

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique
Université de Jijel



BC. 26/08

Faculté des Sciences
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

01
01

Mémoire

De Fin d'Etudes pour l'Obtention de Diplôme d'Etude supérieure
(D.E.S.) en Biologie

Option : Biochimie

Thème

Interaction entre le stress psychologique et le stress oxydatif

Membres du jury :

- ❖ Encadreur : **KEBIECHE Mohamed**
- ❖ Examinatrice : **CHERBAL Asma**

Présenté par :

Fettane Afaf
Ouites Houda
Medjitena Soumia



Promotion juin 2008

Bc.26/2008

REMERCIEMENT

Nous tenons à remercier en premier lieu Dieu de nous avoir donné la force et la volonté pour réaliser ce travail.

*Nous remercions vivement notre honorable encadreur monsieur **KEBIECHE MOHAMED** qui nous a proposé ce sujet de recherche, et qui nous a encadré par ces conseils judicieux, ses encouragements et sa totale disponibilité.*

*Nos remerciements vont aux membres de jury **CHERBAL ASMAA** pour nous avoir honoré en acceptant de juger notre travail.*

Nous remercions vivement tous les enseignants qui ont participé à notre formation.

Enfin, nous remercions toute personne qui a contribué de loin ou de près dans la réalisation de ce mémoire.

SOMMAIRE

Introduction.....	01
Chapitre I : Stress psychologique	
1. Généralités.....	03
1.1. Définition générale du stress psychologique.....	03
1.2. Le stress en chiffres.....	03
2. Les types du stress psychologique.....	03
2.1. Eustress (stress positif)	03
2.2. Distress (stress négatif).....	04
3. Les causes de stress psychologique.....	04
3.1. Les stressseurs abiotiques.....	04
3.2. Les stressseurs biotiques.....	04
• Le magnésium.....	04
• Vitamines B.....	04
• La taurine.....	05
• La vitamine C	05
4. La réponse au stress psychologique.....	05
4.1. Phase d'alarme.....	06
4.1.1. La phase de choc (<i>Shock phase</i>)	06
4.1.2. La phase de contre-choc (<i>Counter-shock phase</i>).....	06
4.2. La phase de résistance (<i>Stage of resistance</i>)	06
4.3. La phase d'épuisement (<i>Stage of exhaustion</i>).....	06
5. Les acteurs principaux intervenant dans le processus du stress psychologique.....	06
5.1. Le système nerveux.....	06
5.1.1. Le système sympathique ou système hypothalamo-sympathico-adrénergique	07
5.1.2. Le système hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou le système neuroendocrinien.....	07
5.1.3. Le système nerveux central (SNC).....	07
5.2. Le système endocrinien.....	07
5.2.1. L'axe catécholaminergique.....	07
5.2.1.1. Les récepteurs alpha-adrénergiques	08

• Les récepteurs alpha-1-adrénergiques	08
• Les récepteurs alpha-2-adrénergiques	08
5.2.1.1. Les récepteurs bêta- adrénergique.....	08
• Les récepteurs bêta-1.....	08
• Les récepteurs bêta-2	09
• Les récepteurs bêta-3.....	09
5.2.2. L'axe corticotrope.....	09
5.2.2.1. Récepteurs aux corticoïdes.....	09
• Type I.....	09
• Le type II	09
5.3. Le système immunitaire et réponse biologique au stress	10
6. Le mécanisme biochimique du stress et les réponses biologiques de l'organisme.....	10
6.1. La phase d'alarme	10
6.1.1. Les réactions biologiques.....	11
6.2. La phase de résistance	11
6.2.1. Les réactions biologiques.....	11
6.3. La phase d'épuisement.....	12
6.3.1. Les réactions biologiques.....	12
7. L'effet du stress psychologique sur l'organisme.....	12
7.1. L'effet des catécholamines	12
7.2. L'effet de cortisol.....	13

Chapitre II : Stress oxydatif

1. Définition.....	15
2. Origine de stress oxydatif.....	15
2.1. Les rayonnements.....	15
2.2. L'inflammation	15
2.3. Les xénobiotiques.....	16
3. Les radicaux libres.....	16
3.1. Définition.....	16
3.2. Différents types de radicaux libres.....	16
3.3. Origine des radicaux libres.....	16
3.3.1. Sources exogènes.....	16
3.3.1.1. L'alimentation.....	16

3.3.1.2. Les médicaments.....	16
3.3.1.3. La pollution environnementale	16
3.3.2. Sources endogènes des ROS.....	17
3.3.2.1. La formation de l'anion superoxyde.....	18
3.3.2.2. La formation de la peroxyde d'hydrogène.....	18
3.3.2.3. La formation de l'anion hydroxyle.....	18
3.3.2.4. La formation du radical hypochlorite et de l'oxygène singulet 1O_2	18
3.3.2.5. La formation de radical peroxydinitrite.....	19
3.4. Rôle des radicaux libres.....	20
4. Les antioxydants.....	20
4.1. Définition.....	20
4.2. Les différents types des antioxydants.....	20
4.2.1. Les antioxydants enzymatiques.....	20
4.2.1.1. Les superoxydes dismutases (SOD).....	20
4.2.1.2. Les catalases	21
4.2.1.3. Les peroxydases.....	22
A. glutathion peroxydases à sélénium.....	22
B. la glutathion peroxydase cytosolique.....	22
C. la glutathion peroxydase plasmatique.....	22
D. la glutathion peroxydase membranaire (HPGPx).....	22
4.2.1.4. thiorédoxine (TRX).....	22
4.2.2. Les antioxydants non enzymatiques.....	23
4.2.2.1. La vitamine C.....	23
4.2.2.2. La vitamine E.....	23
4.2.2.3. Le sélénium.....	24
4.2.2.4. Le zinc.....	24
5. Conséquences biochimiques	24
5.1. Oxydation des lipides	24
5.2. Oxydation de l'ADN.....	25
5.3. Oxydation des glucides.....	26
5.4. Oxydation des protéines	27
Chapitre III : l'interaction entre le stress psychologique et stress oxydatif	
1. L'interaction des différents aspects du stress psychologique et le stress oxydatif.....	28
1.1. La respiration intensive et le stress oxydatif.....	28

1.1. La respiration intensive et le stress oxydatif.....	28
1.2. L'hyperglycémie et le stress oxydatif.....	28
1.3. La lipolyse et le stress oxydatif.....	29
Chapitre IV : Conclusion	30
Bibliographie.....	31

Liste des abréviations

- Ach : Acétylcholine.
- ACTH : *Adreno cortico tropine stimulating hormone*.
- AGE : *Advanced glycation end products*.
- Ca⁺⁺ : ion calcium.
- Cd : Cadmium.
- ClO⁻ : L'hypochlorite.
- CRH : *Cortico tropin releasing Hormone*.
- Fe : Fer.
- G6PD : glucose 6-phosphodéshydrogénase.
- GPx : Glutathion peroxydase.
- GR : Glutathion réductase
- HO₂[°] : radical perhydroxyle.
- H₂O₂ : le peroxyde d'hydrogène.
- Il-1 : Interleukine-1.
- LDL : *Low Density Lipoprotein*.
- MDA : Malonyldialdéhyde.
- Mg : Magnésium.
- NADPH oxydase : la Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate oxydase.
- NO[°] : le monoxyde d'azote
- ¹O₂ : L'oxygène singulet.
- O₂^{°-} : L'anion superoxyde.
- OH[°] : Le radical hydroxyle.
- ONOOH : L'acide peroxyde nitreux.
- RO[°] : radical alkoxyde.
- ROO[°] : Le radical peroxyde.
- ROS : *Reactive oxygen species*.
- SAA : Système activateur de l'activité.
- Se : Sélénium.
- SIA : Système inhibiteur de l'action.
- SOD : Superoxyde Dismutase.
- T3 : Thyroxine 3.
- T4 : Thyroxine 4.
- TNF : *Tumor necrosis factor*.
- α-Toch : L'alpha-tocophérol.
- TRX : thiorédoxine.
- Zn : Zinc.

Liste de figures

- Fig. 01 : Représentation schématique des deux axes de la réponse au stress et leurs effet sur l'organisme.....	14
- Fig. 02 : Phosphorylation oxydative.....	17
- Fig. 03 : Intermédiaires réduits de l'oxygène.....	19
- Fig. 04 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques.....	23
- Fig. 05 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés.....	25
- Fig.06 : Lésions de l'ADN par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules.....	26

INTRODUCTION

Introduction

Chacun de nous à l'heure actuelle a pu utiliser le mot stress pour définir ce qu'il ressentait à un moment ou un autre de son existence. Actuellement, il est très à la mode d'appliquer ce terme à toutes sortes de situations de la vie autant publiques que privées (Dantzer, 2002).

Bien qu'il soit d'un usage courant, le concept de stress est particulièrement flou et ambigu. En témoignent les multiples définitions, variant selon les approches conceptuelles et les époques (Ray et al., 1982 ; Rivolier, 1989).

Hippocrate considéra le stress en tant que processus potentiellement pathogène en reprenant la théorie des humeurs et à la base du concept d'homéostasie et de ses conséquences en terme de maladies (Jürgen, 1981).

En 1878, le physiologiste français Claude Bernard introduit un concept encore en vogue aujourd'hui : la constance du milieu intérieur. Le principe face aux modifications continues de l'environnement extérieur, tout être vivant doit conserver une certaine stabilité interne (Bernard, 1903). L'idée est développée cinquante ans plus tard par le physiologiste américain Walter B. Cannon dans son ouvrage "*The Wisdom of the Body*" (Cannon, 1939). Il y décrit les mécanismes régissant cette constance corporelle, qu'il baptise homéostasie (du grec homeo, « similaire », et stasis, « condition »). Il est alors le premier à employer le mot stress qu'il emprunte au vocabulaire de la mécanique, pour désigner les agressions susceptibles de perturber l'homéostasie. Mais, le vrai tournant a lieu dans les années 1940-1950, avec les travaux de l'endocrinologue canadien Hans Selye, à partir de nombreuses expérimentations sur les rats, qui par la suite, élabore une première théorie complète du stress médical. Selon lui, le stress est une réponse non spécifique que donne le corps à toute demande qui lui est faite qu'elle soit mentale ou somatique (Selye, 1982). Il baptise cette réponse syndrome général d'adaptation.

Depuis son introduction par Selye, le terme stress a pénétré le langage familial, traduisant un état de tension souvent vu comme lié à la vie moderne (Fillion et al., 1990). Employé dans un sens psychologique, le stress est conçu comme un stimulus physique ou émotionnel, éventuellement en rapport avec l'organisation sociale et industrielle. (Rivolier, 1989, 1993).

Au cours des deux dernières décennies, le nombre d'études portant sur la physiologie du stress psychologique a augmenté de manière considérable. Ceci est lié d'une part, au fait qu'un nombre croissant de disciplines s'intéressent au stress (immunologie, neurobiologie, endocrinologie...) et, au fait que le concept de stress peut être appliqué à tout les niveaux d'organisation ; d'autre part, la découverte dans les dernières années d'un autre concept du stress qui envahi et bouleversa le monde scientifique. Il s'agit du stress oxydant, autrement dit une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques, situation que les chercheurs impliquent dans la plupart des maladies humaines (Diplock, 1996; Yoshikawa, 2000).

De la symptomatologie du stress psychologique au stress oxydatif. Tel est le parcours de notre étude bibliographique. Ce travail ayant pour objectifs, d'abord de

présenter des généralités sur les deux types de stress et ensuite l'étude et la recherche d'une interaction entre les deux phénomènes, en investissant d'une manière approfondie les différents aspects du stress psychologique et les événements biologiques : phénomènes précurseurs de la production des radicaux libre oxygénés, source du déséquilibre de l'homéostasie redox de l'organisme.

Chapitre I
Stress Psychologique

1. Généralités

1.1. Définition générale du stress psychologique

Un stress psychologique est un stress issu de toute confrontation entre un individu et une situation jugée par ce dernier comme étant nouvelle, imprévisible, incontrôlable, inattendue ou surprenante (Mandler, 1984).

D'après l'Agence Européenne pour la Sécurité et la Santé au travail : le stress survient lorsqu'il y a déséquilibre entre la perception qu'une personne a des contraintes que lui impose son environnement et la perception qu'elle a de ses propres ressources pour y faire face. Bien que le processus d'évaluation des contraintes et des ressources soit d'ordre psychologique, les effets du stress ne sont pas uniquement de nature psychologique. Il affecte également la santé physique, le bien-être et la productivité (Potin, 2007).

1.2. Le stress en chiffres

L'importance du phénomène du stress psychologique est dénoncée par les chercheurs, les instances internationales et les médias, tandis que de nouvelles enquêtes confirment régulièrement l'augmentation du nombre de personnes souffrant du stress (Le quotidien de l'expansion, 2006).

- Une enquête à l'échelle européenne a révélé que pour 17% des Européens, le stress était considéré comme le facteur de risque le plus important pour la santé, à égalité avec le tabac (Globescan, 2005).

- Par exemple, en France, des études sont en cours, mais on estime déjà que le stress sur le lieu de travail coûte 10 fois plus cher que les conflits sociaux. Chaque année, 30 à 50 % des salariés présentent des pathologies liées au stress (troubles psychologiques, problèmes liés à l'alcool...) (Malet, 2001).

- Le pourcentage des travailleurs en situation de détresse psychologique est dépassé de 17,3% en 1987 à 25, 5% en 1999 (Paouli and Merlie, 2000).

- Le stress est le deuxième problème de la santé lié au travail, juste après les douleurs dorsales (Paouli and Merlie, 2000).

2. Les types du stress psychologique

Dans ses développements ultérieurs, Selye proposa une théorie du stress de la vie et établira une distinction entre un stress malfaisant et délétère, nommé *distress*, et un stress sain et adaptatif, nommé *eustress* (Selye, 1982). Tout stress n'est donc pas nécessairement mauvais.

2.1. Eustress (stress positif)

Dans telles conditions, le stress est pour nous une énergie positive, voire même euphorisante, qui stimule nos ressources personnelles et entraîne notre organisme à mobiliser adéquatement ses moyens de défenses. Il est favorable à la motivation, à la performance mais aussi essentiel au plaisir de vivre (Donnadieu, 1997; Ogaden, 1977).

2.2. La distress (stress négatif)

Un stress normal peut devenir un stress négatif, lorsque les demandes que nous recevons de notre environnement nous semblent menaçantes, que nous n'avons pas ou ne croyons pas avoir les ressources nécessaires pour y répondre et qu'il nous paraît impossible de lâcher la prise. Dans tel cas, si on ne sait pas réagir à temps, le stress peut s'aggraver (maladies psychosomatiques, dépression, hypertension artérielle etc.) et même causer des dommages irréversibles (Selye, 1974).

En effet le stress normal se vise vers un stress positif ou négatif selon la réaction de l'organisme à un événement stressant (Ogaden, 1977).

3. Les causes de stress

On appelle stresseur tout facteur capable de générer un stress (Selye, 1982).

Les stresseurs les plus répons sont de type cognitif c'est-à-dire des facteurs de stress perceptibles par les organes de sens. Sous ce type provient les stresseurs abiotiques et les stresseurs biotiques.

3.1. Les stresseurs abiotiques : Ils sont dépendants de la qualité de l'air ou de l'eau, température, quantité d'oxygène, salinité, présence de polluants, pratiques agricoles ou aquacoles (Mason, 1971; Pacak et al., 1997).

3.2. Les stresseurs biotiques : dont on peut citer :

- L'alimentation : La qualité et la quantité en certains nutriments agit sur le stress, on peut distinguer :

- **Le magnésium :** Il est l'élément majeur de la prévention des conséquences néfaste du stress. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) en magnésium sont de 6 mg/kg/j soit 330 mg/j pour une femme de 55 kg et 420 mg/j pour un homme de 70 kg. La perte de magnésium accroît la vulnérabilité au stress. Le magnésium participe au tonus et au bien-être en améliorant l'utilisation énergétique et le rendement musculaire, en modulant la réactivité au stress. Elle permet de réduire les sécrétions de catécholamines et de glucocorticoïdes lors du stress (Durlach and Bara, 2000 ; Curtay, 1999).

- **Les Vitamines B**

- La vitamine B1 est essentielle à la production de l'acétylcholine et la transmission de l'influx nerveux.

- Les vit B6, B12 : les premiers effets d'un déficit en/vitamine B6 est la réduction de synthèse de la sérotonine intervenants lors d'une réponse à une situation stressant. Sous l'action du stress/la synthèse de sérotonine diminue en relation avec de faibles quantités de vitamines B6 et la vit B12.

- Il paraît indispensable d'allier ces vitamines au magnésium et à la taurine pour lutter contre le stress (Durlach and Bara, 2000 ; Curtay, 1999).

- La vitamine B5 : des travaux sur les rats indiquent qu'un déficit en/vitamine B5 diminue la production de cortisol, une hormone particulièrement importante pour faire face au stress aigu (Curtay, 1999).

- Enfin, les vitamines B contribuent à nourrir le système nerveux et les glandes surrénales (Durlah and Bara, 2000).

- **La taurine :** C'est un dérivé de la cystéine. Elle se caractérise par une capacité à contribuer à préserver l'homéostasie des cellules soumises au stress. Elle améliore l'incorporation intracellulaire du magnésium. Elle réduit la quantité d'adrénaline sécrétée par les glandes surrénales et la quantité de noradrénaline sécrétée par le système nerveux central soumis à un stress. Un apport supplémentaire est particulièrement important en situation stressante où les besoins sont augmentés. Au cours du stress, l'élévation du taux d'adrénaline et le déficit en magnésium entraînent une sortie de taurine des cellules et une augmentation des pertes urinaires en taurine. Par son activité fixatrice du magnésium et son effet calmant, la taurine, en synergie avec le magnésium et la vitamine B6, permet de contrôler le taux de catécholamines et de neurotransmetteurs excitateurs tels que l'acétylcholine (Curtay, 1999 ; Dillon, 1991 ; Ghisolfi, 1987).

- **La vitamine C :** elle est particulièrement utile dans la lutte contre le stress et ses manifestations. Le stress psychologique augmente les besoins en vitamine C (Corson, 1995). Une déficience marginale en acide ascorbique induit une élévation du cortisol.

La supplémentation en vitamine C augmente la sécrétion urinaire d'adrénaline sans élever celle de cortisol (Kallner, 1983) et permet de réduire le stress (Jones et al., 1996). La vitamine C présente donc les atouts d'une substance anti-stress.

- Ainsi, l'excès en mauvais sucres ou mauvaises graisses ou bien l'insuffisance en éléments nutritifs essentiels (acides aminés, sels minéraux) sont source du stress...
- Tabac, alcool: détruisent la réserve de vitamines et sels minéraux du corps et stimulent excessivement le système nerveux sympathique.
- Café: cause une augmentation instantanée et importante de la sécrétion d'adrénaline (Malet, 2001).

3. 3. Les stressseurs émotionnels : On peut mentionner aussi quelques stressseurs de type psycho émotionnels tels que la culpabilité, la déception, la contrariété, le sentiment d'être une victime, la contrainte, l'humiliation, la tromperie, le mépris, le sentiment de ne pas être entendu, compris, respecté, les obligations de la vie et les croyances déraisonnables (Malet, 2001).

De plus, le développement complexe et accéléré de nos sociétés exige un effort permanent, ce qui est une autre source du stress (Rivolier, 1989).

En effet les enfants comme les adultes peuvent exprimer un stress psychologique. Allen Mendler, dans son livre intitulé "Smiling at Yourself", signale certains des événements stressants que connaissent les enfants. Il constate que, chez certains enfants, le stress chronique résulte d'une situation familiale ou de garde difficile, y compris celle où l'on retrouve des mauvais traitements ou de la violence. Il peut aussi être causé par des attentes irréalistes, des traumatismes affectifs ou physiques ou encore des problèmes familiaux non résolus (Mendler, 1990).

De plus le développement complexe et accéléré de nos sociétés exige

4. La réponse au stress psychologique

En 1936, Selye remarqua que des perturbations différentes provoquaient un certain nombre de réponses similaires chez tous les individus. D'après lui, ces réponses constituaient la base de ce qu'il appela le syndrome général d'adaptation qui comprend trois phases (Selye, 1982).

4.1. La phase d'alarme : C'est l'ensemble des phénomènes généraux non spécifiques provoqués par l'exposition soudaine de l'organisme à un stress, auquel cet organisme n'est adapté, ni qualitativement, ni quantitativement. Elle consiste en la mise en activité des forces défensives de l'organisme, et la mise en veille des organes non nécessaires à la survie. Selye scinde la réaction d'alarme en deux phases plus ou moins distinctes : la phase de choc et la phase de contre-choc (Lôo et al., 1986).

4.1.1. La phase de choc (*Shock phase*)

Correspond à l'état de surprise suscitée par l'agression, elle comprend une kyrielle de symptômes d'altération passive de l'équilibre fonctionnel.

4.1.2. La phase de contre-choc (*Counter-shock phase*)

Elle intervient lorsque l'organisme s'est ressaisi et départi de son état de surprise. Elle met en jeu des moyens de défense actifs sur le plan physiologique et endocrinien (Lôo et al., 1986).

Si les stimuli qui ont provoqué la réaction d'alarme se prolongent, l'organisme entre dans la phase suivante dite de résistance (Lôo et al., 1986).

4.2. La phase de résistance (*Stage of resistance*)

Prend la relève de la phase d'alarme, trop coûteuse et trop nocive pour l'organisme sur le long terme. Elle constitue l'ensemble des réactions non spécifiques provoquées par l'exposition prolongée de l'organisme à des stimuli nocifs, auxquels il s'est adapté au cours de la réaction d'alarme. L'organisme prolonge et accentue le travail amorcé lors de la phase de contre-choc. Simultanément, il devient plus fragile à l'influence d'autres agents stressants (Lôo et al., 1986).

4.3. La phase d'épuisement (*Stage of exhaustion*)

Elle constitue l'ensemble des réactions non spécifiques qui caractérisent le moment où l'organisme cesse de pouvoir s'adapter au stimulus auquel il est soumis (Lôo et al., 1986). Elle apparaît lorsque l'agent agressif se prolonge encore davantage, tout en étant relativement intense. La résistance ne peut alors être maintenue et les mécanismes d'adaptation cèdent (Rivolier, 1989).

5. Les acteurs principaux intervenant dans le processus du stress psychologique

Le stress psychologique est associé à une activation de plusieurs systèmes. L'ensemble constitue une boucle de régulation sensible en de nombreux points aux activités nerveuses, immunitaires et endocriniennes (Besedovsky and Rey, 1996).

5.1. Les systèmes nerveux

Trois systèmes sont impliqués par des circuits divers que l'on a voulu systématiser, isoler, mais ils restent dépendants les uns des autres par des multiples connexions pour alerter des centres mobilisés dans la réaction d'adaptation (Lôo et al., 2003).

5.1.1. Le système sympathique ou système hypothalamo-sympathico-adrénergique :

C'est le système réagissant en premier dans les toutes premières secondes. Système nerveux périphérique particulier, il contrôle le fonctionnement des organes internes comme le cœur, les vaisseaux, les poumons, le système digestif et l'appareil urogénital (Laborit, 1974). La stimulation de ce système par des circuits nerveux, envoient dans ces organes des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) au niveau des terminaisons nerveuse qui sont en contact direct avec ces organes pour modifier leur fonctionnement (Laborit 1974 ; Lôo et al., 2003 ; Bar et al., 1994).

5.1.2. Le système hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou le système neuroendocrinien

C'est le système qui réagit en second dans les premières minutes. C'est un système à trois étages avec des boucles de rétroaction entre les étages. La glande endocrine est la corticosurrénale (au-dessus du rein) qui sécrète le cortisol, le second étage est l'hypothalamus (Laborit, 1974) qui se trouve à la base du cerveau et qui traite et coordonne les informations avant de les transmettre au hypophyse (Chrousos and Gold, 1992 ; Wendelaar, 1997) qui constitue alors le troisième étage (Laborit, 1974).

5.1.3. Le système nerveux central (SNC)

Le système nerveux central a fait l'objet de travaux disparatés dont les conclusions ne sont pas contradictoires mais complémentaires (Lôo et al., 2003). Les recherches montrent qu'au sein du système nerveux central se manifestent deux phénomènes physiologiques fondamentaux : concentration de l'attention et augmentation de la vigilance. Ces phénomènes physiologiques permettent la fuite ou la lutte, phénomènes qui caractérisent la première phase d'alarme. Selon des recherches récentes, il existe au sein du SNC un système activateur de l'activité (SAA) et un système inhibiteur de l'action (SIA). Mais ces deux systèmes ne fonctionnent pas sur le même mode. La réaction de fuite et de lutte portée par le SAA (qui se trouve dans la substance grise centrale) est une réponse instinctive et réflexe non appris. Par contre l'inhibition de l'action est une réponse conditionnée, c'est à dire supposant un apprentissage. (Laborit, 1974).



5.2. Le système endocrinien

En réponse à un stress, deux axes hormonaux sont impliqués : L'axe catécholaminergique et l'axe corticotrope (Bassett, 1970 ; Halter et al., 1984 ; Scheurink and Steffens, 1990 ; Ruffolo et al., 1991).

5.2.1. L'axe catécholaminergique

A la perception d'un phénomène inhabituel, le système nerveux sympathique est sollicité (Bassett, 1970 ; Halter et al., 1984), ce qui entraîne la libération quasi immédiate des catécholamines dans le sang. Ces hormones, dont les principales sont l'adrénaline, la noradrénaline ont diverses actions dont le rôle collectif est de préparer l'organisme à réagir au signal émotionnel perçu (Bassett, 1970 ; Halter et al., 1984 ; Scheurink and Steffens, 1990 ; Ruffolo et al., 1991).

La libération des catécholamines présente un pic 2 minutes après le stimulus (Bassett, 1970 ; Halter et al., 1984 ; Scheurink and Steffens, 1990 ; Ruffolo et al., 1991). Les catécholamines sont principalement localisés au niveau du cerveau, les neurones du système nerveux sympathique et les cellules chromaffines situées dans la glande médullosurrénale (Hendersson, 1997 ; Reid et al., 1998).

Les catécholamines ont plusieurs types de récepteurs qui sont localisés le plus souvent dans des organes ou des groupes d'organes cibles différents qui sont les suivants (McMahon et al., 1988 ; Devenport et al., 1989 ; Dallman et al., 1993 ; Tempel and Leibowitz, 1994 ; Dallman et al., 2000). L'adrénaline et la noradrénaline sécrétées en périphérie ne rejoignent pas si facilement les structures cérébrales, car ce sont des molécules hydrosolubles qui ne traversent pas aisément la barrière hémato-encéphalique (Reid et al., 1998).

5.2.1.1. Les récepteurs alpha-adrénergiques

- Les récepteurs alpha-1-adrénergiques

Elles sont localisées de manière prédominante au niveau des muscles lisses, des vaisseaux sanguins, du tractus génito urinaire, de l'intestin, mais aussi des hépatocytes et du cœur (McMahon et al., 1988 ; Devenport et al., 1989 ; Dallman et al., 1993 ; Tempel and Leibowitz, 1994 ; Dallman et al., 2000).

- Les récepteurs alpha-2-adrénergiques

Elles sont, au contraire, essentiellement situés au niveau des extrémités des neurones, Ils existent également au niveau des vaisseaux sanguins. On trouve aussi des récepteurs alpha- 2-adrénergiques sur les cellules bêta des îlots de Langerhans et sur les plaquettes (McMahon et al., 1988 ; Devenport et al., 1989 ; Dallman et al., 1993 ; Tempel and Leibowitz, 1994 ; Dallman et al., 2000).

5.2.1.2. Les récepteurs bêta -adrénergiques

Il existe 3 formes du récepteur bêta adrénergique :

- Les récepteurs bêta-1

Elles prédominent dans les tissus cardiaques et le rein (McMahon et al., 1988 ; Devenport et al., 1989 ; Dallman et al., 1993 ; Tempel and Leibowitz, 1994 ; Dallman et al., 2000).

- Les récepteurs bêta-2

Elles prédominent dans le muscle squelettique, les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, des bronches et dans les cellules hépatiques. Il existe aussi des récepteurs bêta-2 pré-synaptiques dont l'activation stimule la libération synaptique de noradrénaline (McMahon et al., 1988 ; Devenport et al., 1989 ; Dallman et al., 1993 ; Tempel and Leibowitz, 1994 ; Dallman et al., 2000).

- Les récepteurs bêta-3

Elles sont principalement présentes dans les adipocytes (McMahon et al., 1988 ; Devenport et al., 1989 ; Dallman et al., 1993 ; Tempel and Leibowitz, 1994 ; Dallman et al., 2000).

5.2.2. L'axe corticotrope

Sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire, les cellules stéroïdogènes de la corticosurrénale sont capables d'utiliser le cholestérol comme substrat pour produire plusieurs hormones dont les principaux sont : le cortisol, le 11-deoxycortisol, la corticostérone, la cortisone... (Ottaviani and Franceschi, 1996 ; Wendelaar, 1997 ; Henderson, 1997). Ces hormones ont des activités variées, mais, il semble que le cortisol et la corticostérone soient les principaux corticostéroïdes sécrétés au cours de la réponse au stress (Ottaviani and Franceschi, 1996 ; Wendelaar, 1997). A travers ces hormones les cellules stéroïdogènes exercent des activités glucocorticoïdes liées au métabolisme des glucides, lipides et protéines (Ottaviani and Franceschi, 1996 ; Henderson, 1997). La libération des glucocorticoïdes (cortisol et corticostérone) (Chrousos and Gold, 1992 ; Wendelaar, 1997) est plus tardivement (5 à 30 minutes) après le stimulus, et peut avoir une activité accrue de plusieurs jours en cas d'un stress durable. Dans une situation de stress, l'axe corticotrope prend le relais de l'axe catécholaminergique en assurant un apport prolongé de métabolites énergétiques aux organes et cellules sollicitées. Les modifications physiologiques, entraînées par l'activation de l'axe corticotrope, préparent l'organisme à résister à la situation de stress (McMahon et al., 1988 ; Devenport et al., 1989 ; Dallman et al., 1993 ; Tempel and Leibowitz, 1994 ; Dallman et al., 2000).

Le cortisol, principal glucocorticoïde chez l'homme, est très liposoluble, et traverse donc facilement la barrière hémato-encéphalique. Il rejoint alors les récepteurs des glucocorticoïdes présents dans les différentes régions cérébrales (Dallman et al., 1993).

5.2.2.1. Récepteurs aux corticoïdes

Il existe deux types de récepteurs aux corticoïdes :

- **Type I** : Contrôle le rythme circadien basal de la libération de corticostéroïdes. C'est le récepteur aux minéralocorticoïdes.

- **Le type II** : Il est le récepteur impliqué dans la réponse au stress et à l'inflammation. La liaison entre les corticoïdes et les récepteurs aux glucocorticoïdes ne se fait qu'en situation d'hypersécrétion, soit en situation de stress.

Ces deux types de récepteurs sont présents dans presque tous les tissus mais on les trouve en plus grand nombre sur les cellules intervenantes dans l'inflammation (macrophages) et dans le tissu cérébral (Ratka et al., 1989).

5.3. Le système immunitaire et réponse biologique au stress

L'intervention du système immunitaire se fait à travers les cytokines. Les cytokines, polypeptides médiateurs de l'immunité et de l'inflammation, participent à des fonctions biologiques très diverses dont le stress psychologique est l'une d'elles (Holsboer, 1999). Des expériences récentes sur des animaux soumis à des situations de stress comme une unique session de chocs électriques, une exposition à une nage forcée dans de l'eau froide etc. accroissent la production de cytokines inflammatoires comme l'interleukine (IL-1) ou l'interleukine-6 (IL-6) par les cellules de la rate, les macrophages péritonéaux et les macrophages pulmonaires (Beller, 1996 ; Persoons et al., 1997 ; Starki, 2005). De nombreuses études montrent que les cytokines modulent la synthèse et la sécrétion de l'adréno cortico tropine stimulating hormone (ACTH), de corticostéroïdes et de catécholamines. Une administration intraveineuse d'IL-1 provoque une augmentation des concentrations en ACTH, cortisol et corticostérone circulants. De même, une administration intraveineuse d'IL-2, d'IL-6, de tumor necrosis factor (TNF) et d'interféron alpha ou gamma stimule la sécrétion d'ACTH et de corticostéroïdes (Madden and Felten, 1995 ; Turnbull and Rivier, 1999). L'interleukine-1 stimule aussi la synthèse de noradrénaline (Eskay and Eiden, 1992).

Des récepteurs de cytokines sont présents dans le cerveau, l'hypophyse et à la surface des cellules stéroïdogènes et des cellules chromaffines.

6. Le mécanisme biochimique du stress et les réponses biologiques de l'organisme

La réponse neuro-endocrine au stress présente de nombreuses similitudes chez tous les individus. de nombreuses hormones sont impliquées dans ce processus et la réponse du système neuroendocrine diffère selon le type de facteur de stress considéré. Cependant, il est communément admis que les glucocorticoïdes et les catécholamines jouent un rôle dominant dans cette réponse (Chrousos and Gold, 1992 ; Wendelaar, 1997).

6.1. La phase d'alarme

Quand le cerveau perçoit et reconnaît le caractère stressant, il déclenche une réponse endocrinienne de cette phase, appelée réponse sympathique ou hypothalamo-sympathico-adrénergique : Tout commence par l'hypothalamus qui stimule par la sécrétion de l'ACTH la médullosurrénale (les cellules chromaffines) de sécréter d'adrénaline et de noradrénaline (Rivolier, 1995 ; Norman and Litwack, 1997). Cette sécrétion est principalement contrôlée par le système nerveux sympathique via, des synapses à acétyl choline, et par la sérotonine (Livett and Marley, 1993 ; Wendelaar, 1997 ; Reid et al., 1998).

Une partie de la noradrénaline circulante est libérée au niveau des terminaisons nerveuses du système sympathique (Cheurink and Steffens, 1990 ; Henderson, 1997), mais, la majeure partie des catécholamines véhiculée par le sang, provient des cellules chromaffines (Livett and Marley, 1993 ; Henderson, 1997 ; Wendelaar, 1997 ; Reid et al., 1998).

Si la perturbation est de courte durée, la concentration en catécholamines circulantes décroît très vite, mais si la perturbation est prolongée, les concentrations en catécholamines circulantes restent élevées (Henderson, 1997 ; Wendelaar, 1997).

6.1.1. Les réactions biologiques

Cette phase peut durer de quelques minutes à 24 heures. C'est une réaction d'urgence à court terme qui favorise la fuite ou la lutte, c'est-à-dire l'évitement de la situation pathogène. Les hormones sécrétées au cours de cette phase agissent sur l'organisme en élevant la fréquence cardiaque, ce qui entraîne une vasoconstriction périphérique, l'élévation de la pression artérielle, accélérant la respiration puis augmentant le taux de sucre dans le sang (Laborit, 1974 ; Bar, 1994). À ce moment là, les pupilles se dilatent et on voit mieux. La mémoire et la réflexion s'améliorent, La digestion est ralentie (Bar et al., 1994).

6.2. La phase de résistance

Dans un second temps, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien s'active (Norman, 1997) via une cascade hormonale, impliquant principalement la corticotropin-releasing hormone (CRH) et l'adrénocortico tropin hormone (ACTH) qui sont sécrétées par l'une des principales structures du cerveau, le complexe hypothalamo-hypophysaire. (Le CRH par l'hypothalamus qui stimule à son tour la sécrétion de l'ACTH par l'hypophyse) (Henderson, 1997 ; Wendelaar, 1997 ; Norman and Litwack, 1997) et notamment par les cytokines, qui sont de puissants stimulants de la CRH. Cette activation aboutit à la sécrétion des glucocorticoïdes (cortisol et corticostérone notamment) par la glande surrénale (les cellules stéroïdogènes de la corticosurrénale) (Henderson, 1997). Le cortisol régule sa propre production par des boucles de rétroaction négative sur l'hippocampe, l'hypothalamus (CRH), l'hypophyse (ACTH) et les cytokines.

D'autres hormones, telles l'hormone de croissance et les hormones thyroïdiennes (Foldes et al, 1983), sécrétés par l'hypophyse (Henderson, 1997) Voient aussi leur production s'élever.

6.2.1. Les réactions biologiques

Au cours de cette phase, l'organisme se met «dans le rouge». Comme c'est le cas dans la dépression essentielle (Sachar et al., 1973). Il s'ensuit une cascade de réactions physiologiques. Le système cardiovasculaire est sévèrement mis à contribution: la tension artérielle augmente, le sang quitte les régions périphériques pour affluer vers les organes essentiels, cœur, poumons et foie (c'est la raison pour laquelle la peau devient pâle après un choc physique ou émotionnel). Le sang quitte aussi certaines régions du cerveau, ce qui affecte la capacité de jugement et de concentration. Le foie maintient un niveau élevé de sucre sanguin. La production d'hormones sexuelles comme la testostérone est déprimée (afin de ne pas gaspiller de précieuse énergie). Le système immunitaire est déprimé par la sécrétion de cortisol, ce qui rend l'organisme moins résistant aux infections. C'est bien au cours de la phase 2 que nous sommes les plus vulnérables (Beyer et al., 1986). Un état d'une hyperthyroïdie peut être constaté au cours de cette phase : Elle correspond à une surfabrication d'hormones thyroïdiennes. Cela occasionne une production importante de chaleur qui provoque transpiration excessive et sensation persistante de soif. Sur le plan biologique, l'hyperthyroïdie se caractérise par une élévation de la T3 et de la T4 (Foldes et al., 1983 ; De Kloet et al., 1999 ; Sapolsky, 2000).

6.3. La phase d'épuisement

Si la situation stressante se prolonge encore ou s'intensifie, les capacités de l'organisme peuvent être débordées : c'est l'état de stress chronique. Pour faire face à la situation, l'organisme produit toujours plus d'hormones. Le système de régulation évoqué précédemment devient inefficace, les récepteurs du système nerveux central deviennent moins sensibles aux glucocorticoïdes, dont le taux augmente constamment dans le sang. L'organisme, submergé d'hormones, est en permanence activé, il s'épuise (Klein, 1993).

6.3.1 Les réactions biologiques

Cette dernière phase a lieu lorsque la demande adaptative persiste, à ce moment là, l'organisme n'est plus à même de pouvoir s'adapter à ce qui lui est demandé; il est incapable de compenser les dépenses d'énergie, les défenses immunitaires s'affaiblissent en rendant l'organisme plus sensible aux agressions externes. Deux exemples prégnants s'offrent à nous pour illustrer cette idée ; tout d'abord l'affaiblissement du système immunitaire par le SGA et puis l'effet du stress sur le cerveau. Comme on a pu le voir précédemment, le système immunitaire est grandement affecté lors du déclenchement du syndrome général d'adaptation. De nombreuses expériences sur l'animal et sur l'homme ont pu montrer ce fait (Bayer et al., 1998), le cortisol en serait la cause. Il y aurait donc une fragilisation de la réponse immunitaire et donc de la défense de l'organisme face à des corps étrangers à l'organisme (Beyer et al., 1986).

7. L'effet du stress psychologique sur l'organisme

7.1. L'effet des catécholamines

En situation de stress, l'interaction des catécholamines avec leurs récepteurs stimule le système respiratoire et le système cardiovasculaire et participe à la mobilisation des substances énergétiques (Chrousos and Gold, 1992 ; Wendlaar, 1997 ; Reid et al., 1998 ; Perry and Gilmour, 1999). La libération de noradrénaline et d'adrénaline provoque notamment une augmentation de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire et de l'hématocrites de façon à optimiser l'apport de l'oxygène au cerveau et aux muscles (Wendlaar, 1997 ; Perry and Gilmour, 1999). Les recherches sur la truite démontrent que l'adrénaline stimule (via des récepteurs bêta adrénergiques) les échanges Na^+/H^+ et inhibe les échanges $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ au niveau de la membrane plasmique des érythrocytes. Ceci entraîne une alcalinisation du cytoplasme qui augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (Nikinmaa, 1992).

L'adrénaline et la noradrénaline stimulent la glycogénolyse et la neoglycogenèse en agissant soit directement au niveau des hépatocytes, soit indirectement en stimulant la sécrétion de glycogène et en inhibant la sécrétion d'insuline au niveau du pancréas, les catécholamines stimulent aussi la libération d'acides gras libres par les adipocytes. L'action des catécholamines provoque ainsi une hyperglycémie et une augmentation des concentrations en acides gras libres circulants de façon à couvrir les besoins métaboliques provoqués par le stress (Pickering and Pottinger, 1995 ; Steffens and Boer, 1999).

7.2. L'effet du cortisol

Le cortisol stimule le catabolisme des protéines, libérant des acides aminés. Il stimule aussi la capture des acides aminés par le foie et leur transformation en glucose (gluconéogenèse) et inhibe la capture du glucose par de nombreuses cellules de l'organisme à l'exception des cellules cérébrales et hépatiques. Grâce aux effets métaboliques entraînés par le cortisol, l'organisme dispose d'une source immédiate d'énergie qu'il peut utiliser pour combattre le stress (Bar et al., 1994). Le cortisol serait aussi la cause de modifications au niveau du cerveau. On peut montrer qu'un des effets du cortisol à l'intérieur des neurones était qu'il permettait l'entrée d'un plus grand nombre d'ions calcium (Ca^{++}). De cette manière le cortisol pourrait permettre au cerveau de mieux réagir au stress. Cependant, un stress chronique (dû à n'importe quelle demande) serait aussi à la base d'atteintes contre le cerveau, car une surcharge de calcium à l'intérieur de la cellule conduit à l'excitotoxicité, c'est-à-dire à la mort du neurone par un processus combiné et sans fin de rentrée de calcium à l'intérieur de la cellule, ce qui crée la libération de glutamate, ce dernier favorisant la rentrée de calcium en dépolarisant le neurone (Insel et al, 2000 ; Lepage and Lupien, 2001 ; Sapolsky, 2000).

En effet, au cours de la réponse à une situation de stress psychologique, notre corps sécrète des neuromédiateurs et des hormones qui, avec une coopération avec le système immunitaire, contribuent à une activation de certaines fonctions physiologiques et inhibition d'autres qui ne sont pas toutefois immédiatement nécessaires (Fig.01).

(Chrousos and Gold, 1992 ; Wendlaar, 1997 ; Reid et al., 1998 ; Perry and Gilmour, 1999).

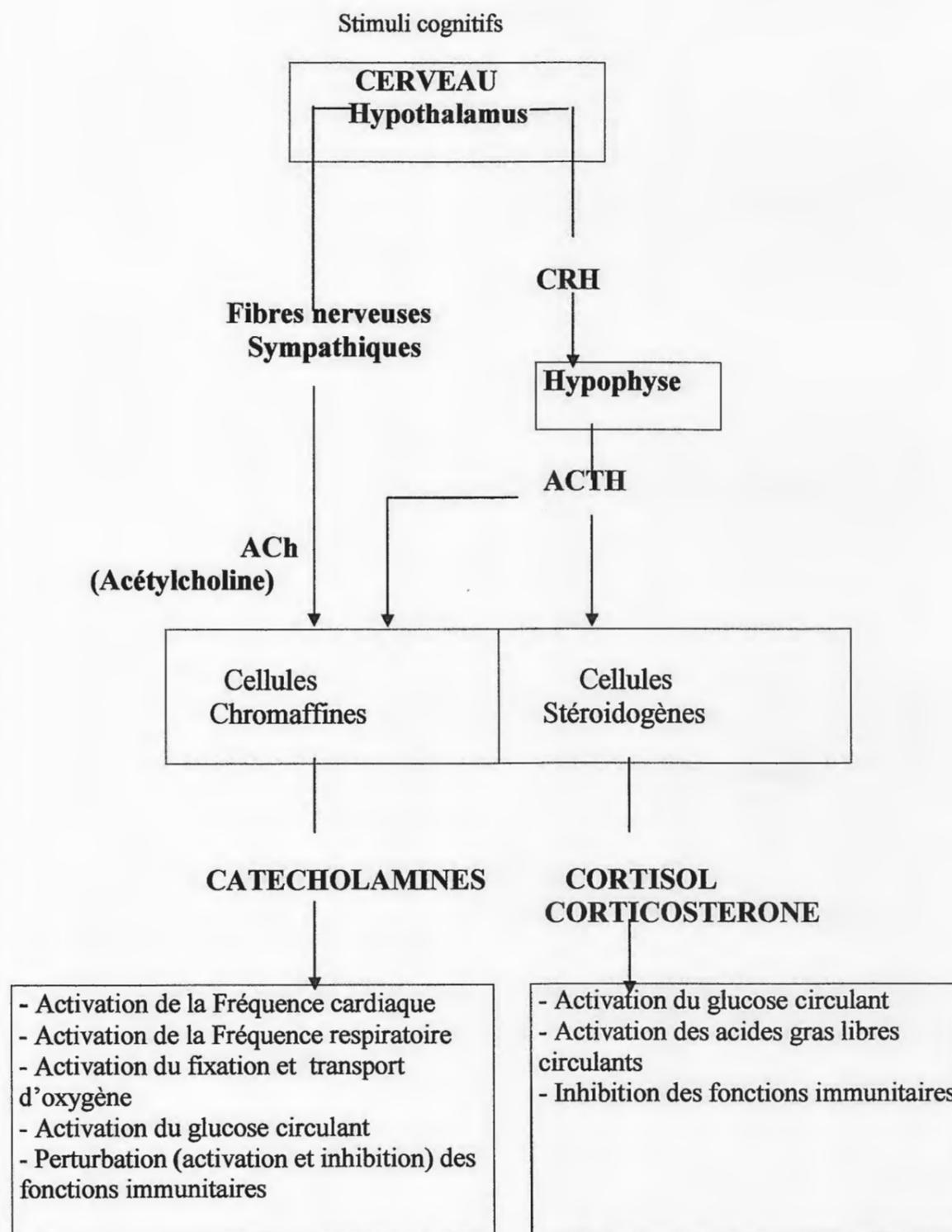


Fig 01. Représentation schématique des deux axes de la réponse au stress et leurs effet sur l'organisme (Chrousos et al, 1992 ; Wendlaar, 1997).

Chapitre II
Stress Oxydatif

1. Définition

Le stress oxydatif correspond à une perturbation du statut oxydatif ou d'homéostasie redox intracellulaire (Morel and Barouki, 1999), soit par une surproduction des radicaux libres soit par une défaillance des antioxydants (Guyton et al., 1996 ; Morel and Barouki, 1999). Le stress oxydant se produira dans un tissu et un type cellulaire bien précis, objet de la défaillance et non pas dans tout l'organisme (Yoshikawa et al, 2000 ; Ganther, 1999).

2. Origine du stress oxydatif

Dans les circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/prooxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé « stress oxydant ». Cette rupture d'équilibre, peut avoir de multiples origines. L'organisme peut avoir à faire face à une production beaucoup trop forte des radicaux libres, qui sera observée dans les intoxications aux métaux lourds (Fe, Mg, Cd, Cu...), dans l'irradiation, dans les ischémies/reperfusions suivant des thromboses (Yoshikawa et al., 2000).

Le stress oxydant peut provenir d'une défaillance nutritionnelle ou de la carence en un ou plusieurs des antioxydants apportés par la nutrition comme les vitamines (Vit C, E, A) ou les oligo-éléments (Se, Zn...) ou inversement de surcharge en facteurs prooxydants (fer, acides gras) (Sies, 1997). La mauvaise adaptation peut résulter d'anomalies génétiques responsables d'un mauvais codage d'une protéine soit enzymatiquement antioxydante, soit synthétisant un antioxydant comme la gamma glutamyl synthétase produisant le glutathion, soit régénérant un antioxydant, soit couplant la défense à l'énergie comme la glucose 6-phosphodéshydrogénase (G6PD), soit d'un promoteur de ces mêmes gènes que la mutation rendra incapable de réagir à un excès de radicaux (Yoshikawa et al., 2000):

2.1. Les rayonnements

Les rayonnements sont capables de générer des radicaux libres, soit en scindant la molécule d'eau lorsqu'il s'agit des rayons ionisants X ou γ (la radiolyse de l'eau), soit en activant des molécules photosensibilisantes lorsqu'il s'agit des rayons ultraviolets qui vont par ce mécanisme produire des anions superoxyde et de l'oxygène singulet (Dalton et al., 2002 ; Spinks et al., 1990).

2.2. L'inflammation

L'inflammation est par ailleurs une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées qui sont le siège d'un phénomène appelé explosion oxydative consistant en l'activation du complexe de la Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate oxydase (NADPH oxydase), enzyme capable d'utiliser l'oxygène moléculaire pour produire de grandes quantités d'anions superoxyde au niveau de la membrane cellulaire (Dalton et al., 2002).

2.3. Xénobiotiques

L'induction d'enzyme de phase I (cytochrome P450 monooxygénases en particulier) par des xénobiotiques active le métabolisme oxydant dans la cellule, aggravant le risque de fuites électroniques et de surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) (Cadenas and Davies, 2000 ; Guyton et al., 1996 ; Halliwell and Gutteridge, 1999).

3. Les radicaux libres

3.1. Définition

Un radical libre est une espèce chimique possédant un électron célibataire qui lui confère une réactivité vis-à-vis d'autres molécules. Celle-ci est variable selon la nature du radical (Droge, 2002 ; Thannickal, 2000). Les radicaux libres ont une vie très brève car l'électron célibataire a tendance très rapide à revenir à un état stable. Cependant, leurs effets pathogènes durent très longtemps (Bonfont-Rousselot, 2003). Il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule (Yoshikawa et al., 2000 ; Gardès-Albert, 2003).

3.2. Différents types de radicaux libres

L'appellation ROS n'est pas restrictive (Gutteridge, 1993). Elle inclut les radicaux libres de l'oxygène : radical superoxyde (O_2^\bullet), le radical hydroxyle ($^\bullet OH$), le monoxyde d'azote (NO^\bullet), et aussi certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'acide peroxyntreux ($ONOO^-$) et l'oxygène singulet (1O_2) (Garrel et al., 2007; Simonian and Coyle, 1996). Il existe aussi d'autres radicaux libres tels que les radicaux peroxyde ROO^\bullet , le radical alkoxyde RO^\bullet , le radical perhydroxyle HO_2^\bullet (Cadenas and Davies, 2000), l'hypochlorite ClO^- (Novelli, 1997) et l'anion de dioxyde de carbone CO_2^\bullet (Robert, 2001).

Le pouvoir oxydant décroissant des principaux radicaux libres est classé comme suit:



3.3. Origine des radicaux libres

En biologie, il y a de nombreuses sources de ROS, dont l'importance varie selon les tissus, qui sont formés le plus souvent par gain d'électron à partir de l'oxygène, les ROS regroupent l'ensemble des dérivés radicalaires de l'oxygène mais également les composés non radicalaires (hydroperoxyde $ROOH$ et le peroxyde d'hydrogène H_2O_2).

3.3.1. Sources exogènes des ROS

3.3.1.1. L'alimentation

Une alimentation trop riche en graisses saturées et en sucres rapides, en conservateur, en excès d'alcool, des graisses rances, l'excès de fer... est une source

exogène important des radicaux libres (Myara, 2005).

3.3.1.1. Les médicaments

Les médicaments, soit à l'origine directe de la formation des ROS (adriamycine, Bléomycine,...), soit après leur biotransformation. Certains médicaments, comme le paracétamol, forment les ROS (Myara, 2005).

3.3.1.1. La pollution environnementale

La fumée de cigarette, les métaux toxiques (Al, Cd, Hg, Pb...), les polluants environnementaux (pesticides, herbicides, produits industriels, peintures, solvants, moquettes, gaz d'échappement), l'exposition aux rayons ultra-violet, UVA et UVB, le Chlore, constituent une source xénobiotique importante des ROS (Myara, 2005).

3.3.2. Sources endogènes des ROS

La majeure partie de l'oxygène que nous respirons subit une réduction tétravalente, addition de 4 électrons, conduisant à la production de l'eau. Cette réaction est catalysée par la cytochrome oxydase, accepteur terminal d'électrons présent dans le complexe IV de la chaîne de transport des électrons située dans la membrane interne mitochondriale (Fig.02) (Cadenas and Davies, 2000).

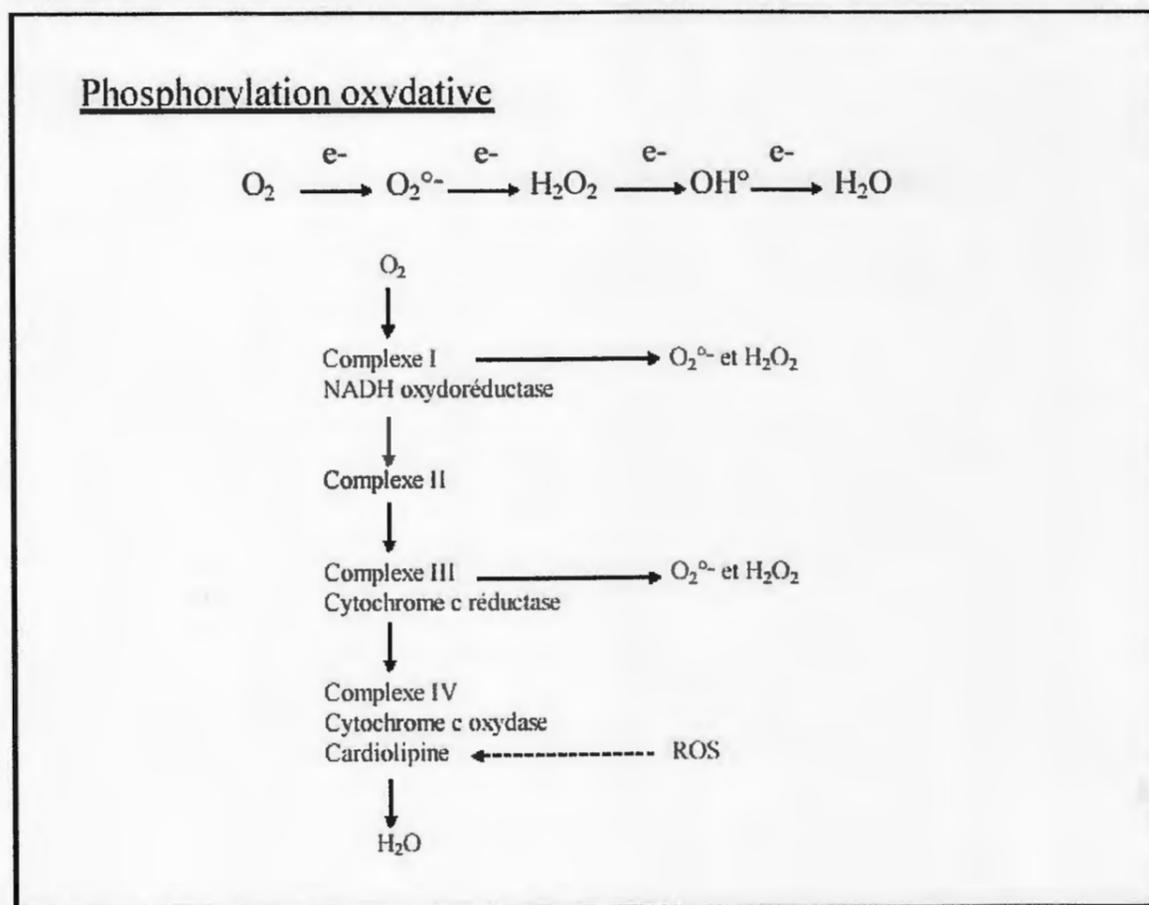


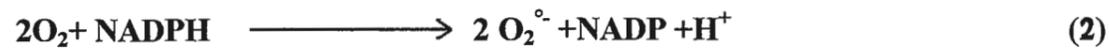
Fig. 02 : Phosphorylation oxydative (Myara, 2005).

3. 3. 2.1. La formation de l'anion superoxyde

L'anion superoxyde $O_2^{\circ-}$ est peu réactif mais peut déclencher des réactions en chaîne qui formeront des radicaux libres beaucoup plus réactifs (Droge, 2002; Thannickal, 2000). C'est ainsi qu'environ de 2% de l'oxygène subit une réduction monoélectronique conduisant à la formation de l' $O_2^{\circ-}$, au niveau de l'ubiquinone (ou coenzyme Q) (Cadenas and Davies, 2000) (réaction 1).



De même, la NADHdeshydrogénase située dans la membrane mitochondriale interne, comme la NADPHoxydase présente dans les cellules vasculaires endothéliales (Griendling et al., 2000), peuvent conduire à la formation du radical superoxyde $O_2^{\circ-}$, ainsi l'auto oxydation (oxydation par l'oxygène) des composés tels que des neurotransmetteurs (adrénaline, dopamine...), des thiols (cystéine), mais aussi de la détoxification des xénobiotiques par le système des cytochromes P450 présent au niveau du réticulum endoplasmique (réaction 2) (Halliwell and Gutteridge, 1999).



La xanthine oxydase est une enzyme soluble, présente de façon très importante dans le foie et les intestins, génère les ROS en réduisant l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique (réaction 3) (Harrison et al., 2002).

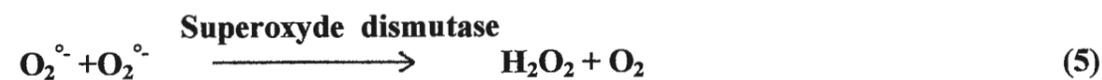


3. 3. 2.2. La formation de peroxyde d'hydrogène

L' H_2O_2 produit de la réduction de l'oxygène en présence d'oxydases (aminoacide, urate oxydase...) qui se trouvent principalement dans des organites cellulaires comme le peroxydosome (réaction 4) (Wardman et al., 1996).



Les dismutases peuvent également produire l' H_2O_2 pour l'élimination du radical superoxyde (réaction 5) (Wardman et al., 1996)

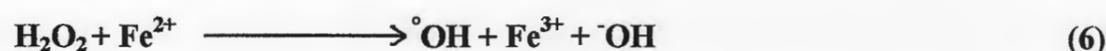


L' H_2O_2 produit de la dismutation de l' $O_2^{\circ-}$, est beaucoup plus stable que ce dernier et a la capacité de diffuser à travers les membranes biologiques (contrairement à l' $O_2^{\circ-}$) (Droge, 2002 ; Thannickal, 2000).

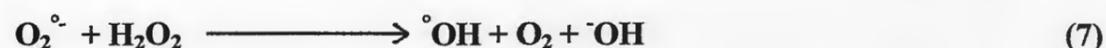
3. 3.2.3. La formation de l'anion hydroxyle

La toxicité du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 provient de sa capacité de générer le radical hydroxyle $^{\circ}OH$ en présence de cations métallique tels que Fe^{2+} (réaction 6) dite de

Fenton), ou Cu^+ (Wardman et al., 1996).



Ou à partir d'anion superoxyde O_2° et de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 en présence de Fe^{3+} (réaction 7) (réaction d'Haber Weiss) (Moncada et al., 1991).



Ou par la radiolyse de l'eau pure par les rayonnements ionisants (γ , X...) (Spinks et al., 1990) et aussi à partir du monoxyde d'azote et l'anion superoxyde (réaction 8) (Myara, 2005).

D'un point de vue formel, la réduction de l'oxygène en eau nécessite l'apport de 4 électrons qui peuvent s'additionner un par un, successivement sur O_2 , en conduisant aux intermédiaires respectifs O_2° , H_2O_2 et $\text{}^{\circ}\text{OH}$ (Fig.03) (Halliwell and Gutteridge, 1999).

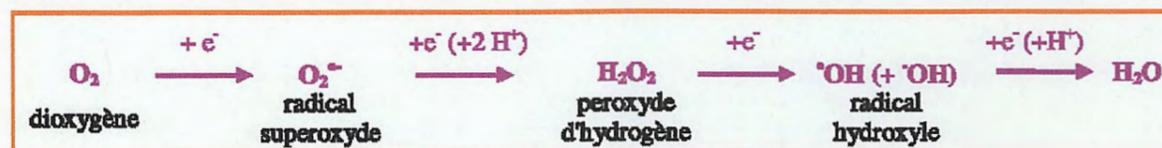


Fig.03 : Intermédiaires réduits de l'oxygène (Halliwell and Gutteridge, 1999).

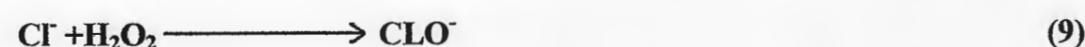
3.3.2.4. La formation de monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote NO° se forme à partir de l'acide aminé L-Arginine (Arg) sous l'action de l'enzyme NO synthase (réaction 8) (Nelson et al., 2004; Ballinger, 2005).



3.3.2.5. La formation du radical hypochlorite et de l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$

Le radical hypochlorite ClO° qui peut générer l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$, se forme selon la réaction (10), sous l'action de la myéloperoxydase (Myara, 2005).



3.3.2.6. La formation de radical peroxynitrite

Dans plusieurs tissus, la formation de formes radicalaires de l'oxygène suite à une période d'ischémie (libération de Fe^{++}) pourrait favoriser la formation de l'oxydant peroxynitrite (Robert, 2001) (Réaction 10).



L'acide arachidonique, provenant de l'hydrolyse des phospholipides par la phospholipase A2, est le substrat de la lipoxgénase pour la synthèse des leucotriènes.

Cette synthèse met en jeu une série d'oxydations qui implique la production des ROS (Piotrowski et al., 2000).

3.4. Rôle des radicaux libres

Les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), en raison de leur capacité à endommager presque tous les types de molécules dans l'organisme, ont été impliqués dans un très grand nombre de pathologies, tant aiguës que chroniques (Gutteridge, 1997 ; Dalton et al., 2002). Ils remplissent en effet de très nombreuses fonctions utiles qui, à part la phagocytose, ont été découvertes récemment, à savoir :

- Les radicaux libres participent au fonctionnement de certaines enzymes.
- Participent à la transduction de signaux cellulaires.
- Jouent un rôle dans la défense immunitaire contre les agents pathogènes.
- Détruisent les cellules tumorales lors de l'apoptose.
- Participent dans le cycle cellulaire, dans la différenciation cellulaire, dans la régulation de la dilatation capillaire, au fonctionnement de certains neurones et notamment ceux de la mémoire.
- Jouent un rôle dans la fécondation de l'ovule et la régulation des gènes, phénomène appelé contrôle redox des gènes (Dalton et al., 2002).
- Les ROS sont des produits essentiels au fonctionnement cellulaire. Ainsi, ils seraient impliqués dans la prolifération cellulaire, la mort cellulaire programmée et agiraient comme second messager (Dalton et al., 2002 ; Halliwell and Gutteridge, 1999).

4. Les antioxydants

4.1. Définition

Les antioxydants peuvent être définis comme toute substance qui, présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, les antioxydants peuvent agir à deux niveaux : en prévenant la formation de radicaux libres oxygénés (antioxydants primaires) ou en épurant les radicaux libres oxygénés (antioxydants secondaires) (Fig.03) (Büettner and Jurkiewicz, 1996; Herbert, 1996).

4.2. Les différents types des antioxydants

4.2.1. Les antioxydants enzymatiques

Les enzymes existent à l'état endogène et permettent de protéger les cellules contre les radicaux libres produits de manière physiologique au cours du métabolisme cellulaire normal. Les principaux systèmes enzymatiques comprennent les superoxydes dismutases, la catalase et plusieurs formes de peroxydases à glutathion (Garrel et al., 2007; Jacob et al., 2006; Menon and Goswami, 2007).

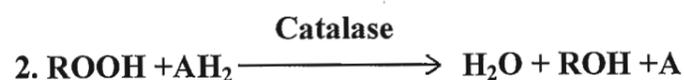
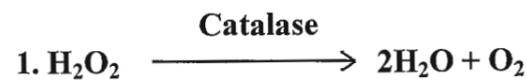
4.2.1.1. Les superoxydes dismutases (SOD)

La SOD est un enzyme antioxydant primaire essentiel qui réagit en défense de l'organisme contre les produits toxiques du métabolisme cellulaire. Il est capable de transformer, dans les mitochondries, les radicaux superoxydes en peroxydes d'hydrogène par une réaction de dismutation. (Moumen et al., 1997 ; Wassmann, 2004).

Il existe différents cofacteurs sur son site actif, qui sont classés par isoenzymes, dont la structure d'ensemble est très bien conservée lors de l'évolution. Les isoenzymes forment un puit hydrophobe au centre de la protéine, dans lequel se glisse l'anion superoxyde. Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au centre de l'enzyme dont la nature permet de distinguer les différentes SODs : la SOD à Cuivre-Zinc (CuZn-SOD), possèdent deux sous-unités identiques avec une structure moléculaire de 32 kDa, les atomes de Cu et de Zn sont liés par un pont dans la position Histidine 61 (His 61) (Banci et al., 1998). Les CuZn-SOD sont aussi classées selon leur rôle dans l'organisme en (cCuZn-SOD) protégeant le cytosol, (ecCuZn-SOD) située sur la face externe de la membrane des cellules endothéliales, l'espace interstitiel des tissus et les fluides extracellulaires, et encore (pCuZn-SOD) pour celle présente dans le plasma sanguin (Kaynar et al., 2005). La SOD à manganèse (Mn SOD) et au Fer (Fe SOD) sont homologues avec un hème tétramère de 96 kDa qui contient un atome de manganèse ou de fer par sous unité, son rôle biologique est la protection de la mitochondrie (Fridovich, 1998), et la SOD au nickel (Ni-SOD) (Barondeau et al., 2004).

4.2.1.2. Les catalases

Les catalases sont présentes dans un grand nombre de tissus mais sont particulièrement abondantes dans le foie et les globules rouges. Parmi les enzymes connus c'est un des plus efficaces. Ce sont des enzymes tétramériques, chaque unité portant une molécule d'hème et une molécule de NADPH, avec une masse moléculaire de 240 kDa. Elles catabolisent les peroxydes d'hydrogènes en molécules d'eau pour prévenir la formation de radicaux hydroxyles (Mates et al., 1999). La réaction se fait en deux étapes :



4.2.1.3. Les peroxydases

A. glutathion peroxydases à sélénium (GPx)

Ces enzymes en commun une structure tétramérique, chaque tétramère possédant un atome de sélénium dans son site actif, très fortement fixé à la chaîne peptidique, puisque incorporé sous forme sélénocystéine dans la séquence primaire. L'introduction du sélénium se faisant selon un mécanisme particulier dit péri-translationnel. La GPx est inactivée par H_2O_2 , le tertbutylhydroperoxyde, et OH, quand elle est incubée sans glutathion. L'enzyme natif n'est pas sensible à la trypsine ni à la chymotrypsine. Cet enzyme fait 80 kDa, sa sensibilité à la protéolyse augmente après traitement par des radicaux ou des peroxydes. Le rôle de glutathion peroxydase à sélénium est très important dans la plupart des tissus où elle réalise la quasi-totalité de l'élimination de H_2O_2 comme dans les globules rouges ou les plaquettes (Mates et al., 1999).

B. la glutathion peroxydase cytosolique

Il s'agit d'un tétramère dont chaque sous unité porte une molécule de sélénocystéine sur son site actif. Le fonctionnement de l'enzyme nécessite un flux de glutathion recyclé par la coopération de plusieurs enzymes dont la glutathion réductase (GR) qui réduit le glutathion oxydé en consommant du NADPH, lui-même régénéré grâce à la glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PDH) alimentée par le shunt des pentoses phosphates (Mates et al., 1999).

C. la glutathion peroxydase plasmatique

La glutathion peroxydase présente dans le plasma et dans le cytosol sont différentes et proviennent des globules rouges ou des cellules endothéliales, les séquences et le poids moléculaire sont différents, 23 kDa pour la sous unité GPx plasmatique, contre 22 kDa pour la sous unité érythrocytaire. Le mécanisme d'action est identique, mais il y a un effet plus fort du zinc sur la GPx plasmatique (Reichheld et al., 2005).

D. la glutathion peroxydase membranaire (HPGPx)

Cette glutathion peroxydase est capable de réduire les peroxydes membranaires, seulement, après action de phospholipase A2. Elle agit sur les acides gras hydroperoxydes. La HPGPx réduit directement hydroperoxydes du cholestérol, des cholestéryl-esters, et des phospholipides présents dans les membranes des globules rouges oxydés ou des lipoprotéines oxydées (Reichheld et al., 2005).

4.2.1.4. La thiorédoxine (TRX)

Cet enzyme a une structure proche de celle de la glutathion réductase. Il consomme aussi du NADPH dans son fonctionnement. Il joue un rôle protecteur contre une grande variété de stress oxydatif grâce à ses propriétés de capture des radicaux libres. Des données biochimiques montrent que les thiorédoxines réduisent des protéines clés pour le développement, la division cellulaire ou la réponse au stress oxydatif (Fig.04) (Reichheld et al., 2005).

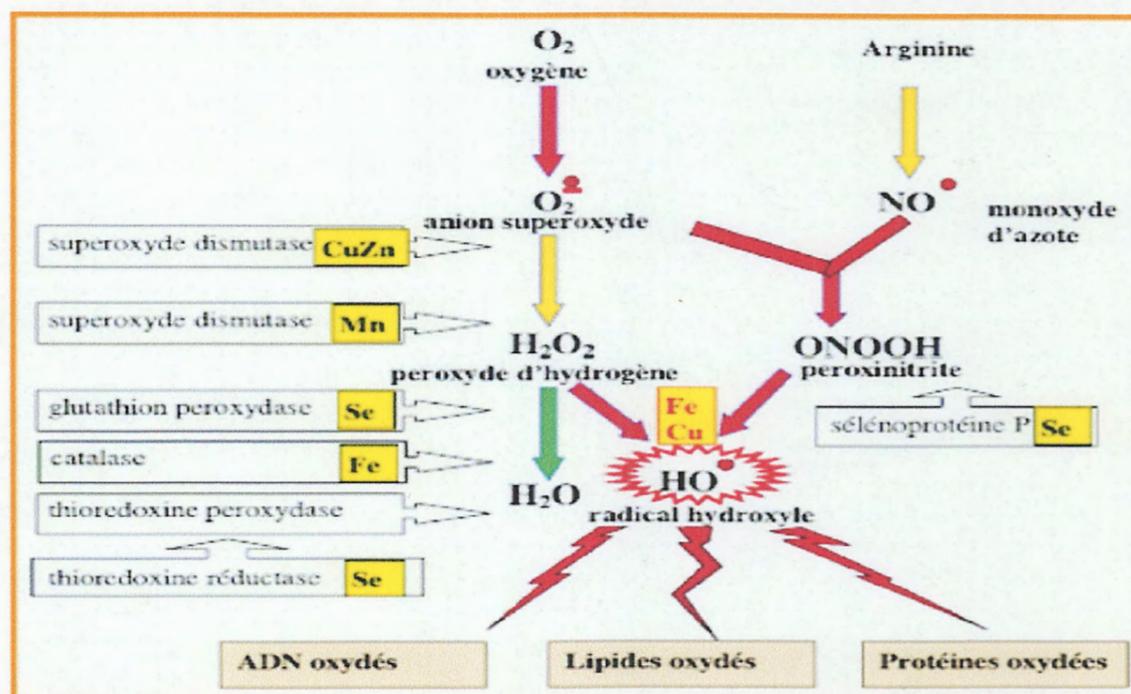


Fig. 04: Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métallique (Esterbauer, 1992).

4.2.2. Les antioxydants non enzymatiques

4.2.2.1. La vitamine C

La vitamine C (ou l'acide ascorbique) n'est pas synthétisée par l'organisme. Elle est hydrosoluble à la concentration physiologique. La vitamine C empêche l'oxydation des LDL (low density lipoprotein) produites par divers systèmes générateurs d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (neutrophiles activés, cellules endothéliales activées, myéloperoxydase). Lors de son oxydation en acide déshydroascorbique, elle passe par une forme radicalaire intermédiaire (radical ascorbyl) qui joue un rôle essentiel dans la régénération de la vitamine E oxydée (Chen et al., 2000).

4.2.2.2. La vitamine E

La vitamine E est le nom commun utilisé pour toutes les molécules possédant des activités biologiques identiques à celles de la famille des tocophérols. La forme naturelle de la vitamine E inclut quatre tocophérols isomères α , β , γ , δ , avec une activité antioxydante variable. L'alpha-tocophérol (α -ToCH) est la forme active de la classe des tocophérols. Sa structure moléculaire comporte une extrémité hydrophile et une extrémité hydrophobe. Il est admis que les radicaux tocophérols sont régénérés par l'acide ascorbique et que, sans cette synergie, les tocophérols sont inactifs (Carr et al., 2000). Lors de l'initiation de la peroxydation lipidique, suite à une attaque radicalaire, l' α -ToCH, connu comme inhibiteur de la propagation lipidique (Evans, 2000 ; Packer et al., 1997), cède son hydrogène situé dans le noyau phénolique, réduisant ainsi le radical RO_2 , et constitue par ce biais le seul antioxydant liposoluble assurant cette protection (Khalil, 2002).

4.2.2.3. Le sélénium

Le sélénium est un constituant de la glutathion peroxydase, enzyme qui joue un rôle intracellulaire antioxydant, voisin de celui de la vitamine E. Cet effet antioxydant est capital dans la détoxification des radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire. Cet effet de détoxification serait responsable des effets anti-cancéreux et anti-vieillessement attribués au sélénium (Wolters et al., 2005).

4.2.2.4. Le zinc

Cet oligo-élément est un des co-facteurs essentiels de la SOD. La prise de zinc conduit à long terme à l'induction de protéines antioxydantes comme les métallothionéines. Le zinc protège également les groupements thiols des protéines. Le zinc peut inhiber partiellement les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par le fer ou le cuivre (Mezzetti et al., 1998).

5. Conséquences biochimiques

Le stress oxydant est une circonstance anormale d'une production accrue, endogène ou exogène, de radicaux libres oxygénés. L'excès de radicaux libres non neutralisés par les défenses est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules (Favier, 2006 ; Gutteridge, 1993).

5.1. Oxydation des lipides

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle $^{\circ}\text{OH}$ capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons. Cette réaction appelée peroxydation lipidique, forme une réaction en chaîne car le radical peroxyde formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical (Packer, 1991). Les hydroperoxydes peuvent subir plusieurs modes d'évolution : être réduits et neutralisés par la glutathion peroxydase ou continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes acides et en alcanes (éthane, éthylène, pentane). Le radical peroxyde, après évolution en un peroxyde cyclique et coupure de la molécule, peut libérer différentes aldéhydes toxiques dont le malonyldialdéhyde (MDA) ou l'hydroxynonanal. Cette attaque des lipides peut concerner les lipoprotéines circulantes ou les phospholipides membranaires (Fig.05) (Favier et al., 1995).

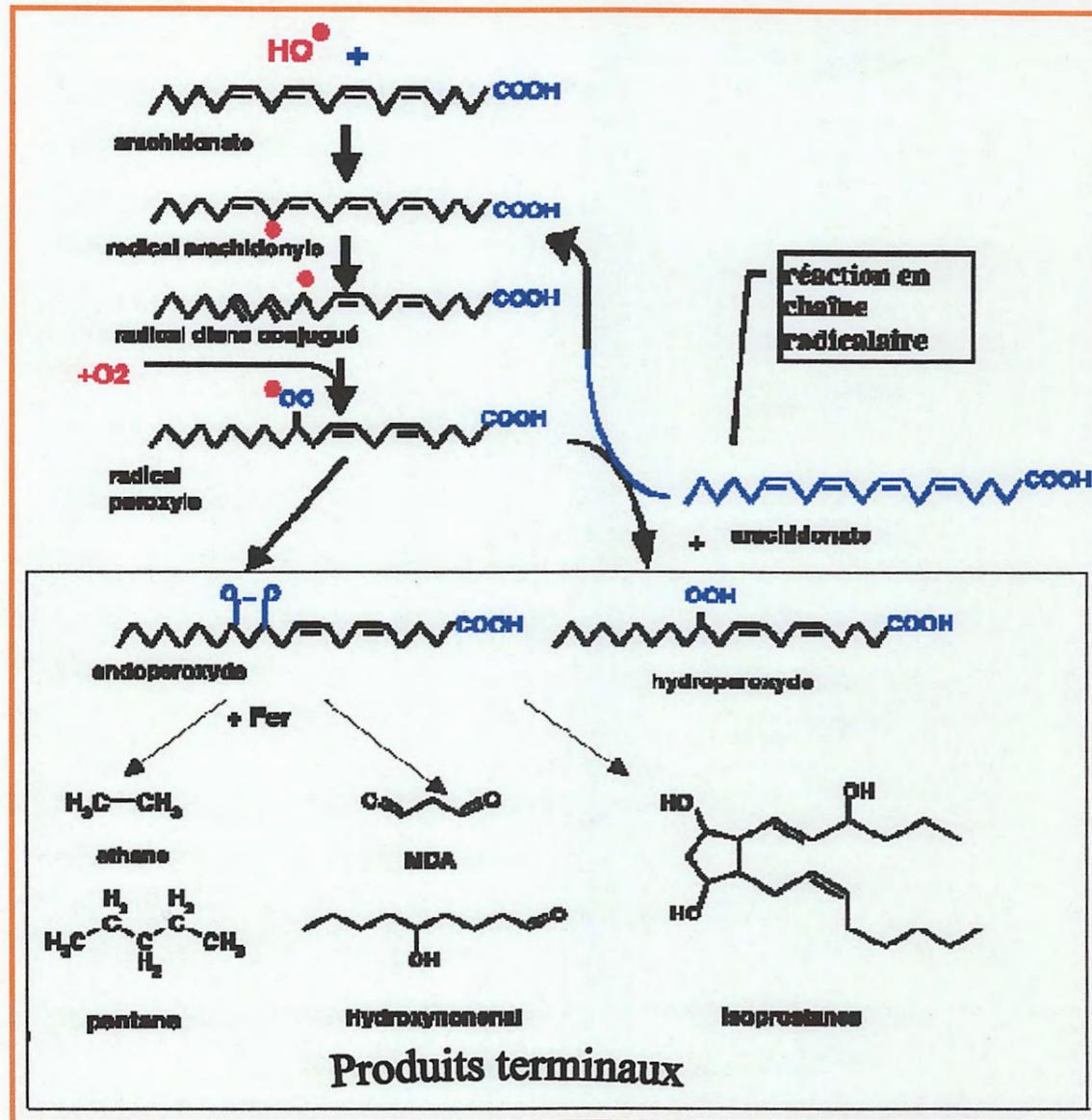


Fig. 05 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (Cadet et al., 2002).

5.2. Oxydation de l'ADN

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène. Au bas mot, cinq classes principales de dommages oxydatif OH^\bullet peuvent être générées. Parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaires, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (Bors et al., 1990). Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées : 8 oxo guanine, 8 nitro guanine, formamidopyrimidine, 8 oxo adénine, formimido uracile, 5 hydroxy cytosine, 5 hydroxy méthyl uracile, thymine diol,

oxazolone. Un très grand nombre de ces composés et de leurs mécanismes de formation ont été identifiés. Mais le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin. Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine ou éthénodérivés. L'attaque radicalaire des protéines qui sont très nombreuses à entrer en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou pour le lire (enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription), entraîne des pontages des protéines ou des adduits sur des bases de type lysinoguanine. Le rôle des nombreux métaux fixés à l'ADN, qui est un polyanion (Fe, Mg, Zn, Cu, Ni, Cd...), est crucial pour amplifier ou orienter le profil de ces lésions (Fig.06) (Favier et al., 1995).

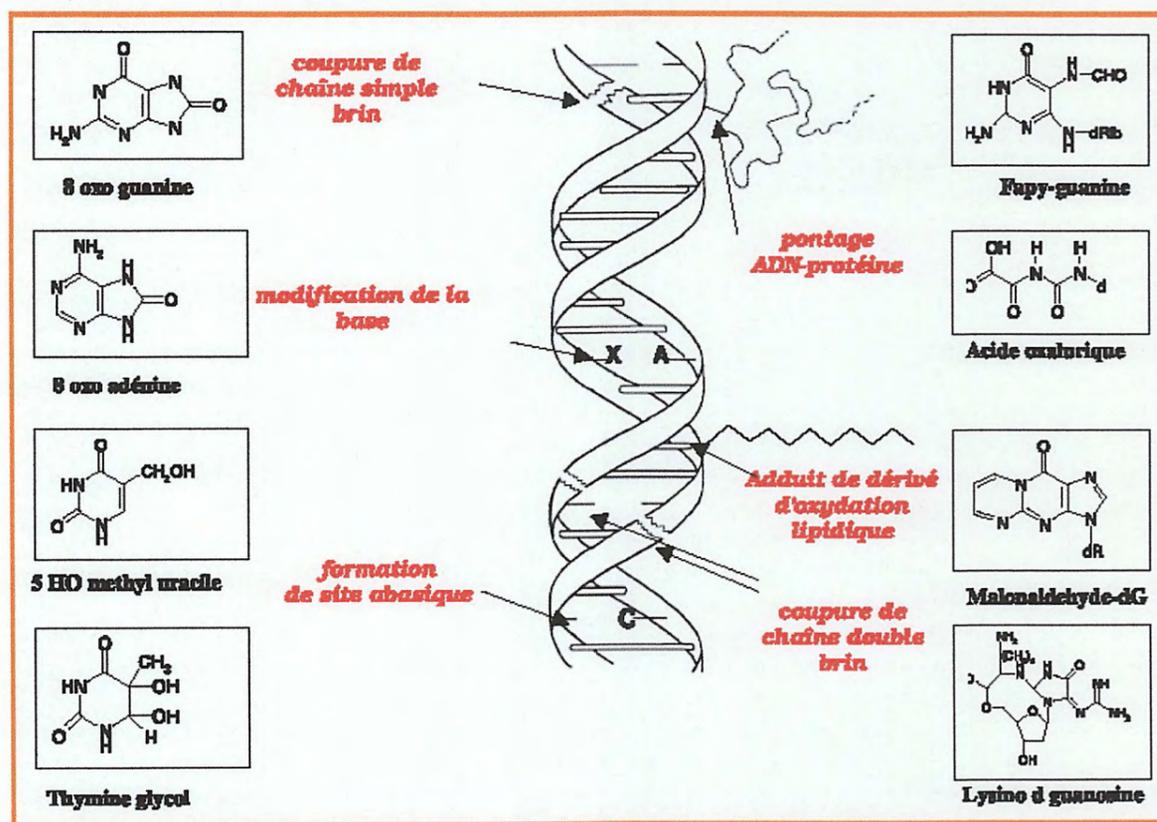


Fig. 06 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 1995).

5.3. Oxydation des glucides

Le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques, en présence de traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes, H₂O₂ et OH° (Wolff et al., 1989), qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhyde, formant un dérivé AGE (Hunt and Wolff, 1991). Ce phénomène de glycosoxydation est très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine (Favier et al, 1995).

5.4. Oxydation des protéines

Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires et aux lésions irréversibles sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (SH). (Squier, 2001).

Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques (enzyme, anti-enzyme, récepteur...) et deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases et notamment du protéasome (Hensley and Floyd, 2002). Ces protéines oxydées deviennent aussi très hydrophobes, soit par suppression de groupements amines ionisables, soit par extériorisation de zones hydrophobes centrales. Elles vont alors former des amas anormaux, dans ou autour des cellules, associés aux lipides, forment les dépôts de lipofuschines caractéristiques des tissus des sujets âgés (Favier et al., 1995).

Chapitre III

Interaction entre le stress psychologique et le stress oxydatif

1. L'interaction des différents aspects du stress psychologique et le stress oxydatif

Les principales réponses au stress psychologique sont identiques et ciblent le maintien de l'homéostasie. En effet, les mécanismes de défense biologique de l'organisme face à des événements stressants conduisent à une réponse comportementale, à l'activation de systèmes neuroendocriniens et neuro-humoraux mettant en jeu l'axe corticotrope (axe hypothalamo-hypophysaire-cortico-surrénalien) et le système nerveux autonome (système nerveux sympathique) (Mayer and Fanselow, 2003).

La première vague, qui survient en quelques secondes, correspond à la libération de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) par les terminaisons du système nerveux sympathique et par les glandes surrénales. Les effets des catécholamines sont dirigés vers les organes cibles tels que le foie, le tissu adipeux, les muscles, le cœur ..., impliqués dans la défense de l'organisme, permettant une mobilisation et une augmentation des réserves énergétiques. Ces hormones secrétées agissent sur l'organisme en élevant la fréquence cardiaque et entraînant également une vasoconstriction périphérique, suivie par l'élévation de la pression artérielle, l'accélération du rythme cardiaque et de la respiration en augmentant le taux de sucre dans le sang et la lipolyse (Mills et al., 1990; Nakamura et al., 1990).

1.1. La respiration intensive et le stress oxydatif

La principale source de ROS dans la cellule est la mitochondrie par l'intermédiaire de sa chaîne respiratoire. Elle produirait en effet 90% des ROS cellulaires (Balaban et al., 2005 ; Lenaz, 2002 ; Raha and Robinson, 2000), au niveau des complexes I et III, et dans une moindre mesure au niveau du complexe II. Ce phénomène est lié à l'échappement d'électrons de la chaîne respiratoire qui vont réagir avec l'oxygène pour former un anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$). L'anion superoxyde peut ensuite être transformé en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en radical hydroxyle (OH^{\cdot}) (Rabilloud et al., 2002).

Etant donné que la production continue d'anions $O_2^{\cdot-}$ se produit lorsque la chaîne respiratoire mitochondriale fonctionne. Cette production de radicaux superoxydes reste faible et ne concerne qu'environ de 2% de l'oxygène utilisé par la respiration, elle peut s'amplifier lorsque la respiration devient plus intense (Cadenas and Davies, 2000 ; Moumen et al., 1997). Cette respiration intensive est l'un des aspects physiologiques du stress psychologique. Le taux d'oxygénation des tissus dans ce cas est très élevé et la concentration de l' O_2 dissous dans les mitochondries est importante, ce qui favorise la formation de l'anion superoxyde d'avantage ainsi que les autres ROS. Cette surproduction des ROS conduit à une perturbation d'homéostasie redox intracellulaire ou à un stress oxydant (Dalton et al., 2002 ; Moumen et al., 1997).

1.2. L'hyperglycémie et le stress oxydatif

Le stress déclenche une cascade de réponses pouvant, entre autres, donner une hyperglycémie. La réaction sympatho-surrénalienne déclenche une sécrétion massive de catécholamines, d'adrénaline surtout, qui active la mobilisation des réserves énergétiques des tissus adipeux, du foie et des muscles. Rajouté à cela l'activation de la

néoglucogénèse hépatique en utilisant les acides aminés glucoformateurs et le lactate intensivement par les muscles. On enregistre également une diminution de l'utilisation périphérique du glucose et une augmentation de la résistance à l'insuline, le tout amenant à l'hyperglycémie (Mizock, 2003).

L'hyperglycémie entraîne une augmentation de la production de ROS mitochondriale (Brownlee, 2001). En effet, le métabolisme excessif du glucose entraîne une oxydation accrue du glucose dans les mitochondries où il se forme des ROS, pendant le processus de transport des électrons (Nishikawa et al., 2000).

1.3. La lipolyse et le stress oxydatif

Le stress psychologique conduit à un taux plasmatique élevé en acides gras libres. Le catabolisme intense de ces acides gras via le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire permet la production en excès des radicaux libres notamment de l'anion superoxyde.

La surcharge en facteurs prooxydants tel que l'acide gras (Sies, 1997) résulte d'un déséquilibre entre prooxydants et antioxydants dont le stress oxydant est un syndrome au cours duquel les éléments prooxydants surpassent les capacités antioxydantes de l'organisme (Sies, 1991).

Les premières cibles des ROS sont les lipides, ceux présents dans les membranes cellulaires et subcellulaires, les membranes riche en acides gras polyinsaturés sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degrés élevés d'insaturation (Hulbert, 2005 ; Pamplona et al., 2000). L'oxydation des lipides génère des peroxydes lipidiques qui sont eux même très réactifs. La peroxydation des lipides induit la fluidité, de la perméabilité et de l'excitabilité (Hong, 2004). Elle fournit également une grande variété de produits qui peuvent réagir avec les protéines et l'ADN (Marnett, 1999). Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, les MDA, Le MDA réagit rapidement avec des groupements amino libres de composés biologiques comme les acides aminés, les protéines et un rôle mutagène (Valenzuela, 1991). La production de MDA et sa réaction avec l'ADN pour former les adduits mutagènes fournissent un lien entre la peroxydation lipidique et les pathologies. Ainsi, la peroxydation lipidique est une source endogène des dommages de l'ADN (Blair 2001; Marnett, 2000, 2002).

CONCLUSION

Conolusion

Dans cette présente étude, il est avéré que le stress psychologique, qui est la réponse non spécifique que donne le corps à toute demande qui lui est faite, correspond à une réaction naturelle de notre organisme à une agression que ce soit physique, chimique ou psychique. L'organisme peut s'adapter avec les différentes situations et conditions vécues et rencontrées dans la vie. En effet, il parait que notre organisme provoque dans ces congences, sous l'effet endocrinien, la sécrétion des catécholamines suivie par conséquent des changements et des modifications physiologiques au niveau des différents systèmes organiques. Cette modification d'ensemble prépare l'organisme à affronter cette menace, par la confrontation ou par la fuite, parmi lesquelles nous citons : La sécrétion d'adrénaline, augmentation du tonus musculaire, accélération du rythme cardiaque et du rythme respiratoire, ralentissement des fonctions digestives, attention soutenue, mobilisation des fonctions intellectuelles, etc.

Les changements physiologiques surviennent lors d'une incitation stressante se traduisent par des symptômes physiques pouvant aller de l'état d'excitation agréable aux manifestations carrément désagréables. En effet, la documentation consultée dans ce présent travail, montre clairement que les catécholamines sécrétées provoquent une situation physiologique et biochimique allant de l'hyperoxygénation cellulaires, à l'accélération de la lipolyse et l'hyperglycémie. Ces phénomènes présentent une condition suffisante et indispensable pour produire excessivement les ROS, donnant finalement un état de déséquilibre dans l'homéostasie redox cellulaire.

En fin, l'interaction des différents aspects du stress psychologique et le stress oxydatif est largement suggérés dans ce présent travail. De ce fait, le stress psychologique que nous vivons quotidiennement présente un facteur pathologique additionnel causant maintes maladies organiques redoutables sur le plan thérapeutique telles que la cancer, le parkinson, le diabète...

BIBLIOGRAPHIE

Références bibliographiques

Balaban RS, Nemoto S and Finkel T. (2005) Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 120, 483-495.

Ballinger SW (2005) Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 38 :1278-1295

Banci L., Benedietto M., Bertini L, Delconte R., Piccioli M., Viezzoli M.S. (1998). Solution structure of reduced monomeric Q133M2 copper, zinc superoxide dismutase (SOD). Why is SOD a dimeric enzyme ?. *Biochemistry* vol 37(34), p.11780-11791.

Bar B, Doris S, Burnner S L, Smeltzer S. (1994). Soins infirmiers en médecine et en chirurgie ; 2(3):509-510.

Barondeau D.P., Kassmann C.J., Bruns C.K., Tainer J.A., Getzoff E.D. (2004) Nickel superoxide dismutase structure and mechanism. *Biochemistry*, vol 43(25), p.8038-8047.

Bassett J. M. (1970). Metabolic effects of catecholamines in sheep. *Australian Journal of Biological Science*. 23: 903 – 91

Beller DL, Berman AS., Chancellor-Freeland C., Kage R., Leeman SE., Zhu GF., et al.(1996). Endogenous substance P mediates cold water stress-induced increase in interleukin-6 secretion from peritoneal macrophages. *J Neurosci*; 16(11):3745-52.

Bernard, C. (1903). Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris : C. Delagrave. 2e éd.

Besedovsky H, Del Rey A. (1996). Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrinol Rev* 1996; 17: 64-102.

Beyer, Lehnert, Hellhammer. (1986). Amino Acid Control of Brain Catecholamine Synthesis and Release and Anterior Pituitary Functions, in *Endocrine and Nutritional Control of Basic Biological Functions*, pp. 175-190, op. cit.

Blair, I. A. (2001). Lipid hydroperoxide-mediated DNA damage. *Experimental gerontology* 36, 1473-81.

Bonnefont-Rousselot, D., Thérond, P., Delattre, J. (2003). Radicaux libres et anti-oxydants. In Delattre J, Durand G, Jardillier JC. *Biochimie pathologique: aspects moléculaires et cellulaires* : 59-81. Médecine-sciences Flammarion Paris.

Bors W., Heller W., Michel C., Satan M. (1990), Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging-efficiencies, *Methods in Enzymology*, 186, p. 343.

Brownlee M. (2001) *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature, 414, 813-820.

Buettner GR, Jurkiewicz BA. (1996). Catalytic metals, ascorbate and free radicals combinations to avoid. *Radiat Res*, 145 : 532-541.

Cadenas E., Davies J.A., Free Radic. Biol. Med., 2000, 29, p. 222

Cadet J., Bellon S., Berger M., Bourdat A.G., Douki T., Duarte V., Frelon S., Gasparutto D., Muller E., Ravanat J.L., Sauvaigo S. (2002). Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases, Biol. Chem., 2002, 383(6), p. 93.

Cannon, WB. (1939). The wisdom of the body. New-York: W.W. Norton, cop.

Carr A.C., Zhu B.Z., Frei B. (2000) Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and alpha-tocopherol (vitamin E). Circ Res, vol 7(5), p.349-354.
Fridovich I. The trail to superoxide dismutase. Protein Sci., 1998, vol 7(12), p. 2688-2690.

Chen K., Suh J., Carr A.C., Morrow J.D., Zeind J., Frei B. (2000). Vitamin C suppresses oxidative lipid damage in vivo, even in the presence of iron overload. Am J Physiol Endocrinol Metab, vol 279(6), p.E1406-1412.

Chrousos GP, Gold PW. (1992). The concept of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioural homeostasis. J. Am. Med. Assoc. 267, 1244-1252.

Corson P. (1995) Notre Ange Gardien la vitamine C & ses alliés indispensables à la santé. Guy Trédaniel. Paris.

Curtay J-P. (1999). Le stress et la prévention de ses conséquences. La nutrithérapie, bases scientifiques et pratique médicale. Boiron Lyon.

Dallman M.F., Strack A.M., Akana S.F., Bradbury M.J., Hanson E S., Scribner K.A., Smith M. (1993). Feast and famine: critical role of glucocorticoids with insulin in daily energy flow. Frontiers in neuroendocrinology. 14: 303 – 347

Dallman M.F., Akana S.F., Bhatnagar S., Bell M. E., Strack A.M. (2000). Bottomed out: metabolic significance of the circadian trough in glucocorticoid concentrations. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. 24(2): 40 - 46.

Dalton T.P., Shertzer H.G., Puga A (2002). Regulation of gene expression by reactive oxygen, Signalling, 14, p. 879.

Dantzer, R. (2002). Stress. Universalis 8.

De Kloet ER, Oitzl MS, Joëls M. (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys ? Trends Neurosci .22: 422-6.

Devenport L., Knehans A., Sundstrom A., Thomas T. (1989). Corticosterone's dual metabolic actions. Life Science. 45: 1389 - 1396.

Dillon J.C. La taurine. Cahier de nutrition et de diététique 1991 ; 26(6) :412-415.

Diplock. A.T (1996), A. T. Antioxidants and disease prevention, Food Chem. Tox. 34, 1013-1023.

Donnadieu Y. (1997). Votre santé au quotidien. Éditions : la Seine.

Droge W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function, Cellular Physiol. Rev., 2002, 82, p. 47.

Durlach J, Bara M. (2000). Le magnésium en biologie et en médecine. EM inter. Paris.

Chanaud N., Enwonwu CO, Sawiris P. (1995). Effect of marginal ascorbic acid deficiency on saliva level of cortisol in the guinea pig. Arch Oral Biol Aug; 40(8):737-4.

Eskay RL, Eiden LE. (1992). Interleukin-1 α and tumor necrosis factor- α differentially regulate enkephalin, vasoactive intestinal polypeptide, neurotensin, and substance P biosynthesis in chromaffin cells. Endocrinology 130, 2252-2258.

Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL, Free Rad. Biol. Med, 13, p. 341.

Evans, WJ. (2000) Vitamin E, vitamin C, and exercise. Am J Clin Nutr 72, 647S-652S.

Favier A., Cadet J., Kalaryanaman R., Fontecave M., Pierre J.-L. (1995), Analysis of Free Radicals in Biological Systems, Birkhauser, New York.

Favier A. (2006) Stress oxydant et pathologies humaines. Annales Pharmaceutiques Françaises, Volume 64, Issue 6 Novembre, p.390-396.

Fillion L, Lemyre L, Tessier R. (1990) La mesure du stress psychologique: manuel d'utilisation. Behaviora.

Foldes., Langer., Kvetnansky., Pituitary. (1983). Thyroid function during Acute Immobilization Stress in Rats, Exp. Clin. Endocrinol., 82: 51-60.

Ganther H.E (1999). Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention : complexities with thioredoxin reductase, carcinogenesis, 20(9), p.1657.

Gardès-Albert M B-RD, Abedinzadeh Z et Jore D. (2003). Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? L'actualité chimique.

Garrel, C., Ceballos-Picot, I., Germain, G., and Al-Gubory, K. H. (2007). Oxidative stress inducible antioxidant adaptive response during prostaglandin F2 α -induced luteal cell death in vivo. Free radical research 41, 251-9.

Ghisolfi J. La taurine en nutrition clinique. La presse médicale 2 mai 1987 ; 16(16) :753-755.

Globescan. (2005).Manpower: Enquête consommateur.

Gutteridge JM. (1993). Free radicals in disease processes : a compilation of cause and consequence. Free Radic Res Commun, 1993, 19 : 141-158.

Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M., Circ. Res., 2000, 86, p. 494.

Guyton K, Xu, Q, Holbrook. (1996). N of the mammalian stress response gene GADD153 by oxidative stress : role of AP-1 element. *Biochem J*, 314 :547-554.

Halliwell B., Gutteridge J.M.C (1999) ., *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed., Oxford University Press.

Halter J.B., Beard J.C., Porte, D. (1984) Islet function and stress hyperglycemia: plasma glucose and epinephrine interaction. *American Journal of Physiology*. 247: 47-52.

Harrison, R. Structure and function of xanthine oxydoreductase : where are we now ?. *Free Radic. Biol. Med.* 33 : 774-797 ; 2002.

Henderson IW. (1997).Endocrinology of the vertebrates. In *Handbook of physiology*.Section13: Comparative Physiology, VolumeI.Ed.Dantzler WH.Oxford University Press Inc., New York, USApp623-749.

Hensley, K., and Floyd, R. A. (2002). Reactive oxygen species and protein oxidation in aging:a look back, a look ahead. *Archives of biochemistry and biophysics* 397, 377-83.

Herbert V, Shaw S, Jayatilleke E. (1996). Vitamin C-driven free radical generation from iron. *J Nutr*, 126 : 1213S-1220S.

Holsboer F. (1999) *Clinical Neuroendocrinology*. In: Charney D, Nestler E, Bunney B, Eds. *Neurobiology of mental illness*. Oxford: Oxford University Press, 149-61.

Hong JH, Kim MJ, Park MR, Kwag OG, Lee IS, Byun BH, Lee SC, Lee KB and Rhee SJ. (2004). Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Chim Acta* 340, 107-115.

Hulbert AJ. (2005). On the importance of fatty acid composition of membranes for aging. *J Theor Biol* 234, 277-288.

Hunt, J.V., and Wolf, S.P. (1991). Oxydative glycation and free radical production : a causal mechanism of diabetic complication. *Free radical research communications* 12-13 Pt 1, 115-23.

Insel TR, Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM. (2000).Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoidreceptors in the hippocampal formation. *J Neurosci*; 20: 4657-68.

Jacob, C., Knight, L, and Winyard, P. G. (2006). Aspects of the biological redox chemistry of cysteine: from simple redox responses to sophisticated signalling pathways. *Biol Chem* 387, 1385-97.

Jones RB, Satterlee DG, Moreau, Waddington D. (1996) Vitamin C supplementation and fear-reduction in Japanese quail: short-term cumulative effects. *Br Poult Sci Mar*; 37(1):33-42.

Jürgen, N (1981). In *Maurer Milka*. P.43-38.

- Kallner A.** (1983). Influence of vitamin C status on the urinary excretion of catecholamines in stress. *Hum Nutr Clin Nutr Dec*; 37(6):405-11.
- Khalil A.** Molecular mechanisms of the protective effect of vitamin against atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol.*, 2002, vol 80(7), p.662-669.
- Klein TW.** (1993). Stress and infections; 80(6): 409.
- Laborit H.** (1974). *La Nouvelle grille*. Ed. Robert Laffont.
- Lenaz G, Bovina C, D'Aurelio M, Fato R, Formiggini G, Genova ML, Giuliano G, Pich MM, Paolucci U, Castelli GP et Ventura B** (2002). Role of mitochondria in oxidative stress and aging. *Ann N Y Acad Sci.* 959 : 199-213.
- Lepage M, Lupien SL.** (2001). Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behav Brain Res*; 126:137-58
- Le quotidien de l'expansion.** (14/04/ 2006). Un mal si français.
- Norman, AW., Litwack, G.** (1997). *Hormones*, 2e ed. San Diego: Academic Press: p.558.
- Livett BG, Marly PD.** (1993). Noncholinergic control of adrenal catecholamine secretion. *J Anat.* 183, 277-289.
- Lôo, P., Lôo, H.** (1986). *Le stress permanent*. Paris : Masson p17-18.
- Lôo P, Lôo H, Galinaws A** (2003). *Le stress permanent, reaction-adaptation de l'organisme*. 3 : 133pp. 19, 20, 21.
- Madden KS, Felten DL.** (1995). Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol.Rev.* 75, 77-106.
- Malet V** (2001), *Techniques de relaxation en formation : à l'usage des formateurs et de leurs stagiaires*, Retz. P110.
- Mandler, G.** (1984). *Mind and Québec, Qué body, the psychology of emotion and stress*. New York: W.W.Norton and Co: 330p.
- Marnett LJ** (1999) Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res* 424, 83-95.
- Marnett, L. J.** (2000). Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 21, 361-70.
- Marnett, L. J.** (2002). Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology* 181-182, 219-22.
- Mates, J. M. ; Perez-Gomez, C. ; Nunez de Castro, I** (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin. Biochem.* 32 : 595-603.

- Mayer E.A. and Fanselow M.S.** Dissecting the components of the central response to stress. *Nat Neurosci* 2003; 6:1011-2.
- Mason, Jw.** (1971). A re-evaluation of the concept of non specificity in stress theory. *J. Psychiatr.*
- McMahon, M., Gerich, J., Rizza, R.** (1988). Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes / metabolism reviews.* 4: 17 - 30.
- Mendler, A.** (1990). *Smiling at Yourself; Educating Young Children About Stress and Self-Esteem*, Santa Cruz: Network Publications.
- ✓ **Menon, S. G., and Goswami, P. C.** (2007). A redox cycle within the cell cycle: ring in the old with the new. *Oncogene* 26, 1101-9.
- Mezzetti A., Pierdomenico S.D., Costantini F., Romano F., De Cesare D., Cuccurullo F., Imastaro T., Riario-Sforza G., Di Giacomo F., Zuliani G., Fellin r.** Cooper/Zinc ratio and Systemic degenerative diseases. *Free radic Biol Med.*, 1998, vol25 (6), p.676-681.
- Miller A.H., Spencer R.L., Stein M., McEwen B.S.** Adrenal steroid receptor binding in spleen and thymus after stress or dexamethasone. *Am J Physiol* 1990; 259:E405-12.
- Mizock BA.** Blood glucose management during critical illness. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; 4(2):187-94.
- Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A.,** *Pharmacol. Rev.* (1991), 43, p. 109.
- Morel Y, Barouki R.** Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem J*, 1999, 342 Pt 3 : 481-496.
- **Moumen R., Nouvelot A., Duval D., Lechevalier B., Viader F** (1997). Plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J.*
- Myara.** (2005). Vieillesse et stress oxydant.
- Nakamura M., Ito S., Ohga A.**(1990). Effects of motion stress on plasma levels of ACTH, cortisol and catecholamine in guinea pigs. *Nippon Juigaku Zasshi*; 52:1143-5.
- Nassé, TY.** (2000). *Traitement du stress et de la douleur par la sophrothérapie* Congrès Cithere- Paris
- Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW.** (2004) Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative- splice variants. *Pharmacogenetics* 14 : 1-18
- Nikinmaa A.** (1992). Membrane transport and control of hemoglobin oxygen affinity in nucleated erythrocytes. *Physiol.Rev.* 72, 301-321.

Nishikawa T (2000). Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* .404:787-790.

Norman, AW., Litwack, G. (1997). *Hormones*, 2e ed. San Diego: Academic Press: p.558.

Novelli GP. (1997). Role of free radicals in septic shock. *J Physiol Pharmacol*, 48 : 517-527.

Ogaden, T. (1977). *Le stress*. Time Life International.

Ottaviani E., Franceschi C. (1996). The neuroendocrinology of stress from invertebrates to man. *Prog. Neurobiol.* 48, 421-440.

Pacak K, Palkovits M, Yadid G; Kvetnansky R, Kopin IJ, Goldstein DS. (1998). Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of nonspecificity. *Am.J.Physiol.* 275, R1247-R1255.

Packer L, Tritschler HJ and Wessel K (1997) Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med* 22, 359-378.

Pamplona R, Portero-Otin M, Ruiz C, Gredilla R, Herrero A and Barja G (2000) Double bond content of phospholipids and lipid peroxidation negatively correlate with maximum longevity in the heart of mammals. *Mech Ageing Dev* 112, 169-183.

Paouli J., Merli, C. (2007). *Journal de CNRS : Troisième enquête européenne sur le stress* .p.18.

Persoons JH, Moes NM, Broug-Holub E, Schornagel K, Tilders FJ, Kraal G. Acute and long-term effects of stressors on pulmonary immune functions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17(2):203.

Perry SF; Gilmour KM, (1999). Respiratory and cardiovascular systems during stress. In: *Stress physiology in animals*. Ed. Balm, PHM. Sheffield Academic Press Ltd, Sheffield, angleterre. pp.52-107.

Pickering, AD., Pottinge, TG. (1995). Biochemical effects of stress .In *Environmental and Ecological Biochemistry*. Ed. Hodchach PW, Mommsen T. Elsevier, Amsterdam, Pays-Bas. pp 349-379.

Piotrowski, W. J. ; Marczak, J. (2000) Cellular sources of oxidants in the lung. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 13 : 369-385.

Potin Y (20/11/2007) : *Journal de management Les conditions de travail : le stress dans les organisations*.

Rabilloud T, Heller M, Gasnier F, Luche S, Rey C, Aebersold R, Benahmed M, Louisot P et Lunardi J (2002) Proteomics analysis of cellular response to oxidative stress. Evidence for in vivo overoxidation of peroxiredoxins at their active site. *J Biol Chem.* 277 : 19396-19401.148.

Raha S and Robinson BH (2000) Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci.* **25** : 502-508.

Ratka A., Sutanto W., Bloemers M., de Kloet E. R. (1989). On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology.* **50**: 117 - 123.

Ray, C., Gibson, S., Lindop, J. (1982). The concept of coping. *Psychological Medicine*, **12**, 385-395.

Reid SG, Bernier NJ, Perry SF. (1998). The adrenergic response in fish: control of catecholamine storage and release. *Comp. Biochem. Physiol.* **120C**, 1-27.

Reichheld J.P., Meyer E., Khafif M., Bonnard G., Meyer Y. (2005). AtNTRB is the major mitochondrial thioredoxin reductase in *Arabidopsis thaliana*. *FEBS Lett*, vol **579**(2), p.337-342.

Rivolier, J. (1993). Le concept de stress. In : L. Chneiweiss et E. Albert (Eds.), *Stress et anxiété : les faux-semblants*. Paris : Upjohn, 13-55

Rivolier, J. (1989). *L'homme stressé*. Paris : PUF.

Robert (2001). *Toxicologie industrielle*.

Ruffolo R.E., Nichols A.J., Hieble, J.P (1991). Metabolic regulation by α_1 - and α_2 - adrenoreceptors. *Life Science.* **49**: 171 - 183.

Sachar, Hellman, Roffwarg, Halpern, Fukushima, Gallagher. (1973). Disrupted 24-hour Patterns of Cortisol Secretion in Psychotic Depression, *Arch. Gen. Psychiatry*, **28** : 19-24.

Sapolsky RM. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*; **57**: 925-33.

Scheuring RL Stiffens AB. (1990). Central and peripheral control of sympathoadrenal activity and energy metabolism in rats. *Physiol behave.* **48**, 909,920.

Scheurink A.J., Steffens A.B. (1990). Central and peripheral control of sympathoadrenal activity and energy metabolism in rats. *Physiology and Behavior.* **48**: 909 - 920.

Selye H. (1974). *Stress sans détresse*, Montréal, Éditions : La Presse.

Selye H. (1973). The evolution of the stress concept. *Am. Scientist* **61**, 692-699.

Selye, H. (1982). History of the stress concept. In: L. Goldberger et S. Breznitz (Eds.), *Handbook of stress: Theoretical and clinical aspects*. New-York: Free Press (edition 1993), 7-17.

Sies H. (1991) Oxidative stress: introduction. In : Sies H. (Eds.), Oxidative stress : oxidants and antioxydants. Academic Press : London, 1991, XV-XXii.

Sies H. (1997). Antioxidant in disease mechanisms and therapy, Advances in Pharmacology, Academic Press, New York 38.

Simonian, N. A., and Coyle, J. T. (1996). Oxidative stress in neurodegenerative diseases. Annual review of pharmacology and toxicology 36, 83-106.

Spinks J.W.T., Woods R.J (1990). Water and inorganic aqueous systems (Chap. 7), Introduction to Radiation Chemistry, J. Wiley et Sons Inc., New York, p. 243.

Squier, T. C. (2001). Oxydative stress and protein aggregation during biological aging. Experimental gerontology 36, 1539-50.

Steffens, AB., Bower, SF. (1999). Impact of stress on animal intermediate metabolism. In: Stress physiology in animals. Ed. Balm, PHM, Sheffield Academic Press Ltd, Sheffield, Angleterre. Pp.205-245.

Tempel D.L., Leibowitz S.F. (1994). Adrenal steroid receptors: interactions with brain neuropeptide systems in relation to nutrient intake and metabolism. Journal of Neuroendocrinology. 6: 479- 500.

Thannickal, V. J. ; Fanburg, B. L. (2000). Reactive oxygen species in cell signaling. Am. J. Physiol. 279 : L1005-L1028 ; 2000.

Thérond, P., Denis, B. Cibles lipidiques des radicaux libres dérivés de l'oxygène et de l'azote effets biologiques des produits d'oxydation du cholestérol et des phospholipides. In Delattre J, Beaudeau, JL, Bonnefont-Rousselot, D. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques : 114-167. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales, Paris, 2005.

Turnbull AV, Rivier CL. (1999). Eegulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. Physiol.Rev. 79, 1-71.

Valenzuela, A. (1991). The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. Life sciences 48, 301-9.

Wardman P., Candeias L.P., Radiat. Res. (1996), 145, p. 523. Neurol Sci., 1997, vol 151(1), p.35-39.

Wassmann, S., K. Wassmann, and G. Nickenig (2004). Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. Hypertension, 2004.

Wendelaar B (1997). The stress response in fish Physiol.Rev.77, 591-625.

Wolff, S. P., Bascal, Z. A., and Hunt, J. V. (1989). "Autoxidative glycosylation": free

radicals and glycation theory. Progress in clinical and biological research 304, 259-75.

Wolters M., Hermann S., Golf S., Katz N., Hahn A.

(2005). Selenium and antioxidant vitamin status of elderly German women. Eur J Clin Nutr., 2005, vol 24. Mezzetti A., Pierdomenico S.

Youshikawa et al., (2002); free radicals in the physiological control of cell function cellair physiol.Rev, 2002, 82, p. 47.

Réalisé par : - Fettana Afaf
- Ouites Houda
- Medjitna Soumia

Encadreur : Kebieche Mohamed
Examinatrice : Cherbal Asma

Thème : Interaction entre le stress psychologique et le stress oxydatif

Résumé

Dans cette présente étude, nous avons à priori revu les différents aspects du stress psychologique comme étant une réponse réactive à une agression tant organique que psychologique sur l'organisme, se caractérisant en conséquence par des changements et des modifications physiologiques. Ce travail a abordé d'un point de vu biochimique en exposant les mécanismes de production des différents ROS et les altérations cellulaires et subcellulaires induites par ces derniers. Et en guise de relater entre les deux stress, nous avons adopté une démarche biochimique permettant le passage des aspects physiologiques et endocriniens du stress psychologique vers les voies biochimiques de production du stress oxydatif.

Mots clés : Stress psychologique ; stress oxydatif ; ROS.

Abstract

In this present study, we have at priori reviewed the various aspects of psychological stress as a reactive response to aggression both organically and psychologically on the body, characterised consequently by psychological changes and modifications. This work has also tackled question of the oxidative stress of biochemical point of view by exposing the mechanisms of production of the various ROS and various cellular and subcellular changes induced by them, and as reporting between the two stresses, we adopted a biochemical approach to the passage of physiological and endocrinien aspects of psychological stress to the biochemical pathways for production of oxidative stress.

Keywords: Psychological stress; oxidative stress; ROS.

المخلص

في هذه الدراسة استعرضنا مختلف جوانب الإجهاد النفسي كرد فعل للمعضوية على مختلف الهجمات النفسية منها و العضوية، والتي تتميز بتغيرات فيزيولوجية. كما تناول هذا العمل مسألة الإجهاد التأكسدي من وجهة نظر بيوكيميائية بعرض آليات إنتاج مختلف الجذور الأوكسجينية الحرة و كذا مختلف التغيرات الخلوية و الفوق خلوية الناتجة عنها، و للربط بين الظاهرتين اعتمدنا مناهج بيوكيميائية للمرور من المظاهر الفسيولوجية و الهرمونية للإجهاد النفسي إلى الإجهاد التأكسدي.

الكلمات المفتاح: الإجهاد النفسي؛ الإجهاد التأكسدي؛ الجذور الأوكسجينية الحرة.