

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme d'Etudes Supérieures en
Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option : Biochimie

Thème

**Les inhibiteurs de la Monoamine oxydase
en psychopharmacologie**

Présenté par :

Benarab Rafik et Khenoussi Mourad

Devant le Jury :

Président : M^r AMIR N. (M.A.A)

Examineur : M^r BRIBI N. (M.A.A)

Promoteur : M^r BOUGUEZZA Y. (M.A.A)

Promotion 2011-2012

REMERCIEMENTS

Nous remercions tout d'abord Dieu qui nous a donné la volonté et le courage afin de réaliser ce travail.

Nous tenons, à exprimer nos plus sincères remerciements à notre promoteur Mr BOUGUEZZA Y, pour sa compréhension, sa disponibilité, ses précieux conseils et orientations et sa grande contribution à l'aboutissement de ce travail.

Nous tenons à témoigner nos respectueuses reconnaissances à Mr AMIR N. Maitre assistant à l'université de Bejaia, pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail en acceptant d'examiner ce mémoire et de présider ce jury.

Nous remercions également Mr BRIBI N. Maitre assistant à l'université de Bejaia d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'examiner notre travail.

Finalement nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de notre travail.

DÉDICACES

Ce travail n'aurait pas vu le jour sans leurs encouragements et leurs soutiens tout au long de ma vie, il n'est qu'un simple remerciement que je dédie à ceux qui m'ont illuminé mon chemin et qui se sacrifient pour notre bonheur : mes chers parents

Je dédie ce travail à :

Mes sœurs (djida, siham, sabrina, assia, fahima) et ainsi mon âme hebou.

Mes grands parents (achour, sedda et tassadit) et à la mémoire de mon cher grand père Djeddi L'hadj.

Mes amis, Rafik, sofiane, toufik, docteur farouk, ainsi docteur ali, lyas, aziz

Tous mes copains de chambre E105.

Toute ma famille professionnelle Mr :ghilas yazide, farid, ahcene, et rachid ainsi à toute les personnes que j'apprécie.

Mourad

Je dédie ce travail à :

Mes chers parents, qui m'ont donnée la chance d'étudier et de m'instruire, que Dieu puisse les protéger de tout mal, merci chère MERE et merci chère PERE.

À mes FRERES et mes SCEURS et toute ma famille.

À mon binôme Mourad et tous mes amis surtout :yacine, said, djaber. À tous mes proches.

Toute ma famille professionnelle, mohamed, yacine, djawad, omar, fateh, idress.

À tous mes enseignants.

Tous mes copains de chambre E105.

En fin, à toute personne qui m'a aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Rafik

Liste des abréviations

5-HT: sérotonine

ADNe : Acide Désoxyribonucléique

CIM : classification internationale des maladies mentales.

DA: dopamine

ESPT : L'état de stress post-traumatique.

FAD: Flavine Adénine Dinucléotide

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase.

IRR: irréversible

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine

KDa : Kilo Dalton.

MAO : Monoamine oxydase.

MAO-A : Monoamine oxydase de type -A.

MAO-B : Monoamine oxydase de type -B.

NE : norépinephrine

NET: Transport de norépinephrine

NT: neurotransmetteur

Rév: réversible

SERT: sérotonine recapture transportor

TOC: Trouble obsessionnel compulsif

Sommaire

Introduction.....	1
--------------------------	----------

Chapitre I : Généralités sur l'enzyme MAO

I. Généralités sur la Monoamine Oxydase (MAO).....	2
II. Structure de la MAO.....	2
II.1. Structure de MAO-A	2
II.2. Structure de la MAO-B.....	3
III. Structure du site actif de la MAO.....	4
IV. Mode d'action de la MAO dans les fentes synaptique.....	5
V. Mécanisme d'action des MAO.....	7

Chapitre II : Les inhibiteurs de la monoamine oxydase.

II.1. Généralités sur les IMAO	9
a) IMAO non sélectif et irréversible.....	9
b) Inhibiteurs sélectifs et réversibles de la MAO-A	9
c) Inhibiteurs sélectifs et irréversibles :.....	9
II.2. Mode d'action des IMAO	10
II.3. Mécanisme d'action des IMAO.....	11
II.4. Arrangement tridimensionnel des dispositifs de pharmacophore des IMAO	12
II.5. Aspects pharmaco toxicologiques des IMAO	13
II.5.1. Aspect pharmacocinétique des IMAO	14
II.5.2. Aspect toxicologique des IMAO	15

Chapitre III : les IMAO en psychopharmacologie

III.1.Les IMAO en psychopharmacologie.....	16
III.2.Action sur l'humeur, ou thymoanaleptique, ou antidépressive.....	16
III.3.Attaque de panique.....	16
III.4.Les phobies sociales.....	17
III.5.Trouble obsessionnel compulsif (TOC).....	18
III.6.État de stress post-traumatique.....	19
III.7.Personnalités pathologiques.....	19
III.8.Céphalées et migraines.....	20
III.9.Les dépressions.....	20
III.9.1. Les dépressions atypiques.....	20
III.9.2. Les dépressions résistantes.....	20
III.9.3. Les dépressions anxieuses.....	21
III.9.4. Les dépressions bipolaires.....	21
III.9.5. La dysthymie.....	21
Conclusion.....	22

Glossaire

Liste de figure et de tableaux

Introduction

La communication neuronale se fait grâce à des centaines de neurotransmetteurs qui sont synthétisés au niveau des neurones, grâce à une machinerie d'enzymes. La Monoamine oxydase (MAO) est une enzyme qui joue un rôle important dans la dégradation des neurotransmetteurs monoaminergique (Dopamine, Sérotonine et Noradrénaline) et c'est par le biais de ces trois neurotransmetteurs que notre humeur est maintenue à un niveau normal. Jusqu'à le moment, c'est la théorie monoaminergique qui explique les troubles psychiatriques tel que la dépression, les troubles anxieux ainsi que d'autres troubles tel que la schizophrénie, les troubles alimentaires, des dysfonctionnements sexuelles.....etc. Dans la plupart des cas sa concerne un déséquilibre du taux de ces monoamines.

Face à ces pathologies, plusieurs stratégies ont été développés parmi lesquelles l'inhibition de la monoamine oxydase était historiquement la première voie qui a donné espoir à guérir des maladies longtemps considérées comme inguérissables. Ces composés appelés IMAO (Inhibiteurs de la Monoamine Oxydases) qui inhibent l'action de la MAO ont pour effet d'augmenter le niveau de neurotransmetteurs monoaminergique qui se trouve à des niveaux bas chez les patients touchés par de telles pathologies.

On s'intéressant aux IMAO et leur intérêt en psychopharmacologie, nous avons effectué une recherche bibliographique pour éclaircir cet objectif en s'articulant sur les chapitres suivants : Généralités sur la MAO puis aux IMAO et enfin une présentation des aspects psychopharmacologiques des IMAO.

I. Généralités sur la Monoamine Oxydase (MAO)

Les mono amines oxydase (MAO) sont des flavoprotéines qui catalysent la désamination oxydatives d'une variété de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, dopamine et la noradrénaline ainsi que différentes amines endogènes et exogènes (Tyramine, benzylamine....etc). On compte deux formes, MAO-A et MAO-B qui sont les principaux isoenzymes de dégradation dans le système nerveux centrale et dans les tissus périphériques (**Lin et al., 2003**).

Notre compréhension de la structure, la régulation et les fonctions de la MAO a été considérablement avancé par des études de leur ADN_c. Les gènes de la MAO-A et B sont localisés au niveau du chromosome X (Xp11.23) et comprennent 15 exons et 15 introns qui suggère la même origine ancestrale (**Shin et al., 1999**).

Les souris Knock-out (MAO-A) ont montrées une augmentation du niveau de la sérotonine, noradrénaline et de dopamine et manifeste un comportement agressif similaire à l'homme avec une déplétion du MAO-A. En revanche, les souris Knock-out (MAO-B) n'exhibe aucun comportement agressif et seulement une augmentation du taux de la phenylethylamine (**Grimbsy et al., 1997**).

Les MAO sont localisées au niveau de la membrane externe mitochondriale de la plus parts des cellules du corps et dans le cerveau (**Green et Youdim, 1975**). MAO-A et B dont 70% de la séquence en acides aminés est identique (**Binda et al., 2003**) montrent par des études histochimiques, autoradiographiques et les techniques d'hybridation *in situ* une différence de distribution des deux enzymes. MAO-A prédomine au niveau des neurones catecholaminergiques alors que MAO-B prédomine au niveau des neurones sérotoninergiques, histaminergiques et au niveau des cellules gliales. Une forte concentration du MAO-A a été trouvé au niveau du Locus Coeruleus alors qu'une forte concentration du MAO-B se trouve au niveau des noyaux du raphé (**Willoughby et al., 1988; Saura et al., 1994 ; Jahng et al., 1997**).

II. Structure de la MAO

II.1. Structure de MAO-A

MAO-A de poids moléculaire environ de 67 KDa est une protéine dimérique de 526 résidus dont seuls les résidus 503, 511, 512 et 512 sont asymétriques. Le N-terminale en générale et un ensemble de feuillets β antiparallèles qui donne naissance aux hélices α . Le

taux élevé d'hydrogène rend la MAO hydrophobe grâce à l'interaction entre Ile180, Phe208, Glu215, Cys323, Ile335, Tyr407 et Tyr444. L'interaction entre FAD et Cys 406 de la MAO-A renforce la stabilité de cette dernière.

Pour faciliter la compréhension de la structure du MAO-A, le monomère MAO-A a été divisé en trois domaines (**Fig.1**), le domaine Manie-(FAD-binding) en bleu, le domaine substrat-(substrate-binding) en rouge, et le domaine membrane-(membrane-binding) en jaune (**Jichun *et al.*, 2004**).

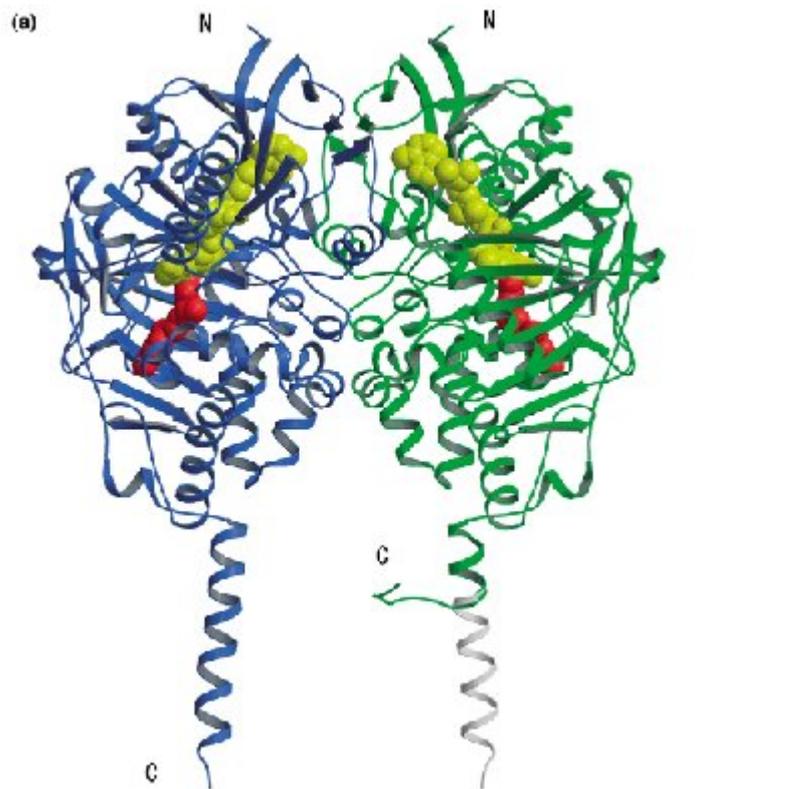


Figure 01 : Structure tridimensionnelle du MAO-A (**Jichun *et al.*, 2004**).

II.2. Structure de la MAO-B

MAO-B est une enzyme de poids moléculaire d'environ 63 KDa qui constitue un dimère de 520 acides aminés. La structure cristalline de la MAO-B humaine montre que l'enzyme est composée de trois domaines qui sont aussi, le domaine Manie-(FAD-binding) en bleu, le domaine substrat-(substrate-binding) en rouge, et le domaine membrane-(membrane-binding) en jaune (**Fig.02**). La MAOB soutient quelques emplacements

hydrophobes Pro109, Ile110, Trp157 qui sont à proximité du C-terminal, susceptible d'être impliqués dans l'attachement de la membrane (Claudi et Frantise, 2004).

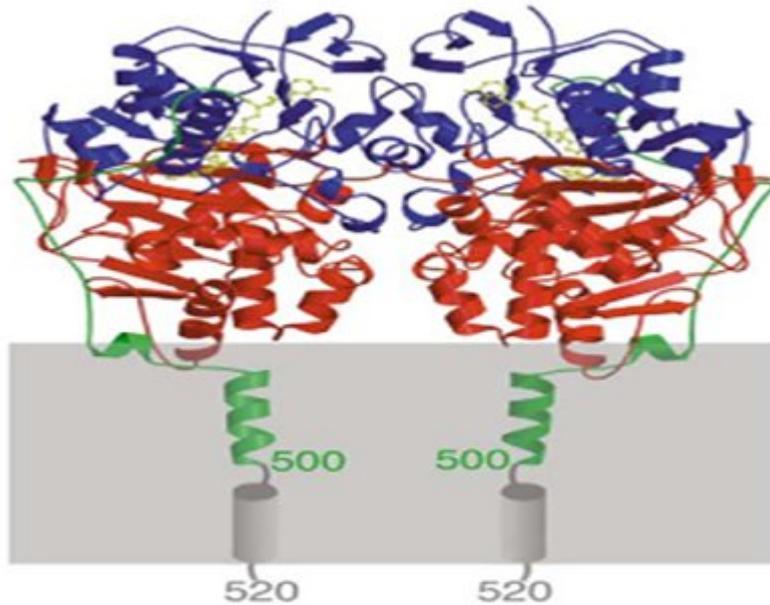


Figure 02 : Structure tridimensionnelles de MAO-B (Claudi et Frantise, 2004).

III. Structure du site actif de la MAO

Les études par la mutagenèse dirigée de la MAO-A et B ont permis d'étudier le site actif et de constater des différences entre la nature des acides aminés pour chacun des deux sites. L'emplacement actif du MAO-A contient les acides aminés : Lys-305, Try-397, Tyr-407 et Tyr-444, alors que le site du MAO-B en contient : Lys-296, Trp-388, Tyr-398 et Tyr-435 (Fig.3) (Binda *et al.*, 2001 ;Geha *et al.*, 2002).

L'emplacement actif d'un modèle de MAO est montré dans la **figure 3**. MAO-A et B sont fixés à la membrane externe mitochondriale par l'intermédiaire des 39 acides aminés avec le C-terminale, grâce à une liaison covalente simple Cys-406 dans MAO-A et liaisons non covalente Cys-397 pour MAO-B. Une rupture quelconque entre ces interactions a comme conséquence l'inactivation de l'enzyme. L'emplacement substrat-binding se compose d'une

succession aromatique de Tyr-398 et Tyr-435, et un résidu Cys-365 catalytique (Bachurine et Byzova, 2000 ; Binda *et al.*, 2001 ; Geha *et al.*, 2002 ; Shih, 2004).

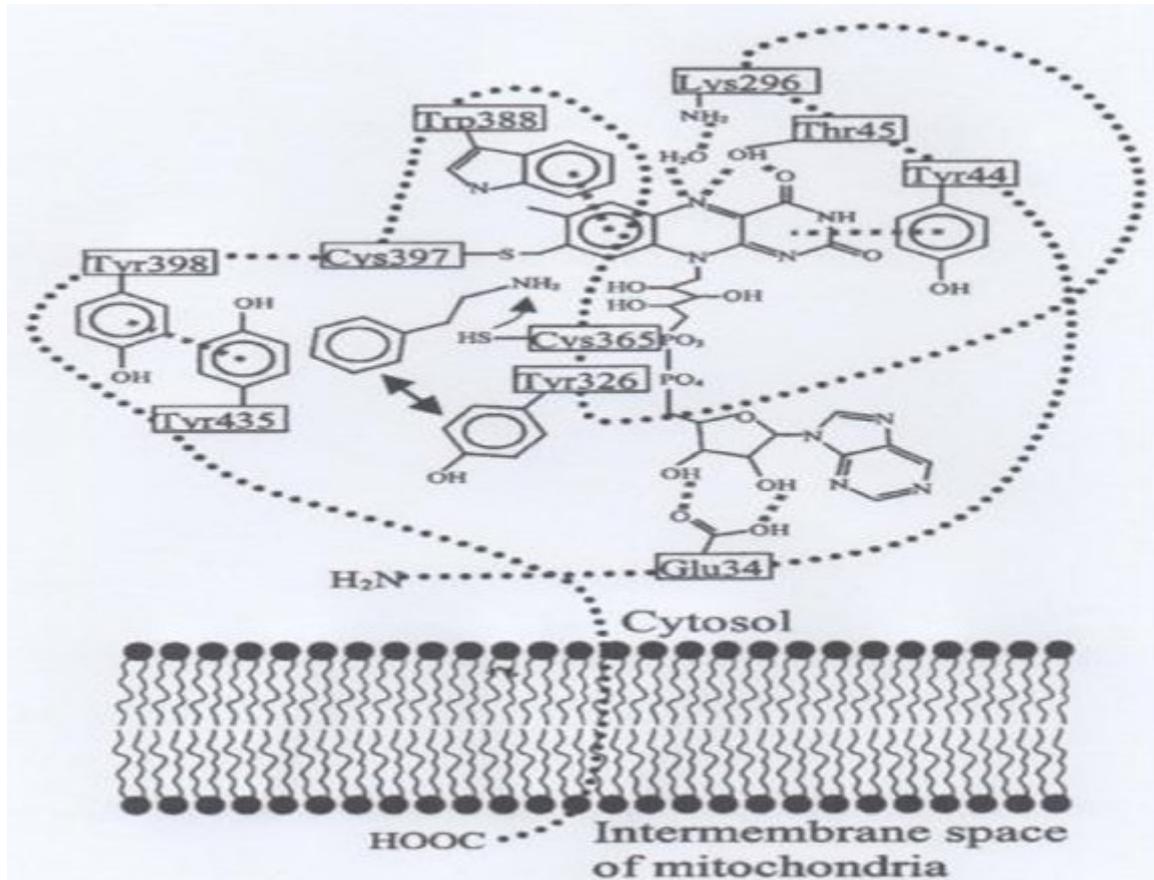


Figure 03 : Structure du site actif de la MAO-B (Shih, 2004).

IV. Mode d'action de la MAO dans les fentes synaptique

Quand l'influx nerveux arrive à la terminaison nerveuse, les neurotransmetteurs (NT) seront libérés au niveau de la fente synaptique. Ils seront par la suite recaptés par des pompes de recapture qui sont spécifique pour chaque neurotransmetteur : SERT pour la sérotonine (5-HT), DAT pour la dopamine (DA) et NET pour la noradrénaline, ainsi leurs effets est stoppés et une dégradation commence par l'intervention des MAO dont MAO-A qui est spécifique de la dégradation de (5-HT, NE) à des faibles concentrations alors qu'une MAO-B intervient à des concentrations élevé. La DA par contre est

dégradée par les MAO-A et B en synergie quelque soit la concentration de la DA (Fig.4) (Lôo et Olié, 2004).

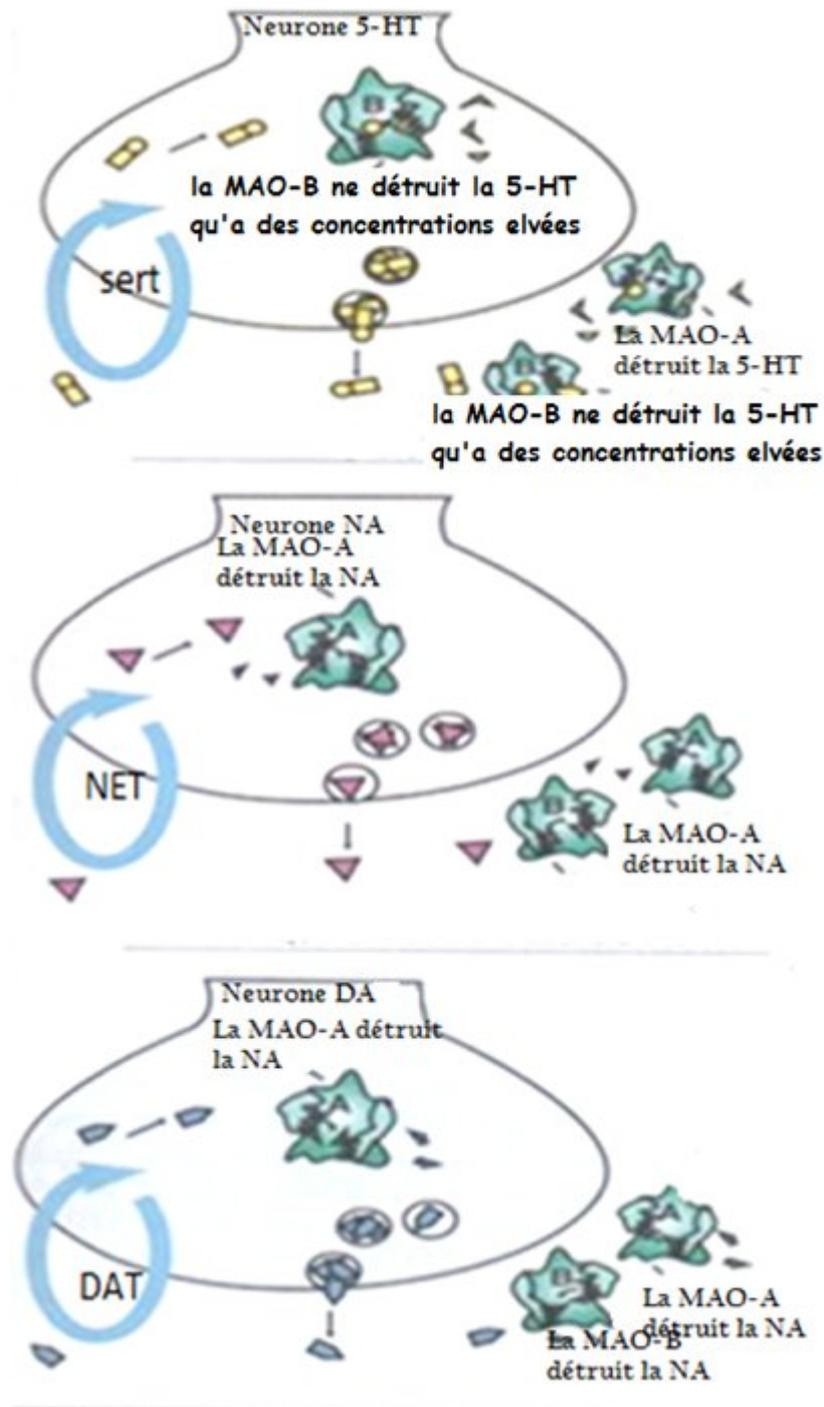
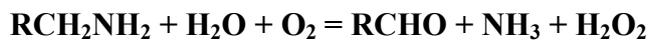


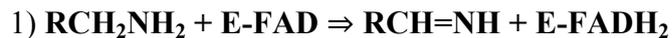
Figure 04: Modes d'action des MAO au niveau synaptique (Stahl, 2011)

V. Mécanisme d'action des MAO

Les MAO catalysent la désamination oxydative des amines primaires aliphatiques et aromatiques, ainsi que sur quelques amines secondaires et tertiaires, selon la réaction générale suivante (Christelle, 2007) :



Cette réaction se déroule en trois temps : le substrat est tout d'abord oxydé, générant l'imine correspondante et le co-facteur FAD est réduit en hydroquinone (1).



L'imine s'hydrolyse en suite et se transforme en aldéhyde, libérant de l'ammoniaque (2).

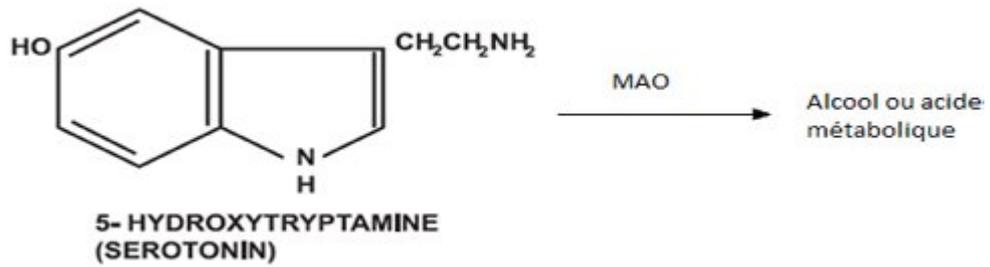


Lors de la réoxydation du cofacteur FAD par l'oxygène, du peroxyde d'hydrogène est produit. L'aldéhyde produit lors de cette réaction est ensuite transformé en acide carboxylique ou en alcool, par un aldéhyde déshydrogénase ou une aldéhyde réductase (3).



La MAO dégradent les monoamine (Gacche *et al.*,2011) tels que :

- a) Les Indolamine (5-HT) en alcool ou acide métabolique par l'intervention secondaire d'une déshydrogénase (Gacche *et al.*,2011).



b) Les Catécholamine (DA, NA, Adrénaline) en alcool ou un acide métabolique.

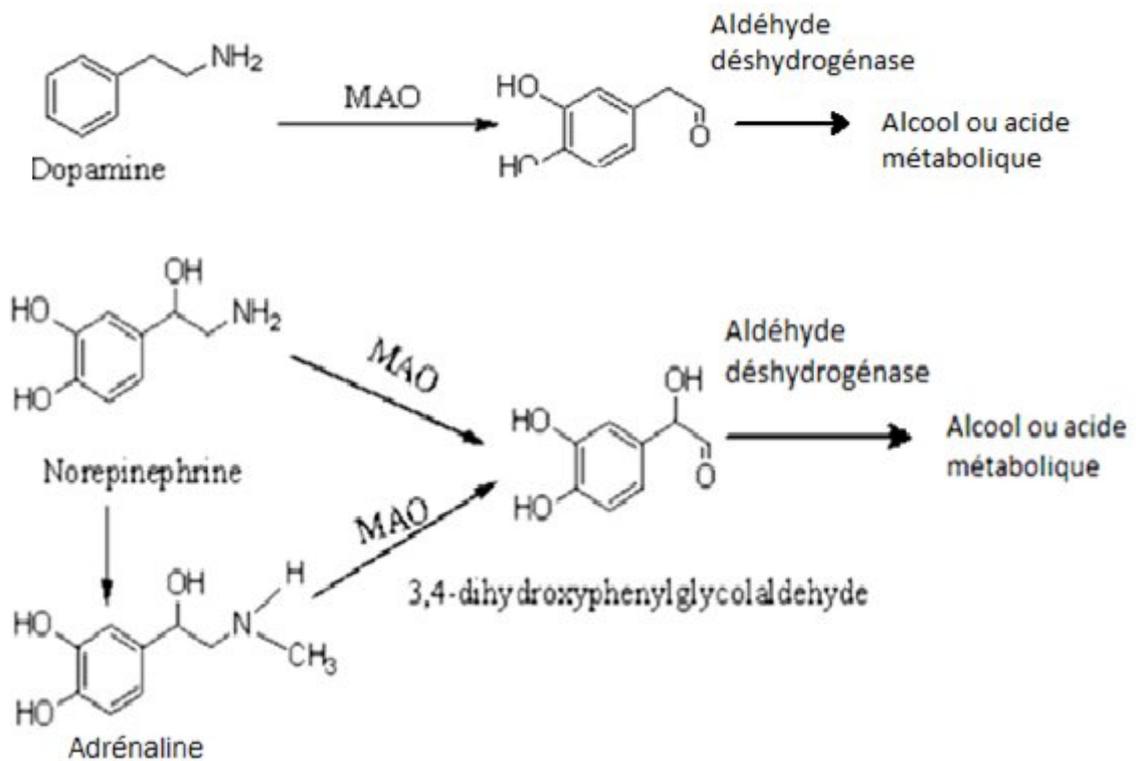


Figure05 : la désamination oxydative des monoamine (Catécholamine, Indolamines).

II.1. Généralités sur les IMAO

La recherche sur le potentiel thérapeutique des inhibiteurs de la MAO a commencé au début des années 50 par la découverte de l'iproniazide, qui a montré une efficacité par la suite sur l'humeur en montrant une activité inhibitrice sur la MAO. De nos jours, un éventail d'inhibiteurs est à notre disposition. Cette classe de drogues est efficace pour beaucoup de pathologies comprenant des troubles psychiatriques ainsi que neurologiques (**DeniKer, 1987**). Les IMAO, constituent une classe de médicaments prescrits surtout comme antidépresseurs. Leurs effets est d'inhiber l'enzyme MAO et sur cette base on compte actuellement trois classes :

01) IMAO non sélectif et irréversible

Forment avec l'enzyme un complexe stable et irréversible par liaison covalente exp : l'iproniazide (Marsilide[®]) ; ce sont des IMAO d'ancienne génération ; il faut attendre la régénération de l'enzyme pour que l'effet thérapeutique s'épuise, soit environ deux à trois semaines. (**Nina et al; 2011**).

02) Inhibiteurs sélectifs et réversibles de la MAO-A

Molécules plus récentes qui ont une activité réversible et leurs effets disparaissent en quelques heures après l'arrêt de traitement ; exp : le moclobémide (Moclamine[®]) et la toloxatone (Humoryl-B[®]). Ces inhibiteurs sont appelés IRMA (inhibiteur réversible de la MAO-A) .Quand à leurs effets secondaires, l'association d'un IRMA avec la tyramine, une substance qu'on trouve surtout dans le fromage affiné et qui libère la noradrénaline, cela peut déplacer l'enzyme MAO-A ce qui permet une destruction des amines dangereuses. (**Nina et al; 2011**).

03) Inhibiteurs sélectifs et irréversibles :

Tels que la sélégiline, un inhibiteur sélectif de la MAO-B qui exerce un effet antidépresseur uniquement quand elle est administrée a des doses assez élevées pour inhiber aussi MAO-A. L'administration de cette dernière qui passe directement dans la circulation sanguine et prévenir au cerveau une grand concentration pour exercer un effet antidépresseurs (**Nina et al; 2011**).

II.2. Mode d'action des IMAO

Pour comprendre pourquoi on s'intéresse exactement à ces trois neurotransmetteurs, il faut savoir que nos connaissances actuelles sur les troubles psychiatriques tendent vers la théorie monoaminergique qui explique la quasi-totalité de ces troubles par un dérèglement dans ce système trimonoaminergique (5-HT ; NA ; DA). Bien qu'elle n'explique pas le tout, elle a ouvert le champ vers des voies de recherches futures (Stahl, 2010). L'inhibition de la MAO – A entraîne une augmentation de la 5-HT, de la NA, de la DA, mais la concentration de DA est réduite par MAO-B. Les IMAO-B n'ont pas une efficacité antidépressive, la raison est que MAO-B métabolise la 5-HT et la NA seulement à des concentrations élevées, comme elle a des effets limités sur les concentrations de la DA car MAO-A continue à cataboliser ce neurotransmetteur, cependant MAO-B accroît ce qui peut avoir un effet thérapeutique dans certaines affections comme la maladie de Parkinson (Gacche *et al.*, 2011).

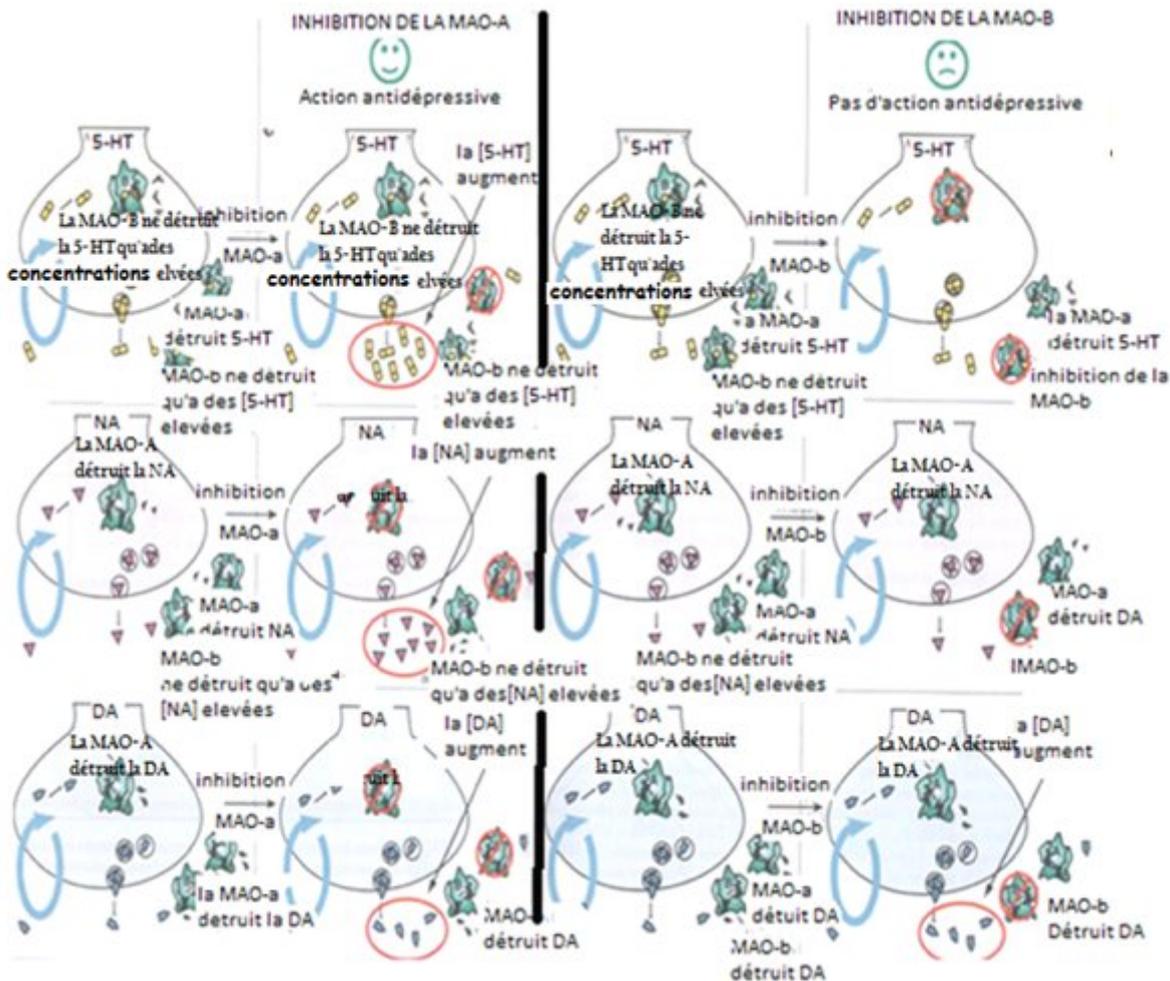
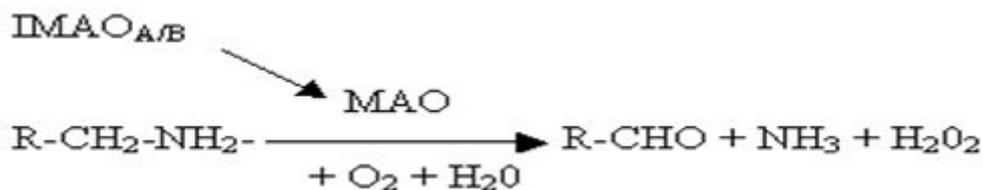


Figure 06 : Mode d'action des IMAO (Stahl, 2010).

II.3. Mécanisme d'action des IMAO

Les IMAO empêchent la désamination oxydative des MAO soit de manière irréversible (IMAO non sélectif), soit de manière réversible (IMAO-A) (Rozec *et al.*, 2011).



Le modèle du mécanisme d'action des IMAO est représenté sur la **figure 06**. L'hypothèse stipule que les systèmes aromatiques ont moins d'efficacité, les chaînes aliphatiques des IMAO sont fixées par les forces de van der Waals et par des interactions hydrophobes.

Dans cette lumière, le m-iodobenzylamine (méta) forme un complexe eutopique au niveau du site actif de la MAO qui atteint le récepteur R, tandis que le o-iodobenzylamine (ortho) n'est en aucune façon en mesure d'atteindre l'azote récepteur avec son groupement aminé. Ce composé, par conséquent, ne peut participer que dans la formation du complexe dystopique (Zeller, 1957).

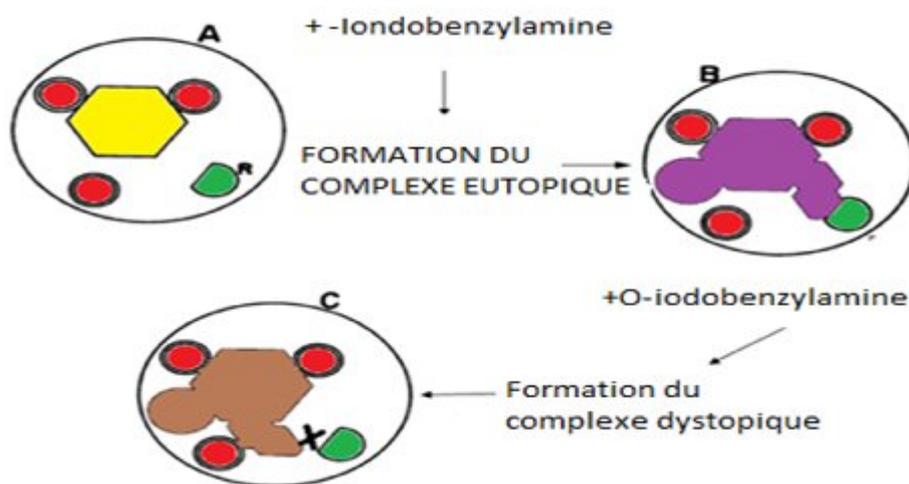


Figure 07: Modèle Bi-dimensionnel du complexe eutopique et dystopique. **Diagramme A**, site actif de la MAO (mitochondrie du foie de bœuf, comprenant le récepteur (R) pour l'azote amino aliphatique du substrat et les groupes provoquant un encombrement stérique (doubles

cercles); **Diagramme B**, complexe eutopique avec le m-iodobenzylamine; **Diagramme C**, complexe dystopique avec le o-iodobenzylamine (Zeller, 1957).

II.4. Arrangement tridimensionnel des dispositifs de pharmacophore des IMAO

Le pharmacophore des IMAO spécifique pour la MAO-B a été étudiée en utilisant l'approche basée sur la modélisation des structures des IMAO. Des études par docking après criblage de près de 5500 molécules suggèrent que ce pharmacophore contient, un accepteur de liaison hydrogène (HBA : Hydrogen Bond Acceptor) , un atome donneur de liaison d'hydrogène (HBD : Hydrogen Bond Donor) et un anneau aromatique (RA : Ring Aromatic). Par la suite 15 molécules inhibitrices sélectives de la MAO-B ont été synthétisées (Kiran *et al.*, 2009).

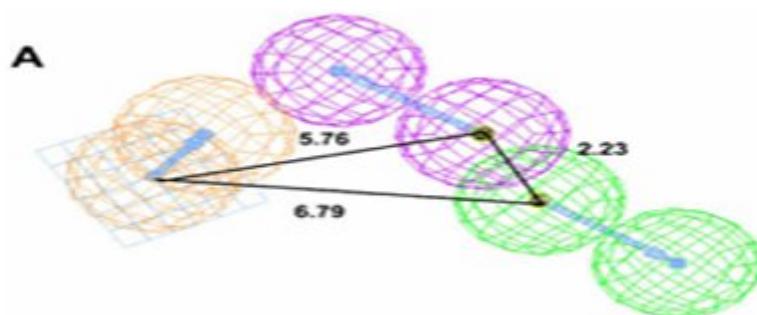
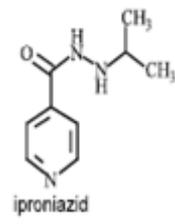
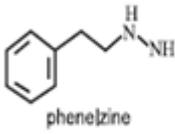
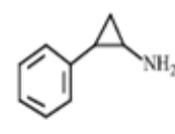
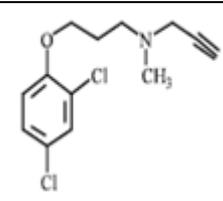
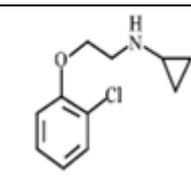
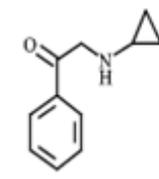
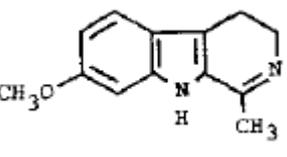
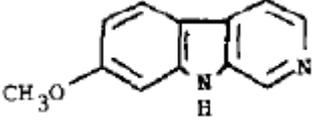
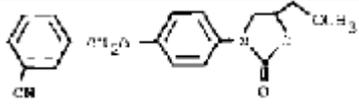
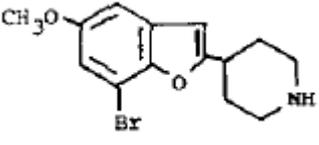
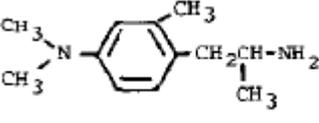
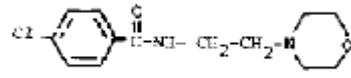


Figure 08: Arrangement tridimensionnel des dispositifs de pharmacophore dont : l'accepteur (HBA) en vert, anneau aromatique (RA) en orange et le donneur (HBD) en violet (Kiran *et al.*, 2009).

Tableau I : Exemples de quelques IMAO réversibles et irréversibles (**Peter H**)

Inhibiteur	Nom chimique	type	réversibilité	Structure chimique
Iproniazid « Marsilid »	N-Isonicotinosyl-N-isopropylhydrazine	A+B	Irr	 iproniazid
Phenelzine « Nardil »	Phenethylhydrazine	A+B	Irr	 phenelzine
Tranlycypromine « parnate »	2-Phenyl cyclopropylamine	A+B	Irr	 tranlycypromine
Clorgyline	N-(2,4-Dichloro- phenoxy-n-propyl)- N-methyl propargylamine	A	Irr	 clorgyline (MAO-A selective)
Lilly 51641	N- Chlorophenoxyeth yl) cyclopropylamine	A	Irr	 Ly 51641 (MAO-A selective)
PCO	5-Phenyl-3-(N- cyclopropyl)ethyl- amine1,2,4- oxaldiazole	A	Irr	
Harmaline	4,9-Dihydro-7- methoxy-1m3H- pyndo(3,4b)indole	A	Rév	

Harmine	7-Méthoxy-1-méthyl-9-pyrid	A	Rév	
Cimoxatone	(3-4-5-Methoxymethyl)-2-méthyl benzonitrile	A	Rév	
CGP 11305A	4-(5-Méthoxy-7-bromo-benanyl)-2-pipendine	A	Rév	
Amiflamine	(1)-4-Dimethylamine-2-méthylphenylethyl amine	A	Rév	
Moclobemide	p-Chloro-N-(2-morphoïlinobenzamide	A	Rév	

II.5. Aspects pharmaco toxicologiques des IMAO

II.5.1. Aspect pharmacocinétique des IMAO

Les IMAO sont rapidement absorbés, le pic plasmatique survient dans les 2 heures qui suivent la prise par voie orale. L'effet du premier passage hépatique est important. Tous les IMAO sont métabolisés par le foie et leur excrétion urinaire est faible. Leur demi-vie d'élimination est courte. A titre d'exemple, la toloxatone (Humoryl[®]) et le moclobémide (Moclobémine[®]), spécifique du type MAO- A de l'enzyme ont une demi-vie d'environ 1,5 h et sont éliminées par voie urinaire. Le moclobémide, en particulier, subi un effet de premier passage hépatique saturable dans la gamme des doses thérapeutique, il livre des catabolites résultant d'un métabolisme oxydatif ayant une activité supérieure à celle de la molécule mère (Senoun, 2003 ; Rozec *et al.*, 2011).

II.5.2. Aspect toxicologique des IMAO

Les IMAO non sélectifs induisent un syndrome adrénergique et sérotoninergique alors que les inhibiteurs sélectifs n'induisent pas un syndrome sérotoninergique. Cette toxicité est majeure par co-ingestion de médicaments (ou de drogues) connue par leur effet sérotoninergique (autres antidépresseurs, lithium, LSD...) ou noradrénergique (sympathomimétiques directs ou indirects, certains antihypertenseurs) et des aliments contenant de la tyramine (fromage). Les signes majeurs de toxicité induits par les IMAO irréversibles apparaissent rarement en moins de 12 heures après ingestion et peuvent disparaître après plusieurs jours. La relation entre le degré d'inhibition des MAO induits par les inhibiteurs non sélectifs et irréversibles (iproniazide) et la toxicité est complexe. En revanche, les symptômes induits par les IMAO sélectifs et réversibles régressent parallèlement par la diminution des concentrations circulantes, en quelques heures (**Rozec *et al.*, 2011**).

III.1. IMAO en psychopharmacologie

Les indications en psychiatrie classique des IMAO sont bien identifiées et concernent tant les troubles dépressifs que les troubles anxieux en traitement de fond et au long cours. En cas de troubles anxieux (anxiété généralisée, trouble panique, troubles obsessionnels compulsifs, phobie sociale, syndrome de stress post traumatique) sont très fréquents et ont souvent des répercussions négatives sur la vie professionnelle, sociale et familiale. Leur prise en charge repose sur certains traitements médicamenteux mais aussi surtout sur des psychothérapies. En particulier, les psychothérapies comportementales ont depuis longtemps fait preuve de leur efficacité dans les troubles anxieux. Les thérapies comportementales comprennent l'apprentissage de technique de relaxation et l'exposition aux situations redoutées (**Girault et Pélissolo, 2003**).

III.2. Action sur l'humeur

Elle est susceptible de s'exercer dans toutes les catégories de syndromes dépressifs. La stimulation de l'humeur sous l'effet des IMAO se manifeste exclusivement chez le sujet déprimé et dans un délai de deux (2) à quelques semaines chez l'homme normal, l'administration d'antidépresseurs n'entraîne pas d'euphorie, à l'exception de certains inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs et non réversibles ; ils déterminent seulement des effets de sédation (calment) ou de stimulation selon la catégorie de l'antidépresseur (**Lôo et Olié, 2004**).

III.3. Attaque de panique

La dénomination attaque de panique est apparue lors des études sur les troubles anxieux. Ils est classé parmi les troubles anxieux dans le diagnostique et des troubles mentaux. La crise d'angoisse aigue appelée attaque de panique, récidive, pivot de la classification des troubles anxieux. L'attaque de panique se manifeste par des périodes bien délimitées de crainte ou de peur et comportent au moins quatre des symptômes suivants (**Ferreri et Morand , 1995**)

Dyspnée, palpitation, douleur ou gêne thoracique, sensations d'étouffement ou d'étranglement, vertiges, ou sensations d'instabilité, sensation d'irréalité, paresthésies (fourmillements dans les mains ou les pieds), bouffée de chaud ou de froid, transpiration, impression d'évanouissement, tremblements ou secousses musculaires, peur de mourir, de devenir fou, ou de commettre un acte non contrôlé au cours d'une attaque.

Le traitement par des antidépresseurs est utilisé au titre préventif pour éviter les récurrences d'attaques paniques selon des posologies variables. Bien qu'initialement des doses de type dépressif de l'ordre de 150 à 300 mg d'Imipramine (Tofranil®). D'autres antidépresseurs, notamment les IMAO non réversibles, sont des médicaments possibles. Les IMAO réversibles tels les IMAO-A (Moclobémide®) apparaissent intéressants : les études sont en cours (**Ferreri et Morand , 1995 ; Girault et Pélissolo, 2003**).

III.4. Les phobies sociales

Certains patients apparaissent timides, introvertis et cela de manière excessive avec un retentissement très négatif sur leur vie quotidienne. Cette phobie sociale est caractérisée par une grande souffrance morale ils n'osent pas parler, une peur de déranger ou par honte de leurs symptômes. De plus la phobie sociale est souvent associée à d'autres comorbidités qui peuvent être au premier plan tel la dépression.

La phobie sociale répond à plusieurs drogues avec une variabilité interindividuelle : le brofaromine est un IMAO-A réversible qui inhibe aussi la recapture de la 5HT. Cette molécule améliore le comportement d'évitement l'anxiété dans la phobie sociale, sans être vraiment efficace sur la phobie pure et présente les effets secondaires à savoir, trouble du sommeil, bouche sèche et nausée. D'autres IMAO sont utilisés avec succès dans la phobie sociale: phénelzine (irréversible) dans des cas rares, moclobémide (IMAO-A réversible, qui présente une utilisation plus facile car avec effets secondaires d'amplitude moyenne). Si les IMAO-A réversibles semblent être un traitement de choix, malheureusement presque tous les patients rechutent à l'arrêt du traitement (même après un an). Ces molécules améliorent l'anxiété et le comportement dans la phobie sociale (**Gourion, 2003 ; Girault et Pélissolo, 2003**).

III.5. Trouble obsessionnel compulsif (TOC)

Les obsessions sont des idées parasites apparaissant dans un esprit intact et faisant intrusion dans le processus normal de la pensée, contre la volonté du sujet. L'irrésistibilité des obsessions et des compulsions sont les deux caractères les plus notables. Ce terme est retrouvé encore de nos jours dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé, la classification internationale des maladies mentales (CIM-10) (Cottraux, 2004).

Les obsessions sont définies par :

- 1) Pensées, impulsions ou images répétitives et persistantes qui sont ressenties, à un certain moment, comme intrusives et inappropriées, et qui causent une anxiété ou une détresse marquée.
- 2) Les pensées, les impulsions ou les images ne sont pas simplement des soucis excessifs à propos des problèmes de la vie réelle.
- 3) La personne tente d'ignorer ou de refouler de telles pensées ou impulsions, ou bien de les neutraliser avec une autre pensée ou une autre action.
- 4) La personne reconnaît que les pensées obsédantes, les impulsions ou les images sont le produit de son propre esprit (elles ne sont pas imposées de l'extérieur comme dans la pensée « forcée »)

Les compulsions sont définies par :

- 1) Des comportements répétitifs (lavages de main, mise en ordre, vérification) ou des actes mentaux que la personne se sent obligée d'accomplir en réponse à une obsession, ou selon des règles qui doivent être appliquées rigide-ment.
- 2) Le comportement ou l'acte mental vise à prévenir ou réduire la détresse, ou à prévenir un événement ou une situation redoutée. Cependant, ces comportements ou ces actes mentaux ne sont pas reliés d'une façon réaliste avec ce qu'ils ont pour dessein de neutraliser ou d'empêcher, ou bien sont clairement excessifs (Cottraux, 2004).

La clomipramine peut améliorer plus de la moitié des TOC à condition d'être prescrite à doses élevées, supérieures à celle utilisées dans la dépression de l'adulte, de l'ordre de 200 à 250 mg par jour mais l'effet apparaît de 8 à 12 semaines (**Lôo et Olié, 2004**).

III.6.État de stress post-traumatique

L'état de stress post-traumatique (ESPT) est un trouble fréquent, invalidant et souvent chronique qui est associé à un coût social et personnel important. Diverses approches thérapeutiques ont fait l'objet d'études témoins.

L'ESPT survient dans les suites d'un événement traumatique dont les symptômes caractéristiques incluent :

- ❖ Les phénomènes de reviviscence du traumatisme ou les pensées intrusives récurrentes de l'événement traumatique (flashbacks, cauchemars) ;
- ❖ Des symptômes d'évitement et d'émoussement de la réactivité par rapport aux stimuli liés à l'événement traumatique (par exemple : ne pas parler ou se remémorer l'événement).
- ❖ Des symptômes d'hyperéveil incluant les troubles du sommeil, l'irritabilité et l'hyper vigilance (par exemple : insomnie, sursauts exagérés. . .).

Les IMAO semblent dans l'ensemble produire de meilleurs résultats. Le délai d'action serait de 8 semaines à moins. L'amitriptyline, la désipramine, la phénelzine et l'imipramine améliorent les symptômes associés à l'état de stress post-traumatique, en particulier l'anxiété ou les affects dépressifs(**Lôo et Olié, 2004 ;Carlier et Pull, 2008**).

III.7.Personnalités pathologiques

En dehors des moments dépressifs, les antidépresseurs peuvent être utiles chez certaines personnalités pathologiques. Divers antidépresseurs se sont montrés efficaces sur les personnalités obsessionnelles et limites, les IMAO et les ISRS (inhibiteur de la recapture de la sérotonine) notamment la fluoxétine. L'action favorable des antidépresseurs stimulants tels la viloxazine et les IMAO est mentionnée dans les psychasthénies. La tianeptine s'est montrée supérieure au placebo dans cette indication (**Lôo et Olié,2004**).

III.8.Céphalées et migraines

La céphalée et la migraines c'est-à-dire toute plainte douloureuse centrée sur la région crânienne, est l'un des motifs les plus fréquents de consultation. Les causes en sont très variées, le plus souvent bénignes. Un certain nombre d'affections intracrâniennes spécifiques. Les antidépresseurs tricycliques, imipramine, amitryptiline, sont une thérapeutique parfois suffisante, souvent adjuvante et utile. Les IMAO-A irréversible telsque clomipramine, sont efficaces dans les céphalées en général (**Lôo et Olié, 2004**).

III.9.Les dépressions

III .9.1. Les dépressions atypiques

Les dépressions atypiques sont caractérisées par une tendance à l'hyperphagie et à l'hypersomnie qui contraste avec et l'insomnie habituellement rencontrées dans les autres états dépressifs. Les descriptions initiales de la dépression atypique concernaient des patients qui manifestaient une forte réactivité émotionnelle, d'une anorexie, La réponse aux IMAO apparaît importante (72 % de répondeurs aux IMAO), Une étude récente confirme l'intérêt de la phénelzine dans les formes atypiques de dépression. Aussi l'intérêt majeur des IMAO réside actuellement moins dans ces formes atypiques de dépression où les molécules de nouvelle génération ont fait la preuve de leur efficacité que dans les dépressions résistantes aux autres traitements (**Claudiel, 2002**).

III.9.2. Les dépressions résistantes

C'est précisément dans le cadre des dépressions multi résistantes que le recours aux IMAO non réversibles peut s'avérer fructueux. L'intérêt d'un recours aux IMAO dans les formes résistantes de dépression a été confirmé dans le dernier *guideline* de l'Association Américaine de Psychiatrie concernant les états dépressifs : "Les IMAO sont maintenant considérés comme ayant une efficacité comparable aux antidépresseurs tricycliques dans les formes typiques de dépression. On ne retrouve pas de différence d'efficacité significative entre les différents IMAO... Les IMAO se sont aussi avérés efficaces pour les patients qui ont échoué aux autres traitements.En ce qui concerne l'utilisation des IMAO réversibles dans les dépressions résistantes, très peu d'études y font référence. qui rapporte une efficacité de la brofaromine sur un petit échantillon de patients résistants à un tricyclique Dans le contexte

des dépressions multi résistantes et notamment en cas d'échec de l'électro convulsivothérapie, certains patients ne répondent qu'aux inhibiteurs de la monoamine oxydase. L'originalité du mode d'action des IMAO ainsi que leur potentiel de stimulation de la dopamine joue sans aucun doute un rôle déterminant chez ces patients. Dans les formes les plus graves de résistance, certains cliniciens ont exceptionnellement recours à des associations d'antidépresseurs tricycliques et d'IMAO. En tout état de cause, le recours aux IMAO non réversibles dans notre arsenal thérapeutique doit être préservé pour les formes les plus graves de dépression (Claudel, 2002).

III.9.3. Les dépressions anxieuses

Les dépressions anxieuses ont souvent été considérées comme des formes cliniques de troubles de l'humeur ayant une bonne réponse aux IMAO. Cependant, l'intérêt de cette prescription dans les formes anxieuses de dépression est actuellement contesté. Les dépressions anxieuses, à l'exception de celles accompagnées d'attaques de panique, ne répondraient pas mieux aux IMAO qu'aux ISRS (inhibiteur de la recapture de la sérotonine) et aux antidépresseurs tricycliques (Claudel, 2002).

III.9.4. Les dépression bipolaires

Les troubles bipolaires est une succession état maniaque (manie, excitation psychomotrice) et un épisode dépressifs majeurs (urgence psychiatrique). Les IMAO ont été, particulièrement recommandés dans les dépressions bipolaires résistantes tels que la tranlycypromine (Bourgeois, 2001 ;Claudel, 2002).

III.9.5. La dysthymie

Dysthymie est une forme mineure mais chronique de dépression qui évolue de façon continue ou plus intermittente pendant au moins deux années. La dysthymie est un trouble relativement commun avec une prévalence moyenne de 2,1 %. Traditionnellement, le traitement de la dysthymie est plus du registre de la psychothérapie, qu'elle soit comportementale ou d'inspiration analytique, que de celui des psychotropes. Néanmoins, une tendance récente se dégage pour considérer la dysthymie comme un trouble de l'humeur. L'efficacité des traitements antidépresseurs dans la dysthymie est maintenant démontrée. Les tricycliques, les ISRS, et les IMAO ont notamment fait la preuve de leur efficacité. Suivant les études, les IMAO présentent un taux de succès identique ou légèrement supérieur aux antidépresseurs sérotoninergiques et tricycliques dans cette indication. Dans une étude en

double aveugle chez 315 patients comparant la phénelzine et l'imipramine, l'IMAO s'est avéré plus efficace que l'antidépresseur tricyclique dans les doubles dépressions (70 % répondeurs versus 48 %) et comparable dans les dysthymies pures (54 % répondeurs versus 49 %). Parmi les IMAO réversibles, l'action du moclobémide sur la dysthymie a été significativement supérieure (**Claudiel, 2002**).

Conclusion

De nos jours, l'intérêt thérapeutique de IMAOs se range dans deux catégories importantes. Des inhibiteurs de MAO-A ont été employés la plupart du temps dans le traitement des troubles mentaux, en particulier la dépression et l'inquiétude, tandis que des inhibiteurs de MAO-B pourraient être employés dans le traitement de la maladie de Parkinson et peut-être, la maladie d'Alzheimer.

Les progrès considérables en comprenant les interactions des deux formes d'enzymes avec leurs substrats et inhibiteurs préférés, peu de règles générales sont pourtant disponibles pour la conception raisonnable des inhibiteurs efficaces et sélectifs de MAO-A et de MAO-B. En dépit de ces difficultés, des efforts ont été orientés vers la découverte des inhibiteurs réversibles et sélectifs de MAO-A/MAO-B menant à une nouvelle génération de composés.

Les Oxydases de monoamine humaines A et B (MAOs A et B) sont les plus intensivement étudiées d'amine dues à leurs rôles dans le métabolisme des neurotransmetteurs telles que la sérotonine et la dopamine et d'autres amines biogéniques. L'activité changée de MAOs a été trouvée dans les nombreuses maladies neuropsychiatriques et des inhibiteurs de MAO sont employés dans la pratique clinique. Les inhibiteurs de MAO A et B sont les antidépresseurs efficaces, sont utilisés pour le traitement de plusieurs maladies psychologiques tels que la dépression, l'anxiété, la phobie sociale et autres maladies comme Parkinson. Ceci explique la popularité élevée de MAOs comme objet de recherches et cible pour de nombreux pharmacologistes. Pour étudier le mode d'action, mécanisme et l'efficacité sur la psychologie au bien La psychopharmacologie étudie un éventail de substances avec de divers types de psychoactifs propriétés, bien que professionnel et commercial champs de pharmacologie et la psychopharmacologie ne se focalisent pas typiquement dessus psychédélique ou drogues récréationnelles; la majorité d'études sont entreprises sur le médicament psychiatrique. Tandis que des études sont entreprises sur tous psychoactifs par les deux champs, la psychopharmacologie se concentre principalement sur psychoactif et produit chimique interactions avec cerveau. Les médecins qui recherchent les médicaments psychiatriques sont les psychopharmacologistes, spécialistes dans le domaine de la psychopharmacologie.

Les Neurotransmetteurs (NT) sont essentielles messagers chimiques du cerveau qui régulent, les muscles, les nerfs et le fonctionnement d'un organe. Les plus courantes sont NT sérotonine, dopamine, noradrénaline et adrénaline. Le faible niveau de ces importants produits chimiques est très répandu dans le grand public et est due à d'innombrables modes de vie, l'environnement et des facteurs alimentaires

Références Bibliographiques

- A. Mai, M. Artico, M. Esposito, R. Ragno, G. Sbardella et S. Massa. (2003)**- Synthesis and biological evaluation of enantiomerically pure pyrrolyloxazolidinones as a new class of potent and selective monoamine oxidase type a inhibitors. *Il Farmaco*; 58: 231- 241.
- A. Pelissolo et F. Jost.(2011)**- Pharmacothérapie des troubles de la personnalité. *Annales Médico-Psychologiques* ; 169 :592–594.
- A. Holt, M. Berry, A. Boulton.(2004)**. On the Binding of Monoamine Oxidase Inhibitors to Some Sites Distinct from the MAO Active Site, and Effects Thereby Elicited. *NeuroToxicology* ;25: 251–266.
- B. Rozec , R. Cinotti et Y. Blanloeil.(2011)**- Complications liées à l'utilisation périopératoire des médicaments antidépresseurs. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* ;30 :828–840.
- B. Claudel. (2002)**- Actualités des IMAO : Indications et usage en 2002. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* ; 18 : 13-20.
- Christelle.(2007)**- Monoamine oxydases et athérosclérose : signalisation mitogène et études *in vivo*.
- C.Binda,F.Huba, M.Li, D. Edmondson, A.Mattevi.(2004)**- Crystal structure of human monoamine oxidase B, a drug target enzyme monotonically inserted into the mitochondrial outer membrane. *FEBS Letters*; 564:225-228.
- D. Gourion. (2003)**-Les traitements médicamenteux des troubles anxieux. *Annales Médico Psychologiques* ; 161 : 255–259.
- Deniker P. (1987)**-La psychopharmacologie moderne- dans « Psychopharmacologie » *Edition Ellipses.*, pp : 7-20.
- G. P. Shumakovich, S. O. Bachurin, L. G. Dubova, E. A. Zaitseva, et A. I. Yaropolov.(2001)**- Bioelectrocatalytic Reactions of Monoamine Oxidase at a Glass Carbon Electrode With Azine Dyes as Effective Artificial Electron Acceptors. *Doklady Chemistry*, Vol. 377, Nos. 4–6, pp:114–117.
- G. Fava et E. Offidani. (2011)**-The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*; 35:1593–1602.
- Green A.R, Youdim M.B.H. (1975)** -Effects of monoamine oxidase inhibition by clorgyline, deprenyl or tranylcypromine on 5-hydroxy-tryptamine concentrations in rat brain and hyperactivity following subsequent tryptophan administration. *Br J Pharmacol.*, 55: 415–22.

Grimsby.J, Toth.M, Chen.K, Kumazawa.T, Klaidman.L (1997) -Increased stress response and β -phenylethylamine in MAO B-deficient mice- *Nature Genet.*, 17:1–5.

G. Darcourt.(2008)- Faut-il traiter les troubles de la personnalité ? *Presse Med*; 37: 845–851.

H. Lôo et P. Olié.(2004)- Effets thérapeutiques et indications des antidépresseurs. *EMC-Psychiatrie ; 1 : 273–283.*

H. Lôo, A. Galinowski, M.-F. Poirier, F. Chauchot, F. Hartmann, M.-O. Krebs et J.-P. Olié. (2004)- Antidépresseurs. Classifications. *EMC-Psychiatrie ; 1: 246–254.*

Jahng J.W, Houpt T.A, Wessel T.C, Chen K, Shih J.C. (1997) -Localization of monoamine oxidase A and B mRNA in the rat brain by in situ hybridization- *Synapse.*, 25(1): 30–36.

J. Chen Shih. (2004)- Cloning, After Cloning, Knock-out Mice, and Physiological Functions of MAO A and B. *NeuroToxicology*; 25:21–30.

J.Ma , M.Yoshimura, E.Yamashita, A.Nakagawa, A.Ito et T.Tsukihara. (2004)- Structure of Rat Monoamine Oxidase A and Its Specific Recognitions for Substrates and Inhibitors. *J. Mol. Biol ; 338 :103–114.*

J.Wang et D. Edmondson . (2010). High-level expression and purification of rat monoamine oxidase A (MAO A) in *Pichia pastoris*: Comparison with human MAO A. *Protein Expression and Purification*; 70: 211–217.

K.Chen. (2004)- Organization of MAO A and MAO B Promoters and Regulation of Gene Expression. *NeuroToxicology ; 25 :31–36.*

K Boppana, P. Dubey , S. Jagarlapudi ,S.Vadivelan , G. Rambabu.(2009)- Knowledge based identification of MAO-B selective inhibitors using pharmacophore and structure based virtual screening models. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 44:3584–3590.

Lin R.D, Hou W.C, Yen K.Y, and Lee M.H. (2003) -Inhibition of monoamine oxidase B (MAO-B) by Chinese herbal medicines- *Phytomedicine.*, 10: 650–656.

M.Ferreri et P. Morand. (1995)- attaque de panique et syndromes d'hyperventilation.rev.fr.*Allergol.* 35(6) ,614-620.

M.L. Bourgeois. (2001)- La dépression bipolaire Aspects cliniques et thérapeutiques. *Ann Méd Psychol ; 159 :251-60.*

M. Matsukawa , T. Hirai , S. Karita , T. Akizawa , H Pan-Hou , M. Yoshioka , G. Goto, H . Parvez et M. Youdim.(2003). A Screening System of Prodrugs Selective for MAO-A or MAO-B. *NeuroToxicology*; 25: 293–302.

N. Girault et A. Pélirosso. (2003)- L'approche psychologique des troubles anxieux :information, soutien et psychothérapies. *Annales Médico Psychologiques ; 161 : 260–264.*

N. Pivac , J. Knezevic , M. ustapic , M. Dezeljin , D. Muck-Seler ,D. Kozaric-Kovacic , M. Balija , T. Matijevic et J. Pavelic.(2006)- The lack of association between monoamine oxidase (MAO) intron 13 polymorphism and platelet MAO-B activity among men. . *Life Sciences*; 79:45–49.

N. Kaludercic , A. Carpi , R. Menabò, F. Lisa, N. Paolucci. (2011)- Monoamine oxidases (MAO) in the pathogenesis of heart failure and ischemia/reperfusion injury. *Biochimica et Biophysica Acta*; 1813:1323–1332.

P. Carlier et C. Pull. (2008)- Les antidépresseurs dans le traitement de l'état de stress post-traumatique. *Annales Médico-Psychologiques* ; 166 :747–754.

P. Yu. Monoamine Oxidase: 237-272.

P. Foley, M. Gerlach, M.B.H. Youdim et P. Riederer. (2000)- MAO-B inhibitors: multiple roles in the therapy of neurodegenerative disorders? *Parkinsonism and Related Disorders*; 6: 25–47.

L.Senoun. (2003)-Les Antidépresseurs: 1-20.

Gacche , R. U. Shaikh , S. M. Chapole , A. D. Jadhav et S. G. Jadhav.(2011)- Kinetics of Inhibition of Monoamine Oxidase Using Cymbopogon martini (Roxb.) Wats.: A Potential Antidepressant Herbal Ingredient with Antioxidant Activity. *Ind J Clin Biochem (July-Sept)*; 26(3):303–308.

Bachurin, N. A. Byzova, L. G. Dubova et A. I. Yaropolov. (2000)- Monooxidase Catalysis of Amine Oxidation by Organic Electron Acceptors. *Translated from Doklady Akademii Nauk, Vol. 376, No. 2, pp: 200–203.*

Saura J, Richards J.G, Mahy N. (1994) -Age-related changes in MAO in B1/C57 mouse tissues: a quantitative radioautographic study. *J Neural Transm.*, 41:89–94.

Shih J.C, Chen K and Ridd M.J. (1999) -Monoamine Oxidase: From Genes to Behavior-*Annu Rev Neurosci.*, 22: 197–217.

S. Vadapalli, S. Katta, B. Sastry et P. Nallari.(2010)- MAO-A promoter polymorphism and idiopathic pulmonary arterial hypertension.*Journal of Genetics Vol. 89, Online Resources.*

S.Shivani , S. Katta1, B. K. S. sastry et M. pratibha .(2010). MAO-A promoter polymorphism and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Journal of Genetics Vol. 89, Online Resources.*

Stahl.(2010) : Antidépresseurs dans-psychothérapie essentielle-2 *Edition Lavoisier ; pp : 574-597.*

T.Nagatsu. (2004)- Progress in Monoamine Oxidase (MAO) Research in Relation to Genetic Engineering. *NeuroToxicology* ;25 :11–20.

Willoughby.J, Glover.V, Sandler.M. (1988) -Histochemical localization of monoamine oxidase A and B in rat brain. *J Neural Transm.*, 74 (1): 29–42.

Zeller.(1957)- a new approach to the analysis of the interaction between monoamine oxidase and its substrates and inhibitors :811-821.

GLOSSAIRE

Compulsion : Force intérieure par laquelle le sujet est amené à accomplir certains actes et à laquelle il ne peut résister sans angoisse (cette résistance faisant la différence avec l'impulsion).des comportements répétitifs.

Confusion : un état mental caractérisé par la désorientation concernant le temps, l'endroit, la personne, ou la situation. Elle cause la confusion, la perplexité, le manque de pensée ordonnée, et l'incapacité de choisir ou agir décisivement et d'exercer les activités de la vie quotidienne. Elle est habituellement symptomatique d'un trouble mental organique.

Dyspnée : Difficulté à respirer, accompagne d'une sensation de gêne au trouble de la fréquence et de l'amplitude respiratoire.

Euphorie : sensation instance de bien être, un sentiment de grande joie de satisfaction de contentement.

Impulsion : des idées inventer par le cerveau

L'anorexie : absence de l'appétit.

L'hyperphagie : Force intérieure par laquelle le sujet est amené à accomplir certains actes et à laquelle il ne peut résister, elle se caractérise par l'absorption, en un temps très court, d'une grande quantité d'aliments. il existe une perte totale de contrôle : le sentiment de ne pas pouvoir s'arrêter de manger.

Nausée : En vie de vomir, un profond dégoût moral extrême répulsion provoques par la conduit particulièrement de quelqu'un par quelque chose.

Obsession : L'obsession est une pensée automatique. Elle s'impose à à l'esprit, contre la volonté du sujet, au contraire d'actions comme se rappeler, réfléchir ou effectuer un travail intellectuel divers, qui elles, sont décidées.

Palpitation : Agitation d'une partie du cœur (choc).

Posologies :La dose administrée d'un médicament

Récidive : Réapparition d'une maladie après guérison (rechute).

Trouble anxieux : L'anxiété est un symptôme connu de tous. Elle se définit par une sensation de mal-être psychologique qui mêle un sentiment de peur, d'insécurité, d'angoisse, un état d'agitation et d'énervement.

Liste des figures et des tableaux

Figure (01) : Structure tridimensionnelle du MAO-A. (page02).

Figure (02) : structures tridimensionnelles de MAO- B. (page03).

Figure 03 : Structure du site actif de la MAO-B . (page04).

Figure(04) : Modes d'action des MAO au niveau synaptique. (page06).

Figure(05) : La désamination oxydative des monoamine (Catécholamine, Indolamines).(page08).

Figure (06) : modes d'action des IMAO. (page09).

Figure (07) : Bi-dimensionnel du complexe eutopique et dystopique. (page 10).

Figure (08) : Arrangement tridimensionnel des dispositifs de pharmacophore. (page 11).

Tableau (01) : Exemples de quelques IMAO réversibles et irréversibles. (page 12).

La monoamine Oxydase humaines A et B (MAOs A et B) sont les oxydases le plus intensivement étudiées d'amine dues à leurs rôles dans le métabolisme des neurotransmetteurs telles que la sérotonine et la dopamine.... L'activité changée de MAOs a été trouvée dans les nombreuses maladies neuropsychiatriques et des inhibiteurs de MAO sont employés dans la pratique clinique. Les inhibiteurs de MAO-A sont les antidépresseur efficaces, et par contre IMAO-B sont utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson, d'Alzheimer ... Ceci explique la popularité élevée des IMAOs comme objet de recherches et cible pour de nombreux pharmacologistes.

Donc La psychopharmacologie étudie un éventail de substances avec des divers types de psychoactif et les drogues récréationnelles; la majorité d'études sont sur les médicaments psychiatriques, la psychopharmacologie se concentre principalement sur les produits chimiques qui ont une interaction avec le cerveau.

English

The Monoamine Oxidase A and B human (MAOs A and B) are the most intensively studied oxidases amine due to their roles in the metabolism of neurotransmitters such as serotonin and dopamine The activity changed from MAOs has been found in many neuropsychiatric diseases and MAO inhibitors are used in clinical practice. The MAO-A inhibitors are effective antidepressants, and against MAO-B inhibitors are used to treat Parkinson's disease, Alzheimer's ... This explains the high popularity of MAOIs as researched and target for many pharmacologists.

So psychopharmacology studies a range of substances with various types of psychoactive and recreational drugs, most studies are on psychiatric drugs, psychopharmacology focuses primarily on chemicals that interaction with the brain.