

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



Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologique

Option : Génétique Appliquée

Thème

**Evaluation de l'activité anti-dépressive de
l'extrait de *Ulmus campestris* sur un
modèle animal**

Présenté par : KHALLADI Sonia & MADACI Lamia

Soutenu le : 11 Juin 2016

Composition du jury

M ^r A. BASLI	Maître de Conférences A, A-Mira, Bejaia	Président
M ^{me} H. OUAHMED	Maître de Conférences A, A-Mira, Bejaia	Promotrice
M ^{me} H. BAKDI	Maître Assistante A, A-Mira, Bejaia	Examinatrice

Année Universitaire: 2015 / 2016

Remerciements

Tout d'abord, louange à « ALLAH » : le tout puissant, le très miséricordieux qui nous a donné la santé, la force, le courage et l'opportunité de mener ce travail à terme.

Nous tenons à remercier chaleureusement et très particulièrement notre promotrice Mme OUAHMED-BOUDAOUH. d'avoir accepté d'être promotrice de ce mémoire.

Nous la remercions pour ses encouragements continus, pour avoir été toujours à nos côtés, pour son encadrement de qualité, sa disponibilité permanente, ses précieux conseils et pour ses efforts fournis avec beaucoup de sympathie, de gentillesse, de patience et de bonne humeur. On la remercie aussi pour son soutien moral et sa grande compréhension, ce qui nous a procuré la force et le courage d'aller au bout de ce projet.

Qu'elle veuille bien trouver ici le témoignage de notre attachement et de notre très profonde reconnaissance.

Nos sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury :

Mr BASLI A. pour nous avoir fait l'honneur et le plaisir de présider ce jury.

Mme BAKDI H. d'avoir accepté de faire partie du jury et de donner de son temps pour examiner ce travail.

Nous sommes très honorées de leur présence dans ce jury.

Nous remercions également à tout le personnel du laboratoire génétique et à tous nos enseignants des Sciences de la Nature et de la Vie pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qu'on a pu croiser durant notre travail et qui nous ont apporté énormément d'une manière ou d'une autre.

Un grand merci à tous.

Sonia & Lamia

Dédicaces

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail de fin d'études à ma maman chérie, la prunelle de mes yeux, et à mon père chéri, l'homme de ma vie.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce qu'ils méritent.

En témoignage de ma reconnaissance envers leur soutien, leurs sacrifices leur patience illimitée, leur encouragement continu, leur aide, leurs conseils judicieux et tous les efforts qu'ils ont fait pour mon éducation ainsi que ma formation.

J'espère qu'un jour je pourrais leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que dieu leur prête bonheur et longue vie.

*A ma chère sœur **Sabrina** et à mon frère **Riad**, ainsi qu'à mon neveu d'amour **Ryane**, merci de m'avoir encouragé et supporté.*

Merci d'être là pour moi. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite, et de sérénité. Je vous exprime à travers ce travail mes plus profonds sentiments d'amour.

*A **Khaled** qui n'a jamais cessé de croire en moi et qui a vécu au rythme de ce mémoire. Tu as toujours tout partagé avec moi. Merci pour ton soutien, tes efforts, ta compréhension et tes encouragements et surtout d'avoir été là.*

*A ma chère binôme **Lamia** ainsi qu'à toute sa famille, on en a traversé du chemin toute les deux, merci d'avoir été à mes côtés durant ce long périple.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni, des souvenirs et de tous les moments que nous avons passés ensemble. Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. En particulier : **Selma, Hayet, Rima, Soumaya et Aghiles** pour leurs aides précieuses et leurs soutien moral.*

Durant cette année, vous m'avez soutenu et encouragé, sans vous, je ne serais pas ce que je suis devenu, merci.

A toute la promotion Génétique appliquée (2015-2016).

Et à tous ceux que j'aime.

Sonia

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage et la volonté à réaliser ce travail.

*A mes chers **parents**, pour tout leur amour, leur encouragement et leur soutien. Que ce travail soit pour vous un motif de fierté.*

*A mes **grands-parents** que Dieu les garde en bonne santé.*

*A mes deux petits frères **Massinissa** et **Youba**.*

*A ma **grande famille** (Tata, Karima, Karim, Nacima, Chafia, Mahmoud, Ahmed, Souad, Hassiba, Warda, Fahima, Nadia, Louiza) qui a été toujours présente pour moi et ma soutenue dans toute ma vie.*

*A mes **petits anges** (Ilyane, Lyna, Rachia, Kouceila, Sabina).*

*A mes très **chères ami(e)s** (Mohand, Assia, Samira, Katia, Bahia, Tafath, Amel) qui sont toujours présent à mes coté.*

*A la mémoire de ma très chère amie **Sonia**, Qui restera toujours présente dans mon cœur, que Dieu le tout puissant l'accueille dans son vaste paradis et lui accorde sa sainte miséricorde.*

*A mon binôme **Sonia** et à toute sa famille.*

*A tous mes **ami(e)s** et **camarades** de promotion, surtout Selma, Rima, Hayet, Soumaya et Aghiles, qui je remercie de m'avoir accordé tous ces souvenirs que je garderai toujours avec moi.*

A tous ceux ou celles que j'aime.

Lamia

Table de matière

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1- Dépression	3
I.1.1- Définition	3
I.1.2- Epidémiologie.....	3
I.1.3- Symptomatologie	3
I.1.4- Régions cérébrales impliquées dans la physiopathologie de la dépression	4
I.1.5- Classifications	5
I.1.6- Etiologie	5
I.1.6.1- Les facteurs génétiques	6
I.1.6.2- Les facteurs environnementaux	7
I.1.6.3- Les facteurs neuroendocriniens	7
I.1.5.4- Les facteurs neurobiologiques	8
I.2- Prise en charge de la dépression	15
I.2.1- Antidépresseurs	15
I.2.1.1- Historique	15
I.2.1.2- Les cibles moléculaires des antidépresseurs	16
I.2.1.3- Classification des antidépresseurs	17
I.2.1.4- Conduite et durée du traitement antidépressif	23
I.2.2- Thérapeutiques non médicamenteuse	23
I.2.2.1- Phytothérapie	23

I.2.2.2- Polyphénols	23
----------------------------	----

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

II.1- Matériel expérimental	28
II.1.1- Matériel végétal	28
II.1.2- Matériel divers	30
II.1.3- Animaux et conditions d'élevage	31
II.2- Méthodes	32
II.2.1- Préparation des extraits	32
II.2.2- Préparation des lots	32
II.2.3- Etude de l'activité antidépressive de l'extrait brut de <i>Ulmus campestris</i>	33
II.2.3.1- Test de nage forcée (FST)	33
II.2.3.2- Test de suspension caudale (TST)	36
II.2.4- Analyse statistique	37

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1- Evaluation de l'activité antidépressive utilisant le test de nage forcée (FST)	38
III.2- Evaluation de l'activité antidépressive utilisant le test de suspension caudale (TST)	41
Conclusion et perspectives	48
Références bibliographiques	50
Annexes	
Glossaire	

Liste des abréviations

- **5-HIC** : 5-hydroxyrindole acétaldéhyde.
- **5-HT** : 5-hydroxytryptamine ou Sérotonine.
- **AC** : Adénylate cyclase.
- **ACTH** : Hormone adrénocoticotropine.
- **AD** : Antidépresseur.
- **AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique.
- **ATC** : Antidépresseur tricyclique.
- **BAD** : Bcl-2-antagonist of cell death.
- **Bcl-2** : B-cell lymphoma/leukemia-2.
- **BDNF** : Brain-Derived Neurotrophic Factor.
- **CIM** : Classification International des Maladies.
- **CNRS** : Centre National de la Recherche Scientifique.
- **COMT** : Catechol-O-méthyl transférase.
- **CREB** : cAMP-response-element-binding.
- **CRH** : Corticotropine-Releasing Hormone.
- **DA** : Dopamine.
- **DAT** : Dopamine Transporter.
- **DOPA** : Dihydroxyphénylalanine.
- **DSM** : Manuel de Diagnostic des Troubles Mentaux.
- **ERK** : Extracellular signal regulated kinase.
- **FDA** : Food and Drug Administration.
- **FST** : Forced Swimming Test.
- **HVA** : Acide Homovallinique.
- **IMAO** : Inhibiteur de la monoamine oxydase.
- **Inserm** : Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale.
- **IRSNA** : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
- **ISRS** : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.
- **L-DOPA** : 3-dihydroxy-L-phénylalanine.
- **MAO** : Monoamine oxydase.
- **MAPK** : Mitogen activated protein kinase.

- **NA** : Noradrénaline.
- **NET** : Norepinephrine Transporter.
- **NGF** : Nerf Growth Factor.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **ONAB** : Office National des Aliments du Bétail.
- **PKA** : Protéine kinase A.
- **RCPG** : Récepteur couplé à une protéine G.
- **Rsk-2** : Ribosomal S6 kinase-2.
- **SERT** : Serotonine Transporter.
- **TST** : Tail Suspension Test.
- **VMA** : Acide 3-méthoxy-4-hydroxy mandélique.
- **VMAT** : Vesicular Mono Amine Transporter.

Liste de figures

Figure 1 : Correspondance entre les symptômes de la dépression et des circuits cérébraux	5
Figure 2 : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	7
Figure 3 : Structure chimique de la sérotonine	9
Figure 4 : Distribution et projection de la sérotonine	9
Figure 5 : Synthèse de la sérotonine	10
Figure 6 : Structure chimique de la dopamine	11
Figure 7 : Distribution et projection de la dopamine	11
Figure 8 : Synthèse de la dopamine et de noradrénaline	12
Figure 9 : Structure de la noradrénaline	13
Figure 10 : Distribution de la noradrénaline	14
Figure 11 : Mécanisme d'action des cibles moléculaires des antidépresseurs	17
Figure 12 : Structure des antidépresseurs tricycliques	18
Figure 13 : Cibles pharmacologiques des antidépresseurs	19
Figure 14 : Structure des antidépresseurs IMAOs	19
Figure 15 : Structure des antidépresseurs ISRS	21
Figure 16 : Structure des antidépresseurs IRSNA.....	22
Figure 17 : Structure des autres antidépresseurs	22
Figure 18 : Classification des polyphénols	24
Figure 19 : Effets biologiques des polyphénols	25
Figure 20 : Arbre de <i>Ulmus campestris</i> (photographie originale)	28
Figure 21 : Fleurs et feuilles de <i>Ulmus campestris</i>	29
Figure 22 : Ecorce de <i>Ulmus campestris</i> (photographie originale)	29
Figure 23 : Divers matériels du laboratoire utilisés (photographie originale)	30
Figure 24 : Souris albinos (photographie originale)	31
Figure 25 : Elevage des souris au sein de l'animalerie (photographie originale)	31

Figure 26 : Gavage intra gastrique (photographie originale)	33
Figure 27: Dispositif du test de la nage forcée (photographie originale)	35
Figure 28 : Souris après le test de nage forcée (photographie originale)	35
Figure 29 : Dispositif du test de suspension caudale (photographie originale)	36
Figure 30 : Observation du : comportement d'échappement (a) et comportement d'immobilité (b) (photographie originale)	39
Figure 31 : Deux souris immobiles avec des angles différents (α) dans l'eau (photographie originale)	39
Figure 32 : Représentation graphique du temps d'immobilité pour le FST en moyenne \pm SEM pour n = 6 chez les différents groupes, *p < 0,05, **p < 0,01, ns (non significatif) significativement différent du groupe contrôle	40
Figure 33 : Pourcentage de réduction du temps d'immobilité pour le FST	40
Figure 34 : Observation du : comportement de balancement (a) et comportement d'immobilité (b) (photographie originale)	42
Figure 35 : Représentation graphique du temps d'immobilité pour le TST en moyenne \pm SEM pour n = 6 chez les différents groupes, **p < 0,01, ***p < 0,001 significativement différent du groupe contrôle	42
Figure 36 : Pourcentage de réduction du temps d'immobilité pour le TST	43

Liste des tableaux

Tableau I : Les activités antidépressives de quelques plantes médicinales	26
--	----

INTRODUCTION

La dépression est l'une des causes principale d'invalidité dans le monde ayant un impact très significatif sur la morbidité, la mortalité conduisant dans certains cas au suicide. La dépression a pris une importance majeure dans nos sociétés où le stress est omniprésent. La dépression est un trouble mental qui serait, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le troisième facteur de comorbidité au monde et sera la deuxième cause de mortalité et d'handicap d'ici 2020. La dépression est définie comme « un état d'humeur basse et d'aversion à l'activité qui peut affecter les pensées d'une personne, le comportement, les sentiments et le sens de bien-être ». La dépression est un fléau mondial courant, qui concerne selon les estimations 350 millions de personnes, touchant tous les âges, depuis l'enfance jusque très tard dans la vie (**Zhu et al., 2012**).

Les facteurs biologiques à l'origine de ce trouble, sont complexes car ils sont intriqués les uns aux autres. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle les traitements médicamenteux sont difficilement idéaux dans le sens où en agissant positivement sur certains facteurs biologiques, ils peuvent entraîner des modifications négatives d'autres éléments.

La dépression a notamment pour origine un dysfonctionnement du système cérébral qui se traduit entre autre par une perturbation dans la synthèse et la transmission des neuromédiateurs. En effet plusieurs études ont démontré des perturbations dans la neurotransmission monoaminergique et plus particulièrement celle via la sérotonine et la noradrénaline. Ce qui explique pourquoi la plupart des antidépresseurs cible cette voie.

Des antidépresseurs sont proposées comme traitement, mais ceux-ci n'agissent qu'à long terme et sont lourds d'effets secondaires, tels que l'hypotension orthostatique, la tachycardie, les troubles digestifs, la prise de poids, les troubles sexuels ou même les troubles de visions (**Etienne-Selloum et Faure, 2015**). Pour cela de nouvelles pistes thérapeutiques se profilent, en faveur des substances naturelles.

De nos jours, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car ces remèdes sont naturels et peuvent être mieux tolérés par l'organisme.

C'est dans cette optique que s'inscrit cette étude. Afin de valoriser la flore algérienne et de tester l'activité antidépressive pour la première fois de l'écorce d'une plante médicinale locale qui est *Ulmus campestris*, en utilisant deux méthodes *in vivo* complémentaires qui sont le test de la nage forcée et le test de suspension caudale sur un modèle animal : la souris.

U. campestris, appartient à la famille des Ulmacées, elle présente un large arsenal thérapeutique tels que antioxydant, anti-inflammatoire, analgésique, anti-ulcère, vasorelaxant etc ... attribué à sa richesse en composants phénoliques (**Ouahmed-Boudaoud, 2016**).

La présente étude comportera dans un premier temps, une partie bibliographique qui tentera d'apporter tous les aspects et les généralités concernant la dépression, les traitements et les polyphénols. Dans un second temps, une partie pratique qui décrira le matériel et les méthodes utilisées. Dans un dernier temps une partie résultats et discussion qui résumera les différents résultats obtenus et tentera d'apporter des arguments explicatifs.

CHAPITRE I :
REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE

I.1- Dépression

I.1.1- Définition

La dépression du latin « depressio » qui signifie enfoncement, se définit comme une maladie mentale qui affecte l'humeur d'une personne, les pensées et le comportement physique. Elle est caractérisée par la tristesse, l'angoisse et le ralentissement psychomoteur (**De Perrot et Weyeneth, 2004**).

La dépression entretient chez le patient une impression douloureuse d'impuissance globale et est en réalité un état pathologique comprenant un ensemble de symptômes cliniques précis, c'est une maladie variée dans son expression, sa gravité et ses origines.

I.1.2- Epidémiologie

Selon l'OMS, la dépression est la maladie mentale la plus fréquente, touchant environ 120 millions de personnes dans le monde.

La dépression a augmenté de façon significative pendant les 15 dernières années. On estime que 20% de la population souffrira d'un épisode dépressif au moins une fois dans sa vie (**Zhu et al., 2012**).

Le risque de dépression augmente avec l'âge et varie de 10 à 25 % pour les femmes et de 5 à 12 % pour les hommes. Ce risque est plus grand chez les personnes vivant seules que chez les sujets en couple, chez les sujets ayant un faible revenu que chez ceux ayant un revenu élevé.

I.1.3- Symptomatologie

Les deux critères principaux de la dépression (**Palazzolo, 2007**) sont :

- La durée : les symptômes doivent être présents pendant au moins deux semaines consécutives.
- L'intensité : l'épisode dépressif doit être accompagné d'une souffrance marquée et/ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

Selon le DMS-V (Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux) une personne est considérée comme souffrant de dépression quand elle présente au moins cinq des symptômes suivants, presque tous les jours pendant au moins deux semaines :

- Humeur déprimée presque toute la journée (ou irritabilité chez les enfants et les adolescents)
- Absence d'intérêt ou de plaisir pour la quasi-totalité des activités quotidiennes.
- Perte de poids significative ou gain de poids.
- Insomnie ou sommeil excessif.
- Agitation psychomotrice ou lenteur des mouvements.
- Fatigue ou perte d'énergie.
- Sentiments de nullité ou de culpabilité excessive.
- Indécision ou difficulté à penser ou à se concentrer.
- Idées récurrentes de suicides, pensées morbides.

Ces symptômes ne doivent résulter ni de prise de médicaments, ni de drogues, ni d'une maladie et ni d'un deuil.

Il convient d'ajouter à cette liste de nombreux symptômes associés, plus ou moins liés aux précédents et de fréquence variable tels que l'anxiété, le retrait social, la perte motivationnelle, des troubles cognitifs et la perturbation de l'activité sexuelle (**Goudmand, 2010**).

L'état dépressif est diagnostiqué grâce à l'utilisation de diverses échelles, permettant d'évaluer l'intensité des symptômes, les plus communément utilisées sont les échelles de Hamilton, de Beck ou de Montgomery et Asberg (Annexes 1, 2, 3) (**Demyttenaere et al., 2003**).

I.1.4- Régions cérébrales impliquées dans la physiopathologie de la dépression

Chaque symptôme de la dépression serait théoriquement associé à un traitement inefficace de l'information dans certains circuits cérébraux, et différents symptômes seraient en rapport topographiquement avec des régions cérébrales spécifiques (Figure 1) (**Stahl, 2010**).

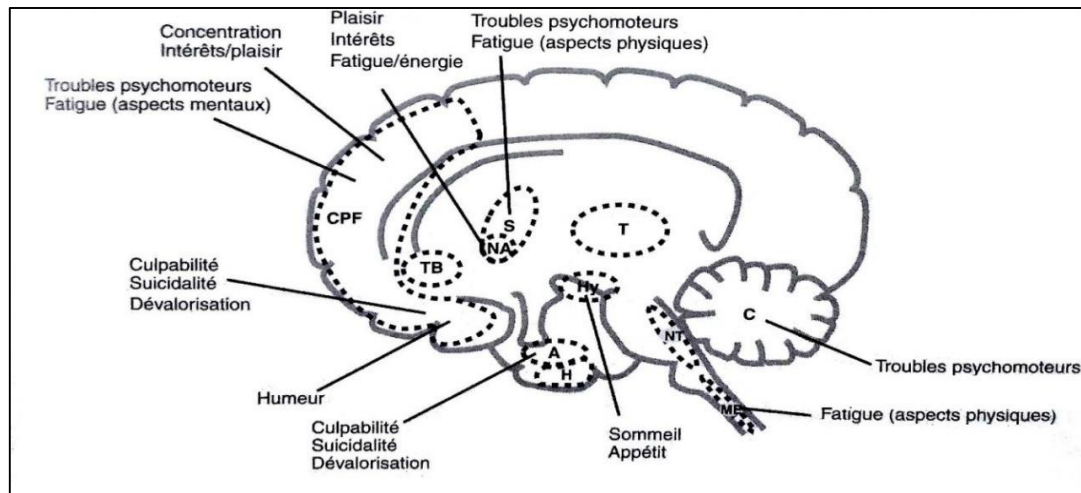


Figure 1: Correspondance entre les symptômes de la dépression et des circuits cérébraux (Stahl, 2010).

CPF: cortex préfrontal ; TB: télencéphale basal ; S: striatum ; NA : nucleus accumbens ; T: thalamus ; Hy : hypothalamus ; A : amygdale ; H : hippocampe ; NT : centres de neurotransmetteurs du tronc cérébral ; ME : moelle épinière ; C : cervelet.

I.1.5- Classifications

Deux classifications des troubles mentaux sont connues et utilisées sur le plan international. Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ou DSM, développé par l'Association Américaine de Psychiatrie et le Chapitre F consacré aux Troubles Mentaux et aux Troubles Comportementaux de la Classification Internationale des Maladies ou CIM, développée par l'Organisation Mondiale de la Santé (Goudmand, 2010) classent les épisodes dépressifs selon la durée et la sévérité des symptômes en deux catégories:

- Trouble dépressif majeur (EDM), qui se manifeste par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités ceci pour une durée supérieure à 15 jours, se manifestant chaque jour et pendant la majeure partie de la journée, qui s'accompagne de risques importants de morbidité et de mortalité (Palazzolo, 2007).
- Dysthymie caractérisée par des symptômes dépressifs moins sévères mais chroniques, qui durent sur une période d'au moins deux ans (Palazzolo, 2007).

I.1.6- Etiologie

La dépression est aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique et touche tout le monde. Cependant, certaines personnes semblent plus sujettes à la dépression que d'autres en fonction

de certains facteurs prédisposant qui génèrent une condition de vulnérabilité, d'autres facteurs précipitant qui participent au déclenchement de la maladie.

I.1.6.1- Les facteurs génétiques

La dépression est liée à l'interaction complexe de nombreux agents dont les facteurs génétiques.

Il n'existe pas proprement parler de gènes de la dépression, mais plutôt de régions situées sur l'ADN capables de transmettre une vulnérabilité à la dépression.

Selon Bruno Giros, directeur de recherche au Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et responsable du laboratoire Neurobiologie et psychiatrie à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), dans le cas des troubles dépressifs, le risque d'être malade est de 10% plus important chez une personne ayant un apparenté au premier degré (père, mère, frère ou sœur) qui est lui-même malade. Un risque qui grimpe même à 60% pour les jumeaux monozygotes (**Durand, 2004**).

L'équipe de **Pezawas et al., (2005)** s'est intéressée aux aspects structuraux cérébraux en fonction de la présence ou non de l'allèle court (s) du gène 5-HTTLPR (gène qui code transporteur de la sérotonine) chez le sujet sain. La réalisation d'une IRM (Imagerie par résonance magnétique) de haute résolution chez plus de 100 sujets sains, sans antécédents psychiatriques, a permis de mettre en évidence une hypotrophie cingulaire chez les sujets porteurs de l'allèle courts (s) du gène 5-HTTLPR. Les sujets sains étaient invités à regarder des images de visages apeurés. Les résultats obtenus en IRM fonctionnelle ont montré une corrélation dynamique avec l'activation du cortex cingulaire antérieure, moins marquée pour les sujets homozygotes. Il est apparu que, chez les patients porteurs de l'allèle S, la recapture de la sérotonine diminue de 50% et les activités de l'amygdale sont déconnectées contrairement aux porteurs de l'allèle normal (allèle L). Par ailleurs, quatre études récentes ont mis en avant le rôle probable du transporteur de la sérotonine (5-HTT) dans la diminution du volume de l'hippocampe et dans la sensibilité aux événements de vie. En effet, le variant long du polymorphisme du 5-HTT (génotype II) serait associé à la réduction du volume hippocampique chez les patients déprimés. Il serait également associé à une moindre sensibilité aux événements de vie chez les patients déprimés. Ainsi, le polymorphisme génétique conférerait une susceptibilité à la dépression, mais ne constituerait par lui-même un facteur « étiologique » direct (**Goudmand, 2010**).

I.1.6.2- Les facteurs environnementaux

Il est important d'insister sur le fait que la vulnérabilité à la dépression dépend fortement de l'environnement et de la famille.

Des situations et des événements de la vie (un décès d'un être cher, une perte d'emploi, une séparation,...etc.) sont associés à un risque accru de dépression. C'est aussi le cas de traumatisme précoce, notamment affectifs ou sexuels, survenus au cours de l'enfance.

Néanmoins, toutes les personnes exposées aux mêmes facteurs environnementaux ne sont pas nécessairement vécues de la même façon et ne développent pas la maladie. Pour ces raisons, l'environnement peut être délétère ou au contraire protecteur (**Goudmand, 2010**).

I.1.6.3- Les facteurs neuroendocriniens

Cette hypothèse postule qu'un dysfonctionnement de la réponse au cortisol face au stress pourrait sous-tendre la dépression (**Goudmand, 2010**).

En effet, en réponse au stress perçu par le cortex et l'amygdale, l'hypothalamus, recevant le signal, libère la corticolibérine (CRH pour *Corticotropine-Relasing Hormone*) qui va pouvoir agir sur ses récepteurs au niveau de l'hypophyse antérieure. Suite à cette stimulation, l'hypophyse secrète l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) dans la circulation sanguine, laquelle va activer des récepteurs cibles présents dans les glandes corticosurrénales, induisant ainsi la libération de glucocorticoïdes (cortisol) dans le sang. En retour, le cortisol agit par rétrocontrôle négatif sur les récepteurs des glucocorticoïdes de l'hypothalamus afin de freiner la production de CRH et d'ACTH et maintenir l'homéostasie (Figure 2) (**Belmaker et Agam, 2008**).

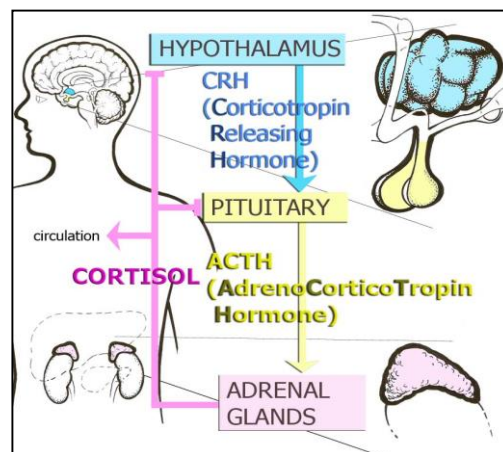


Figure 2 : Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (**Fuchs et Gould, 2000**).

En cas de dépression, le cortisol est incapable de freiner la production d'ACTH et de CRH. Ceci s'explique par le stress qui entraîne une sécrétion accrue de CRH qui engendre donc une hypercortisolémie (**Goudmand, 2010**).

Pour étayer cette hypothèse, des études ont utilisé le test à la dexaméthasone qui permet de mettre en évidence l'hypersécrétion de cortisol. En effet, l'administration de dexaméthasone est censée freiner la CRH pour diminuer la production de cortisol. Or, chez les patients dépressifs, cette administration n'entraîne pas de baisse de la concentration du cortisol, suggérant un dysfonctionnement du système de rétrocontrôle endocrinien (**Belmaker et Agam, 2008**).

I.1.6.4- Les facteurs neurobiologiques

➤ L'hypothèse monoaminergique :

Cette hypothèse suggère que la dépression est due à un dysfonctionnement des transmissions noradrénergiques (NA), dopaminergiques (DA) et sérotoninergiques (5-HT), en partie parce que les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs) facilitent la neurotransmission (**Goudmand, 2010**).

Cependant, cette hypothèse est confortée par le fait que l'utilisation de médicaments qui provoquent l'épuisement des stocks des amines (comme la réserpine) pouvaient entraîner une dépression (**Goudmand, 2010**).

a- Théorie sérotoninergique

Une diminution de l'activité sérotoninergique témoignerait d'une vulnérabilité aux troubles thymiques susceptible d'induire une dépression (**Stahl, 2010**).

L'administration de précurseurs de la sérotonine (tryptophane) améliore l'humeur et la sérotonine est antidépressive.

Un hypofonctionnement a été mis en évidence chez certains sujets dépressifs.

Des troubles psychologiques sont associés à diverses pathologies cérébrales organiques s'accompagnant de perturbations sérotoninergique (**Stahl, 2010**). Cette théorie expliquerait pour certains auteurs l'humeur triste.

▪ Sérotonine

❖ Définition et structure

La sérotonine ou 5 hydroxytryptamine (5-HT) (Figure 3), est un neurotransmetteur appartenant à la famille des indolamines, elle a été identifiée dans la muqueuse gastro-intestinale, dans les plaquettes sanguines et dans le système nerveux central.

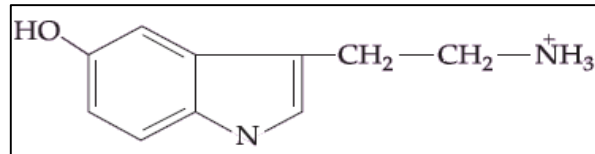


Figure 3 : Structure chimique de la sérotonine (Purves *et al.*, 2012).

❖ Localisation

Dans le système nerveux central, les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont localisés dans les noyaux du raphé du tronc cérébral d'où ils se projettent dans l'ensemble du cerveau et de la moelle épinière (Figure 4) (Fitzgerald *et al.*, 2003).

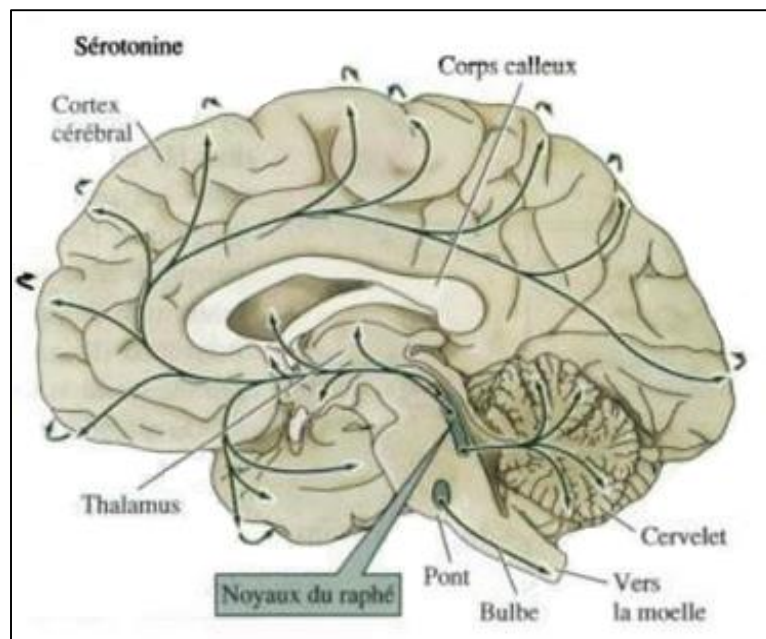


Figure 4 : Distribution et projections de la Sérotonine (Purves *et al.*, 2005)

❖ Synthèse et dégradation

La 5-HT est synthétisée à partir du tryptophane, acide aminé essentiel qui doit être apporté par l'alimentation. Le tryptophane hydroxylase transforme le tryptophane en 5-hydroxytryptophane, qui devient à son tour, sous l'action d'une décarboxylase des acides aminés aromatiques, la sérotonine (Figure 5) (Purves *et al.*, 2005).

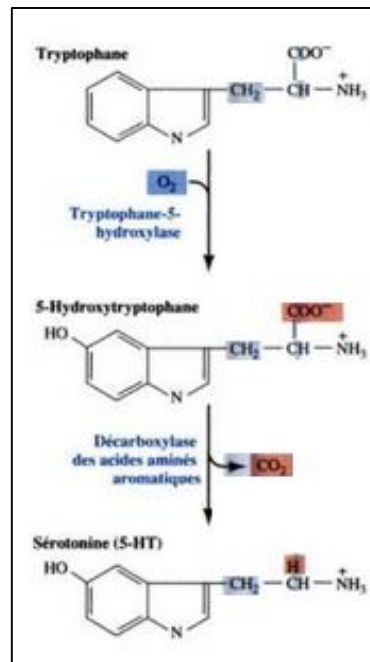


Figure 5 : Synthèse de la sérotonine (Purves et al., 2012)

C'est la VMAT (*Vesicular Monoamine Transporter*) qui charge la sérotonine dans les vésicules synaptiques. Les effets synaptiques de la sérotonine cessent avec son retour dans les terminaisons nerveuses, retour assuré par un transporteur spécifique, le SERT (Serotonin Transporter). La voie principale du catabolisme de la 5-HT fait intervenir la MAO (Monoamine Oxydase) qui le métabolise en 5-hydroxyindole-acétaldéhyde (5-HIC) (Purves et al., 2005).

❖ Récepteurs

Les récepteurs de la sérotonine sont maintenant classés en sept groupes: 5-HT₁₋₇, chaque groupe pouvant avoir des sous-classes: A, B etc... Ces récepteurs sont localisés au niveau du cerveau et à la périphérie mais leur distribution n'est pas homogène. De plus, certains récepteurs comme 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} sont pré-synaptiques et modulent la libération de sérotonine. Par contre, la plupart sont post-synaptiques. Presque tous les récepteurs sérotoninergiques sont liés aux protéines G, selon diverses modalités, sauf le récepteur 5-HT₃ qui est un récepteur canal qui, à état ouvert, est perméable aux cations sodium et potassium (Hannon et Hoyer, 2008).

❖ Effets biologiques

La sérotonine intervient dans le contrôle de nombreuses fonctions cérébrales : cycles veille/sommeil, thermorégulation, comportement de faim/satiété, comportement sexuel, etc...

De plus, des désordres neuropsychiatriques tels que la dépression, la démence et l'anxiété sont associés à des anomalies fonctionnelles des neurones sérotoninergiques (Hamon et Gozlan, 1993).

b- Théorie dopaminergique

L'activité dopaminergique est diminuée chez certains sujets déprimés. Des patients déprimés répondent favorablement à l'administration d'agoniste de la dopamine (Stahl, 2010).

▪ Dopamine

❖ Définition et structure

La dopamine ou 2,3-dihydroxyphényléthylamine, (Figure 6) est une catécholamine.

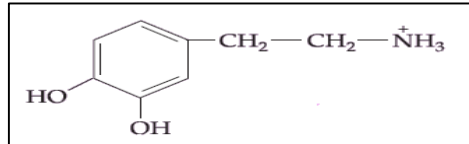


Figure 6 : Structure chimique de la dopamine (Purves et al., 2012).

❖ Localisation

La dopamine est présente dans diverses régions du cerveau mais, la grande majorité des neurones dopaminergiques, sont organisées dans trois noyaux, la substance noire (substantia nigra) et l'aire tegmentale ventrale dans le tronc cérébral et le nucleus accumbens, en direction du cortex préfrontal, du thalamus, du striatum et d'autres régions (Harsing, 2008).

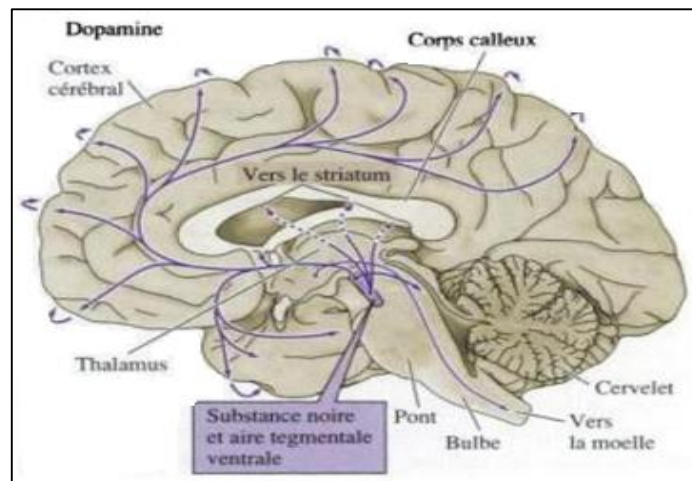


Figure 7 : Distribution et projections de la dopamine (Purves et al., 2005).

❖ Synthèse et dégradation

La voie naturelle de biosynthèse de la DOPA (dihydroxyphényllalanine) utilise la tyrosine. L'hydroxylation en méta du noyau benzénique de la tyrosine par la tyrosine hydroxylase produit le 3-dihydroxy-L-phényllalanine (L-DOPA), commun aux catécholamines. La décarboxylation

en dopamine est ensuite réalisée par la DOPA-décarboxylase (Figure 8) (Deutch et Roth, 2004).

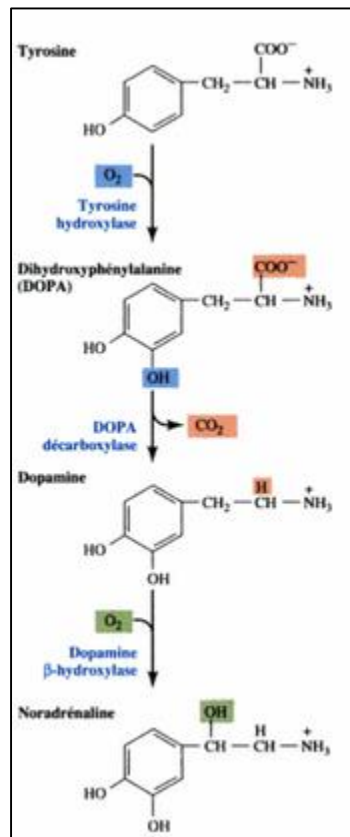


Figure 8 : Synthèse de la dopamine et de la noradrénaline (Purves et al., 2012).

Après avoir été synthétisée dans le cytoplasme des terminaisons présynaptiques, elle est chargée dans les vésicules synaptiques par un transporteur VMAT. L'action de la dopamine prend fin avec sa recapture et son retour dans les terminaisons nerveuses ou dans les cellules gliales, grâce à un transporteur de la dopamine (DAT) (Purves et al., 2005).

La dopamine est inactivée dans l'espace synaptique par deux enzymes s'attaquant aux radicaux impliqués dans son activité pharmacologique. La COMT (Catechol-O-méthyl transférase) catalyse la méthylation du groupement hydroxyle, tandis que la MAO réalise l'hydrolyse du radical amine primaire. Les deux voies de dégradations aboutissent finalement au même composé final qui est l'acide homovallinique (HVA) (Harsing, 2008).

❖ Récepteurs

Cinq récepteurs de la dopamine différents ont été identifiés à ce jour. Ces récepteurs sont divisés en deux sous-groupes : les récepteurs de type D1 (D1-like), comprenant D1 et D5; et les récepteurs de type D2 (D2-like), comprenant les récepteurs D2, D3 et D4.

Cette classification est fondée sur leur séquence en acides aminés, leurs propriétés pharmacologiques, et leur mode de couplage à l'adénylate cyclase (AC). Les récepteurs du sous-type D1 sont couplés positivement à l'AC tandis que ceux du sous-type D2 le sont négativement (Samad et al., 1996).

❖ Effets biologiques

La dopamine joue plusieurs rôles ; elle intervient dans le mouvement, elle est impliquée dans le contrôle de la motricité, la récompense, la cognition, l'addiction, la psychose et récemment découvert que la dopamine joue un rôle dans la régulation de l'éveil et du sommeil (Stahl, 2010).

c- Théorie noradrénergique

La dépression s'accompagne d'un déficit en noradrénaline, d'où dérégulation du fonctionnement de ce système neuromodulateur des autres types de transmission. La plupart des antidépresseurs auraient ainsi une activité finale de type β post-synaptique (Stahl, 2010).

La perturbation de cette régulation expliquerait pour une large part les signes végétatifs et anxieux observés chez le sujet dépressif (Stahl, 2010).

Cette théorie expliquerait pour certains auteurs l'inhibition psychomotrice.

▪ Noradrénaline

❖ Définition et localisation

La noradrénaline (NA) ou norépinephrine (Figure 9) est un neurotransmetteur appartenant à la famille des catécholamines.

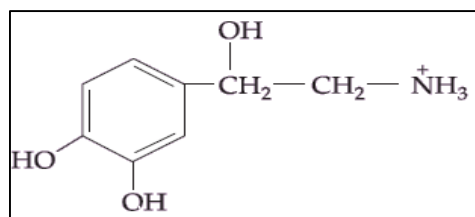


Figure 9 : Structure chimique de la noradrénaline (Purves et al., 2012).

❖ Localisation

La plupart des neurones noradrénergiques sont localisés dans le locus coeruleus, un petit noyau gris situé dans le tronc cérébral, mais aussi dans une région du tronc cérébral appelée tegmentum (Figure 10).

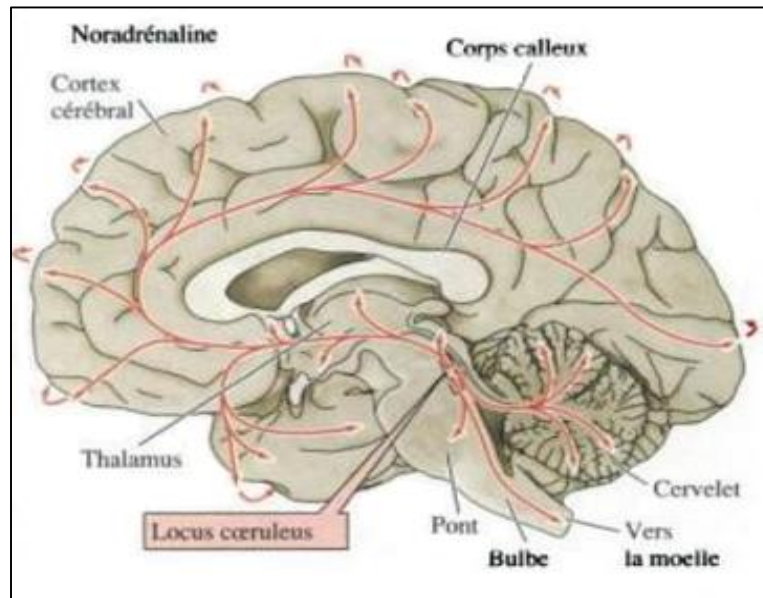


Figure 10 : Distribution et projections de la noradrénaline (Purves et al., 2012).

❖ Synthèse et dégradation

Tout comme la dopamine, la noradrénaline est synthétisée à partir de la L-tyrosine. Dans une première étape la tyrosine subit une hydroxylation par l'intervention d'une tyrosine hydroxylase qui la transforme en L-DOPA puis sous l'action de la DOPA décarboxylase, la L-DOPA se transforme en dopamine, et après un transport actif vers les vésicules synaptiques via les VMAT, la dopamine subit une β -hydroxylation et se convertit en noradrénaline par une dopamine β -hydroxylase à l'intérieur des vésicules (Figure 8). L'élimination de la noradrénaline au niveau de la fente synaptique se fait par un transporteur membranaire présynaptique appelé NET (Norepinephrine Transporter). La dégradation de la noradrénaline se fait par la MAO et COMT. Ces deux enzymes agissent par deux voies différentes. L'action de la MAO sur la noradrénaline produit l'acide dihydroxymandélique, celle de la COMT produit l'acide 3-méthoxy-4-hydroxy mandélique (VMA) (Ressler et Nemeroff, 1999).

❖ Récepteurs

Les récepteurs noradrénergiques sont catégorisée en deux grandes familles : les récepteurs de type α , et de type β . La première famille est divisible en deux sous-familles bien distinctes,

les récepteurs $\alpha 1$ et les récepteurs $\alpha 2$, ce qui conduit finalement à trois types principaux de récepteurs (Purves et al., 2012).

❖ Effets biologiques

La noradrénaline intervient dans la régulation de l'humeur, l'éveil, la cognition et ainsi que d'autres fonctions (Stahl, 2010).

➤ L'hypothèse neurodégénérative :

Cette hypothèse considère que la dépression résulte d'un déficit du signal de la transduction de la neurotransmission vers le neurone post-synaptique. Ce déficit concerne le facteur neurotrophique BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*). Cette protéine joue un rôle crucial dans la croissance et la survie des neurones. L'exposition à un stress entraîne une diminution de l'expression du BDNF, ainsi la prise d'un traitement chronique aux antidépresseurs augmente les concentrations de BDNF et de l'ARN messenger codant pour son récepteur, TrkB dans l'hippocampe (Belmaker et Agam, 2008).

Mais aussi le facteur de croissance des nerfs (NGF) qui est essentielle pour le maintien et la survie des neurones sympathiques, des sous-ensembles des neurones sensoriels ainsi que des neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal. Diverses études animales suggèrent également que le NGF pourrait jouer un rôle dans la pathophysiologie et le traitement de la dépression. Des altérations régionales dans l'expression NGF ont également été signalées dans divers modèles animaux de dépression (Cryan et Leonard, 2010).

➤ L'hypothèse de la neuroplasticité :

Selon cette hypothèse, la dépression est due à des changements dans la neuroplasticité dans différentes parties du cerveau et ces changements sont liés au contrôle de l'état mental. Ces changements comprennent une diminution de la neurogenèse hippocampique, une diminution de la densité des cellules gliales, et la perte de volume de neurones du cortex préfrontal (Gong et al., 2014).

I.2- Prise en charge de la dépression

I.2.1- Antidépresseurs

I.2.1.1-Historique

Il existe aujourd'hui de nombreuses molécules que nous pouvons qualifier comme antidépresseurs (ADs). Les ADs sont des médicaments appartenant à la grande famille des

psychotropes thymoanaleptiques (qui « stimulent » l'humeur), ils ont la capacité de redresser l'humeur dépressive et de soulager une souffrance morale (Olié, 2012).

L'iproniazide (*Marsilid*®) qui appartient à la famille des inhibiteurs de la monoamine oxydase, l'imipramine (*Tofranil*®) de la famille des ATC ont été découverts en 1957 respectivement par Nathan Kline et Roland Kuhn (Olié, 2012).

Au début des années 1960, les travaux de Glowinski et Axelrod, ainsi que ceux de Carlsson montraient que les ATC bloquaient la recapture de deux neurotransmetteurs, la noradrénaline et la sérotonine (Millet *et al.*, 2014).

Vers les années 1970, apparaissent des antidépresseurs qui ne sont ni des IMAO, ni des ATC, ils sont dénommés nouveaux antidépresseurs ou antidépresseurs de seconde génération (Lôo *et al.*, 2004).

I.2.1.2- Les cibles moléculaires des antidépresseurs

Les études de la biologie moléculaire ont permis d'identifier les principales voies de signalisation qui sont ciblées par les antidépresseurs (voie de l'AMPc et cascade des MAPKs).

Tous les antidépresseurs ont une action directe ou indirecte sur les neurotransmetteurs (principalement sérotoninergique et noradrénergique) dans le but d'augmenter leur quantité dans certaines régions cérébrales. Leur action est basée sur l'inhibition de la monoamine oxydase et l'inhibition des transporteurs membranaires de la recapture présynaptique des monoamines (Manji *et al.*, 2000)

Les antidépresseurs exercent une fonction thérapeutique en sur-activant le facteur de transcription CREB (*cAMP-response-element-binding*) via une cascade de signalisation cellulaire impliquant l'AMPc (adénosine mono phosphate cyclique) (O'Donnell *et al.*, 2004).

L'AC, une enzyme membranaire liée à un récepteur couplé à une protéine G (RCPG), provoque une augmentation de la concentration cytosolique de l'AMPc. L'AMPc active la protéine kinase A (PKA), cette protéine kinase est capable de phosphoryler la protéine CREB qui induit la transcription de plusieurs gènes (Figure 11) (Chin *et al.*, 2002).

Il existe une relation entre l'activation de la voie AMPc et de la phosphorylation de CREB et l'augmentation de l'expression génique de BDNF et récepteur protéine tyrosine kinase TrkB (Nibuya *et al.*, 1995).

La molécule BDNF est un facteur neurotrophique, impliqué dans la régulation du développement et la survie des neurones. Le BDNF se lie sur son récepteur TrkB, par la suite l'activation de l'enzyme phospholypase C (PLC γ) et de la cascade des MAPKs. L'activation des MAPKs provoque leur translocation vers le noyau. Dans le noyau, elles vont phosphoryler différents facteurs de transcription comme les CREB, C-Fos et C-jun (Mongeau *et al.*, 2013).

Il existe d'autres cibles intracellulaires des antidépresseurs comme la cascade ERK/MAPK (*Extracellular signal regulated kinase/ Mitogen activated protein kinase*) et la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (*B-cell lymphoma/ leukemia-2*) (Yuan et Yanker, 2000).

Un des effets résultant de l'activation de cette voie de signalisation est l'augmentation de l'expression de la protéine Bcl-2. La protéine Rsk-2 (*Ribosomal S6 kinase-2*), activé par ERK, phosphoryle et active CREB, lequel induit l'expression génique de Bcl-2. De plus, la protéine pro-apoptotique BAD (*Bcl-2-antagonist of cell death*) est phosphorylée et inactivée par Rsk-2 (Figure 11) (Manji *et al.*, 2000).

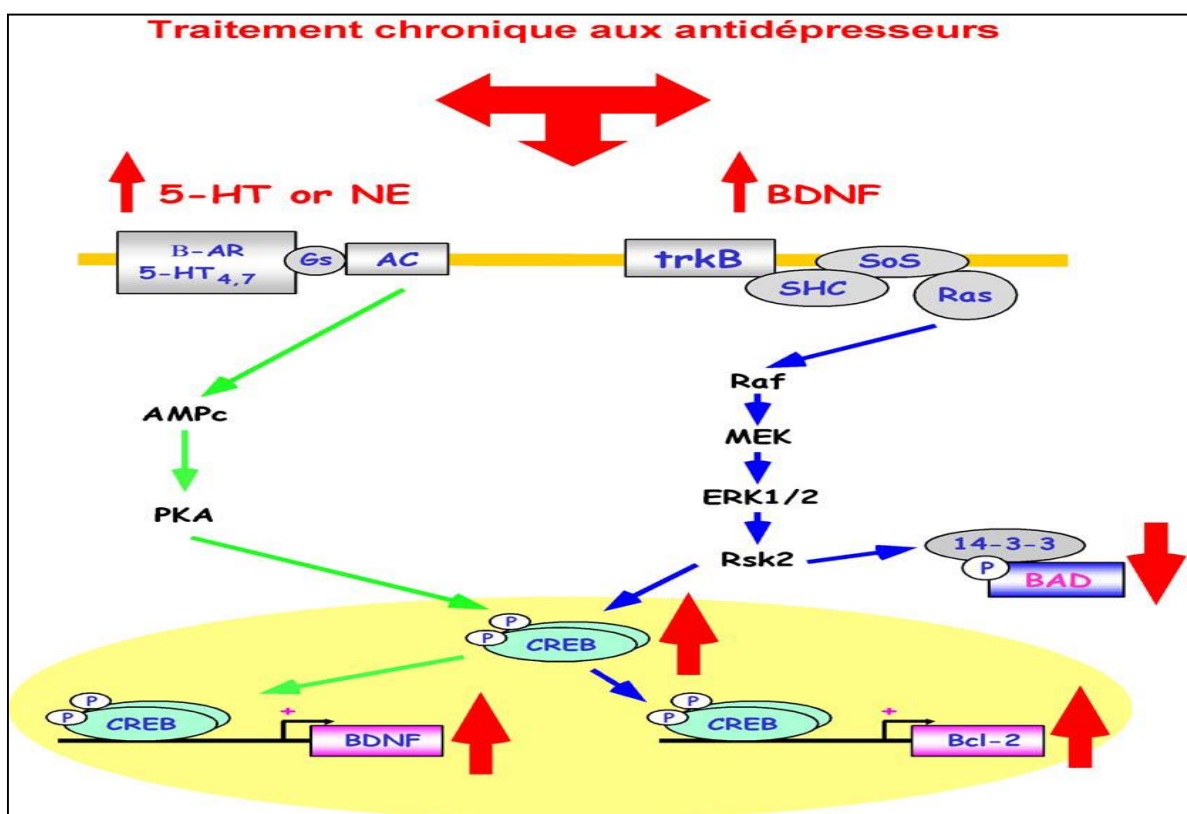


Figure 11: Mécanisme d'action des cibles moléculaires des antidépresseurs (Vinet, 2005).

I.2.1.3- Classification des antidépresseurs

La classification des antidépresseurs peut s'effectuer selon leurs structures chimiques (tricycliques, inhibiteurs de monoamine oxydase), leurs caractéristiques biochimiques (action monoaminergiques spécifique ou non spécifique, inhibition de la recapture de la sérotonine), leurs mécanismes d'action sur les neurotransmetteurs (Olié, 2012).

➤ **Les antidépresseurs de première génération :**

❖ **Les antidépresseurs tricycliques (ATC) :**

Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques sont ainsi nommés en raison de leur structure chimique organique à trois noyaux (Figure 12) (Stahl, 2010).

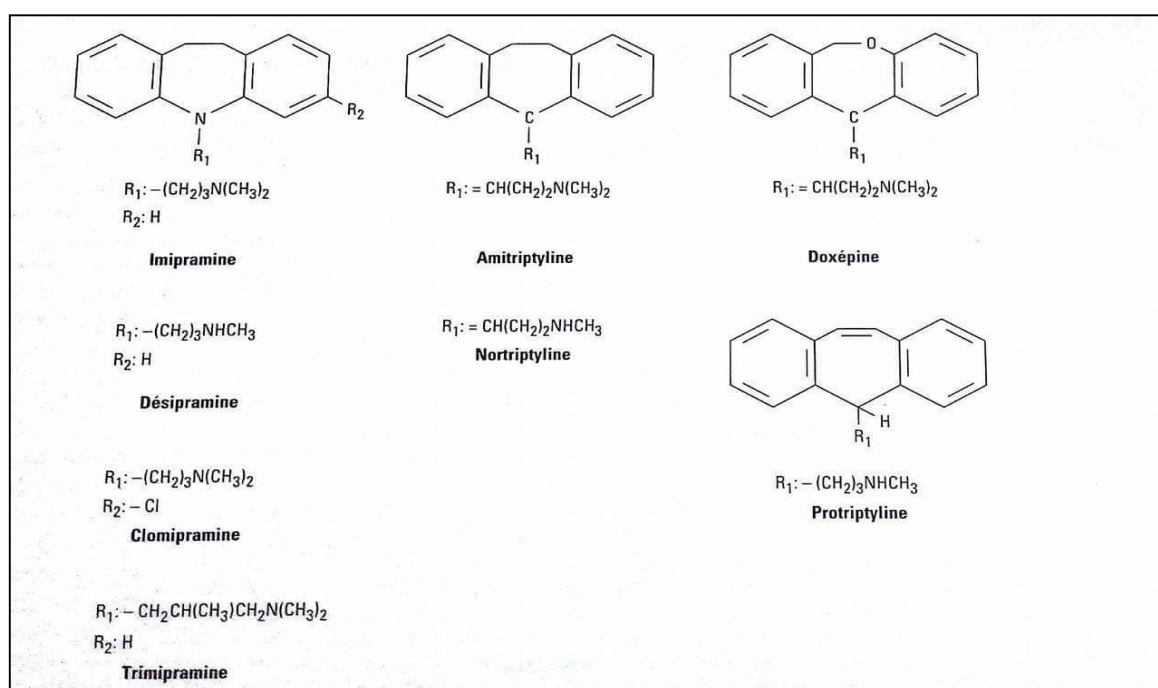


Figure 12 : Structure des antidépresseurs tricycliques (Etienne-Selloum et Faure, 2015).

Leurs propriétés antidépressives résultent de l'inhibition de la recapture présynaptique de la NA et/ou de la 5-HT. Certains ATC bloquent plutôt la recapture de la 5-HT via le blocage du transporteur SERT, d'autres plutôt celle de la NA via le blocage du transporteur NET, mais la plupart inhibe la recapture des deux monoamines. Certains ATC ont également des effets antagonistes sur les récepteurs sérotoninergiques post-synaptique 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. Tout ceci permet une augmentation de la concentration de la 5-HT dans la fente synaptique et induirait l'effet antidépresseur (Figure 13) (Etienne-Selloum et Faure, 2015).

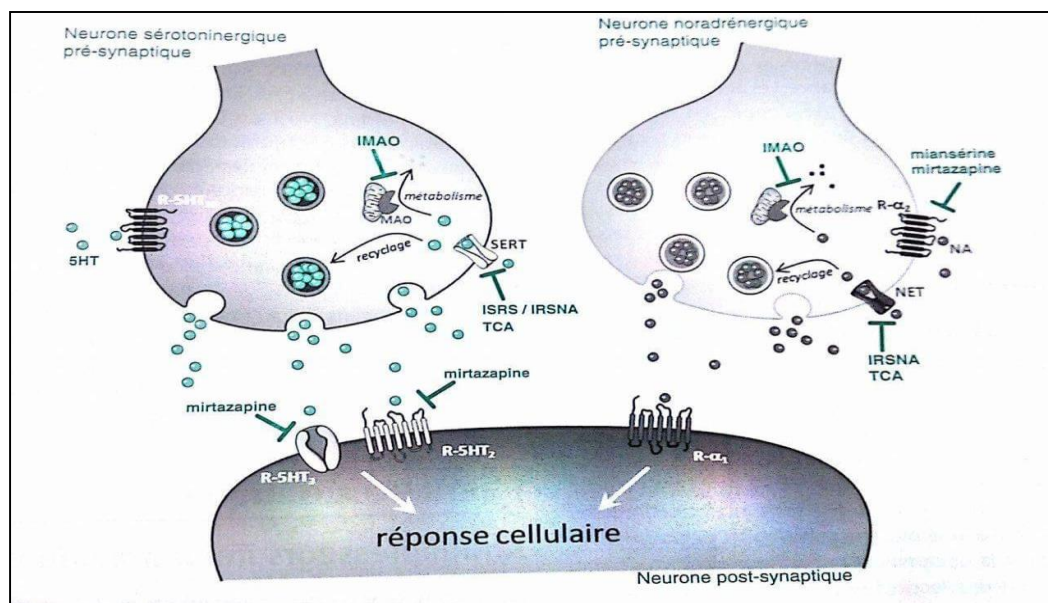


Figure 13 : Cibles pharmacologiques des antidépresseurs (Etienne-Selloum et Faure, 2015).

Les dérivés tricycliques amines tertiaires (amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine) inhibent préférentiellement la recapture de la sérotonine, tandis que les amines secondaires (maprotiline) inhibent préférentiellement la recapture de la noradrénaline (Olié, 2012).

Ces ATC sont considérés parmi les antidépresseurs les plus efficaces, ils représentent encore actuellement un traitement de référence dans les essais cliniques. Cependant, tous les tricycliques bloquent les récepteurs muscariniques cholinergiques, les récepteurs H1 de l'histamine et les récepteurs α -adrénergiques, cela est à l'origine de très nombreux effets indésirables, et leur toxicité cardiovasculaire potentiellement mortelle en cas de surdosage. (Etienne-Selloum et Faure, 2015).

❖ Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs) :

La découverte des propriétés antidépressives des inhibiteurs de la monoamine oxydase a été accidentelle, puisque le premier d'entre eux, l'iproniazide, avait d'abord été prescrit comme un antituberculeux (Figure 14) (Olié, 2012).

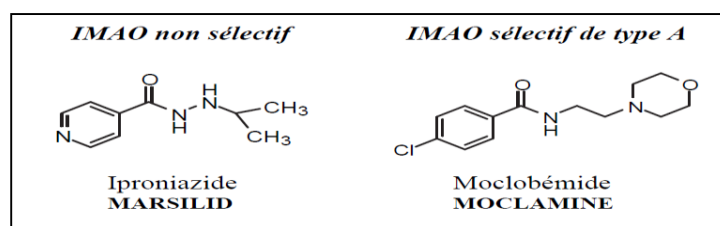


Figure 14 : Structure des IMAOs (Varache-Lembège, 2007).

Les IMAOs augmentent la disponibilité des neurotransmetteurs en inhibant l'action de la monoamine oxydase, une enzyme qui dégrade les neurotransmetteurs dans la synapse (**Jeffrey et al., 2009**).

Il existe deux isoformes de la MAO, la MAO-A et la MAO-B qui diffèrent l'un de l'autre par leur affinité de substrat (**Millet et al., 2014**).

L'inhibition de la MAO-A entraîne une augmentation de la concentration de la 5-HT et de la NA dans la fente synaptique, d'où l'effet antidépresseur. L'inhibition de la MAO-B induit une augmentation de la DA mais pas de la 5-HT ni de la NA. L'inhibition simultanée des deux MAO peut avoir un effet antidépresseur majeur, via une augmentation des concentrations des trois neurotransmetteurs (5-HT, NA et DA) plus important que celle provoquée par l'inhibition d'une seule des deux enzymes (Figure 13) (**Llorca et Nourry, 2013**).

On distingue ainsi trois types des IMAOs, selon leur sélectivité (Figure 14) pour les isoformes A et B (**Etienne-Selloum et Faure, 2015**) :

- Les IMAO non-sélectifs comme l'iproniazide (*Marsilid*®), ont une action irréversible, c'est-à-dire que l'activité enzymatique est bloquée jusqu'à une nouvelle synthèse, à l'origine de sa longue durée d'action.
- Les IMAO-A, par exemple moclobimide (*Moclamine*®) qui inhibent spécifiquement la MAO-A. dans ce cas, la liaison est réversible.
- Les IMAO-b, sont réversibles et spécifiques de la MAO-B à localisation essentiellement cérébrale, comme sélégiline (*Déprényl*®) et la rasagiline (*Azilect*®).

➤ **Les antidépresseurs de deuxième génération :**

❖ **Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :**

Dans ce groupe d'antidépresseurs, on trouve la Fluoxétine (*Prozac*®), la sertraline, la paroxétine et le citalopram (Figure 15). Bien que ces molécules possèdent des structures chimiques diverses mais un mécanisme d'action commun: l'inhibition sélective de la recapture présynaptique de la sérotonine. Ces ADs ont une efficacité comparable à celle des antidépresseurs tricycliques (**Olié, 2012**).

Les ISRS bloquent le transporteur de recapture de la sérotonine dans la terminaison axonique, la sérotonine non dégradée reste dans la fente synaptique pendant une période plus longue, ce qui prolonge son action sur les récepteurs post synaptiques (**Etienne-Selloum et Faure, 2015**).

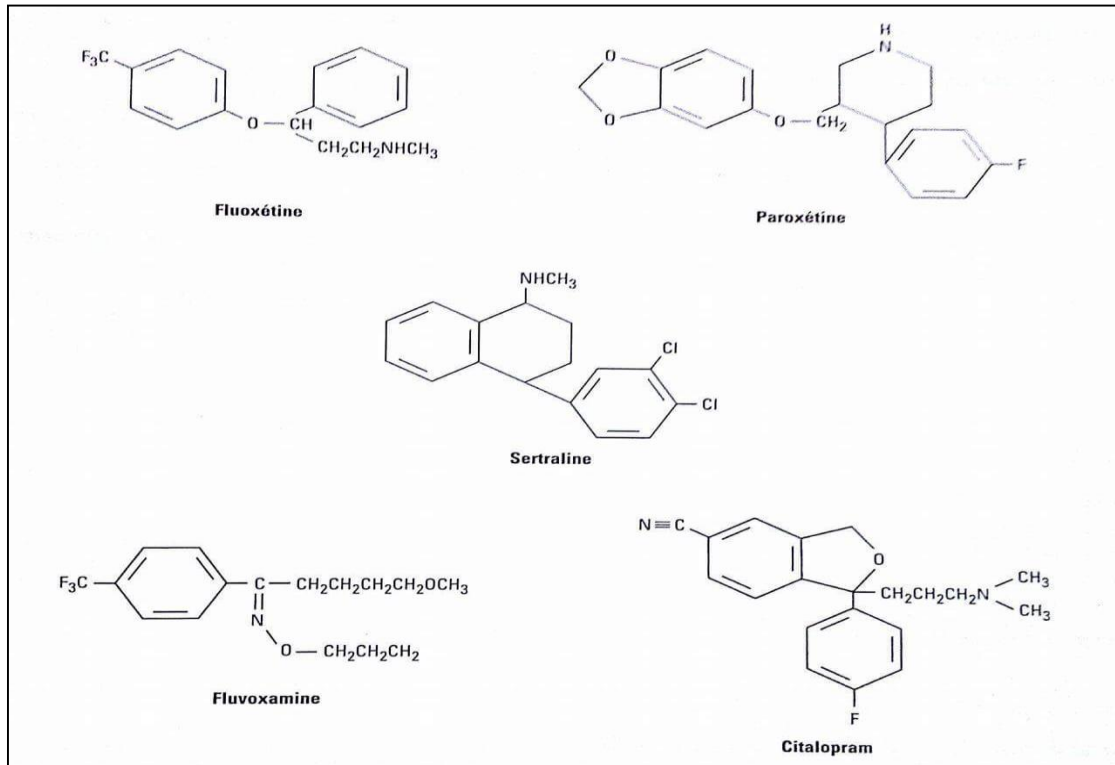


Figure 15 : Structure des antidépresseurs ISRS (**Etienne-Selloum et Faure, 2015**).

❖ Les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) :

Comme les ATC, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) ont pour effet d'augmenter la concentration de 5-HT et de NA au niveau de fente synaptique.

Ce groupe d'antidépresseurs comporte la Venlafaxine (*Effexor*®), le milnacipran (*Ixel*®) et la duloxétine (*Cymbalta*®) (Figure 16) (**Olié, 2012**).

Pour le Venlafaxine, l'inhibition de recapture de la NA nécessite des doses supérieures à celle qui inhibent la recapture de la 5-HT. La Venlafaxine est un ADs d'action plus rapide que les autres, utilisé chez les patients atteints d'une dépression réfractaire à d'autres traitements (**Olié, 2012**).

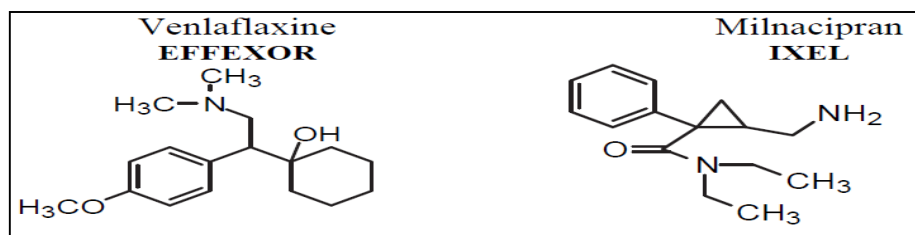


Figure 16: Structure des antidépresseurs IRSNA (Varache-Lembège, 2007).

❖ Les autres antidépresseurs :

Ce groupe d'antidépresseurs contient trois produits commercialisés dans la structure chimique et les mécanismes d'action sont variés : la miansérine (*Athymil*®), la mirtazapine (*Norset*®) et l'agomélatine (*Valdoxan*®) (Olié, 2012).

La miansérine (Figure 17) bloque les récepteurs histaminergiques H1 au niveau central et est aussi adrénolytique (inhibe partiellement ou totalement l'action de l'adrénaline sur les récepteurs adrénergiques) (Valentini et al., 2004).

L'activité anti dépressive de la mirtazapine (Figure 17), s'effectue via une augmentation de la neurotransmission noradrénergique par un blocage des autorécepteurs α_2 . L'augmentation de la neurotransmission noradrénergique stimule les récepteurs α_1 situés sur les fibres sérotoninergiques et conduit à une libération de 5-HT. L'augmentation de la libération de la sérotonine est directement liée à une augmentation de la neurotransmission par les récepteurs 5-HT1 (Millet et al., 2014).

L'agomélatine est l'antidépresseur le plus récent, son mécanisme d'action le distingue des autres antidépresseurs. C'est un agoniste des récepteurs de la mélatonine de types MT1 et MT2 et un antagoniste des récepteurs sérotoninergique de types 5HT_{2C}. Il permettrait une resynchronisation du cycle veille/sommeil perturbé lors des épisodes dépressifs, et une augmentation des taux de la noradrénaline et de la dopamine au niveau du cortex préfrontal. (Etienne-Selloum et Faure, 2015).

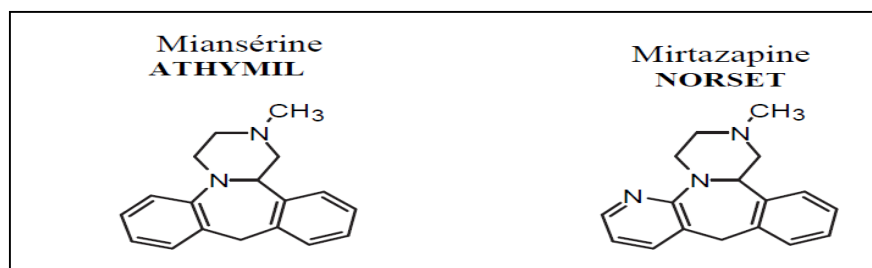


Figure 17 : Structure des autres antidépresseurs (Varache-Lembège, 2007).

I.2.1.4- Conduite et durée du traitement antidépresseur

Le traitement de la dépression doit comporter deux phases :

- La première étape, ou traitement d'attaque, a pour objectif l'amélioration des symptômes dépressifs. Sa durée est de deux à quatre mois.
- La seconde étape, ou traitement de consolidation, a pour double objectif la consolidation de l'effet obtenu et la prévention des rechutes sa durée est de six à huit mois.

I.2.2- Thérapeutiques non médicamenteuses

I.2.2.1- Phytothérapie

Un nombre non négligeable de patients ne répond pas au traitement de la dépression par les antidépresseurs synthétiques, ils sont sujet à des effets secondaires lourds et donc préfèrent souvent s'en remettre aux plantes médicinales.

Les antidépresseurs végétaux sur la base d'extraits de millepertuis appartiennent aujourd'hui aux produits phytothérapeutiques les plus utilisés et les plus prescrits, ils ont été utilisés pour traiter la dépression pendant plusieurs siècles (**Gong et al., 2014**). Cette plante a prouvé son effet antidépresseur, d'où la nécessité d'élargir la recherche à d'autres plantes.

I.2.2.2- Polyphénols

➤ Généralités sur les polyphénols

Les polyphénols ou les composés phénoliques, sont des métabolites secondaires spécifiques du règne végétal. On les trouve dans toutes les parties des plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits, ils sont hydrosolubles et de poids moléculaire compris entre 500 et 3000 Dalton. Le terme «phénol» englobe approximativement 10000 composés naturels identifiés. La structure fondamentale qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones, auquel est lié au moins un groupement hydroxyle (OH) libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester ou hétéroside (**Balasundram et al., 2006**).

➤ Biosynthèse des polyphénols

Les polyphénols sont principalement synthétisés à partir de l'hydrate de carbone via deux voies biosynthétiques, qui sont :

- La voie de l'acide shikimique, qui conduit après transamination et désamination, aux acides cinnamiques et à leurs nombreux dérivés tels que les acides benzoïques ou les phénols simples.
- la voie de l'acide malonique, qui conduit après la glycolyse et la β -oxydation aboutissant à la formation de l'acétyl CoA donnant le malonate.

➤ Structures et classifications des polyphénols

La structure des composés phénoliques va du simple noyau aromatique de faible poids moléculaire jusqu'aux tanins complexes de très haut poids moléculaire, et ils peuvent être classés par le nombre et l'arrangement des atomes de carbone les composant, en fonction de la nature de leur squelette carboné et en fonction de la longueur de la chaîne aliphatique liée au noyau benzénique.

Les polyphénols sont classés en différents groupes en fonction de leur structure, le nombre de noyaux aromatiques et les éléments structuraux qui lient ces noyaux (Figure 18).

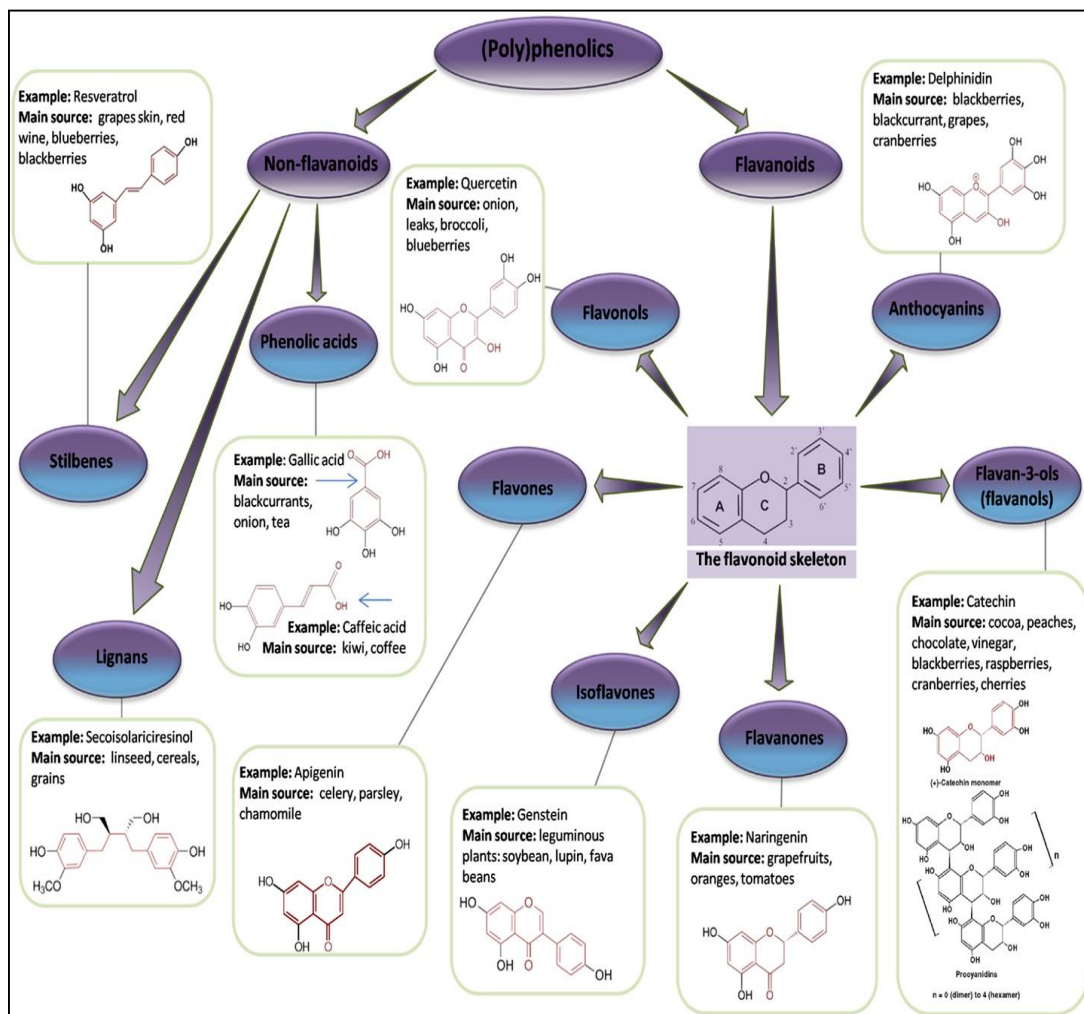


Figure 18: Classification des polyphénols (Goszcz et al., 2015).

➤ Effets biologiques des polyphénols

Les polyphénols sont largement utilisés en thérapie comme antioxydants, anti-carcinogènes, anti-inflammatoires, antiviraux, inhibiteurs enzymatiques, vasodilatateurs, antithrombotiques, antibactériens et vasculo-protecteurs (Figure 19) (Martine et Adriantsitohaine, 2002).

De nombreuses études se sont penchées sur l'analyse des effets protecteurs de la consommation d'aliments riches en polyphénols vis-à-vis de différentes pathologies (maladies cardiovasculaires, cancers, diabète, ostéoporose, etc...).

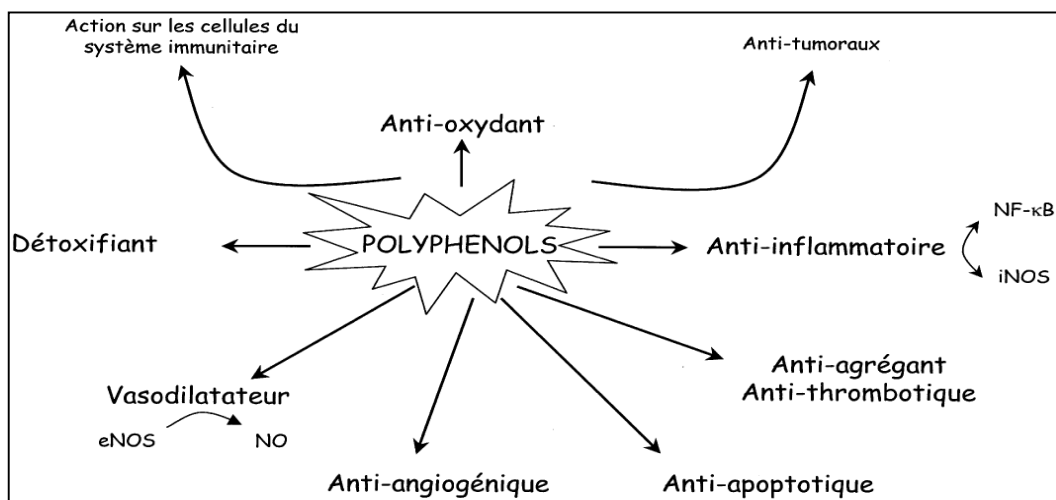


Figure 19: Effets biologiques des polyphénols (Martine et Adriantsitohaine, 2002).

➤ Polyphénols et dépression

Il existe de nombreuses façons dont les polyphénols peuvent exercer des effets bénéfiques dans le système nerveux central. Par exemple ; ils peuvent protéger les neurones contre l'oxydation des blessures induites par le stress, atténuer les neuro-inflammation et promouvoir la plasticité synaptique (Vafeiadou et al., 2007).

Une étude a montré que les flavonoïdes affectent l'inhibition de la MAO et sont considérés comme des antidépresseurs potentiels (Bandaruk et al., 2012).

Une concentration élevée en flavonoïdes peut exercer un effet anti déprimeur en augmentant la teneur de 5-HT, NA et NE dans le cerveau et limitant ainsi leurs recapture par synaptosomes (Gong et al., 2014).

De nombreuses études d'intervention alimentaire menées chez l'Homme ou chez l'animal, avec des aliments ou boissons issus du raisin, du thé ou de baies comme les myrtilles qui sont riches en polyphénols, ont montré une amélioration de la mémoire et de la cognition (**Rendeiro et al., 2009**).

Des études d'imagerie cérébrale chez les sujets humains ont démontré que la consommation de cacao riche en polyphénols peut améliorer la circulation sanguine corticale. Cette concentration est importante car l'augmentation de la fonction vasculaire cérébrale, en particulier dans l'hippocampe (une région du cerveau importante pour la mémoire), peut faciliter la neurogène adulte. Ces flavonoïdes présents dans le cacao peuvent être recommandés chez les personnes présentant des troubles dépressifs (**Francis et al., 2006**).

Plusieurs travaux de recherches se sont intéressés à l'activité antidépressive des plantes médicinales (Tableau I), les deux tests les plus utilisés pour évaluer le comportement dépressif sont le Test de la nage forcée (Forced swimming test : FST) et le Test de suspension caudale (Tail suspension test : TST).

Tableau I : Les activités antidépressives de quelques plantes médicinales

Plantes	Extraits	Composés	Activités	Tests	Références
<i>Camellia sinensis</i>	Feuilles	Flavonoïdes Polyphénols Catéchines	Inhibition de la recapture de la 5-HT et de la NA	FST TST	(Marmat et Middha, 2013)
<i>Artemisia absinthim L.</i>	Fleurs	Polyphénols Flavonoïdes	Inhibition de la recapture de la 5-HT et de la NA	FST TST	(Ahangar et al., 2011)
<i>Melissa officinalis</i>	Feuilles	Tanins Saponines	Inhibition de la recapture de la 5-HT et de la NA	FST	(Emamghoreishi et Talebianpour, 2009)
<i>Terminalia bellerica</i>	Fruits	Phénols Tannins Polyphénols	Inhibiteur non sélective de la MAO	FST TST	(Manohar et al., 2014)
<i>Amaranthus caudatus</i>	Plante entière	Polyphénols Flavonoïdes	Inhibition de la recapture de la 5-HT et de la NA	FST TST	(Ashok Kumar et al., 2015)
<i>Nymphaea alba</i>	Fleurs	Polyphénols	Stimule l'action de la 5-HT Inhibe la recapture des amines	FST TST	(Madhavi et Uma Maheswari, 2013)

<i>Sambucus sebulus et Sambucus nigra</i>	Fruits	Polyphénols Flavonoïdes	Inhibition de la recapture de la 5- HT et de la NA	FST TST	(Mahmoudi et al., 2014)
<i>Hypericum foliosum</i>	Partie aérienne de la plante	catéchines	Inhibition de la recapture de la 5- HT et de la NA	FST TST	(Ramalhete et al., 2016)
<i>Emblica officinalis</i>	Fruits	Acide tanique Acide gallique Polyphénols Flavonoïdes	Inhibition non sélective de la monoamine oxidase Action neurotrophique sur l'hypothalamus	FST TST	(Sudhakar et al., 2010)

CHAPITRE II :
MATERIEL ET
METHODES

II.1- Matériel expérimental

II.1.1- Matériel végétal

La plante utilisée pour cette étude est une plante locale qui est *Ulmus campestris* (*U. campestris*) (Figure 20), dont l'écorce a été sélectionnée pour l'évaluation de l'activité antidépressive.

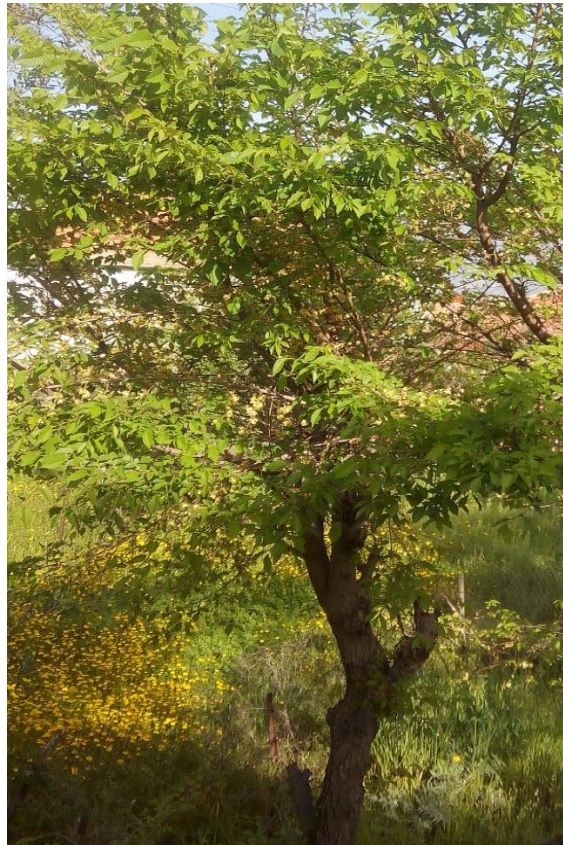


Figure 20 : Arbre de *Ulmus campestris* (photographie originale, Bejaïa, 2016)

➤ Taxonomie et systématique

- Règne : plante
- Embranchement : spermatophytes (phanérogames)
- Sous embranchement : angiospermes.
- Classe : Magnoliopsides (Dicotylédones)
- Ordre : Urticales
- Famille : Ulmaceae
- Genre : Ulmus
- Espèce : *Ulmus campestris*

➤ Noms vernaculaires

Ulmus campestris ou aussi *Ulmus minor*, est connu sous le nom d'Orme champêtre en France, Elm dans les pays anglo-saxons, il est surnommé localement N'chem en arabe et Oulmou en kabyle.

➤ Description botanique

L'orme champêtre est un arbre à longue tige droite, qui en forêt, dépasse rarement 25m de hauteur, mais, qui comme arbre de parc ou d'alignement peut atteindre jusqu'à 45 m de haut et 2m de diamètre, pouvant vivre assez vieux (jusqu'à 300 ou 350 ans). Ces feuilles ont un limbe nettement asymétrique à la base (Figure 21) et son écorce de couleur brun noir est profondément fissurée en plaque (Figure 22). Les glomérules de fleurs apparaissent en plein hiver (Figure 21), au mois de février. Le fruit est une samare (Aeschiman *et al.*, 2004).



Figure 21 : Fleurs et feuilles de *Ulmus campestris* (Aeschiman *et al.*, 2004).



Figure 22 : Ecorce de *Ulmus campestris* (photographie originale).

➤ **Origine et répartition géographique**

L'Orme champêtre provient des îles britanniques, et se rencontre dans toute l'Europe occidentale, même en région méditerranéenne.

➤ **Utilisation traditionnelle de *U. campestris***

Ulmus campestris fait partie de la liste des Plantes Médicinales Recensée en Algérie. En effet il est utilisé comme remède pour soigner divers maux. Son écorce dépourvue du liège a des vertus toniques, antiseptiques, sudorifiques, laxatives et diurétiques, et l'écorce mâchée est excellente pour refermer les plaies. Les feuilles, pliées et humidifiées avec de l'eau, font disparaître l'enflure des pieds et l'humeur qui s'écoule de la moelle de l'arbre fait pousser les cheveux et empêche leur chute. Il est utilisée aussi comme antirhumatisme et anti-gouteux (Cros, 2011).

In vivo, il possède des activités gastroprotectives, anti-inflammatoires, hépatoprotectives, analgésiques et vasodilatateurs, et *in vitro* des activités antioxydantes (Ouahmed-Boudaoud, 2016).

II.1.2- Matériel divers

Chronomètre, thermomètre, verreries (pilon, mortier, éprouvette graduée, flacon-pilulier) sonde de gavage, mètre ruban, cylindre en verre, balance de précision, tube en plastique, plaque chauffante, seringues graduées (10ml et 5ml) (Figure 23).



Figure 23: Divers matériels du laboratoire utilisés (photographie originale).

II.2.3- Animaux et conditions d'élevage

Des souris albinos NMRI (Naval Médical Research Institute), femelles, dont le poids corporel varie entre [25-30] grammes, ont été utilisées lors de l'étude *In vivo*, pour l'évaluation de l'activité antidépressive de l'extrait éthanolique de l'écorce de *Ulmus campestris* (Figure 24).

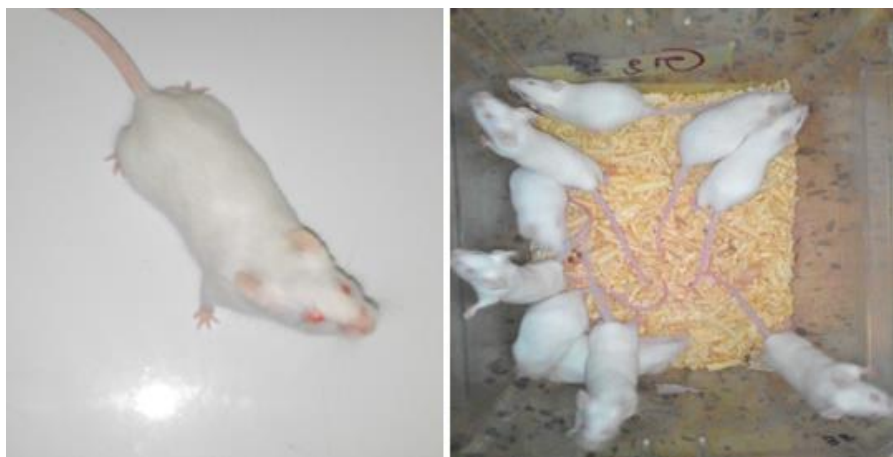


Figure 24: Souris albinos (photographie originale).

Ces animaux proviennent de l'animalerie de l'institut Pasteur d'Alger. L'élevage et l'expérimentation ont été réalisés au niveau du laboratoire d'expérimentation animale de l'université Abderrahmane MIRA de Béjaia. Pour respecter leur cycle biologique, les animaux ont été mis sous des conditions de température ambiante de $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ et d'humidité de 60-70 % et un cycle de lumière de 12h/24h, et ont été placés dans des cages, et eut libre accès à l'eau et à l'alimentation de type bouchon fourni par ONAB Algérie (Office National des Aliments du bétail) (Figure 25).



Figure 25 : Elevage des souris au sein de l'animalerie (photographie originale).

II.2- Méthodes

II.2.1- Préparation des extraits

- **Récolte**

L'écorce de *Ulmus campestris* utilisée dans cette étude fut récoltée en 2012 dans la forêt d'Azru n'bechar à Amizour, Wilaya de Bejaia.

- **Séchage**

L'écorce a été séchée à l'air libre et à une température ambiante, puis mise à l'étuve pour éliminer toutes traces d'humidité.

- **Broyage**

A l'aide d'un broyeur électrique, l'écorce a été broyée jusqu'à obtention d'une poudre fine.

- **Tamisage**

La poudre obtenue a été tamisée à l'aide d'un tamiseur de granulométrie pour récupérer à la fin une poudre très fine de diamètre inférieur à 63 μ m afin d'optimiser l'extraction des polyphénols.

- **Extraction**

L'extraction liquide/solide a été utilisée, en laissant macérer l'éthanol 90% avec la poudre 24h, puis macérer pendant 12h à l'abri de lumière et à température ambiante afin de conserver au maximum les principes actifs. Le surnageant a été récupéré dans des cristalloirs et laissé séché à l'air libre jusqu'à obtention d'un résidu sec de poids stable.

- **Conservation**

L'extrait a été conservé dans des flacons en verre hermétiques à - 20°C.

II.2.2- Préparations des lots

Les souris dont le poids varie entre 25g et 30g ont été réparties de manière aléatoire en cinq groupes de (n=6). Celles-ci ont été privées de nourriture durant les 24h qui précèdent l'expérience et d'eau une heure avant le gavage (**Chen et al., 2015**).

Les groupes de souris ont été traités par gavage intra-gastrique (Figure 26) comme suit :

- **Le groupe témoin A₀** a reçu de l'eau physiologique 0,9% (10ml/kg).
- **Le groupe contrôle A₁** a reçu l'*Anafranil*[®] (antidépresseur imipraminique) 10mg/kg à (10ml/kg) (Marmat et Middha, 2013).
- **Les groupes traités (A₂, A₃, A₄)** ont reçus l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris* à différentes concentrations : 100, 200 et 400 mg/kg à (10ml/kg).



Figure 26: Gavage intra gastrique (photographie originale)

II.2.3- Etude de l'activité antidépressive de l'extrait brut de *U. campestris*

Dans le cadre de l'analyse de l'activité antidépressive de l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris*, deux techniques ont été sélectionnées et utilisées, le test de la nage forcée et le test de la suspension caudale.

II.2.3.1- Test de nage forcée

Le test de la nage forcée a été appliqué selon le protocole établi par **Porsolt et al., (1977)** avec quelques modifications.

- **Principe**

C'est un test où le temps d'immobilité traduit un état équivalent à un état dépressif chez l'homme, il consiste à mettre la souris dans une situation où elle doit lutter pour survivre, mais sans possibilité pour elle de s'échapper. Si la fuite est impossible, l'animal cesse finalement d'essayer et abandonne. On mesure alors la volonté que la souris a de s'en sortir.

- **Procédure**

- ❖ **Considérations importantes pour le FST :**

- 1. Profondeur d'eau et température**

- ✓ L'eau doit être assez profonde pour que l'animal ne touche pas le fond avec sa queue ou ses pieds (une profondeur de 25cm)
- ✓ La température de l'eau doit être entre 23-25 °C.
- ✓ Les animaux doivent être retirés de l'eau puis séchés à l'aide d'une serviette absorbante et remis dans leurs cages.

- 2. Changements d'eau**

- ✓ L'urine et les matières fécales vont s'accumuler dans l'eau et contribuer à la contamination de l'eau et la croissance bactérienne qui pourront contribuer aux changements des paramètres stressants. Le récipient doit être donc vidé et désinfecté après chaque test.

- 3. Procédure**

- ✓ Les animaux doivent être observés en continu pendant le test de nage forcée.
- ✓ Tout animal qui descend en dessous de la surface doit être retiré de l'eau immédiatement et éliminé du lot.

- ❖ **protocole**

Une heure après le gavage les souris ont été placées individuellement dans un cylindre en verre de 25cm de hauteur et de 20cm de diamètre, contenant 15cm d'eau (Figure 27) maintenue à une température de ± 25 °C, et ceci pendant une période équivalente à 6min.

Chaque animal a été pris individuellement pour éviter les interférences pendant le test.



Figure 27 : Dispositif du test de la nage forcée (photographie originale)

Après une phase d'activité vigoureuse de plus ou moins deux minutes (temps d'adaptation), la souris cesse de nager et se fige, adoptant un comportement qualifié de « désespoir ». On considère que la souris est immobile lorsqu'elle flotte en position horizontale et ne réalise que des mouvements de faible amplitude lui permettant de maintenir sa tête hors de l'eau.

Durant ces 6min, le temps d'immobilité a été mesuré par 2 personnes à l'aide d'un chronomètre et la moyenne des temps a été établie. Le comportement de chaque souris a aussi été minutieusement observé.

Les souris ont ensuite été retirées du cylindre et séchées à l'aide d'une serviette (Figure 28), afin de favoriser leur récupération et leur réchauffement puis remise dans leurs cages.

L'eau a été changée pour éliminer la fourrure, l'urine et les excréments après chaque test effectuée.



Figure 28 : Souris après le test de nage forcée (photographie originale).

II.2.3.2- Test de suspension caudale

Le test de suspension caudale appliqué est celui préconisé par Steru *et al.*, (1985), avec quelques modifications.

- **Principe**

Le principe de ce test repose sur la mesure de la durée des mouvements déployés au cours d'une situation stressante, qui implique le stress hémodynamique d'être pendu de façon incontrôlable par leur queue. Après une phase d'agitation, l'animal cesse de bouger et se fige adoptant un comportement de désespoir, équivalent à un état dépressif chez l'homme. Le temps d'immobilité a été ainsi enregistré.

- **procédure**

Une heure après le gavage, les souris ont été suspendues par un scotch doux (sparadrap) placé au bout de la partie caudale de l'animal (à 1cm du bout de la queue), sur le rebord d'une table, à une hauteur de 60cm (Figure 29), de tels qu'elles ne peuvent s'échapper, ou s'agripper sur les surfaces voisines (Steru *et al.*, 1985).

Chaque animal a été pris individuellement pour éviter les interférences pendant le test.



Figure 29 : Dispositif du test de suspension caudale (photographie originale)

Après une période de mobilité d'échappement, l'animal s'immobilise et adopte un comportement dit de désespoir. Toutes souris exhibant un comportement différent ont été éliminées.

Tout comme le test de nage forcée, le test de suspension caudale dure 6 min et la moyenne des 2 mesures du temps d'immobilité a été mesuré par un chronomètre et les comportements des souris ont été observés.

Les expérimentations pour les deux tests ont été réalisées dans une pièce loin de toute sonorisation et de stress.

II.2.4- Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne (M) \pm l'écart-type de moyens (SEM) pour chaque groupe. Les données ont été statistiquement évaluées par le logiciel Graph Pad Prism 5, en utilisant le test de Dunnett, afin de comparer les valeurs des groupes traités aux valeurs du groupe contrôle, avec des significations statistiques de * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, ns (non significatif), utilisant un effectif de $n=6$.

CHAPITRE III :
RESULTATS ET
DISCUSSION

Dans l'optique de tenter d'évaluer et d'élaborer une technique d'évaluation de l'activité antidépressive de *U. campestris* plusieurs méthodes ont été étudiées. Suite à nos investigations les deux tests les plus sensibles et crédibles pour étudier ce qui équivaut à la dépression chez les animaux en imitant les symptômes dépressifs humains sont le Test de la nage forcée et le Test de suspension caudale (Sulakhiya et al., 2016).

Ces deux tests ayant le même principe restent complémentaires en apportant des éléments mécanistiques différents.

III.1- Evaluation de l'activité antidépressive utilisant le test de nage forcée (FST)

Ce test a pour difficulté de recréer un environnement stressant basé sur l'aversion de la souris pour l'eau, il est basé sur l'hypothèse que l'animal va essayer de lutter pour s'échapper. Si l'échappement à la situation stressante est impossible, l'animal cesse toute tentative qui reflète un état de fatigue et une diminution de l'endurance et abandonne. Cet abandon se traduit par l'arrêt de tous mouvements et une immobilité qui exprime une situation de détresse comparable à une situation de dépression chez l'Homme.

La difficulté de ce protocole est d'obtenir l'environnement adéquat et de le reproduire de la même manière pour chaque souris testée avec les mêmes conditions. Parmi les critères essentiels : le respect des volumes et surtout de la profondeur, le respect de la température de l'eau et l'exigence de créer un environnement où seule l'aversion pour l'eau sera le paramètre stressant (sans aucun bruit ou autre facteur stressant).

Durant le test, il a été observé que dès que la souris a été plongée dans l'eau, il s'en suivait une période d'extrême agitation d'environ 2min qui est en accord avec les études faites par Chen et al., (2015) et qui correspond à la période d'adaptation où la souris tente à tous prix de trouver un moyen de s'échapper (Figure 30(a)) (Kukuia et al., 2015), après cette période plusieurs temps d'immobilités ont été observés (Annexe 4) pendant les 4 mins du protocole restantes des différents groupes traités (témoin, extraits éthanoliques de *U. campestris* (100, 200 et 400 mg/kg) et Anafranil® 10mg/kg), qui correspondent à leur capacité ou pas d'affronter la situation ou d'abandonner (Figure 30 (b)). Ce qui concorde avec les observations de Chen et al., (2015).

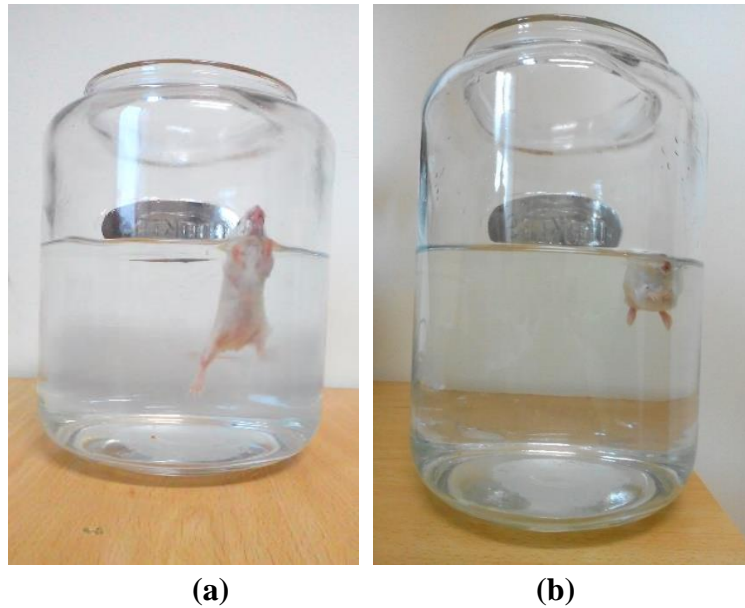


Figure 30 : Observations du : comportement d'échappement (a) et comportement d'immobilité (b) (photographie originale).

Un autre paramètre a été pris en compte, celui de la flottabilité qui peut être un facteur de confusion dans la quantification de l'immobilité pour le FST chez les souris, celle-ci doit être quantifiée pour tenir compte de son impact sur l'interprétation du FST.

La flottabilité de la souris, réfléchi par l'angle α mesuré (Figure 31) résulte en partie de l'air emprisonné dans la fourrure, elle est affectée par les caractéristiques de cette dernière qui aident à emprisonner l'air tels que la quantité de lipides de surfaces et sa longueur (Lin et al., 2013).

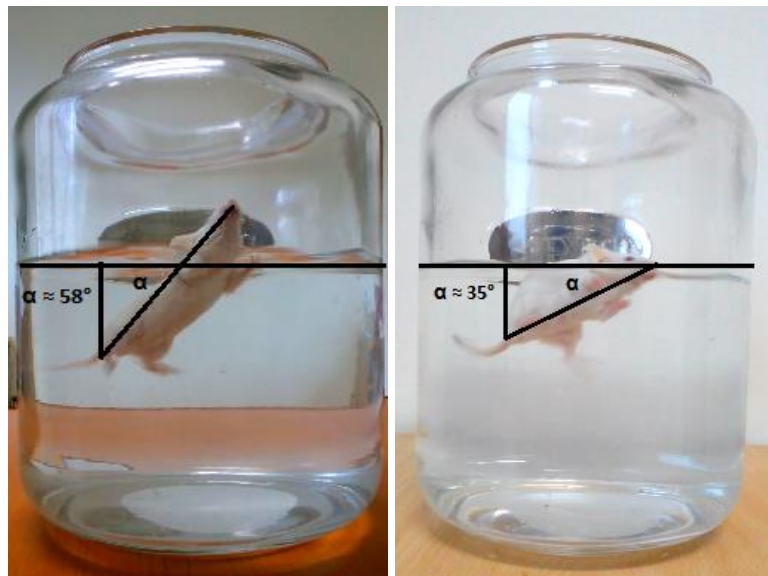


Figure 31 : Deux souris immobiles avec des angles différents (α) dans l'eau (photographie originale).

La moyenne des durées du temps d'immobilité pour le FST a été représentée dans la figure 32.

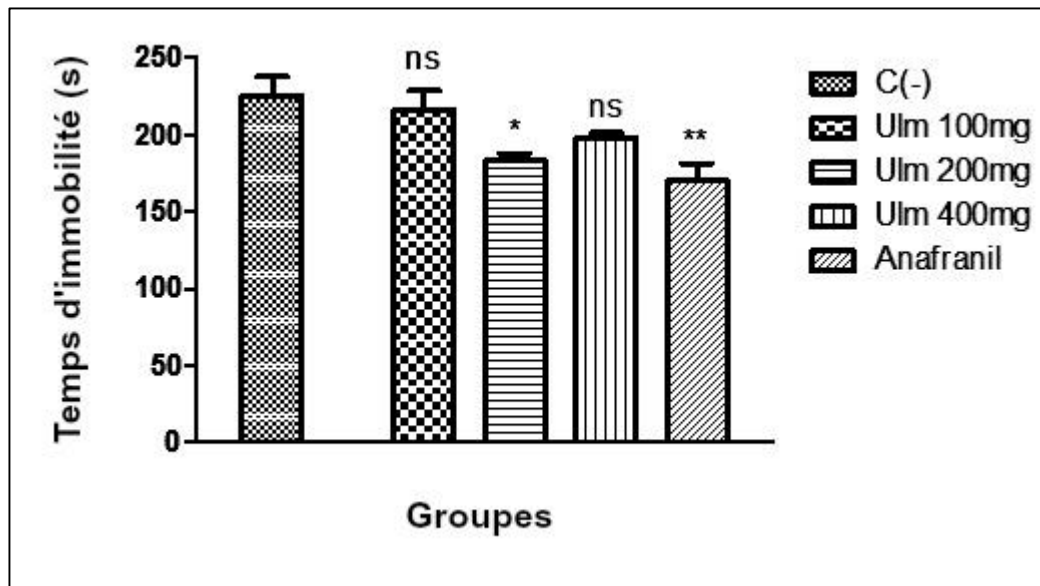


Figure 32 : Représentation graphique du temps d'immobilité pour le FST en moyenne \pm SEM pour $n = 6$ chez les différents groupes, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, ns (non significatif) significativement différent du groupe contrôle.

Selon la figure 32, seul le groupe traité avec l'extrait de *U. campestris* (200 mg/kg) a montré une activité significative ($p < 0.05$) avec une réduction du temps d'immobilité de 224,8 à 183,3 sec correspondant à un pourcentage de 18,38% (Figure 33), une activité inférieure à celle obtenue par le contrôle (+) *Anafranil*[®] (10 mg/kg) dont la réduction est de 169,8 sec (24,47%).

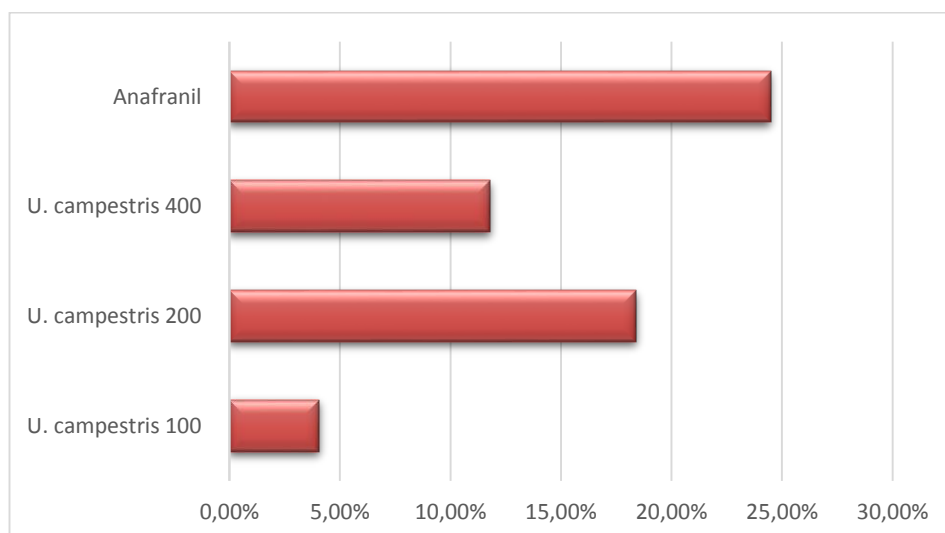


Figure 33 : Pourcentage de réduction du temps d'immobilité pour le FST.

Les résultats obtenus dans cette étude ont été supérieurs à ceux obtenus par d'autres études réalisées sur des extraits éthanoliques dans les mêmes conditions ayant des concentrations supérieures (Yi et al., 2013).

Le test de la nage forcée conçu par Porsolt est un moyen de dépistage primaire des antidépresseurs potentiels, il est aussi utilisé pour évaluer l'effet de divers agents sur le système nerveux tels que sédatifs-hypnotiques, psychostimulants et euphoriques (Petit-Demouliere et al., 2005). Il a été démontré que les substances qui augmentent le score de natation sans modifier le comportement d'escalade sont censées agir par la voie sérotoninergique, tandis que ceux qui augmentent le score d'escalade sans affecter la natation sont sensibles à la voie noradrénergique (Rénéric et al., 2001).

L'extrait a induit une augmentation dans les deux scores de natation et d'escalade, ce qui nous a permis d'émettre l'hypothèse qu'il pourrait agir à la fois par les voies sérotoninergiques et noradrénergiques, donc il pourrait agir en bloquant les transporteurs de recapture de la sérotonine (SERT) et de la noradrénaline (NET) dans la terminaison axonique, ce qui augmente leurs concentrations dans la fente synaptique pendant une période plus longue et prolonge leurs actions sur les récepteurs post synaptique.

Des études ont signalé que les antidépresseurs tricycliques tel que l'*Anafranil*[®] agissent en activant la signalisation du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes dans les cellules gliales qui contribuent à son action antidépressive (Hisaoka et al., 2011). L'extrait testé, pourrait agir de la même manière.

III.2- Evaluation de l'activité antidépressive utilisant le test de suspension caudale (TST)

Ce test est basé sur la mesure de la durée des mouvements déployés lors d'une suspension par la queue.

Il a été observé que les souris se débattaient au début (les 2 premières minutes) puis finissaient par abandonnées adoptant une posture immobile (Figure 34), ce qui est correspond à une situation de dépression chez l'Homme.

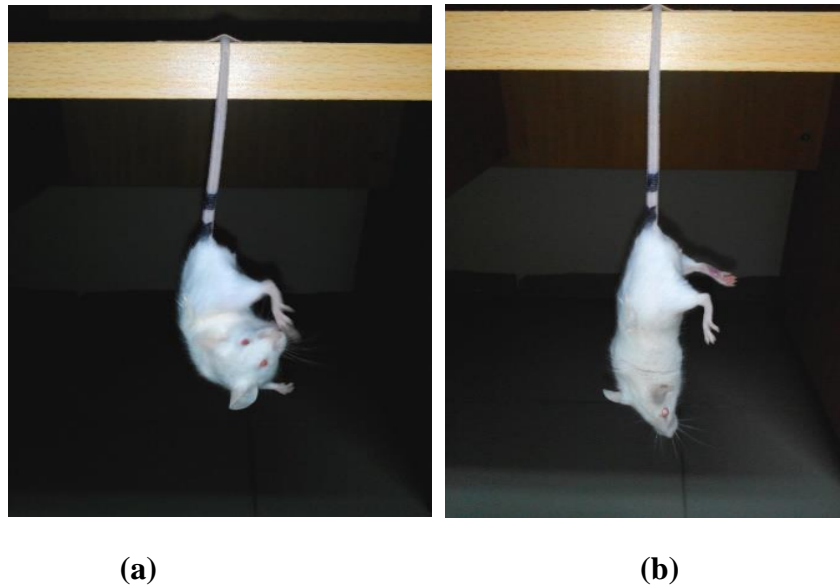


Figure 34 : Observations du : comportement de balancement (a) et comportement d'immobilité (b) (photographie originale).

Les différents temps d'immobilité enregistrés dans le test de suspension caudale (Annexe 5) ont été résumés dans la figure 35.

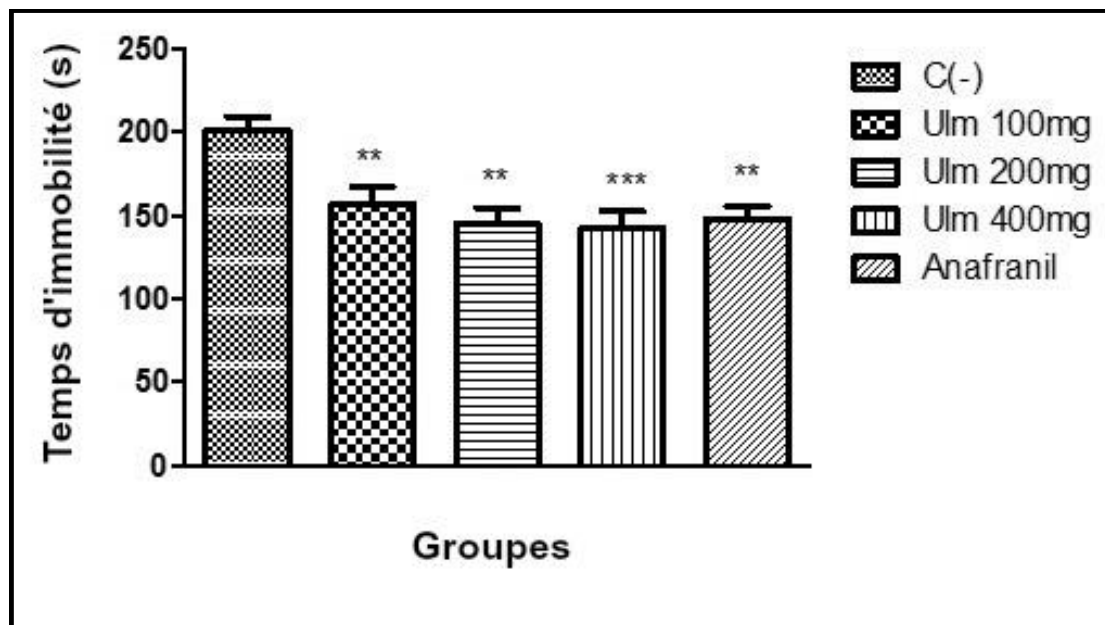


Figure 35 : Représentation graphique du temps d'immobilité pour le TST en moyenne \pm SEM pour $n = 6$ chez les différents groupes, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ significativement différent du groupe contrôle.

Pour le test de TST, tous les extraits ont exhibé une activité antidépressive significative d'une manière dose dépendante. En effet, la meilleure activité a été obtenue par le groupe de souris traitées avec l'extrait à 400 mg/kg d'une manière hautement significative ($p < 0,001$),

avec une réduction de 201 à 142.5 secs qui correspond à un pourcentage de 29.11% (Figure 36), un résultat supérieur même à celui de l'antidépresseur de référence qui a exhibé un temps d'immobilité de 148 sec.

Une diminution significative ($p < 0,01$) de la durée d'immobilité a été enregistrée pour l'extrait éthanolique de *U. campestris* à 100 mg/kg et 200 mg/kg avec 156.7 et 145 sec respectivement.

Le pourcentage de réduction des temps d'immobilité des différents extraits est représenté dans la figure 36.

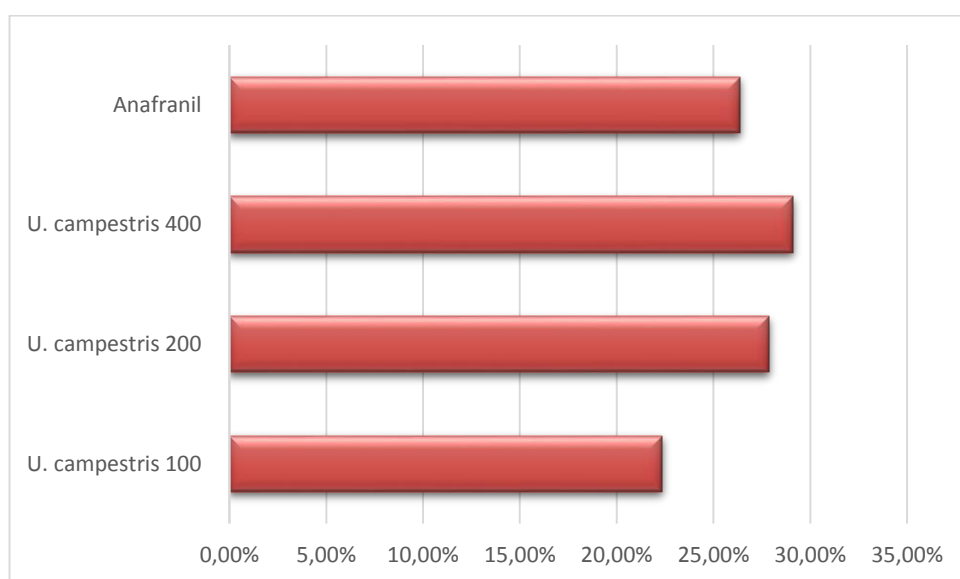


Figure 36 : Pourcentage de réduction du temps d'immobilité pour le TST.

Des études de l'effet antidépresseur, considérés comme élevé, réalisées par **Marmat et Middha , 2013** et **Sulakhiya et al., 2016**, sur des extraits éthanoliques, dans les mêmes conditions ont exhibées des résultats similaires ou même moins significatifs respectivement, que ceux obtenus dans la présente étude.

Le test de suspension caudale est largement utilisé pour évaluer les propriétés antidépresseives de nouvelles molécules, car il détecte un large éventail d'antidépresseurs, tels que les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase et même les antidépresseurs atypiques (**Ebrahimzadeh et al., 2010**). Ce qui pourrait démontrer que l'extrait de *U. campestris* agirait en ayant une action inhibitrice de la recapture pré synaptique de la NA et/ou de la 5-HT via le blocage du transporteur NET ou SERT, ou en ayant un effet antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques post-synaptique 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, ou même en inhibant la MAO-A qui entraîne l'augmentation de la concentration de la sérotonine et de la noradrénaline dans la fente

synaptique. Il pourrait agir aussi, en bloquant les récepteurs histaminergiques H1 au niveau central ou en inhibant l'action de l'adrénaline sur ses récepteurs. Comme il pourrait agir en augmentant la neurotransmission noradrénergique par le blocage des autorécepteurs α_2 qui stimulerait les récepteurs α_1 situés sur les fibres sérotoninergique et conduirait à une libération de la sérotonine (**Etienne-Selloum et Faure, 2015**).

Il a été observé que l'extrait de *U. campestris* a exhibé un effet antidépresseur en diminuant le score d'immobilité, mais en augmentant les comportements de tournoiement et de balancement. Le comportement de tournoiement est décrit comme étant indicatif d'une activité opioïdérique (**Berrocso et al., 2013**). Le rôle des opioïdes comme antidépresseurs putatif est pris en charge par l'efficacité clinique des antagonistes des récepteurs μ -opioïdes tels que le tramadol, l'oxycodone, l'oxymorphone etc. dans le traitement de la dépression réfractaire. Il est probable que l'effet antidépresseur de l'extrait de *U. campestris* est en partie dépendante de son effet sur le système opioïdérique ce qui corrobore avec les résultats obtenus par (**Kukuia et al., 2015**).

La comparaison des résultats obtenus dans les différents tests démontre bien une meilleure activité antidépressive pour le test TST ce qui a déjà été décrit par **Yi et al., (2013)**. Les différents résultats obtenus dans les deux tests peuvent être attribués à différents facteurs. Premièrement, leurs variabilité, en réponse à certains antidépresseurs indiquant potentiellement différents mécanismes pharmacologiques médian la performance dans ces deux tests (**Bai et al., 2001**). Deuxièmement, le spectre de la sensibilité pharmacologique des deux tests qui est différent (**Cryan et al., 2005**). Troisièmement, le TST a de nombreux avantages par rapport au FST, y compris l'absence d'effets hypothermiques induit par l'eau, la possibilité de tester des souris pouvant avoir des déficits moteurs qui rendent la natation difficile, et une sensibilité accrue à une plus large gamme de composés antidépresseurs (**Carr et Lucki, 2011**). Quatrièmement, il est connu que le test TST est moins stressant que le FST (**Thierry et al., 1986**). Et cinquièmement, l'*Anafranil*[®] induit une réduction significative du temps d'immobilité à des doses inférieures à 4 mg/kg pour le test de suspension caudale et à 30 mg/kg pour le test de la nage forcée (**Thierry et al., 1986**). Démontrant bien la bonne activité antidépressive obtenue par *U. campestris*.

De nos jours, il est accepté qu'un dérèglement du système nerveux central impliquant la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine est impliqué dans la pathogenèse de la dépression. Une diminution dans l'activité sérotoninergique et noradrénergique est associée à des symptômes dépressifs. Les plupart des antidépresseurs disponibles sur le marché augmentent les niveaux de 5-HT, NA et DA, atténuent efficacement les symptômes de la dépression (**Millan, 2004**).

L'efficacité de la plupart des remèdes à base de plantes est attribuée à divers principes actifs en combinaison. Les résultats de l'analyse phytochimique préliminaire de l'écorce de *U. campestris* réalisée par **Ouahmed-Boudaoud (2016)** ont révélé la présence de composés phénoliques tels que les tannins, les phénols totaux, les flavonoïdes et les proanthocyanides.

La présence de flavonoïdes et des composés phénoliques ont été rapportés comme ayant des effets biologiques multiples, y compris dans les troubles du système nerveux centrale et dans les maladies neurodégénératives (**Ashok Kumar et al., 2015**).

L'acide tannique a été montré dans de nombreux documents publiés, comme étant un inhibiteur non sélectif de la monoamine oxydase, ce qui augmente les niveaux des neurotransmetteurs monoaminergiques (**Sudhakar et al., 2010 ; Chandra Shekar et al., 2012**). L'utilisation chronique de l'acide gallique possède une action neurotrophique sur l'hypothalamus (**Dar et Khatoon, 1997**).

Les extraits riches en composés phénoliques, ont des actions complexes qui incluent : l'inhibition de la MAO-A et MAO-B, l'inhibition des synaptosomes de la recapture de la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline, la régulation négative des récepteurs β -adrénergiques, la régulation positive du récepteur 5-HT₂ et la régulation des gènes qui contrôlent la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (**Butterweck, 2003**).

Les catéchines, procyanidines et flavonoïdes présents dans la plante, inhibent l'absorption de la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline par les synaptosomes de différentes régions du cerveau (**Rocha et al., 2007**).

Le stress joue un rôle important dans la physiopathologie des troubles psychiatriques, y compris l'anxiété et la dépression (**Kulkarni et al., 2009**). Il modifie diverses fonctions neurologiques, tant au niveau central et périphérique par l'activation de l'axe hypothalamo-

hypophyso-surrénalien. Tout type de stress influe sur les fonctions du cerveau en provoquant des changements à long terme dans les multiples systèmes neuronaux (**Kumar et al., 2010**).

Un dommage oxydatif accru et des mécanismes de défense antioxydants faibles, sont impliqués dans l'anxiété et la dépression (**Kumar et al., 2010**), il est démontré que la propriété anti-oxydante peut contribuer à une activité antidépressive (**Herken et al., 2007**). *U. campestris* pourrait agir comme antidépresseur via son activité anti-oxydante (**Ouahmed-Boudaoud et al., 2015**). La forte activité anti-inflammatoire de *U. campestris* retrouvée dans l'étude de **Ouahmed-Boudaoud et al., (2015)** serait aussi impliquée dans son effet antidépresseur ce qui corrobore avec l'étude de **Nazari et al., (2012)**.

L'hippocampe est une région du cerveau qui joue un rôle central dans le traitement des émotions, et il est impliqué dans la régulation et le contrôle de la réponse anxieuse et de la peur (**Yee et al., 2007**). La fonction hippocampique est également influencée par la présence des neurotrophines NGF et BDNF, qui sont des protéines impliquées dans la croissance, la survie et la fonction des neurones dans le système nerveux centrale. Une étude a démontré que l'expression de l'ARNm du NGF dans l'hippocampe a été augmentée dans le test de la nage forcé par rapport aux souris standards (**Yamoura et al., 2012**). L'augmentation des niveaux de NGF a aussi été observée dans des conditions de stress chez les humains et les animaux de laboratoire. L'augmentation de l'expression de NGF pourrait avoir une action neuroprotectrice contre le stress engendré par le test de la nage forcée (**Yamoura et al., 2012**). L'effet anti-stress de l'exposition à la musique ou tout autre antidépresseur, chez les souris est associée à la réduction des niveaux de NGF dans l'hypothalamus (**Angelucci et al., 2007**). L'extrait pourrait donc agir via l'augmentation de l'expression de NGF.

Le stress et les antidépresseurs se sont révélés affecter les niveaux de BDNF dont la transcription est dépendante de la protéine CREB. BDNF lui-même même a des propriétés antidépresseur et peut induire la transcription d'un certain nombre de molécules (**Thakker-Varia et Alder, 2009**).

Une étude récente a montré que le stress aigue et à court terme induit une augmentation significative de l'ARNm de BDNF dans l'hippocampe du rat. Une expérimentation sur les rongeurs a révélée qu'une augmentation du niveau de BDNF a été trouvée après une administration à long terme de polyphénols (**Chen et al., 2009**).

Il a aussi été proposé qu'en réponse à des facteurs de stress, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est activé, ce qui entraîne la sécrétion de l'hormone corticotrophine (ACTH) dans la circulation. La libération de celle-ci stimule les glandes surrénales pour augmenter la production de glucocorticoïde (principalement cortisol chez les humains et corticostérone chez les rongeurs) (Boyle *et al.*, 2006). L'hypersécrétion de glucocorticoïdes est donc impliquée dans la pathogenèse de la dépression. Cette hormone est nettement supérieure chez les patients dépressifs et chez les rongeurs déprimés par un stress induit, notamment après le test de la nage forcée où les polyphénols agiraient sur la diminution du taux de cortisol (Zhu *et al.*, 2012).

*CONCLUSION ET
PERSPECTIVES*

L'importance des plantes médicinales dans le domaine de la santé s'est très accentuée durant ces dernières années grâce aux propriétés thérapeutiques qu'elles procurent. Par conséquent, la recherche dans ce domaine constitue l'intérêt des laboratoires de recherche scientifique.

Dans ce travail, l'étude menée avait pour but de démontrer pour la première fois l'activité antidépressive de l'extrait éthanolique de l'écorce de *Ulmus campestris* sur des souris.

Les résultats obtenus chez les groupes de souris traités avec la dose 200 mg/kg ont montré une diminution significative ($p < 0,05$) du temps d'immobilité pour le test de nage forcée et une diminution hautement significative ($p < 0,01$) chez les groupes traités avec les doses 100 et 200 mg/kg et très hautement significatives ($p < 0,001$) avec la dose 400 mg/kg qui sont nettement supérieur à l'*Anafranil*[®] (10 mg/kg) pour le test de suspension caudale.

Ces résultats suggèrent la présence d'un effet antidépresseur de l'extrait de *Ulmus campestris* qui serait due à ses composées phénoliques tel que les tannins, les phénols totaux, les catéchines et les flavonoïdes et qui pourrait agir en augmentant les niveaux des neurotransmetteurs monoaminergiques, en diminuant le taux du cortisol ou en augmentant le niveau de BDNF et NGF.

Cette étude bien qu'importante, ne représente qu'une étape préliminaire qui nécessiterait des tests complémentaires en ouvrant ainsi de nouveaux champs d'investigation et donc de perspectives tels que :

- La détermination du mode d'action de l'extrait par la réalisation de tests biochimiques comme : NGF, BDNF, Cortisol, 5-HT, NA et DA.
- Les réalisations de tests comportementaux complémentaires.
- L'évaluation de l'activité par traitement à long terme ou sur un modèle de dépression chronique.
- La purification, l'isolement, la caractérisation et l'identification des différents principes actifs présents dans l'extrait de *Ulmus campestris* responsables de cet effet antidépresseur, par chromatographie et par des techniques plus avancées telles que l'HPLC, la GCMS et la RMN, et de déterminer les mécanismes moléculaire exacte par lesquels ils agissent.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail peut également s'inscrire dans de nouvelles stratégies de recherches ayant pour but la valorisation de la plante dans le cadre thérapeutique et son utilisation dans le traitement des troubles dépressifs. De même, des études approfondies sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de ses composés seraient utiles pour la détermination des doses préventives et thérapeutiques.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

- ❖ **Aeschmann, D., Laubey, K., Moser, D.M., Theurillat, J.P. (2004).** *Flora alpina : Atlas des 4 500 plantes vasculaires des Alpes*. Paris : Belin, 1: 214-215.
- ❖ **Ahangar, N., Mirfetros, S., Ebrahimzadeh, M.A. (2011).** Antidepressant activity of polyphenol fraction of *Artimisia absinthium L.* *Pharmacologyonline*, 1: 825-832.
- ❖ **Angelucci, F., Fiore, M., Ricci, E., Padua, L., Sabino, A., Tonali, P.A. (2007).** Investigating the neurobiology of music: Brain-derived neurotrophic factor modulation in the hippocampus of young adult mice. *Behavioral Pharmacology*, 18 (5-6): 491-496.
- ❖ **Ashok Kumar, B.S., Lakshman, K., Khan, S., Velmurugan, C., Vishwanath, E.R. (2015).** Evaluation of antidepressant like activity in *Amaranthus caudatus*. *Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42(1): 23-28.

B

- ❖ **Bai, F., Li, X., Clay, M., Lindstrom, T., Skolnick, P. (2001).** Intra- and interstrain differences in models of ‘behavioral despair’. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 70 (2-3): 187-192.
- ❖ **Balasundram, N., Sundram, K., Samman, S. (2006).** Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry*, 99(1): 191-203.
- ❖ **Bandaruk, Y., Mukai, R., Kawamura, T., Nemoto, H., Terado, J. (2012).** Evaluation of the inhibitory effects of quercetin-related flavonoids and tea catechins on the monoamine oxidase-A reaction in mouse brain mitochondria. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 60 (41): 10270-10277.
- ❖ **Belmaker, R.H., Agam, G. (2008).** Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*, 358 : 55-68.
- ❖ **Berrocso, E., Ikeda, K., Sora, I., Uhl, G.R., Sanchez-Blazquez, P., Mico, J.A. (2013).** Active behaviours produced by antidepressants and opioids in the mouse tail suspension test. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16 (1): 151-162.
- ❖ **Boyle, M.P., Kolber, B.J., Vogt, S.K., Wozniak, D.F., Muglia, L.J. (2006).** Forebrain glucocorticoid receptors modulate anxiety-associated locomotor activation and adrenal responsiveness. *The Journal of Neuroscience*, 26 (7): 1971-1978.
- ❖ **Butterweck, V. (2003).** Mechanism of action of St John’s wort in depression: what is known ? *CNS Drugs*, 17 (8): 539-562.

C

- ❖ Carr, G.V., Lucki, I. (2011). The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacology*, 23 (2-3): 265–287.
- ❖ Chandra Shekar, R., Manohar, V.R., Rao, S.N. (2012). Antidepressant activity of aqueous extract of fruits of *Terminalia chebula* in rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutic Sciences*, 4(4): 449-451.
- ❖ Chen, L., Faas, G.C., Ferando, I., Mody, I. (2015). Novel insights into the behavioral analysis of mice subjected to the forced-swim test. *Translational Psychiatry*, 5 : 1-9.
- ❖ Chen, W.Q., Zhao, X.L., Hou, Y., Li, S.T., Wang, D.L., Cheng, Y.Y. (2009). Protective effects of green tea polyphenols on cognitive impairments induced by psychological stress in rats. *Behavioural Brain Research*, 202 (1): 71-76.
- ❖ Chin, K.V., Yang, W.L Ravatn, R., Kita, T., Reitman, E., Vettori, D., Cvijic, M.E., Shin, M., Lacono, L. (2002). Reinventing the wheel of cyclic AMP: novel mechanism of cAMP signaling. *Annals of New York Academy of Sciences*, 968 : 49-64.
- ❖ Cryan, J.F., Leonard, B.E. (2010). *Depression: From Psychopathology to Pharmacotherapy*. Switzerland : Karger. 207-208.
- ❖ Cryan, J.F., Valentino, R.J., Lucki, I. (2005). Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29 (4-5): 547-569.
- ❖ Cros, E. (2011). Arboexpression : L'orme. *Phybiosphère Santé*, 2 : 16-18.

D

- ❖ Dar, A., Khatoon, S. (1997). Antidepressant effects of ethanol extract of *Areca catechu* in rodents. *Pharmacology and Pharmaceutical Medicine*, 11(2): 174-176.
- ❖ De Perrot, E., Weyeneth, M. (2004). La dépression. In : *psychiatrie et psychothérapie : Une approche psychanalytique*. 1^{re} édition. Bruxelles : De Boeck et Larcier. 35-44.
- ❖ Demyttenaere, K., De Fruyt, J. (2003). Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Acta Psychoptherapeutica & Psychosomatica*, 72(2): 61-70.
- ❖ Deutch, A.Y., Roth, R.H. (2004). Pharmacology and biochemistry of synaptic transmission: Classic transmitters. In: Byne, J.H., Roberts, J.H., Neal Waxham, M. *From Molecular to Network*. 3^{ème} édition. New York : Elsevier Academic Press. 207-237.

E

- ❖ **Ebrahimzadeh, M.A., Nabavi, S.M., Nabavi, S.F. (2013).** Antidepressant activity of *Hibiscus esculentus L.* *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17 : 2609-2612.
- ❖ **Emamghoreishi, M., Talebianpour, M.S. (2009).** Antidepressant effect of *Melissa officinalis* in the forced swimming test. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(1): 42-47.
- ❖ **Etienne-Selloum, N., Faure, S. (2015).** Médicaments du système nerveux central. In : *Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique : Sciences du médicament*. Paris : Elsevier Masson. 261-331.

F

- ❖ **FitzGerald, M.J.T., Folan-Curran, J. (2003).** *Neuro-anatomie clinique et neurosciences connexes*. Paris : Maloine. 323.
- ❖ **Francis, S.T., Head, K., Morris, P.G., Macdonald, I.A. (2006).** The effect of flavonol-rich cocoa on the fMRI response to a cognitive task in healthy young people. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 47(2): 215-220.
- ❖ **Fuchs, E., Gould, N. (2000).** Mini-review: *In vivo* neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Journal of Neuroscience*, 12(7): 2211-2214.

G

- ❖ **Gong, Y., Han, T., Chen, W., Dib, H.H., Yang, G., Zhuang, R., Chen, Y., Tong, X., Xiaoxu, Yet al. (2014).** Prevalence of anxiety and depression symptoms and related risk factors among physicians in China: a Cross-Sectional study. *PLOS*, 1 : 32-42.
- ❖ **Goszcz, K., Deakin, S.J., Duthie, G.G., Stewart, D., Leslie, S.J., Megson, I.L. (2015).** Antioxidants in cardiovascular therapy: panacea of false hope? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2 : 1-22.
- ❖ **Goudmand, M. (2010).** *Les états dépressifs*. France : Lavoisier. 137-373.

H

- ❖ **Hamon, M., Gozlan, H. (1993).** Les récepteurs centraux de la sérotonine. *Médecine Science*, 9(1): 21-30.
- ❖ **Hannon, J., Hoyer, D. (2008).** Molecular biology of 5-HT receptors. *Behavioral Brain Research*, 195(1): 198-121.
- ❖ **Harsing, L.G. (2008).** Dopamine and the dopaminergic systems of the brain. In: Lajtha, A., Vizi, E.S. *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology: Neurotransmitter systems*. 3^{ème} édition. New York : Springer. 149-170.
- ❖ **Herken, H., Gurel, A., Selek, S., Armutcu, F., Ozen, M.E., Bulut, M., Kap, O., Yumru, M., Savas, H.A., et al. (2007).** Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archives of Medical Research*, 38 (2): 247–252.
- ❖ **Hisaoaka, K., Tsuchioka, M., Yano, R., Maeda, N., Kajitani, N., Morioka, N., Nakata, Y., Takebayashi, M. (2011).** Tricyclic antidepressant amitriptyline activates fibroblast growth factor receptor signaling in glial cells: involvement in glial cell line-derived neurotrophic factor production. *The Journal of Biological Chemistry*, 286 (24): 21118-21128.

J

- ❖ **Jeffrey, S., Nevid, S.R., Beverly, G. (2009).** Troubles de l’humeur et suicide : Les traitements des troubles de l’humeur. In : *Psychopathologie*. 7^{ème} édition. Paris, Pearson Education. 163-185.

K

- ❖ **Kukuira, K.K., Asiedu-Gyekye, I.J., Woode, E., Biney, R.P., Addae, E. (2015).** Phytotherapy of experimental depression: *Kalanchoe integra* var. *Crenata* (Andr.) cuf leaf extract. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 7 (1): 26-31.
- ❖ **Kumar, A., Garg, R., Prakkash, A.K. (2010).** Effect of St. John’s Wort (*Hypericum perforatum*) treatment on restraint stress-induced behavioral and biochemical alteration in mice. *BioMed Central* : 10-18.

L

- ❖ **Lin, M.H., Hsu, F.F., Miner, J.H. (2013).** Requirement of fatty acid transport protein 4 for development, maturation, and function of sebaceous glands in a mouse model of ichthyosis prematurity syndrome. *The Journal of Biological Chemistry*, 288 (6): 3964-3976.
- ❖ **Llorca, P.M., Nourry, A. (2013).** Effets indésirables prévisibles du fait des propriétés pharmacologiques. In : Corruble, E. *Les antidépresseurs*. Paris : Médecine Sciences Publications. 219-228.
- ❖ **Lôo, H., Galinowski, A., Poirier, M.F., Hartmann, F., Krebs, M.O., Chauchot, F., Olié, J.P.(2004).** Antidépresseurs : Historique. *EMC-Psychiatrie*, 1 : 243-245.

M

- ❖ **Madhavi, E., Uma Maheswari, N. (2013).** Antidepressant activity of ethanolic extract of *Nymphaea alba* flower in albino mice. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4 (4): 353-357.
- ❖ **Mahmoudi, M., Ebrahimradeh, M.A., Dooshan, A., Arimi, A., Ghasemi, N., Fathiazad, F. (2014).** Antidepressant activities of *Sambucus ebulus* and *Sambucu snigra*. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18 (22): 3350-3353.
- ❖ **Manji, H.K., Moore, G.J., Rajkowska, G., Chen, G. (2000).** Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 5 : 578-593.
- ❖ **Manohar, V.R., Rai, M.S., Alva, A., D'Souza, R.A., Kateel, R. (2014).** Acute antidepressant activity of aqueous extract of *Terminalia bellerica* fruit in mice in experimental paradigms. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 5 (2): 198-200.
- ❖ **Marmat, A., Middha, A.K. (2013).** A study on antidepressant activity of leaves extracts of *Camellia sinensis*. *International Journal of Pharmaceutical Innovations*, 3(5): 99-110.
- ❖ **Martin, S., Andriantsitohaina, R. (2002).** Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 51(6): 304–315.

- ❖ **Millan, M.J. (2004).** The role of monoamines in the actions of established and ‘‘novel’’ antidepressant agents: a critical review. *European Journal of Pharmacology*, 500 (1-3): 371-384.
- ❖ **Millet, B., Vanelle, J.M., Benyaya, J. (2014).** Antidépresseurs. In : *Prescrire les psychotropes*. 2^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson. 39-55.
- ❖ **Mongeau, R., Hamon, M., Lanfumey, L.(2013).** Les effets neurobiologiques aux mécanismes d’action : Hier, aujourd’hui et demain. In : Corruble, E. *Antidépresseurs*. Paris : Médecine-Sciences Publications. 15-39.

N

- ❖ **Nazari, M., Khodadadi, H., Fathalizadeh, J., Hassanshahi, G., Badaki, R., Ayoobi, F., Hajebrahimi, B., Bagheri, F., Arababadi, M.K. (2013).** Defective NF-kB transcription factor as the mediator of inflammatory responses: a study on depressed Iranian medical students. *Clinical Laboratory*, 59 (7-8): 827-830.
- ❖ **Nibuya, M., Morinobu, S., Duman, R.S. (1995).** Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *Journal of Neuroscience*, 15 : 7539-7547.

O

- ❖ **O’Donnell, J.M., Zhang, H.T. (2004).** Antidepressant effects of inhibitors of cAMP phosphodiesterase (PDE4). *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(3): 158-163.
- ❖ **Olié, J.P. (2012).** Les traitements psychotropes. In : Guelfi, J.D., Rouillon, F. *Manuel de psychiatrie*. 2^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson. 571-574.
- ❖ **Ouahmed-Boudaoud, H. (2016).** Etudes des propriétés anti-radicalaire, anti-inflammatoire et anti-bactérienne des extraits de l’écorce de *Ulmus campestris*. Travail du diplôme réalisé en vue de l’obtention du grade de docteur en Sciences, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université de A. Mira, Bejaia : 228.
- ❖ **Ouahmed-Boudaoud, H., Tiab, S.A., Saidani, N., Gherrou, M., Ziane, K., Atmani, D. (2015).** Phytochemical screening and pharmacological activities of *Ulmus campestris* bark extracts. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 15 (4): 353-363.

P

- ❖ **Palazzolo, J. (2007).** Dépression. In : *Dépression et anxiété : Mieux les comprendre pour mieux les prendre en charge*. Paris : Elsevier Masson. 5-60.
- ❖ **Petit-Demouliere, B., Chenu, F., Bourin, M. (2005).** Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology*, 177(3): 245-255.
- ❖ **Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E.M., Verchinski, B.A., Munoz, K.E., Kolachana, B.S., Egan, M.F., Mattay, V.S., Hariri, A.R et al. (2005).** 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, 8(6): 828-834.
- ❖ **Porsolt, R.D., Le Pichon, M., Jalfre, M. (1977).** Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266 : 730-732.
- ❖ **Purves, D., Augustin, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A.S., McNamara, J.O. Williams, C. (2005).** Les neurotransmetteurs et leurs récepteurs. In: *Neurosciences*. 3^{ème} édition. Bruxelles, De Boeck: 129-164.
- ❖ **Purves, D., Augustin, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A.S., White, L.E. (2012).** Neurotransmitters and their receptors. In: *Neuroscience*. 5^{ème} édition. USA: Sinauer Associates. 109-140.

R

- ❖ **Ramalhete, N., Machado, A., Serrano, R., Gomes, E.T., Mota-Filipe, H., Silva, O. (2016).** Comparative study on the *in vivo* antidepressant activities of the Portuguese *Hypericum foliosum*, *Hypericum* and *rosa emum* and *Hypericum perforatum* medicinal plants. *Industrial Crops and Products*, 82: 29-36.
- ❖ **Rendeiro, C., Spencer, J.P., Vauzour, D., Bitler, L.T., Ellis, J.A., Williams, C.M. (2009).** The impact of flavonoids on spatial memory in rodents: from behaviour to underlying hippocampal mechanisms. *Genes and Nutrition*, 4(4) : 251-270.
- ❖ **Rénéric, J.P., Bouvard, M., Stinus, L. (2001).** Idazoxan and 8-OH-DPAT modify the behavioral effects induced by either NA, or 5-HT, or dual NA/5-HT reuptake inhibitor in the rat forced swimming test. *Neuropsychopharmacology*, 24 (4): 379-390.
- ❖ **Ressler, K.J., Nemeroff, C.B. (1999).** Role of Norepinephrine in the Pathophysiology and Treatment of Mood Disorders. *Society of Biological Psychiatry*; 46(9): 1219-1233.

- ❖ **Rocha, A.P., Carvalho, L.C., Sousa, M.A., Madeira, S.V., Sousa, P.J., Tano, T., Schini-Kerth, V.B., Resende, A.C., Soares de Moura, R. (2007).** Endothelium-dependent vasodilator effect of *Euterpe oleracea* Mart. (Açaí) extracts in mesenteric vascular bed of the rat. *Vascular Pharmacology*, 46 (2): 97-104.

S

- ❖ **Samad, T.A., Baik, J.H., Picetti, R., Saiardi, A., Thiriet, G., Borrelli, E. (1996).** Le rôle des récepteurs dopaminergiques D2 *in vivo*. *Médecine Science*, 12(3): 377-379.
- ❖ **Stahl, S.M.(2010).** Troubles du l'humeur. In : *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 2^{ème} édition. Paris : Lavoisier. 453-510.
- ❖ **Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. (1985).** The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85(3): 367-370.
- ❖ **Sudhakar, P., Gopalakrishna, H.N., Ashok, K.S., Sudhanshu, S.S., Shishir, M., Vinayak, M., Nair, V. (2010).** Antidepressant activity of aqueous extract of fruits of *Embilica officinalis* in mice. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 1(2): 448-454.
- ❖ **Sulakhiya, K., Patel, K.V., Saxena, R., Dashore, J., Srivastava, A.K., Rathore, M. (2016).** Effect of *Beta vulgaris* Linn. leaves extract on anxiety- and depressive-like behavior and oxidative stress in mice after acute restraint stress. *Pharmacognosy Research*, 8 (1): 1-7.

T

- ❖ **Thakker-Varia, S., Alder, J. (2009).** Neuropeptides in depression: role of VGF. *Behavioural Brain Research*, 197 (2): 262-278.
- ❖ **Thierry, B., Steru, L., Simon, P., Porsolt, R.D. (1986).** The tail suspension test: ethical considerations. *Psychopharmacology*, 90 (2): 284-285.

V

- ❖ **Vafeiadou, K., Vauzour, D., Spencer, J.P. (2007).** Neuroinflammation and its modulation by flavonoids. *Endocrine Metabolic and Immune Disordres Drug Targets*, 7 (3): 211-224.

- ❖ **Valentini, V., Frau, R., Di Chiara, G. (2004).** Noradrenaline transporter blockers raise extracellular dopamine in medial prefrontal but not parietal and occipital cortex: differences with mianserin and clozapine. *Journal of Neurochemistry*, 88 (4): 917-927.
- ❖ **Varache-Lembège, M. (2007).** La dépression au XXI^{ème} siècle : Médicaments antidépresseurs, cibles et mécanismes d'action. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 146 : 131-148.
- ❖ **Vinet, J. (2005).** *Implication de calcium/calmoduline-dépendante kinase et du facteur neurotrophique BDNF dans le mécanisme d'action des antidépresseurs.* Travail du diplôme réalisé en vue de l'obtention du grade de docteur en Neurobiologie, faculté de médecine, Université Laval, Québec : 200.

Υ

- ❖ **Yamaura, K., Nakayama, N., Shimada, M., Bi, Y., Fukata, H., Uenno, K. (2012).** Antidepressant-like effects of young green barley leaf (*Hordeum vulgare L.*) in the mouse forced swimming test. *Pharmacognosy Research*, 4 (1): 22-6.
- ❖ **Yee, B.K., Zhu, S.W., Mohammed, A.H., Feldon, J. (2007).** Level's of neurotrophic factors in the hippocampus and amygdala correlate with anxiety and fear-related behaviour in C57BL6 mice. *Journal of Neural Transmission*, 114(4): 431-444.
- ❖ **Yi, L.T., Li, J., Liu, B.B., Li, C.F. (2013).** Screening of the antidepressant-like effect of the traditional Chinese medicinal formula Si-Ni-San and their possible mechanism of action in mice. *Pharmacognosy Research*, 5 (1): 36-42.
- ❖ **Yuan, J., Yanker, B.A. (2000).** Apoptosis in the nervous system. *Nature*, 407 : 802-809.

Z

- ❖ **Zhu, W.L., Shi, H.S., Wei, Y.M., Wang, S.J., Ding, Z.B., Lu, L. (2012).** Green tea polyphenols produce antidepressant-like effects in adulte mice. *Pharmacological Research*, 65(1): 74-80.

Les références électroniques

- ❖ **Durand, M., LCI-TF1. (2004).** La dépression, une question de gène ? In : *Sciences*. [En ligne].www.lci-tf1.fr/science/2004-03/depression-question-gene-4895393.html. (Consulté le 25/03/2016).

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle de dépression de Hamilton (Echelle HDRS).

L'échelle de dépression de Hamilton est le test le plus utilisé pour évaluer l'intensité des symptômes dépressifs.

Elle est valable pour toutes les personnes; y compris les personnes âgées bien que certains aspects puissent être parfois inopérants (par ex ceux qui font référence aux activités professionnelles alors qu'il peut s'agir de personnes en retraite).

L'évaluation est généralement faite toutes les deux semaines

Il existe deux versions comprenant 17 ou 21 items

Les notes correspondant aux quatre derniers items (c.-à-d. les items 18 à 21) ne sont généralement pas incluses dans la note totale.

Plus la note est élevée, plus la dépression est grave :

De 10 à 13: symptômes dépressifs légers.

De 14 à 17: symptômes dépressifs légers à modérés.

Plus de 18: symptômes dépressifs modérés à sévères

Le questionnaire

1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)

0 Absent

1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.

2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).

4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2) Sentiments de culpabilité

0 Absent.

- 1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
- 2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.
- 3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
- 4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3) Suicide

0 Absent

- 1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
- 3 Idées ou gestes de suicide.
- 4 Tentatives de suicide.

4) Insomnie du début de nuit

0 Absent.

- 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.
- 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5) Insomnie du milieu de nuit

0 Pas de difficulté.

- 1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.
- 2 Il se réveille pendant la nuit.

6) Insomnie du matin

0 Pas de difficulté.

- 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

7) Travail et activités

0 Pas de difficulté.

- 1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.
- 3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.
- 4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)

- 0 Langage et pensées normaux.
- 1 Léger ralentissement à l'entretien.
- 2 Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3 Entretien difficile.
- 4 Stupeur.

9) Agitation

- 0 Aucune
- 1 Crispations, secousses musculaires.
- 2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
- 3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.
- 4 Se tord les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10) Anxiété psychique

- 0 Aucun trouble.
- 1 Tension subjective et irritabilité.
- 2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
- 3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
- 4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)

- 0 Absente.
- 1 Discrète.
- 2 Moyenne.
- 3 Grave.
- 4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux

- 0 Aucun.
- 1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.
- 2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

13) Symptômes somatiques généraux

- 0 Aucun
- 1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.

2 Si n'importe quel symptôme est net.

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

0 Absents.

1 Légers.

2 Graves.

15) Hypochondrie

0 Absente

1 Attention concentrée sur son propre corps.

2 Préoccupations sur sa santé.

3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.

4 Idées délirantes hypochondriaques.

16) Perte de poids

A : selon les dires du malade

0 Pas de perte de poids.

1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.

2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées

0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine.

1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine.

2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

17) Prise de conscience

0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.

1 Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.

2 Nie qu'il est malade.

Annexe 2 : Echelle de Beck.

Mode de passation : il s'agit d'une échelle d'autoévaluation. Il est demandé au sujet de remplir le questionnaire en entourant le numéro qui correspond à la proposition choisie. Il peut entourer, dans une série, plusieurs numéros si plusieurs propositions conviennent.

Cotation : chaque item est constitué de 4 phrases correspondant à 4 degrés d'intensité croissante d'un symptôme : de 0 à 3. Dans le dépouillement, il faut tenir compte de la cote la plus forte choisie pour une même série. La note globale est obtenue en additionnant les scores des 13 items. L'étendue de l'échelle va de 0 à 39. Plus la note est élevée plus le sujet est déprimé.

Intérêt-Limites : il permet d'alerter le clinicien qui utilise les différents seuils de gravité retenus par Beck et Beamesderfer :

- 0-4 : pas de dépression ;
- 4-7 : dépression légère ;
- 8-15 : dépression modérée ;
- 16 et plus : dépression sévère.

Questionnaire de BECK (pour l'évaluation du niveau de dépression)

(Pr Aaron Temkin Beck, psychiatre et Professeur émérite l'Université de Pensylvanie)

Choisissez la réponse qui correspond le mieux à votre état au cours de ces 3 dernières semaines.

Si votre total dépasse 20, vous souffrez peut-être de dépression et vous devriez apporter ce questionnaire à un médecin pour discuter de vos symptômes et de leur effet sur votre vie.

A/

- 0- Je ne me sens pas triste.
- 1- Je me sens triste.
- 2- Je me sens perpétuellement triste et je n'arrive pas à m'en sortir.
- 3- Je suis si triste ou si découragé(e) que je ne peux plus le supporter.

B/

- 0- Je ne me sens pas particulièrement découragé(e) en pensant à l'avenir.
- 1- Je me sens découragé(e) en pensant à l'avenir.
- 2- Il me semble que je n'ai rien à attendre de l'avenir.

3- L'avenir est sans espoir et rien ne s'arrangera.

C/

0- Je n'ai pas l'impression d'être une(e) raté(e).

1- Je crois avoir connu plus d'échecs que le reste des gens.

2- Lorsque je pense à ma vie passée, je ne vois que des échecs.

3- Je suis un(e) raté(e).

D/

0- Je tire autant de satisfaction de ma vie qu'autrefois.

1- Je ne jouis pas de la vie comme autrefois.

2- Je ne tire plus vraiment de satisfaction de la vie.

3- Tout m'ennuie, rien ne me satisfait.

E/

0- Je ne me sens pas particulièrement coupable.

1- Je me sens coupable une grande partie du temps.

2- Je me sens vraiment coupable la plupart du temps.

3- Je me sens constamment coupable.

F/

0- Je n'ai pas l'impression d'être puni(e).

1- J'ai l'impression d'être parfois puni(e).

2- Je m'attends à être puni(e).

3- Je sens parfaitement que je suis puni(e).

G/

0- Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même.

1- Je suis déçu(e) de moi-même.

2- Je suis dégoûté(e) de moi-même.

3- Je me hais.

H/

0- Je ne crois pas être pire que les autres.

1- Je critique mes propres faiblesses et défauts.

2- Je me blâme constamment de mes défauts.

3- Je suis à blâmer pour tout ce qui arrive de déplaisant.

I/

0- Je ne pense jamais à me tuer.

1- Je pense parfois à me tuer mais je ne le ferai probablement jamais.

2- J'aimerais me tuer.

3- Je me tuerais si j'en avais la possibilité.

K/

0- Je ne pleure pas plus que d'habitude.

1- Je pleure plus qu'autrefois.

2- Je pleure constamment.

3- Autrefois, je pouvais pleurer, mais je n'en suis même plus capable aujourd'hui.

L/

0- Je ne suis pas plus irritable qu'autrefois.

1- Je suis légèrement plus irritable que d'habitude.

2- Je me sens agacé(e) et irrité(e) une bonne partie du temps.

3- Je suis constamment irrité(e) ces temps-ci.

M/

0- Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les autres.

1- Je m'intéresse moins aux gens qu'autrefois.

2- J'ai perdu la plus grande partie de mon intérêt pour les autres.

3- Les gens ne m'intéressent plus du tout.

N/

0- Je prends mes décisions exactement comme autrefois.

1- Je remets les décisions au lendemain beaucoup plus fréquemment qu'autrefois.

2- J'éprouve de grandes difficultés à prendre des décisions de nos jours.

3- Je suis incapable de prendre des décisions.

O/

0- Je ne crois pas que mon apparence a empiré.

1- Je crains d'avoir l'air plus âgé(e) ou moins attrayant(e).

2- Je crois que mon apparence a subi des changements irréversibles qui me rendent peu attrayant(e).

3- Je crois que je suis laid(e).

Q/

0- Je travaille aussi bien qu'autrefois.

1- J'ai besoin de fournir un effort supplémentaire pour commencer un travail.

2- Je dois me forcer vraiment très énergiquement pour faire quoi que ce soit.

3- Je suis absolument incapable de travailler.

R/

0- Je dors aussi bien que d'habitude.

1- Je ne dors pas aussi bien que d'habitude.

2- Je me réveille une à deux heures plus tôt que d'habitude et j'ai du mal à me rendormir.

3- Je me réveille plusieurs heures plus tôt que d'habitude et ne parviens pas à me rendormir.

T/

0- Je ne me sens pas plus fatigué(e) que d'habitude.

1- Je me fatigue plus vite qu'autrefois.

2- Un rien me fatigue.

3- Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.

U/

0- Mon appétit n'a pas changé.

1- Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.

2- Mon appétit a beaucoup diminué.

3- Je n'ai plus d'appétit du tout.

V/

0- Je ne crois pas avoir maigri ces derniers temps.

1- J'ai maigri de plus de cinq livres (2.2 kg).

2- J'ai maigri de plus de dix livres (4.5 kg).

3- J'ai maigri de plus de quinze livres (6.8 kg).

W/

0- Ma santé ne m'inquiète pas plus que d'habitude.

1- Certains problèmes physiques me tracassent comme des douleurs, des maux d'estomac ou des vertiges.

2- Je suis très inquiet(e) à propos de problèmes physiques et il m'est difficile de penser à autre chose.

3- Mes problèmes physiques me tracassent tant que je n'arrive pas à penser à rien d'autre.

X/

0- Je n'ai pas remarqué de changements à propos de ma sexualité.

1- Je m'intéresse moins aux rapports sexuels qu'autrefois.

2- Je m'intéresse beaucoup moins aux rapports sexuels.

3- J'ai perdu tout intérêt pour les rapports sexuels.

Annexe 3 : Echelle Montgomery-Åsberg (MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale).

Cette échelle est très utilisée pour mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression. Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.

1. Tristesse apparente:

Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

0 : Pas de tristesse.

2 : A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.

4 : Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.

6 : A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

2. Tristesse décrite:

Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

0 : Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.

2 : Triste ou morose mais la personne s'égaie sans difficultés.

4 : Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.

6 : Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

3. Tension intérieure:

Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

0 : Placide. Seulement quelques tensions passagères.

2 : Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.

4 : Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

6 : Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

4. Sommeil réduit:

Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

0 : Dort comme d'habitude.

2 : Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.

4 : Rigidité ou résistance au sommeil modérées.

6 : Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

5. Appétit réduit:

Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

0 : Appétit normal ou augmenté.

2 : Appétit légèrement réduit.

4 : Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.

6 : Doit être persuadé(e) de seulement manger.

6. Difficultés de concentration:

Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

0 : Pas de difficultés à se concentrer.

2 : Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.

4 : Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.

6 : Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7. Lassitude:

Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

0 : Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.

2 : Difficultés à commencer des activités.

4 : Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.

6 : Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir:

Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

0 : Intérêt normal pour son environnement et les gens.

2 : Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.

4 : Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.

6 : Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

9. Pensées pessimistes:

Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

0 : Pas de pensées pessimistes.

2 : Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.

4 : Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.

6 : Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10. Pensées suicidaires:

Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).

0 : Aime la vie ou la prend comme elle vient.

2 : Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.

4 : Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.

6 : Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

Total:

Le diagnostique de dépression ne peut se faire à partir d'un simple questionnaire mais un total supérieur à 20/60 est généralement considéré comme anormal.

Un niveau de 30 points est considéré comme une définition de la dépression grave.

Annexe 4 :

Tableau II : Résultats des temps et moyennes d'immobilité pour le test de nage forcée

Traitements	Temps d'immobilité (s)						Moyenne
	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4	Lot 5	Lot 6	
Contrôle (-)	202	186	265	228	208	260	224,8
U.C100mg	244	247	215	173	183	233	215,7
U.C 200mg	171	171	179	193	196	191	183,5
U.C 400mg	206	204	198	186	196	200	198,3
<i>Anafranil</i> [®]	154	194	177	173	200	121	169,8

Annexe 5 :

Tableau III : Résultats des temps et moyennes d'immobilité pour le test de suspension caudale

Traitements	Temps d'immobilité (s)						Moyenne
	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4	Lot 5	Lot 6	
Contrôle (-)	204	212	192	230	197	171	201
U.C100mg	187	182	116	141	161	153	156,7
U.C 200mg	137	153	163	111	131	175	145
U.C 400mg	118	153	128	171	115	170	142,5
<i>Anafranil</i> [®]	138	153	158	154	115	170	148

GLOSSAIRE

Glossaire

- ❖ **Addiction** : c'est la dépendance d'une personne à une substance ou une activité génératrice de plaisir, dont elle ne peut plus se passer en dépit de sa propre volonté.
- ❖ **Agitation psychomotrice** : Difficulté à rester assis et nécessité compulsive de se déplacer. Elle s'observe essentiellement chez les parkinsoniens et dans le syndrome des jambes sans repos.
- ❖ **Angoisse** : c'est un sentiment de resserrement de la région épigastrique avec difficulté de respirer et grande tristesse.
- ❖ **Antithrombotique** : est un médicament empêchant la formation d'un caillot de sang (thrombose).
- ❖ **Anxiété** : est définie comme une sensation de danger imminent et d'origine indéterminée, qui allie des symptômes émotionnels, somatiques, cognitifs et comportementaux.
- ❖ **Catécholamines** : sont des composés organiques synthétisés à partir de la tyrosine et jouant le rôle d'hormone ou de neurotransmetteur. Les catécholamines les plus courantes sont l'adrénaline (épinéphrine), la noradrénaline (norépinéphrine) et la dopamine.
- ❖ **Cellules gliales** : sont les cellules qui forment l'environnement des neurones. Elles assurent le maintien de l'homéostasie, produisent la myéline et jouent un rôle de soutien et de protection du tissu nerveux en apportant les nutriments et l'oxygène, en éliminant les cellules mortes et en combattant les pathogènes.
- ❖ **Cognition** : désigne l'ensemble des processus mentaux qui se rapportent à la fonction de connaissance tels que la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage, l'intelligence, la résolution de problèmes, la prise de décision, la perception ou l'attention.
- ❖ **Cortex préfrontal** : est une zone du cerveau située à l'avant du lobe frontal, qui regroupe un ensemble de fonctions motrices, exécutives et cognitives supérieures, telles que la mémoire de travail, le raisonnement, la planification de tâches...
- ❖ **Démence** : est un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive. Elle affecte la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n'est pas touchée.
- ❖ **Dexaméthasone** : est une hormone glucocorticoïde de synthèse. Elle a un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur.

- ❖ **Facteurs neurotrophiques** : forment une famille de protéines responsables de la croissance et de la survie des neurones en développement et de l'entretien des neurones matures.
- ❖ **Indolamine** : est une famille de neurotransmetteurs présentant une fonction amine branchée sur un cycle indole. Les principales indolamines sont la sérotonine, la tryptamine.
- ❖ **Inhibition psychomotrice** : c'est l'impossibilité active et temporaire de la réalisation prévisible, attendue et instrumentalement possible des actions physiologiques, mentales, verbales et motrices par lesquelles un sujet, pour s'adapter à une situation relationnelle et environnementale donnée, va chercher à résoudre ses tensions internes et à réaliser ses potentialités.
- ❖ **Muscarine** : est un alcaloïde (molécule d'origine végétale servant notamment à la mise au point de médicaments) présent dans divers champignons tels que la célèbre amanite tue-mouches (*Amanita muscaria*).
- ❖ **Neuroplasticité** : ou plasticité neuronale, peut se définir comme l'ensemble des manifestations traduisant la capacité des neurones à se modifier et se remodeler tout au long de la vie. Tous ces mécanismes contribuent à une adaptation des neurones à un environnement moléculaire, cellulaire et fonctionnel extrêmement changeant et par voie de conséquence à des modifications fonctionnelles.
- ❖ **Plasticité synaptique** : correspond aux modifications morphologiques, chimiques et fonctionnelles qui interviennent au cours du temps au niveau de la synapse.
- ❖ **Psychose** : c'est une altération globale de la personnalité bouleversant le rapport du sujet avec la réalité avec un discours et des idées délirantes, associés à un syndrome dissociatif, c'est-à-dire des troubles perturbant l'organisation de la pensée, le comportement et les émotions.
- ❖ **Psychotrope** : désigne une substance, ayant un effet sur l'activité cérébrale au niveau du système nerveux central. L'alcool, le tabac, la caféine, le cannabis sont par exemple quelques célèbres psychotropes naturels.
- ❖ **Ralentissement psychomoteur** : est un phénomène lié au vieillissement cérébral et affecte de façon globale toutes les étapes du traitement de l'information du système nerveux central. Il oblige le sujet âgé à des stratégies d'adaptation pour compenser les difficultés rencontrées dans la vie quotidienne.
- ❖ **Récepteur muscarinique** : est une protéine qui entraîne une série d'évènements dans les cellules suite à l'action d'une molécule. Il permet de relier l'acétylcholine,

un neurotransmetteur essentiel pour le système nerveux central puisqu'il intervient dans plusieurs capacités cognitives comme la mémoire et l'apprentissage.

- ❖ **Résérpine** : est un alcaloïde qui a été découvert dans le rhizome et la racine de *Rauwolfia serpentina*. À faible dose, la résérpine est un hypotenseur.
- ❖ **Striatum** : c'est une petite structure nerveuse qui se situe au niveau du cerveau, juste sous le cortex cérébral. Il intervient dans l'exécution de nos mouvements (plus exactement dans la motricité automatique) ainsi que dans le contrôle de la douleur.
- ❖ **Télocéphale basal** : est une formation complexe de grands neurones cholinergiques projetant au cortex cérébral et limbique.
- ❖ **Traumatisme** : est un choc violent responsable d'une blessure ou de dommages affectant les tissus ou les organes. Un traumatisme peut être physique ou psychologique/émotionnel, on parle parfois de psychotraumatisme.
- ❖ **Trouble cognitif** : est un ensemble de symptômes incluant des troubles de la mémoire, de la perception, un ralentissement de la pensée et des difficultés à résoudre des problèmes.
- ❖ **Troubles thymiques** : ou trouble de l'humeur, sont des troubles de la santé mentale, caractérisés par une instabilité de l'humeur non maîtrisable.
- ❖ **Vulnérabilité génétique** : est la configuration génétique d'un organisme qui le rend vulnérable à un problème de santé, l'environnement et les relations de l'organisme avec celui-ci ayant également une influence plus ou moins importante sur l'apparition ou non du problème.

Résumé :

La présente étude a été entreprise pour évaluer le potentiel antidépresseur de l'écorce de *Ulmus campestris* sur un modèle animal, en utilisant le test de la nage forcée et le test de suspension caudale. Des souris femelles albinos pesant entre 25-30g ont été utilisées dans l'étude et divisées en 5 groupes de n = 6. L'*Anafranil*[®] (10 mg/kg) a été utilisé comme antidépresseur de référence. La durée du temps d'immobilité a été enregistrée pour les deux tests. Seul l'extrait éthaolique de *U. campestris* à 200 mg/kg a réduit de manière significative ($p < 0,05$) le temps d'immobilité pour le test de la nage forcée tandis que pour le test de suspension caudale tous les extraits de *U. campestris* ont réduit de manière significative ($p < 0,01$) et ($p < 0,001$) le temps d'immobilité pour 100, 200 et 400 mg/kg respectivement. Ces résultats suggèrent le potentiel antidépresseur de l'écorce de *U. campestris* dans le traitement de la dépression.

Mots clés: Dépression, *Ulmus campestris*, Polyphénols, Test de nage forcée, Test de suspension caudale.

Abstract :

The present study was undertaken to evaluate the antidepressant potential of the bark of *Ulmus campestris* in an animal model, using the forced swimming test and the tail suspension test. Female albino mice weighing between 25-30 g were used in the study and divided into 5 groups of n = 6. The *Anafranil*[®] (10 mg/kg) was used as a reference antidepressant. The duration of immobility time was recorded for both tests. Only ethanolic extract of *U. campestris* of 200 mg/kg significantly ($p < 0.05$) reduced the immobility time for the forced swimming test while for the tail suspension test all sample of *U. campestris* reduced significantly ($p < 0.01$) and ($p < 0.001$) the immobility time for 100, 200 and 400 mg / kg respectively. These results suggest antidepressant potential of *U. campestris* braks in the treatment of depression.

Key words: Depression, *Ulmus campestris*, Polyphenols, Forced swimming test, Tail suspension test.

ملخص

أجريت هذه الدراسة لتقييم إمكانات المضادة للإكتئاب من لحاء (*Ulmus campestris*) على نموذج حيواني، وذلك باستخدام اختبار السباحة الإجبارية واختبار تعليق الذيل. استخدمت فئران إناث بيضاء وزنها بين 25 و 30 غرام في الدراسة وقسمت إلى 5 مجموعات من (n=6). (*Anafranil*[®] 10mg/kg) استخدم كدواء مضاد للإكتئاب. المدة الزمنية للجمود سجلت لكل من الإختبارين. فقط المستخلص الإيثانولي لـ (*U. campestris*) 200 ملغ/كغ خفض بشكل كبير ($p < 0,05$) وقت الجمود في إختبار السباحة الإجبارية، أما بالنسبة لإختبار تعليق الذيل كل المستخلصات لـ (*U. campestris*) خفضت بشكل كبير ($p < 0,001$) و ($p < 0,01$) وقت الجمود لـ 100، 200، 400 ملغ/كغ على التوالي. تقترح هذه النتائج إمكانية المضادة للإكتئاب للحاء لـ (*U. campestris*) في علاج الإكتئاب.

الكلمات المفتاحية: الإكتئاب، *Ulmus campestris*، بوليفينول، إختبار السباحة الإجبارية، إختبار تعليق الذيل.