triflusal reduces dense-core plaque load, associated axonal alterations and inflammatory changes, and rescues cognition in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology Diseases*, **38**: 482-491.

Cumming, J.L. (2003). Alzheimer's disease. In: *The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related demencias*. London: Martin Duunitz, 57-116.

### D

Dahmoune, F., Spigno, G., Moussi, K., Remini, H., Cherbal, A., and Madani, K.(2014). Pistacia lentiscus leaves as a source of phenolic compounds: Microwave-assisted extraction optimized and compared with ultrasound-assisted and conventional solvent extraction. *Industrial Crops and Products*, **61**: 31- 40.

Delattre, N., Durand, G., and Jardillier, J.C. (2003). *Biochimie pathologique*. Ed. medecine-science Flammarion. Paris, 317.

Demuro, A., Kayed, R., Milton, S.C., Parker, I., and and Glab, C.G. (2005). Calcium dysregulation and membrane disruption as a ubiquitous neurotoxic mechanism of soluble amyloide oligomers. *Journal of Biology Chemistry*, **280**: 17294-17300.

Di Bona, D., Candore, G., and Scapagnini, G. (2010). Innume-inflammatory responses and oxidative stress in Alzheimer's disease : therapeutic implications. *Curre Pharmacological Disease*, **16** (6): 684-691.

Djerrou, Z., Maamari, Z., Hamdi-Pacha, Y., Serakta, M., Riachi, F., Djaalab, H. and Boukeloua, A. (2010). Effect of virgin fatty oil of *Pistacia lentiscus* on experimantal burn wound's healing in rabbits. *African Journal Trad CAM*, **7**(3) : 258-263.

### E

El kadmiri, N., El moutawakil, B., Hamzi, K., Nadifi, S., et Slassi, I. (2013). Les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer. *Pathology and Biology*.

El Kadmiri, N., Zaid, Y., Hamzi, K. Nadifi, S., Slassi, I., and El Moutawakil, B. (2014). Clinical presentation of Moroccan cases with Alzheimer's disease. *Encéphale*, p. 6.

Erazi, H., Sansar, W., Ahboucha, S., and Gamrani, H. (2010). Aluminum affects glial system and behavior of rats. *C. R. Biologies*, **333**: 23–27.

Evans, H.L. (1995). Marker of neurotoxicity : from behavior to autoantibodies against brain protein. *Clinical Chemistry*, **12** (2): 1874-1881.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### F

Falé, P. L., Ferreira, C., Rodrigues, A.M., Cleto, P., Madeira, P J.A., Florêncio, M H., Frazão, F N. and Maria Serralheiro, M L.M. (2013). Antioxidant and anti-acetylcholinesterase activity of commercially available medicinal infusions after *in vitro* gastrointestinal digestion. *Journal of Medecine Plants Research*, **7** (20):1370-1378.

File, S.E., and Wardill, A.G. (1975). Validity of head dipping as a measure of exploration in modified hole board. *Psychopharmacologia*, **44**: 53-59.

Fisher, A. (2008). Cholinergic treatments with emphasis on m1 muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* **5**: 433-442.

Frutos, P., Hervás, G., Giráldez, F. and Mantecón, A. (2004). Review : Tannins and ruminant nutrition. *Spanish Journal of Agricultur Research*, **2** (2): 191-202.

### G

Glass, C.K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M.C., and Gage, F.H. (2010). Méchanism underlying inflammation in neurodegeneration. *Cellular*, **140**: 918-934.

Godeau, P., Vincent, D., Beuro, O., Chapellon, C., et Terlaurd, A.C. (2001). Le Vadmecum du diagnostique. Ed. Masson (Paris): 1261.

Goedert, M., and Ghetti, B. (2007). Alois Alzheimer : his life and times. *Brain Pathology*, **17**: 57-62.

Goussen, H., Leroy, J-F and Ozenda, P.(1982). Précis de Botanique. Les végétaux Supérieurs. Tome II. 2<sup>ème</sup> Edition.Masson.Paris.579.

### I

Iserin, P. (2001). *Larousse encyclopédie des plantes médicinales*. Larousse Paris. 335p.

### J

Julka, D., Sandhir, R., and Gill, K.D. (1995). Altered cholinergic metabolism in rat CNS following exposure: implications on learning performance. *Journal of Neurochemistry*, **65**: 2157-2164.

### K

Kasbe, P., Jangra, A., and Lahkar, M. (2015). Mangiferin ameliorates aluminium chloride-induced cognitive dysfunction via alleviation of hippocampal oxido-nitrosative stress, proinflammatory cytokines and acetylcholinesterase level. *Journal of Trace Elements in Medecine and Biology*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.04.002>.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Klyubin, I., Walsh, D.M., Lemere, C.A., Cullen, W.K., Shankar, G.M., Betts, V., Spooner, E.T., Jiang, L., Anmyl, R., Selkoe, D.J., and Rowan, M.J. (2005). Amyloid beta protein immunotherapy neutralizes A.beta oligomers that disrupt synaptic plasticity *in vivo*. *Natural Medecine*, **11**(5): 556-561.

Kumar, P., Padi, S.S., Naidu, P.S., and Kumar, A. (2007). Possible neuroprotective mechanisms of curcumin in attenuating 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity. *Methods Find. Experiment Clinical and Pharmacological*, **29**: 19-25.

### L

Larner, A.J. (2010). Cholinesterase inhibitors: beyond Alzheimer's disease. *Expert Rev. Neurother*, **10**:1699–1705.

Le Floc'h, E. et Nabli, M.A. (1983). Programme flore et végétation Tunisiennes. In: *Contribution à une étude ethnobotanique de la flore Tunisienne*. Tunis. Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique, imprimerie officielle de la république Tunisienne, 144-145.

Levites, Youdim, M.B., and Mandel, S. (2002). Involvement of protein kinase C activation and cell survival/cell cycle genes in Y., Amit, T green tea polyphenol (-)-epigallocatechin 3-gallate neuroprotective action. *Journal of Biology and Chemistry*, **277**: 30574-30580.

Lipton, S.A. (2007). Pathologically-activated therapeutics for neuroprotection: mechanism of NMDA receptor block by memantine and S-nitrosylation. *Curre Drugs Targets*, **8**: 621-632.

Ljubuncic, P., Songa, H., Cogan, U., Azaizeh, H., Bomzon A. (2005). The effects of aqueous extracts prepared from the leaves of *Pistacia lentiscus* in experimental liver disease. *Journal of Ethnopharmacology*, **100**: 198-204.

Lo Presti, M., Sciarrone, D., Crupi, M.L., Costa, R., Ragusa, S., Dugo, G., and Mondello, L. (2008). Evaluation of the volatile and chiral composition in *Pistacia lentiscus* L.essential oil. *Flavour and fragrance journal*, **23**: 249-257.

### M

Mandelkow, E.M., Stamer, K., Vogel, R., Thies, E., and Mandelko, E. (2003). Clogging of axons by tau, inhibition of axonal traffic and starvation of synapses. *Neurobiology Aging*, **24**: 1079-1085.

Maurer, K., Volk, S., and Gerbaldo, H. (1997). August D.and Alzheimer's disease. *Lancet*, **349**: 1546-1549.

Mcilroy, S. and Craig, D. ( 2004). Neurobiology and genetics of behavioural syndromes of Alzheimer's disease. *Curre Alzheimer Research*, **1**: 135-142.

Morris, R.G. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying special learning in the rat. *Journal of Neurosciences Methods*, **11**: 47-60.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### N

Nkhili, E. (2009). *Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant*. Thèse en vue d'obtention de Doctorat en Science des Aliments, Université CADI Ayyad , SEMLALIA -ARRAKECH, 320p.

Nourhashémi, F., Reynish, E., Soto, N., et Vellas, B. (2007). Aspect chimique de la maladie d'Alzheimer. *Press Medicine*, **36**: 1491-1499.

### O

Ollat, H. (2009). La maladie d'Alzheimer, le stress chronique, et le calcium. *Neuropsychiatrie: tendance et débats*, **38**: 29-41.

Opazo, C., Huang, X., Cherny, R.A., Moir, R.D., Rocher, A.E., White, A.R., Cappai, R., Master, C.L., Tanzi, R.E., Inestrosa, N.C., and Bush, A.I. (2002). Metalloenzyme-like activity of Alzheimer's disease beta-amyloid. Cu-dependent catalytic conversion of dopamine, cholesterol and biological reducing agents to neurotoxic. *Journal of Biology and Chemistry*, **277**: 40302-40308.

Ovaskainen, M-L., Törrönen, R., Koponen, J M., Sinkko, H., Hellström, J., Reinivuo, H. and Mattila, P. (2008). Dietary Intake and Major Food Sources of Polyphenols in Finnish Adults. *American Society Nutrition*.

### P

Pal, A., Choudhary, M., Joshi, DK., Tripathi, S., and Modi, D.R. (2012). Alteration in thyroid hormones and vitamins as early markers of aluminum induced neurodegeneration in rats. *International Journal of Research Pharmacology and Science*, **2** (2): 137-150.

Palevitch, D., and Yaniv, Z. (2000). Medicinal Plants of the Holy Land. Modan Publishing House, Tel Aviv, Israel. In Ljubuncic et al. (eds) The effects of aqueous extracts prepared from the leaves of *Pistacia lentiscus* in experimental liver disease. *Journal of Ethnopharmacology*, 198 - 204.

Pan, R., Qiu, S., Lu, D.X., and Dong, J. (2008). Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice. *Chinies Medecine Journal*, **121**: 832-839.

Pandey, KB., and Rizvi, SI. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2** (5): 270-278.

Pannala, A.S., Rice-Evans, C.A., Halliwell, B., and Singh, S. (1997). Inhibition of peroxynitrite-mediated tyrosine nitration by catechin polyphenols. *Biochemistry and Biophysics Research Communication*, **232**: 164-168.

Platt, B., Fiddler, G., Riedel, G., and Henderson, Z. (2001). Aluminium toxicity in the brain: histochemical and immunocytochemical evidence. *Brain Research Bulletin*, **55**: 257-267.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Prakash, A. and Kumar, A. (2012). Mitoprotective effect of *Centelle asiatica* against aluminium induced neurotoxicity in rats: possible relevance to its anti-oxidant and anti-apoptosis mechanism. *Neurology Sciences*.

### R

Raafat, A., Assi, A., and Kostandy, B. (2011). Memantine prevents aluminium induced cognitive deficit in rats. *Behaviors Brain Research*, **225**: 31-38.

Ray, B., Bisht, S., Maitra, A., and Lahiri, D.K. (2011). Neuroprotective and neurorescue effects of a novel polymeric nanoparticle formulation of curcumin (NanoCurc) in the neuronal cell culture and animal model: implications for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimers's Disease*, **23**: 61-77.

Rebai, O., and Djebli, N.D. (2008). Chronic Exposure to Aluminium Chloride in Mice: Exploratory Behaviour and Spacial Learnig. *Biology Research*, **2** (1-2): 26-33.

Richter, G. (1993). Les composés phénoliques, métabolisme des végétaux, physiologie et biochimie. Edition Dunod , 331-339.

Reinard, C., Hebert , S.S., and De Stroper, B. (2005). The amyloid-b precursor protein: Integrating structure with biological function, *EMBO Journal*.

### S

Sarazin, M., Horne, N., and Dubois, B. (2002). Natural history of Alzheimer disease's and other dementing illnesses. In: Gauthier, S., Cumming, J.L. Editors. *Alzheimer's disease and related disorders*. London: Martin Dunitz. 183-198.

Sarazin, M. (2006). Maladie d'Alzheimer. Ed. Elsevier SAS, ( Paris). P. 540.

Scarpini, E., Schelteurs, P., and Feldman, H. (2003). Treatment of Alzheimer's disease : current status and perspectives. *Lancet Neurology*, **2** : 539-547.

Seddik, L. (2014). *Evaluation de l'effet protecteur de l'extrait de feuilles d'olive (Olea europea) chez les rats intoxiqués à l'acétate de plomb au niveau cérébral et du cartilage osseux. Approches neurocomportementales, biochimiques et immunohistochimique*. Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat en Biochimie appliquée. Université d'Oran. P. 131.

Shati, A., El said, F., and Hafez, E. (2011). Biochemical and molecular aspect of aluminium chloride induced neurotoxicity in mice and the protective role of *Crocus sativus L*. Extraction and honey syrup. *Neuroscience*, **175**: 66-74.

Singh, S., Singh, R., Kushwa, A.S., and Gupta, G. (2014). Neuroprotective role of antioxidant and pyranocarboxylic acid derivative against AlCl<sub>3</sub> induced Alzheimer's disease in rats. *Journal of Coastal Life Medecine*, **2** (7): 571-578.

Smith, D., Cappai, R., and Baruham, K. (2007). The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid  $\beta$  peptide. *Biochemistry and Biophysical Actuality*, **1768**: 1976-1990.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### T

Takahashi, R.H., Miher, T.A., Li, F., Nam, E.F., Edgar, M.A., Yamaguchi, H., Beal, M.E., Greengard, P., and Gouras, G.K. (2002). Interneuronal Alzheimer abeta 42 accumulates in multivascular bodies and is associated with synaptic pathology. *American Journal Pathology*, **161**(5): 1869-1879.

Thompson, M., Williams, C.R., and Elliot, G.E. (1976). Stability of flavonoid complexes of copper(II) and flavonoid antioxidant activity. *Annual Chimical Actuality*, **85**: 375-381.

### U

Urquiaga, I., and Leighton, F.(2000). Plant Polyphenol Antioxidants and Oxidative Stress. *Biology Research*, **33** (2): 0716-9760.

### W

Wichtl, M., and Anton, R. (2003). Plantes thérapeutiques. In Lavoisier. TEC and DOC. Paris. 687p.

Williams, R.J., and Spencer, J.P.E. (2012). Flavonoids, cognition, and dementia: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer's disease. *Free Radical Biology Medecine*, **52**: 35-45.

### Y

Yuan, C., Lee, Y., and Wang, H. (2012). Aluminium overload increases oxidative stress in four functional brain areas of neo-natal rats. *Journal of Biomedical Science*, **19**: 51.

### Z

Zatta, P., Ibn-Lkhatat-Idrissi, M., Zambenedetti, P., Kilyen, M., and Kiss, T.(2002). In vivo and in vitro effects of aluminum on the activity of mouse brain acetylcholinesterase. *Brain Research Bulletin*, **59** (1): 41-45.

Zhang, L., Cao, H., Wen, J., and Xu, M. (2009). Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate enhances the inhibitory effect of huperzine A on acetylcholinesterase by increasing the affinity with serum albumin. *Nutrition Neuroscience*, **12**: 142-148.

Zohary, D. (1952). A monographical study of the genus Pistacia Palestine. *Journal of Botanique (Jerusalem)*, **5**:187-228.

<http://www.ghi.com/yourhealth/encyclopedia/articles/Alzheimer's%20Disease/Alzheimer.jpg>.  
[www.alzheimermontpellier.org](http://www.alzheimermontpellier.org).

<http://www.alzheimermontpellier.org>.

## Résumé

Pendant longtemps l'Aluminium (Al) a été impliqué dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (MA). Dans cette étude nous avons visé à évaluer l'effet des extraits des feuilles de *Pistacia lentiscus* et des extraits des feuilles et d'écorce de *Fraxinus angustifolia* sur la neurotoxicité induite par l'Al afin de fournir une approche sur la conception de nouvelles stratégies thérapeutiques.

L'Al à une dose de 100 mg/kg et les extraits des deux plantes ont été administré par voie orale à des souris albinos pendant une période de 60 jours. L'Al a causé des états de stress et d'anxiété chez les souris pendant le déroulement des tests de curiosité, d'activité locomotrice, de labyrinthe en crois surélevée et du double compartiment, ainsi que des troubles de la mémoire d'apprentissage pour le test de la piscine de Morris. L'administration des extraits de *Pistacia lentiscus* et de *Fraxinus angustifolia* a significativement ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  et  $p < 0.001$ ) réduit les troubles cognitifs et de la mémoire induits par l'Al. Ces résultats peuvent être dus à la présence de composés phénoliques, connus pour leurs propriétés neuro-protectrices.

**Mots-clés :** *Pistacia lentiscus*, *Fraxinus angustifolia*, Aluminium, maladie d'Alzheimer, polyphénols, neuroprotection.

## Abstract

For a long time Aluminium (Al) has been implicated in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). In this study we aimed to evaluate the effect of extracts of the leaves of *Pistacia lentiscus* and extracts from the leaves and bark of *Fraxinus angustifolia* neurotoxicity induced by Al to provide an approach to the design of new therapeutic strategies.

Al at a dose of 100 mg / kg and the extracts of both plants were administered orally to albino mice for a period of 60 days. Al caused the states of stress and anxiety in mice during the course of curiosity test, locomotor activity, elevated maze think and double compartment, as well as memory problems for learning the test of the Morris water maze. The administration of extracts of *Pistacia lentiscus* and *Fraxinus angustifolia* significantly ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  and  $p < 0.001$ ) reduced cognitive disorders and memory induced by Al. Those results can be due to the presence of phenolic compounds, known for their neuro-protective properties.

**Keywords:** *Pistacia lentiscus*, *Fraxinus angustifolia*, Aluminum, Alzheimer's disease, polyphenols, neuroprotection

## ملخص

اعتبر الألومنيوم لمدة طويلة كعامل متسبب في مرض الزهايمر. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم تأثير مستخلصات أوراق البطم العدسي و مستخلصات أوراق و لحاء الدردار على التلف العصبي الناجم عن الألومنيوم لتوفير استراتيجيات علاجية جديدة.

تقديم جرعة 100 ملغ/كغ من الألومنيوم تليها مستخلصات النباتين و ذلك عن طريق الفم لفئران بيضاء لمدة 60 يوما. تسبب الألومنيوم بحالة من التوتر و القلق لدى الفئران خلال اختبار الفضول , النشاط الحركي, المتاهة مزدوجة الفروع, مقصورة مزدوجة حوض موريس. مستخلصات البطم و الدردار قامت بتخفيض الإضطرابات المعرفية و الذاكرة الناجمة عن تأثير الألومنيوم. قد يكون مصدر هذه النتائج راجع إلى وجود مركبات فينولية المعروفة بخصائصها الوقائية في حماية الخلايا العصبية.

**كلمات البحث :** البطم العدسي, الدردار, الألومنيوم, مرض الزهايمر, بوليفينول, الحماية العصبية