

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE JIJEL



FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

Mémoire

DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETUDES
SUPERIEURES EN BIOLOGIE

OPTION : *BIOCHIMIE*

Thème

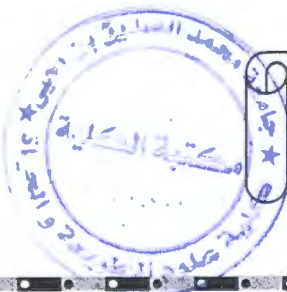
**La relation entre les antidépresseurs
et la maladie de parkinson**

Membres du Jury :

- ◆ ENCADREUR : Mr HANDIS .M
- ◆ EXAMINATEUR : M^{elle} KEBSA .W

Présenté par :

- ◆ ROUABEH BADREDDINE
- ◆ SIARIA BILAL



Promotion : Juin 2007

RMERCIEMENT

Nous remercions Dieu qui nous a donné le courage et la volonté d'avoir réussite dans nos études.

Avec nos profonds de respect de reconnaissance, nous tenons à présenter nos remerciements à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Mr. *Handis Mouhamed Sadek* qui nous a encadré et soutenu par ses conseils, sa compréhension, sa gentillesse, ses encouragement et connaissances.

Nous remercions le membre du jury d'avoir accepter d'examiner et juger le contenu de notre mémoire, ainsi que tous les enseignants de biologie de l'université de Jijel qui nous ont transmis leur savoir durant les quatre années d'études et surtout **M^{elle} *L.Bouhafs*** et ***W.Kebsa*** qui nous ont aidé pour faire ce travail.

Nous tenons également à remercier notre famille pour nous avoir prodigué de précieux encouragements.

Sommaire

Introduction	1
---------------------------	---

Chapitre 1 : La dépression

1- Définition	2
2- Types de dépression	2
2-1- Mélancolique.....	2
2-2- Stuporeuse.....	2
2-3- Anxieuse.....	2
2-4- Confuse.....	3
3- Causes de dépression	3
3-1- Biologiques.....	3
3-2- Psychologiques.....	3
3-3- Génétiques.....	3
3-4- Sociaux.....	4
4- Symptômes	4
4-1- Signes psychiques.....	4
4-2- Signes physiques.....	4
4- 3- Le comportement.....	5
5- Physiopathologie	5
6- Traitement de la maladie	7
6-1- Psychologique.....	7
6-2- Pharmacologique.....	7
6-3- Traitement aux électrochocs.....	9

Chapitre 2 : Les antidépresseurs

1- Définition	10
2- Découverte	10
3- Classification	10
3-1- Antidépresseurs tricycliques.....	10
3-2- Antidépresseurs hétérocycliques.....	11
3-3- Les agents à action sélective sérotoninergique.....	11

3-4- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase.....	11
4- Exemples de quelques médicaments antidépresseurs et leurs structures chimiques.....	12
5- Mécanisme d'action des antidépresseurs.....	13
6- Effets indésirables.....	14

Chapitre 3 : La maladie de parkinson

1- Définition.....	15
2- Etiologie.....	15
3- Symptômes	17
3-1- Le tremblement.....	17
3-2- La rigidité.....	17
3-3- L'akinésie.....	17
4- Les systèmes dopaminergiques.....	18
4-1- Localisation.....	18
4-1-1- Dans le système nerveux central.....	18
4-1-2- Dans le système nerveux périphérique.....	18
4-2- La dopamine.....	19
4-2-1- Structure.....	19
4-2-2- Récepteurs dopaminergiques.....	19
4-2-3- Métabolisme de la dopamine.....	20
4-2-3-1- Origine et biosynthèse.....	20
4-2-3-2- Stockage et libération.....	21
4-2-3-3- Devenir.....	21
4-3- Rôle de système dopaminergique.....	22
5- Physiopathologie et système nigro-strié.....	23
6- Traitement.....	25
6-1- Médicaments mineurs.....	25
6-2- Médicaments majeurs.....	25
6-2-1- La l-dopa.	25
6-2-2- Les agonistes dopaminergiques.....	26

6-2-3- Traitement chirurgical.....	26
6-2-4- La thérapie génique	27
Conclusion générale.....	28
Bibliographie	

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de certains médicaments antidépresseurs.....	8
Figure 2 : Noyau dibenzocyclohéptènes (Triptylines).....	10
Figure 3 : Structures chimiques de certains antidépresseurs.....	12
Figure 4 : Etiopathologie de la mort neuronale.....	16
Figure 5 : Noyaux gris centraux et voies dopaminergiques.....	19
Figure 6 : Structure chimique de la dopamine.....	19
Figure 7 : Métabolisme de la dopamine.....	22
Figure 8 : Organisation fonctionnelle des noyaux gris : Sujet normal.....	24
Figure 9 : Organisation fonctionnelle des noyaux gris : sujet parkinsonien.....	24
Figure 10 : Stimulateur cérébrale à profonde	27

Liste des tableaux

Tableau 1 : Génétique de la maladie de parkinson.....	16
Tableau 2 : Récepteurs dopaminergiques	20

Liste des abréviations

IMAO : Inhibiteur de monoamine oxydase

IRS : Inhibiteur de la récapture de la sérotonine

MAO-A: Monoamine oxydase A

MAO-B: Monoamine oxydase B

MAO: Monoamine oxydase

SNC : Système nerveux central

5H-T : 5hydroxy tryptamine

MPI : Maladie de parkinson idiopathique

AD : Autosomique dominant

AR : Autosomique récessif

MP : Malade parkinsonien

LNPC : Partie compacte de la substance noire

L-dopa : Levo-dihydroxy-phényl-alanine

DDC : Dopa décarboxylase

COMT : Catéchol-O-méthyl-transférase

HVA : Acide homovanillique

IDDC : Inhibiteur de la dopa décarboxylase

TH: Tyrosine hydroxylase

GABA : Acide gamma-amino-butyrique

GPI : Pallidum interne

GPe : Pallidum externe

NST : Noyau sous thalamique

SCP : Stimulation cérébrale profonde

Introduction

La maladie de parkinson est une maladie idiopathique qui a un impact ou une influence sévère aussi bien sur les hommes que sur les femmes, et surtout les vieilles hommes après l'âge de 60 ans. Prés de 200 ans après sa description princépes, reste d'étiologie inconnue, et ça crée une difficulté de trouver une solution pour cette pathologie. Cette maladie neurologique peut développer des complications d'ordre psychiatrique comme la dépression qui en réalité nous concerne tous, et pas seulement le malade parkinsonien. Néanmoins, lorsque la dépression se rajoute à la maladie de parkinson, la situation devient très compliquée (1).

Notre but est d'arriver à une relation entre les antidépresseurs et la maladie de parkinson, ce qui implique la connaissance de la physiopathologie de ce syndrome et le mécanisme d'action des antidépresseurs.

Pour trouver la solution à cette pathologie, on doit étudier la maladie à partir de connaître les causes qui en provoquent et les signes ou les symptômes que développe le patient, ce qui nous permet de diagnostiquer la maladie. Le diagnostique de cet affection est toujours clinique. Aucun examen complémentaire simple (biologique, radiologique,...) ne peut actuellement l'affirmer et il faut donc bien connaître ses différents signes (2).

Chapitre 1

La dépression

1- Définition

La dépression est définie en psychiatrie comme un trouble de l'humeur, c'est une perturbation de la vie psychique, affectant essentiellement l'humeur, ou thymie (familièrement « le morale »), dans le sens de la douleur et de la tristesse (1.3).

La dépression est une maladie récidivante avec un risque non négligeable de décès et de chronicité (4).

2- Types de dépression

Les types de la dépression les plus fréquents sont les suivants :

2-1- Dépression mélancolique

On parle de dépression mélancolique devant toute dépression caractérisée par :

- La forme la plus intense et la plus grave des états dépressifs.
- L'anesthésie affective qui peut alterner avec des moments d'instabilité affective, d'hypersensibilisation émotionnelle douloureuse.
- L'importance du risque de suicide (idées suicidaires avec risque de passage à l'acte).
- L'importance du ralentissement psychomoteur ou de l'agitation anxieuse.
- Un réveil matinal précoce où culmine souvent la douleur morale (5).

2-2- Dépression stuporeuse

La stupeur réalise une inhibition totale de l'activité motrice. Le sujet est prostré, mutique et non réactif aux stimuli, son visage est de marbre, son regard est fixé, l'alimentation est impossible (6).

2-3- Dépression anxieuse

La dépression anxieuse représente la seule forme de la dépression où le ralentissement moteur disparaît au profit d'une agitation motrice extrême et stérile. Le patient gesticule, déambule sans but. La douleur morale concomitante de la certitude d'un malheur prochain à venir, aussi bien redouté qu'espéré (6).

2-4- Dépression confuse

La dépression confuse est rare sauf chez le sujet âgé, cette confusion présente la particularité de disparaître sous traitement antidépresseur (6).

3- Causes de dépression

3-1- Biologiques

Les facteurs biologiques sont très importants dans le développement d'une dépression ; certains neurotransmetteurs présents au niveau du cerveau (sérotonine et noradrénaline) vont diminuer et cette diminution va donner les symptômes qu'on rencontre dans la dépression tel que la tristesse, les idées suicidaires ..., et ce déséquilibre dans la chaîne du cerveau est du à des pensées négatives (7).

3-2- Psychologiques

La dépression se développe souvent en une réaction à un événement ou une situation génératrice de stress, cependant selon nos façons de voir les choses, nous ne présentons pas tous la même vulnérabilité face aux différents types de causes de stress (7).

Lorsqu' une personne est dépressive, elle a tendance à voir la réalité de façon plus négative. En retour, cette interprétation plus négative amplifie les émotions dépressives. D'autre part, les interprétations négatives de la réalité et les émotions dépressives influencent les comportement (amenant par exemple de la passivité) qui, en retour, ont un impact sur les pensées et les émotions (7).

3-3- Génétiques

Plusieurs idées, renforcent l'hypothèse du rôle d'un fait génétique dans la création du déséquilibre chimique dans le cerveau.

- Les proches parents d'une personne en dépression seront plus susceptibles de développer la maladie que les autres hommes et femmes de la population en générale.

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم " باعدوا تصحوا "

- De plus, des études auprès de jumeaux identiques et non identiques ont permis de conclure que les jumeaux aux gènes identiques risquent davantage de développer une dépression une fois que l'un des deux est atteint.
- « les gènes qui sont coupables de la dépression ne déclencheraient pas nécessairement la maladie. Ils transmettraient seulement une susceptibilité à la maladie. Cette dernière n'apparaîtrait qu'à la suite d'un stress important comme la perte d'un être cher ». Suggère D' Nicholas Borden, directeur de l'unité de neurosciences (8).

3-4- Sociaux

Un environnement pénible (rythme de vie effréné, soucis professionnels et/ou familiaux, chômage, divorce, isolement, déracinement, déménagement) perturbe l'état de santé plus ou moins gravement, plus ou moins longtemps (7).

4- Symptômes

Selon la DSM-IV américain (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition), les symptômes de la dépression sont répartis en trois types :

4-1- Signes psychiques

- Humeur triste (dépressive); le malade est sans joie et opprimé, parfois il est incapable de percevoir tout sentiment.
- Anhédonie : diminution du plaisir ou de l'intérêt pour toutes activités.
- Trouble de la concentration ou du processus de prise de décision.
- Il y a risque d'idées noires fatalistes et pessimistes, et d'idées suicidaires.
- Une hypersensibilité émotionnelle apparaît. De plus, la personne perd confiance en elle, la personne se sent « bonne à rien » (1.6).

4-2- Signes physiques

- Modification involontaire du poids.
- Trouble de sommeil : diminution (insomnie) ou augmentation (hypersomnie) du temps de sommeil, difficile de s'endormir, cauchemars, réveils dans la nuit, même si la personne a tendance à rester au lit.
- Asthénie : sensation de fatigue ou de diminution d'énergie.
- Perte du désir sexuel.
- Ralentissement psychomoteur : réfraction des mouvements, visage figé, fatigabilité (1.6).

4-3- Le comportement

- Trouble du comportement : agitation ou ralentissement (bradypsychie) rapportée par l'entourage.
- La personne a des réactions émotionnelles disproportionnées. Par exemple : elle ne supporte plus les images du journal télévisé, la vision de toute forme de souffrance, elle pleure sans raison.
- Elle s'irrite contre elle-même et contre les autres, ne supporte plus le bruit.
- La personne parle moins, trouve moins facilement ses mots, ne sait pas quoi dire.
- Le comportement peut changer de façon importante et grave : alcoolisation, violence tendance à se faire du mal par tout moyen (ruptures avec des proches, prises de risques, gestes suicidaires) (1.7).

5- Physiopathologie de la maladie

Trois théories existent pour expliquer la physiopathologie de la maladie :

- **La théorie monoaminergique** : cette théorie dérive de l'observation que l'administration de la réserpine, une drogue utilisée contre l'hypertension et qui agit en réduisant les niveaux d'amines biogènes dans l'espace synaptique, induisait chez les patients une symptomatologie dépressive.
Les chercheurs ont donc conclu que ce désordre soit dû en particulier à une déficience en sérotonine (5HT) et/ou en noradrénaline (NA) car la déplétion de la sérotonine chez les patients déprimés traités, entraîne une rechute des symptômes.
Cependant, cette théorie ne peut expliquer à elle seule la physiopathologie de la dépression puisque l'efficacité des antidépresseurs est observé en clinique après quelques semaines de traitement, dont ils provoquent une augmentation à court terme des niveaux synaptiques des monoamines (9).
- **La théorie des récepteurs des monoamines** : elle est basée sur les récepteurs des neurotransmetteurs dont la dépression serait due à un fonctionnement anormal des récepteurs des monoamines. Il a été suggéré que la dépression soit la conséquence d'une augmentation pathologique de l'activité des récepteurs 5HT_{2c} associé à l'anxiété, mais ainsi que l'augmentation de leur activité diminuerait en retour la fonctionnalité des récepteurs 5HT₁.
Cette perturbation des récepteurs causée par le manque de neurotransmetteurs entraîne une mauvaise propagation du signal de transduction.

Cependant le rôle des différents sous types de récepteurs 5HT dans la physiopathologie de la dépression que dans les effets des antidépresseurs reste encore à découvrir. Parmi les 14 sous types de récepteurs 5HT, 5HT_{1b} joue un rôle crucial dans la régulation de la neurotransmission 5HT. a mis en évidence le rôle essentiel de la protéine P11 dans la modulation de l'activité fonctionnelle du récepteurs 5HT_{1b}. P11 interagit avec le récepteur 5HT_{1b} (mais pas avec d'autre sous types de récepteurs 5HT) et augmente la raison passage à l'acte suicidaire (9).

- L'hypothèse monaminergique de l'expression génique : celle-ci met en cause la transduction du signal. Le système des seconds messagers et les facteurs de transcription qui contrôlent l'expression des gènes pourraient être la cause de la déficience en monoamines dans la dépression. Cette dernière hypothèse est la plus vraisemblable car elle apporte une explication sur la longue durée d'administration des antidépresseurs nécessaires pour observer des effets cliniques.

De récentes études d'imageries cérébrales effectuées auprès de patients atteints de dépression majeure ont permis l'identification d'altérations neurophysiologiques au niveau de plusieurs aires cérébrales. Et plusieurs anomalies dans le métabolisme du glucose et dans la circulation sanguine de régions telles que le cortex frontal, l'amygdale, le thalamus et le striatum. De plus, des études ont montré une réduction du volume de la matière grise au niveau du cortex préfrontal orbital et médian, du striatum, de l'hippocampe et un élargissement du troisième ventricule chez des patients dépressifs comparativement à des sujets sains. En outre, des études effectuées sur des tissus post-mortem ont permis d'identifier une atrophie cellulaire et/ou une perte neuronale dans plusieurs régions cérébrales : réduction du volume du cortex, réduction de la densité des cellules gliales et /ou de la dimension des neurones dans le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe (9).

6- Traitement de la maladie

Il existe plusieurs types de traitement :

6-1- Traitement psychologique

Il s'agit le plus souvent d'une psychothérapie de soutien, qui est un traitement nécessaire dans la première phase de la maladie basé sur l'écoute et le dialogue, destinée à aider la personne à vivre en cohérence avec elle-même (1.10).

6-2- Traitement pharmacologique (pharmacothérapie)

La pharmacothérapie s'appuie sur plusieurs classes médicamenteuses :

- *L'iproniazide (MARSILID®)* : qui inhibe l'action biologique d'une enzyme ; la monoamine-oxydase d'où son sigle (IMAO) (10).
- *Tricycliques, Imipramine (TOFRANNIL®), Désipramine (PERTOFRAN®)...*
- **Inhibiteurs de la récapture de la sérotonine et la noradrénaline :**
 - De la sérotonine : *Fluoxétine (Prozac®), Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)*.
 - De la noradrénaline : *Désipramine (PERTOFRAN®), Viloxazine (VIVALAN®)*. (figure : 1) (11).

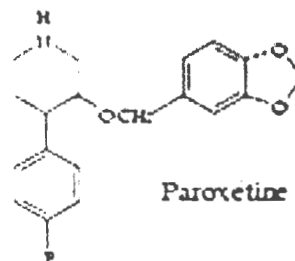
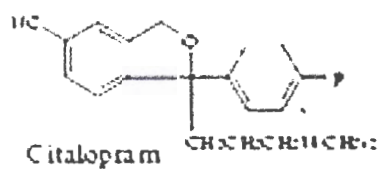
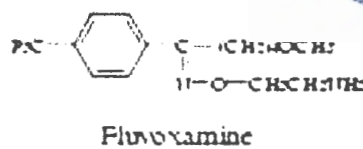
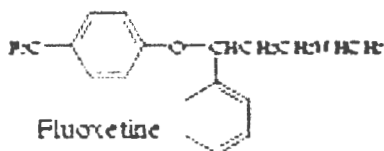
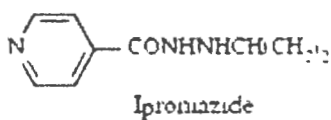
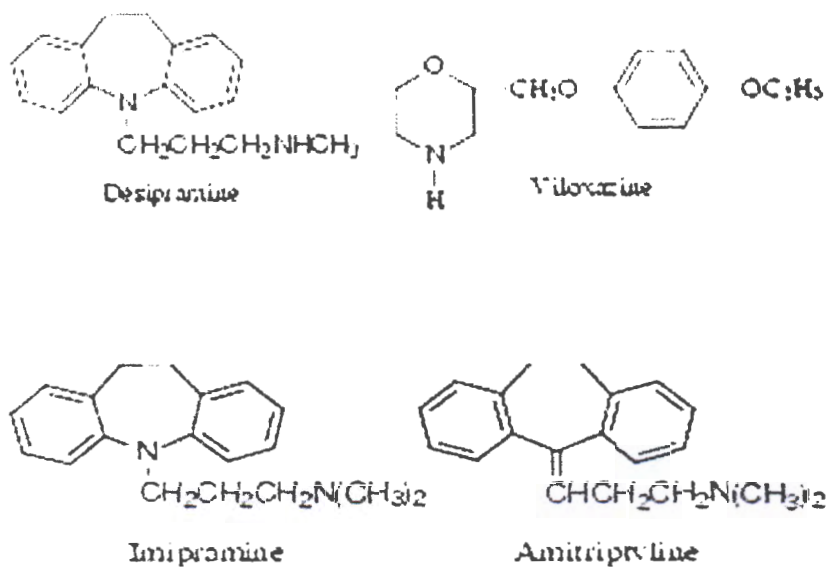


Figure 1 : Structure chimique de certains médicaments antidépresseurs (11.12).

6-3-Traitement aux électrochocs

Bien que les mécanismes qui la rendent efficace sont encore inconnus, cette thérapie s'est avérée très utile et efficace auprès des patients dépressifs sévères, auprès de patients avec tendances suicidaires ou auprès de patients qui ne répondent pas aux autres thérapies. La thérapie aux électrochocs est une procédure qui consiste en l'application brève d'un courant électrique (25-30 sec) à travers des électrodes. Avant le traitement, le patient reçoit une anesthésie générale et un relaxant musculaire (afin d'éviter les convulsions). L'état des patients est constamment surveillé durant la durée du traitement. Après le traitement, le patient se réveille avec aucun souvenir du traitement. Le seul effet secondaire de cette thérapie est un sentiment de confusion et une réduction de la mémoire qui durent normalement quelques heures **(13)**.

Chapitre 2

Les Antidépresseurs

1- Définition des antidépresseurs

Ce sont des médicaments appartiennent à une catégorie d'une importance considérable en psychiatrie, ayant des propriétés psychotropes très puissantes et dont la découverte et l'emploi sont relativement récents. Leur entrée dans l'arsenal de la chimiothérapie a transformé le pronostic de certaines affections psychiatriques (3).

2- Découverte des antidépresseurs

les premiers antidépresseurs sont le fruit de découverte fortuites, simultanément sont apparus à la fin des années 1950, l'*iproniazide* (MARSILID®), chef de fil des IMAO de première génération et l'*imipramine* (TOFRANIL®), chef de fil des tricyclique, puis, les tricycliques de seconde génération, molécule original (comme la *miansérine* ou la *viloxasine*), famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Actuellement apparaît une nouvelle classe de produits inhibiteurs de la capture de la sérotonine et de la noradrénaline (14).

3- Classification des antidépresseurs

Actuellement, il existe 5 grandes catégories de médicaments antidépresseurs : les composés standards tricycliques, les composés hétérocycliques, les agents à action sélective sérotoninergique, les bloqueurs de la recapture sélective de la dopamine et les IMAO (14).

3-1- Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques sont caractérisés par la présence d'un noyau médian à 7 sommets dérivés à noyau dibenzocyclohéptènes, (=tritylines). Di benzodiazépine, dibenzooxépine ... etc (15).

Ce sont des inhibiteurs de la recapture synaptique de la noradrénaline et /ou de la sérotonine (16).

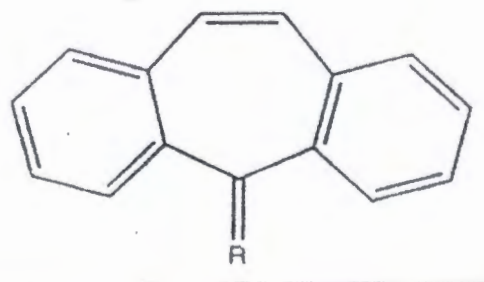


Figure 2: Noyau dibenzocyclohéptènes (Triptylines).

3-2- Antidépresseurs hétérocycliques

Les trois antidépresseurs cycliques, amoxapine, moprotiline et trazodone sont des composés tricyclique avec des modifications structurales minimales (14).

3-3- Les agents à action sélective sérotoninergique (inhibitions sélectifs de la récapture de la sérotonine)

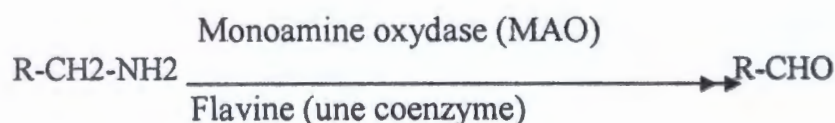
Ces substances (par exemple : la *fluoxétine*) comporte également un azote protonable ; elles ne possèdent pas un système cyclique important mais quelques cycles aromatiques simples et distincts ; elles présentent aussi un caractère amphiphile. Leur affinité pour les récepteurs est nettement plus faible (pas de blocage des récepteurs de l'acétylcholine ou de la noradrénaline) (17).

3-4- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase A (thyméritique)

Ils touchent la monoamine-oxydase, enzyme essentiellement localisée dans les mitochondries qui maintient la concentration de la noradrénaline dans l'axoplasme à une valeur faible. L'inhibition de l'enzyme augmente la concentration de la noradrénaline (18).

- **La monoamine-oxydase (MAO)** : est l'une des enzymes qui interviennent dans le métabolisme d'importants neurotransmetteurs tels que la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine et existe sous deux formes iso enzymatiques (MAO-A et MAO-B). Ces iso enzymes diffèrent en ce qui concerne la spécificité de leurs substrats, leur distribution tissulaire ainsi que leur structure primaire mais réalisent la même réaction selon la réaction ci dessous :

La MAO A est sélective pour la noradrénaline et la sérotonine, tan disque la MAO-B l'est pour la dopamine (18).



4- Exemples de quelques médicaments antidépresseurs et leurs structures chimiques

Les antidépresseurs couramment utilisés sont les suivants :

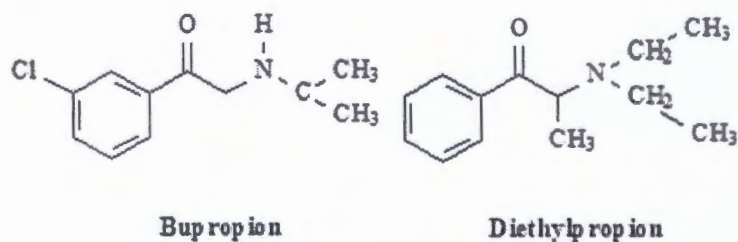
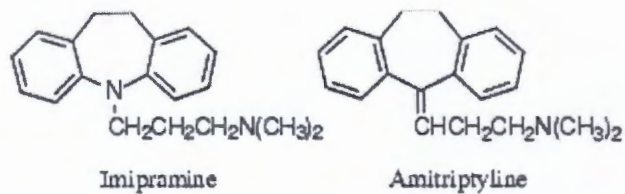
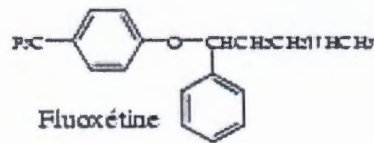


Figure 3: structures chimiques de certains antidépresseurs (6).

5- Mécanisme d'action des antidépresseurs

Les antidépresseurs agissent initialement au niveau du S.N.C soit en inhibant la recapture des neurotransmetteurs comme la noradrénaline par le blocage de transporteur membranaire augmentant ainsi leur concentration au niveau de l'espace intersynaptique, soit en inhibant des enzymes comme la MAOa (monoamine-oxydase de type a qui métabolise surtout la sérotonine et la noradrénaline) et la MAOb (métabolisant surtout la dopamine), soit en antagonisant les récepteurs présynaptiques 2α adrénergique (empêchant ainsi le recontrôle négatif).

Ces différents mécanismes d'action aboutissent finalement à une augmentation des neurotransmetteurs au niveau intersynaptique.

Nous savons aussi que les antidépresseurs modifient la densité et la fonction de plusieurs système de neurorécepteurs après administration chronique, par exemple, les antidépresseurs tricycliques et les sérotoninergiques provoquent une diminution de la densité des récepteurs β -adrénergiques et des récepteurs 5-HT₂ dans le cortex frontal des rats après une administration chronique.

Le traitement par électrochoc induit lui-aussi une diminution des récepteurs β -adrénergique, mais par contre , il augmente la densité des récepteurs 5-HT₂ . Ce dernier point confirme que ces changements sont probablement causés par des altérations ou activations de diverses protéines ou par l'expression de certains gènes. L'attention des chercheurs dans la compréhension des mécanismes moléculaires qui sont à la base de la dépression et dans l'étude des mécanismes d'action des antidépresseurs s'est donc déplacée des récepteurs pour la 5-HT et la noradrénaline vers les cibles intracellulaires telles que les seconds messagers et les facteurs de transcription. Les protéines affectées par l'action des antidépresseurs demeurent encore incertaines. Par contre, des données et des hypothèses impliquant certaines cibles intracellulaires ont été dernièrement proposées, plus particulièrement, le système de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), le facteur de transcription cAMP Response Element Binding Protein (CREB) (19,20).

6- Effets indésirables

- Troubles du sommeil.
- Sécheresse de la bouche, constipation
- Tremblement.
- Epilepsie à fortes doses.
- Sueurs nocturne, troubles sexuels.
- Rigidité musculaire (21).

Chapitre 3

La Maladie de Parkinson

1- Définition

Le syndrome parkinsonien est défini par l'association d'une hypertonie plastique, d'une akinésie et d'un tremblement de repos, l'un de ces trois éléments pouvant être au premier plan. Ces syndromes ont en commun le rôle central de la défaillance du système dopaminergique nigro-strié (22.23).

La maladie toucherait plus d'hommes que de femmes (3 pour 2). L'âge moyen du diagnostic est de 55 ans. Plus de 70% des malades ont entre 60 et 80 ans (1).

2- Etiologie

La cause initiale de la maladie de parkinson idiopathique (MPI) reste inconnue.

Mais il y a des causes qui peuvent en provoquer :

- Le vieillissement qui est responsable de la diminution progressive du nombre des neurones du locus niger jusqu'à la mort en particulier les neurones dopaminergiques de la pars compacta de la substance noire par le phénomène de l'apoptose (Figure 4) (22.24).
- Les taux de dopamine sont réduits et il y a une dégénérescence des voies dopaminergiques (23).
- L'exposition professionnelle au plomb, au cuivre, à l'acier et surtout au manganèse pendant plus de 20 ans augmente nettement le risque de voir se développer un syndrome parkinsonien (2).
- Il existe aussi une susceptibilité génétique particulière. Dans 10 % des cas de MPI on retrouve la notion d'un antécédent familial (2).
- Plusieurs gènes peuvent être en cause dans les formes héréditaires de la maladie de parkinson et qui sont représentés dans le tableau suivant (2) :

Tableau 1 : Génétique de la maladie de parkinson (2).

Type	Chromosome	Gène	Transmission	Fréquence
Park 1	Ch4q21-23	α -synucléine	AD	Rare
Park 2	Ch6q25	parkine	AR et AD	Fréquente (MP juvénile)
Park 3	Ch2p13	TGF α ?	AD	Fréquente ?
Park 4	Ch4p15	ubiquitine	?	rare

AD : autosomique dominant. AR : autosomique récessif.

Noté que d'autres antidépresseurs comme les inhibiteurs de la recapture de sérotonine provoquent la rigidité incoordination motrice (2.7.16).

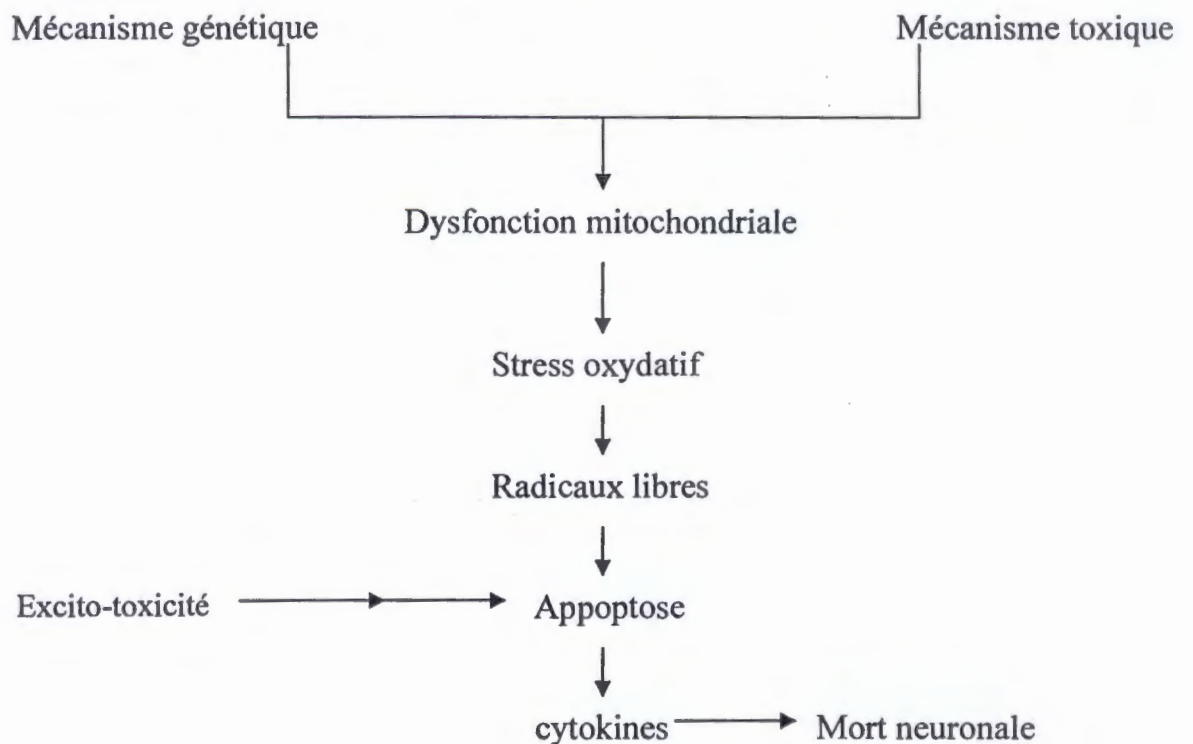


Figure 4 : Etiopathologie de la mort neuronale (2).

3- Les symptômes de la maladie

3-1 Le tremblement

Pour le grand public, le mot « maladie de parkinson » évoque irrésistiblement la notion d'un tremblement. C'est d'ailleurs le symptôme clés de la maladie, il est caractérisé par :

- De 50 à 70 % des MP débutant par un tremblement.
- Plus de 85 % des malades tremblent plus ou moins, après 4 ans d'évolution.
- Tremblement invisible, par fois de puis plusieurs mois.
- C'est un tremblement relativement lent (entre 4 et 7 Hertz), d'amplitude variable, touchant au début plutôt le membre supérieur. Il atteint ensuite l'avant-bras, puis habituellement s'étend au membre inférieur homolatérale.
- Il reste presque toujours asymétrique.
- IL disparaît pendant le sommeil et lors du mouvement volontaire.
- Il atteint parfois la mâchoire inférieure, les lèvres, la langue rarement.
- Il ne touche jamais la tête, ni le tronc (2.25).

3-2- La rigidité

Elle se définit comme une forme particulière d'hypertonie musculaire, se traduisant par une résistance aux mouvements passifs. Elle est due à une activité musculaire permanente par incapacité à obtenir un relâchement complet (2. 3. 24).

Elle est caractérisée par :

- Elle s'accroît lors de l'exécution d'un mouvement volontaire par le membre controlatérale et lors du calcul mental.
- Une exagération, des réflexes de posture au niveau des muscles fléchisseurs.
- Un trouble de l'adaptation posturale : station instable sous l'effet d'une simple poussée.
- Les phénomènes dystoniques au niveau des mains et des pieds (22. 25).

3-3- L'akinésie

L'akinésie traduit le dysfonctionnement des noyaux gris centraux, elle est une difficulté à initier et à exécuter des mouvements volontaires et automatiques et à passer d'un schéma moteur à un autre et ce en l'absence de paralysie (2).

Elle est caractérisée par :

- Trouble de l'initiative motrice avec lenteur et rareté des mouvements automatiques et volontaires alors que la force musculaire est normale.
- Diminution du balancement des bras lors de la marche.
- Absence de déplacement de la tête lors de l'exploration du champ visuel.
- Il peut être associé à un besoin incessant de bouger avec incapacité à rester immobile (akathisie) (25).

4- Les systèmes dopaminergiques

Un système dopaminergique est constitué des neurones qui synthétisent et libèrent de la dopamine et des neurones qui la reçoivent sur des récepteurs spécifiques. On en retrouve dans différentes parties du système nerveux tant centrales que périphériques(2).

4-1- Localisation

4-1-1- Dans le système nerveux centrale : (figure 5)

Dans l'encéphale, les neurones dopaminergiques représentent environ 1 % des neurones totaux.

Le site principal des neurones dopaminergiques est le mésencéphale. On les trouve dans deux systèmes nucléaires : la substance noire et l'aire tegmentale ventrale.

Seule la partie compacte de la substance noire (LNPC) est constituée des neurones.

- Le système nigrostrié se projette massivement de la SNPC vers le striatum (noyau caudé et putamen) et à un degré moindre vers le pallidum et le noyau sous thalamique.
- Le système méso-cortico-limbique associe l'aire tegmentale ventrale au cortex limbique d'une part et au cortex frontal d'autre part.
- Dans l'hypothalamus et la rétine (2).

4-1-2- Dans le système nerveux périphérique

Les cellules dopaminergiques sont situées dans les ganglions sympathiques et péricervicaux. Ils existent aussi des neurones dopaminergiques et des récepteurs de type D2 dans les plexus myoentériques sur les neurones innervant les muscles lisses du tractus intestinal. La lésion de ces neurones est responsable d'un ralentissement du transit (2).

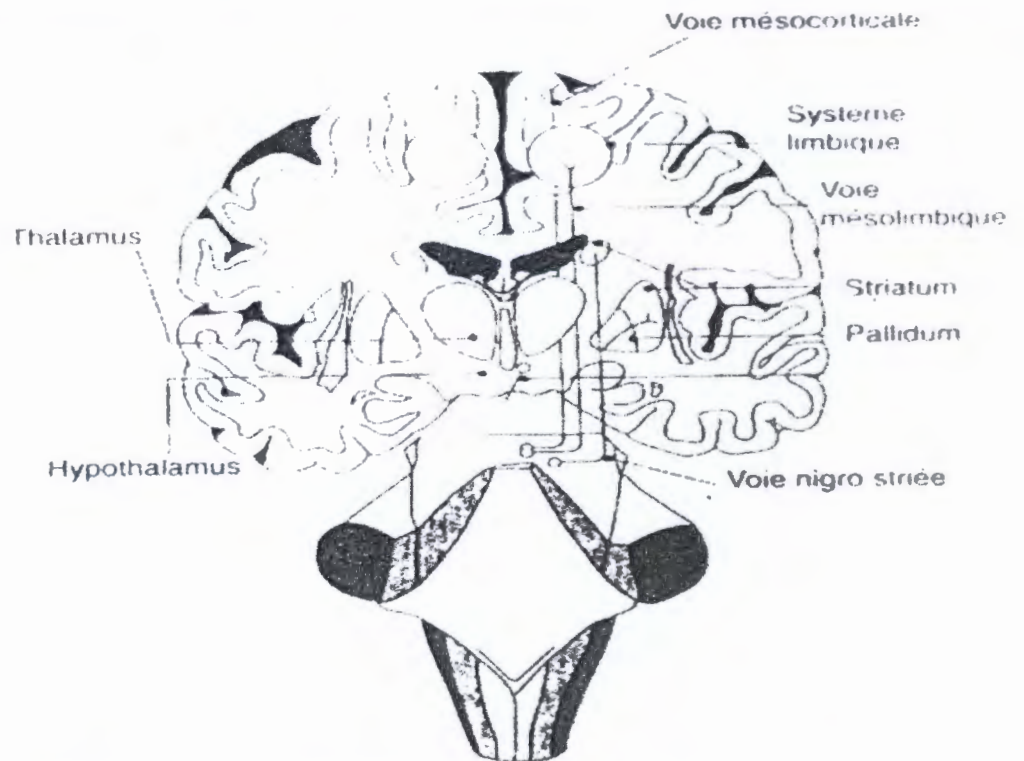


Figure 5 : Noyaux gris centraux et voies dopaminergiques (2).

4-2- La dopamine

C'est un neurotransmetteur appartient au catécholamine employé dans le traitement de la maladie de parkinson (23).

4-2-1- Structure

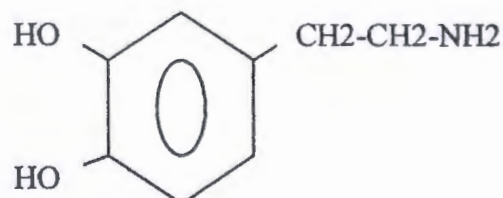


Figure 6 : Structure chimique de la dopamine (22).

4-2-2- Récepteurs dopaminergiques

Il existe 5 types de récepteurs dopaminergiques. Ils sont situés sur les dendrites, le corps cellulaire et les terminaisons des neurones. Selon le type de récepteur la dopamine peut être stimulante ou inhibitrice. Ils sont notés D1 à D5, mais ils se rassemblent en deux familles : (TABLEAU 2)

- La famille D1 comprend les récepteurs D1 proprement dits, principalement situés dans le striatum, et les récepteurs D5 dans le cortex frontal, l'hippocampe et l'hypothalamus, l'activation de ces récepteurs par la dopamine provoque une excitation du neurones post synaptiques.
- La famille D2 comprend les récepteurs D2, D3 et D4. Les récepteurs D2 sont pré et post synaptiques. Ils sont en grand nombre dans le striatum. Les récepteurs D3 sont surtout présent dans le système limbique. Les récepteurs D4 sont situés principalement dans le noyau amygdalien et le cortex frontal. L'activation des récepteurs D2 provoque une inhibition du neurone qui les supporte (2).

Tableau 2 : Récepteurs dopaminergiques (2)

Famille de récepteurs	Sou-type	siège	action
D1 D5	post synaptique	Striatum Cortex Hippocampe Hypothalamus	Activation
D2 D3 D4	Pré et post synaptique	Striatum ;LNPc Hypothalamus Cortex frontal	inhibition

4-2-3- Métabolisme de la dopamine : (figure 7)

4-2-3-1 Origine et biosynthèse

La dopamine provient d'un acide aminé d'origine alimentaire : *la tyrosine*. La tyrosine est tout d'abord hydroxylée par une enzyme (*tyrosine hydroxylase*) qui la transforme en L-DOPA (*dihydroxy-phényl-alanine*).

Dans le sang périphérique, une partie de cette L-DOPA est dégradée en dopamine par une autre enzyme ; la *dopa décarboxylase* (DDC). une autre partie est dégradée en *3-O-méthyl-dopa* par une troisième enzyme ; la *catéchol-o-méthyl-transférase* (COMT). Ainsi, seul une faible part de la L-DOPA circulante passe la barrière hématoencéphalique.

L'association à la L-DOPA exogène d'un inhibiteur de la DDC (qui lui ne franchie pas la barrière hématoencéphalique) réduit sa dégradation

Périphérique, réduit la quantité de dopamine circulante et augmente la quantité de L-DOPA dans le système nerveux central.

L'addition d'un inhibiteur de la COMT accroît également le taux de L-DOPA disponible dans le SNC.

Une fois passée dans le SNC, la L-DOPA est transformée en dopamine par la DDC intracérébrale (2).

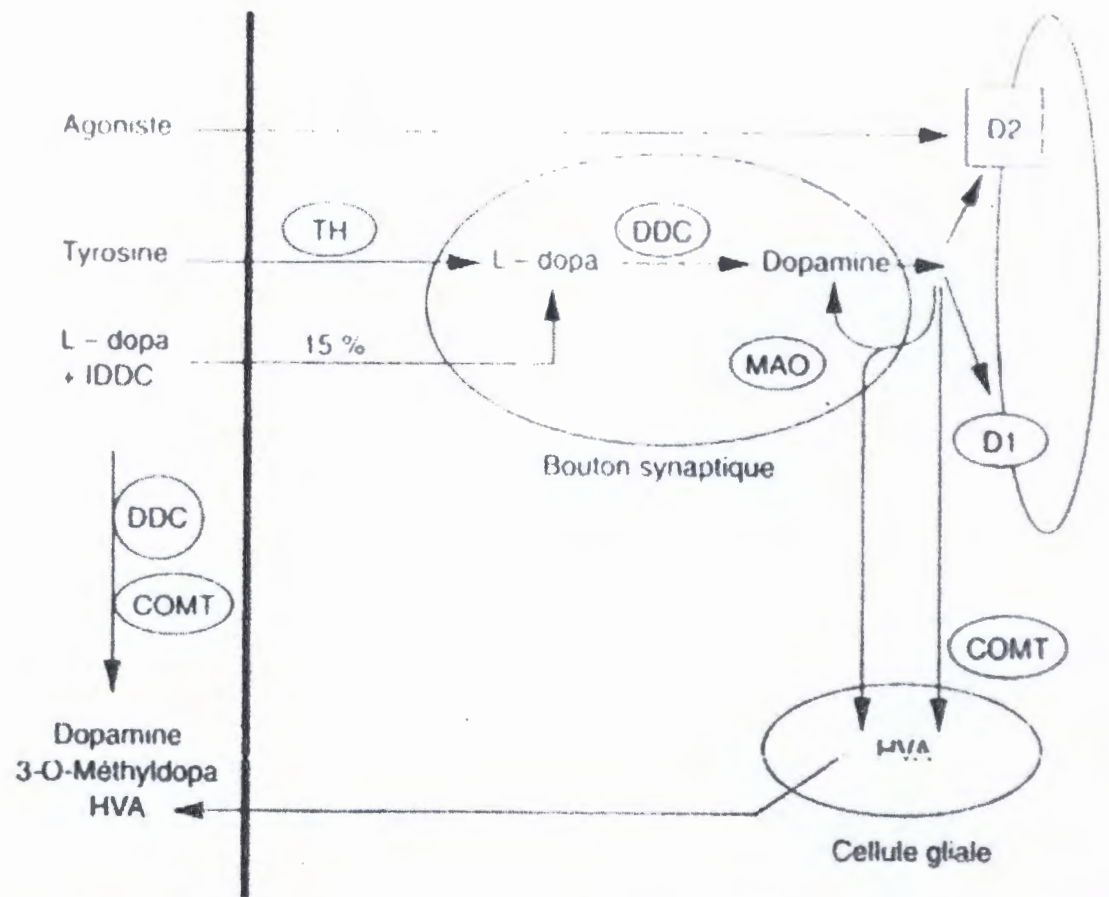
4-2-3-2 Stockage et libération

La dopamine est synthétisée dans les neurones, une fois cette synthèse réalisée, elle est stockée dans des vésicules synaptiques qui la libéreront dans la fente synaptique lors de l'arrivée d'un potentiel d'action (2).

4-2-3-3 Devenir

La dopamine ainsi libérée a plusieurs devenirs :

- Une partie se fixe sur le récepteur dopaminergique postsynaptique et permet donc la transmission de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre.
- Une petite partie se fixe sur des récepteurs dopaminergiques présynaptiques spécifiques qui sont des autorégulateurs modulant l'activité des neurones et leur capacité à synthétiser le neurotransmetteur.
- Une autre partie est dégradée en acide homovanillique (HVA) dans la fente synaptique par la COMT présente sur la membrane des neurones du striatum.
- Une dernière partie de la dopamine libérée est « recaptée » par la terminaison neuronale présynaptique qui l'a libérée. Elle est alors soit recyclée et réstockée dans les vésicules, soit dégradée par une *mono-amine-oxydase* (MAO) et éliminée, Elle aussi, sous forme d' HVA (2).



DDC : dopa décarboxylase

MAO : monoamine-oxydase

HVA : acide homovanillique

TH : tyrosine hydroxylase

COMT : catéchol-o-méthyl-transférase.

IDDC : inhibiteur de la DDC.

D1, D2 : récepteurs dopaminergiques

Figure 7: Métabolisme de la dopamine (2)

4-3- Rôle des systèmes dopaminergiques

- Ils jouent un rôle majeur dans la régulation sensori-motrice.
- Ils contrôlent la vigilance, l'humeur, l'attention, la motivation, la mémorisation.
- Dans l'hypothalamus, la stimulation des neurones dopaminergiques inhibe la libération des hormones hypophysaires et en particulier de la prolactine.
- Les neurones dopaminergiques dans la rétine joueraient un rôle dans l'analyse des contrastes.
- L'atteinte de ceux de l'appareil vestibulaire interviendrait dans les troubles de la posture (2).

5- Physiopathologie et système nigrostrié

Le système nigrostrié est le système dopaminergique encéphalique impliqué dans la motricité. Il relie entre eux la substance noire compacte, le striatum, le pallidum interne (GPi), le pallidum externe (GPe) et le noyau sous thalamique.

Il existe ainsi une boucle motrice cortico-striato-pallido-thalamo-cortical. Les neurones du cortex prémoteur activent le striatum. De là partent deux voies des projections vers le GPi :

- La voie directe qui inhibe le GPi, elle constituée de neurones expriment les récepteurs D1 et utilisant le GABA et enképhaline :

Striatum \longrightarrow $\bar{\text{GPi}}$

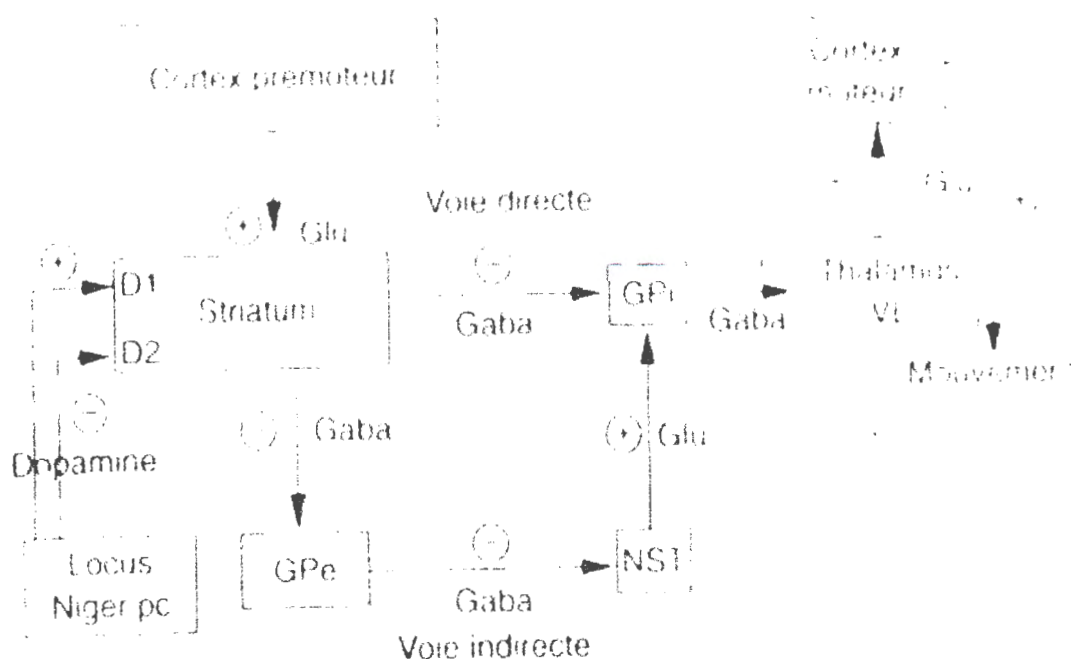
- La voie indirecte qui, via le GPe et le NST, active le GPi elle est constituée des neurones expriment les récepteurs D2 et utilisant le GABA, la substance P et la dynorphine : striatum \longrightarrow $\bar{\text{GPe}}$ \longrightarrow $\bar{\text{NST}}$ \longrightarrow $+\text{GPi}$

L'inhibition par le striatum d'une structure inhibitrice (le GPe) favorise l'action activatrice du NST sur le GPi.

- Il existe donc un phénomène de balance (inhibition par la voie directe / activation par la voie indirecte) au niveau du GPi. Or celui-ci a pour fonction d'inhiber, via le thalamus, l'exécution d'un programme moteur :

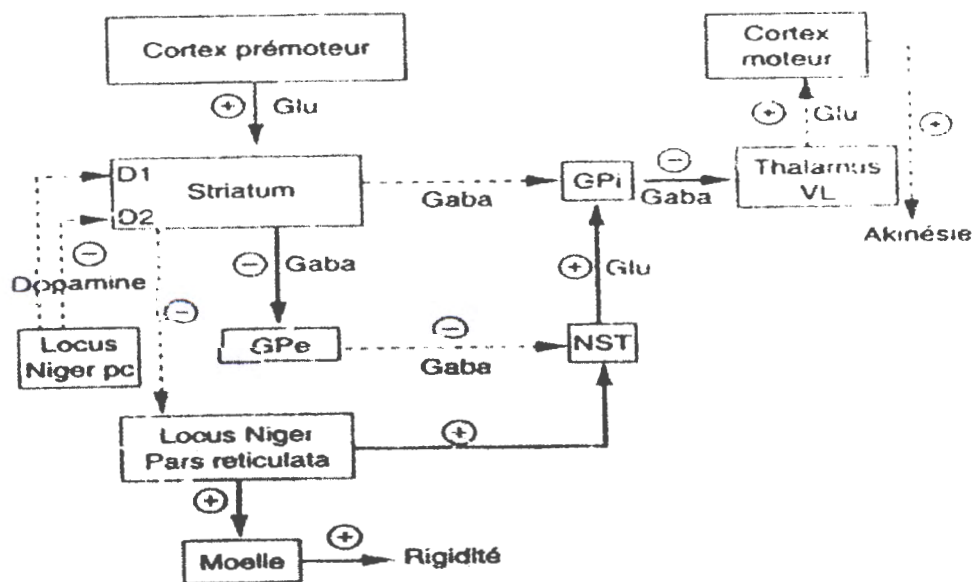
GPi \longrightarrow $+\text{Thalamus}$ \longrightarrow $\bar{\text{Cortex moteur}}$

- L'inhibition du GPi par la voie directe favorise donc le mouvement alors que son activation par la voie indirecte produit l'effet inverse.
 - Donc plus précisément la voie directe favorise le mouvement choisi et la voie indirecte inhibe les autres programmes moteurs.
 - La substance noire compacte et la dopamine interviennent dans cette boucle pour favoriser l'activité motrice programmée :
- La dopamine va activer les neurones du striatum porteur des récepteurs D1, c'est-à-dire ceux de la voie directe.
 - Mais surtout, elle inhibe ceux porteurs des récepteurs D2, ceux de la voie indirecte. L'inhibition de cette voie indirecte renforce donc l'action de la voie directe et, par la même, favorise la motricité (figure 8, 9) (2. 22).



⊕ : Action activatrice. ⊖ : Action inhibitrice. Glu : glutamate.
 GABA : acide gamma-amino-butyrrique. NST : noyau sous thalamique.
 GPe : pallidum externe. GPi : pallidum interne. Locus Niger pc : partie compacte du Locus niger.

Figure 8 : organisation fonctionnelle des noyaux gris : sujet normal (2)



→ : Circuit puissamment activé. - - - - -> : Système inhibé.
 ⊕ : action activatrice. ⊖ : action inhibé. Glu : glutamate.
 GABA : acide gamma-amino-butyrrique. NST : noyau sous thalamique.
 GPe : pallidum externe. GPi : pallidum interne. Locus Niger pc : partie compacte du locus niger.

Figure 9: organisation fonctionnelle des noyaux gris : sujet parkinsonien (2)

6- Traitement de la maladie de parkinson

Le but du traitement médical est de compenser le déficit dopaminergique au niveau du striatum en administrant soit un précurseur de la dopamine, soit un agoniste dopaminergique ou en inhibant le métabolisme de la dopamine par la MAO-B ou de COMT (2).

On peut distinguer des médicaments mineurs et des médicaments majeurs :

6-1- Médicaments mineurs

Les anticholinergiques de synthèse tel que le *trihexyphénidyle* ont été les premiers médicaments utilisés dans la maladie de parkinson. Ils pourraient agir en corrigeant un déséquilibre striatal entre synthèse dopaminergique et cholinergique. Les anticholinergiques sont à utiliser avec une grande prudence chez les sujets âgés car ils favorisent survenus des états confusionnels.

- **Le péribédil (TRIVASTAL®)** est un agoniste dopaminergique mineur parfois utilisé en début de traitement, il est parfois prescrit dans les formes à prédominance tremblante.
- **La sélégiline** est un inhibiteur de la monoamine-oxydase B qui a un effet anti-parkinsonien faible. Ce médicament peut être utilisé à la phase initiale de la maladie, en l'absence de gêne fonctionnelle (2. 22. 25).

6-2- Médicaments majeurs

Ils comprennent la L-DOPA et les agonistes dopaminergiques :

6-2-1- L-DOPA (*dihydroxy-phénylalanine*)

Le traitement de la maladie de parkinson a été transformé par l'introduction de la L-DOPA qui est le médicament le plus actif sur les symptômes de la maladie de parkinson et qui, à la différence de la dopamine, passe la barrière sang-cerveau.

Dans le cerveau, la L-dopa est convertie en dopamine par la *dopa-décarboxylase*. Cette conversion augmente les concentrations de dopamine dans le SNC, mais aussi à la périphérie, ce qui est responsable d'effets secondaires.

Pour éviter cette conversion périphérique, on associe la l-dopa à un inhibiteur de la décarboxylase qui ne pénètre pas dans le cerveau. Cet inhibiteur est le *bensérazide* ou la *carbidopa*.

- La L-dopa agit principalement sur l'akinésie et sur l'hypertonie, son effet sur le tremblement est moins constant et plus retardé.

- La l-dopa est dans l'immédiat le traitement le plus efficace de la maladie de parkinson (18. 22. 25).

6-2-2- Les agonistes dopaminergiques : ce sont :

- **La bromocriptine (PARLODEL®)**, qui est le premier agoniste dopaminergique dont on ait disposé.
- **Le lisuride (DOPERGINE®) et le pergolide (CELANCE®)**, qui sont, comme la bromocriptine, des dérivés de l'ergot de seigle.
- **Le ropinirole (REQUIP®)**, et n'est pas un dérivé de l'ergot de seigle.
- **L' amantadine (MANTODIX®)** ; au début de la maladie les symptômes peuvent être atténués avec l'amantadine. Le mécanisme d'action de l'amantadine consiste vraisemblablement en un blocage du canal ionique du récepteur glutamatergique de type NMDA et finalement en une réduction de la libération d'acétylcholine.

NB :

- les agonistes dopaminergiques agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques.
- Ils sont plus actifs sur l'akinésie et l'hypertonie que sur le tremblement (18,22).

6-3- Traitement chirurgical : (figure 10)

La stimulation cérébrale profonde (SCP) du noyau sub-thalamique (NST) est une nouvelle technique chirurgicale pour traiter les formes sévères de la maladie de parkinson.

Ce traitement consiste en l'implantation d'une électrode de stimulation dans le NST, celle-ci est reliée à un stimulateur.

Il réduit fortement les trois symptômes moteurs de la maladie. Une électrode est implantée dans le noyau subthalamique. Et un neuro-stimulateur y envoie des impulsions électriques, ce qui semble rétablir le fonctionnement normal du Système (26).

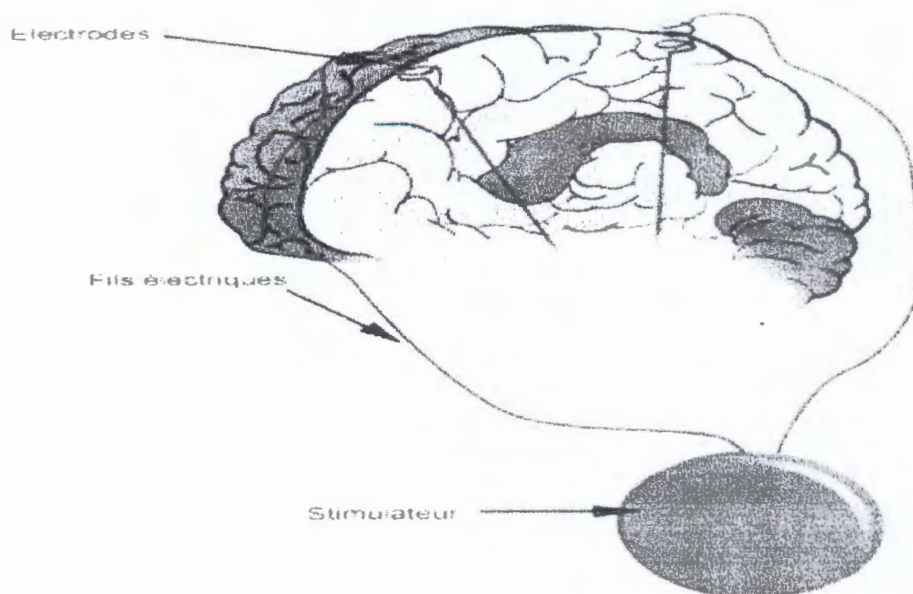


Figure 10 : Stimulateur cérébrale à profonde (26)

6-4- La thérapie génique

Elle est en mesure de produire des neurones d'une personne atteinte par clonage embryonnaire. Ces neurones producteurs de dopamine pourraient alors être implantés sans risque de rejet ; ceci a été réalisé avec succès sur des souris.

D'autres protocoles faisant appel à l'autre type de cellules souches neuronales, sont actuellement testés chez l'animal. Ils consistent à modifier génétiquement les cellules in vitro, afin de leur faire produire de la dopamine, puis à les greffer (27.28).

Conclusion générale

La maladie de Parkinson est souvent accompagnée de dépression. Certains symptômes de la dépression se superposent à ceux de la maladie de Parkinson, rendant souvent difficile le diagnostic. L'approche du traitement de la dépression nécessite un traitement pharmacologique effectué par les antidépresseurs.

Les antidépresseurs interagissent aussi avec les autres monoamines (noradrénaline, dopamine, gaba, etc). Les chercheurs ont montré chez le singe les effets d'un traitement de 21 jours par la Fluoxétine sur la sécrétion de 5-HT et de dopamine dans l'hippocampe, le cortex frontal et le striatum ; dès le début du traitement, la Fluoxétine a augmenté de façon très importante (3 à 6 fois) la 5-HT dans les 3 structures, puis les taux ont diminué pour se maintenir à 2 fois le niveau initial ; la dopamine a été constamment diminuée de moitié dans le cortex frontal et le striatum. Ce qui active la voie indirecte par laquelle le thalamus inhibe le cortex moteur et favorise l'akinésie. A l'inverse, utilisant un autre IRS, la Fluvoxamine, Koch et Galloway ont observé, chez le rat, une augmentation de la libération de dopamine de 33% dans le striatum. Aussi bien Koch et Galloway que Smith et coll concluent que leurs résultats montrent que les interactions entre dopamine et 5-HT sont essentielles pour l'action des antidépresseurs, mais, étant donné que leurs résultats sont opposés, ces études pourraient en fait surtout renforcer l'idée selon laquelle la dopamine est peu impliquée dans le mode d'action des antidépresseurs. C'est la conclusion à laquelle sont arrivés Ichikawa et coll qui ont comparé les effets respectifs de la Fluoxétine, l'Imipramine et la Clomipramine sur la libération de dopamine dans le striatum (stimulée par l'amphétamine) ; ils ont trouvé que tous les antidépresseurs atténuent la libération (stimulée) de dopamine dans le striatum (29).

De plus il y a d'autres antidépresseurs dont l'affinité de chacun d'eux pour les différents récepteurs dopaminergiques D₁, D₂, D₃, D₄ peut être différente. De plus pour un même antidépresseur, l'effet peut être différent en fonction de la posologie. Le Sulpiride, à dose faible, augmente la libération de dopamine par blocage des récepteurs présynaptiques et, à dose élevée, inhibe les récepteurs postsynaptiques. La Clozapine a une affinité importante pour les récepteurs de type D₄. Le Rémoxiptide, non commercialisé, antagonise les effets D₂ de la dopamine essentiellement au niveau mésolimbique et a peu d'effets extrapyramidaux (29).

Seulement quelques études contrôlées ont été répertoriées avec les antidépresseurs tricycliques dans le traitement de la dépression chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson (30.31).

Strang et coll ont effectué en 1965 une étude contrôlée contre placebo chez 70 patients pour évaluer l'effet de l'imipramine sur la dépression et les symptômes associés à la maladie de Parkinson. Les patients de plus de 55 ans ont reçu entre 30 et 75 mg d'imipramine durant la période de l'étude tandis que ceux entre 40 et 55 ans ont reçu une dose de 50 à 100 mg. Cinq patients avaient des antécédents d'encéphalite, 10 patients avaient souffert d'une maladie vasculaire et, pour les autres patients, les causes du parkinsonisme n'étaient pas mentionnées. Les auteurs ont noté une amélioration des symptômes de la dépression chez 53 % des patients sous imipramine, de même qu'une amélioration de la rigidité, des tremblements et de l'akinésie (30).

En 1969, une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée contre placebo a été réalisée pour comparer la Désipramine à un placebo chez 39 patients parkinsoniens. Un patient avait un diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique, 6 patients avaient des antécédents d'encéphalite et, chez 32 patients, l'étiologie de la maladie de Parkinson était inconnue. La moyenne d'âge des patients était de 57 ans. La dose de départ de la Désipramine était de 25 mg et augmentait de 25 mg par jour jusqu'à une dose quotidienne maximale de 100 mg. Les auteurs rapportent que la Désipramine avait un effet positif sur les symptômes de la dépression, soit une amélioration chez 45 % des patients sous Désipramine (31). Comparativement à 25 % pour le groupe placebo. La Désipramine a également amélioré les symptômes moteurs du parkinsonisme, soit la rigidité et les tremblements. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés ont été la sudation, la sécheresse de la bouche, les nausées et les vertiges. Notons que les statistiques utilisés dans cette étude n'étaient pas appropriées et que les échelles d'évaluation de la dépression n'ont pas été spécifiées (32).

La dépression dans la maladie de parkinson demeure une condition sévère nécessitant une thérapie adaptée à chaque patient. Ces études contrôlées sont nécessaires pour déterminer le traitement de première intention chez les parkinsoniens souffrant de dépression.

Bibliographie

- [1] : L.Autret. Dépression et Maladie de parkinson (2006).
- [2] : F. Zagnoli. F. Rouhart : Maladie de parkinson (2000). Doin éditeurs. PP : 9-75.
- [3] : A. Dormat et J .Bourneuf (2006). LIBRAIRIE. LAROUSSE PP : 78-336.
- [4]: L. Karla , V.Boss, L.Layet : Psychiatrie de l'adulte, de l'enfant et de l'adolescent. (2002). Ellipses. P : 86.
- [5] : www.Med.univ-rennes1.fr
- [6] : www.brain,Explorer.com
- [7] : Pierre, Lèvy-soussan : Psychiatrie, (2003).collection Med-line. PP : 101-118.
- [8] : www.PHARMACOARMA.com
- [9] : J.Vinet, 2005, université Laval
- [10] : La Rousse Médicale (2005). P : 285.
- [11] : Y.Landry, J.Gies : Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique.(2003). PP : 323-615.
- [12] : P.Berlit : Neurologie (1996). MALOINE. P : 343.
- [13] : www.Schwan.free.fr
- [14] : J.koolman , k.RÖhm : Atlas de poche de biochimie.3^{ème} édition. Médecine-sciences. Flammarion. PP : 325-328.
- [15] : M.Adenot : Initiation à la chimie médicinale. (Ellipses). P : 161.
- [16] : Marie-christine. Hardy-Baylè : Psychiatrie (2001-2002). PP : 256-260.
- [17] : J.Clos, Y. Muller : Neurobiologie cellulaire. Tome1. (1997).NATHAN. P : 236.
- [18] : H.Lüllmann, kalus, Mohr : Atlas de poche de pharmacologie, 3^{ème} édition (Médecine sciences). PP : 60-509.
- [19]: www.anti-dépresseur.com
- [20]: www.relation.aide.com
- [21] : J.Olie. T.Gallarda. E.Duaux : Psychiatrie, le livre de l'interne (2003).
- [22] : J.Cambier, M.Masson, H.Dehen : Neurologie, 11^{ème} édition (2004) MASSON. PP : 180-326.
- [23] : Harlod. I.kaplan et benjamin. J.SADOCK : Manuel de psychiatrie clinique. Médline. P : 56.
- [24] : B. Mihout. Y.Onnient : Neurologie (2000). VIGOT. PP: 148-150.

- [25]: N. Danziger. S. Almawitch: Neurologie. (2001-2002).Collection Méd-line.
PP: 95-101.
- [26]: www.gsk.fr
- [27]: www.wikipedia.org.fr
- [28]: P. Berlit: Neurologie (1996). Maloine. P : 120.
- [29] : P.Allain : Les médicaments 3^{ème} édition (2000) CdM éditions.
- [30]: RR.Strang: Imipramine in treatment of Parkinson's disease. 1965 PP: 2-31.
- [31]: J.Andersen ,E. Aabro , N.Gulmann ,A. Hjelmsted ,HE. Pedersen: Antidepressive treatment in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 1980 PP: 210-219.
- [32]: L.Laitinen: Desipramine in treatment of Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 1969. PP: 109-113.



Résumé

La dépression est définie en psychiatrie comme un trouble de l'humeur.

On distingue plusieurs types de dépression : la dépression mélancolique, stuporeuse, Anxieuse et confuse.

Il y a beaucoup de causes qui conduit à la dépression comme les causes biologiques, Psychologiques, génétiques et sociaux. Cette maladie a des symptômes psychiques, Physiques et des symptômes concernant le comportement.

Pour traiter la maladie, on utilise la psychothérapie par l'écoute et le dialogue ou par la pharmacothérapie par les antidépresseurs ou par la technique de l'électrochoc.

Le traitement par les antidépresseurs peut conduire au syndrome parkinsonien qui définie par l'association de trois symptômes qui sont : le tremblement, la rigidité et l'akinésie.

La cause initiale de la maladie reste inconnue mais il y a d'autres causes.

On traite cette maladie par des médicaments ou génétiquement ou par une opération chirurgicale.

Mots clés :

La dépression, les antidépresseurs, la maladie de parkinson, sérotonine, dopamine.

Summary

Depression is defined in psychiatry as moral trouble, and life psychologie disturbance. We distinguish a lot of types of depression: melan cholic, stupendous, anxieuse, and confuse depression.

There are many reasons wich cause depression such as biologic, psychologic, genetic, and social causes, this disease led to some symptoms, psychic, physis and other symptoms concern behaviour.

To defend against this disease, we use psychotherapy throught dialogue or throught pharmacotherapy by anty depressions or by electrchoc technic.

The treatement by anty depressions can lead to parkinsony syndrom that is defined by association of three symptoms that are: tremor, rigidity and akinesy.

The initiale cause of this disease is still unknown, but there are other causes.

We treat this disease by medicaments, by genetic therapy, or by surgical opèration.

Key words :

Depression, antidepressants, the Parkinson's disease, serotonin, dopamine.

ملخص

يعرف الإكتئاب في الطب النفسي بأنه اضطراب في المزاج أو خلل في الحياة النفسية. فميز عدة أنواع من الإكتئاب: الإكتئاب السوداوي، الستوبوريوسي، الأنكسيوزي و الإرتياكي.

هناك عدة أسباب تؤدي إلى الإكتئاب منها : الأسباب البيولوجية، النفسية، الوراثية و الاجتماعية ، وهذا المرض يتميز بعدة أعراض نفسية و جسمية وأعراض متعلقة بالسلوك.

لمعالجة هذا المرض نستعمل العلاج النفسي بالكلام أو العلاج بمضادات الإكتئاب أو بتقنية الصدمة الكهربائية .

إن العلاج بمضادات الإكتئاب يمكن أن يؤدي إلى العرض الباركنسوني الذي يعرف بإتخاذ ثلاث أعراض هي: التعظم العضلي، نقصان الحركة و الإهتزاز.

إن السبب الرئيسي لهذا المرض يبقى مجهول، لكن هناك أسباب أخرى. و يعالج هذا المرض باستعمال الأدوية أو وراثيا أو بعملية جراحية.

الكلمات المفتاح :

الإكتئاب، مضادات الإكتئاب، مرض الرعاش، السيروتونين، الدوبامين.