

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

UNIVERSITE de TLEMCEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de
l'Univers

Département Biologie

Intitulé du Laboratoire de recherche PPABIONUT

MEMOIRE

Présenté par

M^{elle} Bouterfesse Zoulikha

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

Thème

Evaluation des marqueurs du statut oxydant et antioxydant chez les mères ayant des nouveau-nés macrocosmiques.

Soutenu le 21/06/2020, devant le jury composé de :

Président Merzouk Hafida PROFESSEUR Université de Tlemcen

Encadreur Medjdoub Amel MCB Université de Tlemcen

Examineur Loukidi Bouchra MCA Université de Tlemcen

Résumé

La naissance de gros bébés ou ce qu'on appelle macrosomie est devenu un phénomène très remarqué ces dernières années, ce qui nous a mené à réfléchir et visualiser les effets combinés du stress oxydatif avec ; en analysant les marqueurs du statut oxydant (malandialdéhyde MDA et Protéine carbonylée Pc) et les marqueurs du statut antioxydant (catalase et glutathion réduit). Notre étude est réalisée sur des femmes volontaires du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen ayant une suspicion de macrosomie et comparées aux femmes enceintes en bonne santé . Nos résultats montrent que la macrosomie induit une augmentation des teneurs en MDA, en protéines carbonylées, et en catalase. Et en diminuant le GSH chez les femmes ayant une suspicion de macrosomie. En conclusion, l'unité mère-fœtus macrosome présente une rupture de l'équilibre de la balance oxydante/antioxydante .

Mots clés : macrosomie, stress oxydatif, gros bébé, femme enceinte.

Abstract

The birth of large babies or what is known as macrosomia has become a very noticeable phenomenon in recent years, which has led us to reflect and visualize the combined effects of oxidative stress with; by analyzing the markers of oxidative status (malandialdehyde MDA and carbonylated protein Pc) and the markers of antioxidant status (catalase and reduced glutathione). Our study is carried out on female volunteers from the Tlemcen university hospital center with suspected macrosomia and compared to healthy pregnant women. Our results show that macrosomia induces an increase in the contents of MDA, carbonyl proteins, and catalase. And decreasing GSH in women with suspected macrosomia. In conclusion, the macrosome mother-fetus unit presents a breakdown in the balance of the oxidant / antioxidant balance.

2 Keywords: macrosomia, oxidative stress, large baby, pregnant woman.

الملخص

أصبحت ولادة الأطفال بحجم كبير أو ما يُدعى الماكروزوميا ظاهرة ملحوظة جداً في السنوات الأخيرة ، مما دفعنا إلى التفكير في علاقة الأكسدة بهذه الظاهرة ومدى تأثيرها عليها، و هذا من خلال اجراء التحاليل الخاصة بعلامات التأكسد من تتم دراستنا .مالوندي ألديهيد و البروتين الكربونيلي و في نفس الوقت تحاليل مضادات الأكسدة من كاتالاز و غلوتاثيون على نساء متطوعات من المستشفى الجامعي بتلمسان و هن حوامل باطفال بحجم كبير حسب رأي الأطباء مقارنة بالنساء تشير نتائجنا أن نسبة عوامل الأكسدة و نسبة الكاتالاز مرتفعة مصاحبا لذلك لانخفاض في كمية .الحوامل الأصحاء .الاعلوثاثيون لدى النساء اللواتي اخترناهم لهدف دراستنا

ختاما يمكن أن نقول أن الجنين و الأم يتأثر نظامهما للتأكسد و مضاده على حد سواء و في هذا السياق ننصح الأمهات .الحوامل بالابتعاد عن عوامل الأكسدة و استهلاك الخضر و الفواكه الغنية بمضادات الأكسدة

.ماكروزوميا ،أكسدة ، طفل كبير ، امرأة حامل : الكلمات المفتاحية

Liste des abréviations

- AA** : Activité antioxydante.
- ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- CAT** : Catalase.
- EDTA** : Acide éthylène diamine tétraacétique.
- EOA** : Espèce oxygénée activé.
- ERO** : Espèces réactives oxygéné.
- Gpx** : Glutathion peroxydase.
- GSH** : Glutathion réduit.
- H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène.
- IMC** : Index de masse corporelle.
- MDA** : malondialdéhyde.
- NO** : Oxyde nitrique.
- O₂^{•-}** : Anion superoxyde.
- O₂¹** : Oxygène singulet.
- OH[•]** : Radical hydroxyle.
- ONOOH** : Nitroperoxyde.
- ORAC** : Capacité d'absorption des [radicaux oxygénés](#).
- ORAC** : Oxygen Radical Absorbance Capacity.
- PC** : Peptide carbonylé.
- PCAR Er** : Protéine Carbonylée érythrocytaire.
- PCAR PI** : Protéine Carbonylée plasmatique.
- RL** : Radicaux libres.
- ROO[•]** : Radical peroxyde.
- SOD** : Superoxyde dismutase.
- TBA** : Acide thiobarbiturique.
- TCA** : Acide trichloracétique.
- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- NNM** : nouveau-nés macrosomiques
- NNT** : nouveau-nés témoins .

Liste des Figures

Figure 1. comparaison entre un bébé macrosomique et un bébé à poids normal .

Figure 2. dystocie severe des epaules

Figure 3. déterminant de la croissance fœtale

Figure 4. balance oxydative

Figure 5. Espèces réactives de l'oxygène et de l'azote .

Figure 6. Antioxydants enzymatiques.

Figure 7. Teneurs plasmatiques en malondialdéhyde (MDA) chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie.

Figure 8. Teneurs plasmatiques en protéines carbonylées (PCAR)chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie.

Figure 9. Teneurs érythrocytaires en glutathion réduit chez les femmes témoins et femmes Ayant une suspicion de macrosomie.

Figure10. Activité érythrocytaire de la catalase chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie.

Liste des Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée.

Tableau 2. Statut antioxydant les femmes témoins et femmes ayant une suspicion de macrosomie.

Tableau 3. Statut oxydant chez les femmes témoins et femmes ayant une suspicion de macrosomie.

dédicace

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut, Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect et la reconnaissance. Aussi, c'est tout simplement que : Je dédie ce mémoire ...

A dieu tout puissant qui m'a donné la volonté et la capacité de réaliser cette étude dont je souhaiterai qu'elle sera acceptée.

A mes très chers parents, Kouider et Radia, Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon cœur ! Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureuse. Je vous dois ce que je suis. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Que ce mémoire soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.

A ma très chère sœur : khalida. Tu es mon ange gardien, toujours présente à mes côtés pour me soutenir, m'aider et m'encourager. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Alors je te prie d'accepter ces doux et tendres baisers sur tes joues et te dédier ce travail pour te témoigner la gratitude, le respect et l'amour de la petite sœur que je suis. Que Dieu te bénisse et te guide vers le meilleur inchaallah.

A mon très chère frère : mehdi, et mes chères sœurs Wafaa, Fatema, Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser vos vœux. Je vous souhaite une vie pleine de prospérité et de joie.

A ma chère nièce : ghizlen Petite ange, que Dieu te protège pour nous et te garde pour tes parents, je t'adore.

A toute ma grande famille, Que ce travail soit témoignage mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur.

A mes très chères amies Fatima ,Naoual, Sarah, Asma, bouchra, Amina, Nabila Vous êtes pour moi plus que des amies ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut et les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect et la reconnaissance que je te porte. Tu étais l'ami à qui je fais recours aux temps durs pour trouver de l'aide et du soutien. Merci de m'apprendre que le respect est le fondement de toute communication, et qu'aider son prochain est une expression de notre humanité. Je te remercie également pour tous les moments formidables qu'on a partagés. A.SAIDI , ce mémoire t'est dédié.

A mes amis(es) et collègues, Nabila, Maroua, Meriem, Chahrazed, et tout mes amis de la faculté de Biologie, A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer, et à tout ceux qui ont participé dans ce travail de près ou de loin, je vous remercie énormément .

REMERCIEMENT

Avant tout, je remercie du plus profond de mon Cœur, Dieu le tout puissant de m'avoir illuminé et ouvert les portes du savoir, et m'avoir donné le courage, la force, la volonté et les moyens afin de pouvoir accomplir ce travail.

*J'adresse mes plus sincères remerciements à ma chère **maman** qui m'a toujours soutenue et à mon chère **papa** que dieu bénisse son âme qui a toujours rêvé de me voir réaliser cet achèvement... et que j'espère qu'il soit fier de moi...*

*Je remercie aussi mon encadreur **Mme MEDJDOUB Amel**, Maître de conférences à l'université de Tlemcen, qui en tant que rapporteur de ce présent mémoire s'est toujours montré à l'écoute et disponible tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Je tiens également à remercier **Mme MERZOUK HAFIDA**, professeur et directrice du laboratoire physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition, pour son aide et son orientation, et aussi d'avoir accepté de juger ce travail, qu'elle soit assurée de ma sincère reconnaissance.*

*J'exprime ma profonde reconnaissance à **Mme LOUKIDI Bouchera**, Maître de conférences à l'université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de jury, Trouvez ici l'expression de ma sincère gratitude.*

Un grand merci à ma cousine Rim et toute l'équipe de sages-femmes et docteurs au niveau de l'EHS Tlemcen pour leurs aides et soutien.

Enfin, j'exprime mes gratitudes à tous les consultants et les internautes rencontrés lors des recherches effectuées et qui ont accepté de répondre à mes questions avec gentillesse, et à toutes les personnes qui auront contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	
Etat actuel du sujet	
1. la macrosomie foetale	
1.1.généralités	
1.1.1.définition.....	
1.1.2.épidémiologie.....	
1.1.3. Anatomie de l'œuf.....	
1.2. Les facteurs de risque prédictifs de la macrosomie foetale.....	
1.2.1.Facteurs constitutionnels.....	
1.2.2.Facteurs acquis.....	
1.2.2.1. Maternels	
1.2.2.2.Complications de la grossesse	
2. Stress oxydatif	
2.1. Définition.....	
2.2. Radicaux libres.....	
2.3. Sources de production des radicaux libres.....	
2.4. Système de défense antioxydant.....	
2.4.1. Antioxydants enzymatiques (endogènes)	
2.4.2. Antioxydants non enzymatiques (exogènes).....	
3. la macrosomie foetale et le stress oxydatif	
3. Matériels et méthodes	
1. Protocole expérimental.....	
1.1. Population étudiée.....	
1.2. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons.....	
2. Détermination du statut oxydant /antioxydant.....	
2.1. Détermination du malondialdéhyde.....	
2.2. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante de la catalase	
2.3. Dosage du glutathion réduit.....	
2.4. Dosage des protéines carbonylées.....	

4. Analyse statistique

Résultats et interprétations

1. Caractéristiques de la population étudiée.....
2. Marqueurs du statut antioxydant / oxydant chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie.....
 - 2.1. Activité érythrocytaire de la catalase chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie.....
 - 3.2. Teneurs plasmatiques en malondialdéhyde (MDA) chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie.....
 - 3.3. Teneurs plasmatiques en protéines carbonylées chez les femmes témoins et les Femmes ayant une suspicion de macrosomie.....

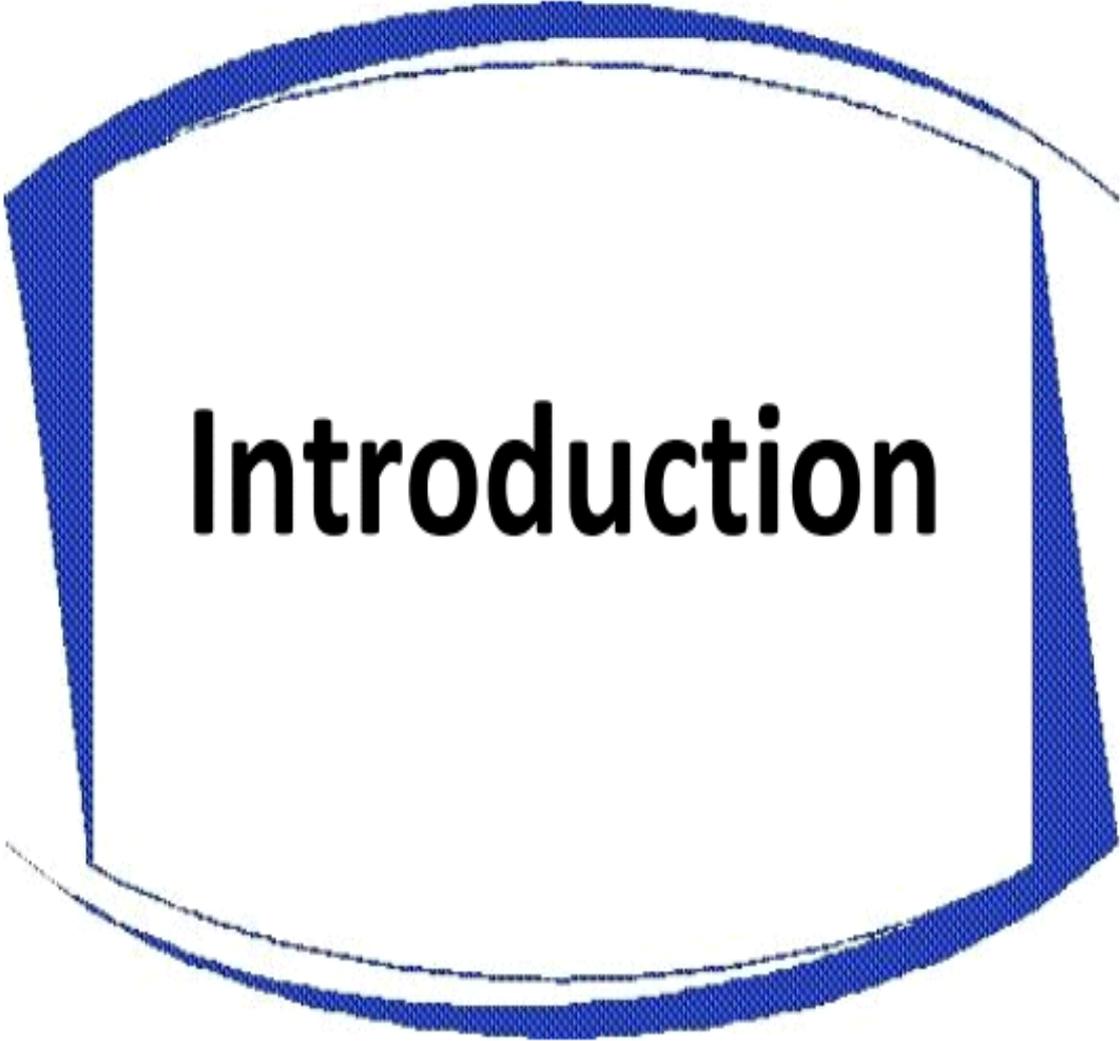
DISCUSSION.....

CONCLUSION.....

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....

ANNEXES.....

*



Introduction

Introduction :

La naissance de gros bébés suscite encore de l'intérêt dans notre société à cause des complications qui l'accompagnent à l'instar d'une augmentation du taux de césariennes et d'extractions instrumentales, une augmentation des hémorragies de la délivrance, du risque infectieux et thromboembolique sans oublier une augmentation de la mortalité périnatale et de la morbidité néonatale. Pourtant, elle a été globalement moins étudiée que l'hypotrophie.

La macrosomie, semblable à l'obésité, est en augmentation depuis les années 1980. Le poids moyen de naissance des nouveaux nés s'accroît en permanence par âge gestationnel donné et de la proportion de fœtus supérieurs au 90^{ème} percentile pour un âge gestationnel déterminé dans de nombreux pays tels que le Canada, les Etats-Unis, le Royaume Uni et la Norvège. Cette tendance a été attribuée à une augmentation de la taille des patientes, de leur prise de poids pendant la grossesse, de leur IMC et de l'existence d'un diabète gestationnel. Beaucoup de travaux y sont consacrés à travers le monde et sa fréquence est estimée à environ 8% des naissances.

Le diagnostic souvent incertain et tardif dans certains de nos contrées met l'accoucheur en face d'un problème étiologique dominé par la recherche de diabète et un problème pronostic lié à la mortalité et la morbidité périnatales.

L'oxygène moléculaire a la singularité d'être un élément indispensable et toxique à la fois à la vie de l'Homme. Autrement dit, cet oxygène moléculaire a la possibilité de se transformer dans l'organisme en anions superoxydes, afin de générer d'autres espèces réactives oxygénées (ROS) (**Daumbadouard, 2006**) et il peut également générer d'autres radicaux libres à partir de l'azote, classés dans la famille des espèces réactives d'azote (RNS) de nature radicalaire ou non. (**Li et al, 2013**). Ces espèces réactives oxygénées et azotées ROS/RNS sont des radicaux libres produites continuellement dans le corps humain et elles sont contrôlées par les antioxydants enzymatiques comme (superoxyde dismutase glutathion peroxydase, la catalase) et antioxydant non enzymatique.

Par conséquent, le stress oxydant est défini comme une situation de déséquilibre entre la production des espèces réactives (oxygénées et azotées) et les mécanismes de défense et de détoxification de ces dernières. Les acteurs du stress oxydant peuvent avoir des effets

délétères sur de nombreux constituants des cellules (protéines, lipides, acides nucléiques), engendrant des perturbations moléculaires. Celles-ci peuvent évoluer vers l'induction de la mort cellulaire soit par nécrose, soit par apoptose, aboutissant ainsi à l'altération de la fonction contractile de myocarde. Les systèmes de défense permettent soit de capter, soit de neutraliser les molécules réactives ou bien encore d'éliminer et de remplacer les molécules endommagées.

Notre travail de master 2 porte à étudier le statut oxydant et antioxydant chez les mères enceintes qui ont donné naissance à des nouveau-nés macrocosmiques comparés aux mères qui ont donné naissance à des nouveau-nés au poids normal.



Etat Actuel de Sujet



Chapitre I :
La
macrosomie



1. Généralité

1.1. Définition :

La macrosomie est une affection médicale qui s'identifie du Point de vue obstétrical par un poids d'un nouveau-né égal ou supérieur de 4000g naissant à terme (PN > 4000 g ou 4500g) appelé macrosome ou gros enfant (**Lepercq et al,2000**).

Cette définition n'exclut pas l'existence de macrosomies avant terme (macrosomie foetal) tel qu'un enfant pesant 3700 g à la 36^{ème} semaine (**Sacks ,1993**), pour la simple raison que la macrosomie s'amorce tôt pendant la grossesse. Le diagnostic de cette dernière se fait à l'usage d'un échographe entre les 33 ème et 38 ème semaines de grossesse.

Du Point de vue pédiatrique Quand l'estimation du poids foetal (EPF) est supérieur au 90^{ème} percentile des courbes de référence PN > 90^{ème} percentile) (**Miller et Hassanein.,1971**) pour son âge gestationnel correspondant au terme anglo-saxon « large for gestational age » (LGA), le cas de macrosomie peut être enregistré (**Lepercq et al,2000**).



Figure 01 : comparaison entre un bébé macrosomique et un bébé à poids normal (drolesdemums.com)

1.2. Anatomie de l'œuf en cas de macrosomie

Les macrosomes ont habituellement une morphologie spécifique qui se caractérise par un accroissement portant principalement sur la panicle adipeux et peu sur le squelette. En d'autres termes, Le fœtus est surtout gras (La grandeur frappe moins que la grosseur). La tête est, par conséquent, ronde et ossifiée ainsi que son diamètre est peu modifié contrairement à ceux du tronc et des membres, en particulier le bi-acromial qui peut atteindre du 15 à 20 cm au lieu de 12 cm en cas habituel. Pourtant, chez le fœtus d'une mère diabétique, on remarque la splanchnomégalie (**Merger .et al.2003**). L'excès de graisse produit sur le corps d'abondants bourrelets, les bajoues, les plis de la nuque, les boursouflures des cuisses, l'ampleur du dos et la largeur des épaules donnent une impression de puissance tandis que Les diamètres céphaliques sont peu modifiés(**figure 01**).

Concernant les annexes, leur augmentation est parallèle de celle du fœtus : on parle d'un gros œuf dont l'ensemble est proportionné, d'un gros placenta pesant 800g ou plus et du cordon gras, facilement coupé par le fil de ligature, ou laissant suinter sa gélatine sous la pression de la pince de forci pressure. L'excès de liquide amniotique est de règle quoi qu'il reste souvent modéré(**Bish, 1995**).

1.3. Épidémiologie

- **Complication au cours de la grossesse**

Aucun risque pendant la grossesse sauf en cas de diabète négligé de la mère. Ce qui va présenter un risque de mort fœtale en fin de grossesse.

- **Complication lors de l'accouchement**

La macrosomie est considérée souvent comme la principale cause des complications maternelles et périnatales, alors une réduction de ces complications repose sur une étude profonde et élargie des facteurs de risque et un dépistage précoce.

L'accouchement d'un macrosome nécessite une collaboration incessante entre un diabétologue, obstétricien et pédiatre.

La morbidité maternelle est représentée surtout par les hémorragies de la délivrance, les délabrements vaginaux, les ruptures utérines et les états de choc du post-partum et autres désagréments (incontinence..) .Les conséquences à long terme en cas d'accouchement par la voie basse, sont principalement prolapsus, l'incontinence urinaire et anale (**Gyneweb,2018**).

Quant aux macrosomes, La macrosomie est associée à une mortalité fœtale et une morbidité, ils naissent avec un risque de lésions traumatiques (dystocie des épaules)(**figure 02**). Dans ce cas, pendant l'expulsion, les épaules du fœtus ont du mal à passer dans le bassin maternel voire restent bloquées. Cette dernière expose le nouveau-né à des fractures de la clavicule, les lésions du plexus brachial et, plus rarement, des fractures de l'humérus. Ils pourraient souffrir également de troubles métaboliques (polyglobulie, hypoglycémie, hyperbilirubinémie et l'hypothermie) et de malformations congénitales (cardiopathie hypertrophique). Le macrosome segmentaire né de mères diabétiques est le plus exposé à ces complications. Aussi, l'enfant macrosome est plus exposé aux risques d'asphyxie périnatale du fait du retard à l'expulsion et des manœuvres sur le fœtus pouvant être à l'origine de lésions ischémohémorragiques cérébrales (le plus souvent fatales) (**Tsur ,2012**).

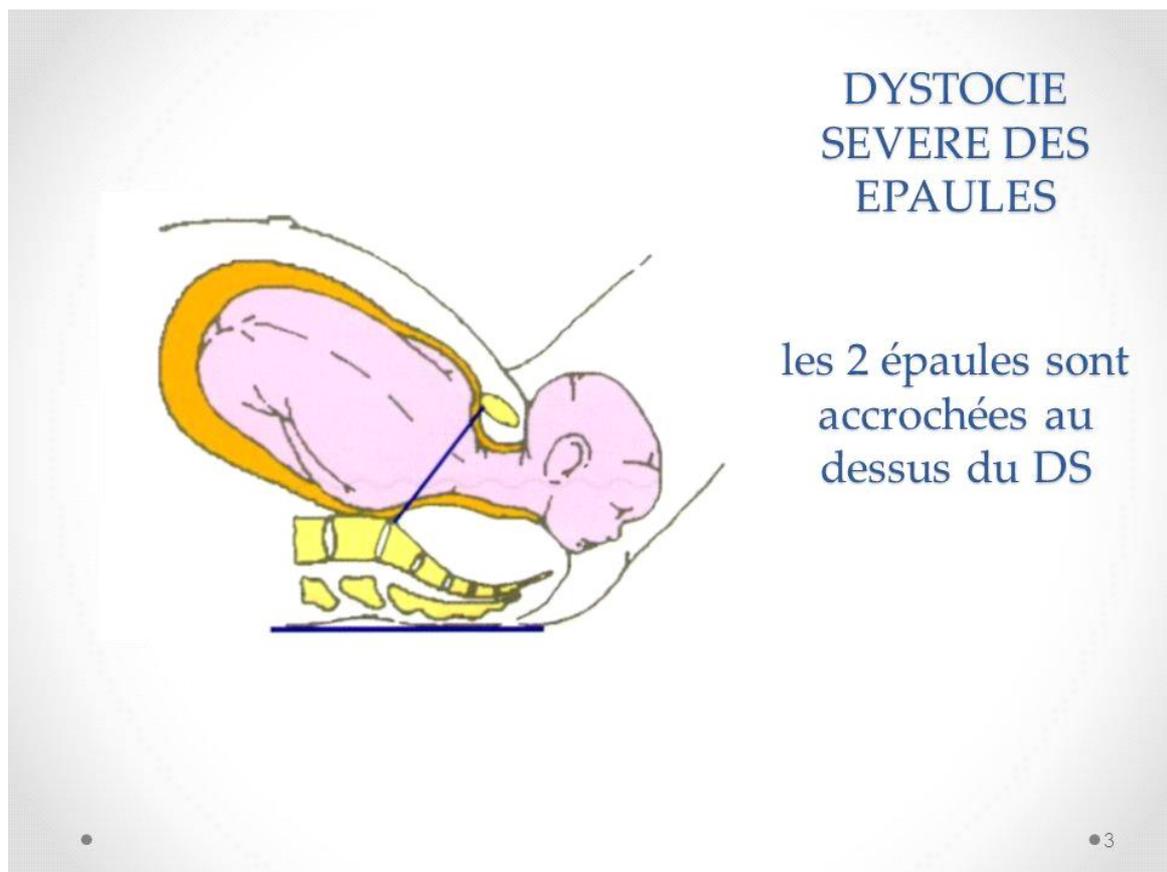


Figure 02 : dystocie severe des epaules.(campus.crimes.fr)

2. Les facteurs de risque prédictifs de la macrosomie fœtale :

2.1.Facteurs constitutionnels

- **L'obésité maternelle** qui multiplie le risque de macrosomie. Ce risque est augmenté pour les patientes de grande taille et de forte corpulence. Certains auteurs ont également affirmé qu'une patiente ayant été macrosome à la naissance a plus de possibilité de donner naissance, à son tour, à un enfant macrosome (**WARLIN ,1975**).
- **Les facteurs ethniques** :il est incontestable de prendre en considération aussi les facteurs ethniques, parce que l'on sait que les multipares des populations noires sont plus exposées au risque de macrosomie fœtale, et que les populations asiatiques sont les moins touchées par ce risque que les autres ethnies (**Cabrol ,2003**).
- **le sexe fœtal** : doit être pris en compte car, les statistiques démontrent que les macrosomes du sexe masculin sont deux fois plus nombreux de ceux du sexe féminin. (**Modanlou et al ;1982**)
- **Hérédité** : La grande taille des parents, celle de la mère et encore plus celle du père semblent influencer sur le poids du fœtus à la naissance pour (**R. Merger,2003**).
- Pour certains auteurs, le poids et la taille du père semblent n'avoir que peu d'effet sur la variance du poids de naissance par rapport à l'effet de la taille e du poids de la mère.

2.2.Facteurs acquis

2.2.1.Maternels

- **Multiparité** :qui signifie Une femme mettant au monde des enfants de plus en plus gros. 75% des macrosomes naissent de multipares (**Schaal et al ,2007**).
- **Antécédent d'accouchement d'un macrosome** : Cette notion reste la plus constante de tous les facteurs de risque (valeur prédictive de 95 %) (**Treisser ,1995**).
- **L'âge maternel** :supérieur ou égal à 35 ans serait aussi un facteur favorisant. Lorsqu'il est associé à la multiparité, le risque relatif de macrosomie se multiplie par 2 voire par 3. Sans oublier l'influence d'un antécédent d'accouchement d'un enfant macrosome (**Treisser ,1995**).
- **La prise de poids maternelle** : elle est habituellement comprise entre 9 et 15kg.
- A ce sujet, l'excès d'alimentation en particulier azotée pendant la grossesse peut avoir

- une influence sur le volume de l'enfant (**Larramandy, 1996**). Alors, le risque d'avoir un enfant macrosome passerait de 1,4% à 15,2% selon le rapport du CNGOF2010 (figure03).



Figure 3: déterminant de la croissance fœtale (Langer *et al*,2000)

2.2.2. Complications de la grossesse :

- **Le dépassement de terme :** est un facteur acquis à considérer ; le taux de macrosomes est multiplié par 10 entre 37 et 42 semaines d'aménorrhée. A 42 semaines d'aménorrhée, on compte 3 fois plus d'enfants dont le poids de naissance est au moins égal à 4000g qu'à 40 semaines d'aménorrhée (**Lepercq et al.,2000**)
- **Le diabète :** gestationnel ou les diabètes préexistants de type I (insulino-dépendant), type II (non insulino-dépendant) est considéré comme la principale cause de macrosomie fœtale. D'après le rapport de l'HAS ,4 à 12% des macrosomies fœtales sont dues à un diabète gestationnel. Il semble qu'il y a une relation entre le taux des glycémies à jeun ou post-prandiales maternelles et la survenue d'une macrosomie fœtale que la mère soit diabétique ou non(**CNGOF.,1996**).
- **Hydramnios :** L'hydramnios est souvent associé à une macrosomie (**Merger, 2003**)
- **Maladies génétiques rares :**

- Syndrome de Wiedemann-Beckwith (WBS) Il associe principalement à la macrosomie, une grande taille, une macroglossie, une viscéromégalie, un omphalocèle ou une hernie ombilicale (**Cabrol ,2003**).
- Syndrome de Sotos ou gigantisme cérébral qui associe à la macrosomie une macrocéphalie (**Goffinet , 2000**).
- Syndrome de Weaver, diagnostic différentiel du syndrome de Sotos.
- Syndrome de Marschall-Smith Il comporte en plus de la macrosomie une dysmorphie faciale et des anomalies squelettiques.
- Syndrome de Banayan Il associe notamment une macrocéphalie et des hémangiomes.

Chapitre II : stress oxydatif

1. Définition

Le stress oxydant se définit par un débalancement profond entre les niveaux d'antioxydants et de prooxydants cellulaires (figure04)(**Luczaj et al., 2017**), et dans lequel ces derniers prennent le dessus (**Halliwell, 2012**), avec une rupture de la signalisation cellulaire et la présence de dommages oxydatifs (**Jones et Sies, 2007**). En d'autres mots, il s'agit un ensemble de dégâts cellulaires irréversibles résultant d'un déséquilibre entre la formation de radicaux libres et les défenses antioxydantes du corps (**Pincemail et al, 1999**).

Le stress oxydant n'est pas une maladie mais un mécanisme physiopathologique. Ce terme a été d'abord employé dans un contexte biologique par l'endocrinologue (**Hans, 1936**), pour décrire la réponse physiologique inadéquate d'un organisme.

Cet état de stress oxydant existe lorsqu'au moins une des trois conditions suivantes est présente :

- Excès des espèces réactives de O₂, N₂ ou Cl₂.
- Défenses insuffisantes (endogènes et exogènes).
- Mécanismes de réparation insuffisants.

Il peut être dû également à un déficit nutritionnel en antioxydants, surproduction endogène d'origine inflammatoire ou un déficit immunitaire due à une infection bactérienne ou viral, exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (alcool, tabac, médicaments, rayons ultraviolets, pesticides, métaux lourds, amiante, ozone) (**Collard, 2014**).

Le dommage causé par ce mécanisme physiopathologique abîme des macromolécules, des cellules, des tissus, des organes et l'organisme dans l'ensemble. Une fois qu'il y a des dégâts à ces macromolécules, leurs fonctions essentielles dans le métabolisme cellulaire sont changées aboutissant à l'apparition de plusieurs maladies ; l'artériosclérose, le cancer, les maladies cardio-vasculaires, les maladies inflammatoires et le processus du vieillissement (**Atamer,2008**).

Afin d'éviter les conséquences du stress oxydant, il faut qu'un équilibre oxydant / antioxydant de l'organisme soit établi.

Balance oxydative

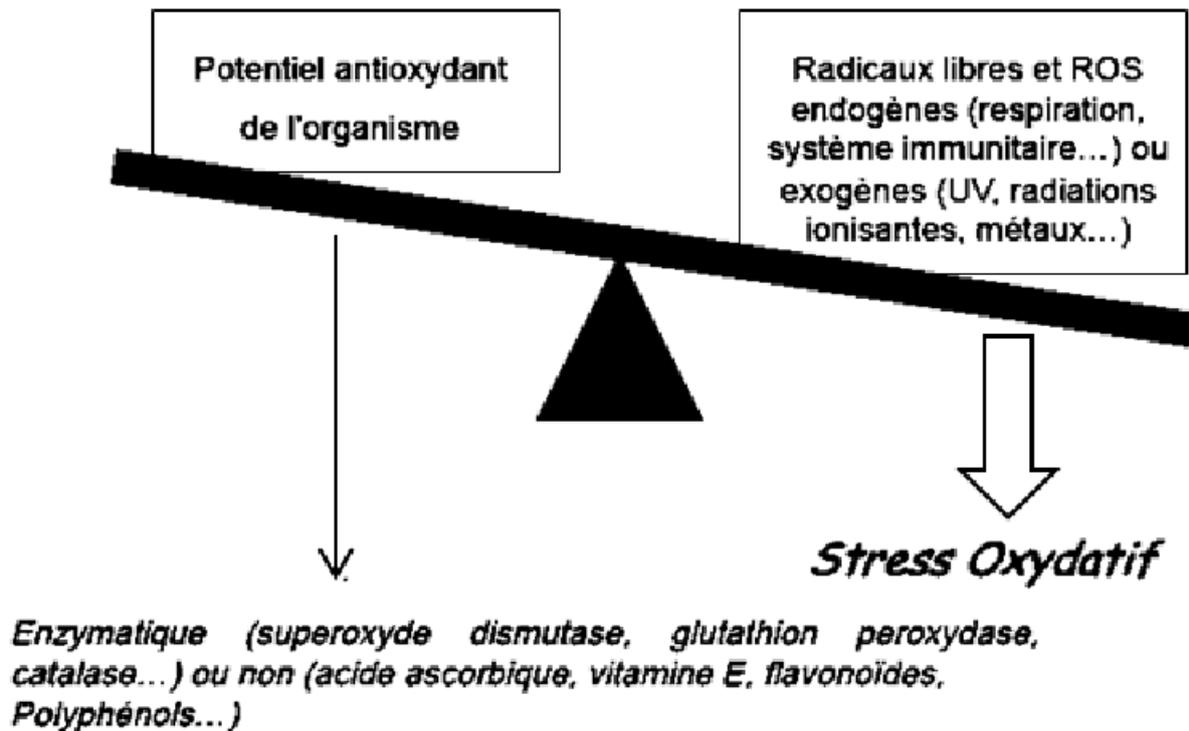


figure 04 :balance oxydative (slideplayer.fr)

2.Prooxydant :

Le mot prooxydant désigne toute espèce réactive de l'oxygène et de l'azote, radicalaire ou non radicalaire, qui sont des composés hautement réactifs dérivés de l'oxygène et de l'azote (Turrens, 2003).

Depuis toujours l'oxygène était la molécule indispensable à la vie des organismes aérobies où les mitochondries, qui en utilisent la majeure partie comme substrat de la chaîne respiratoire pour la production de l'énergie sous forme d'ATP. Ce métabolisme induit la production d'espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERA) en équilibre avec les systèmes antioxydants (Roede et Jones, 2010). Ainsi, 95 à 98 % de l'oxygène que nous consommons sert aux processus énergétiques oxydatifs, les 2 à 5 % qui restent rentrent spontanément dans des processus radicalaires.

Malgré leur potentiel inducteur de dommages cellulaires, les EROs sont continuellement produits par le métabolisme cellulaire aérobie en conditions normales (**Pham-Huy et al., 2008**), et sont essentiels à plusieurs processus comme la transduction de signaux, la mort cellulaire et la régulation du cycle cellulaire (**Wojtala et al., 2014**). Dans une cellule saine, les défenses antioxydantes permettent de contrôler les niveaux d'EROs intracellulaires.

Quand la situation est maîtrisée, on dit que le ratio antioxydants/pro-oxydants est en équilibre, dont les antioxydants sont des substances naturelles produites par le corps ou bien apportées par l'alimentation qui retardent, empêchent ou réparent les dégâts oxydatifs (**Halliwell et Gutteridge, 2000 et 2008**). Cet équilibre est important pour l'homéostasie de la cellule.

La situation devient pathologique lorsque le système de production ne peut plus contrôler la formation des espèces réactives oxygénées (ROS) et on est alors dans un état favorisant le SO. Les protéines ainsi que les lipides sont les cibles principales des ROS (**Serdar et al., 2006**). Ces derniers causent la peroxydation lipidique, l'oxydation des protéines et les altérations de l'ADN.

3. Radicaux libres :

Un radical libre peut être défini comme toute espèce chimique (atomes ou molécules) instable et très réactive, ayant un nombre impair d'électrons non appariés sur la couche extérieure. Ces molécules réagissent rapidement et spontanément avec les autres composants essayant de capturer l'électron qui leur est nécessaire pour se stabiliser (**Møller et al., 2014**).

Une réaction en chaîne débute lorsqu'un radical libre attaque la molécule stable la plus proche, en lui arrachant son électron. Tout cela se passe en nanosecondes et la molécule attaquée devient elle-même un radical libre (**MARTINEZ-CAYUELA, 1995**).

Une fois le processus démarre, il continue en cascade, résultant finalement la rupture d'une cellule vivante. Les radicaux libres peuvent être produits d'origine exogène (UV, radiation ionisantes, pesticides ou certains médicaments, xénobiotiques ...etc.) (**Leverve et al, 2001**), ou par des processus cellulaires normaux : la respiration mitochondriale, la NADPH oxydase et la NO synthase, car ils sont, à dose raisonnable, indispensables pour le bon fonctionnement de l'organisme, les leucocytes la xanthine oxydase / xanthine déshydrogénase (**Birben, 2012**).

Dans les cellules, on peut distinguer plusieurs genres de radicaux libres :

3.1. Les radicaux libres primaires (radicalaires) :

Ils jouent un rôle particulier en physiologie (**Favier, 2003**). Ils dérivent directement de l'O₂ par une réaction de réduction (**Gueye, 2007**), tels que le radical hydroxyle OH• et l'anion superoxyde O₂•, ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO•.

3.2. Les radicaux libres secondaires (non radicalaires) :

Ils se forment à partir de la réaction des primaires avec les composés biochimiques cellulaires (**Gueye, 2007**). Comme le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et le peroxyde d'azote (ONOO⁻).

3.3. Les espèces actives de l'oxygène

Ce sont des molécules ayant un fort pouvoir oxydant parce qu'elles peuvent donner naissance à des radicaux libres en absence d'électron non apparié (**Gueye, 2007**).

3.4. Sources de production des radicaux libres

La cellule eucaryote est constamment exposée aux radicaux libres à l'intérieur et à l'extérieur, ils peuvent être produits par deux origines :

3.4.1. Origine exogène :

Ces radicaux libres proviennent de l'extérieur lors d'une exposition à un environnement toxique. On peut en citer : le rayonnement UV, les radiations ionisantes, les pesticides ou certains médicaments, les xénobiotiques, les radiations cosmiques, la cigarette, la pollution atmosphérique ...etc. (**Favier, 2006**).

3.4.2. Origine endogène :

Cela signifie une origine intérieure produite par des processus cellulaires normaux : la respiration mitochondriale est la principale source de production des radicaux libres puisque l'oxygène est l'accepteur final d'électrons dans leur chaîne de transport, La NADPH oxydase et la NO synthase (elles sont, à dose raisonnable, indispensables pour le bon fonctionnement de l'organisme), les leucocytes, la xanthine oxydase / xanthine déshydrogénase (**Birben, 2012**), les métaux toxiques et l'inflammation (**Favier, 2006**).

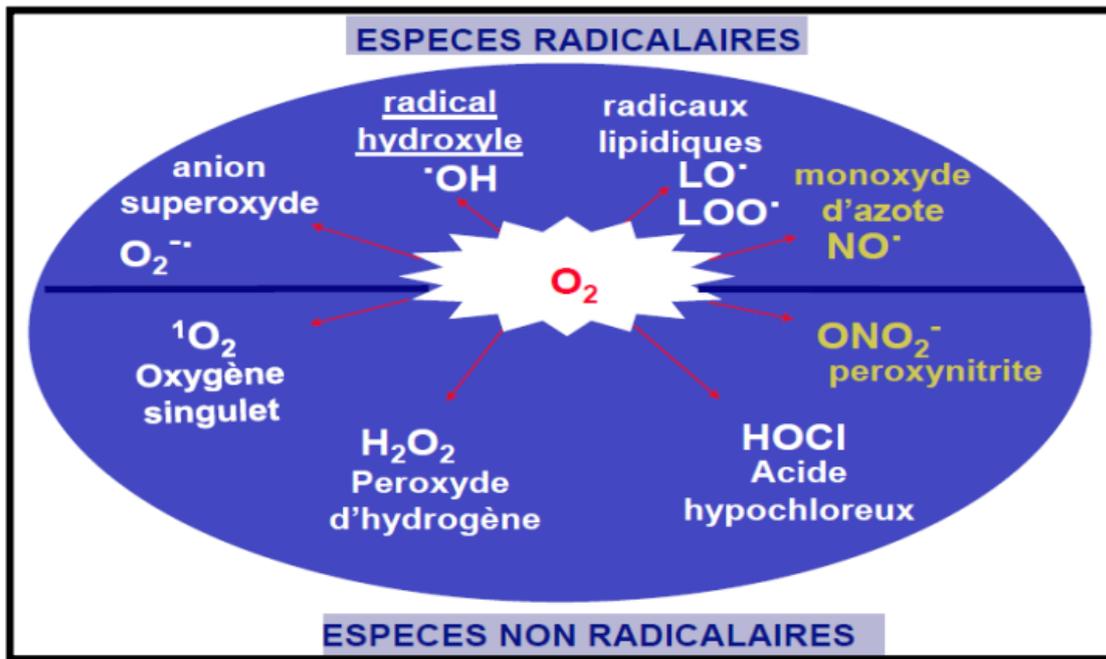


Figure 05:Espèces réactives de l’oxygène et de l’azote (Cillard, 2011).

4. Les défenses antioxydantes:

Notre organisme est équipé d’un système complexe de défense antioxydante pour se protéger contre les effets délétères de toute production excessive en espèces radicalaires, localisée dans les compartiments intra et extra cellulaire (Pincemail ,2002).

Un antioxydant est une molécule qui diminue ou empêche l’oxydation des substances chimiques. On divise les antioxydants en deux grandes classes : les antioxydants endogènes (enzymatiques) produites par l’organisme telle que le superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase, ainsi que les antioxydants exogènes (non enzymatiques), qui sont fournis par l'alimentation ; on y retrouve le bêta-carotène (provitamine A), le tocophérol (vitamine E), l'acide ascorbique (vitamine C), les polyphénols et le lycopène et l’existence également de divers minéraux comme le zinc, le manganèse, le sélénium, le cuivre et le fer.

4.1. Système antioxydants enzymatique

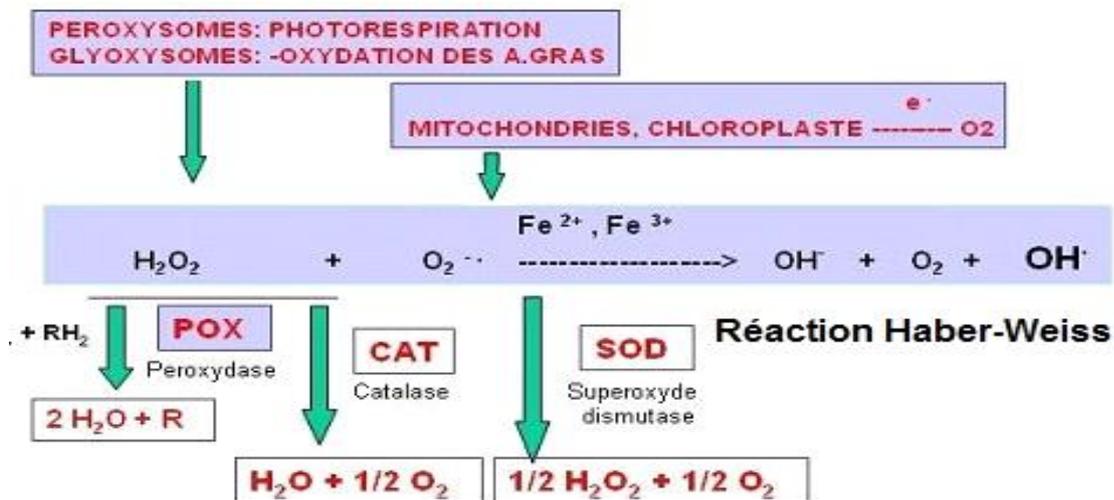
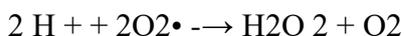


Figure06 : Antioxydants enzymatiques(biotech-ecole.net)

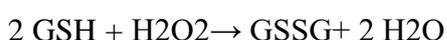
4.1.1. Les super oxydes dismutase (SOD)

La SOD est une métallo-enzyme à manganèse ou à cuivre et zinc présente dans la mitochondrie. Elle constitue la première ligne de protection contre les dérivés radicalaires de l'oxygène, capable d'éliminer l'anion superoxyde par une action de dismutation. Cette réaction aboutit, à partir de deux molécules superoxydes, à la formation d'une molécule d'oxygène et d'une autre de peroxyde d'hydrogène (Garrel et al., 2007), qui pourront être prises en charge par des enzymes à activité peroxydase (Baudin, 2006).



4.1.2 La glutathion peroxydase (GPX)

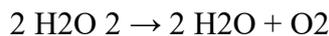
Les principales enzymes antioxydantes du plasma, des fluides extracellulaires et du cytosol, dépendantes du Se, capables de détruire le peroxyde d'hydrogène, et nécessitent la présence de glutathion réduit (GSH) comme donneur d'électron. La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H₂O₂ en H₂O et O₂. Au cours de cette réaction, deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG) (Mates et al., 1999).



Elle convertit aussi les hydroperoxydes lipidiques en des alcools non toxiques et c'est ainsi qu'elle interrompt la chaîne de peroxydation lipidique.

4.1.3 La Catalase

La catalase est une enzyme tétramérique qui dépend du Fe, chaque unité porte une molécule d'hème et une molécule de NADPH, elle est présente dans plusieurs tissus et en abondance dans le foie et les hématies. Cette enzyme tétramérique catabolise les peroxydes d'hydrogène (généralement produit par les SOD) en molécules d'eau pour prévenir la formation de radicaux hydroxyles (Mates et al., 1999) (figure06).



4.2. Système antioxydants non enzymatique

4.2.1. Les caroténoïdes :

La plupart des caroténoïdes dont les plus connus sont le β -carotène et vitamine A, interagissent avec l'oxygène singulet et peuvent empêcher donc l'oxydation de plusieurs substrats biologiques y compris les acides gras polyinsaturés (AGPI), (Center et al., 2004).

4.2.2. La vitamine E (Le tocophérol)

La structure moléculaire de la vitamine E (α -tocophérol) comporte deux extrémités l'une hydrophile et l'autre hydrophobe (Carr et al., 2000).

Le caractère hydrophobe lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines, où il réagit avec les radicaux peroxydes, jouant un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique (El-Sohemy et al., 2002). Cette vitamine devient à son tour un radical moins réactif, qui pourra être régénéré par l'acide ascorbique (Bationo et al., 2015).

4.2.3. Vitamine C (acide ascorbique)

La vitamine C est considérée comme le plus important antioxydant, elle empêche l'oxydation des LDL produites par les systèmes générateurs d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Lors de son oxydation en acide déhydroascorbique, elle passe par une forme radicalaire intermédiaire (radical ascorbyl). C'est l'anion ascorbate qui est prédominant au pH physiologique, qui joue un rôle essentiel dans la régénération de la vitamine E oxydée (Chen et al., 2000). La vitamine C ou ascorbate agit principalement en piégeant directement les ERO (majoritairement des ions superoxydes, du peroxyde d'hydrogène, des

radicaux hydroxyles, de l'oxygène singulet, de l'hypochlorite et pyroxyles) (**Bationo et al., 2015**).

Cette vitamine protège aussi les biomembranes et les lipoprotéines(**Delattre et al., 2005**).

4.2.4.Les oligoéléments

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant.

4.2.5.Les polyphénols

Les polyphénols sont capables de piéger des espèces radicalaires et de chélater les métaux de transition qui permettent de catalyser les oxydations. Ils assurent également des effets antithermogéniques, anti-inflammatoires, antithrombotiques, anticancérigènes grâce à leur interaction avec des cibles protéiques (enzymes, signalisation intracellulaire, récepteurs nucléaires...) (**Stevenson et al., 2006**).

4.2.6.Flavonoïdes

Il s'agit des composés polys phénoliques ayant des activités antioxydantes. Ils sont présents dans la majorité des plantes, en particulier le thé vert

Ils préviennent l'oxydation des lipides ainsi que l'athérosclérose, et agissent principalement comme piègeurs de radicaux libres tels que le superoxyde et le peroxydite, ou encore comme chélateurs de métaux (**Nijveldt et al., 2001**).

4.2.7.Tannins

Les tannins réduisent efficacement les ions métalliques et empêchent la peroxydation des lipides dans les mitochondries du foie et les microsomes. Ils sont aussi équipés du radical DPPH° et de l'anion superoxyde qui leurs permettent d'exercer une activité scavenger (**Okuda 2005**).

Il a été également attribué des propriétés antioxydantes à des protéines comme la ferritine, l'albumine et la bilirubine, quelques acides aminés, à la vitamine B6, l'ubiquinone.

5. la macrosomie foetale et le stress oxydatif :

La grossesse se caractérise par une haute sensibilité au stress oxydatif. Cela est due à une existence abondante de l'oxygène ainsi qu'un placenta riche en mitochondries. En effet, l'état d'équilibre entre la production de radicaux libres et la faible protection antioxydante du fœtus et du nouveau-né devient difficile à maintenir en particulier pendant la période périnatale et l'accouchement.

Le statut antioxydant et la peroxydation lipidique se changent lors de la grossesse et l'accouchement, et ces modifications affectent directement le fœtus ce qui crée le stress oxydatif. En d'autres termes, le statut oxydant/antioxydant chez des mères algériennes et leurs nouveau-nés influe le poids de naissance et affirme une association entre le stress oxydant et la macrosomie.

En faisant comparaison entre un groupe de macrosomes et leurs mères et un autre de bébés normaux et leurs mères, L'étude affirme que, les hydroperoxydes, les protéines carbonylées et l'activité de la SOD étaient augmentés par rapport au bébés normaux, tandis que l'ORAC (L'activité antioxydante plasmatique totale) et les vitamines A et E étaient réduits. Quant aux mères des bébés macrosomes, elles ont enregistré une augmentation du niveau oxydant/antioxydant donc une abondance de radicaux libres par rapport aux mères des bébés normaux. Ceci fournit une estimation globale du stress oxydatif chez les mères et leurs nouveau-nés, selon le poids à la naissance (**H.Merzouk,2017**).



Matériels et Méthodes

1. Protocol expérimental

1.1. Population étudiée

Notre travail est réalisé dans le laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition, au sein du département de Biologie, Faculté des Sciences de la nature, Vie, Terre et Univers, Université ABOU BAKR BELKAID, TLEMCEN.

Les prélèvements sanguins sont effectués au service de maternité du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

Notre étude est portée sur des femmes ayant une suspicion de macrosomie.

Les accouchées choisies dans ce travail ont été réparties en deux groupes, en fonction du poids de naissance de leurs nouveau-nés: groupe I (≥ 4000 grammes ou plus) et groupe II (2500 à 3500 grammes).

Deux populations sont choisies dans ce travail :

- Femmes témoins en bonne santé, ne présentant aucune pathologie (n= 08).
- Femmes présentant une macrosomie, sans autre pathologie associée (n= 12).

Les caractéristiques de la population étudiée prises en considération sont :

- Age,
- Taille,
- Poids de la femme,
- Indice de Masse Corporelle (IMC : poids/ taille²),
- poids du nouveau né
- consommation de café

1.2. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau du cordon ombilical des nouveau-nées. Le sang prélevé est recueilli sur des tubes EDTA et héparine puis centrifugés à 3000tr/min pendant 15min. Le plasma est conservé pour le dosage des paramètres du statut oxydo-rédox. Le culot est récupéré, lysé avec 2 volumes d'eau distillée glacée puis incubé pendant 15min au réfrigérateur (2-8°C). Celui-ci est ensuite centrifugé à 4000tr/min pendant 10min afin d'éliminer les débris cellulaires. Le surnageant récupéré constitue le lysat érythrocytaire qui servira pour le dosage des marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant.

2. Détermination du statut oxydant /antioxydant

2.1. Détermination du malondialdéhyde :

Le malondialdéhyde (MDA) érythrocytaire est mesuré selon la méthode de NOUROOZ-ZADEH et al. (1996). Il représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique,

notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 532 nm).

2.2. Détermination des protéines carbonylées

Les protéines carbonylées du lysat érythrocytaire (marqueurs de l'oxydation des protéiques) sont mesurées par la réaction au 2,4- dinitrophénylhydrazine, selon Levine et al. (1990). La réaction aboutit à la formation de la dinitrophénylhydrazone colorée.

Les concentrations des groupements carbonylés sont déterminées par lectures à 350 et 375 nm et calculées selon un coefficient d'extinction ($\epsilon = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$).

2.3. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)

l'activité de la catalase est mesurée au niveau du lysat érythrocytaire. Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode d'AEBI (1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H_2O_2 en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient la source enzymatique (plasma ou lysat), le H_2O_2 , et le tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5 min, le réactif Titanium oxyde sulfate (TiOSO_4) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H_2O_2 restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H_2O_2 à des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l.

Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

$$A = \log A_1 - \log A_2.$$

A_1 est la concentration de H_2O_2 de départ

A_2 est la concentration de H_2O_2 après incubation (au bout de 5 min)

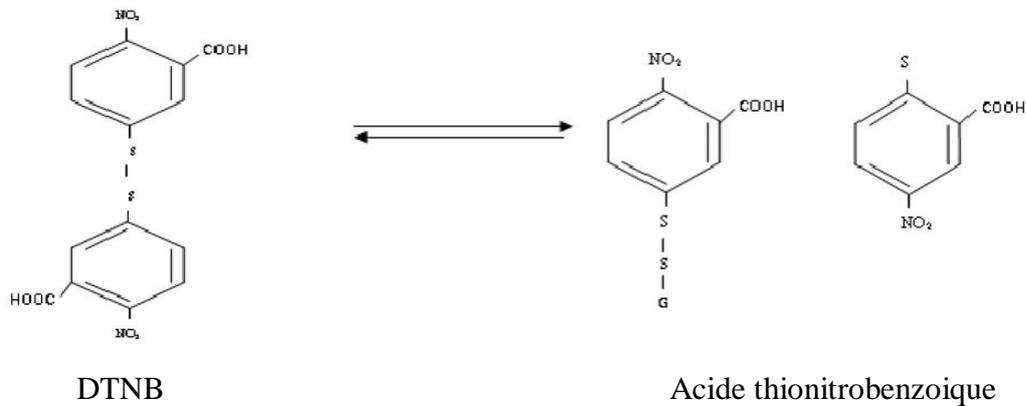
L'activité spécifique est exprimée en U/min/ml de lysat érythrocytaire.

2.4. Dosage du glutathion réduit (GSH):

Le dosage du glutathion réduit (GSH) érythrocytaire est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB) (ELLMAN, 1959). La réaction consiste à

couper la molécule d'acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère

l'acide thionitrobenzoïque (TNB) selon la réaction suivante :



Le thionitrobenzoïque (TNB) à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction égal à 13,6 m⁻¹.cm⁻¹.

3. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± erreur standard. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre les athlètes témoins et consommateurs est réalisée par le test « t » de Student pour les différents paramètres. * p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001.



Résultats et Interprétation

1. Caractéristiques de la population étudiée (Tableau):

Notre population est composée de 08 femmes témoins, et de 12 femmes ayant une suspicion de macrosomie (Tableau 1). Les caractéristiques de la population étudiée montrent que les femmes étudiées appartiennent à la même tranche d'âge et que l'index de masse corporelle (IMC) des femmes ayant une suspicion de macrosomie est proche de celui des femmes témoins. Toutes les femmes étudiées, témoins ou ayant une suspicion de macrosomie, ne présentent ni surpoids ni obésité puisque leurs IMC sont inférieurs à 25 Kg/m².

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Femmes Témoins	Femmes ayant une suspicion de macrosomie
Nombre	08	12
Age (ans)	25 ±5	27 ±7
Taille(m)	1,63 ± 0,14	1,66 ± 0,15
Poids(kg)	59 ± 5	65 ± 7
IMC (Kg/m ²)	22±1	24±1
Consommation de café	3 ±1	1 ±1

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. IMC: Indice de masse corporelle, Poids (kg) / [Taille (m)]². La comparaison des moyennes entre les deux groupes de femmes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: Femmes ayant une suspicion de macrosomie comparées aux Femmes témoins : * $p < 0,01$ différence significative.

2. Marqueurs du statut oxydant / antioxydant chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie :

2.1. Teneurs plasmatiques en malondialdéhyde (MDA) chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie (Figure.07).

Les teneurs plasmatiques en malondialdéhydes sont augmentées significativement chez les femmes ayant une suspicion de macrosomie comparées aux femmes témoins.

2.2. Teneurs plasmatiques en protéines carbonylées chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie (Figure.08)

les femmes ayant une suspicion de macrosomie présentent une augmentation significative des teneurs en protéines carbonylées plasmatiques comparées aux femmes témoins.

2.3. Teneurs érythrocytaires en glutathion réduit (GSH) chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie (Figure.09).

Les teneurs érythrocytaires en GSH sont significativement diminuées chez les mamans ayant une suspicion de macrosomie comparées aux mamans témoins.

2.4. Activité érythrocytaire de la catalase chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie (Figure .10).

L'activité enzymatique de la catalase érythrocytaire est augmentée significativement chez les femmes ayant une suspicion de macrosomie comparées aux femmes témoins.

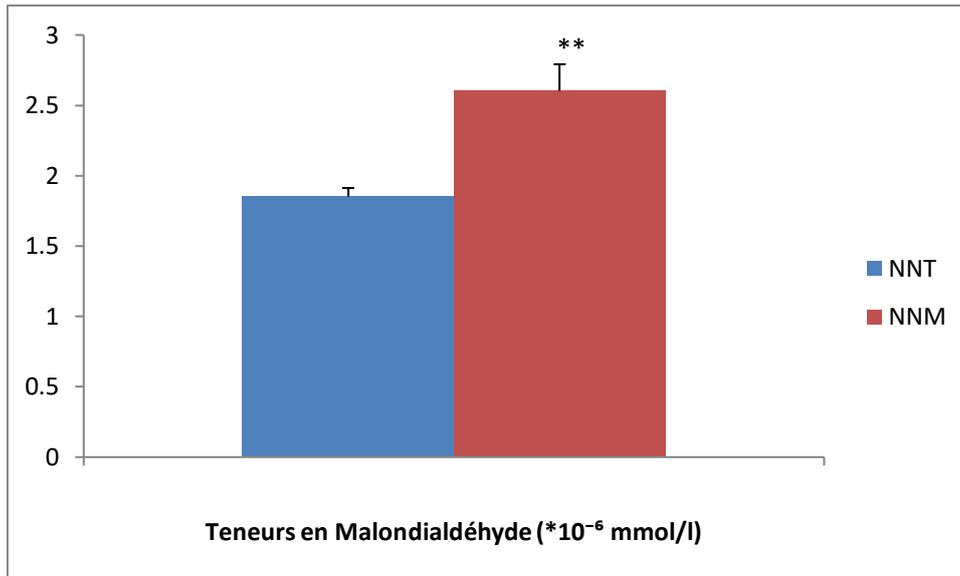


Figure07. Teneurs plasmatiques en malondialdéhyde (MDA) chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie.

FT : femmes témoins avec normo-poids de naissance ,FM : femmes avec suspicion de macrosomie.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de femmes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: Femmes ayant une suspicion de macrosomie comparées aux Femmes témoins : ** p < 0,01 différence significative.

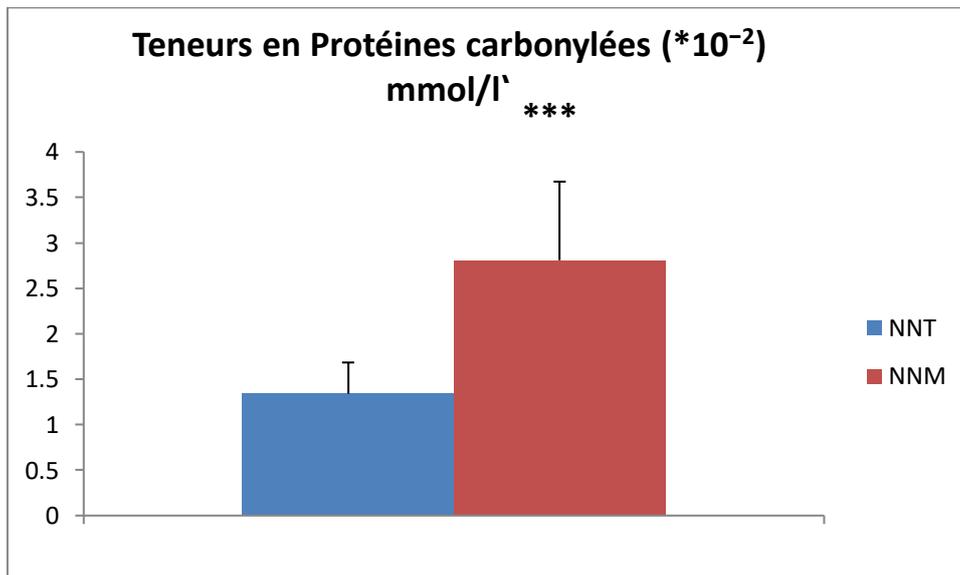


Figure08. Teneurs plasmatiques en protéines carbonylées (PCAR)chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie.

FT : femmes témoins avec normo-poids de naissance ,FM : femmes avec suspicion de macrosomie.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de femmes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: Femmes ayant une suspicion de macrosomie comparées aux Femmes témoins : ** p < 0,01 différence significative.

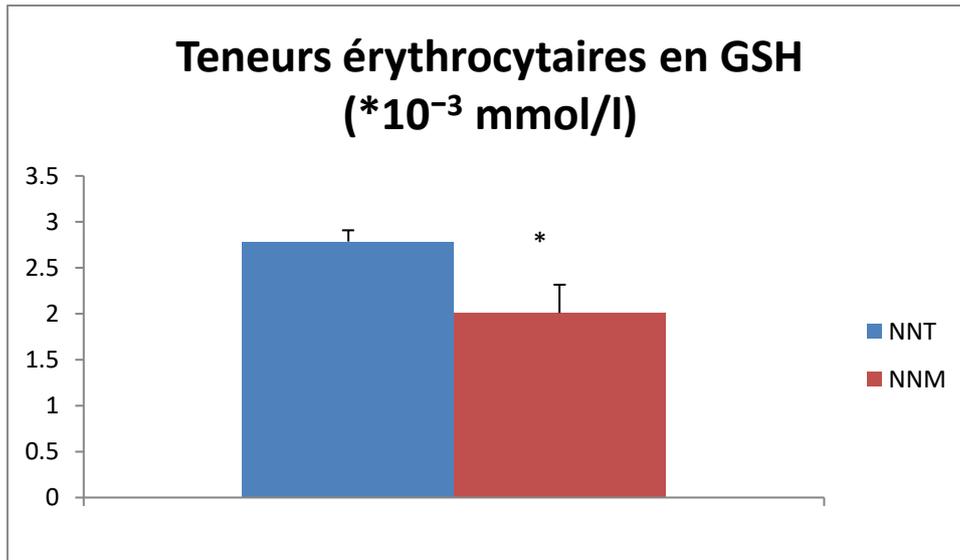


Figure09. Teneurs érythrocytaires en glutathion réduit chez les femmes témoins et femmes Ayant une suspicion de macrosomie.

FT : femmes témoins avec normo-poids de naissance ,FM : femmes avec suspicion de macrosomie.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de femmes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Femmes comparées Ayant une suspicion de macrosomie aux Femmes témoins : * $p < 0,01$ différence significative.

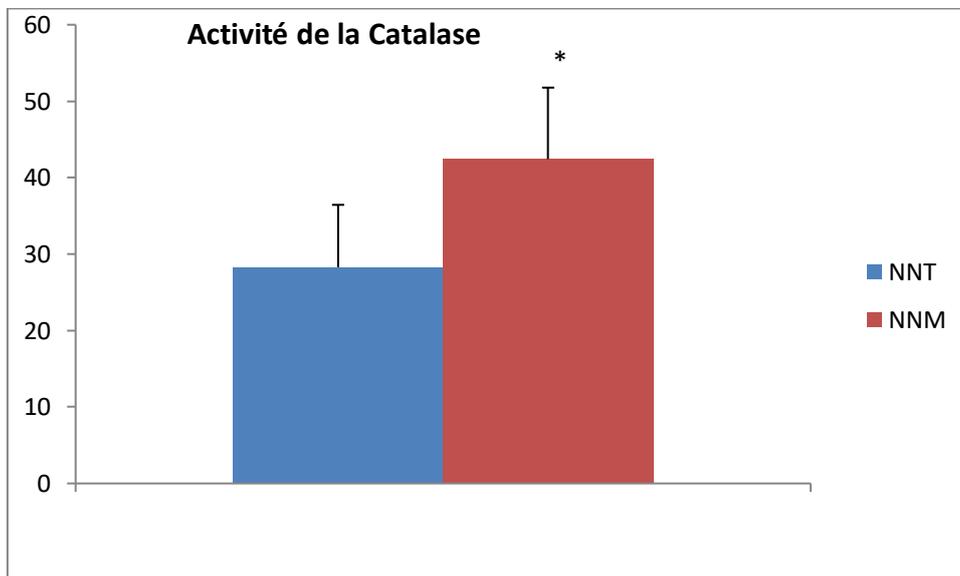


Figure10. Activité érythrocytaire de la catalase chez les femmes témoins et les femmes ayant une suspicion de macrosomie.

FT : femmes témoins avec normo-poids de naissance ,FM : femmes avec suspicion de macrosomie.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de femmes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: Femmes ayant une suspicion de macrosomie comparées aux Femmes témoins : ** $p < 0,01$ différence significative.



Discussion

La grossesse est un état physiologique transitoire qui s'accompagne de modifications métaboliques telles que l'augmentation du métabolisme basal qui conduit, à son tour, à un changement du métabolisme glucidique en particulier, et une hyperlipidémie (élévation du taux de VLDL, LDL, HDL) qui peut mener à un surpoids ou une obésité. Ces derniers rendent la femme enceinte deux fois plus susceptible au stress oxydant (**holguin et Fitzpatrick, 2010**) alors, on peut déduire que la grossesse elle-même est un état de stress oxydant à cause d'une augmentation du métabolisme de base et une activité mitochondriale accrue dans le placenta. Ceci a été prouvé par plusieurs études biologiques sur le taux de MDA qui s'accroît de manière importante chez la femme enceinte (**Arikan et al.,2001**) et la réduction des anti oxydants comme la vitamine C et la vitamine E (**Hassan et Onu, 2006**) ce qui fait de la consommation des légumes et fruits riches en anti oxydants une des meilleures façons pour lutter contre ce déficit.

Si on veut expliquer davantage le rôle du placenta dans l'existence ou le développement du stress oxydant étant une source de radicaux libres même dans la grossesse normale ; on doit aborder premièrement ses fonctions indispensables à la survie du fœtus : en premier lieu, il transporte les gaz et les nutriments. En second lieu, il est considéré comme site de sécrétion des hormones stéroïdiennes et peptidiques.

Le stress oxydatif s'est révélé capable de toucher toutes les catégories, mais, d'après plusieurs études biologiques, on a constaté que les femmes enceintes sont les plus exposées vu que leurs organismes subissent des modifications physiques, hormonaux, biologiques, et métaboliques, par conséquent elles enregistrent une augmentation dans la production de radicaux libres et une diminution des antioxydants.

On distingue tant de causes de macrosomie fœtale dont le diabète gestationnel est la plus importante, puisque la grossesse représente un risque de suralimentation fœtale entraînant à une obésité fœtale qui provoque des effets combinés d'un transfert excessif des nutriments maternels et l'hyperinsulinémie fœtale. La plupart des scientifiques dont fait partie **Beigi et al (2013)**, le définissent comme une intolérance au glucose de gravité variable avec apparition ou première reconnaissance pendant la grossesse (**Metzger et al 1998**). Par contre, Martin-Gronert et Ozanne ont cité dans leur étude sur les rats que la progéniture macrosomique était hyperglycémique et hyperinsulinémique à la naissance et avait une croissance accélérée par rapport à la progéniture des rats témoins indépendants du régime maternel (**Martin-Gronert**

et Ozanne,2006). D'autres raisons peuvent également s'impliquer comme les grossesses multiples dans le cas des jumeaux et aussi dans le cas des grossesses tardives (après 35 ans), ainsi que les antécédents d'accouchement d'un macrosome et l'obésité maternelle.

En vue de ces données de la littérature, nous nous sommes intéressées dans notre travail de Master à la recherche de l'influence du stress oxydatif au cours de la grossesse et son impact sur bébés macrosomiques en étudiant quelques marqueurs du statut oxydant (MDA, et protéines carbonylées) et du statut antioxydant (Catalase, GSH) chez les femmes enceintes. Un interrogatoire est mené auprès de ces futures mamans afin de connaître tous ce qui concerne leur hygiène de vie, leur niveau socioéconomiques et leur niveau d'étude.

Notre corpus est composé de femmes enceintes rencontrées au Centre hospitalier Universitaire de Tlemcen (CHU), ayant des conditions socio-économiques semblables dans l'ensemble. Le premier groupe de notre corpus comprend des femmes témoins qui sont en bonne santé et qui ne représentent aucune pathologie. Quant au deuxième, il contient des mères enceintes d'un bébé macrosomes. Tandis que les prélèvements étaient pris du cordon ombilical.

Concernant le statut oxydant, les résultats ont révélé une augmentation significative des taux de malondialdéhyde (MDA) chez les femmes enceinte d'un bébé macrosome comparées aux témoins, cette augmentation des niveaux de MDA suggère une peroxydation lipidique entraînant des lésions tissulaires (Amresh *et al*, 2007). Nos résultats sont en accord avec ceux de Yessoufou *et al* (2008) qui ont travaillé sur des rates gestantes diabétiques comparés aux rates gestantes normales et qui ont montré que le taux de peroxydation lipidique était élevé comparés aux témoins.

La peroxydation implique la réaction directe de l'oxygène et des lipides afin de former des radicaux intermédiaires et produire par la suite des peroxydes semi-stables, qui endommagent les enzymes, les acides nucléiques, les membranes et les protéines. La teneur en malondialdéhyde (MDA) maternel, fœtale et placentaire est, par conséquent, élevée.

Par ailleurs, une autre étude a révélé au même temps que les altérations oxydatives des molécules biologiques ont touché la femme enceinte et son fœtus et l'augmentation des radicaux libres en particulier l'anion superoxyde maternel et fœtale et la diminution du monoxyde d'azote maternel ont été également enregistrées. En outre La peroxydation lipidique (la réaction de détérioration par oxydation des lipides poly-insaturés)

(Sivalokanathan et al., 2006) se présente comme étant associé aux divers troubles chroniques **(Beevi et al., 2010)**.

Ces altérations sont dues au fait que le placenta est une source d'agents pro-oxydants d'une part, et l'obésité représente une source de radicaux libres indépendante de la grossesse d'autre part. l'étude d'**Atamer et al (2005)** confirme ce résultat : ils ont trouvé un niveau élevé en MDA placentaire dans les placentas de mères pré-éclampsiques comparé à celui des mères enceintes en bonne santé **(Atamer et al 2005)** .

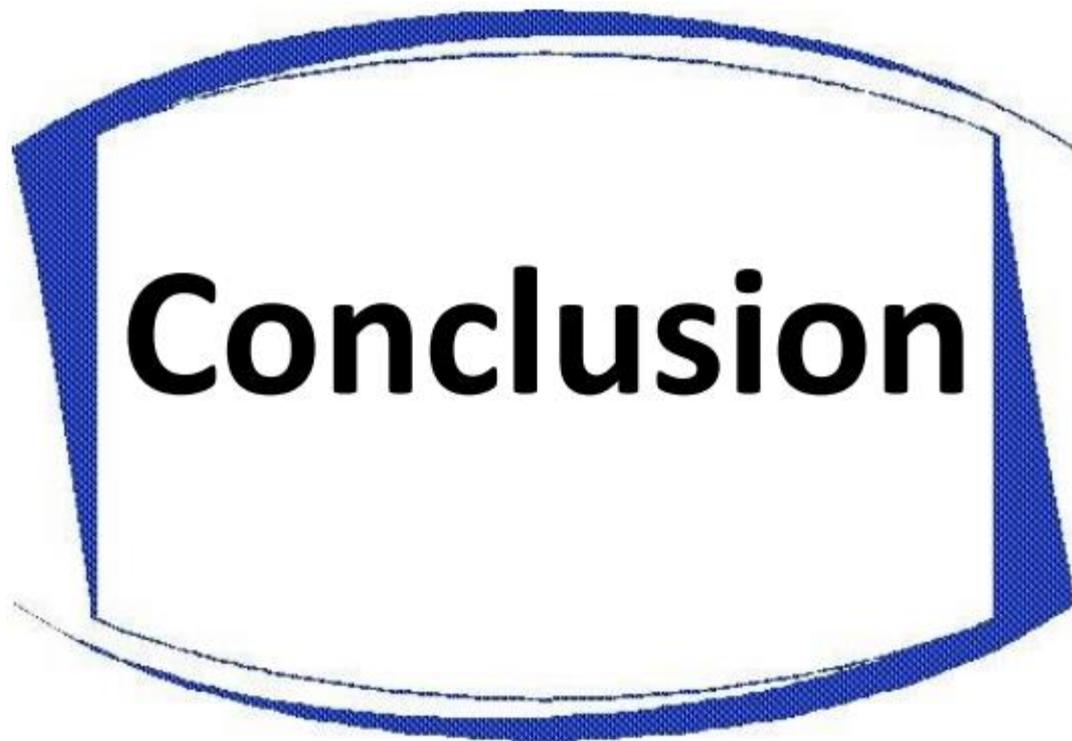
L'oxydation des protéines affectent leurs activités et les rend susceptibles à se morceler ou former des agrégats conduisant à la protéolyse, ce qui donne, par conséquent, la formation de protéines et fragments de peptides carbonylées (PC) qui sont marqueurs du stress oxydant **(Fisher-wellman et al., 2009)**. On a noté une augmentation significative des teneurs érythrocytaires en protéines carbonylées chez les femmes ayant une suspicion de macrosomie par rapport aux témoins ce qui ont accord avec les résultats de **Saker et al (2008)**.

La physiologie de notre organisme est équipée d'un système antioxydant complexe de nature enzymatique ou non enzymatique protégeant les biomolécules des dommages que causent les radicaux libres. Concernant les marqueurs de la défense antioxydante, nous avons mesuré l'activité antioxydante de la Catalase (une enzyme largement présente dans tous les tissus animaux, contenue dans les peroxyosomes et le cytosol et sa plus forte activité se localise dans les globules rouges et le foie). La CAT décompose le peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène et protège les tissus des radicaux hydroxyles hautement réactifs **(Rupeshkumar et al., 2012)**. Nos résultats montrent que l'activité de la catalase est augmenté chez les femmes avec un enfant macrocosmique comparés aux femmes témoins ce qui corrobore avec les travaux de **Grissa et al, 2007** qui ont montré que chez les femmes diabétiques avec un nouveau-né macrocosmique, l'activité de la CAT et de la SOD sont significativement augmentées par rapport aux femmes non diabétiques, ce qui montre une défense antioxydante au niveau sérique face à un stress oxydant important **(Saker, 2006 ; Grissa et al, 2007)**.

Le glutathion réduit (GSH) est un antioxydant protéique dans le milieu intracellulaire où il joue un rôle crucial dans la protection tissulaire et dans les protéines transporteuses d'ions redox actif tel que l'hémoglobine, l'albumine, la transférine.. le GSH contribue dans la détoxification hépatique en se liant aux métaux lourds.

Les résultats de notre étude reflètent une diminution significative des teneurs en GSH chez les femmes enceintes d'un enfant macrosome par rapport aux témoins, ces résultats sont en accord avec ceux de **(Yessoufou *et al*, 2008)**.

Selon les paramètres et les résultats obtenus, on constate que les mères qui ont des nouveau-nés macrosomiques enregistrent une certaine augmentation dans le taux des paramètres du statut oxydant et une diminution des antioxydants en parallèle. On en déduit que le stress oxydatif peut être à l'origine d'une suspicion de macrosomie.



Conclusion

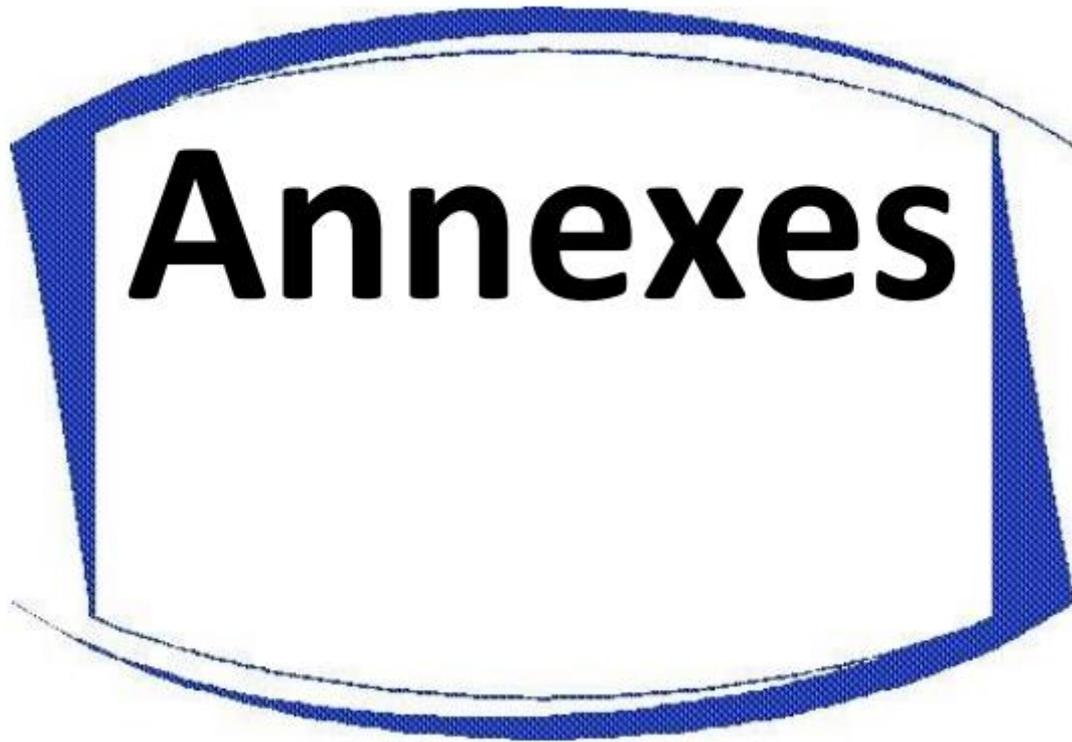
La macrosomie dépend de facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que des événements intervenant au niveau fœtal, placentaire ou maternel pendant la vie prénatale. ces facteurs de risque sont fortement associés à des complications périnatales graves. Le développement du fœtus dans un environnement pléthorique a des conséquences à long terme. L'extrême diversité structurale et fonctionnelle du placenta constitue un environnement unique, où on trouve une augmentation des marqueurs pro-inflammatoires et oxydatifs.

Ce stress oxydatif s'est révélé être plus important chez les femmes ayant une suspicion de macrosomie que chez les femmes enceintes normales.

Dans notre étude, nous avons évalué quelques paramètres du statut oxydant / antioxydant (MDA, la catalase, les protéines carbonylées et la GSH) chez une population de femmes enceintes à l'hôpital de Tlemcen.

Nos résultats indiquent que dans le cas de macrosomie le statut redox est instable, on constate une augmentation des teneurs erythrocytaires en MDA et en protéines carbonylées, ainsi que l'activité antioxydante de la catalase, nos résultats montrent aussi une réduction significative des teneurs en GSH.

En conclusion, on constate que les bébés macrosomiques enregistrent une rupture de l'équilibre de la balance oxydante/ antioxydante. On peut considérer le stress oxydatif comme une des origines d'une suspicion de macrosomie. Cependant, en perspective, il est nécessaire de poursuivre cette étude en augmentant le nombre de la population d'étude, et en analysant d'autres marqueurs du stress oxydatifs afin de bien visualiser les effets du stress oxydatif sur la macrosomie.



Annexes

Questionnaire

date de contact:.....code:.....

Nom:.....Prénom:.....

L'age:.....

Poids:.....Taille:.....

Poids du nouveau-né:.....

Nombre d'enfants:.....

Consommation de café:

- 0-3 tasse/jour
- 3-5 tasse/j
- Plus de 5 tasse/jour

CONSENTEMENT

Je soussignée, Madame.....

a

Après avoir pris connaissance des objectifs et des méthodologies relatifs au sujet de Master intitulé :*EVALUATION DES MARQUEURS DU STRESS OXYDATIF CHEZ LES NOUVEAU-NEES MACROSOMIQUES* , réalisé par Melle BOUTERFAS zoulikha, Etudiante à l'université de Tlemcen, en collaboration avec le centre de santé de la faculté SNVTU et le laboratoire de Recherche «Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition», sous la direction du Pr. MERZOUK Hafida (Université de Tlemcen, Algérie).

J'accepte de participer à ce projet, en répondant aux différents questionnaires et en fournissant un prélèvement sanguin.

Signature

Tableau 2. Statut antioxydant les femmes témoins et femmes ayant une suspicion de macrosomie.

Paramètres	Femmes témoins	Femmes avec NNM	P
Catalase (U/min/mL)	28.28± 8.15	42.42±9.34	0.01*
GSH (mmol/L)	2.78 ±0,18	2.009± 0,25	0.05*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de femmes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Femmes comparées Ayant une suspicion de macrosomie aux Femmes témoins : * p < 0,01 différence significative

Tableau 3. Statut oxydant chez les femmes témoins et femmes ayant une suspicion de macrosomie.

Paramètres	Femmes témoins NN	Femmes avec NNM	P
MDA (U/min/mL)	1.85±0.05	2.6±0.189	0.001 ***
PCAR(µmmol/l)	1.34± 0.18	2.80±0.98	0.02 ***

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de femmes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Femmes comparées Ayant une suspicion de macrosomie aux Femmes témoins : * p < 0,01 différence significative



**Références
Bibliographiques**

Références

1. **Atamer A**, Kocyigit Y, Ecdar SA, Selek S... titre de ..., **2008** - europepmc.org
2. AleksandraW, MassimoB, Dominika M, Paolo P Jerzy D, Mariusz R.W (2014) .Methods to Monitor ROS Production by Fluorescence Microscopy and Fluorometry. Chapter Thirteen
3. Favier A (2006). Oxidative stress in human diseases. Annales pharmaceutiques francaises,europepmc.org.
4. El-Sohemy A, Baylin A, Kabagambe E, Ascherio A, Spiegelman D, Campos H (2002). Individual carotenoid concentrations in adipose tissue and plasma as biomarkers of dietary intake .journal
5. Arikan S, Konukoglu D, Arikan C, Akcay T, Davas I (2001). Lipid peroxidation and antioxidant status in maternal and cord blood. Gynecol Obstet Invest. Numéro de la revue
6. Mohammadbeigi A, Farhadifar F, Soufi Zadeh N, Moham-madsalehi N, Rezaiee M, Aghaei M (2013). Macrosomie fœtale: risque facteurs, résultats maternels et périnatales », Annals of Medical & Recherche en sciences de la santé , vol. 3, non. 4, p. 546-550
7. Atamer Y, Koçyigit Y, Yokus B, Atamer A, Erden AC (2005). Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia.

8. Bromwich P. Big babies (editorial). BrMed. J (1986). 293, 1387-8.

9. Bish A (1995). Les gros enfants à la naissance étudiés du point de vue obstétrical Thèse Méd.: Lyon. n° 134.

10. Baudin B (2006) mt cardio. Oxidative stress and cardiovascular pathology.

11. Beevi SS, Narasu ML, Gowda BB (2010). Polyphenolics Profile, Antioxidant and Radical Scavenging Activity of Leaves and Stem of Raphanus sativus L. Plant Foods For Human Nutrition

12. CNGOF. *Diabète gestationnel. Recommandations pour la pratique clinique.* 2010. [en ligne] Disponible à partir de : URL: <http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf>
13. Cabrol B, Pons J-C., Goffinet F (2003). Macrosomie fœtale. In : Traité d'obstétrique. Paris : Flammarion. pp. 347-352. ISBN : 2257124294

14. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique : Diabète et grossesse (1996) [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_01.HTM>

15. Catherine G , Irene C , GUY G, KAI'S H (2007).Oxidative stress-inducible antioxidant adaptive response during prostaglandin. induced luteal cell death in vivo .

16. 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, 279, E1406-12.

17. Cillard. J (2011), pharmacie, rennes.

18. Delattre J, Beaudoux J.L, Bonnefont-Rousselot D (2005). Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris p: 1 405.
19. Daum-badouard C (2006). Les lésions des acides nucléiques : détection par CLHP-SM/SM dans les milieux biologiques humains et intérêt comme biomarqueurs du stress oxydant et de l'inflammation.Thèse. Université joseph fourier-grenoble.
20. Esra B,Umit M, Cansin S, Serpil E, Omer K (2012).Oxidative Stress and Antioxidant Defense .
21. Carr.Karen ER, Ortiz J. MULTIPLE-STIMULUS PREFERENCE ASSESSMENTS: A COMPARISON OF FREE-OPERANT AND RESTRICTED-OPERANT FORMATS.
22. (f1),<http://www.letribunaldunet.fr> .
23. Faleh R, Denguezli W, Haddad A, Yassine A, Tlili B, Sakouhi M (2007). Diagnostic Clinique et échographique des macrosomies fœtales supérieures à 4500g Imagerie de la femme.17: 255-258.
24. Favier A (2003). Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. l'actualité chimique - novembre-décembre, 108-115.
25. Fabrice B, Laurencia T ,Songr O, Charles P , Aboubacar D , Imael HN. (2015).Qualité des grains et aptitude à la transformation : cas des variétés de Sorghum bicolor, Pennisetum laucum et Zea mays en usage en Afrique de l'Ouest.
26. Grandjean D (2005). Comprendre le stress oxydatif cellulaire chez le chien. Le nouv. Prat. Vét.22: 11-15

27. Goldich J.M (1986). The Large foetus: management and out come – *Obstet. Gynecol*, 154, 546, 550
28. Gutteridge J.M, Halliwell B (2000). Free radicals and antioxidants in the year. A historical look to the future. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 899, 136–147
29. Gabory A., Chavatte-Palmer P., Vambergue A., Tarrade A (2016). Impact de l'obésité et du diabète maternels sur la fonction placentaire. *Med Sci. Paris.* 32 : 66-73..
30. Galtier F (2010). Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab*; 36 (6 Pt 2): 628– 51.
31. Gyneweb (2018) Site consacré à la santé de la femme.
32. Goffinet F (2000). Les difficultés de la reconnaissance anténatale de la macrosomie foetale. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol 29, suppl. n°1, pp. 71.
33. Grissa O, Atègbo JM, Yessoufou A, Tabka Z, Miled A, Jerbi M, Dramane KL, Moutairou K, Prost J, Hichami A, Khan NA (2007). Antioxidant Status and Circulating Lipids Are Altered in Human Gestational Diabetes and Macrosomia.(03) :007.
34. Holland E (1951). The Princess Charlotte of wales : a triple obstetric tragedy *J. Obstet. Gynecol. Br. Empire*, 58 (6), 905-19.
35. Hassan GI, Onu AB (2006). Total serum vitamin C concentration in pregnan.t
36. Women: implications for a healthy pregnancy. *Rev Bras Saúde Matern Infant Recife.*
37. Holguin F, Fitzpatrick A (2010). Obesity, asthma, and oxidative stress. *J Appl Physiol.*
38. Hans S (1936). Single author short letter to *Nature*. 138(3479):32

39. Halliwell B (2012). Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev*, 70(5), 257-265.
40. **Pincemail J**, Meurisse M, Limet R, Defraigne JO (1999) .fabriceleu.com.
41. **Turrens JF(2003)**. The Journal of physiology, Wiley Online Library.
42. James R ,Dean P. J (2010). Reactive species and mitochondrial dysfunction: Mechanistic significance of 4-hydroxynonenal
43. Kanguru L , Bezawada N , Hussein J , Bell J (2014) . The burden of diabetes mellitus during pregnancy in low- and middle-income countries: a systematic review . *Glob Health Action* ; 7 : 23987.
44. Langer O (2000). A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1134-8.
45. Lepercq J, Timsit J, Hauguel de Mouzon S (2000). Etiopathogénie de la macrosomie fœtale. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* ; vol. 29, pp. 6-12.
46. Lepercq J, Timsit ., Hauguel de Mouzon S (2000). Etiopathogénie de la macrosomie fœtale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, vol. 29, pp. 6-12.
47. Laguerre M, López-giraldo L.J, Lecomte J, Pina M, Villeneuve P (2007). Outils d'évaluation in vitro de la capacité antioxydante/OCL ; 14(5) :278.
<http://dx.doi.org/10.1051/ocl.2007.0140>
48. Lepercq J, Timsit J, Hauguel de Mouzon S (2000). Etiopathogénie de la macrosomie fœtale. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*,vol. 29, pp. 6-12
49. Lepercq J, Timsit J, Hauguel-de Mouzon S (2000). Etiopathogeny of fetal macrosomia . *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*,. 29(1 Suppl): p. 6-12.

50. Li J, Wuliji O, Li W, Jiang Z.G, Ghanbari H.A. Oxidative Stress and Neurodegenerative . Disorders/Int.J.Mol.Sci (2013). 14(12):24438-24475; Doi:10.3390/ijms141224438.
51. Larramandy C (1996). L'accouchement de l'enfant macrosome. Dossiers de l'obstétrique, n°245, pp. 2-7.
52. Luczaj W, Gegotek A & Skrzydlewska E (2017) Antioxidants and HNE in redox homeostasis. Free Radic Biol Med 111:87-101.
53. Lepercq J (2010). Gestational diabetes. Introduction. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) ; 39 (8 Suppl. 2) : 141 .
54. Lien A P-H, Hua H, Chuong P-H (2008). 4(2): 89–96.Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health .
- 55.Saker M, Soulimane Mokhtari N,Merzouk H, Belarbi B, Narce M (2008). Oxidant and Antioxidant Status in Mothers and Their Newborns According to Birthweight. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 141(2):95-9.
56. Martin-Gronert MS, Ozanne SE (2006).«Nutrition maternelle pendant la grossesse et la santé de la progéniture », Biochemical Transactions de la société , vol. 34, non. 5, p. 779–782.
57. Miller H.C, Hassanein K (1971). Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. Pediatrics, 48(4): p. 511-22.
58. Merger R., Lévy J., Melchior J (2003). Le gros fœtus. In : Précis d'obstétrique. 6 E édition. Paris : Masson, pp. 334-336. ISBN : 2294008979
59. Modanlou , Komatsoug DHD. Large for gestational age neonates: arthrometric reasons for shoulder dystocia.

60. Merger R, Lévy J, Melchior J (2003). Le gros fœtus. In : Précis d'obstétrique. 6E édition. Paris : Masson. pp. 334-336. ISBN : 2294008979
61. Metzger BE, Coustan DR (1998). Résumé et recommandations de la quatrième conférence-atelier internationale sur le diabète gestationnel. Le comité d'organisation. Traitements diabétiques.
62. Martinez-Cayuela M (1995) .Biochimie, Elsevier., Oxygen free radicals and human disease.
63. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I (1999): Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem 32: 595–603.
64. National Institute for Clinical Excellence (2003). Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. London: NICE.
65. Gueye PM (2007). Phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge
66. Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, Defraigne J.O (2002). : Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante : Nutrition clinique et métabolisme , 16 : 233-239
67. Pham-Huy A.L, He H, Pham-Huy C (2008). : Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health: Int J Biomed Sci; 4: 89,96.
68. Pincemail J, Meurisse M, Limet R, Defraigne J.O. (1999). L'évaluation du stress oxydatif d'un individu: une réalité pour le médecin. Vaisseaux, Cœur, Poumons, 4(5), 7.
69. P Collard, J Looney (2014). -European Journal of **Education**, Wiley Online Library

70. Peter Møller, Pernille Høgh, Daniel Sen Dorina, Gabriela Karottki Kim Jantzen Martin Roursgaard Henrik Klingberg, Ditte Marie Jensen, Daniel Vest Christophersen, Jette Gjerke Hemmingsen, Yi Cao, Steffen Loft., 2014., Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles
71. Robert J Nijveldt, Els van Nood, Danny EC van Hoorn, Petra G Boelens, Klaske van Norren, and Paul AM van Leeuwen .; 2001, Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications.
72. Rupeshkumar M, Kavitha K, Basu SK (2012). Antioxidant and Hepatoprotective Effect of flavanone from *Cardiospermum halicacabum* N. against Acetaminophen induced Hepatotoxicity in Rats.
73. Stevenson D.K, Bartoletti AL, Ostrander C.R, Johnson N J.D (1979). Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infants as an index of bilirubin production. Infant of diabetic mother. *J. Pédiatr.* 94, 956- 958
74. Sivalokanathan S, Ilayaraja M, Balasubramanian MP (2006). Antioxidant activity of
75. Terminalia A. bark extract on N nitrosodiethylamine induced hepatocellular carcinoma in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry.*
76. Santo A, Zhu H, Li Y. R (2016). Reactive Oxygen Species/Cell Med Press . 2(4):245–263, <http://dx.doi.org/10.20455/ros.847>.
77. Sacks D.A (1993). Fetal macrosomia and gestational diabetes : what's the problem ?
78. *Obstet. Gynecol.* 81 (5 Pt 1), 775-81.
79. Site internet de l'HAS: <http://www.has-sante.fr>

80. Site internet du CGNOF – RPC : <http://www.cngof.asso.fr>
81. Schaal J-P, Riethmuller D, Maillet R (2007) Disproportion foeto-pelvienne. In : Mécanique et techniques obstétricales . Paris : Sauramps médical .p. 246-249. ISBN 2840234718.
82. Salih S , Haluk A, Savas A, Serdar G , Feridun B , Efkan Uz , Mehmet Y Salih Selek (2006) .
83. Stevenson D, Wibisono R, Jensen D, Stanley R, Cooney J (2006). Direct acylation of flavonoid glycosides with phenolic acids catalysed by *Candida antarctica* lipase B (Novozym 435†). *Enzym Micro Tech* 39:12361241.
84. Tchobroutsky C, Benbassa A, OKS S (1996). Guide de surveillance de la grossesse de l'ANDEM : Macrosomie fœtale.
85. Okuda T (2005). *Phytochemistry, Elsevier Systematics and health effects of chemically distinct tannins in medicinal plants.*
86. Treisser A (1995). *Macrosomie fœtale, mises à jour en gynécologie-obstétrique de .* Disponible sur : <http://www.med.univrennes1.fr/cngof/publications/maj_final_40.html>
87. Tsur A, Sergienko R, Wiznitzer A (2012) Critical analysis of risk factors for shoulder dystocia. *Arch Gynecol Obstet.*285(5):1225–9.
88. Warlin J.F (1975). Dystocie par disproportion foeto- pelvienne. *Encycl. Méd. Chirurg., Paris* 9, Obstétrique, 5065 A 10
89. Xavier M. Véronique N, Michel R , Fontaine E (2001). *Mitochondrial Respiratory Chain Adjustment to Cellular Energy Demand**
90. Yessoufou A, Soulimann N, Merzouk S A, Moutairou K, Ahissou H, Prost J, Simonin AM, Merzouk H, Hichami ZA, Khan NA (2006). N-3 Fatty Acids Modulate Antioxidant Status in Diabetic Rats and Their Macrosomic Offspring. *Int J Obes (Lond).* 30(5):739-50.

91. Zeisel S : Antioxidants supress Apoptosis : JN: 2004; 134: 31795-31805

Webographie :

www.drolesdemums.com

www.campus.cerimes.fr

www.slideplayer.fr

www.biotech-ecolo.net

