

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE ABOU BEKR BEL KAID -TLEMSEN-**

**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE, VIE, TERRE ET UNIVERS,**

**DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE**

**Laboratoire Physiologie Physiopathologie et**

**de la Nutrition PPABIONUT**

## **Mémoire**

En vue de l'obtention du diplôme de Master

**Option : Physiopathologie Cellulaire**

*Présenté par*

**Abdettouab SAIDI**

**STATUT OXYDANT/ANTIOXYDANT CHEZ LES FEMMES  
OBÈSES DNID AU COURS DE LA MÉNOPAUSE**

Date de soutenance : 06/07/2011

*Devant le jury composé de :*

- **Présidente :** M<sup>me</sup> MERZOUK H. **Professeur**
- **Promotrice :** M<sup>me</sup> BABA AHMED F.Z. **Maître de conférences A**
- **Examinatrice:** M<sup>me</sup> LOUKIDI B. **Maître de conférences B**

*Année universitaire 2010/2011*



# Remerciements

*Au terme de cette étude, je suis heureux de pouvoir remercier en premier lieu Dieu le tout puissant de m'avoir aidé et donné le courage et la santé pour achever ce modeste travail.*

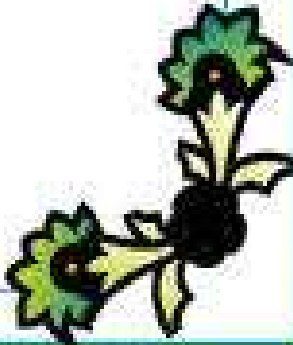

*Je ne cesse jamais à remercier très chaleureusement mon encadreur M<sup>me</sup> BABA AHMED Fatima Zohra, maitre assistante et chargée de cours à la faculté des Sciences de la nature, vie terre et univers, université de Tlemcen, de m'avoir aidé, orienté, conseiller et soutenue pendant toute la durée de ce travail.*

*Je tiens également à remercier M<sup>me</sup> MERZOUK H., professeur à la faculté des Sciences de la nature, vie terre et univers, université de Tlemcen, pour accepter de présider ce jury et qui a guidée judicieusement ce travail. Je garde en mémoire ces conseils bien vaillants et son infatigable dévouement, qu'elle veuille bien accepter les témoignages de nous grand admiration pour ces remarquables qualités humaines et ces connaissances scientifiques.*

*Mes remerciements les plus sincères s'adressent à M<sup>me</sup> LOUKIDI B., professeur à la faculté des Sciences de la nature, vie terre et univers, université de Tlemcen, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Mes remerciements les plus chaleureux vont aussi à toute l'équipe de laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition « PPABJONUS » (M<sup>lle</sup> KARAWZANE Nesrine, M<sup>lle</sup> DJELFI Farah et les autres), pour leurs aides et orientations durant ce travail.*

*Finalement, je remercie tous les enseignants, qui m'ont suivi le long de mes études, et tous ceux et celles qui m'ont accompagné et soutenu tout au long de cette aventure ou qui ont croisé ma route et grâce à qui j'ai pu avancer.*





## *Dédicace*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,  
Le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que Je dédie ce modeste travail à:*

- *Ma très chère mère qui ma toujours chérit et comblé de son affection et mon très cher père qui ma encouragé et soutenu tout au long de mes études, que Dieu les gardes et les protèges.*
- *Mon très cher frère : Abdelkhalek pour tout son amour et son attention.*
- *Ma chère sœur : Zineb que Dieu la protège.*
- *Ma chère grand-mère pour tout son amour et sa prière pour moi, que Dieu la préserve santé et longue vie*
- *Tous mes oncles, tantes, cousins, cousines, je prie Dieu le tout puissant pour qu'il vous donne bonheur et prospérité.*
- *Toute ma famille.*
- *Mes chers amis : Farid, Zakaria, Mohamed, Amine, Abdelfateh, Brahime, Samir, Ahmed, Sadek, Sidahmed et tous mes amis.*
- *Toutes les promotions de biologie 2010 /2011.*
- *A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

# Liste des abréviations

**ADN** : acide désoxyribonucléique.

**CAT** : Catalase.

**CRP** : la protéine C-réactive.

**Cu** : Cuivre.

**DID** : Diabète insulino-dépendant.

**DNID** : diabète non insulino-dépendant.

**ERO** : Espèces réactives de l'oxygène.

**GPx** : Glutathion peroxydase.

**GRase** : Glutathion reductase.

**GSH** : Glutathion réduit.

**GSSG** : Glutathion oxydé.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: peroxyde d'hydrogène.

**HNE**: hydroxynonanal.

**HO<sup>•</sup>** : Radical hydroxyle.

**IL6** : Interleukine 6.

**IMC** : Indice de masse corporelle.

**MDA**: malondialdéhyde.

**NADPH** : Nicotinamide dinucléotide phosphate.

**NADPH,H<sup>+</sup>** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit.

**<sup>•</sup>NO**: Oxyde nitrique.

**$^1\text{O}_2$**  : Oxygène singulet.

**ODNID**: obèses diabétiques ménopausées.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**SODs** : superoxydes dismutases.

**TBA** : acide thiobarbiturique.

**TG** : Triglycérides.

**THM** : Traitement hormonal de la ménopause.

**TNF-  $\alpha$** : Tumor necrosis factor alpha.

**TNF $\alpha$** : tumor necrosis factor.

**TRH**: Thyrotropin-releasing hormone.

**Zn** : Zinc.

# Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> <i>Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie.....</i>	20
<b>Figure 2:</b> <i>Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants.....</i>	20
<b>Figure 3 :</b> <i>Représentation schématique de la Cu/Zn SOD.....</i>	24
<b>Figure 4:</b> <i>Réaction des enzymes avec les ERO.....</i>	24
<b>Figure 5:</b> <i>Représentation tridimensionnel de la GPx.....</i>	25
<b>Figure 6:</b> <i>Structures du glutathion réduit (GSH) et du glutathion oxydé (GSSG).....</i>	25
<b>Figure 7:</b> <i>Cycles réactionnels de régénération des antioxydants.....</i>	27
<b>Figure 8:</b> <i>Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés.....</i>	32
<b>Figure 9:</b> <i>Destruction membranaire par attaque des ERO.....</i>	32
<b>Figure 10 :</b> <i>Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire.....</i>	34
<b>Figure 11 :</b> <i>Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules.....</i>	34
<b>Figure 12 :</b> <i>Teneurs plasmatiques en glucose chez les obèses DNID ménopausée et les témoins.....</i>	43
<b>Figure 13 :</b> <i>Teneurs plasmatiques en vitamine C (<math>\mu\text{g/ml}</math>) chez les obèses DNID ménopausée et les témoins.....</i>	43
<b>Figure 14:</b> <i>Activité de l'enzyme antioxydante catalase (U/min/ml) chez les obèses DNID ménopausée et les témoins.....</i>	44
<b>Figure 15:</b> <i>Teneurs en malondialdehyde (MDA) chez les obèses DNID ménopausée et les témoins.....</i>	45

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> <i>Classification des adultes en fonction de l'IMC</i> .....	12
<b>Tableau 2 :</b> <i>Caractéristiques de la population étudiée</i> .....	42

## Liste des tableaux en annexe

<b>Tableau A1 :</b> <i>Valeurs moyennes des teneurs sériques en glucose chez les femmes témoins et les femmes obèses DNID ménopausées</i> .....	65
<b>Tableau A2 :</b> <i>Teneurs plasmatiques en vitamine C (<math>\mu\text{g/ml}</math>) chez les obèses DNID ménopausées et les témoins</i> .....	65
<b>Tableau A3 :</b> <i>Activité de l'enzyme antioxydante catalase (<math>\text{U/min/ml}</math>) chez les obèses DNID et les témoins</i> .....	66
<b>Tableau A4 :</b> <i>Marqueurs du statut oxydant (MDA) chez les obèses DNID ménopausées et les témoins</i> .....	66

# Sommaire

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Partie I: Synthèse Bibliographique</b>	
<b>Chapitre 1 : Généralité sur la ménopause .....</b>	<b>3</b>
<b>I. Définitions et généralités sur la ménopause .....</b>	<b>3</b>
I.1. Périménopause .....	3
I.2. Postménopause.....	3
<b>II. Le rôle des œstrogènes .....</b>	<b>4</b>
<b>III. Changements physiologiques et métaboliques observés à la ménopause.....</b>	<b>4</b>
III.1. Physiologiques.....	4
<i>III.1.A. Gain de poids, de masse grasse et de graisse abdominale .....</i>	<i>4</i>
<i>III.1.B. Sarcopénie.....</i>	<i>5</i>
<i>III.1.C. l'ostéoporose.....</i>	<i>5</i>
III.2. Changements relatifs au métabolisme du tissu adipeux .....	5
III.3. Métaboliques .....	5
<i>III.3.1. Ménopause et métabolisme glucidique.....</i>	<i>5</i>
<i>III.3.2. Ménopause et métabolisme lipidique .....</i>	<i>6</i>
<b>Chapitre 2 : L'obésité .....</b>	<b>7</b>
<b>I. Définition .....</b>	<b>7</b>
<b>IV. Facteurs jouant un rôle dans l'apparition du surpoids et de l'obésité.....</b>	<b>8</b>
IV.1. Facteurs génétiques .....	8
IV.2. Causes alimentaires.....	8
IV.3. Facteurs endocriniens.....	9
IV.4. Facteurs psychologiques ou sociaux .....	9
IV.5. Facteurs socioéconomiques.....	10
<b>V. Complications associées à l'obésité.....</b>	<b>10</b>
<b>VI. la prévention et la prise en charge du surpoids et de l'obésité.....</b>	<b>11</b>
<b>Chapitre 3 : le diabète.....</b>	<b>13</b>
<b>I. Définition .....</b>	<b>13</b>
<b>II. Types du diabète.....</b>	<b>13</b>
II.1. Le diabète insulino-dépendant (DID).....	13
II.2. Le diabète non insulino-dépendant (DNID).....	13



<b>III. Les causes provoquant l'apparition du diabète</b> .....	14
III.1. Les causes provoquant l'apparition du diabète de type 1.....	14
III.2. Les causes provoquant l'apparition du diabète de type 2.....	14
<b>IV. Complications du diabète</b> .....	15
IV.1. L'acidocétose.....	15
IV.2. La rétinopathie.....	15
IV.3. La néphropathie.....	15
IV.4. La neuropathie.....	16
IV.5. Les problèmes de pied.....	16
<b>Chapitre 4 : Généralité sur le stress oxydant cellulaire</b> .....	<b>17</b>
<b>I. Définition</b> .....	17
<b>II. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO)</b> .....	17
<b>III. Les systèmes de défenses antioxydantes</b> .....	18
III-1. Les systèmes antioxydants enzymatiques.....	19
<i>III-1.1. La catalase</i> .....	21
<i>III-1.2. Les superoxydes dismutases (SODs)</i> .....	21
<i>III-1.3. Les peroxydases séléno-dépendantes</i> .....	22
<i>III-1.4. Glutaredoxine</i> .....	26
III-2. Les systèmes antioxydants non enzymatiques.....	26
<i>III-2.1. Principe antioxydant</i> .....	26
<i>III-2.2. Composés exogènes</i> .....	26
III-2.2.1. Vitamines A, E, et C.....	26
<i>III-2.2.2. Métaux</i> .....	27
<i>III-2.3. Composés endogènes</i> .....	28
III-2.3.1. Glutathion.....	28
III-2.3.2. Ubiquinol et cytochrome c.....	29
III-2.3.3. Autres composés endogènes.....	29
<b>IV. Détermination des dommages biologiques d'un stress oxydant</b> .....	30
IV.1. Peroxydation lipidique.....	30
IV.2. Oxydation des lipoprotéines.....	31
IV.3. Oxydation des protéines.....	31
IV.4. Oxydation de l'ADN.....	33
<b>V. Implication du stress oxydant dans les pathologies</b> .....	35
<b>Chapitre 5 : Le stress oxydatif, l'obésité et le diabète chez les femmes ménopausées</b> .....	<b>36</b>
<b>Partie II: matériels et méthodes</b>	

<b>I. Population étudiée .....</b>	<b>38</b>
<b>II. Etudes biochimiques .....</b>	<b>38</b>
II.1 Prélèvements sanguins .....	38
II.2. Détermination du statut oxydant/antioxydant .....	38
II.2.1 <i>Dosage de la vitamine C plasmatique : (Méthode Jacota et dana, 1982) .....</i>	<i>38</i>
II.2.2 <i>Mesure des malondialdéhydes plasmatique et érythrocytaire : (méthode de NOUROOZ-ZADEH. et al, 1996).....</i>	<i>39</i>
II.2.3 <i>Détermination de l'activité de l'enzyme antioxydant catalase (méthode d'Abei, 1974) .....</i>	<i>39</i>
<b>III. Analyse statistique.....</b>	<b>40</b>
<b>Partie III: Résultats et Interprétation</b>	
<b>I. Caractéristiques de la population étudiée .....</b>	<b>41</b>
<b>II. Teneurs sériques en glucose chez les femmes témoins et obèses diabétiques de type 2 ménopausées.....</b>	<b>41</b>
<b>III. Teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les témoins et obèses diabétiques de type 2 ménopausées. ....</b>	<b>41</b>
<b>IV. Activité de l'enzyme antioxydante catalase chez les témoins et obèses diabétiques de type 2 ménopausées.....</b>	<b>41</b>
<b>V. Teneurs en malondialdéhyde (MDA) chez les témoins et obèses diabétiques de type 2 ménopausées.....</b>	<b>41</b>
<b>Partie IV: Discussion</b>	
<b>Conclusion.....</b>	<b>50</b>
<b>Références bibliographiques: .....</b>	<b>51</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>65</b>

# Introduction

## Introduction

La ménopause naturelle est définie par la cessation permanente des menstruations résultant de l'achèvement de la fonction ovarienne (**Rangé et al., 2010**). À sa survenue, la femme perd totalement la possibilité de procréation. Généralement associée à de complexes changements où s'entremêlent facteurs biologiques (physiologiques et biochimiques) et environnementaux (sociaux et culturels), la ménopause constitue une phase sensible de la vie de la femme tant sur le plan physiologique que psychique (**Bernis, 2001**).

Le champ des études sur la ménopause est très vaste et couvre divers domaines de recherche allant de la démographie à la médecine en passant par l'anthropologie biologique et sociale. Snowdon et al., (1989) ont prôné l'utilisation de la période ménopausique comme un bon indicateur biologique de santé en général et de la vitesse du vieillissement global (**Rangé et al., 2010**).

Pendant la phase de la ménopause, plusieurs hormones subissent des troubles remarquables et leurs niveaux fluctuent ou chutent considérablement. La baisse du niveau de certaines hormones comme la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la LH (hormone Lutéinisante) ou encore l'estrogène et la progestérone causent l'arrêt des règles ou les rend irrégulières. Ces troubles hormonaux affectent à leur tour l'Hypothalamus, et c'est exactement ce qui déclenche les redoutables symptômes de la ménopause (**Reddish, 2011**).

Un grand nombre de maladies de vieillissement, parmi elles, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, le diabète de type II, le cancer du sein, l'athérosclérose et le déclin du système immunitaire, sont favorisées par l'augmentation du stress oxydant, où les EOA pourront dès lors s'attaquer à toute une série de substrats biologiques importants provoquer la destruction de protéines, l'apparition de cassures au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'altération de la membrane cellulaire via l'induction de phénomènes de peroxydation lipidique (**Joël, et al., 2003 ; Zou et al., 2008**). En effet, à la ménopause, les œstrogènes n'exercent plus leur effet protecteur et un stress oxydant s'installent et s'exacerbent à mesure que le vieillissement progresse (**Reddish, 2011**).

La prise de poids, la surcharge pondérale ainsi que l'obésité sont des problèmes fréquents chez les femmes, à l'approche de la ménopause et après. Les modifications

hormonales et les facteurs psychosociaux y contribuent. Il s'y ajoute un net manque de mouvement et des habitudes alimentaires dépassées dans ce groupe d'âge (**Furukawa et al., 2004**).

L'obésité est considérée par l'OMS comme «l'épidémie du XXI<sup>e</sup> siècle». Une tendance à l'augmentation de l'IMC (indice de masse corporelle) a été constatée dans le monde entier. En 1994, on considérait encore que la proportion de la population en surpoids était de 35%, dont 12% souffrant d'obésité et 4% d'obésité morbide (pathologique). Actuellement, ces chiffres atteignent 40 à 45%, dont 10 à 12% de personnes obèses ou atteintes d'obésité morbide. D'après des données autrichiennes, on trouve la plus forte proportion d'obèses chez les femmes âgées de 55 à 64 ans (chez les hommes, de 45 à 65 ans). Un manque de mouvement, de mauvaises habitudes alimentaires et des facteurs psychosociaux sont mentionnés comme causes principales (**OMS, 2003**).

La ménopause est considérée comme une période critique pour l'apparition d'un surpoids ou d'une obésité. La diminution des hormones femelles semble avoir divers effets sur la prise alimentaire et sur le type d'activité physique. L'activité hormonale réduite augmente le risque de prendre du poids. Outre les hormones, le vieillissement joue également un rôle, car la masse musculaire diminue, et avec elle, le métabolisme basal et les besoins caloriques. Les changements sociaux jouent également un rôle non négligeable. La modification des conditions de vie à la ménopause peut induire des situations de stress, accompagnées de charges psychiques plus lourdes (**Berdah, 2009**).

Par ailleurs, on trouve chez les femmes ménopausées un taux de cholestérol plus élevé que chez les hommes de la même tranche d'âge. La prévalence du diabète de type 2 est plus élevée chez ces femmes. Diverses études ont prouvé que les œstrogènes jouent un grand rôle dans ce domaine. L'âge avançant, une accumulation de tissu adipeux apparaît dans la région abdominale (**Viégas, et al., 2011**).

L'objectif global de ce travail est d'analyser quelques paramètres du statut oxydant/antioxydant chez les femmes diabétiques obèses ménopausées.

# Synthèse Bibliographique

## Chapitre 1 : Généralité sur la ménopause

### I. Définitions et généralités sur la ménopause

La ménopause c'est l'arrêt définitif des menstruations, résultant de la perte de l'activité folliculaire ovarienne. Sa date n'est pas facile à déterminer car l'arrêt des règles est rarement brutal et la ménopause ne s'installe, habituellement, qu'après une période, plus ou moins longue, d'irrégularités menstruelles. En pratique, on estime que l'on peut poser le diagnostic de ménopause chez une femme âgée de plus de 45 ans, après une année d'aménorrhée spontanée (**Taurelle et Tamborini, 1997**).

#### I.1. Périménopause

La périménopause désigne les quelques mois ou années d'irrégularités menstruelles et/ou de troubles fonctionnels précédant la ménopause, pendant laquelle apparaissent certains signes endocrinologiques, biologiques et/ou cliniques. Elle se caractérise par une fluctuation hormonale (c'est-à-dire des niveaux élevés d'œstradiol, d'hormone folliculostimulante et une ovulation irrégulière) et des cycles menstruels irréguliers (cycles courts ou allongés) (**McKinlay et al., 1992, Greendale et al., 1999**).

#### I.2. Postménopause

La postménopause ou ménopause confirmée se définit comme la période suivant la prémenopause, donc survenant après au moins une année d'aménorrhée, et se poursuivant jusqu'à la fin de l'existence (**Greendale et al., 1999**). La ménopause survient habituellement chez les femmes entre 45 et 55 ans (**Taurelle et Tamborini, 1997; Greendale et al., 1999**).

L'arrêt de la sécrétion d'œstrogènes au cours de la ménopause provoque l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et d'ostéoporose, et perturbe aussi le thermostat intérieur, d'où l'apparition de chaleurs imprévisibles qui vont du supportable à l'intolérable pour certaines femmes. Perte de sommeil, irritabilité, instabilité de l'humeur, attitude dépressive et sécheresse vaginale sont également d'autres répercussions de la ménopause (**Taurelle et Tamborini, 1997**).

## II. Le rôle des œstrogènes

Les œstrogènes ou estrogène constituent un groupe de stéroïdes, dont la fonction, à l'état naturel, est d'être une hormone sexuelle femelle primaire. Ils sont produits en premier lieu par le développement des follicules des ovaires, le corps jaune et le placenta. Certains œstrogènes sont également produits en petites quantités par d'autres tissus tels le foie, la surrénale, les seins et le tissu adipeux. Ces sources secondaires d'estrogènes sont particulièrement importantes chez les femmes lors de la post-ménopause (**Fang, et al., 2001**).

La sécrétion d'œstrogènes par la femme est cyclique, et comprend un pic au 14<sup>e</sup> jour du cycle, correspondant à l'ovulation (émission d'un ovule par l'ovaire). Elle est sous le contrôle de la glande hypophyse, qui se trouve à la base du cerveau et elle-même sous les ordres de l'hypothalamus (**Fang, et al., 2001**).

## III. Changements physiologiques et métaboliques observés à la ménopause

### III.1. Physiologiques

#### *III.1.A. Gain de poids, de masse grasse et de graisse abdominale*

Certaines études (Wing et coll., (1991) Gambacciani et coll., 1999; Ley et coll., 1992; Pasquali et coll., 1994) montrent que les femmes ménopausées ont un IMC plus élevé que les femmes préménopausées. Ils ont constaté chez ces femmes âgées de 42 à 50 ans une prise moyenne de poids de 12,25 kg en trois ans. (**Davies et al., 2001**).

La carence oestrogénique induit une modification de la répartition des graisses qui se concentrent sur le ventre, répartition dite androïde. Par ailleurs, la femme, qui est protégée des maladies cardiovasculaires avant la ménopause, rejoint l'homme après celle-ci. La ménopause s'accompagne d'une augmentation de la prévalence des différents facteurs de risque de maladies cardiovasculaires : hypertension artérielle, diabète de type 2, hypertriglycéridémie, etc. (**Björntorp, 1996; Garaulet et al., 2002**).

La prise de poids survenant à la ménopause s'accompagne d'une modification de la répartition des graisses marquée par une augmentation d'hormone thyroïdienne (TRH) qui s'avère étroitement corrélée à une élévation du risque cardio-vasculaire (**Basdevant et al.,**



1987; Jansen et al., 1990 ; Björkelund et al., 1996 ; Pouliot et al., 1994; Ross et al., 1996 ;Van Pelt et al., 2001; Hwu et al., 2003).

### ***III.1.B. Sarcopénie***

La ménopause est aussi associée à une perte de masse maigre que l'on appelle plus spécifiquement la sarcopénie. Un mode de vie sédentaire et un apport protéique insuffisant sont des causes probables de la sarcopénie liée à l'âge chez les hommes et les femmes. De plus, la sarcopénie liée à la ménopause serait due à la réduction de la production hormonale (Evans, 2004).

### ***III.1.C. l'ostéoporose***

La ménopause peut provoquer d'autres changements physiologiques tel que l'ostéoporose, maladie systémique du squelette caractérisée par une réduction de la masse osseuse et une détérioration micro-architecturale du tissu osseux ce qui augmente la fragilité des os (Recker et al., 2000).

## **III.2. Changements relatifs au métabolisme du tissu adipeux**

La ménopause est donc associée non seulement à une augmentation du poids mais aussi de la masse grasse abdomino-viscérale (Gambacciani et coll., 2001; Hernandez-Ono et coll., 2002). Des modifications du métabolisme du tissu adipeux pourraient expliquer en partie les changements de distribution de la graisse (Nicklas et al., 1996).

## **III.3. Métaboliques**

### ***III.3.1. Ménopause et métabolisme glucidique***

La ménopause s'accompagne d'un risque augmenté d'une mauvaise tolérance au glucose chez 10 à 15% des femmes de 55 à 65 ans qui, associée à une modification des lipides, une hypertension et une augmentation de la masse grasse à répartition androïde aux dépens de la masse maigre majore le risque cardio-vasculaire. Les changements induits sont liés à la disparition de la sécrétion des hormones ovariennes elles-mêmes, mais d'autres causes ont été impliquées comme une prise pondérale et une réduction de l'activité physique. En revanche, la ménopause s'accompagne souvent d'autres facteurs défavorables sur le contrôle

d'un diabète, tels la sédentarité et l'excès pondéral, qui favorisent une augmentation de la résistance périphérique à l'insuline (**Bernis, 2001**).

### ***III.3.2. Ménopause et métabolisme lipidique***

Avec la ménopause, on observe des modifications pouvant toucher toute les fractions lipidiques. Ces changements sont essentiellement attribués à la diminution des taux d'œstrogènes. Le cholestérol total s'élève avec l'installation de la ménopause, lié à l'élévation du LDL cholestérol, secondaire à une diminution de l'activité des récepteurs cellulaires aux LDL (**Turpin et Bruckert, 1999 ; Lemieux et al., 2000**). Les particules LDL sont catabolisées moins rapidement, expliquant l'élévation de leur taux plasmatique, et celui du cholestérol. Les modifications du taux de HDL cholestérol sont moins clairement établies; d'une manière générale, leur taux diminue avec l'âge et après la ménopause. Le HDL cholestérol est par ailleurs souvent bas chez la femme diabétique, secondairement à l'élévation des triglycérides (**Lynch et al., 2002; Ozbey et al., 2002; Berg et al., 2004**).

La ménopause provoque une augmentation du taux des triglycérides, qui est favorisée par certains facteurs comme l'obésité, un déséquilibre alimentaire, la sédentarité, fréquemment retrouvés dans les femmes ménopausées (**Hernandez-Ono et al., 2002**).

## Chapitre 2 : L'obésité

### I. Définition

L'obésité est universellement définie comme un excès d'accumulation de tissu adipeux ayant comme origine un déséquilibre entre l'apport et la dépense énergétique. Elle a des conséquences défavorables pour la santé dans ces trois dimensions, somatique, psychologique et sociale. Cette définition s'applique à la personne âgée comme à l'enfant et à l'adulte jeune. Les mêmes paramètres anthropométriques sont utilisés en pratique clinique au-delà de l'âge de 18 ans. Le vieillissement modifie considérablement la composition corporelle et la répartition du tissu adipeux dans l'organisme (**Turgeon, 2008**).

### II. Indice de masse corporelle (IMC)

Différentes techniques comme la mesure des plis cutanés, la bio-impédance, la pesée hydrostatique, la résonance magnétique, ainsi que d'autres indices permettent d'évaluer la masse grasse pour déterminer l'obésité. Le plus connu des indices permettant de considérer qu'un individu est obèse est l'indice de masse corporelle (IMC) ou indice de Quetelet. L'IMC est calculé à partir de la masse en kilogramme divisée par le carré de la taille en mètre (IMC, poids/taille<sup>2</sup> en kg/m<sup>2</sup>) (**Berrigan, 2008**). Le diagnostic d'obésité est envisagé lorsque l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> (Tableau 1) (**Ziegler et Quilliot, 2010**).

Le vieillissement est à l'origine d'une double difficulté car il affecte la valeur du numérateur (le poids) comme celle du dénominateur (la taille). En effet, la masse grasse augmente avec l'âge. Une personne de 25 ans, qui garderait le même poids et la même taille au cours des cinquante années suivantes, pourrait voir cependant augmenter sa masse grasse de plus de 30 % ; la signification clinique de son IMC n'est plus la même à 75 ans qu'à 20 ans. (**Zamboni, et al., 2005 ; Bales et Buhr, 2008**).

### III. Types d'obésité

**III.1. L'obésité androïde ou centrale** où la distribution des graisses est principalement abdominale (importante accumulation de graisses péri-viscérale sous la paroi musculaire abdominale) : Ces obésités sont cliniquement définies par un rapport Taille/Hanche > 0,85 chez la femme et > 1 chez l'homme (**Halimi, 2005**).

**III.2. L'obésité gynoïde** (ou forme « poire »): On parle d'obésité gynoïde quand l'excès de graisse se situe principalement dans la partie inférieure du corps: sur les hanches, en bas du ventre ou au niveau des cuisses comme c'est habituellement le cas chez la femme ("culotte de cheval"). (**Halimi, 2005**).

#### **IV. Facteurs jouant un rôle dans l'apparition du surpoids et de l'obésité**

L'obésité est due à un apport énergétique supérieur aux dépenses de l'organisme. Cependant, cet apport alimentaire n'est pas souvent la seule explication. La génétique, l'environnement et le contexte social (comportemental) sont des facteurs qui jouent un rôle prépondérant dans le développement de l'obésité (**World Health Organisation 2000**). Les changements de comportement dans l'alimentation influencent la prévalence de l'obésité (**Lissner et Heitmann 1995**). Le niveau d'activité physique a pour sa part grandement diminué depuis les années 80, associé à une augmentation de la sédentarité avec l'expansion de la télévision et des jeux vidéo (**Tremblay and Willms 2003; Vandewater et al., 2004**). **Tremblay et Willms (2003)** ont montré que la pratique d'activités plus sédentaires telles que regarder la télévision et jouer à des jeux vidéo augmente le risque de 17 à 44% de faire de l'embonpoint et 10 à 61% d'être obèse. Chez les hommes jeunes et d'âge moyen, le temps passé à faire de l'activité physique est inversement relié au pourcentage de gras. Ainsi, l'augmentation de la sédentarité et la diminution de l'activité physique sont toutes deux associées à une diminution de la dépense énergétique et par conséquent, jouent un rôle prépondérant dans l'augmentation de la prévalence de l'obésité (**Berrigan, 2008**).

##### **IV.1. Facteurs génétiques**

Un petit nombre de gènes aurait un impact important sur la corpulence et le pourcentage ou la distribution régionale de la masse grasse (**World Health Organisation 2000**).

Certaines études ont révélé que des jumeaux identiques présentent souvent un poids équivalent. On estime que si les deux parents sont normaux ou maigres, le risque pour que leur enfant devienne obèse à l'âge adulte est inférieur à 10 %. Si l'un des parents est obèse, le risque grimpe à 40 % et si les deux le sont à 80 % (**Kral et al., 2007**).

##### **IV.2. Causes alimentaires**

Elles sont multiples et intriquées. Le rôle des facteurs alimentaires est d'importance très variable dans la pathogénie de l'obésité. C'est seulement dans certaines situations que les

facteurs alimentaires deviennent importants (**Jacotot et al., 2003**). La perte du contrôle des apports alimentaires et la suralimentation non compensée par des dépenses d'énergie élevées aboutit régulièrement à la prise de poids et à l'obésité (**Jacotot et al., 2003**).

Les graisses augmentent l'onctuosité et le plaisir procuré par les aliments. Elles entraînent souvent un accroissement de la prise alimentaire. Les troubles du comportement alimentaire, grignotage, voire boulimie, sont bien sûr des facteurs d'obésité (**Jacotot et al., 2003**).

L'hyperphagie progressive: certains sujets avec excès de poids dès l'enfance, augmentent progressivement leur apport calorique et par voie de conséquence, prennent du poids de façon inéluctable (**Jacotot et al., 2003**).

### **IV.3. Facteurs endocriniens**

Il est bien reconnu que l'obésité est associée à une résistance à l'insuline et au diabète de type 2 (**Carey, 1997; Jacotot et al., 2003**). L'excès du tissu adipeux blanc entraîne une augmentation d'acides gras non estérifiés circulants, ce qui entraîne une réponse insulinaire anormale spécifique des tissus conduisant à une augmentation du dépôt lipidique associé à un profil métabolique anormal (**May et al., 2004**).

Le tissu adipeux en plus de sa capacité d'emmagasiner les graisses en excès, est considéré comme un tissu endocrinien capable de sécréter des adipokines (**May et al., 2004; Skurnik, 2005**). Ces molécules ont des effets sur les métabolismes glucidique et lipidique, sur l'homéostasie énergétique et la sensibilité à l'insuline.

### **IV.4. Facteurs psychologiques ou sociaux**

De nombreux facteurs psychologiques ou sociaux peuvent jouer un rôle dans la constitution ou l'entretien de l'obésité:

Le stress est souvent évoqué et il peut entraîner des prises de poids en favorisant des désordres du comportement alimentaire ou des modifications de la dépense énergétique.

Les tendances dépressives, qui peuvent être cycliques, sont souvent retenues. Chez certaines personnes, la dépression, l'anxiété, la colère, l'inquiétude et les difficultés familiales peuvent entraîner une prise de poids par le biais de troubles du comportement alimentaire ou d'une diminution de l'activité physique (**Jacotot et al., 2003**).

#### IV.5. Facteurs socioéconomiques

Une situation socioéconomique élevée présente une corrélation négative avec l'obésité dans les pays développés, mais positive dans les pays en voie de développement (**Dowler, 2001**).

Le niveau d'instruction semble avoir un rapport inverse avec le poids dans les pays industrialisés et positif dans les pays en développement.

En ce qui concerne le lieu de résidence, des études ont montré que les gens qui vivent dans les régions urbaines sont généralement plus grands, plus lourds et ont un IMC supérieur à celui des gens qui vivent dans les zones rurales (**Monteiro, 2002**).

#### V. Complications associées à l'obésité

Les conséquences de l'obésité pour la santé sont nombreuses et variées, allant d'un risque accru de décès prématuré à plusieurs maladies non mortelles mais débilitantes ayant des effets indésirables sur la qualité de vie. L'obésité est également un facteur de risque important de maladies non transmissibles, tels le diabète de type 2 (DNID), les pathologies cardio-vasculaires, la maladie rénale chronique, l'incontinence, Cholécystopathie, apnée du sommeil et certains cancers (**Ziegler et Quilliot, 2010 ; Ritz et Vellas, 2010 ; Couchoud, 2011 ; Amarenco, 2010**), et est associée dans bon nombre de pays industrialisés à divers problèmes psychosociaux. L'obésité abdominale est particulièrement inquiétante, puisqu'elle est associée à des risques plus importants qu'une répartition plus périphérique de la graisse (**OMS, 2003**). De plus, il est clairement établi que la présence d'un excès d'adiposité viscérale est particulièrement critique dans le développement des complications métaboliques associées à l'obésité, notamment au niveau du risque cardiovasculaire et du risque de développer un diabète de type 2 (**Klebanova, 2007**).

L'obésité augmente le risque de maladies cardiovasculaires en modifiant négativement le profil lipidique, c'est-à-dire en diminuant les taux de cholestérol HDL et en augmentant les taux de triglycérides plasmatiques (**Farnier, 2007**). L'accumulation de graisse viscérale est particulièrement importante dans le développement des maladies cardiovasculaires (**Morisset, 2008**).

Il ne faut pas oublier que l'obésité et ses complications métaboliques ont aussi des conséquences négatives sur le plan psychologique et social. L'obésité a été associée à une

baisse d'estime de soi, à la dépression, à de l'anxiété et à une qualité de vie générale diminuée (Van Hout, 2004).

## **VI. la prévention et la prise en charge du surpoids et de l'obésité**

Chez les sujets obèses, il est désormais évident que des forces environnementales et sociétales puissantes exercent leur influence sur l'apport et la dépense énergétiques et peuvent submerger les mécanismes régulateurs physiologiques qui agissent pour garder le poids stable. Des facteurs génétiques et biologiques tels que le sexe, l'âge et l'activité hormonale sur lesquels on a peu ou pas de contrôle, ont une incidence sur la sensibilité de chacun à ces forces. On estime que les facteurs diététiques et l'activité physique sont les principaux facteurs modifiables sous-jacents à une prise de poids excessive qui, si on les corrige, peuvent permettre de prévenir l'obésité (OMS, 2003).

La prévention et la prise en charge efficaces de l'obésité doivent donc être axées sur :

- les éléments de l'environnement social, culturel, politique, physique et structurel qui ont une incidence sur le poids des membres de la communauté ou de la population en général ;
- les modalités et les programmes permettant de s'occuper des sujets et des groupes qui sont particulièrement vulnérables face à l'obésité et à sa morbidité associée ;
- les protocoles de prise en charge des sujets déjà obèses.

Il est également important de reconnaître que dans de nombreuses sociétés, l'accent trop important mis sur la minceur s'est accompagné d'une augmentation de la prévalence des troubles de l'alimentation tels que l'anorexie et la boulimie. Des interventions visant à prévenir l'obésité ou à la prendre en charge doivent donc être soigneusement conçues pour éviter une recrudescence des troubles de l'alimentation associés à la crainte exagérée de grossir, en particulier chez les jeunes adolescentes. Ces interventions doivent également viser à décourager d'autres comportements néfastes pour la santé, comme le fait de fumer, qui peuvent être adoptés dans l'espoir d'éviter une prise de poids (OMS, 2003).

**Tableau 1** : Classification des obésités de l'adulte en fonction de l'IMC (OMS, 2003).

<b>Classification</b>	<b>IMC (Kg /m<sup>2</sup>)</b>	<b>Risque de problèmes de santé liés au poids</b>
<b>Normal: valeurs de référence</b>	18,5 à 24,9	Bas
<b>Surpoids</b>	25.0 à 29,9	Modéré
<b>Obésité I (modérée)</b>	30.0 à 34.9	Elevé
<b>Obésité II (sévère)</b>	35.0 à 39.9	Elevé
<b>Obésité III (très sévère)</b>	≥ 40	Très élevé



## Chapitre 3 : le diabète

### I. Définition

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par un excès de sucre dans le sang (hyperglycémie), résultant d'une déficience de sécrétion d'insuline et/ou d'anomalies de l'action d'insuline. Hormone produite par le pancréas, l'insuline permet au glucose, une forme de sucre provenant des aliments et transporté par le sang, d'être absorbé par les muscles et autres tissus du corps humain. En l'absence d'insuline, ces derniers sont privés de l'énergie dont ils ont besoin pour fonctionner. Les personnes atteintes de diabète ne peuvent donc pas utiliser adéquatement le glucose dans la nourriture qu'ils mangent, entraînant son accumulation dans le sang. L'hyperglycémie ainsi provoquée peut occasionner, avec le temps, de sérieuses complications. Le diabète est en effet la principale cause de cécité, d'insuffisance rénale et d'amputations des membres inférieurs et peut également engendrer d'autres complications comme les maladies cardiovasculaires (**Diabète Québec, 2004; FID, 2007 ; Boivin, 2009**).

### II. Types du diabète

Il existe deux formes de diabète: le type 1 et le type 2

#### II.1. Le diabète insulino-dépendant (DID)

Se définit par l'absence totale de la production d'insuline (cette hormone vitale constituant la clé qui permet au sucre d'être éliminé du sang et d'être absorbé par l'organisme) qui est due à une affection auto-immune, caractérisée par la destruction des cellules  $\beta$  du pancréas (Wens J., et al, 2007). Cette affection apparaît le plus souvent pendant la jeunesse avant 30 ans. Ce type de diabète est dit insulino-dépendant puisque le traitement par insuline est essentiel (FID, 2007). Ce type du diabète s'agit de la forme de diabète la moins fréquente, elle touche environ 10 % de la population diabétique (**DQ, 2008 ; Drolet, 2009**). Selon l'état de la recherche au sujet du DID, il est présentement impossible de prévenir ce type de diabète (**DQ, 2008**).

#### II.2. Le diabète non insulino-dépendant (DNID)

Ce type du diabète se caractérise par une résistance à l'insuline et une fonction défectueuse des cellules- $\beta$  pancréatiques ; c'est-à-dire il apparaît généralement suite à un

double problème. D'une part, on voit apparaître une résistance à l'insuline des tissus périphériques (insulinorésistance). D'autre part, les cellules sont encore capables de produire de l'insuline, mais elles ne parviennent pas à compenser la résistance à l'insuline (**Wens, et al., 2007 ; Krentz & Bailey, 2005**). Cette forme de diabète se développe généralement chez les adultes de plus de 35 ans, bien qu'il se manifeste de plus en plus chez les plus jeunes, et représente 90% des cas de diabète. Comme il s'agit d'une maladie à évolution progressive, il arrive que certaines personnes affectées par le diabète de type 2 ne présentent aucun symptôme à un stade précoce. Dans ces cas, la maladie peut être détectée plusieurs années plus tard, soit bien souvent au moment où les complications sont déjà présentes (**FID, 2007; ORSRUN, 2007**).

Soulignons qu'il est possible de prévenir ou de retarder le DNID, contrairement au DID, en modifiant les habitudes de vie et en procédant au dépistage précoce des personnes à risque (**DQ, 2008**).

### **III. Les causes provoquant l'apparition du diabète**

#### **III.1. Les causes provoquant l'apparition du diabète de type 1**

Ce type de diabète est une maladie que l'on appelle "auto-immune". Pour des raisons qui restent inconnues, la personne fabrique des anticorps qui ont la caractéristique d'attaquer ses propres cellules pancréatiques, en l'occurrence celles qui fabriquent de l'insuline. Le résultat en est la destruction des îlots de Langerhans où fabrique l'insuline. Quand 90% des îlots sont détruits, le diabète apparaît (**Yeung, et al., 2011**).

#### **III.2. Les causes provoquant l'apparition du diabète de type 2**

Parmi les causes de l'émergence du diabète de type 2 reconnues, on note l'hérédité, une alimentation excessive, l'inactivité physique, Affections du pancréas (comme la pancréatite et la néoplasie), Affections métaboliques (hémochromatose), Affections endocriniennes (hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, acromégalie, etc.) et l'obésité (**Boivin, 2009 ; Wens, et al., 2007**). L'obésité est le principal facteur de risque du DNID dans les 80 % des cas ayant un gain de poids (**FID, 2007**).

## **IV. Complications du diabète**

Les complications liées au diabète ont une origine commune : l'excédent de glucose dans le sang. Après un certain temps une trop grande quantité de glucose dans le sang a des effets néfastes :

### **IV.1. L'acidocétose**

L'acidocétose, signe de décompensation diabétique, résulte du manque d'insuline (besoins augmentés pour diverses raisons sans augmentation suffisante des doses, maladie, etc.). Sans insuline, le glucose ne peut pénétrer dans les cellules, et d'autres sources d'énergie vont être utilisées. L'utilisation des acides gras et acides aminés comme source d'énergie produit des corps cétoniques, qui sont vite toxiques pour l'organisme et abaissent le pH sanguin. La présence de corps cétoniques peut être vérifiée par le diabétique à l'aide de bandelettes urinaires, afin de pouvoir y remédier avant l'acidocétose, par un apport d'insuline et de sucre (**Wens, et al, 2007**).

### **IV.2. La rétinopathie**

La rétinopathie diabétique est caractérisée par des microanévrismes, hémorragies, exsudats, modifications veineuses, néovascularisation et épaissement de la rétine. Ces éléments peuvent endommager tant la rétine périphérique que la macula, voire les deux. Suivant la gravité, on distingue la rétinopathie non proliférative (légère, modérée à grave) et la rétinopathie proliférative. Lorsque la macula (la zone de la vision centrale) est touchée, on parle de maculopathie. En dehors des stades de rétinopathie non proliférative légère à modérée, les autres cas nécessitent une attention et une prise en charge urgentes.

La rétinopathie est favorisée par une mauvaise régulation du diabète, par l'hypertension et par l'insuffisance rénale. Son traitement précoce (au laser) peut en freiner ou en stabiliser l'évolution dans plus de la moitié des cas (**Harding, 2005**).

### **IV.3. La néphropathie**

Vingt à 30% environ des patients diabétiques de type 2 développent une microalbuminurie. Vingt à 40 % de ceux-ci évoluent vers une maladie rénale avérée assortie d'une macroalbuminurie. Et parmi ces derniers, 20% évolueront vers l'insuffisance rénale

(ADA, 2004). Ce pourcentage est relativement limité car la majorité des patients décèdent de problèmes cardio-vasculaires avant la survenue de l'insuffisance rénale (Wens et al., 2007).

#### **IV.4. La neuropathie**

La moitié environ des patients diabétiques présentent après 25 ans une neuropathie directement liée au niveau de contrôle métabolique, susceptible de causer une morbidité grave. La forme la plus fréquente est une atteinte de l'innervation sensible distale avec paresthésies, douleur et, au bout du compte, une sensibilité diminuée, généralement symétrique dans les jambes. De leur côté, les nerfs moteurs (parésie) et le système nerveux autonome (impuissance, gastroparésie, hypotension orthostatique, rétention urinaire etc.) peuvent également être touchés (Wens et al., 2007).

Une neuropathie sensitive dans les membres inférieurs provoque une forte augmentation du risque de lésions diabétiques du pied. Comme, souvent, les patients ne se rendent pas compte de la diminution de la sensibilité dans les pieds, un dépistage s'impose. En outre, une neuropathie avancée est irréversible (Wens et al., 2007).

#### **IV.5. Les problèmes de pied**

Les problèmes de pied sont très fréquents chez les patients diabétiques (Van Acker K., 2001). Les diabètes accompagnés d'une neuropathie et/ou d'une maladie vasculaire périphérique impliquent un risque accru de développer des ulcères, des infections et/ou une gangrène au niveau des pieds. Le risque d'amputation est 15 à 45 fois plus élevé que chez les personnes non diabétiques. Le dépistage précoce des patients à risque, l'adoption en temps utile des mesures préventives, ainsi qu'un traitement adéquat, peuvent sensiblement améliorer le pronostic (Wens et al., 2007).

Il ya d'autres complications qui peut être associés au diabète tels que les pathologies du cœur (infarctus) et des vaisseaux sanguins (hypertension, artériosclérose, etc.) (DQ., 2001).

Certains des problèmes évoqués ci-dessus (comme la cataracte) peuvent également survenir en l'absence de diabète sucré, mais sont beaucoup plus fréquents chez les personnes diabétiques. D'autres, comme la rétinopathie ou la néphropathie, sont spécifiques à la maladie (Wens et al., 2007).

## Chapitre 4 : Généralité sur le stress oxydant cellulaire

### I. Définition

Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces oxydantes, telles que les radicaux libres et les peroxydes, et leur élimination par des systèmes de défenses antioxydantes. On distingue les défenses enzymatiques (les superoxydes dismutases, la catalase et les glutathion peroxydases...), et les antioxydants non enzymatiques. Il s'agit de composés facilement oxydables présents dans le cytoplasme (glutathion, acide ascorbique ou vitamine C) ou dans les membranes cellulaires (α-tocophérol ou vitamine E, β-carotène). Ces molécules ont la propriété de piéger et de détruire les espèces oxygénées réactives (**McCord, J.M., 2000**).

### II. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO)

L'oxygène représente, après l'azote, le deuxième élément le plus abondant dans l'atmosphère (21%). Il a été caractérisé en 1772-1774 par Lavoisier, un chimiste français.

L'oxygène est un élément indispensable à la vie des organismes aérobies. Ces organismes utilisent l'oxygène pour oxyder les substrats riches en carbone et en hydrogène. Cependant, quand on oxyde les molécules avec l'oxygène, ce dernier est réduit et forme des intermédiaires radicalaires, très réactifs connus sous le nom espèces réactives de l'oxygène (ERO). Les ERO sont des molécules contenant de l'oxygène mais dont la réactivité est bien supérieure à celle de la molécule d'O<sub>2</sub>. Ces ERO comprennent des radicaux tels l'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>°-</sup>) ou le radical hydroxyle (HO<sup>°</sup>) et les espèces non radicalaires telles le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), l'oxygène singulet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) (**Garrel et al., 2007; Simonian et Coyle 1996**). L'anion superoxyde et le radical hydroxyle sont très instables par comparaison au H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> qui diffuse librement et possède une durée de vie plus longue. La réactivité d'un radical dépend de sa nature. Ainsi, parmi les radicaux formés chez les êtres vivants, l'anion radicalaire superoxyde (O<sub>2</sub><sup>°-</sup>) n'est pas très réactif mais constitue un des radicaux précurseurs pouvant être activés en d'autres espèces plus réactives. Sa faible réactivité (O<sub>2</sub><sup>°-</sup>) permet son utilisation par l'organisme comme médiateur régulant des fonctions biologiques. Par contre, les radicaux comme les peroxydes (ROO<sup>°</sup>) ou surtout le radical hydroxyle (HO<sup>°</sup>), sont

extrêmement réactifs, et ce avec la plupart des molécules biologiques. Le peroxyde d'hydrogène est un oxydant faible et peu réactif en absence des métaux de transition. Cependant, en présence du cuivre cuivreux ou du fer ferreux, le  $H_2O_2$  peut se décomposer en  $HO^-$  et  $HO^\circ$  selon la réaction de Fenton. Le radical  $HO^\circ$  a une vitesse de réaction très grande avec la majorité des molécules, si bien qu'il réagit à l'endroit même où le métal catalyse sa formation (**McCord, 2000**) (figure 1).

L'oxygène singulet ( $^1O_2$ ) est une autre espèce oxygénée très réactive. C'est une molécule à l'état excité qui peut réagir avec différents accepteurs d'électrons pour produire des peroxydes. L'oxygène singulet n'apparaît que dans des cas particuliers comme pendant les processus de photosensibilisation où une molécule excitée transfère son énergie à l'oxygène et l'active en oxygène singulet. Il a pour cible biologique les membranes, les acides nucléiques et les protéines.

### III. Les systèmes de défenses antioxydantes

On appelle antioxydant : toute molécule ayant la faculté de diminuer ou d'empêcher l'oxydation d'autres substances. Dans cette définition fonctionnelle, on admet, par ailleurs, que la concentration de l'antioxydant est inférieure proportionnellement au substrat oxydable. Les systèmes antioxydants assurent une double ligne de défense et l'on peut schématiquement les scinder en deux grandes familles, selon qu'ils préviennent directement la formation radicalaire (antioxydants primaires) ; ou épurent les ERO (antioxydants secondaires) (**Grégory LACRAZ, 2009**).

Les antioxydants au sens large représentent l'ensemble des molécules susceptibles d'inhiber directement la production, de limiter la propagation ou de détruire les ERO (**Sies 1997a; Sies 1997b**). Ces antioxydants peuvent agir en réduisant ou en dismutant ces espèces, en les piégeant pour former un composé stable. Une fois les taux des ERO fortement baissés, les systèmes enzymatiques interviennent et permettent la réparation.

Il existe 3 types de défenses :

- Les enzymes qui existent à l'état endogène, défendent les cellules contre les radicaux libres. Les principaux systèmes enzymatiques comprennent les superoxydes dismutases (SODs), la catalase (CAT), les peroxydases oxydases et réductases (GPx et GRase) et le système thiorédoxine/thiorédoxine réductase. Dans ce système, nous allons aborder les SODs, la CAT, les GPx et GRase en détail.
- Les protéines chélatrices du fer comme la transferrine et l'hémossidérine ou du cuivre comme la céruloplasmine et l'albumine. Ce système bloque les ions métalliques impliqués dans la réaction de Fenton.
- Les molécules antioxydantes ou piègeurs de radicaux libres comme la vitamine E connue pour son activité antiradicalaire très puissante. Elle intervient au niveau des membranes lipidiques. Comme autres molécules piègeur on peut citer la vitamine C, les caroténoïdes, l'acide urique, le glutathion et les thiols, les métallothionéines. Le glutathion et les métallothionéines vont être abordés en détail.

### **III-1. Les systèmes 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; Harris and Hochhauser, 1992; Harris, 1992; Jacob et al., 2006; Menon et Goswami 2007; Michiels et al., 1994**) (figure 2).

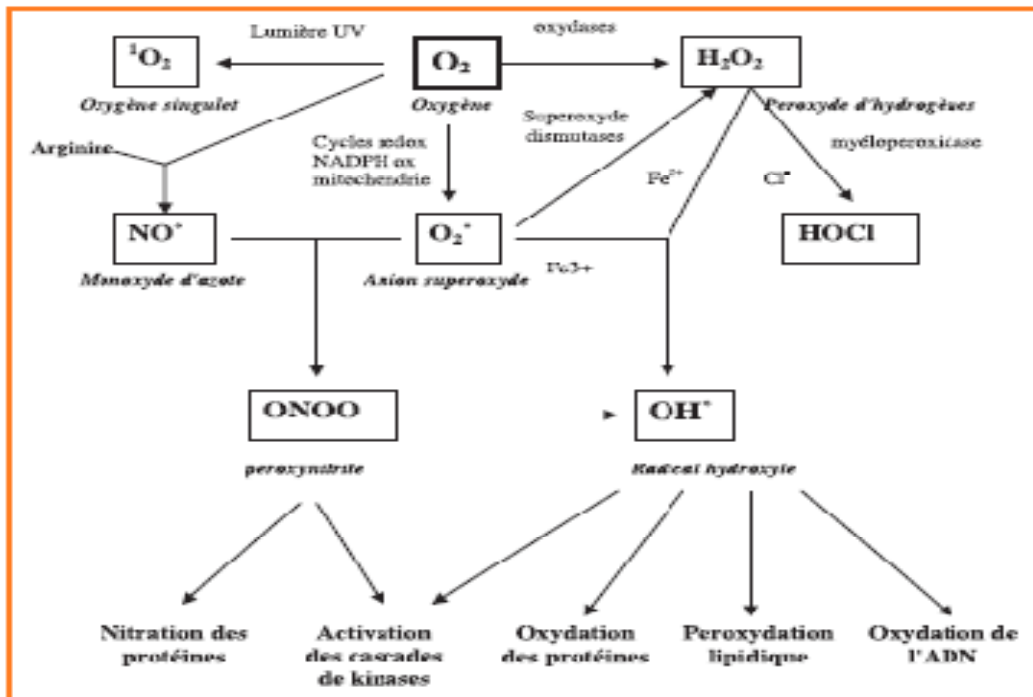


Figure 1 - Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (Favier 2003).

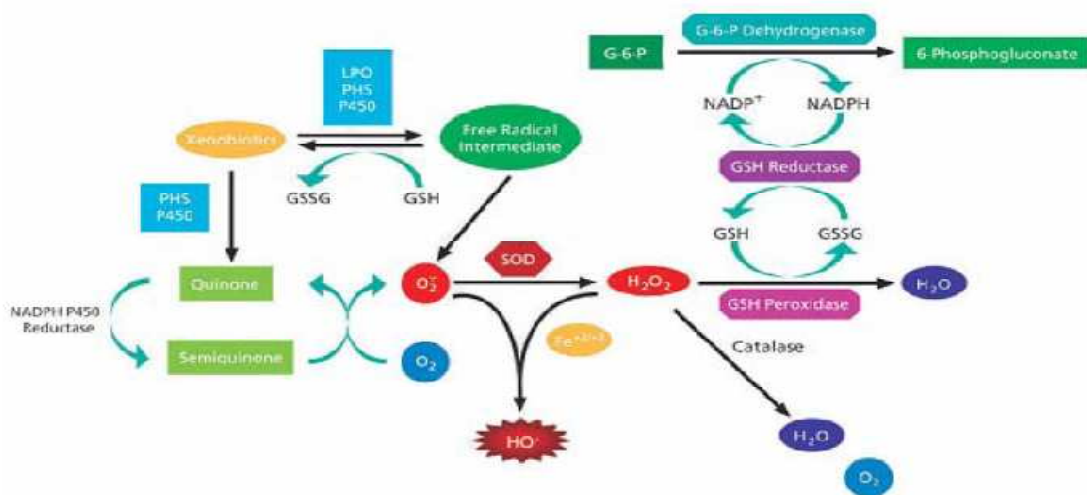


Figure 2 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants (Thèse d'Olivier Descamps, 2004).



### ***III-1.1. La catalase***

La catalase est une enzyme héminique présente dans les peroxysomes et dans les érythrocytes. Son nom a été donné par Loew en 1901 à cause de la capacité de cette protéine à décomposer le peroxyde d'hydrogène. La catalase humaine, possédant une taille d'environ 240 kDa (**Fridovich 1986a, b**), est formée de quatre sous-unités, chacune comportant un groupement ferriprotoporphyrine dans son site actif avec un atome de fer à l'état  $Fe^{3+}$  (**Ko et al. 2000**). Elle catalyse la destruction du peroxyde d'hydrogène (particulièrement dangereux car il donne facilement naissance à  $HO^\bullet$  dans un milieu où existent des traces de fer) en eau et en oxygène (figure 4). La catalase et la GPx appartiennent au mécanisme de défense secondaire contre les ERO en catalysant la conversion du  $H_2O_2$  en  $H_2O$  (**Chance et al., 1979**).

L'augmentation de tumeur peut être liée à la décroissance du taux de catalase (**Mates et Sanchez-Jimenez 1999; Mates et al., 1999; Valko et al., 2006**).

### ***III-1.2. Les superoxydes dismutases (SODs)***

Ce sont des métalloenzymes retrouvées dans toutes les cellules animales ou végétales. Leur structure forme un puit hydrophobe au centre de la protéine, puit dans lequel se glisse l'anion superoxyde. Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au coeur de l'enzyme dont la nature distinguera un type précis. Il existe trois types de SOD (**Chandel and Budinger, 2007**) chez l'homme notamment:

- une SOD cytoplasmique possédant une masse molaire apparente d'environ 32 kDa. Elle a été isolée pour la première fois en 1938 à partir du sang de boeuf, d'où sa première dénomination d'hématocupréine. La présence de cuivre et de zinc dans sa structure lui confère une couleur bleu-vert et elle fut considérée comme ayant un rôle dans le stockage de ces métaux. Ce n'est qu'en 1969 que McCord et Fridovich ont mis en évidence sa fonction enzymatique de dismuter les ions superoxydes d'où son nom de superoxyde dismutase. Cette enzyme est formée de deux sous unités contenant chacune un atome de cuivre et un atome de zinc (**Fridovich 1986a, b; Mates et Sanchez-Jimenez, 1999; Mates et al., 1999**). Les ions cuivre sont nécessaires à son activité catalytique alors que les ions zinc stabilisent la molécule. Elle est sensible à l'inhibition par le cyanure et semble protéger le cytosol. La Cu/Zn-SOD possède aussi une activité superoxyde réductase et une activité superoxyde oxydase (**Liochev et Fridovich, 2000**) (figure 3).

- une SOD située au niveau mitochondrial. Elle est la première SOD à avoir été isolée d'*Escherichia coli*. La superoxyde dismutase humaine est de couleur rose en raison de la présence de manganèse au niveau du site actif de l'enzyme. Celle-ci présente un poids apparent de 80-96 kDa et comporte quatre sous unités contenant chacune un atome de manganèse (**Mates et Sanchez-Jimenez, 1999; Mates et al., 1999**) et 196 acides aminés. Elle résiste assez bien à l'inhibition par le cyanure contrairement à la Cu/Zn-SOD. Elle correspond à la superoxyde dismutase à manganèse (Mn-SOD) et c'est l'une des enzymes ayant une activité antioxydante et anti-tumorale la plus efficace (**Behrend et al., 2003**).
- une SOD extracellulaire ou Cu/Zn-SOD extracellulaire qui est immunologiquement différente de l'enzyme cytosolique, et qui est exclusivement synthétisée par certains types cellulaires dont les cellules endothéliales et les fibroblastes. En collaboration avec la glutathion peroxydase, elle constitue la première ligne de défense contre les oxydants (**Rahman et al., 2006**). Décrite par Marklund en 1982, la SOD extracellulaire est une glycoprotéine tétramérique de masse molaire voisine de 135 kDa dont chaque sous unité de 30 kDa (240 acides aminés) comporte un atome de cuivre et un atome de zinc.

Les différentes SODs catalysent la même réaction avec une efficacité comparable (figure 4). Elles accélèrent la vitesse de dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (**Desideri et Falconi, 2003; Garrel et al., 2007; McCord et Fridovich, 1969; Rahman et al., 2006; Weisiger et Fridovich, 1973**).

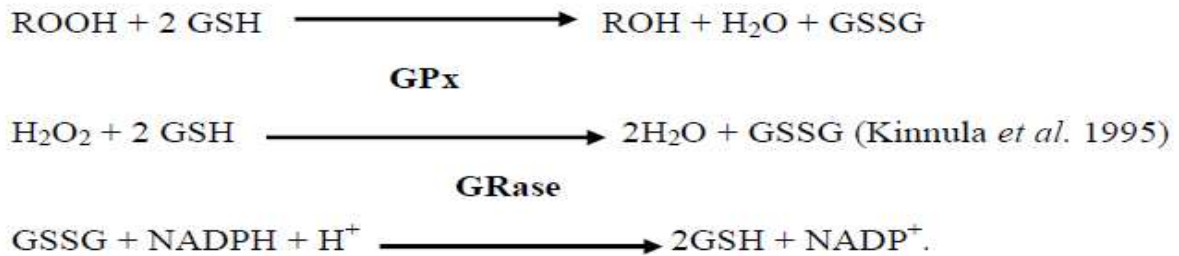
### ***III-1.3. Les peroxydases séléno-dépendantes***

La glutathion peroxydase séléno-dépendante (GPx) possédant une masse molaire d'environ 85 kDa (**Kinnula et al., 1995**) est formée par quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium sous sa forme sélénocystéine qui constitue le site actif de l'enzyme.

L'activité GPx fut découverte par Mills en 1957.

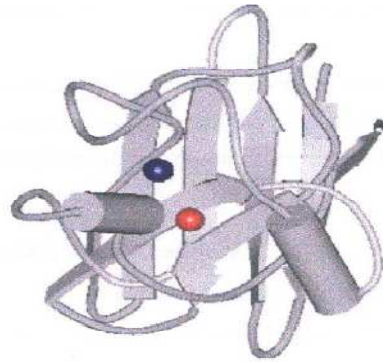
Cette enzyme qui se localise dans la mitochondrie et dans le cytosol (**Zachara, 1992**), décompose les hydroperoxydes organiques et peroxyde d'hydrogène. Elle réduit un grand nombre de ces peroxydes avec des vitesses comparables. L'enzyme possède une grande spécificité pour le glutathion réduit (GSH) qui est utilisé comme donneur d'hydrogène au cours des réactions de décomposition ; il s'en suit la formation du glutathion oxydé (GSSG)

(figure 6). La GPx est donc en compétition avec la catalase pour le substrat H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et est la source majeure de protection contre les faibles niveaux de stress oxydant (Valko et al., 2007; Valko et al., 2006).

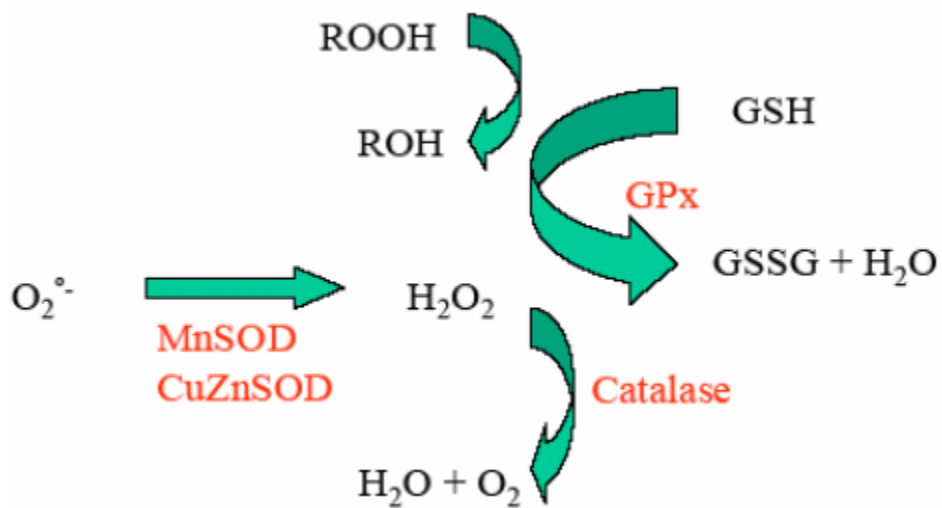


La dernière réaction traduit la réduction de GSSG par la glutathion réductase (Halliwell, 1989). Cette capacité à régénérer le glutathion réduit par la GRase joue un rôle pivot dans le mécanisme antioxydant du glutathion et prévient la déplétion des thiols cellulaires (Chance et al., 1979; Hayes and McLellan 1999; Heffner et al., 1989).

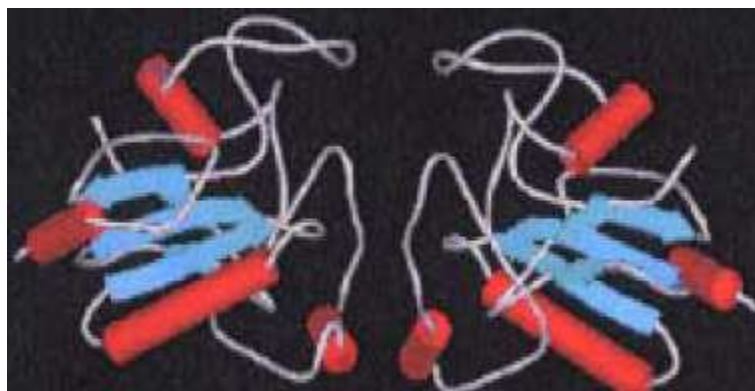
La GPx est présente en quantité variable selon les espèces et les tissus. Chez l'homme, il existe 4 différentes peroxydases sélénio-dépendantes (Mates et Sanchez-Jimenez, 1999; Mates et al., 1999). Son taux intracellulaire est étroitement dépendant de la concentration en sélénium. Elle réduit, en présence de glutathion réduit (GSH), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O et les hydroperoxydes (ROOH) en alcools (ROH) (Maiorino et al., 1991; Oberley et Oberley, 1997). L'efficacité de la GPx est liée à un flux constant de GSH et elle est couplée à l'oxydation du glucose-6 phosphate en 6-phospho gluconate source de NADPH qui est utilisé comme cofacteur par la glutathion réductase (GRase) pour régénérer le glutathion réduit (GSH). Une autre GPx a été caractérisée en 1982 par Ursini et al. Il s'agit d'une phospholipide hydroperoxyde glutathion peroxydase (PH-GPx) membranaire. Cette enzyme présente un certain nombre de différences avec la GPx : masse molaire plus faible (monomère de 20 kDa) ; elle est lipophile ; spécificité envers les hydroperoxydes lipidiques notamment les hydroperoxydes phospholipidiques et de cholestérol ; rôle unique contre la peroxydation lipidique (Thomas et al., 1990).



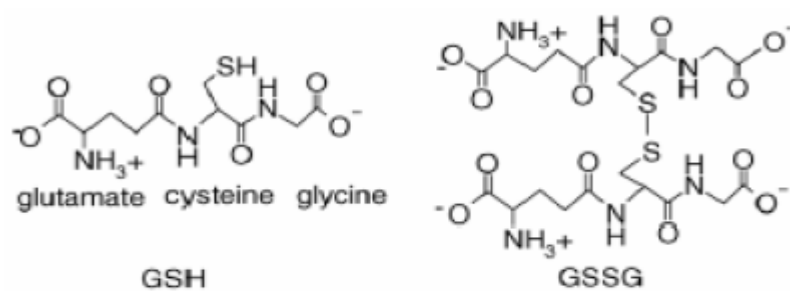
**Figure 3 :** Représentation schématique de la Cu/Zn SOD. C'est une sous unité de la Cu/Zn SOD contenant un atome de Cu (rouge) nécessaire pour l'activité enzymatique et un atome de Zn (bleu) nécessaire pour la conformation de l'enzyme.



**Figure 4 :** réaction des enzymes avec les ERO.



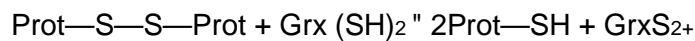
**Figure 5 :** Représentation tridimensionnel de la GPx (Thèse d'Eric Jourdan, 2002)



**Figure 6 :** Structures du glutathion réduit (GSH) et du glutathion oxydé (GSSG) (Valko et al., 2005; Valko et al., 2006)

### ***III-1.4. Glutaredoxine***

Les glutaredoxines (Grx) sont aussi des dithiols[(SH)<sub>2</sub>]-disulfides oxydoréductases dont les fonctions catalytiques requièrent la présence de GSH. Elles catalysent la réduction des protéines disulfures en leurs formes sulfhydryles respectives. La forme oxydée de la Grx est alors re-réduite grâce aux équivalents réduits du GSH. La Grx-1 est spécifique du noyau et du cytosol, alors que la Grx-2 est présente dans la mitochondrie (**Thomas et al., 199**).



## **III-2. Les systèmes antioxydants non enzymatiques**

### ***III-2.1. Principe antioxydant***

Le principe antioxydant des systèmes non enzymatiques est le suivant: l'antioxydant fournit un électron au radical, lui faisant alors perdre son caractère radicalaire. La molécule antioxydante, nouvellement radicalaire, devrait théoriquement entraîner des réactions d'oxydation en chaîne. Cependant, la particularité de ces piègeurs repose sur leur redoutable stabilité, leur conférant le temps nécessaire pour compléter la réaction d'oxydoréduction ; se régénérer par l'acquisition d'un électron supplémentaire) ; ou s'oxyder (par la perte d'un deuxième électron). On donne le nom "éboueurs" (*scavenger* dans la littérature anglosaxonne) aux acteurs de ce mécanisme antioxydant. Il en existe deux types : les liposolubles et les hydrosolubles. Les scavengers liposolubles (vitamine E, caroténoïdes, ubiquinol) sont essentiellement membranaires (cellule, mitochondrie), notamment en raison de leur capacité à neutraliser le phénomène de peroxydation lipidique en s'oxydant puis en se stabilisant (**Ham et Liebler, 1995**). Les scavengers hydrosolubles (vitamine C, glutathion, acide urique, bilirubine, albumine) assurent, quand à eux, la détoxification contre les ERO dans les compartiments hydrophiles.

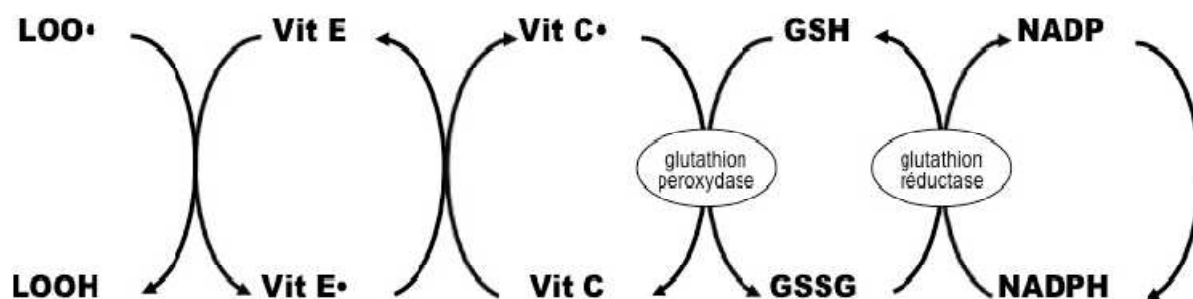
### ***III-2.2. Composés exogènes***

#### **III-2.2.1. Vitamines A, E, et C**

Nombre de composés antioxydants contenus dans les aliments ont pour caractéristique de piéger les ERO. Ainsi la vitamine E (ou %-tocophérol), la vitamine C (acide ascorbique), l'ubiquinol, les caroténoïdes ( $\beta$ -carotènes, pro-vitamine A), les polyphénols, les alcaloïdes et les phytates stabilisent les radicaux en captant leur électron célibataire (**Kinsky, 1989 ; Bors**

et al., 1990). Parmi les ERO inactivés pris en charge par la vitamine C, mentionnons:  $O\cdot 2$ ,  $\cdot OH$ ,  $1O_2$ ,  $HO_2$ ,  $HOCl$ ,  $ONOO^-$ ,  $RO\cdot$ ,  $RO\cdot 2$  (Halliwell, 1996). Malgré son rôle pro-oxydant, en présence d'ions métalliques libres, la vitamine C possède une action antioxydante prédominante dans les conditions basales (Halliwell, 1990). La vitamine E est un antioxydant intra et extracellulaire, localisé dans les membranes et les lipoprotéines. Elle élimine les radicaux peroxydes intermédiaires, dérivés de la peroxydation lipidique (Mukai, 1993).

Une fois activées, ces "molécules piégeuses" sont dégradées ou réutilisées comme substrats dans des cycles réactionnels de régénération. Cette dernière option cellulaire assure un réapprovisionnement de *scavenger* après destruction des molécules radicalaires, et offre une véritable synergie de défense. Par exemple, la vitamine C et l'ubiquinol recyclent (par réaction de réduction) la vitamine E radicalaire (%-tocophéryl) en vitamine E active (%-tocophérol) (Packer, 1991). La vitamine C radicalaire (radical ascorbyl ou acide ascorbique semi-réduit) est quand à elle régénérée de façon purement enzymatique par du glutathion sous sa forme réduite (GSH), lui même régénéré à l'aide de NADPH et de l'enzyme glutathion réductase (GSH-R) (Figure 7).



**Figure 7. Cycles réactionnels de régénération des antioxydants.** GSH, glutathion réduit ; GSSG, glutathion oxydé ;  $LOO\cdot$ , radical peroxyde lipidique ;  $LOOH$ , hydroperoxyde lipidique ; vit, vitamine.

### III-2.2.2. Métaux

Malgré leur potentiel pro-oxydant, sous leur forme libre, les métaux se comportent indirectement comme des antioxydants en vertu de leurs propriétés au sein des métalloenzymes, c'est à dire des enzymes possédant dans leur structure, ou fixant sur certains de leurs sites actifs, des ions métalliques. Par exemple : le sélénium est un cofacteur

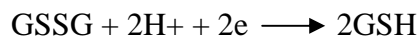
enzymatique essentiel de deux systèmes redox de la cellule, à savoir le glutathion et les thioredoxines (**Thomas et al., 1990**), d'où l'importance d'une couverture nutritionnelle suffisante en ces éléments pour maintenir l'activité enzymatique.

### ***III-2.3. Composés endogènes***

#### **III-2.3.1. Glutathion**

D'autres composés de petits poids moléculaires, non fournis exclusivement par l'alimentation mais aussi synthétisés par l'organisme, assurent un rôle antioxydant. L'un des plus important est le glutathion. La cystéine, (acide aminé limitant), ainsi que le glutamate et la glycine sont mobilisés par la sous unité catalytique de la glutamylcystéine ligase (GCLC) et la glutathione synthétase, les deux enzymes limitantes dans la biosynthèse *de novo* de GSH (**Soltaninassab et al., 2000**).

Les principales propriétés biochimiques du GSH lui sont conférées par sa fonction thiol (**Del Corso et al., 2002**). Couplé à sa forme disulfure/oxydée GSSG, le GSH représente le tampon redox le plus important de la cellule, et son équilibre redox (ratio GSSG/2GSH) constitue le meilleur indicateur de l'environnement redox de la cellule (**Ostergaard et al., 2004**). Ce ratio est déterminé par les enzymes glutathion peroxydase (GPx) et GSH-R.



Le potentiel antioxydant du glutathion lui vient de sa capacité à protéger les cellules de presque toutes les ERO ( $\text{OH}\cdot$ ,  $^1\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HOCl}$ ,  $\text{ONOO}^-$ ,  $\text{RO}\cdot$ ,  $\text{RO}\cdot_2$ ), en les réduisant directement, ou indirectement en tant que substrat de la réaction couplée à la GPx (**Evans, 1999 ; Griffith et Mulcahy, 1999**). Outre sa capacité à prévenir la propagation des ERO, le GSH peut réparer les attaques oxydatives sur les groupements thiol de la cystéine (**Dalle-Donne, 2003**).

Dans les conditions physiologiques, l'état redox intracellulaire des thiols est très réduit. La concentration intracellulaire de GSSG avoisine les 1% du pool de glutathion total. En augmentant transitoirement ce ratio, des élévations éphémères d'ERO pourraient jouer sur la signalisation cellulaire (reflétant ainsi un rôle indirect des ERO dans cette fonction) ; des modulations importantes de GSSG seront quand à elles davantage symptomatiques d'état de stress oxydant avéré, plus que des facteurs de signalisation redox physiologiques (**Bunnell et Pacht, 1993**). En dysrégulant l'homéostasie du glutathion (augmentation excessive du rapport



GSSG/GSH), diverses sources de stress oxydant modulent, d'ailleurs, les voies de signalisation connectées au statut redox (**Haddad et al., 2000**). Le glutathion occupe donc une place de pivot cellulaire dans la mise en jeu de voies adaptatives et de défenses, point que nous allons approfondir plus loin.

### III-2.3.2. Ubiquinol et cytochrome c

À l'instar du cytochrome *c*, l'ubiquinone (ou coenzyme Q10), outre son rôle de transporteur électronique, joue le rôle d'antioxydant dans sa forme totalement réduite (ubiquinol) (**Beyer, 1990 ; Ernster et Dallner, 1995**) ; elle est présente dans toutes les membranes cellulaires (essentiellement dans l'appareil de Golgi et les membranes lysosomales). Cette petite molécule, mobile au niveau de la membrane lipidique, est située dans la région hydrophile de la couche des phospholipides, où elle contribue à l'élimination des peroxydes lipidiques en les inactivant ou en régénérant la vitamine E (**Bindoli et al., 1982 ; Eto et al., 1992**). Le contenu en ubiquinol dans la membrane interne est très élevé, il excède largement celui des autres transporteurs (d'où la notion de pool d'ubiquinone). Bien que présent dans l'alimentation, l'ubiquinol est lui aussi biosynthétisé par l'organisme.

Le cytochrome *c* est présent dans l'espace intermembranaire mitochondrial, il y assure un rôle de *scavenger* en convertissant le superoxyde en oxygène (l'action inverse de la semiubiquinone) (**Pereverzev, 2003**). L'électron capté par le cytochrome *c* nouvellement réduit est transféré à l'oxygène *via* la cytochrome oxydase (complexe IV) pour former de l'eau.

### III-2.3.3. Autres composés endogènes

Les métallothionéines sont des dérivées métalliques d'une protéine riche en soufre: la thionéine. Ces protéines régulent les concentrations intracellulaires en métaux (cuivre, zinc, cadmium, mercure) en les séquestrant, prévenant ainsi leur circulation sous leur forme libre pro-oxydante. Induites lors d'intoxications aux métaux notamment, les métallothionéines préviennent donc la mise en place de processus oxydatifs.

Nettement moins connu, l'acide lipoïque est pourtant un coenzyme liposoluble ubiquitaire aux puissantes propriétés antioxydantes (**Petersen et al., 2008**). Il est à la fois capable de neutraliser diverses entités radicalaires ( $^1\text{O}_2$ , HOCl, ONOO<sup>-</sup>), de chélater les métaux, de régénérer plusieurs types d'antioxydants (vitamines E et C, GSH et ubiquinol), mais aussi de protéger/réparer l'ADN des atteintes oxydatives. Enfin, notons l'acide urique capable d'éliminer un grand nombre d'ERO ( $^1\text{O}_2$ , •OH, HOCl, O<sub>3</sub>, ONOO<sup>-</sup>, ROO•).

## IV. Détermination des dommages biologiques d'un stress oxydant

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides. L'organisme peut aussi réagir contre ces composés anormaux par production d'anticorps, qui malheureusement peuvent aussi être des auto-anticorps créant une troisième vague d'attaque chimique (**Favier, 2003**).

### IV.1. Peroxydation lipidique

Les acides gras polyinsaturés comme les acides linoléiques ou arachidoniques sont les cibles privilégiées de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde. (**Pincemail et al., 1999 ; Favier, 2003**).

Sous l'action de métaux de transition (fer, cuivre), les peroxydes lipidiques se décomposent ensuite en toute une série de sous-produits que sont les aldéhydes et les hydrocarbures. La peroxydation lipidique est une réaction en chaîne initiée par l'arrachement d'un atome d'hydrogène par  $\text{HO}^\circ$  ou  $\text{O}_2^\circ$  à des esters d'acides gras insaturés isolés ou constituants des membranes lipidiques (**Tweeddale et al., 2007**). La détection spectrophotométrique de la malonédialdéhyde (MDA) par le test à l'acide thiobarbiturique (TBA) est la méthode la plus ancienne et la plus populaire pour mesurer la peroxydation lipidique. Cette méthode est toutefois sujette à de très nombreux artefacts dans la mesure où la présence d'hémoglobine dans l'échantillon sanguin ou de fer dans les produits d'analyse interfère avec le test et donne en conséquence des résultats tout-à-fait erronés et peu fiables. L'utilisation de la TBA est de plus en plus abandonnée au profit d'une méthode de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) qui dose la MDA sous sa forme libre. Néanmoins, la MDA reste un indice peu représentatif de la présence d'une peroxydation lipidique puisqu'elle ne représente qu'un pourcent des produits de décomposition des peroxydes lipidiques (Figure 8) (**Pincemail et al., 1999**).

$$\text{Lipide-H} + \text{HO}^\circ \rightarrow \text{Lipide}^\circ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Transposition en diène}$$
$$\text{Lipide}^\circ + \text{O}_2 \rightarrow \text{Lipide-O}_2^\circ \text{ (radical peroxyde)}$$
$$\text{Lipide-O}_2^\circ + \text{Lipide-H} \rightarrow \text{Lipide-O}_2\text{H (hydroperoxyde)} + \text{Lipide}^\circ$$

La peroxydation lipidique est suivie d'un changement structural des membranes biologiques (Yves, 2008) ou d'autres éléments contenant des lipides (Al-Mutairi et al., 2007; Niki et al., 2005; Stark, 2005). Il apparaît une perte de la perméabilité et du potentiel de membrane (figure 9), une inactivation de récepteurs et d'enzymes membranaires. Ces perturbations fonctionnelles peuvent aboutir à la mort des cellules. Le cerveau est un organe cible de la peroxydation lipidique car il est très riche en acides gras polyinsaturés (Yves, 2008).

#### **IV.2. Oxydation des lipoprotéines**

Le dommage oxydatif provoque des changements dans la structure des lipoprotéines de faible densité (low density lipoproteins ou LDL) qui sont riches en acides gras polyinsaturés. La peroxydation induite dans les LDL par les EOA provoque in situ la formation d'aldéhydes (MDA et HNE) qui peuvent à leur tour oxyder les LDL. Ces LDL modifiées sont reconnues par les macrophages au sein desquels elles s'accumulent en formant des cellules spumeuses (foam cells). En s'accumulant dans l'espace interstitiel, ces cellules contribuent au développement de l'athérosclérose (Pincemail et al., 1999 ; Yves, 2008).

#### **IV.3. Oxydation des protéines**

L'oxydation des acides aminés, surtout des acides aminés soufrés et acides aminés aromatiques, entraînent des modifications structurales des protéines, facilitant de ce fait leur agrégation ou leur digestion par les protéases (Squier, 2001). Ces modifications s'accumulent avec l'âge dans de nombreux tissus et altèrent la fonction des organes (Levine et Stadtman, 2001).

Les protéines peuvent alors soit subir des réticulations par formation notamment de ponts bi-tyrosine détectables par leur fluorescence, soit subir des coupures en cas d'agression forte, soit des modifications de certains acides aminés en cas d'agressions modérées. 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. Les 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. Ces amas, associés aux lipides, forment les dépôts de lipofuschines caractéristiques des tissus des sujets âgés (Favier, 2003).

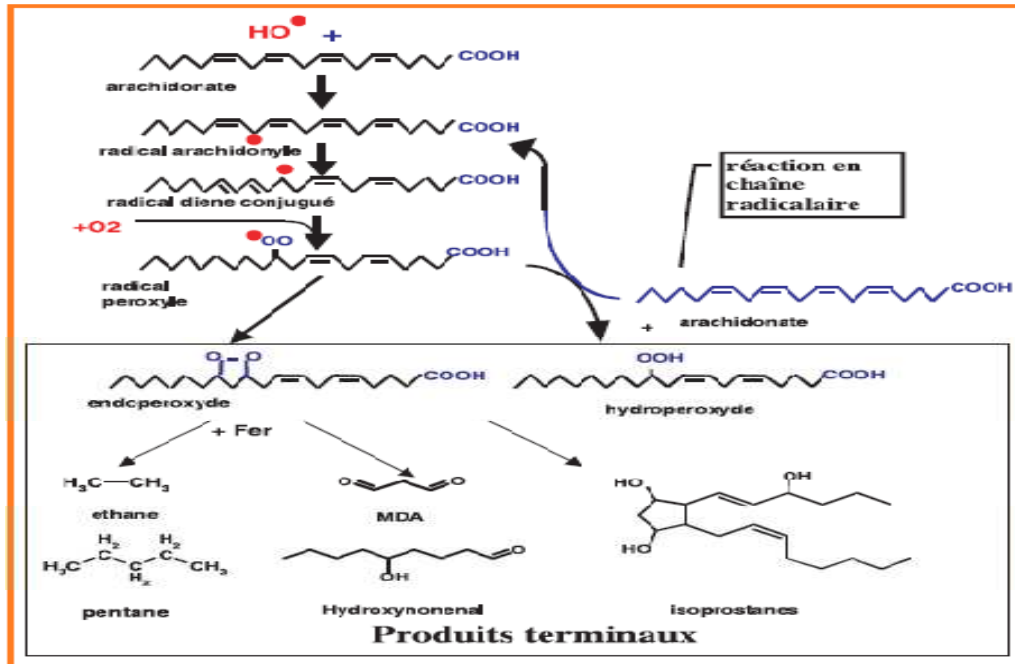


Figure 8. Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (Favier, 2003).

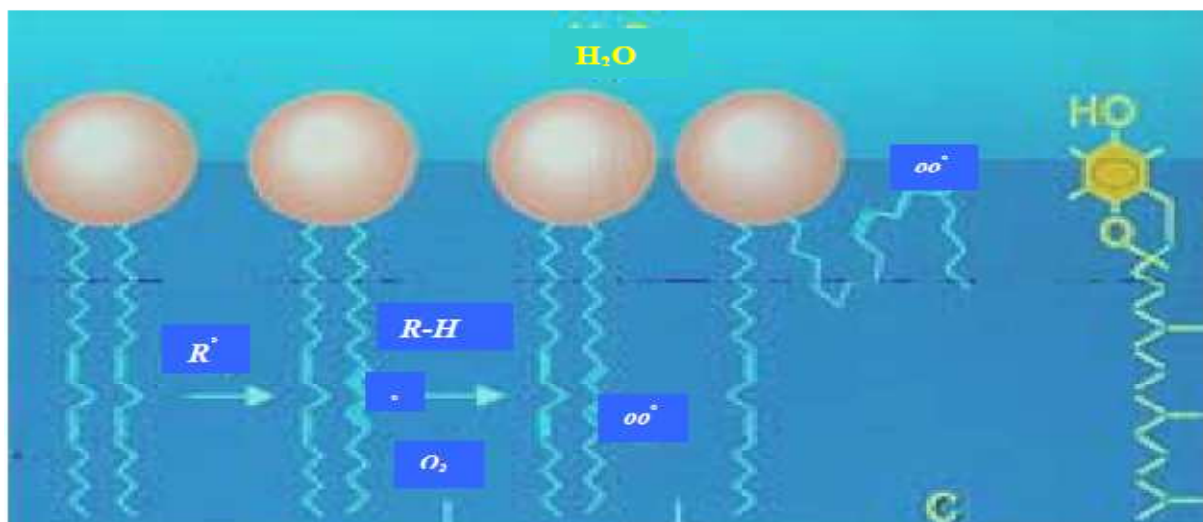
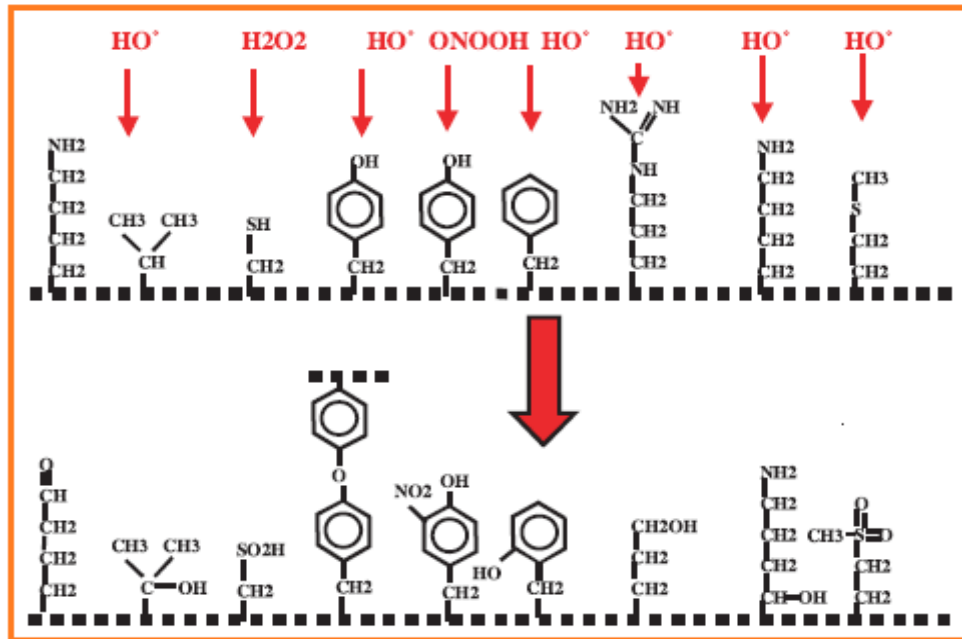


Figure 9. Destruction membranaire par attaque des ERO (Pincemail, 2003).

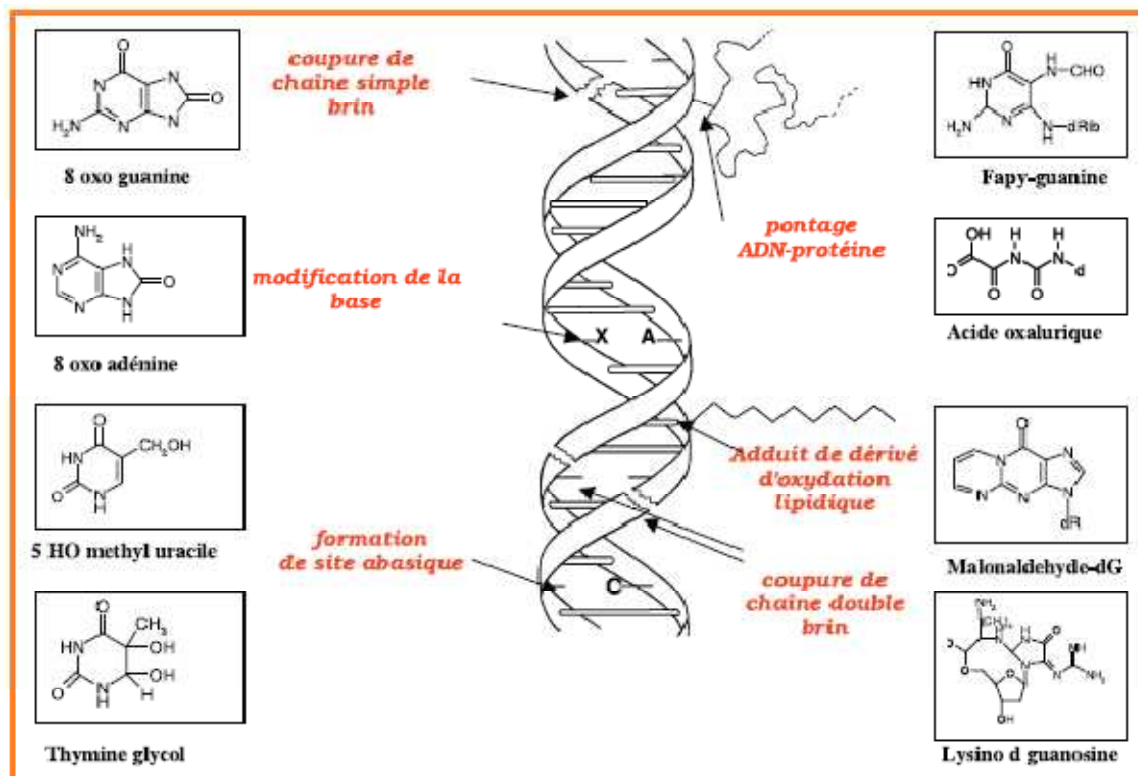
#### IV.4. Oxydation de l'ADN

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 oxydatifs médiés par  $\text{OH}^\circ$  peuvent être générées. Parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaux, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (Cadet J., 2002). 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. 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 (Figure 11) (Favier, 2003).

Les conséquences biologiques du stress oxydant seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire. De légers stress augmenteront la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion, des stress moyens faciliteront l'apoptose, alors que de forts stress provoqueront une nécrose et des stress violents désorganiseront la membrane cellulaire, entraînant des lyses immédiates. De nombreuses autres anomalies biologiques sont induites par le stress oxydant : mutation, carcinogenèse, malformation des foetus, dépôt de protéines anormales, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt de lipides oxydés, immunosuppression.



**Figure 10.** Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire (Favier, 2003).



**Figure 11.** Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 2003).

## V. Implication du stress oxydant dans les pathologies

Le stress oxydatif est impliqué dans de nombreuses maladies, il en est pour certaines la ou l'une des causes, pour d'autres une des conséquences. Il représente un des facteurs potentialisant la genèse de maladies plurifactorielles telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, les rhumatismes, l'obésité, l'asthme, le SIDA, le cancer et les maladies neurodégénératives (**Zou et al., 2008 ; Yves, 2008 ; Rangé et al., 2010**).

Le stress oxydant joue également un rôle dans l'apparition des plusieurs facteurs athérogènes : augmentation de la résistance à l'insuline, activation des cellules endothéliales libérant des médiateurs prooxydants (prostacycline, cytokine, facteur de fibrinolyse, superoxyde, NO), augmentation de la prolifération des fibres lisses. Un facteur de risque découvert récemment, l'homocystéine, voit son action liée en partie à la génération de radicaux libres au cours de son métabolisme (**Favier, 2003**).

## Chapitre 5 : Le stress oxydatif, l'obésité et le diabète chez les femmes ménopausées

Le stress oxydatif est généralement présent chez les femmes ménopausées obèses. La corrélation entre stress oxydatif et hyperglycémie est bien connue dans le domaine des complications secondaires de l'obésité. Le stress oxydatif représente un mécanisme par lequel l'hyperglycémie aggrave le dysfonctionnement de la cellule bêta aboutissant au diabète de type 2 (Morrow, 2003 ; Soares, 2005).

Une simple hyperglycémie provoquée par voie orale diminue les défenses antioxydants, de l'organisme chez les sujets sains, ou obèses diabétiques non insulino-dépendants (Cerriollo et al., 1998). De plus les radicaux libres inhibent la sécrétion d'insuline. Ils interfèrent avec différentes étapes du couplage stimulus sécrétion. Il inhibe l'activation du métabolisme mitochondrial par le glucose (Maechlerr et al., 1999 ; Rangé et al., 2010).

Le TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) est une cytokine proinflammatoire qui joue un rôle complexe en réponse à des blessures et des infections, à l'angiogenèse, à l'apoptose et autres processus physiologiques. Le TNF $\alpha$  est également impliqué dans la pathologie de l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la résistance à l'insuline (Borst, 2004). La génération des radicaux libres est probablement un médiateur des effets du TNF $\alpha$  sur la sensibilité des tissus périphériques et pourrait être impliquée dans l'insulinorésistance (Borst, 2004). Le TNF $\alpha$ , cytokine produit par les adipocytes stimule la lipolyse et provoque une augmentation de la quantité d'acides gras libres circulants qui entre en compétition avec le glucose comme source d'énergie (Bélanger, 2007 ; Rangé et al., 2010).

De plus, le TNF $\alpha$  contrecarre l'action de l'insuline et est donc impliqué dans le développement de l'insulinorésistance (Borst, 2004). En effet, le TNF $\alpha$  est synthétisé et sécrété par les adipocytes et une augmentation de l'expression de l'ARN messager dans les adipocytes est une caractéristique retrouvée chez les modèles animaux mutés pour la résistance à l'insuline et chez l'obésité humaine. De plus, des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que le TNF $\alpha$  pouvait engendrer de la résistance à l'insuline par l'inhibition du récepteur à l'insuline (Bélanger, 2007).

La production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est augmentée seulement dans le tissu adipeux blanc de souris KKAY obèses et pas dans les autres tissus (foie, muscle, aorte) suggérant que le tissu adipeux



est le site principal de production de ROS (**Furukawa et al., 2004**). L'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de la NADPH oxydase diminue la production de ROS dans le tissu adipeux de souris KKAY et améliore l'hyperinsulinémie, l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie et la stéatose hépatique; de même on observe une diminution du TNFalpha et une augmentation de l'expression d'adiponectine, suggérant que la diminution du stress oxydant pourrait améliorer la production de cytokines par le tissu adipeux (**Soares, 2005**).

De plus, dans la résistance à l'insuline, une diminution simultanée des mécanismes de défense antioxydants causant des dommages cellulaires (organelles et enzymatiques) et menant à l'augmentation de la peroxydation des lipides a été observée (**Maritim, 2003**)

Il apparaît clairement que le stress oxydatif, au cours de l'obésité, intervient dans l'apparition des troubles de l'insulino-sensibilité et du diabète de type 2 ; l'existence d'un stress oxydatif chez les femmes ménopausées obèses pourrait être à l'origine des complications métaboliques. L'évaluation du statut oxydant/antioxydant au cours de l'obésité et le diabète chez les femmes ménopausées représente une approche permettant de mieux comprendre les modifications métaboliques dans le but d'une intervention précoce.

# Matériels et Méthodes

## I. Population étudiée

Notre travail est réalisé dans le laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition (PPABIONUT), Faculté des Sciences de la nature, vie terre et univers, Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen. Les prélèvements sanguins sont effectués au niveau du centre médical de **Sidi Chaker**.

Notre étude porte sur des femmes ménopausées diabétiques (DNID) obèses et des femmes de même tranche d'âges volontaires considérés comme témoins. L'âge compris entre 57 et 68 ans. Dans un premier temps, le poids, la taille, l'âge, la glycémie de patiente sont notés. Les IMC (Indice de masse corporelle; Poids (kg) / [Taille (m)]<sup>2</sup>) sont calculés pour définir un état normal (IMC < 25), un surpoids ( $25 \leq \text{IMC} < 30$ ) ou la présence d'obésité (IMC  $\geq 30$ ).

Deux populations sont choisies dans notre travail :

10 femmes ménopausées témoins en bonne santé.

10 femmes ménopausées diabétiques (DNID) obèses.

## II. Etudes biochimiques

### II.1 Prélèvements sanguins

Les prélèvements se font le matin à jeune, par les veines du pli du coude. Le sang est recueilli dans des tubes EDTA préalablement étiquetés et numéroté. Après la centrifugation à 3000 t/min pendant 10 minutes à une température ambiante, le plasma est récupéré pour le dosage des paramètres du stress oxydatif (vitamine C et le malondialdéhyde (MDA)). Les érythrocytes restant sont lavés avec l'eau physiologique puis lysés par addition de l'eau glacée. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 tours / min pendant 10 min. le lysat érythrocytaire est récupéré afin de doser le malondialdéhyde, et l'activité enzymatique ; la catalase.

### II.2. Détermination du statut oxydant/antioxydant

#### *II.2.1 Dosage de la vitamine C plasmatique : (Méthode Jacota et dana, 1982)*

Le dosage de la vitamine C plasmatique se fait le jour même du prélèvement selon la méthode de Jacota et Dana (1982) utilisant le réactif du folin ciocalteau et une gamme étalon d'acide ascorbique.

Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, le surnageant est incubé en présence du réactif de coloration folin ciocalteu dilué pendant 15 minutes à 37 °C. La vitamine C présente dans le plasma réduit le réactif de folin donnant une coloration jaune. La lecture de l'absorbance est réalisée à une longueur d'onde de 769 nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C présente dans l'échantillon. La concentration exprimée en  $\mu\text{g}/\text{ml}$  est déterminée à partir de la courbe d'étalon obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

### ***II.2.2 Mesure des malondialdéhydes plasmatique et érythrocytaire : (méthode de NOUROOZ-ZADEH. et al, 1996)***

Le malondialdéhyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique de couleur rose et/ou jaune consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à 532 nm.

La concentration en MDA est calculée en utilisant une courbe étalon de MDA ou seulement 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).

### ***II.2.3 Détermination de l'activité de l'enzyme antioxydant catalase (méthode d'Aebi, 1974)***

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (Aebi, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de  $\text{H}_2\text{O}_2$  en fonction du temps.

L'activité de la catalase est directement proportionnelle à la concentration en  $\text{H}_2\text{O}_2$  et à la vitesse de sa décomposition. Elle est mesurée au spectrophotomètre à 240 nm. Une unité d'activité de catalase correspond à 1  $\mu\text{mole}$  du peroxyde d'hydrogène décomposé par minute. L'activité de la catalase est exprimée en Unité/ minutes/ ml.

### **III. Analyse statistique**

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel STATISTICA (Version 4.1, Statsoft, Paris, France). Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (femmes témoins ménopausées, femmes obèses diabétiques de type 2 ménopausées).

Les moyennes sont considérées significativement différentes à  $P < 0.05$  et hautement significative à  $p < 0,01$ .

# Résultats et Interprétation

### **I. Caractéristiques de la population étudiée**

Les Caractéristiques de la population étudiée sont données dans le tableau 2. Les résultats obtenus, montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge et la taille. Par contre, l'indice de masse corporelle (IMC) et le poids sont augmentés d'une manière hautement significative chez les obèses diabétiques de type 2 ménopausées comparées aux témoins (tableau 2).

### **II. Teneurs sériques en glucose chez les femmes témoins et obèses diabétiques de type 2 ménopausées.**

Chez les femmes obèses diabétiques de type 2 ménopausées, on note une augmentation très significative du taux plasmatiques en glucose par rapport aux taux des femmes témoins. (Figure 12).

### **III. Teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les témoins et obèses diabétiques de type 2 ménopausées.**

Les teneurs plasmatiques en vitamines C chez les femmes obèses diabétiques de type 2 ménopausées sont diminuées très significativement par rapport aux valeurs obtenues chez les femmes témoins aux mêmes tranche d'âges (Figure 13).

### **IV. Activité de l'enzyme antioxydante catalase chez les témoins et obèses diabétiques de type 2 ménopausées.**

L'activité de la catalase érythrocytaire est significativement faible chez les femmes obèses diabétiques de type 2 ménopausées comparées aux témoins ( $p < 0.01$ ). Cependant, pour l'activité de la catalase plasmatique, il ya pas une différence significatif entre les deux groupes étudiés (Figure 14).

### **V. Teneurs en malondialdehyde (MDA) chez les témoins et obèses diabétiques de type 2 ménopausées.**

Chez les femmes obèses diabétiques de type 2 ménopausées, les teneurs plasmatiques en MDA sont diminuées d'une manière très significative ( $p < 0.01$ ), alors que les teneurs érythrocytaire en MDA sont significativement augmentées par rapport aux femmes témoins aux même tranche d'âges (Figure 15).

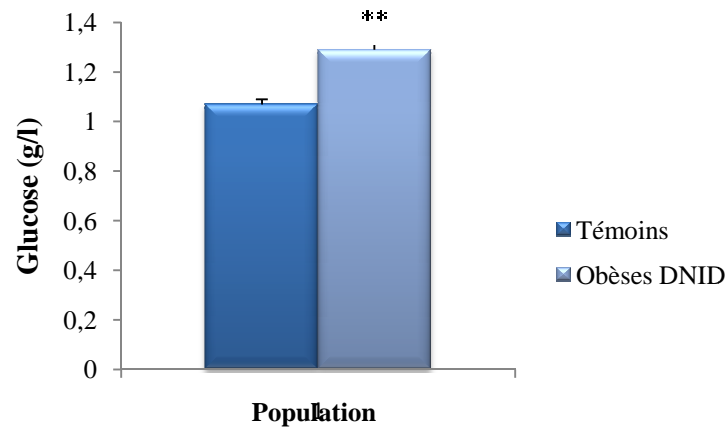
**Tableau 2.** *Caractéristiques de la population étudiée*

<b>Caractéristiques</b>	<b>femmes Témoins ménopausées</b>	<b>femmes Obèses DNID ménopausées</b>
<b>Nombre</b>	10	10
<b>Age (ans)</b>	56,33 ± 5,68	59,16 ± 8,20
<b>Taille (m)</b>	1,58±0,12	1,62±0,15
<b>Poids (Kg)</b>	60±1,37	82,54±3,03***
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,03±0,52	35,59±1,12***

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. IMC: Indice de masse corporelle, Poids (kg) / [Taille (m)]<sup>2</sup>. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes obèses DNID est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

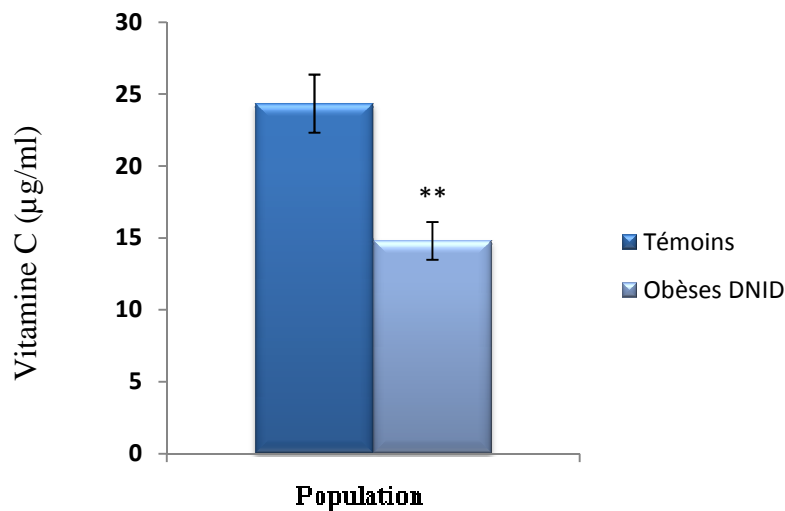
\*\*\* p < 0.001 différence hautement significative.





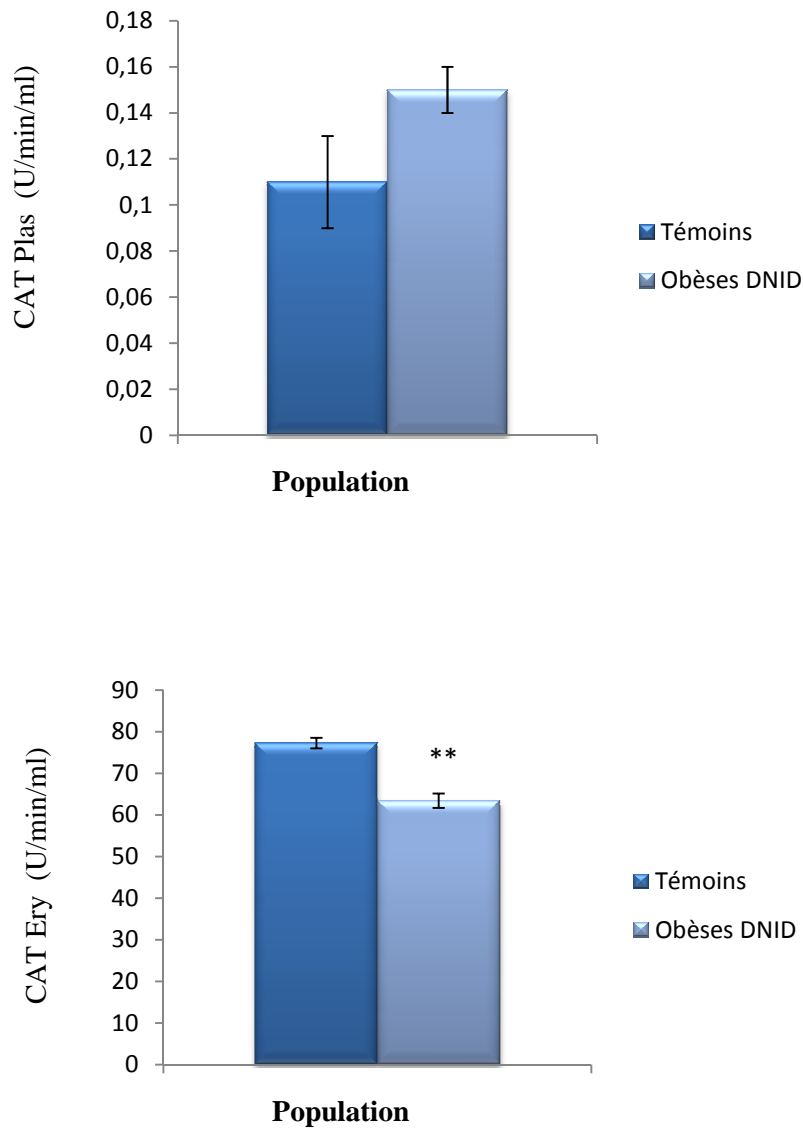
**Figure 12.** Teneurs plasmatiques en glucose chez les obèses DNID ménopausée et les témoins.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes obèses DINI ménopausées est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: \*\* $p < 0.01$  différence très significative



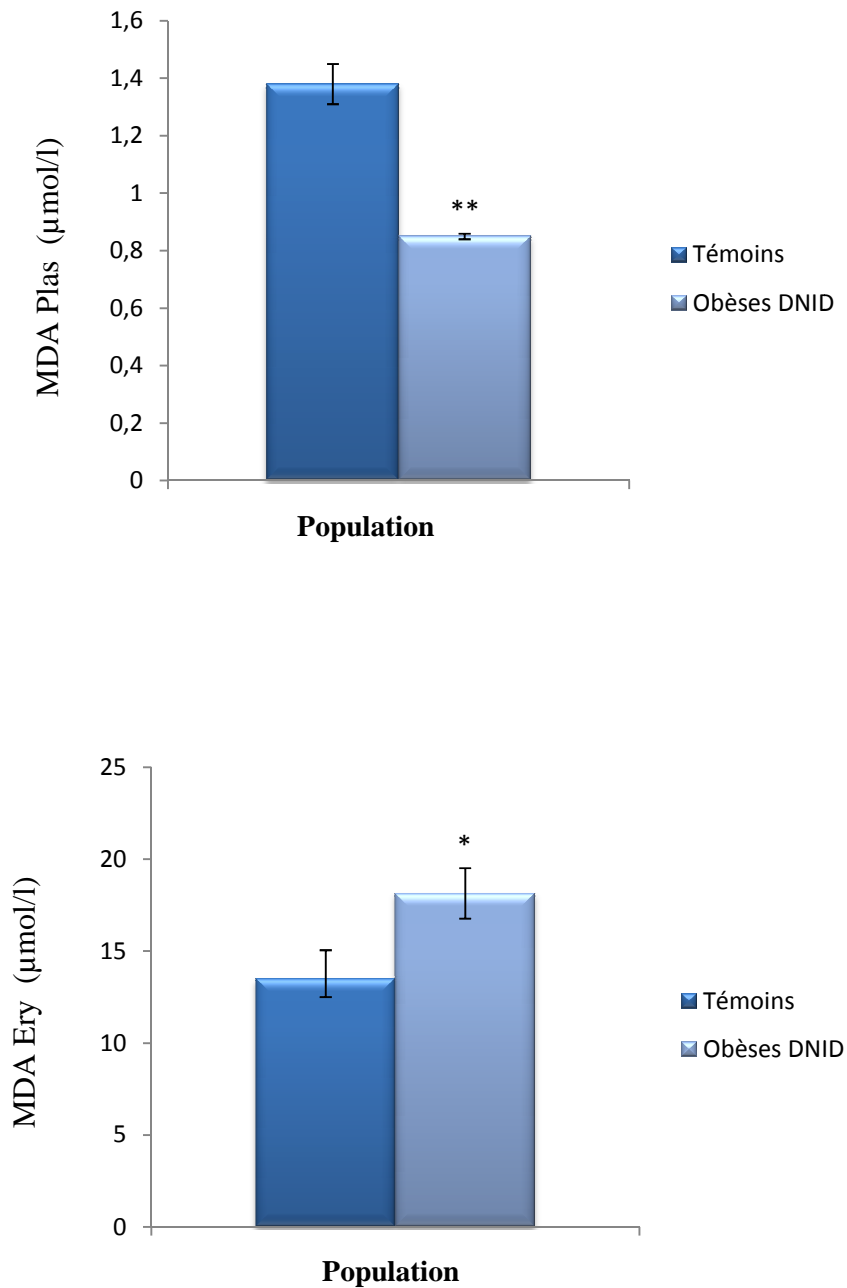
**Figure 13.** Teneurs plasmatiques en vitamine C ( $\mu\text{g/ml}$ ) chez les obèses DNID ménopausée et les témoins.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes obèses DINI ménopausées est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: \*\* $p < 0.01$  différence très significative.



**Figure 14.** *Activité de l'enzyme antioxydante catalase (U/min/ml) chez les obèses DNID ménopausée et les témoins.*

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. CAT Plas : catalase plasmatique ; CAT Ery : catalase érythrocytaire. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes obèses DINI ménopausées est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: \*\* $p < 0,01$  différence très significative.



**Figure 15.** Teneurs en malondialdéhyde (MDA) chez les obèses DNID ménopausée et les témoins.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. MDA Plas : Malondialdéhyde plasmatique ; MDA Ery : Malondialdéhyde érythrocytaire. La comparaison des moyennes entre femmes témoins, et femmes obèses DNID est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

\*  $p < 0.05$  différence significative.

\*\*  $p < 0.01$  différence très significative.

# Discussion

L'obésité et le diabète de type 2 sont de graves maladies chroniques associées à des dysfonctionnements métaboliques complexes qui augmentent le risque de morbidité et de mortalité (**Davi et al., 2002**).

Au plan biologique, la ménopause se caractérise par une diminution de l'estradiol plasmatique, associée à une élévation des gonadotrophines, en particulier de la FSH (**Taurelle et Tamborini, 1997**).

L'obésité abdominale et le diabète de type 2 représentent deux facteurs de risque des syndromes métaboliques en particulier après la ménopause. Les mécanismes impliqués sont multiples et comprennent l'hyperinsulinémie liée à l'insulinorésistance, une hyperleptinémie associée à une hypoadiponectinémie, ou encore une hyperoestrogénémie secondaire à l'aromatation des androgènes en œstrogènes dans le tissu adipeux, à une diminution du niveau d'activité physique et de la masse musculaire ainsi qu'à une augmentation de la masse grasse et des détériorations du profil de santé (**Klebanova, 2007 Ziegler et Quilliot, 2010**).

Dans notre travail, nous avons choisi une population composée d'obèses DNID pendant la ménopause que nous avons comparée à une population témoins sains dans la même tranche d'âge. Les résultats obtenus, montrent que l'indice de masse corporelle et le poids sont augmentés chez les patientes obèses DNID ménopausées comparés aux témoins dans la même tranche d'âge. En effet, l'IMC reste un déterminant essentiel de l'obésité. La prévalence de l'obésité augmente régulièrement avec l'âge. Ainsi chez la femme, il existe une accélération de la prise de poids au moment de la ménopause (**Attalin et al, 2010**). Il est communément admis qu'au moment de la ménopause les femmes prennent du poids et changent de silhouette. La carence oestrogénique induit une modification de la répartition des graisses qui se concentrent sur le ventre, répartition dite androïde.

Des études ont montré que l'obésité abdominale constitue un facteur de risque majeur de développement du diabète de type 2. Ce risque peut être attribué en grande partie au fait qu'une accumulation de tissu adipeux au niveau abdominal est associée à une intolérance au glucose et à une hyperinsulinémie résultant d'un état de résistance du métabolisme du glucose à l'action de l'insuline (**Krentz et Bailey, 2005 ; Davi et al., 2002**).

L'insulino-résistance est caractérisée par l'incompétence de l'insuline à exercer son action sur l'entrée du glucose dans les tissus et sur son métabolisme. On pense que l'obésité,

particulièrement sa forme viscérale, peut contribuer au développement de l'insulino-résistance en augmentant la mise en circulation de lipides et leur entrée dans les tissus. Ainsi, l'hyperinsulinémie constitue une réponse adaptative à l'insulino-résistance des tissus de l'organisme. L'insulino-résistance est considérée comme un état pré-diabétique, le diabète de type 2 étant l'étape subséquente où une sécrétion inadéquate d'insuline par un pancréas épuisé ne parvient plus à maintenir une glycémie normale (COHEN et al., 2001).

Les résultats du dosage de la glycémie montrent qu'il y a une augmentation très significative chez les femmes ODNID ménopausées comparées aux témoins. Cette hyperglycémie est clairement reconnue comme le principal protagoniste de la physiopathologie des complications du diabète de types 2 qui se caractérise par une résistance à l'insuline et une fonction défectueuse des cellules- $\beta$  pancréatiques (Krentz et Bailey, 2005). Cette dysfonction peut être due à l'obésité qui provoque une perturbation du métabolisme des acides gras (Une élévation chronique des niveaux d'acides gras libres) (American Diabètes Association, 2007)

Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces oxydantes, telles que les radicaux libres, et leur élimination par des systèmes de défenses antioxydantes. Il est donc important de connaître le statut oxydant/antioxydant. C'est dans cette optique que nous contribuons à déterminer les marqueurs du statut oxydant (malondialdéhyde, protéines carbonylées) et antioxydant (catalase, vitamine C) au niveau du plasma et des érythrocytes chez les femmes ODNID ménopausées et chez les témoins dans la région de Tlemcen afin de voir l'impact de l'obésité et du DNID sur ces marqueurs.

La vitamine C est un excellent piègeur des EOA qui peut protéger divers substrats biologiques (protéines, acides gras, ADN) de l'oxydation. Aux concentrations physiologiques, la vitamine C est capable d'empêcher l'oxydation des LDL produite par divers systèmes générateurs d'EOA (neutrophiles activés, cellules endothéliales activées, myéloperoxydase). Les molécules de glucose et celles de vitamine C ont une structure très semblable, ce qui provoque, chez les diabétiques, une confusion dans le métabolisme de celles-ci. En raison d'une glycémie élevée, les pompes biologiques qui se trouvent dans les parois des cellules sont surchargées de molécules de sucre. Cette situation entraîne en même temps une carence en vitamine C dans les parois vasculaires (Matthias R., 2006). Dans notre étude, une diminution très significative de la concentration en vitamine C est notée chez les femmes ménopausées ODNID comparée aux témoins.

Les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires sont la cible principale des EOA. Il en résulte la formation de peroxydes lipidiques qui peuvent se mesurer dans le plasma ou le sang total avec certaines limites de sensibilité et de spécificité. Les peroxydes lipidiques se décomposent toutefois en sous – produits comme la malonaldéhyde (MDA), le 4-hydroxynonéal, l'éthane ou le pentane (**Meagher et FitzGerald, 2000**).

Dans notre travail, les teneurs en MDA plasmatique sont diminuées significativement chez les femmes ménopausées ODNID comparées aux témoins, indiquant un stress oxydatif chez ces femmes obèses ménopausées DNID. Ces résultats sont accord avec ceux trouvés par **Griesmacher et al, (1995)** ; **Nourooz-Zadeh et al., (1995)** et **Stephens et al, (2006)** qui ont trouvé une diminution des teneurs en MDA plasmatiques au cours du diabète de type 2.

De plus nos résultats montrent une augmentation des teneurs en MDA érythrocytaire chez les femmes ménopausées ODNID indiquant un stress oxydatif intracellulaire. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par **Dmoszynska et al, (1995)** ; **Manuela et al, (2002)** et **Attalin et al, (2010)** qui indiquent que l'obésité élève les stress oxydatif par augmentation des teneurs en malondialdéhyde érythrocytaire.

Selon **Eriksson, (2007)**, l'augmentation des teneurs en MDA érythrocytaire chez les femmes ODNID peut s'expliquer par l'excès d'acide gras produits par la mitochondrie ou par diminution très significative de la concentration en vitamine C chez ces dernières. En effet, **Barga et al, (1994)** indique que la peroxydation lipidique peut être diminuée par la vitamine C.

Pour l'activité de la catalase érythrocytaire, nos résultats montrent une diminution significative chez les femmes ménopausées ODNID comparées aux témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Kakkar et al, (1998)** ; **Szaleczky et al, (1999)** et **Taleb-Senouci et al, (2009)** qui montrent une diminution de l'activité de la catalase érythrocytaire cours du diabète de type 2.

En revanche, l'activité de la catalase plasmatique est significativement augmentée dans les deux groupes étudiés.

Ces résultats tendent à démontrer que l'obésité au cours de la ménopause est associée à une altération du statut oxydant/antioxydant. Donc la prise en charge doit être stricte, une consommation journalière de légumes est recommandée pour les femmes obèses DNID au cours de la ménopause.



Conclusion

## Conclusion

Le diabète type II tout comme l'obésité sont des maladies métaboliques multifactorielles caractérisées par des troubles du métabolisme glucidique, lipidique et protéique, dues soit à une anomalie en insulinosécrétion, soit à une insulino-résistance. Ces deux maladies susceptibles d'entraîner des complications métaboliques se manifestent cliniquement comme : maladies cardiovasculaires souvent l'athérosclérose, hyper-uricémie, hypertension artérielle, hépatobiliaire, ostéo-articulaire et de la fonction reproductrice

La relation diabète-obésité-ménopause peut altérer et gravement l'adaptation physiologique post-ménopausique de la femme et peut par la suite compromettre la densité osseuse et donc accélère l'avancement de l'ostéoporose.

Le stress oxydatif et les radicaux libres constituent un point commun de toutes les maladies, induisant des altérations des cellules, des lipides et des protéines, à l'origine de différentes pathologies.

Nos résultats ont permis de confirmer la présence d'un stress oxydatif chez les femmes obèses DNID au cours de la ménopause. En effet, les teneurs plasmatiques en MDA, en vitamine C et l'activité de la catalase sont diminuées chez les femmes ménopausées ODNID comparées aux témoins.

En revanche, les teneurs en MDA érythrocytaire chez les femmes sont augmentées chez les femmes ménopausées ODNID comparées aux témoins.

Tous ces résultats prouvent l'existence d'un stress oxydatif avec une diminution des antioxydants et augmentation des prooxydants.

# Références Bibliographiques

## Références bibliographiques:

1. Al-Mutairi, D. A., Craik, J. D., Batinic-Haberle, I., and Benov, L. T. (2007). Induction of oxidative cell damage by photo-treatment with zinc metal N-methylpyridylporphyrin. *Free radical research* 41, 89-96.
2. Amarenco G. (2010). *Incontinences et obésité*, Springer-Verlag 5:2-3.
3. American Diabetes Association (ADA). Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : S79-83.
4. American Diabète Association. Diagnosis and classification of diabète mellitus. *Diabète Care* 2007; 30(Suppl 1):S42-S47.
5. Attalin V., Romain A.J., Hokayem M., Sultan A., Avignon A. (2010) *Obésité*, Springer, 5:140-163
6. Bales CW, Buhr G (2008) Is obesity bad for older persons? A systematic review of the pros and cons of weight reduction in later life. *J Am Med Dir Assoc* 9: 302-12
7. Barga G., Lopez-Torres M., Perez-Campo R., Rojas O., Cadenas S., Prot J. (1994). Dietary vitamin C Decreases Endogenous protein oxidative damage. Malondialdehyde, and lipid peroxidation and maintains fatty acid unsaturation in the guinea pig liver. *Pamplona R Radic Bio Med* 17(2): 105-115.
8. Basdevant A., Raison J., Guy-Grand B., (1987) Influence of the distribution of body fat on vascular risk, *Presse Med*, vol. 16, pp. 167-70.
9. Behrend, L., Henderson, G., and Zwacka, R. M. (2003). Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochemical Society transactions* 31, 1441-4.
10. Bélanger MC. (2007) STATUT REDOX INFLAMMATOIRE ET METABOLIQUE CHEZ UNE POPULATION INUIT : Effets d'une alimentation traditionnelle riche en acides gras omega-3 et en sélénium, mais contaminée par du mercure et des biphényles polychlorés, faculté de médecine, université Laval, Québec.
11. Berdah J (2009) Comment rester en forme(s) après 50 ans ? Elsevier *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. (34) : 920-926
12. Berg G., Mesch V., Boero L., Sayegh F., Prada M., Royer M., Muzzio M. L., Schreier L., Siseles N., Benencia H., (2004) Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, âge and fat distribution," *Horm Metab Res*, vol. 36, pp. 215-20.
13. BERNIS C. (2001), *Ecologia del envejecimiento reproductor: una vision global*, Conférence au Workshop "Ecologia del envejecimiento reproductor", Madrid, janvier 2001.

14. Berrigan F. (2008). Obésité et stabilité posturale : Impacte sur la relation vitesse-précision d'un mouvement de pointage.
15. Beyer RE (1990). The participation of coenzyme Q in free radical production and antioxidation. *Free Radic Biol Med* 8, 545–565.
16. Bindoli A, Cavallini L, Jocelyn P (1982). Mitochondrial lipid peroxidation by cumene hydroperoxide and its prevention by succinate. *Biochim Biophys Acta* 681, 496–503.
17. Bjorkelund C., Lissner L., Andersson S., Lapidus L., Bengtsson C., (1996) Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution, *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 20, pp. 213-9.,.
18. Bjôrntorp P., (1996) The android woman—a risky condition, *J Intern Med*, vol. 239, pp. 105-10.
19. Boivin A. (2009). L'ART DE LA NÉGOCIATION ENTRE SON CONTEXTE DE VIE ET LE DIABÈTE DE TYPE 2 : Stratégies d'autogestion développées par les femmes de l'île de La Réunion.
20. Bors W, Heller W, Michel C, Satan M (1990). Flavonoids as antioxidants: determination of radicalscavenging-efficiencies, *Methods in Enzymology* 186, 343–355.
21. Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine* 2004;23:177-82.
22. Bray G. A., Popkin B. M., (1998) Dietary fat intake does affect obesity!," *Am J Clin Nutr*, vol. 68, pp. 1157-73.
23. Bunnell E, Pacht ER (1993). Oxidized glutathione is increased in the alveolar fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 148, 1174–1178.
24. 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.*, , 383(6), p. 93.
25. CAREY V.J., WALTERS E.E., COLDITZ G.A., SOLOMON C.G., WILLET W.C., ROSNER B.A., SPEIZER F.E., MANSON J.E. – (1997) Body fat distribution and risk of noninsulin- dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 145: 614-619.
26. CERIOLO A., BORTOLOTTI N., CRESCENTINI A. (1998). Antioxydant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non insulinodependent diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 28:329-333.
27. Chance, B., Sies, H., and Boveris, A. (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiological reviews* 59, 527-605.

28. Chandel, N. S., and Budinger, G. R. (2007). The cellular basis for diverse responses to oxygen. *Free radical biology & medicine* 42, 165-74.
29. Cohen P., Zhao C., Cai X., Montez J.M., Rohani S.C., Feinstein P., Mombaerts P., Friedman JM. (2001) Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J Clin Invest* 108:1113–1121.
30. Couchoud C. (2011). *Rein et obésité : un amour impossible*, Springer-Verlag 6:1-2.
31. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Colombo R, Milzani A (2003). Actin S-glutathionylation: evidence against a thiol-disulphide exchange mechanism. *Free Radic Biol Med* 35, 1185–1193.
32. Davì G., Guagnano M.T., Ciabattini G., Basili S., Falco A., Marinopicolli M., Nutini M., Sensi S., Patrono C., (2002) Platelet Activation in Obese Women: Role of Inflammation and Oxidant Stress. *JAMA*. 2002;288.
33. Davies K. M., Heaney R. P., Recker R. R., Barger-Lux M. J., Lappe J. M., (2001) Hormones, weight change and ménopause," *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 25, pp. 874-9.
34. Del Corso A, Vilardo PG, Cappiello M, Cecconi I, Dal Monte M, Barsacchi D, Mura U (2002). Physiological thiols as promoters of glutathione oxidation and modifying agents in protein S-thiolation. *Arch Biochem Biophys* 397, 392–398.
35. Desideri, A., and Falconi, M. (2003). Prokaryotic Cu,Zn superoxide dismutases. *Biochemical Society transactions* 31, 1322-5.
36. Diabète Québec (DQ), Association canadienne du diabète, Association médicale Canadienne, American Diabetes Association. Mars 2001.
37. Diabète Québec. (2004). Qu'est-ce que le diabète? [En ligne]. Consulté le 15 juillet 2008, tiré de [http://www.diabete.qc.ca/html/le\\_diabete/questcequedia.html](http://www.diabete.qc.ca/html/le_diabete/questcequedia.html);
38. DIABÈTE QUÉBEC. (2008). Diabète Québec, [En ligne], <http://www.diabete.qc.ca> (Siteconsulté le 4 août 2008) ;
39. Dmoszynska A., Walter-Cronek A. and Ledwozyw A. (1995) – Lipid peroxidation products and changes in phospholipid composition induced by indobufen in diabetic platelets. *Thromb. Res.*, 79: 483-490.
40. DOWLER E., Draper A., Green J., Gasperoni G., Hagenhoff V., Rusanen M., Rusanen T., (2006) Risk and trust: determinants of public perception. ch 4 in: Dora, C. (ed), *Health, Hazards and Public Debate: Lessons for risk communication from the BSE/CJD saga*, WHO: Geneva, pp 62-83.

41. Drolet J F. (2009). Modes d'influence et mise à l'agenda politique : le cas de Diabète Québec ; université de médecine Québec.
42. Eriksson, J.W. 2007. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation - a hypothetical common pathway causing insulin resistance. *FEBS Lett* 581:3734-3742.
43. Ernster L, Dallner G (1995). Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1271, 195–204.
44. Eto Y, Kang D, Hasegawa E, Takeshige K, Minakami S (1992). Succinate-dependent lipid peroxidation and its prevention by reduced ubiquinone in beef heart submitochondrial particles. *Arch Biochem Biophys* 295, 101–106.
45. Evans PJ, Halliwell B (1999). Free Radicals and Hearing: Cause, Consequence, and Criteria. *Ann N Y Acad Sci* 884, 19–40.
46. Evans W. J., (2004) Protein nutrition, exercise and aging," *J Am Coll Nutr*, vol. 23, pp. 601S-609S.
47. Fang H, Tong W, Shi LM, Blair R, Perkins R, Branham W, Hass BS, Xie Q, Dial SL, Moland CL, Sheehan DM. 2001. Structure-activity relationships for a large diverse set of natural, synthetic, and environmental estrogens. *Chemical Research in Toxicology* 14:280-294.
48. Farnier M. (2007) Dyslipidemia and abdominal obesity: mechanisms and characteristics (Part 1). *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007; 100(12):979-984.
49. Favier, A. (2003). Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Mécanismes biochimiques. L'actualité Chimique*, 108-115.
50. Ferreira, M. K. L., Lang, G. C. (2006). *Indigenous peoples and diabetes: community empowerment and wellness*. Durham, NC: Carolina Academic Press.
51. FID. (2007). *Diabetes Atlas, Third Edition*. Bruxelles: La Fédération Internationale du Diabète.
52. Fridovich, I. (1986a). Biological effects of the superoxide radical. *Archives of biochemistry and biophysics* 247, 1-11.
53. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I. (2004) Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.*, vol 114(12), p.1752- 1761.
54. Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B., Benussi C., De Simone L., Genazzani A. R., (1999) Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution," *Climacteric*, vol. 2, pp. 37-44.

55. Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B., De Simone L., Orlandi R., Genazzani A. R., (2001) Prospective évaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy, *Maturitas*, vol. 39, pp. 125-32.
56. Garaulet M., Perez-Llamas F., Baraza J. C., Garcia-Prieto M. D., Fardy P. S., Tebar F. J., and Zamora S., (2002) Body fat distribution in pre-and post-menopausal women: metabolic and anthropométrie variables, *J Nutr Health Aging*, vol. 6, pp. 123-6.
57. Garrel, C., Ceballos-Picot, I., Germain, G., and Al-Gubory, K. H. (2007). Oxidative stress inducible antioxidant adaptive response during prostaglandin F<sub>2</sub>α-induced luteal cell death in vivo. *Free radical research* 41, 251-9.
58. Greendale G. A., Lee N. P., Arriola E. R., (1999) The ménopause," *Lancet*, vol. 353, pp. 571-80.
59. Grégory, L. (2009). Relation entre Stress Oxydant et Homéostasie Glucidique au cours du Diabète de Type 2 : Adaptation de la Cellule β Pancréatique, l'Université Paris 7.
60. Griesmacher A., Kindhauser M., Andert SE., Schreiner W., Toma C., Knoebl P., Pietschmann P., Prager R., Schnack C., Scherthaner G., and Mueller M. M. (1995) – Enhanced serum levels of thiobarbituric acid-reactive substances in diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 98: 469-475.
61. Griffith OW, Mulcahy RT (1999). The enzymes of glutathione synthesis: gamma-glutamylcysteine synthetase. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 73, 209–267.
62. Haddad JJ, Olver RE, Land SC (2000). Antioxidant/pro-oxidant equilibrium regulates HIF-1α and NF-κB redox sensitivity. Evidence for inhibition by glutathione oxidation in alveolar epithelial cells. *J Biol Chem* 275, 21130–21139.
63. Halimi S., (2005) Obésités (267a). *Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble*.
64. Halliwell B (1990). How to characterise a biological antioxidant. *Free Rad Res Commun* 9, 1–32.
65. Halliwell B (1996). Vitamin C: antioxidant or pro-oxidant in vivo? *Free Rad Res* 25, 275-283.
66. Ham AJ, Liebler DC (1995). Vitamin E oxidation in rat liver mitochondria. *Biochemistry* 34, 5754–5761.
67. Harding S. (2005) Diabetic retinopathy. London : BMJ Publishing Group Ltd., *Clinical Evidence*, : Update 20041001.
68. Harris, A. L., and Hochhauser, D. (1992). Mechanisms of multidrug resistance in cancer treatment. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 31, 205-13.



69. Harris, E. D. (1992). Regulation of antioxidant enzymes. *Faseb J* **6**, 2675-83.
70. Health Canada (2003) Canadian Guidelines for Body Weight Classification in Adults. In: Canada H (ed), Ottawa.
71. Hernandez-Ono A., Monter-Carreola G., Zamora-Gonzalez J., Cardoso-Saldana G., Posadas-Sanchez R., Torres-Tamayo M., Posadas-Romero C., (2002) Association of visceral fat with coronary risk factors in a population-based sample of postmenopausal women, *IntJ Obes Relat Metab Disord*, vol. 26, pp. 33-9.
72. Hwu C. M., Fuh J. L., Hsiao C. F., Wang S. J., Lu S. R., Wei M. C., Kao W. Y., Hsiao L. C., Ho L. T., (2003) Waist circumference predicts metabolic cardiovascular risk in postmenopausal Chinese women," *Ménopause*, vol. 10, pp. 73-80.
73. I. Lemieux, A. Pascot, C. Couillard, B. Lamarche, A. Tchernof, N. Aimeras, J. Bergeron, D. Gaudet, G. Tremblay, D. Prud'homme, A. Nadeau, and J. P. Després, (2000) Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men?," *Circulation*, vol. 102, pp. 179-84.
74. J. Bonnet, (2001) L'athérosclérose, *Méd Sci*, vol. 17, pp. 559-67.
75. Jacob, C., Knight, I., Winyard, P.G., (2006). Aspects of the biological redox chemistry of cysteine: from simple redox responses to sophisticated signalling pathways. *Biologicalchemistry* 387, 1385-1397.
76. Jacotot B., Campillo B., Bresson J-L *et al.* (2003) Diététique in : *Abrégés de Nutrition humaine*, Ed Masson, Paris 2003. p. 221-45.
77. Jamin G. (2007) Vrais et faux bénéfices et risques des traitements hormonaux de la ménopause, *Pelv Perineol Springer* 2: 168–174.
78. Jansen J., Nilas L., Christiansen C., (1990) Influence of ménopause on sérum lipids and lipoproteins, *Maturitas*, vol. 12, pp. 321-31.
79. Jourdan, E. (2002). Mécanismes de protection cellulaire endogène et exogène suite à l'irradiation ultraviolette. Thèse effectuée au laboratoire de biologie du stress oxydant (LBSO)-LRC7 n°8M CEA Grenoble.
80. Kakkar R, Mantha SV, Radhi J, Prasad K, Kalra J (1998). Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes. *J Clin Sci*, 94: 623 - 32.
81. Kinnula, V. L., Pietarinen, P., Aalto, K., Virtanen, I., and Raivio, K. O. (1995). Mitochondrial superoxide dismutase induction does not protect epithelial cells during oxidant exposure in vitro. *The American journal of physiology* **268**, L71-7.
82. Kinsky N (1989). Antioxydants function of carotenoides. *Free Rad Biol Med* 7, 617–635.

83. Klebanova EM, Balabolkin MI, Kreminskaia VM. [The role of the fat tissue and its hormones in the mechanisms of insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus]. *Klin Med (Mosk)* 2007 ~ 85(7):20-27.
84. Kral T.V.E., Stunkard A.J., Berkowitz R.I., Stillings V.A., Brown D.B., Faith M.S. (2007). Daily food intake in relation to dietary energy density in a free living environment: a prospective analysis of children born at different risk of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 86: 41-7.
85. Krentz, A. J., & Bailey, C. J. (2005). *Type 2 diabetes: in practice* (2e éd.). London: Royal Society of Medicine Press.
86. Levine, R. L., and Stadtman, E. R. (2001). Oxidative modification of proteins during aging. *Experimental gerontology* **36**, 1495-502.
87. Ley C. J., Lees B., Stevenson J. C., (1992) Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution, *Am J Clin Nutr*, vol. 55, pp. 950-4.
88. Liochev, S. I., and Fridovich, I. (2000). Copper- and zinc-containing superoxide dismutase can act as a superoxide reductase and a superoxide oxidase. *The Journal of biological chemistry* **275**, 38482-5.
89. Lissner L, Heitmann BL (1995) Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clinical Nutrition* 49: 79-90
90. Lynch N. A., Ryan A. S., Berman D. M., Sorkin J. D., Nicklas B. J., (2002) Comparison of VChmax and disease risk factors between perimenopausal and postmenopausal women, *Ménopause*, vol. 9, pp. 456-62.
91. MAEHLER P., JORNOT L., WOLLHEIM CB. (1999). Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic beta cells *J. Biol Chem* 274:27905-27913.
92. Maiorino, M., Chu, F. F., Ursini, F., Davies, K. J., Doroshov, J. H., and Esworthy, R. S. (1991). Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase is the 18-kDa selenoprotein expressed in human tumor cell lines. *The Journal of biological chemistry* **266**, 7728-32.
93. Manuela G.D., Esteban Castela J., Yuan J.M., Ronald K., Ross & Mimi C., (2002) Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States), *Kluwer Academic Publishers* 13: 287-293
94. Maritim, A.C., R.A. Sanders, and J.B. Watkins, 3rd, Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*, 2003. 17(1): p. 24-38.

95. Masse P. G., Dosy J., Tranchant C. C., Dallaire R., (2004) Dietary macro- and micronutrient intakes of nonsupplemented pre- and postmenopausal women with a perspective on menopause-associated diseases, *J Hum Nutr Diet*, vol. 17, pp. 121- 32.
96. Mates, J. M., and Sanchez-Jimenez, F. (1999). Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Front Biosci* **4**, D339-45.
97. Mates, J. M., Segura, J. M., Perez-Gomez, C., Rosado, R., Olalla, L., Blanca, M., and Sanchez-Jimenez, F. M. (1999). Antioxidant enzymatic activities in human blood cells after an allergic reaction to pollen or house dust mite. *Blood cells, molecules & diseases* **25**, 103-9.
98. Matthias R. (2006) 7 le diabète : Pourquoi les animaux n'ont pas d'attaque cardiaque ... les Hommes, si!
99. May D. E., Williams K., Luckie D., Hodder J. (2004) Climate change: confronting student ideas 53: 324-325.
100. Mayo Foundation for Medical Education and Research (Ed). Diseases & Conditions - Menopause, MayoClinic.com. (2010).
101. McCord, J. M., and Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *The Journal of biological chemistry* **244**, 6049-55.
102. McCord, J.M., 2000. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am. J. Med.* 108, 652–659.
103. McKinlay S. M., Brambilla D. J., and Posner J. G., (1992) The normal menopause transition," *Maturitas*, vol. 14, pp. 103-15.
104. Meagher EA, FitzGerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Rad Biol Med.* 28:1745-50, 2000
105. 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.
106. Michiels, C., Raes, M., Toussaint, O., and Remacle, J. (1994). Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free radical biology & medicine* **17**, 235-48.
107. Mikael Skurnik PhD, Anna-Mari Viitanen MD, Paavo Toivanen MD (2005) *Arthritis & Rheumatism* 35: 126
108. MONTEIRO C A, CONDE W L, POPKIN B M. (2002) Is obesity replacing or adding to undernutrition? Evidence from different social classes in Brazil. *Public Health Nutr*, 2002, 5, 1A, p. 105-112.
109. Morisset AS. (2008). Endocrinologie de l'obésité : Relation avec l'alimentation.

110. Morrow JD. (2003). Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 23(3):368-370.
111. Mukai K, Morimoto H, Okaiuchi Y, Nagaoka S (1993). Kinetic study of reactions between tocopheroxyl radicals and fatty acids. *Lipids* 28, 753–756.
112. Nicklas B. J., Rogus E. M., Colman E. G., Goldberg A. P. (1996) Viscéral adiposity, increased adipocyte lipolysis, and metabolic dysfunction in obèse postmenopausal women, *Am JPhysiol*, vol. 270, pp. E72-8.
113. Niki, E., Yoshida, Y., Saito, Y., and Noguchi, N. (2005). Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochemical and biophysical research communications* **338**, 668-76.
114. Nourooz-Zadeh j., Tajaddini-Sarmadi J., McCarthy S., Betteridge D. J., Wolff S. P. (1995) – Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes*, 44:1054-1058.
115. Oberley, T. D., and Oberley, L. W. (1997). Antioxidant enzyme levels in cancer. *Histology and histopathology* **12**, 525-35.
116. OMS., (2003). Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale.
117. ORSRUN. (2007). Diabète à la Réunion. Observatoire Régional de La Santé de la Réunion [En ligne]. Consulté le 15 juillet 2008, tiré de [www.orsrun.net](http://www.orsrun.net);
118. Ostergaard H, Tachibana C, Winther JR (2004). Monitoring disulfide bond formation in the eukaryotic cytosol. *J Cell Biol* 166, 337–345.
119. Ozbey N., Sencer E., Molvalilar S., Orhan Y., (2002) Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors in pre- and postmenopausal obèse women with similar BMI," *Endocr J*, vol. 49, pp. 503-9.
120. Packer L (1991). Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr* 53 1050S-1055S.
121. Pasquali R., Casimirri F., Labate A. M., Tortelli O., Pascal G., Anconetani B., Gatto M. R., Flamia R., Capelli M., Barbara L., (1994) Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. The VMH Collaborative Group," *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 18, pp. 614-21.
122. Pereverzev MO, Vygodina TV, Konstantinov AA, Skulachev VP (2003). Cytochrome c, an ideal antioxidant. *Biochem Soc Trans* 31, 1312–1315.
123. Petersen Shay K, Moreau RF, Smith EJ, Hagen TM (2008). Is alpha-lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo? Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity. *IUBMB Life* 60, 362–367.

124. Pincemail J., Lecomte J., Collart E., Castiaux J.P., Defraigne J.O.; (2003), Stress oxydant, antioxydants et exercice physique, *springer 4* : 134-135.
125. Pincemail J., Meurisse M., Limet R., Defraigne JO. (1999) L'évaluation du stress oxydatif d'un individu: une réalité pour le médecin.
126. Pincemail, J. (2003). Directeur Scientifique PROBIOX SA. Université de Liège, Tour de Pathologie 2ème étage Sart Tilman. 4000 Liège, Belgique. E-mail: j.Pincemail@ulg.ac.be et j.pincemail@probiox.com
127. Pouliot M. C., Després J. P, Lemieux S., Moorjani S., Bouchard C., Tremblay A., Nadeau A., Lupien P. J., (1994)Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropométrie indexes of abdominal viscéral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women," *Am J Cardiol*, vol. 73, pp. 460-8.
128. Prentice A. M. (1998) Manipulation of dietary fat and energy density and subsequent effects on substrate flux and food intake, *Am J Clin Nutr*, vol. 67, pp. 535S-541S.,.
129. Prior C., (1998) Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition," *Endocr Rev*, vol. 19, pp. 397-428.
130. Quatromoni P. A., Copenhafer D. L., D'Agostino R. B., Millen B. E., (2002) Dietary patterns predict the development of overweight in women: The Framingham Nutrition Studies, *JAm Diet Assoc*, vol. 102, pp. 1239-46.
131. Rachidi, W. (2002). Rôle de la protéine du prion dans le métabolisme du cuivre et le stress oxydant. Thèse effectuée au laboratoire de biologie du stres oxydant (LBSO)-LRC7 n°8 CEA Grenoble.
132. Rahman, I., Biswas, S. K., and Kode, A. (2006). Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *European journal of pharmacology* **533**, 222-39.
133. Rangé H., Huchon C., Poitou C., Ciangura C., Boillot A., Czernichow S., Chaussain C., Bouchard P. (2010). Risque parodontal chez le patient obèse *Springer-Verlag France* 5:67-73.
134. Recker R., Lappe J., Davies K., Heaney R., (2000) Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study, *J Bone Miner Res*, vol. 15, pp. 1965-73.
135. Reddish S(2011) Menopausal transition - assessment in general practice *Aust Fam Physician*. (5):266-72.
136. Ritz P., Vellas B. (2010). Prise en charge du surpoids et de l'obésité chez la personne âgée. *springer* 15 : 123-129.
137. Roddier, M. (2006). Diabetes in Réunion Island (Indian Ocean): From Sugar Plantations to Modern Society. Dans M. K. L. Ferreira & G. C. Lang (éds.), *Indigenous peoples and*

- diabetes: community empowerment and wellness (pp. 105-121). Durham, NC: Carolina Academic Press.
138. Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D. A., Sapp, P., Hentati, A., Donaldson, D., Goto, J., O'Regan, J. P., Deng, H. X., and et al. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* **362**, 59-62.
  139. Ross R., Janssen I., Tremblay A., (2000) Obesity réduction through lifestyle modification," *Can JAppl Physiol*, vol. 25, pp. 1-18.
  140. Ross R., Rissanen J., Hudson R., (1996) Sensitivity associated with the identification of viscéral adipose tissue levels using waist circumference in men and women: effects of weight loss, *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 20, pp. 533-8.
  141. Roy, B. (2002b). Sang sucré, pouvoirs codés, médecine amère: diabète et processus de construction identitaire: les dimensions socio-politiques du diabète chez les Innus de Pessamit. Québec: Presses de l'Université Laval.
  142. Sies, H. (1997a). *Antioxidants in Disease Mechanisms and Therapy*. London, UK: Academic Press.
  143. Sies, H. (1997b). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental physiology* **82**, 291-5.
  144. Simon C., (2004) Alimentation, gain de poids et obésité, Tiré de: Médecine de l'Obésité. Méd & Sci ed: Basdevant, A. & Guy-Grand, B., pp. 52-8.
  145. Simonian, N. A., and Coyle, J. T. (1996). Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annual review of pharmacology and toxicology* **36**, 83-106.
  146. SNOWDON D., KANE R., BESSON W., BURKE G., SPRAFKA J., POTTER J., ISO H., JASCOBS D., PHILLIPS (R.) (1989), Is early natural menopause a biological marker of health and ageing? *American Journal of Public Health* 79, 6: 709-714.
  147. Soares AF. (2005). EFFETS DU STRESS OXYDANT SUR LE FONCTIONNEMENT DES ADIPOCYTES : ADIPONECTINE ET PROSTAGLANDINES ; L'institut national des sciences appliquées de Lyon, France.
  148. Soltaninassab SR, Sekhar KR, Meredith MJ, Freeman ML (2000). Multi-faceted regulation of glutamylcysteine synthetase. *J Cell Physiol* 182, 163–170.
  149. Squier, T. C. (2001). Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. *Experimental gerontology* **36**, 1539-50.
  150. Stark, G. (2005). Functional consequences of oxidative membrane damage. *The Journal of membrane biology* **205**, 1-16.

151. Stephens, JW, Gable DR, Hurel SJ, Miller GJ, Cooper JA, Humphries SE (2006). Increased plasma markers of oxidative stress are associated with coronary heart disease in males with diabetes mellitus and with 10-year risk in a prospective sample of males, *Clinical Chemistry*, 52: 446 - 452.
152. Swinburn B. A., Caterson I., Seidell J. C., and James W. P. (2004) Diet, nutrition and the prévention of excess weight gain and obesity, *Public Health Nutr*, vol. 7, pp. 123- 46.
153. Szaleczky E, Prechl J, Fehér J, Somogyi A (1999). Alterations in enzymatic antioxidant defence in diabetes mellitus - a rational approach. *Postgrad Med J*, 75: 13 - 17.
154. Szathmary, E. (1987). Genetic and Environment Risk Factors. Dans T. K. Young (éd.), *Diabetes in the Canadian Native Population: Biocultural Perspectives* (pp. 29-55). Toronto: Canadian Diabetes Association.
155. Taleb-Senoucia D, Ghomaria H, Kroufa D, Bouderbalaa S, Prostb J, Lacaille-Duboisc MA, Bouchenaka M (2009). Antioxidant effect of *Ajuga iva* aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 25: 221-235.
156. Taurelle R., Tamborini A., (1997) *La ménopause*, Masson éd, 230 p., 1997.
157. Thomas, J. P., Maiorino, M., Ursini, F., and Girotti, A. W. (1990). Protective action of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase against membrane-damaging lipid peroxidation. In situ reduction of phospholipid and cholesterol hydroperoxides. *The Journal of biological chemistry* 265, 454-61.
158. Tremblay MS, Willms JD (2003) Is the Canadian childhood obesity épidémie related to physical inactivity? *International Journal of Obesity and Related Metabolism Disorders* 27: 1100-1105
159. Turgeon S. (2008). Amélioration d'un service d'évaluation clinique de l'obésité.
160. Turpin G., Bruckert E., *Hypercholestérolémie*, Masson ed, 102 p., 1999.
161. Tweeddale, H.J., Kondo, M., Gebicki, J.M., 2007. Proteins protect lipid membranes from oxidation by thiyl radicals. *Archives of biochemistry and biophysics* 459, 151-158.
162. Urdaneta, M. L., & Krehbiel, R. (1989). Introduction : Anthropological Perspectives on Diabetes Mellitus Type II. *Medical Anthropology : Special Issue : Anthropological Approaches to Diabetes*, 11(3), 221-226.
163. Vague J., (1956) The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining prédisposition to diabète, atherosclerosis, goût, and uric calculous disease," *Am J Clin Nutr*, vol. 4, pp. 20-34.

164. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., and Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology* **39**, 44-84.
165. Valko, M., Morris, H., and Cronin, M. T. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry* **12**, 1161-208.
166. Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., and Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions* **160**, 1-40.
167. Vallée K., 2006. Impact d'une activité physique aérobie sur l'équilibre énergétique et les choix alimentaire chez la femme ménopausée présentant d'une obésité modérée.
168. Van Acker K., *The Diabetic Foot* dissertatie. Antwerpen 2001
169. Van Hout GC, van O, I, van Heck GL. Psychological profile of the morbidly obese. *Obes Surg* 2004; 14(5):579-588. '
170. Van Pelt R. E., Evans E. M., Schechtman K. B., Ehsani A. A., Kohrt W. M., (2001) Waist circumference vs body mass index for prédiction of disease risk in postmenopausal women, *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 25, pp. 1183-8.
171. Vandewater EA, Shim MS, Caplovitz AG (2004) Linking obesity and activity level with children's télévision and video game use. *Journal of Adolescent Research* 27: 71-85
172. Vidal H., (2003) Obesity and inflammation: the adipocytokines, *Ann Endocrinol (Paris)*, vol. 64, pp. S40-4.
173. Viégas M, Costa C, Lopes A, Griz L, Medeiro MA, Bandeira F(2011) Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *J Diabetes Complications*.
174. Weisiger, R. A., and Fridovich, I. (1973). Mitochondrial superoxide simutase. Site of synthesis and intramitochondrial localization. *The Journal of biological chemistry* **248**, 4793-6.
175. Wens J., Sunaert P., Nobels F., Feyen L., Crombruggen P V., Bastiaens H., Royen P V. (2007). *Diabète sucré de type 2*, springer 6 : 142-145.
176. Wing R. R., Matthews K. A., Kuller L. H., Meilahn E. N., Plantinga P. L., (1991) Weight gain at the time of ménopause," *Arch Intern Med*, vol. 151, pp. 97-102.
177. World Health Organisation (2000) *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidémie*. In. World Health Organisation, Geneva.



178. Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME, (2011) Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies, *BMJ*, 2011;342:d35.
179. Young, T. K., Szathmary, E., Evers, S., & Wheatley, B. (1990). Geographical Distribution of Diabetes Among the Native Population of Canada: A National Survey. *Social Science and Medecine*, 31(2), 129-139.
180. Yves, N. (2008). Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc : place des métallothionéines et de p53.
181. Zachara, B. A. (1992). Mammalian selenoproteins. *Journal of trace elements and electrolytes in health and disease* **6**, 137-51.
182. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E et al. (2005) Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes (Lond)* 29: 1011-29
183. Ziegler O., Quilliot D. (2010) Obésité de la personne âgée épidémiologie et conséquences. *springer* 14 : 111-120.
184. Zou Y, Qian Zl, Li Y, Kim MM, Lee SH & Kim SK (2008) Antioxidant Effects of Phlorotannins Isolated from *Ishige okamurae* in Free Radical Mediated Oxidative Systems. *J Agric Food Chem*.
185. Zou Y, Qian Zl, Li Y, Kim MM, Lee SH & Kim SK (2008) Antioxidant Effects of Phlorotannins Isolated from *Ishige okamurae* in Free Radical Mediated Oxidative Systems. *J Agric Food Chem*.

Annexe

**Tableau A1** : Valeurs moyennes des teneurs sériques en glucose chez les femmes témoins et les femmes obèses DNID ménopausées.

	Témoins	Obèses DNID
Glycémie (g/l)	1,05±0.02	1,6 ±0.31**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins, et femmes obèses DNID est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

\*  $p < 0.05$  différence significative.

\*\*  $p < 0.01$  différence très significative.

**Tableau A2** : Teneurs plasmatiques en vitamine C ( $\mu\text{g/ml}$ ) chez les obèses DNID ménopausées et les témoins.

	Témoins	Obèses DNID
Vitamine C ( $\mu\text{g/ml}$ )	24,35±2,02	14,81 ±1,31 **

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins, et femmes obèses DNID est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

\*  $p < 0.05$  différence significative.

\*\*  $p < 0.01$  différence très significative.

**Tableau A3** : *Activité de l'enzyme antioxydante catalase (U/min/ml) chez les obèses DNID ménopausées et les témoins.*

	Témoins	Obèses DNID
CAT Plas (U/min/ml)	0,11 ±0,02	0,15 ±0,01
CAT Ery (U/min/ml)	77,25±1,65	63,43 ±1,71 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. CAT Plas : catalase plasmatique ; CAT Ery : catalase érythrocytaire. La comparaison des moyennes entre femmes témoins, et femmes obèses DNID est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

\* p< 0.05 différence significative.

\*\* p< 0.01 différence très significative.

**Tableau A4** : *Marqueurs du statut oxydant (MDA) chez les obèses DNID ménopausées et les témoins.*

	Témoins	Obèses DNID
MDA Plas (µmol/l)	1,38 ±0,37	0,85 ±0,11 **
MDA Ery (µmol/l)	13,5±1,55	18,14 ±1,38 *

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. MDA Plas : Malondialdéhyde plasmatique ; MDA Ery : Malondialdéhyde érythrocytaire. La comparaison des moyennes entre femmes témoins, et femmes obèses DNID est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance:

\* p< 0.05 différence significative.

\*\* p< 0.01 différence très significative.

## Résumé

Afin de déterminer d'éventuelles altérations de la balance oxydant/antioxydant chez les obèses diabétiques au cours de la ménopause, une étude a été réalisée chez une population de femmes d'obèses DNID pendant la ménopause comparées à une population de femmes de la même tranche d'âge. Pour cela, quelques marqueurs du statut antioxydant (catalase, vitamine C) et oxydant (malondialdéhyde) sont analysés au niveau du plasma et des érythrocytes chez les femmes ODNID ménopausées et chez les témoins dans la région de Tlemcen.

Une élévation des prooxydants à savoir le MDA érythrocytaire, et une diminution des antioxydants notamment la vitamine C et l'activité de la catalase érythrocytaire est notée chez les femmes ménopausées ODNID comparées aux témoins

Nos résultats permettent de conclure que l'obésité et le diabète de type 2 impliquent un stress oxydatif élevé, et une capacité antioxydante diminuée.

**Mots clés :** Obésité, Diabète type 2, Ménopause, Stress oxydatif

## Abstract

To determine possible alterations in the balance oxidant / antioxidant in the obese during menopause, a study was conducted in a population of obese NIDDM women during menopause compared with a population of women in the same bracket age. For this, some markers of antioxidant status (catalase, vitamin C) and oxidant (malondialdehyde) were analyzed in plasma and erythrocytes in women obese NIDDM postmenopausal and in controls in the region of Tlemcen.

An elevation prooxidant namely erythrocyte MDA, and a decrease in antioxidants such as vitamin C and erythrocyte catalase activity is noted in postmenopausal obese NIDDM women compared with controls

Our results suggest that obesity and type 2 diabetes involves a high oxidative stress and reduced antioxidative capacity.

**Keywords :** Obesity, Type 2 Diabetes, Menopause, Oxidative Stress.

## ملخص

لتحديد التغييرات المحتملة في ميزان الأوكسدة / مضادات الأوكسدة عند النساء في سن اليأس اللاتي يعانين من السمنة وداء السكري ، أجريت دراسة على عدد من النساء البدناء في سن اليأس المصابات بداء السكري من النوع الثاني (غير المعتمد على الأنسولين) مقارنة مع عدد النساء من نفس الفئة العمرية. لهذا، تم تحليل بعض علامات الأوكسدة (malondialdehyde)، ومضادات الأوكسدة (الكاتالاز، وفيتامين ج) في كل من البلازما وكرات الدم الحمراء عند النساء المصابات بداء السكري من النوع الثاني بعد سن اليأس والنساء الشواهد في منطقة تلمسان.

لوحظ ارتفاع في نسبة MDA الخاص بكريات الدم الحمراء، وانخفاض في مضادة الأوكسدة مثل فيتامين (ج)، بالإضافة إلى انخفاض نشاط الكاتالاز (catalase) الخاص بكريات الدم الحمراء لدى المصابات بداء السكري من النوع الثاني بعد سن اليأس مقارنة بالنساء الشواهد.

من خلال نتائجنا نستنتج أن السمنة وداء السكري من النوع الثاني (غير المعتمد على الأنسولين) يلعبان دورا في زيادة الإجهاد التأكسدي، وذلك بزيادة نسبة الأوكسدة وخفض قدرة مضادات الأوكسدة.

**الكلمات المفاتيح:** السمنة، داء السكري من النوع الثاني، سن اليأس، الإجهاد التأكسدي.