

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Abou Bekr Belkaid- Tlemcen

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

Département de biologie

Laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

MÉMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE MAGISTER

Option : Physiopathologie Cellulaire

*Détermination du statut Redox chez la femme
enceinte obèse et son nouveau-né*

Présenté par

MEZOUAR DJAMILA

Soutenu le :

Devant le jury suivant :

Présidente: M^{me} MOKHTARI N.

Maître de conférences A, Université Tlemcen.

Examinatrice : M^{me} BOUANANE S.

Maître de conférences A, Université Tlemcen.

Examinatrice : M^{me} BABA AHMED FZ.

Maître de conférences A, Université Tlemcen.

Invité : M^{me} LOUKIDI B.

Maître de conférences B, Université Tlemcen.

Promotrice : M^{me} MERZOUK H.

Professeur, Université Tlemcen.

2011/2012

Dédicaces

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Je dédie ce modeste travail à :

Ma chère maman,

Ma chère tante Cherifa,

La mémoire de mon père et de mes grands parents,

Toute ma famille

Mes amies Rabia et Meriem.

Remerciements

*Je remercie tout d'abord **ALLAH** le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Je tiens à remercier chaleureusement mon encadreur «**Madame MERZOUK H**», professeur à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir dirigé et guidé tout le long de ce travail. Ses conseils et ses remarques constructifs étaient très bénéfiques pour mon travail. Son soutien permanent ainsi que sa disponibilité pour l'achèvement de ce travail m'ont été très favorables. Je lui témoigner ma gratitude pour sa patience et son soutien.*

Les recherches qui font l'objet de ce mémoire ont été réalisées au sein du Laboratoire Physiologie physiopathologie et biochimie de la nutrition, complexe biologie Imama, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers, Université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen.

*J'adresse mes plus sincères remerciements à «**M^{me} MOKHтари N**», maître de conférences A à l'Université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de jury. J'aimerais lui manifester ma profonde gratitude.*

J'adresse aussi mes remerciements aux examinatrices de ce mémoire:

*Je remercie vivement «**M^{me} BOUANANE S**», Maître de conférences A à l'université de Tlemcen, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.*

*Je remercie également «**M^{me} BABA AHMED FZ**», Maître de conférences A à l'université de Tlemcen, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.*

J'adresse mes profonds remerciements à «M^{me} LOUKIDI B», Maître de conférences B à Université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur par sa présence.

J'exprime mes remerciements à Mr MERZOUK SA, Professeur à l'Université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen, pour son aide dans l'analyse statistique.

Ce travail n'aurait pu aboutir sans l'aide de nombreuses personnes. Que me pardonnent celles que j'oublie ici. J'exprime toute ma sympathie à l'ensemble des membres du laboratoire "PPABIONUT", mais j'adresse une pensée particulière à M^{elle} Youbi Meriem, M^{elle} Belhocine Leila, M^{me} Fatima, ingénieurs au laboratoire "PPABIONUT", qui m'ont énormément aidé pendant ce travail. Un grand merci pour le personnel du centre mère enfant de l'hôpital de Tlemcen.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous les enseignants qui m'ont enseigné et qui par leurs compétences m'ont soutenu dans la poursuite de mes études.

Enfin, je remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Sources et voies spécifiques de la génération des ROS.....	14
Figure 2: Anion superoxyde et ses dérivés.....	16
Figure 3: Peroxydation en chaîne des lipides.....	19
Figure 4: Les principales espèces réactives de l'oxygène, leurs origines possibles et leurs voies de détoxification. NADPH, le phosphate de nicotinamide adénine dinucléotide.....	22
Figure 5: Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques.....	24
Figure 6: Teneurs plasmatiques en glucose et albumine chez les mères et leurs nouveau-nés.....	42
Figure 7: Teneurs plasmatiques en cholestérol et triglycérides chez les mères et leurs nouveau-nés.....	43
Figure 8: Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les mères et leurs nouveau-nés.....	45
Figure 9: Teneurs érythrocytaires en activité de la catalase et en glutathion réduit chez les mères et leurs nouveau-nés.....	46
Figure 10: Teneurs érythrocytaires en anion superoxyde et en monoxyde d'azote chez les mères et leurs nouveau-nés.....	47
Figure 11: Teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde et en protéines carbonylées chez les mères et leurs nouveau-nés.....	49
Figure 12: Teneurs en protéines totales et en lipides du placenta.....	50
Figure 13: Teneurs en malondialdéhyde et en glutathion réduit du placenta.....	51
Figure 14: Teneurs en protéines carbonylées et en monoxyde d'azote du placenta.....	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée.....41

TABLEAUX EN ANNEXE

Tableau A1 : Teneurs plasmatiques en glucose, cholestérol total, triglycérides et albumine chez les mères et leurs nouveau-nés.....86

Tableau A2 : Marqueurs du statut antioxydant chez les mères et leurs nouveau-nés.....87

Tableau A3 : Marqueurs du statut oxydant chez les mères et leurs nouveau-nés.....88

Tableau A4: Teneurs en protéines totales et en lipides du placenta.....89

Tableau A5: Marqueurs du statut oxydant / antioxydant du placenta.....90

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide désoxyribonucléique.
ADNmt : Acide désoxyribonucléique mitochondrial.
ADNn : Acide désoxyribonucléique nucléaire.
ADP: Adenosine diphosphate.
AGL: Acide gras libre.
AGNE : Acide gras non estérifié.
Ala : Alanine.
Apo-B : Apoprotéine-B.
ARN : Acide ribonucléique.
Asp : Asparagine.
ATN : Anomalie de tube neural.
ATP : Adenosine triphosphate.
BMI : body Mass Index.
CAT: Catalase.
Cemach : Confidential Enquiry into Maternal and Child Health.
CETP : Protéines du transfert du cholestérol estérifié.
Cl : Chlore.
Co : Cobalt.
CoQ₁₀ : Ubiquinone.
CRP : C-réactive protéine.
CuSOD : Superoxyde dismutase à cuivre.
Cyt-450 : Cytochrome-450.
DAHK : Asparagine-alanine-histidine-lysine.
DG : Diabète gestationnel.
DNID : Diabète non insulino-dépendant
DNPH : Dinitrophénylhydrazone.
DO : Densité optique.
DT2 : Diabète de type 2.
DTNB : 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque réactif d'ELLMAN.
EC : Enzyme Commission.

EDTA : Acide éthylène diamine tétraacétique.

F2-IsoPs : F2-isoprostanes.

FABP : Fatty acid binding protein.

Fe²⁺ : Fer ferreux.

Fe³⁺ : Fer ferrique.

FeSOD : Superoxyde dismutase au fer.

GMP_c : Guanosine 3',5'monophosphate cyclique.

GPx: Glutathion peroxydase.

GR : Glutathion réductase.

GSH: Glutathion réduit.

GSSG : Glutathion dissulfure ou oxydé.

H₂O : Eau.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HCL: Acide chlorhydrique

HDL: High density lipoprotein.

HDL-C : High density lipoprotein cholesterol

HETEs : monohydroxy-eicosatetraenoic acids.

His : Histidine.

4-HNE: 4-Hydroxynonéal.

HOCl : Acide hypochloreux.

HPETEs : Hydroperoxyeicosatetraenoic acids.

HTA : Hypertension artérielle.

IL : Interleukine.

IMC : Indice de masse corporelle.

INSP : Institut national de santé publique.

LDL: Low density lipoprotein.

LOO: Radical peroxyde.

LPL: Lipoprotéine lipase.

Lys : Lysine.

MDA: Malondialdéhyde.

MIU : Mort in utero.

MnSOD : Superoxyde dismutase à manganèse.
NADP⁺ : Nicotinamide adénine diphosphate oxydé.
NADPH: Nicotinamide adénine diphosphate réduit.
NBT: Nitro blue tetrazolium.
NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey.
Ni : Nickel.
nm : Nanomètre.
NO• : Monoxyde d'azote.
NO₂⁻ : Nitrites
NO₃⁻ : Nitrate.
NOS: oxyde nitrique synthase.
¹O₂: Oxygène singulet.
O₂^{-•} : Anion superoxyde.
O₂ : Oxygène.
OH•: Radical hydroxyle
8-OH2DG: 8-hydroxy-2' déoxyguanosine
OMS: Organisation mondiale de la santé.
ONOO⁻ : Peroxynitrite.
PC : Protéines carbonylées.
Phe : Phénylalanine.
R : Radical.
RCIU : Restriction de croissance intra-utérine.
RNS : Espèces réactives de l'azote.
ROO• : Radical peroxyde.
ROS : Reactive oxygen species.
RTH : Ratio taille-hanche.
SDS : Sodium dodecylsulfate.
Se : Sélénium.
SO : Stress oxydant.
SOD : Superoxyde dismutase.
TBA : Acide thiobarbiturique.
TBARS : Thiobarbituric acid reactive substances.

TCA: Acide trichloroacétique.

TG : triglycérides.

TNB : Acide thionitrobenzoïque.

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha.

Trp : Tryptophane.

TT : Tour de taille.

Tyr : Tyrosine.

UV: Ultra violets.

UV- β : Ultra violets-Béta.

VLDL : Very low density lipoprotein.

WAT: White adipose tissue = Tissu adipeux blanc.

ZnSOD : Superoxyde dismutase à zinc.

γ : Gamma.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
ETAT ACTUEL DU SUJET	6
I. Obésité et grossesse	7
I.1. Obésité et complications.....	7
I.2. Obésité associée à la grossesse.....	9
II. Stress oxydant	12
II.1. Définition.....	12
II.2. Radicaux libres.....	13
II.2.1. Espèces réactives de l'oxygène.....	13
II.2.2. Espèces réactives de l'azote.....	17
II.3. Dommages moléculaires induits par les radicaux libres.....	17
II.3.1. Dommages oxydatifs de l'ADN.....	18
II.3.2. Dommages oxydants des lipides.....	18
II.3.3. Dommages oxydants des protéines.....	20
II.4. Défenses antioxydantes.....	20
II.4.1. Antioxydants enzymatiques.....	21
II.4.2. Antioxydants non-enzymatiques.....	23
III. Stress oxydant et obésité	26
IV. Stress oxydant et grossesse	28
IV.1. Stress oxydant et fœtus.....	29
IV.2. Stress oxydant et placenta.....	30
MATERIEL ET METHODES	31
1. Population étudiée	32
2. Prélèvements et préparation des échantillons	32
2.1. Prélèvements sanguins.....	32
2.2. Placenta.....	33
3. Analyse des paramètres biochimiques	33
3.1. Dosage du glucose.....	33
3.2. Dosage du cholestérol	34
3.3. Dosage des triglycérides	34
3.4. Dosage des protéines totales	35

3.5. Dosage de l'albumine.....	35
4. Détermination du statut oxydant/antioxydant.....	35
4.1. Dosage du malondialdéhyde.....	35
4.2. Dosage des protéines carbonylées.....	35
4.3. Dosage de la vitamine C.....	36
4.4. Dosage du glutathion réduit.....	36
4.5. Détermination de l'activité de la catalase.....	36
4.6. Dosage du monoxyde d'azote érythrocytaire et placentaire.....	37
4.7. Dosage de l'anion superoxyde érythrocytaire.....	38
5. Analyse statistique.....	38
RESULTATS ET INTERPRETATION.....	39
I. Caractéristiques de la population étudiée.....	40
II. Paramètres biochimiques chez les mères et les nouveau-nés.....	40
II.1. Teneurs plasmatiques en glucose et en albumine chez les mères et leurs nouveau-nés.....	40
II.2. Teneurs plasmatiques en cholestérol et en triglycérides chez les mères et leurs nouveau-nés.....	40
III. Statut oxydant / antioxydant chez les mères et les nouveau-nés.....	44
III.1. Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les mères et leurs nouveau-nés.....	44
III.2. Teneurs érythrocytaires en activité de la catalase et en glutathion réduit chez les mères et leurs nouveau-nés.....	44
III.3. Teneurs érythrocytaires en anion superoxyde et en monoxyde d'azote chez les mères et leurs nouveau-nés.....	44
III.4. Teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde et en protéines carbonylées chez les mères et leurs nouveau-nés.....	48
IV. Paramètres biochimiques et statut oxydant/antioxydant du placenta.....	48
IV.1. Teneurs en protéines totales et en lipides du placenta.....	48
IV.2. Teneurs en malondialdéhyde et en glutathion réduit du placenta.....	48
IV.3. Teneurs en protéines carbonylées et en monoxyde d'azote du placenta.....	48
DISCUSSION.....	53
CONCLUSION.....	65
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	67
ANNEXE.....	85

INTRODUCTION

L'obésité est la maladie du siècle. Dans nos sociétés, elle touche à tous les âges de la vie un nombre croissant d'individus et est responsable de pathologies médicales spécifiques qui posent un problème de santé publique. Elle a atteint un niveau épidémique dans les pays développés incitant l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à désigner cette situation comme une importante menace de santé (Deruelle, 2011).

Les conséquences réelles 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, tel le diabète non insulino-dépendant (DNID), les pathologies cardio-vasculaires et certains cancers, et est associée dans un bon nombre de pays industrialisés à divers problèmes psychosociaux (Taleb et al., 2010).

L'épidémiologie de l'obésité est relativement récente. Avant les années 1990, l'obésité n'était étudiée en épidémiologie qu'en tant que facteur de risque de mortalité ou de pathologies chroniques telles les maladies cardiovasculaires ou le diabète. C'est l'épidémie d'obésité qui a en quelque sorte créé l'épidémiologie de l'obésité. L'étape fondatrice a été la constitution de l'Obesity Task Force et le consensus sur une définition internationale de l'obésité publiée en 1997, à laquelle les données épidémiologiques sur les relations entre indice de masse corporelle (IMC) et mortalité ont largement contribué. L'épidémiologie de l'obésité s'est alors enrichie permettant de décrire et d'analyser finement l'épidémie en cours chez l'adulte et chez l'enfant et d'en aborder les causes au niveau des populations mais aussi les facteurs de risque individuels. La plupart des pays développés comme en voie de développement sont le témoin d'une augmentation régulière de la prévalence de l'obésité. Les évolutions observées dans les pays en voie de développement montrent clairement une relation linéaire entre le développement économique, l'urbanisation et l'augmentation de la prévalence de l'obésité (Charles, 2011).

Selon l'OMS, à l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a doublé depuis 1980 (OMS, 2010). En 2008, le surpoids concernait 35 % des adultes (34 % des hommes et 35 % des femmes) soit 1,5 milliard de personnes de 20 ans et plus, parmi lesquelles 205 millions d'hommes et 297 millions de femmes étaient obèses, soit respectivement 10 % et 14 %, contre 5 et 8 % en 1980.

L'Algérie autant que pays en voie de développement n'échappe pas à ce fléau. Selon une enquête nationale réalisée sur 4 818 ménages tirés au sort, le surpoids concerne 41,55%

d'hommes et 58,45% de femmes (2930 ménages urbains, soit 60,8 % et 1888 ménages ruraux, âgés de 35 à 70 ans). L'IMC moyen est de 26,10 kg/m². Il est plus élevé chez les femmes que chez les hommes (27,40 kg/m² vs 24,32 kg/m²). La fréquence de l'obésité totale est de 21,24%. Elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (30,08% vs 9,07%) (INSP, 2010).

La France, bien qu'en retrait par rapport aux autres pays développés, est également touchée par l'épidémie. Celle-ci est appréhendée par l'étude OBEPI mise en place depuis 1997 auprès d'un échantillon de l'ordre de 25 000 adultes de 18 ans et plus, et réalisée tous les 3 ans. La dernière enquête en 2009 montre que 14,5% des adultes sont obèses et 32% des adultes en surpoids contre respectivement 8,5% et 29,8 % en 1997. La proportion de Français ayant un poids normal est passée de 57,5 % à 50 %. L'IMC moyen est passé de 24,3 kg/m² en 1997 à 25,3 kg/m² en 2009 ($p < 0,01$) soit une augmentation moyenne de l'IMC de 1 kg/m² depuis 1997. Sur la base des données déclaratives d'OBEPI, la France pourrait compter 25 % d'obèses en 2018 et près de 30 % d'obèses en 2020 (OBEPI, 2009).

Les derniers résultats du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) aux États-Unis en 2007–2008 indiquaient que 33,8 % des Américains étaient obèses. La prévalence de l'obésité a plus que doublé chez les femmes aux États-Unis, passant de 16,5% (rapport de 1976–1980) à 37,7 % (au cours de la période 2007–2008). Les grands changements comportementaux et environnementaux observés depuis 30 ans sont sans doute à l'origine de cette ascension exponentielle de l'obésité, notamment du fait de l'augmentation des apports nutritionnels et de la diminution des dépenses énergétiques.

La prévalence de l'obésité est également en augmentation chez les femmes en âge de procréer. En Angleterre, actuellement on estime que plus d'une sur cinq femmes enceintes est obèse (Heslehurst et al., 2007; 2009).

Aux États-Unis, près des deux tiers des femmes à âge de procréer sont actuellement en surpoids ou obèses (Flegal et al., 2010).

L'obésité maternelle est associée à une morbidité et à une mortalité accrues tant pour la mère que pour sa descendance. Les risques prénatals comprennent le diabète gestationnel, l'hypertension, y compris la pré-éclampsie, les complications thromboemboliques (Denison et al., 2010) et l'accouchement par césarienne (Hillemeier et al., 2011). La descendance des mères obèses a tendance à être macrosomique et coure un plus grand risque de mort foetale tardive et des anomalies congénitales. L'obésité maternelle augmente également le

risque de l'obésité chez la descendance et la tendance à développer un syndrome métabolique durant l'enfance et l'adolescence (Denison et al., 2010).

L'oxygène moléculaire est une composante essentielle de tous les organismes vivants, où il contribue au processus d'oxydation, qui est un élément fondamental de la vie aérobie et de notre métabolisme (Aiyegoro and Okoh, 2010). Une partie de l'oxygène pris par les cellules vivantes est convertie en plusieurs espèces réactives nuisibles de l'oxygène et des radicaux libres. Une fois formés, les radicaux libres peuvent démarrer une réaction en chaîne, conduisant à la formation de plus de radicaux libres (Al-Mamun et al., 2007). La chaîne respiratoire mitochondriale est le site majeur de la production des ROS dans la cellule et il a donc été suggéré que les mitochondries sont les principales cibles pour les dommages oxydatifs (Trifunovic et Larsson, 2008). Les espèces réactives de l'oxygène libérées par la chaîne respiratoire mitochondriale peuvent endommager les biomolécules, comme les lipides, les protéines et les acides nucléiques. Pour éviter ces dommages, les défenses antioxydantes existent pour éliminer la plupart de ces agents oxydants. Même si un équilibre entre les dommages oxydatifs et les mécanismes de protection est habituellement conservé, il ya des situations spécifiques, dans lesquelles la production excessive de radicaux libres, ou des déficiences dans les défenses antioxydantes, conduisent à l'apparition du stress oxydatif (Stoyanova et al., 2010).

Chez les obèses, l'excès d'acides gras libérés par le tissu adipeux sera utilisé comme substrat et oxydé par les mitochondries. Ces dernières vont libérer des particules d'oxygènes réactives. Ces particules réactives sont néfastes pour le fonctionnement cellulaire. Chez les obèses, le taux des antioxydants est faible, il existe un déséquilibre entre les défenses antioxydantes et les radicaux libres d'où l'installation d'un stress oxydatif (Ben Slama et al., 2009).

La grossesse elle-même est un état de stress oxydatif dû à la forte activité métabolique des mitochondries placentaires qui génèrent les ROS, en plus de la NADPH oxydase qui génère l'anion superoxyde (Roberts et al., 2009). Les espèces réactives cellulaires de l'oxygène (ROS) et leur contrôle par les antioxydants sont impliqués dans la physiologie du système reproducteur féminin. Les niveaux physiologiques de ROS jouent un rôle important de régulation par le biais de diverses voies de transduction de signal dans la folliculogénèse, la maturation des ovocytes, le corps jaune et la fonction utérine, l'embryogénèse, l'implantation de l'embryon et le développement fœto-placentaire (Agarwal et al., 2008). Les déséquilibres entre la production des antioxydants et des ROS (stress oxydatif) est considéré comme étant responsable du déclenchement ou du développement de processus pathologiques

affectant la reproduction des femmes (Agarwal et Allamaneni, 2004; Agarwal et al., 2006). Le stress oxydatif a été suggéré comme un agent causal dans les troubles liés à la grossesse, tels que la résorption embryonnaire, la perte récurrente de grossesse, la prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et la mort fœtale (Gupta et al., 2007). Néanmoins, la relation entre les ROS induites par le stress oxydatif et les troubles de grossesse n'est pas claire et ne peut pas être convenablement étudiée dans les grossesses pour des raisons évidentes d'éthique (Al-Gubory et al., 2010).

Le placenta a un rôle crucial dans la grossesse, c'est une interface entre la mère et le fœtus. Il assure les échanges et les modifications des nutriments et de gaz. Il synthétise et sécrète une gamme d'hormones stéroïdes et peptidiques et fournit une barrière immunitaire entre la mère et le fœtus (Myatt, 2010).

Le stress oxydatif se manifeste à l'interface materno-fœtale dès le début de la grossesse. Il joue un rôle dans le développement normal du placenta ainsi que dans la physiopathologie des complications telles que l'avortement, la pré-éclampsie, la restriction de croissance intra-utérin (RCIU), et la rupture prématurée des membranes (Burton et Jauniaux, 2011). Cependant, un stress oxydatif important chez les femmes enceintes obèses peut altérer la composition du placenta et avoir des répercussions néfastes sur le développement fœtal.

L'objectif de notre travail est de déterminer les marqueurs du stress oxydatif au cours des grossesses associées à l'obésité maternelle et d'évaluer les répercussions sur l'unité mère-placenta-fœtus. Notre étude, de type cas-témoins, porte sur des femmes enceintes obèses et des femmes enceintes non obèses avec une grossesse sans complications. Les marqueurs du statut oxydant / antioxydant (malondialdéhyde, protéines carbonylées, vitamine C, catalase, monoxyde d'azote, anion superoxyde, glutathion réduit) sont analysés chez les mères, les nouveau-nés et au niveau du placenta. Notre but final est donc de caractériser le déséquilibre de la balance oxydante / antioxydante associée à l'obésité maternelle et ses effets sur le fœtus et le placenta afin de corriger le stress oxydatif et améliorer la qualité du développement fœtal.

ETAT ACTUEL DU SUJET

I. Obésité et grossesse

I.1. Obésité et complications

L'obésité est une maladie chronique d'origine multifactorielle qui se développe par l'interaction des facteurs sociaux, comportementaux, psychologiques, métaboliques, cellulaires et moléculaires (Fernández-Sánchez et al., 2011).

Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. L'obésité est considérée comme une maladie par l'OMS depuis 1997 (Basdevant, 2011).

Chez l'adulte, l'OMS définit l'obésité en fonction de l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Celui-ci est calculé par la formule suivante : $IMC (kg/m^2) = Poids (kg) / Taille^2 (m^2)$. L'OMS classe l'obésité comme un IMC supérieur à 30 (OMS, 1997).

Bien que l'IMC soit un bon outil pour le dépistage de l'obésité, cet indice ne donne cependant aucune information sur la composition corporelle (les proportions de masse grasse et de masse maigre), ni sur la distribution du tissu adipeux, qui peuvent toutes les deux être très variables selon les individus. Il est maintenant admis qu'indépendamment de l'IMC, l'excès de tissu adipeux au niveau de la cavité abdominale (obésité de type androïde) est beaucoup plus néfaste pour la santé qu'au niveau des cuisses et des hanches (obésité de type gynoïde). L'obésité androïde serait la forme la plus néfaste pour la prévalence du syndrome métabolique (Despres, 2006). Des données récentes indiquent que le ratio taille-hanche (RTH) ou le tour de taille (TT) pourraient être les bons outils d'évaluation des risques (Yusuf et al., 2004).

Fondamentalement, l'obésité est le résultat d'une consommation énergétique excessive par rapport à l'énergie dépensée (Fernández-Sánchez et al., 2011). En plus des facteurs environnementaux comme le régime alimentaire et le style de vie sédentaire, le développement de l'obésité est largement dépendant du patrimoine génétique. La génétique défectueuse peut être divisée en deux groupes. Des gènes rares produisent de l'obésité et un autre groupe de gènes plus commun accentue la prédisposition à l'obésité dans un environnement permissif (Marinou et al., 2010).

L'obésité est associée à un large éventail de complications médicales, y compris le diabète, les maladies cardiovasculaires, la dyslipidémie, l'hypertension, le cancer et l'ostéoarthrite. Par ailleurs, l'obésité est associée à une surmortalité (Huda et al., 2010).

L'obésité conduit à l'insulinorésistance via divers mécanismes souvent liés entre eux. Premièrement, la signalisation de l'insuline et l'homéostasie du glucose est émoussée par l'obésité à cause du dépôt de graisse intracellulaire. L'infiltration de la graisse dans les cellules des îlots pancréatiques amplifie la diminution de la capacité des îlots liée à l'âge pour maintenir la production d'insuline accrue exigée par la résistance à l'insuline, et donc une intolérance au glucose et de diabète de type 2 prématurés se développent rapidement. De plus les produits dérivés du tissu adipeux ou adipokines sont censées être activement impliqués dans la régulation de la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques. Les modifications liées à l'obésité dans les adipocytes induisent un effet paracrine suppresseur sur l'expression de l'adiponectine, un puissant sensibilisateur de l'insuline. En plus, la régulation des adipokines pro-inflammatoires dans l'obésité, comme l'interleukine (IL) -1, -6 et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), contribue également à la diminution de la signalisation de l'insuline dans les tissus périphériques. Chez les individus obèses, il y a une diminution de l'expression du récepteur de l'insuline et de l'activité de tyrosine kinase dans les cellules de muscle squelettique et dans les adipocytes (Marinou et al., 2010).

L'état d'insulinorésistance liée à l'obésité doit être considéré comme la première étape vers le développement du diabète de type 2 (DT2). Le terme «diabésité» décrit avec élégance la relation entre l'obésité et le DT2.

L'obésité et l'état d'insulinorésistance associé à l'obésité sont caractérisés par une déficience de piégeage des acides gras par les adipocytes et une lipolyse importante des acides gras dans les adipocytes. Ces altérations conduisent à des taux élevés d'acides gras libres (AGNE) circulants ce qui aboutit à une forte lipogénèse hépatique, conduisant à une stéatose hépatique à cause des triglycérides (TG) nouvellement synthétisés et à une augmentation des niveaux d'Apo-B et des VLDL circulants. Suite à une dérégulation des VLDL, l'obésité est également associée à des niveaux faibles de HDL. La diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase et le renforcement de l'activité des protéines du transfert du cholestérol estérifié (CETP) médié par les lipides contribuent à la réduction du HDL-C dans l'obésité. En outre, les HDL riches en TG constituent un meilleur substrat pour les lipases hépatiques, abaissant encore le HDL-C. Les niveaux bas d'adiponectine pourraient aussi être associés à la dérégulation du métabolisme des HDL dans l'obésité.

Il est bien connu depuis longtemps que la morbidité des sujets obèses augmente les cardiopathies liées à l'obésité. Néanmoins, il est de plus en plus clair que l'obésité légère ou le surpoids (BMI >25) est également associé à une insuffisance cardiaque (Marinou et al., 2010).

I.2. Obésité associée à la grossesse

Pendant la grossesse normale, le métabolisme de la mère et l'homéostasie du glucose sont dans un état de changement dynamique en fonction du trimestre. Le début de la grossesse est caractérisé par une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une réduction significative de la glycémie à jeun. Avec la progression de la gestation, la glycémie à jeun et postprandiale augmentent et le pic postprandial du glucose se prolonge. Pendant le troisième trimestre de la grossesse normale, la sensibilité à l'insuline est diminuée à 50-70% des valeurs de la pré-grossesse. Par conséquent, la réponse insulinique aux glucides par voie orale est élevée et la production basale de l'insuline augmente, produisant un ensemble de 2-3-fois plus des concentrations d'insuline moyenne sur une période de 24 h. L'état naturel de l'insulinorésistance à la fin de grossesse fournit un mécanisme d'adaptation, fourniture de carburant suffisant pour soutenir le placenta et le développement du fœtus. Un état normal de la sensibilité à l'insuline est restauré dans le post-partum immédiat. La grossesse normale est caractérisée par un grand changement des lipides. Pendant la grossesse, il y a une augmentation d'oxydation basale des acides gras d'environ 70% et de l'hyperlipidémie relative, par rapport à l'état pré-grossesse. Les concentrations sériques de la lipoprotéine de très basse densité (VLDL) et de triglycérides augmentent triplement pendant le deuxième et le troisième trimestre. Ce ci est accompagné par une légère réduction des lipoprotéines de basse densité (LDL) qui est suivi par une augmentation continue dans les trimestres qui suivent. Les lipoprotéines de haute densité (HDL) augmentent régulièrement de la 24^{ème} semaine de grossesse, diminue par la suite jusqu'à la 32^{ème} semaine et restent inchangées à cette concentration jusqu'à la période post-partum. L'obésité induit un état d'insulinorésistance, indépendante de la grossesse. Pendant la gestation, l'insulinorésistance chez les femmes en surpoids et obèses tombe souvent à 40% des valeurs de la pré-grossesse normale. Cette profonde insulinorésistance produit une réponse pathologique, ce qui provoque l'hyperinsulinémie maternelle, l'hyperglycémie et le diabète gestationnel. L'hyperlipidémie exagérée survient aussi pendant la grossesse obèse. Les concentrations de VLDL augmentent par rapport à la grossesse normale et l'apparition et l'oxydation des petites particules LDL sont caractérisées. Le métabolisme anormal des lipides durant la grossesse chez les mères obèses indique une dysfonction endothéliale qui est susceptible de contribuer à des complications vasculaires, y compris la pré-éclampsie (Dennedy et Dunne, 2010).

Au cours de la grossesse, il a été clairement démontré que l'obésité est un facteur de risque indépendant de survenue d'une HTA gravidique ou d'une prééclampsie (×2 à 3) (Deruelle,

2011). Bien que la pathogénie de la pré-éclampsie n'est pas entièrement comprise, la dysfonction endothéliale dans le cadre d'une réaction globale plus générale inflammatoire est une caractéristique de la pré-éclampsie et fait intervenir les circulations placentaire et systémique. La grossesse saine est un état d'inflammation systémique et la prééclampsie donc peut représenter un état extrême des réponses maternelles systémiques inflammatoires engendrées par la grossesse elle-même (Huda et al., 2010).

De façon physiologique, chez toutes les femmes enceintes, il existe une tendance à l'insulinorésistance à partir du deuxième trimestre de la grossesse. L'existence d'un hyperinsulinisme avec insulinorésistance en cas d'obésité favorise ainsi la survenue d'un diabète gestationnel (DG). Par ailleurs, il existe une relation linéaire entre l'augmentation de l'IMC et le risque d'apparition d'un DG. En cas de surpoids, le risque relatif est de 1,7, alors qu'il est de 3,6 en cas d'obésité en comparaison à des patientes de poids normal (Deruelle, 2011).

L'obésité est un facteur de risque important de la thrombo-embolie, la principale cause directe de la mortalité maternelle au Royaume-Uni, avec près de la moitié de tous les décès dus à une embolie pulmonaire survenant chez des femmes en surpoids ou obèses (Cemach, 2007). La grossesse est caractérisée par une diminution de la fibrinolyse et une augmentation des facteurs de coagulation à l'origine d'un état pro-coagulant. L'obésité augmente par un facteur de 2 à 5 le risque de survenue d'une thrombose veineuse en favorisant la stase veineuse, en augmentant la viscosité sanguine et l'activation de la coagulation et en générant un état pro-inflammatoire source de dysfonction endothéliale (Deruelle, 2011).

L'obésité maternelle est associée à un risque accru de toute une gamme d'anomalies de structures fœtales, en particulier les anomalies du tube neural et les maladies cardiaques congénitales (McGuire et al., 2010). En outre, l'identification des anomalies congénitales dans cette population est réduite en raison de l'atténuation du signal ultrasonore par l'obésité centrale, qui peut en partie contribuer à l'incidence élevée (Huda et al., 2010). En effet, Moore et al. ont montré que les patientes avec un diabète ont un risque plus important de malformations comparées à des patientes non diabétiques. Les patientes obèses avec un diabète pré-gestationnel présentent un risque de malformations trois fois plus important que les patientes diabétiques de poids normal (Moore et al., 2003). Un mauvais état nutritionnel chez les femmes obèses peut également contribuer au risque de malformations

congénitales. Une supplémentation en acide folique pour se protéger contre les malformations du tube neural (ATN) cesse d'être bénéfique lorsque le poids corporel est supérieur à 70 kg (Huda et al., 2010).

Dans une cohorte britannique de 350 311 grossesses, près d'un cinquième des femmes obèses avaient une macrosomie fœtale (poids à la naissance > 4 kg ou > 90^e percentile pour l'âge gestationnel). La macrosomie fœtale était deux fois plus susceptible de se produire chez les femmes obèses que chez les femmes non obèses, indépendamment du diabète préexistant ou gestationnel (Jolly et al., 2003). L'augmentation du taux des calories qui passent de la mère au fœtus et l'hyperinsulinémie fœtale sont deux facteurs importants de la pathogenèse de la macrosomie fœtale.

Dans une étude réalisée entre 1987 et 1996, à partir du registre de naissance national suédois, le risque de mort in utero (MIU) était doublé chez les patientes présentant un IMC supérieur ou égal à 30 (Stephansson et al., 2001). Dans cette étude, le risque diminue lorsque les complications obstétricales associées à l'obésité (DG, prééclampsie) ne sont pas présentes. Une revue systémique et une méta-analyse de neuf études d'observations (depuis 2007) ont prouvé que la mort à naissance était deux fois plus élevée chez les femmes obèses par rapport aux femmes ayant un IMC normal (Chu et al., 2007). Au Royaume-Uni, dans une étude de cohorte de 287 213 grossesses, le taux de la mort à naissance était 6,9 pour 1000 naissance chez les femmes obèses comparée à 4 pour 1000 chez les femmes avec un IMC normal (Sebire et al., 2001).

Le mécanisme de cette association pourrait être dû à l'association de l'obésité avec le diabète sucré gestationnel ou l'hypertension. Cependant, dans la plupart des études incluses dans une revue systémique, la différence était indépendante des variables confondues incluant l'ethnie, l'âge, la parité, le tabagisme et l'histoire de préexistence du diabète gestationnel ou des troubles hypertensifs (Chu et al., 2007). Cependant, Nohr et al. ont montré dans une étude portant sur une large cohorte de 54 505 patientes que l'augmentation de la mort in utero (MIU) chez les patientes obèses n'est pas expliquée par les pathologies induites par l'obésité au cours de la grossesse, ni par la prise de poids au cours de la grossesse, mais fréquemment par une dysfonction placentaire (Nohr et al., 2005).

Les études de cohorte ont montré que les femmes obèses ont un risque plus élevé d'accouchement prématuré électif, mais un risque plus faible d'accouchement prématuré spontané (Hendler et al., 2005). Cependant, la relation entre l'obésité maternelle et le risque

de naissance prématurée est complexe et potentiellement confondue par d'autres facteurs comme l'âge, la parité, le tabagisme et l'ethnicité (McGuire et al., 2010).

Une revue systématique récente a trouvé des preuves que l'obésité maternelle est associée à une réduction de l'initiation, de la création et de l'entretien de l'allaitement maternel. L'association persiste même lorsque d'autres facteurs comme l'âge, la parité, le niveau d'éducation, l'habitude de fumer sont comptabilisés (Amir et Donath, 2007).

L'obésité pendant la grossesse peut contribuer à travers la programmation métabolique in utero à une tendance de l'obésité chez les enfants. Le diabète gestationnel prédispose davantage les nourrissons au surpoids et à l'obésité pendant l'enfance. En particulier, les nourrissons macrosomes qui sont plus susceptibles de devenir obèses plus tard dans la vie. Les effets à long terme de l'obésité maternelle et le diabète, la macrosomie fœtale, et l'obésité infantile peuvent inclure un grand risque de diabète sucré infantile de type 2 et du syndrome métabolique (obésité, hypertension, dyslipidémie et intolérance au glucose) (McGuire et al., 2010).

II. Stress oxydant

II.1. Définition

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre de la balance oxydants / antioxydants en faveur des oxydants, entraînant des dommages cellulaires (Atamer et al., 2008). Il se développe lorsque les radicaux libres (molécules oxydantes) produits plus rapidement qu'ils ne peuvent être neutralisés par les systèmes de défense antioxydante. Ce déséquilibre peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire (Picchi et al., 2006), un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs prooxydants (tabac, alcool, médicaments, rayons gamma, rayons ultraviolets, pollution atmosphérique, métaux toxiques) (Valko et al., 2006). Le stress oxydatif initié par des radicaux libres peut endommager les diverses macromolécules cellulaires. Il s'agit notamment des molécules d'ADN, des protéines et des lipides. Ces dommages peuvent entraîner de nombreuses maladies, y compris la néphrotoxicité, le diabète sucré, l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde, l'arthrite, l'anémie, l'asthme, l'inflammation, les maladies neurodégénératives et la carcinogenèse. Cependant les cellules humaines ont un réseau de mécanismes de protection visant à prévenir la production des radicaux libres et les

dommages oxydatifs. Ces mécanismes comprennent à la fois des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques (Sharma et Goyal, 2012).

II.2. Radicaux libres

Les radicaux libres sont de petites molécules diffusibles qui diffèrent de la plupart des molécules biologiques. Ils ont un électron non apparié. Les radicaux libres ont tendance à être réactifs et à participer dans des réactions en chaîne, dans lesquelles l'événement d'initiation radicalaire peut être propagé et peut endommager plusieurs molécules. Les études sur la réaction en chaîne dans les systèmes chimiques montrent que l'initiation d'un événement unique peut se propager à des dommages de 200- 400 de molécules lipidiques, avant que deux radicaux réagissent pour éliminer les électrons non appariés et mettre fin à la séquence de réaction (Jones, 2008). Les radicaux libres peuvent être divisés en espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme l'anion superoxyde (O_2^-), le radical hydroxyle ($\text{OH}\cdot$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des espèces réactives de l'azote (RNS) tels que le monoxyde d'azote ($\text{NO}\cdot$) et le peroxydinitrite (ONOO^-) (Miller et al., 2008).

II. 2.1. Espèces réactives de l'oxygène

Les ROS sont une famille de molécules actives contenant des radicaux libres et impliquée dans la modulation des fonctions cellulaires biologiques (Shieh et al., 2010). Toutes les cellules aérobiques génèrent des ROS, y compris H_2O_2 , les radicaux hydroxyles et le radical superoxyde, d'une manière enzymatique ou non enzymatique. La chaîne mitochondriale de transport d'électrons est le principal site de la production cellulaire des ROS. Les ROS peuvent également être générées au cours du processus de phagocytose, d'ischémie / reperfusion et du métabolisme de nombreuses drogues et autres produits chimiques xénobiotiques (Kim et al., 2010) (Figure 1).

Les ROS sont utiles en tant que molécules de signalisation chez les animaux et les plantes et comme une défense de l'hôte. D'autre part, elles provoquent des dommages cellulaires si elles sont produites d'une manière incontrôlée. L'exposition prolongée à des actions nuisibles des ROS endommage les macromolécules et contribue de manière significative à la pathologie de nombreuses maladies humaines, y compris l'ischémie, la carcinogenèse, l'inflammation et le déficit immunitaire (Kim et al., 2009).

Le radical superoxyde (O_2^-) est l'une des plus fortes espèces réactives de l'oxygène parmi les radicaux libres générés par l'oxygène dans les cellules vivantes. L' O_2^- se transforme en

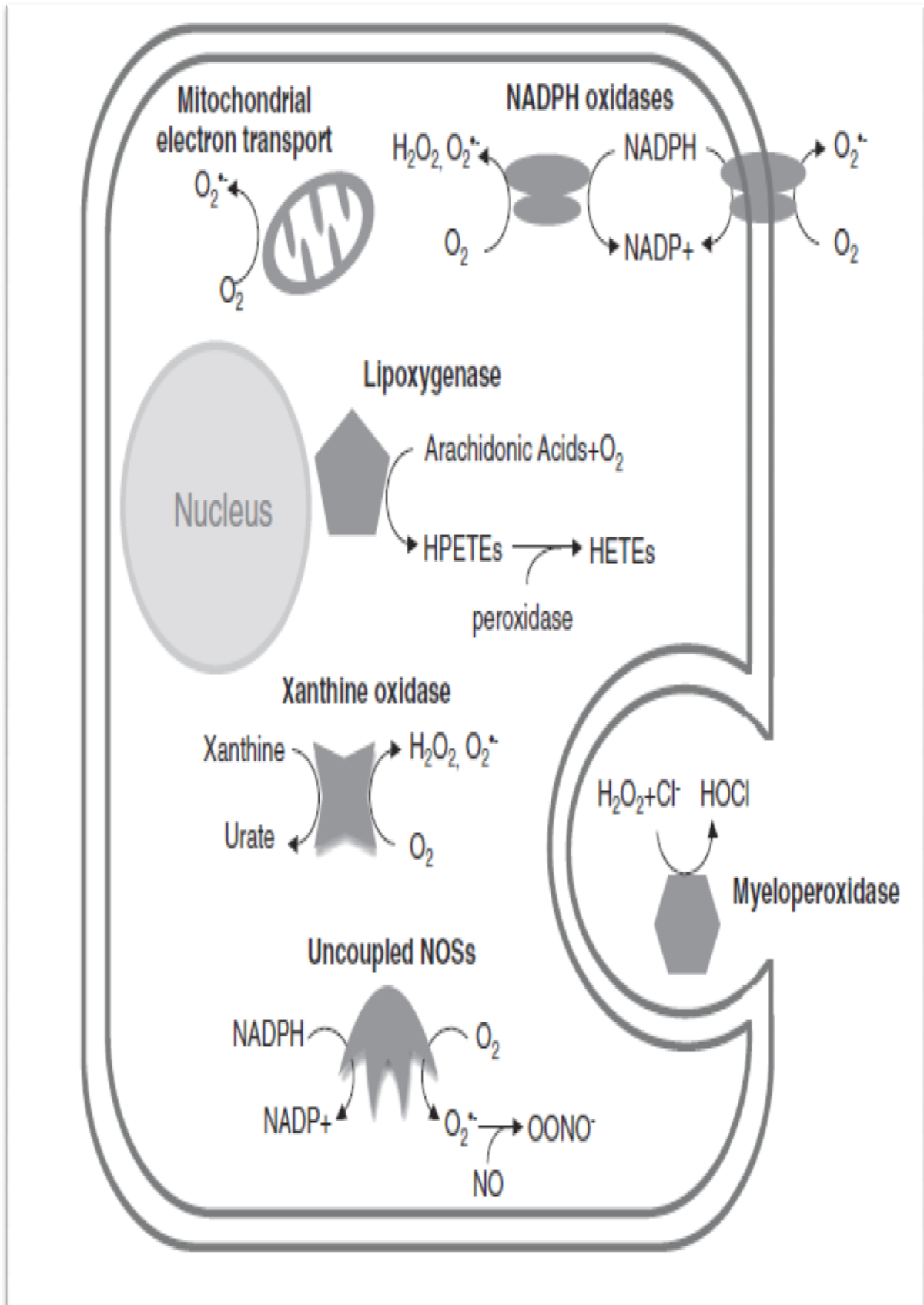
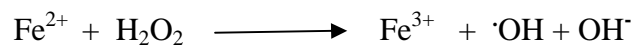


Figure 1. Sources et voies spécifiques de la génération des ROS (Sugamura et Keane, 2011).

d'autres espèces nuisibles réactives de l'oxygène ou en d'autres radicaux libres tels que le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle (Al-Mamun et al., 2007). Le radical superoxyde a une courte demi-vie et réagit avec le NO \cdot pour générer le peroxynitrite (ONOO \cdot). Le superoxyde subit une réaction avec l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) qui le convertit en peroxyde d'hydrogène et oxygène singulet (Bhattacharya et al., 2007) (Figure 2).

Le peroxyde d'hydrogène (H $_2$ O $_2$) induit des dommages de la membrane cellulaire et diminue la viabilité des cellules. Il provoque aussi des dommages oxydatifs à l'ADN génomique et l'ADN mitochondrial (Guha et al., 2009). Il est un agent oxydant faible qui peut inactiver quelques enzymes en oxydant leurs groupements thiols. Il peut réagir avec les ions Fe $^{2+}$ et Cu $^{2+}$ dans la cellule pour former le radical hydroxyle, entraînant des effets néfastes (Mohan et al., 2012).

Le radical hydroxyle (\cdot OH) est le plus réactif. Lorsqu'il est produit en excès, provoque des dommages cellulaires conduisant à la mort cellulaire. Le radical hydroxyle est généré par la réaction de Fenton de peroxyde d'hydrogène en présence d'ions ferreux ou via la réaction Heber-Weiss du peroxyde d'hydrogène et du radical superoxyde (Nikolova, 2012).



Les radicaux dérivés de l'oxygène comme le radical peroxyde (ROO \cdot) peuvent être formés dans les systèmes vivants et peuvent endommager l'ADN / ARN. Les radicaux peroxydes sont impliqués dans le clivage de l'ADN et la modification du squelette protéique. Ils accroissent de façon synergétique l'induction de dommages de l'ADN par le superoxyde (Bhattacharya et al., 2007).

L'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) est produit dans la peau sous l'effet du rayonnement UV, il induit l'hyperoxydation, la cytotoxicité d'oxygène, et diminue l'activité antioxydante (Hazra et al., 2011). $^1\text{O}_2$ peut également se former par la photosensibilisation avec des acides aminés aromatiques tels que le tryptophane (Trp), la tyrosine (Tyr), et la phénylalanine (Phe), qui sont absorbeurs abondants de la lumière dans la gamme UV-B (290-320 nm) (Chin et al.,

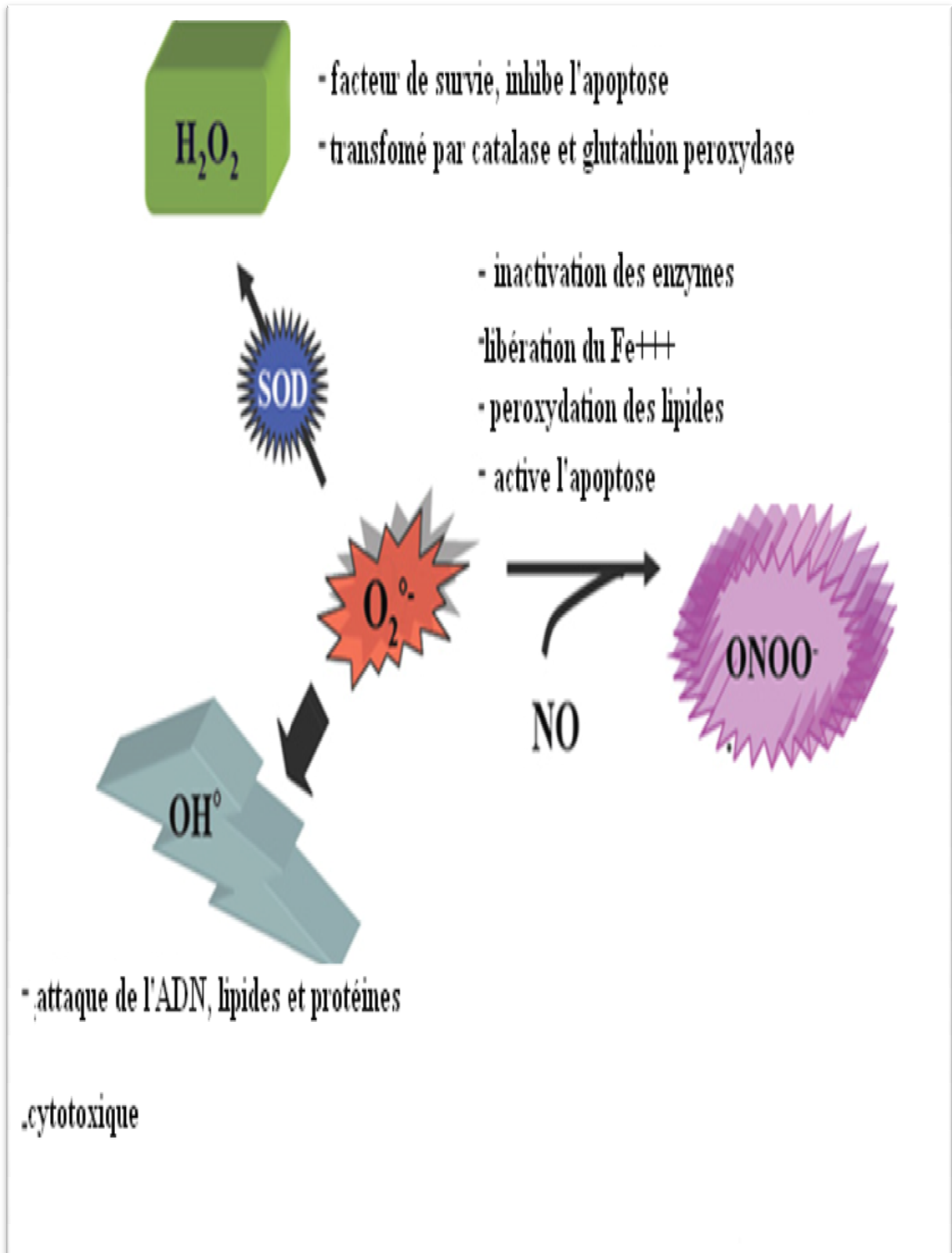


Figure 2. Anion superoxyde et ses dérivés (Afonso et al., 2007)

2008). Il est impliqué dans la pathogenèse de diverses maladies telles que les troubles de la peau induits par la lumière et les réactions inflammatoires (Ao et al., 2008).

Sur les sites de l'inflammation, les neutrophiles et les monocytes activés libèrent la myéloperoxydase hémoprotéine dans l'espace extracellulaire, où il catalyse l'oxydation de Cl⁻ par H₂O₂ pour former l'acide hypochloreux (HOCl) (Malle et al., 2007). HOCl a des actions oxydantes et de chloration non spécifiques qui réagissent avec différents composés biologiques comprenant les protéoglycanes, les lipoprotéines, les lipides, les sulfhydryles, l'ADN, et les nucléosides (Tachikawa et al., 2009).

II.2.2. Espèces réactives de l'azote (RNS)

Les radicaux libres impliquant plutôt un atome d'azote se nomment espèces réactives de l'azote (RNS). Parmi ces molécules, il y a le monoxyde d'azote (NO•) et le peroxy-nitrite (ONOO⁻) (Tremellen, 2008).

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre réactif produit par les phagocytes et les cellules endothéliales, pour générer d'autres espèces réactives tels que le peroxy-nitrite, qui peut être décomposé pour former des radicaux •OH (Aiyegoro et Okoh, 2010). Le NO est une substance effectrice des lésions cellulaires. Il peut moduler la libération de divers médiateurs inflammatoires à partir d'une large gamme de cellules (par exemple, les leucocytes, les macrophages, les mastocytes, les cellules endothéliales et les plaquettes) qui participent à la réponse inflammatoire. Il est également impliqué dans la circulation sanguine, l'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire et l'activité de nombreuses enzymes, qui peuvent tous avoir un impact sur les maladies et les troubles inflammatoires (Iwalewa et al., 2009).

La peroxy-nitrite, un oxydant très réactif formé par la réaction contrôlée de la diffusion d'O₂ et de NO, est formée au cours du sepsis, de l'inflammation, du diabète sucré, de l'ischémie-reperfusion et de l'athérosclérose, et contribue à l'ensemble de ces processus physiopathologiques (Song et al., 2007).

II.3. Dommages moléculaires induits par les radicaux libres

Les radicaux libres oxygénés et leurs produits sont connus pour jouer un rôle important dans la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques. Ces produits intermédiaires d'oxygène, activés, avec des radicaux formés secondairement, comme les radicaux

hydroxyles ($\cdot\text{OH}$) sont capables de détruire les lipides membranaires, les protéines, l'ADN, l'acide hyaluronique et le cartilage (Devi et al., 2007).

II.3.1. Dommages oxydatifs de l'ADN

Les ROS / RNS peuvent, par oxydation attaquer l'ADN, conduisant à des altérations structurelles dans l'ADN, telles que des mutations de paires de bases, des délétions ou des insertions (Bhattacharya et al., 2007). Les dommages de l'ADN induits par ROS contribuent à la carcinogenèse, au vieillissement et aux maladies neurodégénératives (Maynard et al., 2009). Les RNS formées par la réaction de $\text{NO}\cdot$ et le radical d'oxygène sont des agents puissants endommageant l'ADN qui peuvent provoquer à la fois des modifications de base de l'ADN et des ruptures des brins. Les modifications de bases d'ADN induites par les RNS peuvent se produire par quatre types de réaction chimique: (a) alkylation via la formation de nitrosamines, (b) désamination; (c) oxydation, et (d) nitration (Huang et al., 2011). De nombreux métabolites ont été identifiés (plusieurs dizaines). Deux d'entre eux se sont révélés des marqueurs intéressants pour quantifier les effets des radicaux sur les ADNn et ADNmt. Il s'agit du thymidine glycol (TG) et de la 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG).

II.3.2. Dommages oxydants des lipides

La peroxydation lipidique (Figure 3) désigne la réaction de la détérioration par oxydation des lipides poly-insaturés (Sivalokanathan et al., 2006). Ce processus se présente comme étant associé à divers troubles chroniques, y compris la carcinogenèse (Beevi et al., 2010). La peroxydation implique la réaction directe de l'oxygène et des lipides pour former des radicaux intermédiaires et pour produire des peroxydes semistables, qui endommagent les enzymes, les acides nucléiques, les membranes et les protéines. Le malondialdéhyde (MDA), qui est un produit final majeur et est un indice de la peroxydation lipidique, interconnecte les protéines et les nucléotides sur le même brin et sur le brin opposé. Le MDA est mutagène dans les systèmes mammaliens, et réagit facilement avec les désoxynucléotides pour produire des adduits d'ADN et cause des dégâts (Sivalokanathan et al., 2006).

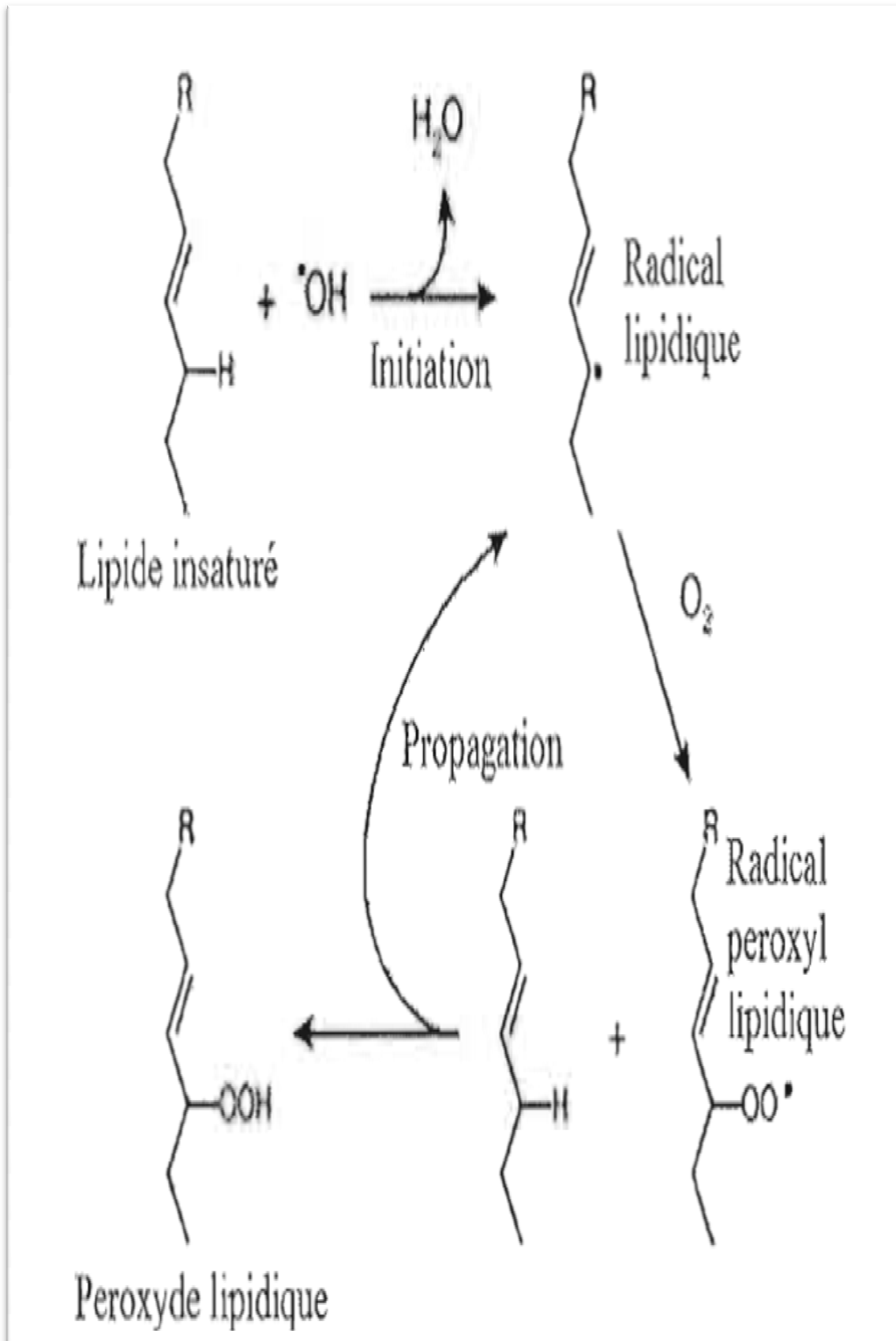


Figure 3. Peroxydation en chaîne des lipides (Halliwell et Gutteridge, 2007)

II.3.3. Dommages oxydants des protéines

Les protéines sont les principales cibles biologiques pour les dommages oxydatifs dans les cellules en raison de leur grande abondance et de leur rapide réaction avec les radicaux et l'oxygène singulet (Gracanin et al., 2011). Les mécanismes d'oxydation des protéines entraînent un large éventail de modifications, comme le clivage de la molécule, les liaisons croisées ou les oxydations des chaînes latérales. L'oxydation des protéines se produit dans le cadre du processus normal de régulation, comme un mécanisme de défense contre le stress oxydatif, ou comme un processus délétère quand les défenses antioxydantes sont surmontés (Barelli et al., 2008). L'oxydation des protéines et des chaînes latérales de certains amino-acides, la glyco-oxydation et la lipo-oxydation peuvent donner naissance à des composés carbonylés ou dicarbonylés (R-CO-R', R-CO-CO-R', R-CHO).

II.4. Défenses antioxydantes

L'effet nocif des ROS est neutralisé par une large classe d'agents protecteurs appelés antioxydants, ce qui empêche les dommages oxydatifs par réaction avec les radicaux libres avant que les autres molécules ne soient une cible. Les antioxydants sont aujourd'hui considérés comme la nouvelle génération des «super-héros» pour maintenir la santé. Tout organisme vivant possède une défense antioxydante pour faire face aux ROS (Figure 4). Les antioxydants enzymatiques tels que la SOD, la CAT, la GPx et les antioxydants non enzymatiques comme la vitamine C, la vitamine E, la céruloplasmine, l'albumine et le glutathion réduit jouent un rôle important dans la protection des cellules contre les dommages médiés par les radicaux libres. Les antioxydants peuvent exercer leurs effets par des mécanismes différents, tels que la suppression de la formation d'espèces actives en réduisant les hydroperoxydes (ROO•) et de H₂O₂ et aussi par séquestration des ions métalliques, le piégeage des radicaux libres actifs, la réparation et / ou la compensation des dommages. De même, certains antioxydants induisent la biosynthèse d'autres antioxydants ou enzymes de défense. La recherche ces dernières années a accumulé d'énormes preuves révélant que l'enrichissement de l'organisme avec les antioxydants naturels peut corriger l'homéostasie et peut prévenir l'apparition ainsi que traiter les maladies causées et / ou favorisées par les radicaux libres lors du stress oxydatif. Ces faits encouragent la recherche de nouveaux principes antioxydants par l'identification des ressources naturelles, l'isolement des principes actifs, la modification et l'affinement de molécules antioxydantes actives. Les plantes et les produits végétaux sont utilisés en médecine depuis longtemps. Les extraits de

plantes sont de plus en plus utilisés comme phytothérapeutiques et sont encore une source importante d'antioxydants naturels. Les antioxydants naturels renforcent la défense antioxydante endogène contre les ravages des ROS et le rétablissement de l'équilibre optimal en neutralisant les espèces réactives. En particulier, les flavonoïdes et les composés phénoliques sont considérés comme des agents thérapeutiques et sont largement distribués dans le règne végétal et donc une partie intégrante du régime alimentaire, avec une quantité importante signalée dans les légumes, les fruits et les boissons (Sivanandham, 2011).

II.4.1. Antioxydants enzymatiques

Ce système est principalement composé par des superoxydes dismutases (SOD), des catalases (CAT), des glutathions peroxydases (GPx) et des thiorédoxines (Higashi et al., 2009) (Figure 5).

La superoxyde dismutase (SOD) (EC 1.15.1.1) est une enzyme ubiquitaire appartenant à une famille de métalloenzymes, qui catalyse la dismutation des radicaux superoxydes en peroxyde d'hydrogène et d'oxygène moléculaire. L'enzyme SOD est considérée comme la première ligne de défense. Trois types de SOD ont été caractérisés sur la base de la nature du co-facteur métallique présent dans le site catalytique, il s'agit de: SOD à cuivre / zinc (Cu / ZnSOD), le fer (FeSOD) ou du manganèse (MnSOD) (Sánchez-Venegas et al., 2009).

La catalase (CAT) (EC 1.11.1.6) est un antioxydant enzymatique largement distribué dans tous les tissus animaux, et sa plus forte activité se trouve dans les globules rouges et le foie. La CAT décompose le peroxyde d'hydrogène et protège les tissus des radicaux hydroxyles hautement réactifs (Rupeshkumar et al., 2012).

La glutathion peroxydase (GPx) (EC 1.11.1.9) est une sélénoenzyme, dont les deux tiers (dans le foie) sont présents dans le cytosol et un tiers dans les mitochondries (Seufi et al., 2009). La glutathion peroxydase catalyse la réduction des hydroperoxydes combinée à l'oxydation du glutathion réduit (GSH) en glutathion disulfure (GSSG) (Shieh et al., 2010).

La glutathion réductase (GR) (EC 1.6.4.2) est une enzyme qui régénère le glutathion en favorisant la conversion du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH) par l'oxydation de NADPH en NADP + (Ramesh et al., 2012).

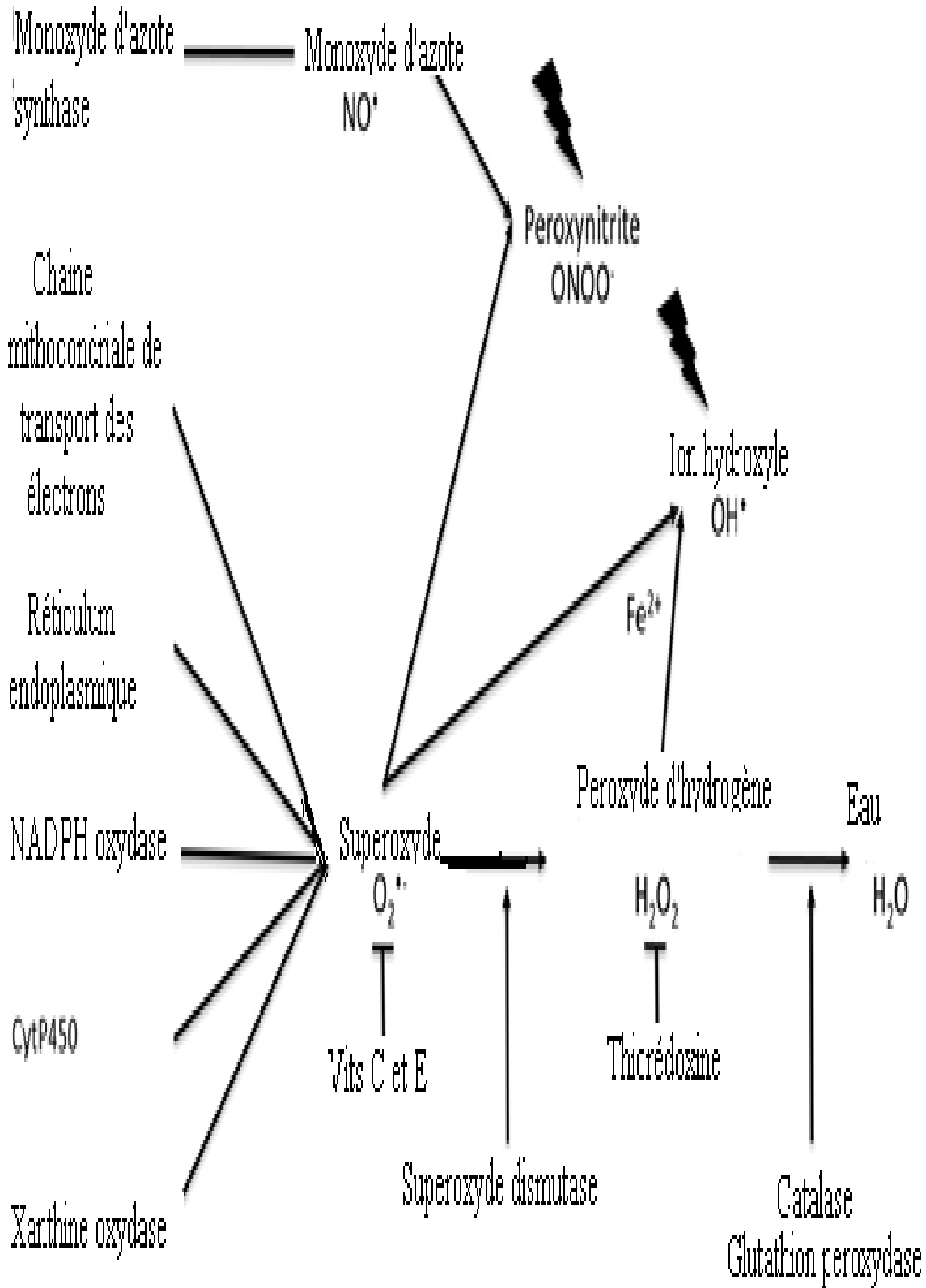


Figure 4. Les principales espèces réactives de l'oxygène, leurs origines possibles et leurs voies de détoxication. NADPH, le phosphate de nicotinamide adénine dinucléotide (Burton et Jauniaux, 2011).

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

II.4.2. Antioxydants non-enzymatiques

Contrairement aux enzymes antioxydants, la plupart des antioxydants nonenzymatiques ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie, nous retrouvons les oligoéléments (le cuivre, le fer, le manganèse, le sélénium et le zinc), le glutathion réduit (GSH), l'ubiquinone (CoQ10), l'acide ascorbique (vitamine C), l'alpha tocophérol (vitamine E) et les caroténoïdes (Vertuani et al., 2004).

L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma, synthétisée par le foie. Les propriétés anti-oxydantes de l'albumine sont liées à trois sites de sa structure : i) la cystéine en position 34 dont l'action antioxydante est liée à la capture des radicaux libres de l'O₂ (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle, ...) et par la liaison des radicaux libres de l'azote ; ii) le site I, site de liaison à l'hème et à la bilirubine ; iii) la portion N terminale composée de quatre acides aminés DAHK (Asp-Ala-His-Lys) qui représente un site de liaison pour les métaux pro-oxydants (Cu, Fe, Co, Ni) et qui, même l'isolément sous la forme d'un peptide recombinant composé de ces quatre aminoacides, conserve ses propriétés antioxydantes puissantes (Mira, 2008).

La vitamine C est un antioxydant puissant, et agit comme un piègeur de ROS pour empêcher, ou au moins atténuer, les effets délétères causés par les ROS (Foyer et Noctor, 2005). Elle agit en synergie avec la vitamine E pour éliminer les radicaux libres et régénère également la forme réduite de la vitamine E (Arulmozhi et al., 2010).

Les tocophérols sont collectivement connus sous le nom de vitamine E (Li et al., 2012). Le α -tocophérol a été le plus étudié car il possède la plus grande biodisponibilité, d'absorption et métabolisation par le corps. Il protège les membranes de l'oxydation par réaction avec les radicaux lipidiques produits dans la réaction en chaîne de la peroxydation lipidique (kumar et al., 2010).

Le bêta-carotène (provitamine A) est un élément liposoluble des caroténoïdes (Huy et al.,

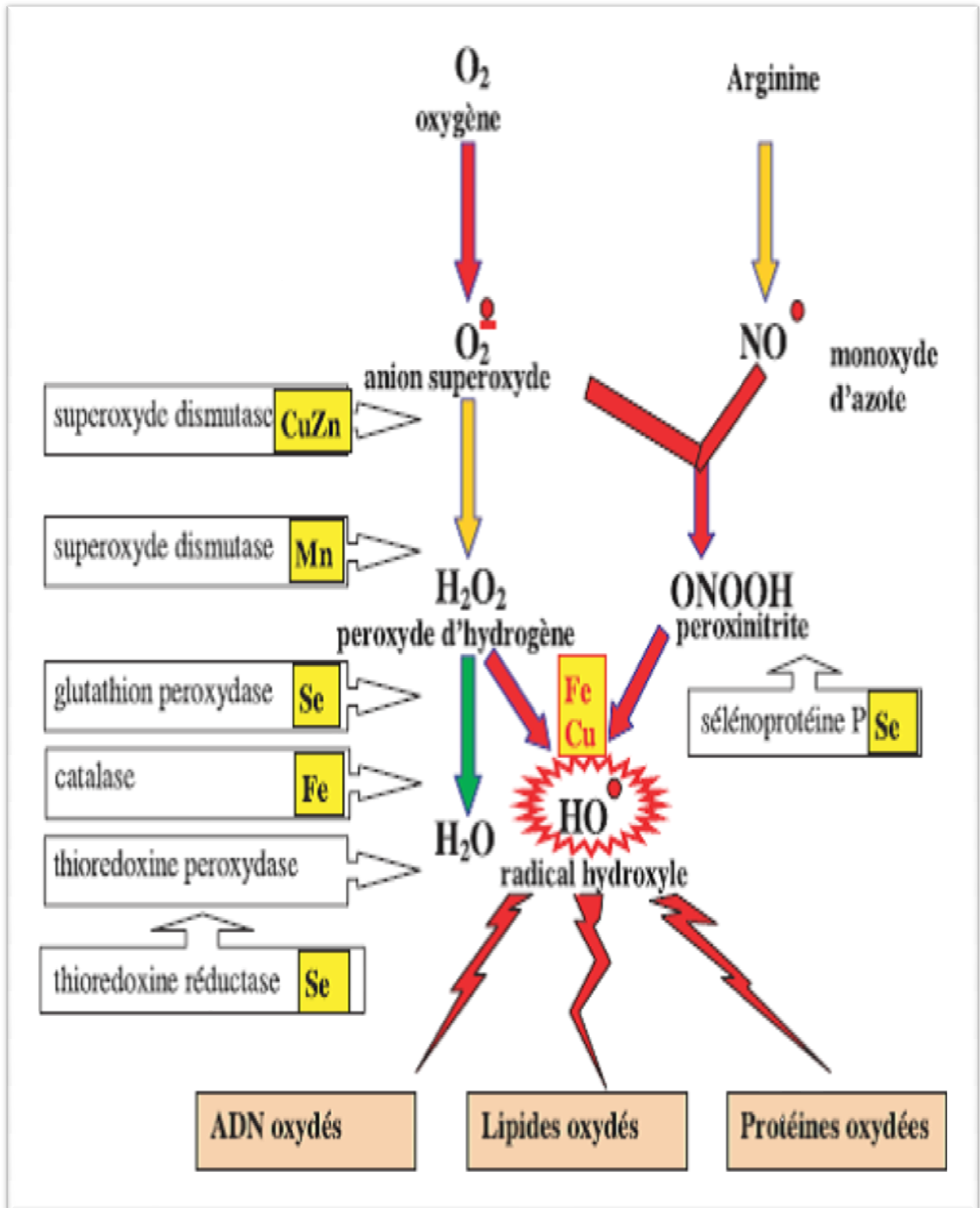


Figure 5. Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques (Favier, 2003).

2008). Les caroténoïdes sont capables de diminuer les dommages oxydatifs de l'ADN (Collins et Harrington, 2002).

Le lycopène, un membre de la famille des caroténoïdes (Rao et Rao, 2007), a tendance à agir comme piègeur de l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) et des radicaux libres peroxydes ($\text{LOO}\cdot$) (Kong et al., 2010). Des études ont démontré que le lycopène protège les molécules lipidiques, les lipoprotéines de basse densité, les protéines et l'ADN contre les attaques des radicaux libres, jouant un rôle essentiel dans la protection contre les maladies (Oliveira et al., 2010).

Le glutathion réduit (GSH) est un tripeptide (L- γ -glutamyl-L-cystéinyglycine) avec de multiples fonctions dans les organismes vivants (Lushchak, 2011). C'est un thiol non protéique majeur dans les organismes vivants qui joue un rôle crucial dans la coordination des mécanismes de défenses antioxydantes naturelles (Ramesh et al., 2012). Il agit comme un antioxydant, soit directement en interagissant avec les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ROS et RNS) et les électrophiles ou en agissant comme un cofacteur de plusieurs enzymes (Lushchak, 2011).

La mélatonine est un antioxydant puissant qui peut facilement traverser les membranes cellulaires et la barrière hémato-encéphalique. La mélatonine, une fois oxydée, ne peut pas être réduite à son état initial, car elle forme plusieurs produits finaux stables en réagissant avec les radicaux libres. Par conséquent, elle a été considérée comme un antioxydant terminal (Hamid et al., 2010).

Les polyphénols sont des métabolites secondaires des plantes aromatiques et sont largement répandues dans le règne végétal (D'Angelo et al., 2009). L'effet protectif des polyphénols semble être dû à leur large éventail d'actions biologiques, tels que le piégeage des radicaux libres, la chélation des métaux, et les capacités de modulation d'enzymes, ainsi que leurs effets sur les voies de signalisation cellulaire et sur l'expression des gènes (Rodrigo et al., 2011).

Le sélénium est un constituant de la glutathion peroxydase, enzyme qui joue un rôle intracellulaire antioxydant, voisin de celui de la vitamine E. Cet effet antioxydant est capital dans la détoxification des radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire. Cet effet de détoxification serait responsable des effets anti-cancéreux et anti-vieillessement, attribués au sélénium (Wolters et al., 2006).

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

III. Stress oxydant et obésité

Les ROS sont produites dans des conditions physiologiques et dans de nombreuses maladies et causent des dommages directs ou indirects dans les différents organes. Le stress oxydatif (SO) est impliqué dans les processus pathologiques tels que l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les processus athérogènes. Il a été rapporté que l'obésité peut provoquer le stress oxydatif systémique et, à son tour, le stress oxydatif est associé à une production irrégulière des adipokines, qui contribuent au développement du syndrome métabolique (Esposito et al., 2006). Il y a des sources multiples du stress oxydatif dans l'obésité. Certaines d'entre elles sont intrinsèquement liées à l'adiposité accrue et la distribution des graisses, tandis que d'autres sont le résultat de comorbidités ou des changements métaboliques liés à l'obésité (Holguin et Fitzpatrick, 2010).

Les mitochondries fournissent l'énergie nécessaire pour presque tous les processus cellulaires qui finalement permettent la réalisation des fonctions physiologiques. En outre, elles jouent un rôle central dans la mort cellulaire par le mécanisme de l'apoptose. Un dysfonctionnement mitochondrial a été impliqué dans une variété de maladies allant des maladies neurodégénératives au diabète et vieillissement. L'obésité est aussi associée aux troubles qui affectent le métabolisme mitochondrial, favorisant la génération de ROS et le développement du SO. D'autre part, un autre mécanisme a été proposé impliquant un effet de taux élevé de triglycérides (TG) sur le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Les TG intracellulaires élevés inhibent la translocation de nucléotides adénine et favorisent la production de superoxyde (Monteiro et Azevedo, 2010).

L'obésité est associée à plusieurs comorbidités, y compris l'hypertension, la résistance à l'insuline, le diabète et l'hyperlipidémie; chacune de ces comorbidités peut à elle seule augmenter le fardeau du stress oxydatif (Holguin et Fitzpatrick, 2010).

Dans des études transversales, les sujets obèses ont des niveaux plus élevés de biomarqueurs du stress oxydatif par rapport à leurs homologues maigres (Keaney et al., 2003). En outre, le

gain de poids augmente de façon significative la concentration de ces biomarqueurs (Vincent et al., 2010). La sensibilité de la CRP et d'autres biomarqueurs des dommages oxydatifs sont plus élevés chez les personnes souffrant d'obésité et corrélés directement avec l'IMC et le pourcentage de graisse corporelle, l'oxydation des LDL, et le taux de TG (Pihl et al., 2006).

Les biomarqueurs du SO, tels que le malondialdéhyde (MDA) et F-2 (F2-isoprostanes IsoPs), sont les produits de la peroxydation des acides gras polyinsaturés. Une étude a montré que l'IMC était significativement lié à la concentration de F2-IsoPs (Block et al., 2002). En effet, les augmentations des TBARs et de la 8-epi-prostaglandine F2alpha dans le plasma sont corrélées avec l'indice de masse corporelle et le tour de hanche (Keany et al., 2003; Olusi, 2002). De même, la concentration plasmatique en adiponectine, une protéine produite par les adipocytes et possédant des propriétés anti-inflammatoire et protectrice des vaisseaux, est inversement corrélée aux indicateurs du stress oxydant (Furukawa et al., 2004). La production de H₂O₂ 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). De plus, l'induction de l'obésité chez des souris, par un régime hyperlipidique, augmente significativement les concentrations circulantes des marqueurs de la peroxydation lipidique et induit l'oxydation de l'albumine plasmatique (Yamato et al., 2007). La concentration des protéines carbonylées dans le tissu adipeux (conséquence directe d'un stress oxydant) est de 2 à 3 fois plus élevée chez les souris obèses que chez leurs témoins (Grimsrud et al., 2007). De même, la concentration dans le tissu adipeux de la glutathion s-transférase A4, la première enzyme qui neutralise le 4-hydroxynonéal (aldéhyde très réactif issu de la peroxydation lipidique des acides gras polyunsaturés n-6), est diminuée de 3 à 4 fois. La concentration des protéines modifiées par le 4-hydroxynonéal (4-HNE) dans le tissu adipeux des souris obèses est par conséquent plus élevée (Grimsrud et al., 2007). Le 4-HNE produit, se fixe de manière covalente sur plusieurs protéines du tissu adipeux des souris obèses, notamment, la fatty acid binding protein (FABP), modifiant ainsi son affinité pour les acides gras libres et interférant avec son activité (Grimsrud et al., 2007). En revanche, les marqueurs de la défense antioxydante sont plus faibles en fonction de la quantité de graisse corporelle et de l'obésité centrale (Hartwich et al., 2007).

Lorsque l'obésité persiste pendant une longue période, les antioxydants peuvent être épuisés, ce qui diminue l'activité des enzymes comme la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT) (Amirkhizi et al., 2007). L'altération des mécanismes antioxydants dans l'obésité a été

démontrée chez les humains et chez des modèles animaux expérimentaux (Olusi, 2002; Vincent et al., 2007). Olusi et al. ont constaté que les activités de la SOD et de la GSH-Px étaient plus basses chez les personnes obèses par rapport aux personnes non obèses (Olusi, 2002).

Ce constat a également été observé chez les personnes gravement obèses, ce qui suggère que dans l'obésité, l'organisme est incapable de fournir des niveaux adéquats d'antioxydants pour compenser la production des radicaux libres (Olusi, 2002). Cela a également été démontré dans des études menées chez le rat dont l'obésité est induite par l'alimentation (Beltowski et al., 2000). D'autres études, cependant, montrent que l'activité de la SOD et de la GSH-Px est élevée chez les différents modèles animaux de l'obésité induite par l'alimentation (Dobrian et al., 2000). Une étude chez les rats a montré que la concentration hépatique de la vitamine A était significativement plus faible chez les rats atteints d'obésité comparativement aux témoins. La concentration de vitamine A chez les rats obèses indique probablement la dilution de cette vitamine liposoluble dans les réserves lipidiques élevés du foie (Capel et Dorrell, 1984). En plus de la vitamine A, les niveaux d'autres antioxydants comme la vitamine E, vitamine C, β -carotène et le glutathion sont diminués dans l'obésité (Vincent et al., 2005). En plus de cela, les ROS diminuent l'expression de l'adiponectine, suggérant que le traitement avec des antioxydants ou inhibiteurs de ROS pourrait rétablir la régulation des adipokines (Furukawa et al., 2004). Ainsi, la supplémentation en antioxydants peut réduire le risque de complications liées à l'obésité et au SO (Higdon et Frei, 2003).

IV. Stress oxydatif et grossesse

La grossesse est associée à une altération des fonctions physiologiques et métaboliques. Par conséquent, les événements remarquables et spectaculaires se produisent au cours de la période pour soutenir et favoriser la croissance et le maintien du fœtus (Idonije et al., 2011). La grossesse est un état physiologique qui s'accompagne d'une forte demande énergétique et d'une exigence accrue en oxygène à l'origine d'un stress oxydatif (Desai et al., 2003). L'intensité du stress oxydatif s'ajuste à la physiologie dynamique, le poids corporel de la mère et les changements des concentrations sanguines en lipides (Operaitienë et al., 2005). L'état de stress oxydatif pendant la grossesse est aussi dû à l'activité mitochondriale accrue et à la réduction du potentiel du piègeage (Kressig et al., 2008). Arikan et al. (2001) ont rapporté qu'il y a une augmentation significative des taux en MDA pendant la grossesse normale. Les peroxydes lipidiques se forment lorsque les lipides interagissent avec les radicaux d'oxygène.

Le placenta humain produit des peroxydes lipidiques qui sont sécrétés principalement du côté maternel du placenta (Walsh et Wang, 1993a) et les marqueurs de la peroxydation lipidique accrue sont observés pendant la grossesse normale (Morris et al., 1998). Plusieurs études ont montré que le système de défense antioxydante est modifié pendant la grossesse. Wisdom et al. (1991) ont montré que l'activité d'une importante famille d'enzymes antioxydantes, la superoxyde dismutase (SOD), est réduite dans le sang des femmes enceintes. En outre, Walsh et Wang. (1993b) ont signalé un déficit dans une autre enzyme antioxydante, la glutathion peroxydase (GPx) pendant la grossesse. Compte tenu de ces constatations, on peut s'attendre à ce qu'une carence en ces enzymes conduirait à la peroxydation lipidique accrue pendant la grossesse. Les taux sériques réduits en vitamine C et en vitamine E ont été observés pendant toute la grossesse (Hassan et Onu, 2006).

IV. 1. Stress oxydatif et fœtus

L'embryon nécessite de l'énergie sous la forme de l'ATP, de NADPH, et de l'oxygène pour se développer d'une manière adéquate. Ces composés sont générés à partir de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale et sont étroitement régulés. Une conséquence inévitable de la respiration aérobie est la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui si elles sont produites à des niveaux élevés, peuvent activer une variété de voies de signalisation et affecter négativement le développement. Au cours du développement, il ya un équilibre délicat entre les fonctions de ROS et des antioxydants pour maintenir l'homéostasie. La perturbation de cet équilibre entraîne des anomalies qui peuvent avoir un impact sur les cellules germinales, l'embryon et le fœtus et peut avoir à long terme des conséquences sur l'organisme mature (Dennerly, 2010). Les modèles animaux ont été très utiles pour démontrer que l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène, associée à une augmentation des espèces réactives de l'azote, sont clairement liées à l'induction des malformations chez le fœtus (Lappas et al., 2011). Des souris gestantes traitées avec des antioxydants tels que le butylhydroxytoluène, la vitamine E, la vitamine C, ou l'acide lipoïque ont moins de descendants avec des malformations, alors que la perturbation de la superoxyde dismutase conduit à des anomalies congénitales mineures et majeures qui sont associées à une augmentation de l'oxydation de l'ADN par les ROS (Eriksson, 1999).

En ce qui concerne les études animales, l'exposition du fœtus aux ROS peut altérer de façon permanente la fonction des cellules pancréatiques, ce qui conduit au diabète. Récemment, beaucoup de données épidémiologiques suggèrent que les influences indésirables pendant le développement humain précoce et dans la vie fœtale augmentent le risque de maladies de

l'adulte, c'est ce qu'on appelle la programmation fœtale pour le développement des maladies chez l'adulte (Barker et al., 1993).

IV. 2. Stress oxydatif et placenta

Le placenta est un organe unique et transitoire, indispensable à l'établissement de la grossesse, à son bon déroulement, à la croissance embryonnaire et fœtale. Il est de plus impliqué dans les mécanismes du développement et de l'accouchement à terme (Caron, 2007). Le placenta régule la croissance et le développement fœtal à travers le transport des nutriments et de gaz, la synthèse et la sécrétion d'hormones stéroïdiennes et peptidiques. Ces fonctions sont déterminées par le développement vasculaire et la circulation sanguine et par la croissance et la différenciation du trophoblaste, qui contient des récepteurs, des transporteurs et des enzymes. Le placenta génère des espèces réactives de l'oxygène qui peuvent contribuer au stress oxydatif observé, même dans la grossesse normale. Ce stress est très important dans la grossesse compliquée par une prééclampsie, une restriction de croissance intra-utérine (RCIU) et un diabète pré gestationnel. Le stress nitratif est la modification covalente des protéines et d'ADN par le peroxy-nitrite formé par l'interaction du superoxyde et du monoxyde d'azote (Myatt, 2010). Le stress nitratif est très important au cours des grossesses compliquées. Le stress oxydatif et nitratif perturbent la fonction placentaire conduisant à des perturbations de la croissance fœtale et du développement (Lappas et al., 2011).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Population étudiée

Notre étude porte sur les femmes enceintes venant accoucher au service de gynécologie obstétrique de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère-Enfant du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

Deux populations sont choisies et incluses dans ce travail :

- ✚ Femmes témoins en bonne santé, non obèses, ne présentant aucune pathologie (n=38),
- ✚ Femmes obèses mais sans autre pathologie associée (n=30).

Toutes ces femmes présentent des grossesses à terme (≥ 38 semaines).

Toutes les femmes sont informées sur le but de l'étude et leurs consentements sont obtenus préalablement. Un interrogatoire minutieux est mené auprès des femmes sélectionnées afin de définir les caractéristiques suivantes :

- Age,
- Taille,
- Poids,
- Indice de Masse Corporelle (IMC : poids/ taille²),
- Voie d'accouchement,
- Age gestationnel,
- Nombre de parité, nombre de gestation,
- Sexe et poids de naissance de leurs nouveau-nés.

2. Prélèvements et préparation des échantillons

2.1. Prélèvements sanguins :

Chez les femmes enceintes, les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau des veines du pli du coude au moment de l'accouchement. Le sang fœtal est prélevé sur la veine ombilicale après délivrance et coupure du cordon ombilical.

Le sang prélevé (maternel ou fœtal) est recueilli dans des tubes EDTA préalablement étiquetés et numérotés pour chaque patiente, puis centrifugés à 3000 tours pendant 15 min. Le plasma est conservé pour le dosage de glucose, des triglycérides, du cholestérol total et des marqueurs du statut oxydant/antioxydant.

Le culot est récupéré, lysé avec 9 volumes d'eau distillée glacée puis incubé pendant 15 min au réfrigérateur (2-8°C). Celui-ci est ensuite centrifugé à 4000 tours pendant 15 min afin

d'éliminer les débris cellulaires. Le surnageant récupéré constitue le lysat érythrocytaire qui servira pour le dosage des marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant.

Le dosage du glucose, de la vitamine C et de l'anion superoxyde se fait le jour même du prélèvement. Les échantillons ont été stockés au congélateur pendant un temps très court, ne dépassant pas un mois, afin d'éviter la dégradation des protéines et des lipides.

2.2. Placenta :

Environ 10 g de placenta sont prélevés après la délivrance. Le rinçage à l'eau physiologique permet d'éliminer le sang. Deux homogénats sont préparés à partir du placenta selon la méthode de Wang et walsh (1996).

1) Homogénat pour la détermination des paramètres lipidiques et des protéines totales.

10 ml d'eau physiologique sont additionnés à 1g de placenta. Après broyage au ultraturax et aux ultrasons et centrifugation à 3000 tours pendant 10 min, le surnageant est récupéré dans un tube sec. Un volume de SDS 1% (Sodium dodecylsulfate) est additionné à un volume du surnageant récupéré. L'homogénat est incubé 1h dans la glace et conservé à -20°C en vue des différents dosages.

2) Homogénat pour la détermination des paramètres du statut oxydant/ antioxydant. 1g de placenta est placé dans 9 ml d'eau distillée glacée puis est broyé au ultraturax et aux ultrasons. L'ensemble est centrifugé ensuite à 3000 tours pendant 10 min pour récupérer le surnageant qui constitue l'homogénat. Ce dernier est conservé à -20°C en vue des différents dosages.

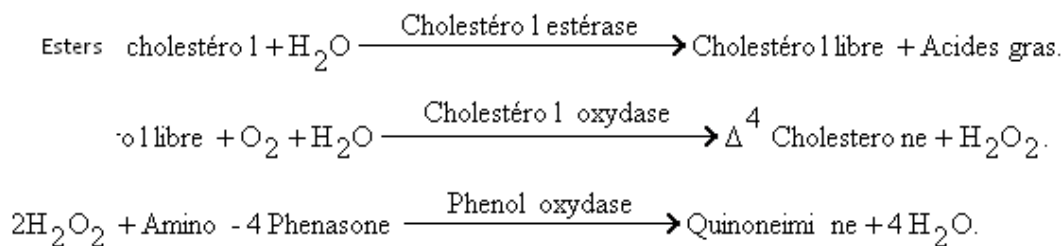
3. Analyse des paramètres biochimiques

3.1. Dosage du glucose (Kit SPINREACT) :

Le dosage du glucose plasmatique est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique. En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine. L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.

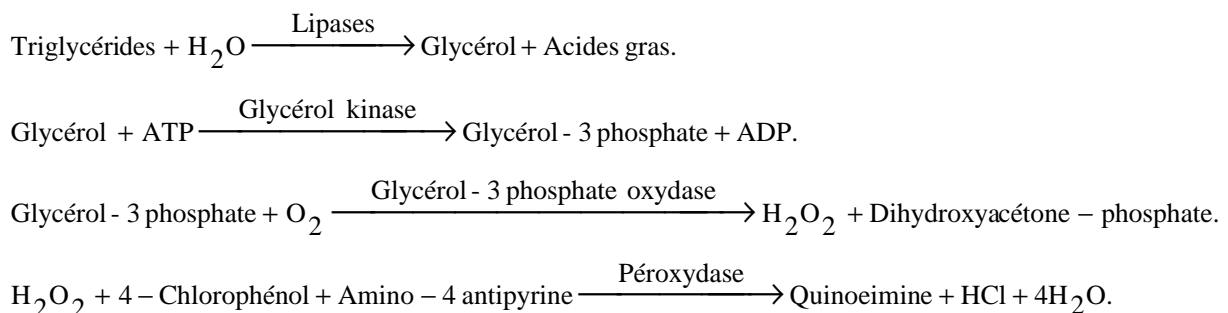
3.2. Dosage du cholestérol total (Kit CHRONOLAB) :

Le cholestérol du plasma et du placenta sont dosés par une méthode colorimétrique enzymatique. Les esters de cholestérol sont hydrolysés par la cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acides gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par une enzyme la cholestérol oxydase en Δ^4 cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration en quinoneimine colorée mesurée à 505 nm est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol contenue dans le plasma et dans le placenta et est exprimée en g / L. Le schéma réactionnel est le suivant:



3.3. Dosage des triglycérides (Kit CHRONOLAB):

Les triglycérides du plasma et du placenta sont dosés par une méthode colorimétrique enzymatique. Les triglycérides plasmatiques et placentaires sont déterminés après hydrolyse enzymatique en présence d'une lipase. L'indicateur est la quinoneimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de 4-amino-antipyrine et de 4-chlorophenol sous l'action catalytique de la peroxydase. La concentration est déterminée à une longueur d'onde de 505 nm et est exprimée en g / L. Le schéma réactionnel est le suivant:



3.4. Dosage des protéines totales (Lowry et al., 1951) :

Les protéines totales sont dosées sur l'homogénat de placenta. Pour la gamme étalon, l'albumine sérique bovine utilisée comme standard, est préparée à partir d'une solution mère de 1 mg/ml. Le dosage est réalisé grâce au réactif contenant du CuSO_4 anhydre, du tartrate de potassium et du carbonate de sodium. L'ajout du réactif de Folin donne une coloration proportionnelle à la quantité en protéines présentes dans l'échantillon. La lecture est réalisée à 695 nm.

3.5. Dosage de l'albumine (Kit SPINREACT, S.A.) :

L'albumine en présence du vert de bromocrésol, à un pH légèrement acide, produit un changement de couleur de l'indicateur de couleur jaune-vert au bleu-vert. L'absorption est mesurée à 630 nm et l'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de l'albumine dans l'échantillon.

4. Détermination du statut oxydant / antioxydant

4.1. Dosage du Malondialdéhyde (Draper et al., 1990) :

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

La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 532 nm).

4.2. Dosage des protéines carbonylées (Levine et al., 1990) :

Les protéines carbonylées érythrocytaires et placentaires, marqueurs de l'oxydation protéique, sont mesurées par la réaction au 2-4 dinitrophénylhydrazine (DNPH) qui aboutit à la formation de la dinitrophényl hydrazone colorée.

Les concentrations érythrocytaires et placentaires en protéines carbonylées (PC) sont déterminées par lecture à des longueurs d'onde de 350 et 375 nm. Les concentrations en PC

érythrocytaires ou placentaires, analysées sur le lysat ou le placenta sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction des PC ($\epsilon = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$).

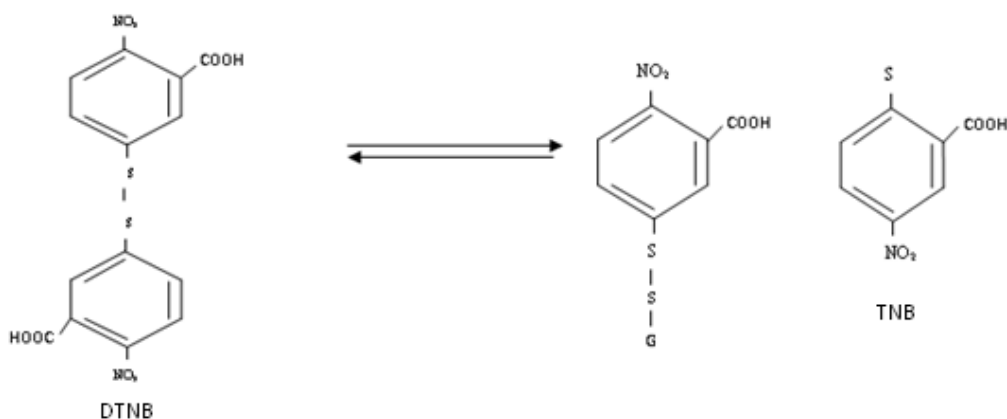
4.3. Dosage de la vitamine C (Jacota et Dani, 1982) :

La vitamine C plasmatique est dosée en utilisant le réactif de Folin et une gamme étalon d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (TCA) et centrifugation, le surnageant est incubé en présence du réactif de coloration folin ciocalteau dilué. La vitamine C présente dans le plasma réduit le réactif de folin donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C à une longueur d'onde de 769 nm présente dans l'échantillon.

La concentration est déterminée à partir de la courbe étalon obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

4.4. Dosage du glutathion réduit (GSH) (Ellman, 1959) :

Le dosage du glutathion réduit (GSH) érythrocytaire et placentaire est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB) selon la réaction suivante :



Le thionitrobenzoïque (TNB) à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 mn avec un coefficient d'extinction égal à $13,6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

4.5. Détermination de l'activité de la catalase (AEBI, 1974) :

Cette activité enzymatique est mesurée par l'analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène. En présence de la catalase, la décomposition du

peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient 1ml de surnageant (lysate dilué au 1/50 ou homogénat du placenta), 1 ml d'H₂O₂, et 1ml de tampon phosphate (50mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5 min, 1 ml du réactif titanium oxyde sulfate (TiOSO₄) (1,7 g dans 500 ml d'H₂SO₄ 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂ avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO₄ de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l.

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

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

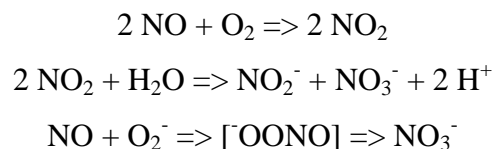
A1 est la concentration de H₂O₂ de départ

A2 est la concentration de H₂O₂ après incubation (au bout de 5 min)

L'activité spécifique est exprimée en U/g Hb ou en U/ml.

4.6. Dosage du monoxyde d'azote érythrocytaire et placentaire (Guevara et al., 1998) :

La formation du NO est évaluée de manière indirecte par la détermination des concentrations de nitrites (NO₂⁻) et de nitrates (NO₃⁻), qui constituent les produits de dégradation oxydative du NO. En effet, le NO réagit rapidement avec des molécules telles que l'oxygène ou l'anion superoxyde pour donner des nitrites et des nitrates selon les réactions suivantes:



La technique utilisée pour doser les nitrites (et les nitrates après réduction) est la réaction de Griess qui représente une réaction de diazotation en deux étapes: les nitrites forment un sel de diazonium avec l'acide sulfanilique qui est ensuite couplé avec une amine (N-naphtyléthylène diamine) pour donner un colorant azoïque qui absorbe à 540 nm. L'échantillon déprotéinisé est incubé à 37 °C avec l'acide sulfanilique dissous dans HCl puis avec la N-naphtyléthylène diamine. La déprotéinisation est réalisée par le sulfate de zinc. La réaction de Griess permet uniquement la mesure des nitrites. Les nitrates devront donc être préalablement réduits en nitrites pour être quantifiés. La transformation des nitrates en nitrites est basée sur une réaction de réduction par le cadmium sous forme de granules, régénérés à l'aide d'une solution de CuSO₄ dans un tampon glycine-NaOH (pH 9,7). La concentration ainsi mesurée représente

la somme des nitrites et des nitrates. Les concentrations en NO sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction molaire: $\varepsilon = 38 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

4.7. Dosage de l'anion superoxyde érythrocytaire (Auclair et voisin, 1985) :

La méthode est basée sur la réduction de nitro blue tetrazolium (NBT) en monoformazon en présence des radicaux superoxydes. La couleur jaune obtenue est mesurée à 550 nm.

5. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre témoins et obèses est réalisée par le test « t » de *Student* pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à * $P < 0,05$ et hautement significatives à ** $P < 0,01$.

Tous les calculs sont réalisés grâce à un logiciel Graph Pad INSTAT Version 3.06 (Software Inc.).

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION

I. Caractéristiques de la population étudiée (Tableau 1)

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les tranches d'âge et la taille (m) des mères témoins et obèses. Par contre, le poids (Kg) montre une différence significative entre les deux groupes, avec une augmentation significative chez les mères obèses.

L'IMC (indice de masse corporelle; le poids en Kg divisé par la taille en mètre carré) est augmenté significativement chez les mères obèses comparées aux témoins.

L'âge gestationnel des femmes témoins et obèses ne montre aucune différence entre les deux groupes.

En ce qui concerne les nouveau-nés, on note une augmentation significative du poids de naissance chez les nouveau-nés de mères obèses comparés à ceux des mères témoins.

II. Paramètres biochimiques chez les mères et les nouveau-nés (Figures 6 et 7 et Tableau A1 en annexe)

II.1. Teneurs plasmatiques en glucose et en albumine chez les mères et leurs nouveau-nés :

Chez les mères obèses, il n'existe pas de différence significative des taux plasmatiques en glucose et albumine par rapport aux valeurs des mères témoins (Figure 6).

Chez les nouveau-nés issus de mères obèses, les teneurs plasmatiques en glucose sont significativement élevées par rapport à celles des nouveau-nés issus de mères témoins (Figure 6). En revanche, les teneurs plasmatiques en albumine sont similaires à celles des nouveau-nés témoins.

II.2. Teneurs plasmatiques en cholestérol et en triglycérides chez les mères et leurs nouveau-nés :

Les teneurs plasmatiques en cholestérol ne varient pas significativement entre les deux groupes de mères (Figure 7). Par contre, on remarque une augmentation significative des taux plasmatiques en triglycérides chez les mères obèses comparées aux mères témoins (Figure 7).

Les teneurs plasmatiques en cholestérol et en triglycérides chez les nouveau-nés de mères obèses sont similaires à celles des nouveau-nés témoins (Figure 7).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Mères Témoins	Mères Obèses
Nombre	38	30
Age (ans)	28 ± 2	30 ± 4
Poids (Kg)	54,35 ± 3,12	85,33 ± 4,21 *
Taille (m)	1,62 ± 0,26	1,65 ± 0,20
IMC (Kg/m ²)	20,74 ± 0,86	31,38 ± 1,04 **
Age gestationnel (semaines)	39 ± 1	40 ± 2
Poids de naissance (Kg)	3,45 ± 0,40	4,60 ± 0,33 *

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de mères est effectuée par le test « t » de Student :

Mères obèses comparées aux mères témoins : * P < 0,05 ; ** P < 0,01.

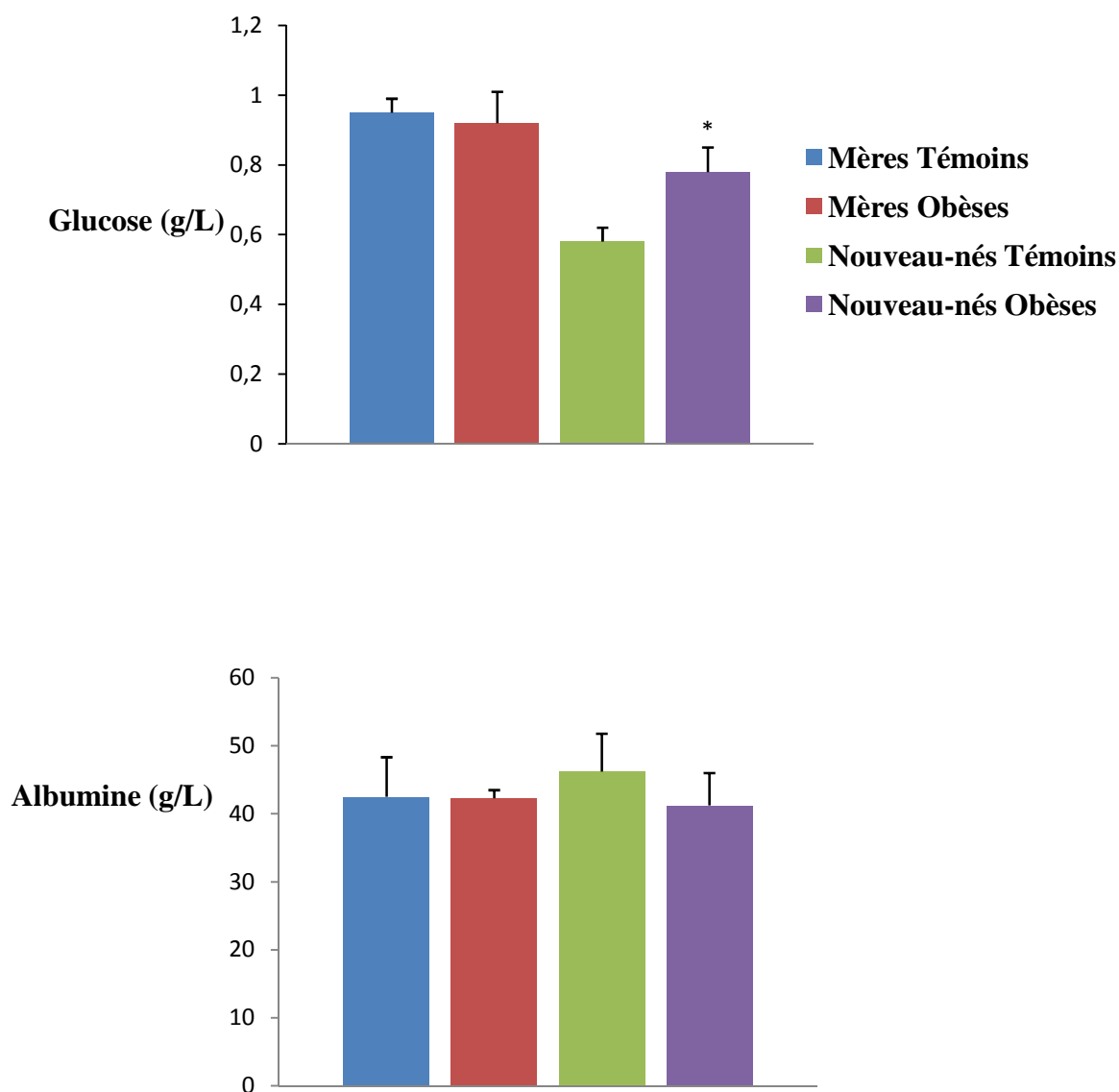


Figure 6. Teneurs plasmatiques en glucose et en albumine chez les mères et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de mères ou entre les deux groupes de nouveau-nés est effectuée par le test « t » de student :

Mères ou nouveau-nés obèses comparées aux mères ou nouveau-nés témoins : * $P < 0,05$.

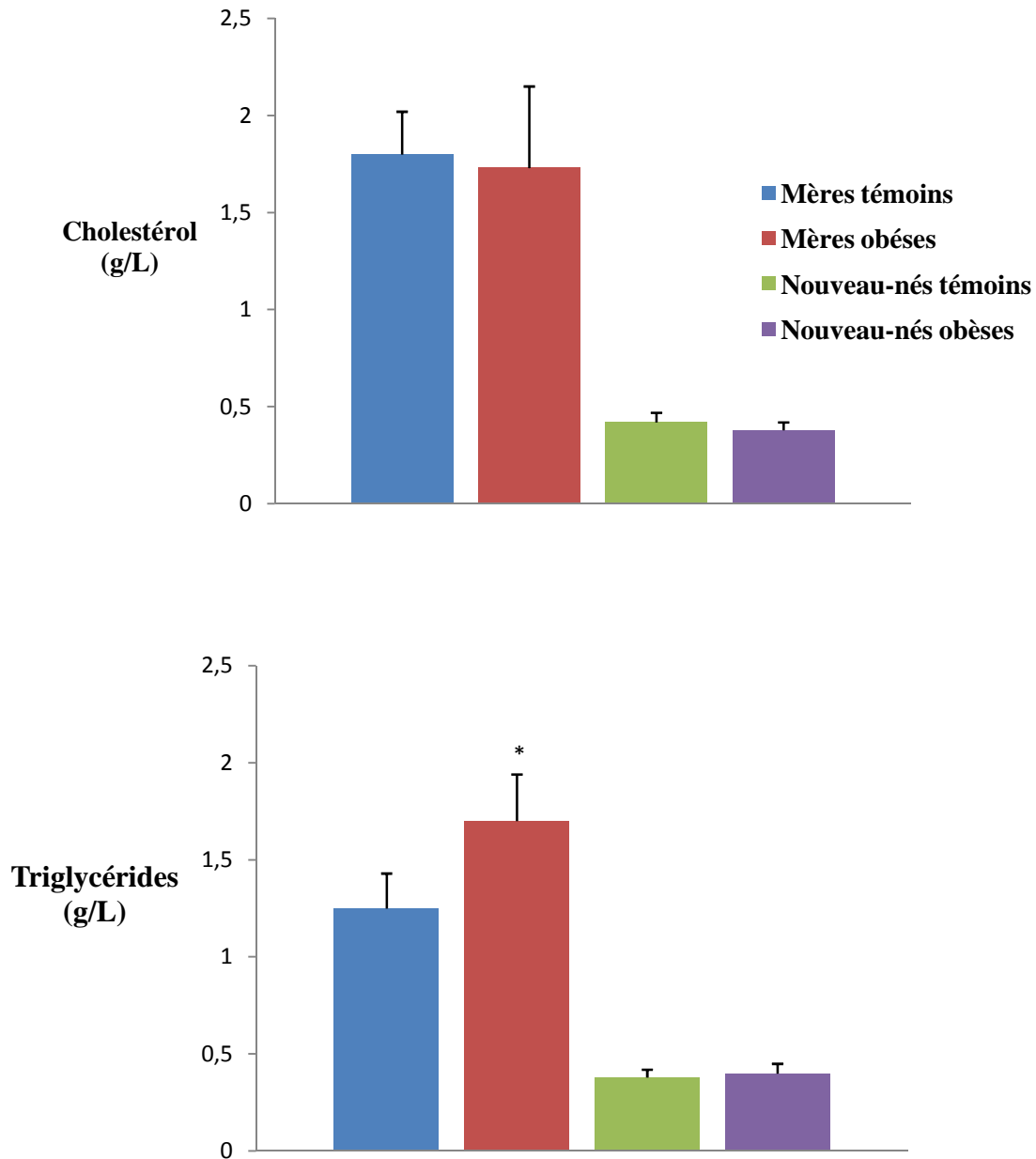


Figure 7. Teneurs plasmatiques en cholestérol et en triglycérides chez les mères et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de mères ou entre les deux groupes de nouveau-nés est effectuée par le test « t » de student :

Mères ou nouveau-nés obèses comparées aux mères ou nouveau-nés témoins : * P < 0,05.

III. Statut oxydant / antioxydant chez les mères et les nouveau-nés

III.1. Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les mères et leurs nouveau-nés (Figure 8 et Tableau A2 en annexe) :

On remarque une diminution hautement significative des teneurs plasmatiques en vitamine C chez les mères obèses comparées aux mères témoins. Cependant, chez les nouveau-nés obèses, les teneurs plasmatiques en vitamine C sont similaires à celles des nouveau-nés témoins (Figure 8).

III.2. Teneurs érythrocytaires en activité de la catalase et en glutathion réduit et en chez les mères et leurs nouveau-nés (Figure 9 et Tableau A2 en annexe) :

Les activités érythrocytaires de la catalase montrent une augmentation hautement significative chez les mères obèses et leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs (Figure 9).

Chez les mères obèses, les teneurs érythrocytaires en glutathion réduit montrent une diminution significative par rapport aux valeurs témoins. Cependant, chez les nouveau-nés obèses, les teneurs érythrocytaires en glutathion réduit sont semblables à celles des nouveau-nés témoins (Figure 9).

III.3. Teneurs érythrocytaires en anion superoxyde et en monoxyde d'azote chez les mères et leurs nouveau-nés (Figure 10 et Tableau A3 en annexe) :

Les teneurs érythrocytaires en anion superoxyde montrent une augmentation hautement significative chez les mères obèses comparées aux témoins. Chez les nouveau-nés, une augmentation significative est aussi notée chez le groupe né des mères obèses par rapport aux témoins (Figure 10).

En ce qui concerne le monoxyde d'azote, on observe une diminution significative des taux érythrocytaires en monoxyde d'azote chez les mères du groupe obèse par rapport à celles du groupe témoin. Cependant, ce paramètre est semblable chez les nouveau-nés des mères obèses comparés à ceux des mères témoins (Figure 10).

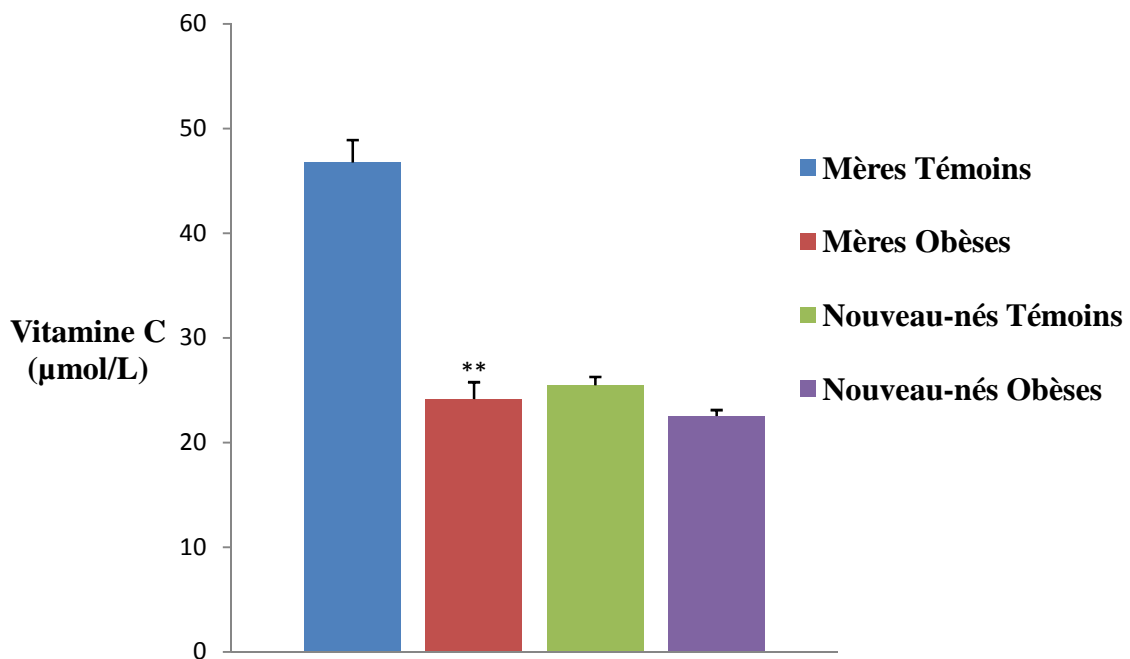


Figure 8. Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les mères et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type. La comparaison des moyennes entre les obèses et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

** ($P < 0,01$) Différence très significative entre témoins et obèses.

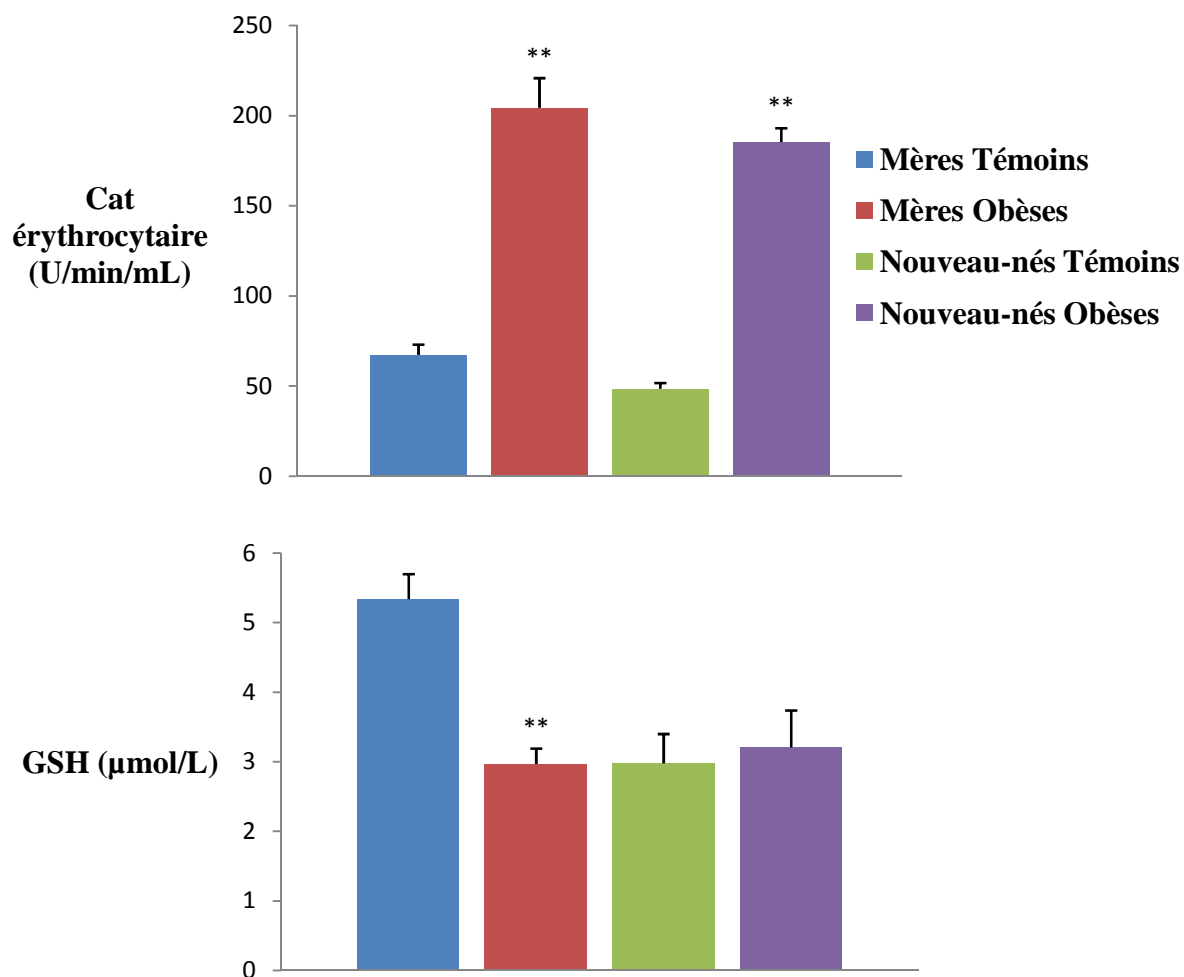


Figure 9. Teneurs érythrocytaires en activité de la catalase et en glutathion réduit chez les mères et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type. La comparaison des moyennes entre les obèses et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

**($P < 0,01$) Différence très significative entre témoins et obèses.

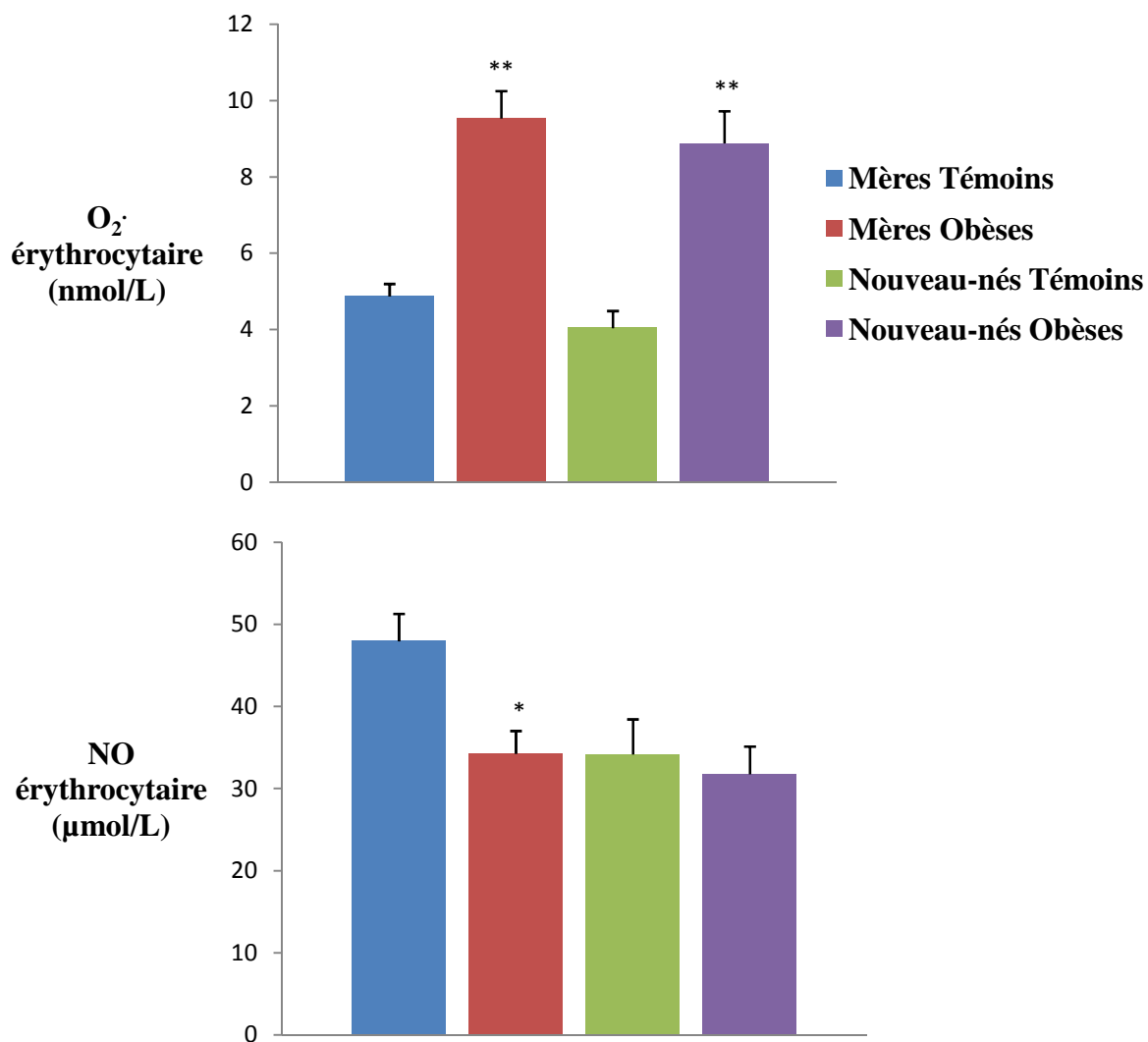


Figure 10. Teneurs érythrocytaires en anion superoxyde et en monoxyde d’azote chez les mères et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l’écart type. La comparaison des moyennes entre les obèses et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

*($P < 0,05$) Différence significative entre témoins et obèses.

** ($P < 0,01$) Différence très significative entre témoins et obèses.

III.4. Teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde et en protéines carbonylées chez les mères et leurs nouveau-nés (Figure 11 et Tableau A3 en annexe) :

Chez les mères obèses et leurs nouveau-nés, une différence hautement significative est notée concernant les taux érythrocytaires en malondialdéhyde comparés aux valeurs des témoins, avec une augmentation significative dans le groupe des obèses (Figure 11).

Chez les mères obèses, on note une augmentation hautement significative des teneurs érythrocytaires en protéines carbonylées par rapport aux mères témoins. Par contre chez les nouveau-nés, aucune variation n'est notée concernant ce paramètre (Figure 11).

IV. Paramètres biochimiques et statut oxydant/antioxydant du placenta

IV.1. Teneurs en protéines totales et en lipides du placenta (Figure 12 et Tableau A4 en annexe) :

Chez les mères obèses, les teneurs placentaires en protéines totales, en cholestérol total et en triglycérides sont très significativement augmentées par rapport aux valeurs obtenues chez les mères témoins (Figure 12).

IV.2. Teneurs en malondialdéhyde et en glutathion réduit du placenta (Figure 13 et Tableau A5 en annexe) :

Au niveau du placenta des mères obèses, les teneurs en malondialdéhyde sont significativement élevées comparées aux teneurs placentaires des mères témoins (Figure 13).

Les teneurs placentaires en glutathion réduit des mères obèses sont significativement augmentées par rapport à celles des mères témoins (Figure 13).

IV.3. Teneurs en protéines carbonylées et en monoxyde d'azote du placenta (Figure 14 et Tableau A5 en annexe) :

L'augmentation des teneurs en protéines carbonylées placentaires est hautement significative chez les mères obèses par rapport aux mères témoins (Figure 14).

Les teneurs placentaires en monoxyde d'azote ne montrent aucune variation entre les deux groupes (Figure 14).

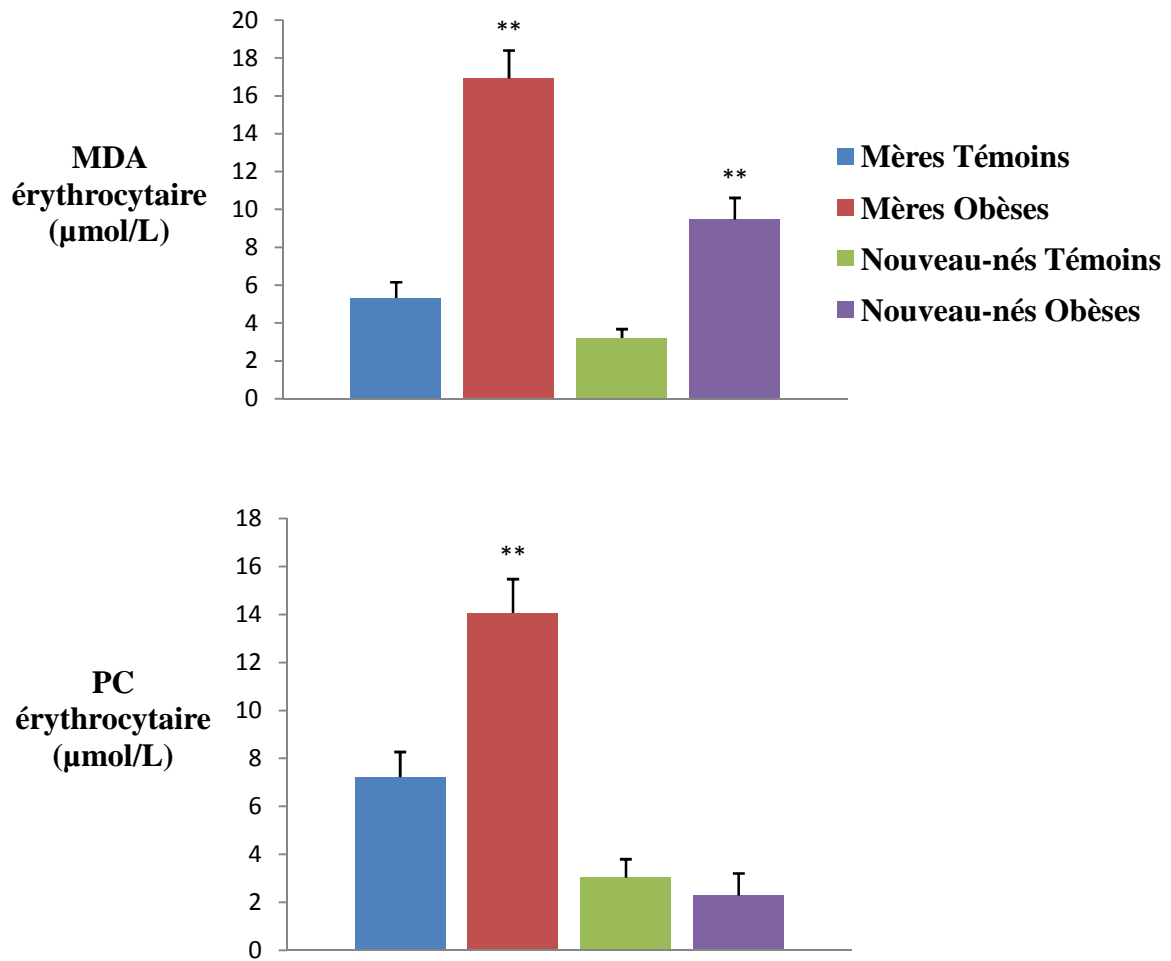


Figure 11. Teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde et en protéines carbonylées chez les mères et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type. La comparaison des moyennes entre les obèses et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

**($P < 0,01$) Différence très significative entre témoins et obèses.

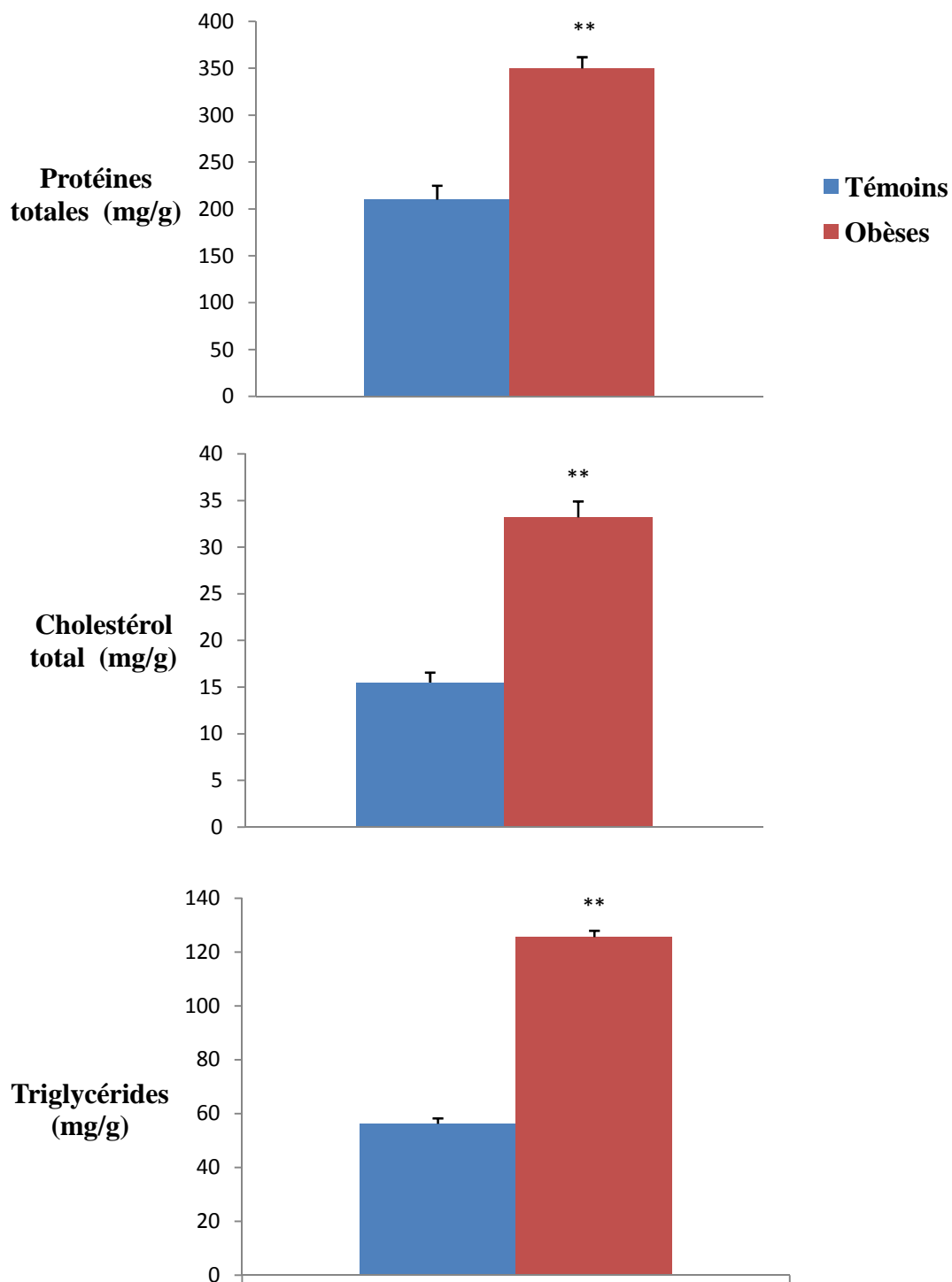


Figure 12. Teneurs en protéines totales et en lipides du placenta

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de *Student* après analyse de variance :

-Placenta des mères obèses comparé à celui des mères témoins : ** P < 0,01.

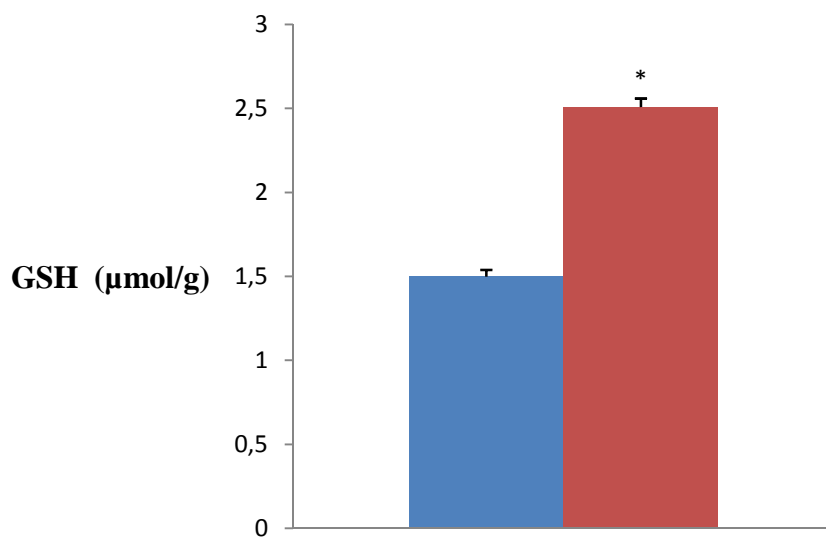
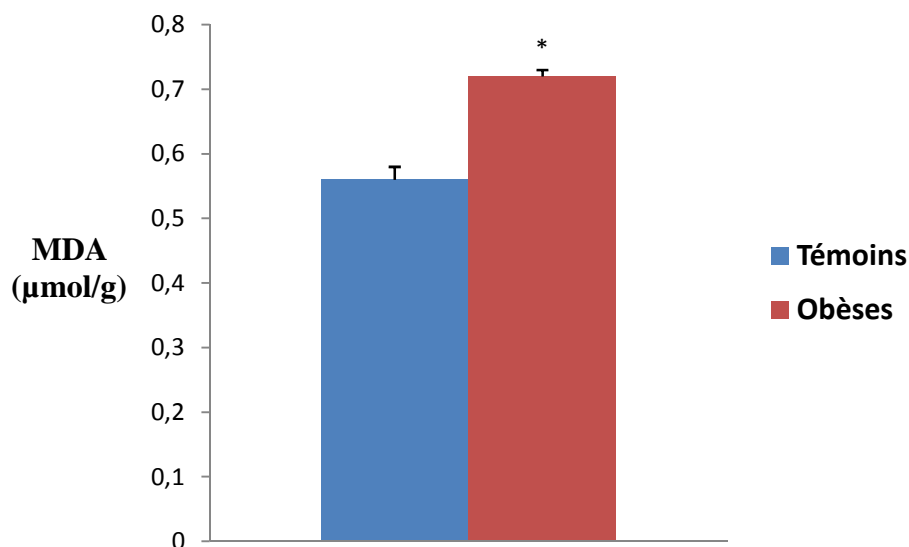


Figure 13. Teneurs en malondialdéhyde et en glutathion réduit du placenta

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de *Student* après analyse de variance :

- Placenta des mères obèses comparé à celui des mères témoins : * $P < 0,05$.

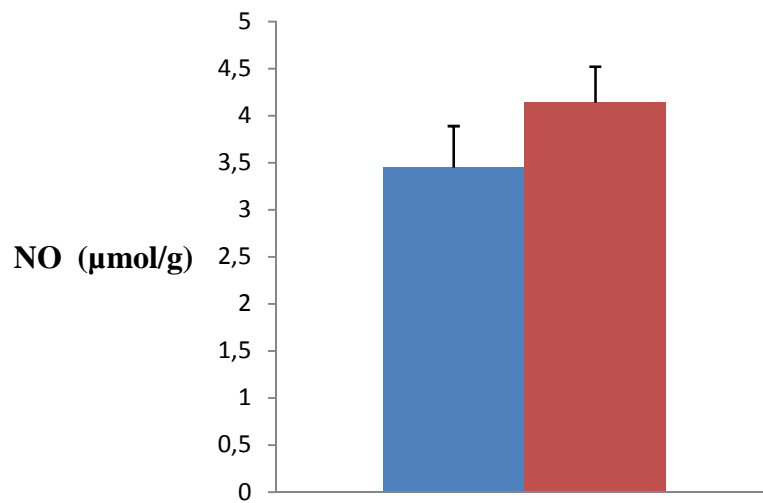
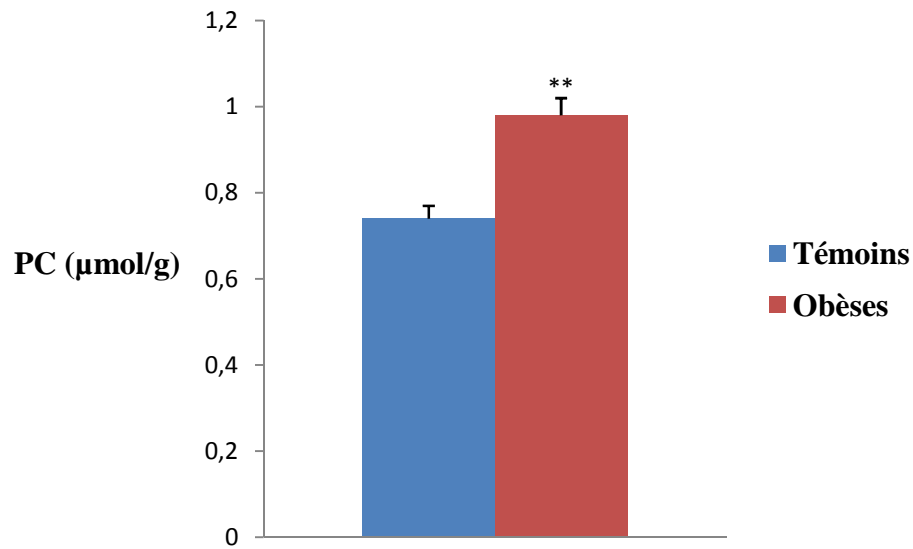


Figure 14. Teneurs en protéines carbonylées et en monoxyde d'azote du placenta

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de *Student* après analyse de variance :

- Placenta des mères obèses comparé à celui des mères témoins : ** P < 0,01.

DISCUSSION

L'obésité est devenue un problème de santé publique dans les pays développés comme dans nombreux pays émergents (Ruager-Martin et al., 2010). Elle est étroitement associée à l'insulinorésistance, au diabète de type 2, à la stéatose hépatique non alcoolique, aux maladies cardiovasculaires et à d'autres manifestations correspondants du «syndrome métabolique». Chez les femmes en âge de procréer, l'obésité est associée à un risque accru d'avortement (Van der Steeg et al., 2008), à des cycles ovariens irréguliers, à l'anovulation et à l'infertilité (Lash et Armstrong, 2009).

L'obésité chez les femmes enceintes est très fréquente et est associée à un risque accru d'événements indésirables pour la mère et l'enfant (Nelson et al., 2010). Du côté maternel, elle est associée au diabète gestationnel, à l'hypertension gestationnelle, à la pré-éclampsie et à des complications de l'accouchement (Ruager-Martin et al., 2010). L'obésité maternelle est associée à une croissance fœtale anormale, à une macrosomie fœtale, et aux anomalies de tube neural (Leddy et al., 2008). Les complications de l'obésité pendant la grossesse peuvent conduire à des complications permanentes pour la mère et l'enfant comme les maladies cardiovasculaires (Madan et al., 2009). Son impact sur la santé reproductive chez les femmes, en particulier les effets néfastes pendant la grossesse, représentent un grand fardeau aux ressources de santé (Chu et al, 2008).

Durant la période initiale (premier trimestre) de la grossesse, la tolérance au glucose est normale, et la sensibilité périphérique à l'insuline du tissu musculaire de même que la production de glucose par le foie sont dans les limites normales. Toutefois, on observe une sécrétion d'insuline plus importante lors d'une charge orale en glucose. Bien que l'on n'en connaisse pas la cause, cette augmentation de l'insulinosécrétion participe avec les autres hormones comme la progestérone, les œstrogènes et le cortisol, à une lipogenèse et un stockage de graisses (Butte, 2000). Malgré cette insulinosécrétion plus marquée, la glycémie reste quasiment normale, ce qui indique un certain degré d'insulinorésistance. Plus tard dans la grossesse, les taux d'insulinémie basale et post prandiale augmentent, et va jusqu'à le triplet lors du troisième trimestre (Catalano, 1994). Durant le premier trimestre de la grossesse, la production hépatique de glucose se situe globalement dans les valeurs normales. Toutefois, une étude récente a montré que lors de grossesse normale (non obèse, non diabétique), on assiste à une diminution de la glycémie plasmatique durant le premier trimestre de la grossesse (Mills et al., 1998). On pense que ceci résulte d'interactions hormonales et métaboliques indépendantes de la consommation fœto-placentaire. Lors des deuxième et troisième trimestres, on assiste à une augmentation de cette production de

glucose qui est parallèle à la prise de poids de la mère. Ainsi, la production de glucose par unité de poids corporel reste stable. Il est important de noter que les taux élevés d'insuline continuent de réguler et d'inhiber la production de glucose tout au long de la grossesse. Concernant la glycémie, nos résultats ne révèlent aucune modification des concentrations plasmatiques en glucose chez les mères obèses comparées aux témoins.

La grossesse normale est caractérisée par une hyperlipidémie. Tous les lipides circulants augmentent, mais la plus forte augmentation est celle des triglycérides. Les changements dans le métabolisme des lipides sont accompagnés par des modifications fonctionnelles et morphologiques dans les adipocytes. L'hypertrophie de ces cellules peut favoriser un stockage important de graisses au cours des deux premiers trimestres de la grossesse. Le nombre de récepteurs de l'insuline sur les des adipocytes augmente dans la première partie de la grossesse et revient au même niveau des femmes non-enceintes à la fin de la grossesse. Puisque la sensibilité du tissu adipeux à l'insuline augmente dans le premier trimestre, ces changements dans les adipocytes facilitent le stockage des graisses. Cette réserve de graisses est utilisée par la mère comme une source d'énergie afin que le glucose soit ménagé pour le développement du fœtus. Il a été estimé que 3,3 kg de graisse est stockée dans les 15 premières semaines de la grossesse normale. L'hypertriglycéridémie est principalement due à l'entrée accrue des lipoprotéines riches en triglycérides dans la circulation, avec une réduction de l'activité de la lipase hépatique, des lipoprotéines de faible densité et la clairance réduite des lipoprotéines de très faible densité. La promotion de la lipogenèse et la suppression de la lipolyse dans cette phase de stockage anabolisant sont médiés par l'augmentation progressive de l'insuline et renforcée par la progestérone et le cortisol. Le taux de cholestérol plasmatique total diminue un peu en début de grossesse, puis augmente régulièrement comme toutes les autres fractions lipidiques. En 36 semaines, les triglycérides plasmatiques à jeun sont de deux à quatre fois le niveau pré-grossesse. Ces changements ne sont pas athérogènes, et les apoprotéines sont en grande partie inchangés. Après l'accouchement, les acides gras libres plasmatiques diminuent et rejoignent les niveaux des femmes non-enceintes dans les trois jours, et le taux de triglycérides chute dans deux semaines. Ces modifications dépendent de l'allaitement maternel et sont plus rapides chez celles qui établissent l'allaitement maternel. Le poids de naissance est corrélé positivement à la fois avec le taux de triglycérides plasmatiques et les concentrations d'acides gras libres (Hadden et McLaughlin, 2009). Le métabolisme lipidique pendant la grossesse pourrait expliquer la relation sous-jacente entre la surcroissance fœtale et l'obésité infantile (Hadden, 2008). Nos résultats montrent un taux

élevé de triglycérides plasmatiques chez les femmes enceintes obèses comparées aux témoins. Ces résultats concordent avec ceux de Rajasingam et al. (2009) qui ont montré que les niveaux sériques des triglycérides chez les femmes enceintes obèses sont corrélés directement avec l'IMC. Sodowski et al. (2008) ont confirmé que les taux sériques de triglycérides durant la grossesse sont nettement plus élevés chez les femmes obèses comparées aux témoins. Par contre, aucune modification des taux plasmatiques du cholestérol total n'est notée chez les mères obèses comparées aux témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux de Malti-Boudilmi et al. (2010).

L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma; elle représente environ 60 % des protéines plasmatiques. Physiologiquement, elle existe sous sa forme réduite avec un groupement thiol libre à l'origine de ses propriétés plasmatiques antioxydantes. Elle est synthétisée principalement par le foie et fait partie des protéines de la phase aigüe de l'inflammation. Elle exerce de nombreuses fonctions: action de ligand, propriétés de transporteur, fonctions antioxydantes et enzymatiques. Elle contrôle la pression osmotique, module l'inflammation et influence les dommages liés au stress oxydatif (Tamion, 2010). La sérum albumine humaine représente un biomarqueur utile pour plusieurs conditions pathologiques, y compris le cancer, l'arthrite rhumatoïde, l'ischémie, l'obésité post-ménopausique, la réaction aigüe du greffon contre l'hôte et le diabète (Fanali et al., 2012). Nos résultats ne montrent pas de modifications des teneurs plasmatiques en albumine entre les obèses et les témoins. Ces résultats sont accord avec ceux de Ugwuja et al. (2010) qui ont montré que les taux sériques en albumine durant la grossesse sont semblables entre les obèses et les témoins.

Nos résultats montrent des modifications des teneurs en glucose chez les nouveau-nés de mères obèses par rapport aux témoins. Cette hyperglycémie fœtale peut être à l'origine de l'augmentation du poids de naissance des nouveau-nés de mères obèses. Il est à rappeler que le glucose est le substrat essentiel lors du développement fœtal. En revanche, d'autres auteurs ont montré que la glycémie est semblable entre les nouveau-nés de mères obèses comparés à ceux de mères témoins (Kliegman et al., 1984).

Nos résultats ne révèlent aucune modification des concentrations plasmatiques en triglycérides, en cholestérol et en albumine chez les nouveau-nés de mères obèses comparés aux mères témoins. Par contre, les résultats de Merzouk et al. (2000) montrent une augmentation significative des taux sériques des triglycérides et du cholestérol total

des nouveau-nés des mères obèses comparés aux témoins. Ceci peut être expliqué par le fait que, dans l'étude de Merzouk et al. (2000), les mères obèses avaient un diabète gestationnel et leurs nouveau-nés étaient macrosomiques, présentant donc une obésité précoce. Dubé et al. (2012) ont montré une augmentation significative des taux plasmatique en cholestérol total chez les nouveau-nés de mères obèses comparés à ceux de témoins. Pour les taux plasmatiques en triglycérides et en albumine, aucune modification n'est notée.

L'obésité est un état chronique lié à une production importante de radicaux libres par des voies diverses. L'hyperglycémie, l'activité musculaire accrue, les défenses antioxydantes inadéquates, l'oxydation des lipides, l'inflammation chronique, l'hypertension et l'hyperleptinémie sont des contributeurs possibles au stress oxydatif dans l'obésité (Piva et al., 2011). Des taux élevés de biomarqueurs du stress oxydatif dans l'obésité ont été trouvés par des études transversales, longitudinales et chez l'animal (Vincent et Taylor, 2006). Dans l'étude de Framingham, Keaney et al. (2003) ont démontré que le stress oxydatif est associé à l'indice de masse corporelle et à d'autres mesures de la composition corporelle, même après le contrôle de nombreux facteurs de risque majeurs, notamment l'âge, le tabagisme et les antécédents de maladies cardio-vasculaires. Plusieurs auteurs ont suggéré que le stress oxydatif pourrait être responsable des maladies liées à l'obésité (Gross et al., 2005). Le stress oxydatif a été impliqué de plus en plus en tant que facteur causal dans la physiopathologie de l'athérosclérose, du diabète sucré, de la broncho-pneumopathie chronique obstructive et de la maladie d'Alzheimer (Block et al., 2008).

La grossesse est un état physiologique qui s'accompagne d'une forte demande d'énergie et d'une exigence accrue d'oxygène. Des niveaux élevés de stress oxydatif sont consécutifs à l'apport et l'utilisation accrue de l'oxygène. Les preuves suggèrent des niveaux élevés de stress oxydatif pendant la grossesse normale en comparaison avec des femmes non enceintes (Ademuyiwa et al., 2007). Les radicaux libres font partie intégrante du fonctionnement de l'organisme et jouent un rôle important, notamment pour la reproduction, la nidation de l'œuf fécondé et le développement de l'embryon (Gabbe et Niebyl, 2002). En effet, les phénomènes radicalaires sont impliqués dans la multiplication, la différenciation, la croissance et le fonctionnement des différents types de cellules. Ils jouent un rôle très important pendant la gestation. Mais un déséquilibre entre leur production, intense pendant la gestation, et leur élimination peut engendrer un stress oxydant. Ce dernier peut conduire à l'altération de l'organisme de la mère et de son fœtus (Myatt et al., 2004).

Les antioxydants sont énormément importants dans le maintien de la fonction cellulaire pendant la grossesse normale. Ils inhibent la peroxydation lipidique, protégeant ainsi les enzymes, les protéines et l'intégrité cellulaire (Al-Gubory et al., 2010). L'épuisement des enzymes antioxydantes pourrait augmenter le risque de maladies cardiaques, du cancer, des maladies dégénératives associés à l'âge et des dommages génétiques (Viroonudomphol et al., 2000).

Les vitamines antioxydantes ont la capacité de stabiliser les radicaux libres hautement réactifs. Ils constituent la première ligne de défense contre les attaques des radicaux libres et la peroxydation lipidique. La vitamine C est l'antioxydant la plus importante de la phase aqueuse, elle régénère le α -tocophérol à partir du radical tocophérol (Suhail et al., 2010). Durant la grossesse, la disponibilité inadéquate de certains nutriments tels que la vitamine C a été identifiée comme un facteur de risque de la rupture prématurée des membranes fœtales. La vitamine C a été impliquée dans la synthèse du collagène, la sécrétion de collagène et les processus de collagénolyse (Tejero et al., 2003). En plus, les niveaux plasmatiques maternels en vitamine C pendant le deuxième trimestre sont positivement corrélés avec le poids de naissance et la taille chez les nouveau-nés à terme (Lee et al., 2004). Mikhail et al. (1994) et Chappell et al. (2002) ont signalé des niveaux plasmatiques faibles en vitamine C chez les femmes prééclampsiques. Dans notre étude, les taux plasmatiques en vitamines C sont diminués significativement chez les mères obèses par rapport aux mères témoins. Ces données sont en accord avec ceux de Suhail et al. (2010) qui ont constaté une réduction des taux en vitamines C chez les femmes enceintes comparées aux femmes non enceintes, reflet d'une grande utilisation de ces vitamines suite au stress oxydant. En plus, ils ont démontré que les taux plasmatiques en vitamine C sont beaucoup plus faibles chez des femmes enceintes avec un diabète gestationnel (grossesse compliquée) par rapport aux femmes non enceintes et aux femmes enceintes en bonne santé. Aasheim et al. (2008) ont démontré que les patients obèses morbides (femmes et hommes) avaient des concentrations plasmatiques en vitamine C plus faibles comparés aux témoins.

L'enzyme antioxydante la catalase avec la glutathion peroxydase (GPx) constituent la deuxième ligne de défense antioxydante en détoxifiant le H_2O_2 en H_2O (Bausenwein et al., 2010). Nos résultats révèlent une augmentation très significative des niveaux érythrocytaires de la catalase dans le groupe obèse comparé au témoin. Ceci est en faveur d'une stimulation de l'activité par le stress oxydatif. Cependant, Atamer et al. (2005) ont démontré que les niveaux érythrocytaires de la catalase sont plus faibles chez les femmes

enceintes comparées aux femmes non enceintes et sont beaucoup plus faibles chez des femmes prééclamptiques comparées aux femmes enceintes en bonne santé et aux femmes non enceintes respectivement. Viroonudomphol et al. (2000) ont montré que l'activité de la catalase était significativement plus faible chez les sujets en surpoids et obèses (hommes et femmes) par rapport aux sujets témoins. Par contre, Amirkhizi et al. (2007) ont trouvé aucune modification significative de l'activité de la catalase érythrocytaires chez des femmes obèses comparées aux témoins. Il est probable qu'au début de développement de l'obésité, l'activité des enzymes antioxydantes est stimulée. Toutefois, lorsque l'obésité persiste pendant une longue période, les sources des enzymes antioxydantes seront épuisées. La conséquence de l'activité faible de ces enzymes cytoprotecteurs dans l'obésité humaine est les dommages tissulaires progressifs, qui peuvent mener à l'athérosclérose, aux cancers et autres maladies (Amirkhizi et al., 2007).

Le glutathion réduit est un réducteur efficace. Il joue un rôle important dans une variété de processus de détoxification. Il neutralise les radicaux hydroxyles, qui sont considérés comme une source importante du stress oxydatif (Patil et al., 2008). Dans notre étude, on note une diminution très significative des taux du glutathion érythrocytaire chez les mères obèses comparées aux témoins. Les résultats de Khan et al. (2006) suggèrent que l'augmentation de l'IMC est associée à une diminution significative de la concentration érythrocytaire en glutathion. D'autres auteurs ont trouvé des concentrations similaires en glutathion érythrocytaire chez les femmes non enceintes comparées aux femmes enceintes en bonne santé (Ademuyiwa et al., 2007).

Les radicaux libres sont difficiles à mesurer directement à cause de leur grande instabilité donc les produits de la peroxydation lipidique sont utilisés comme un indicateur de l'activité des radicaux libres (Chaudhari et al., 2003). La peroxydation lipidique est un processus qui se produit normalement à des niveaux faibles dans toutes les cellules et les tissus. Il implique la conversion des acides gras insaturés en hydroperoxydes lipidiques. Ce processus est initié par des radicaux libres. L'organisme possède des mécanismes antioxydants qui limitent ce processus. Par ailleurs, des concentrations faibles en peroxydes lipidiques peuvent agir en tant que messagers intracellulaires (Vijayalakshmi et al., 2010). Les marqueurs de la peroxydation lipidique (MDA) augmentent au cours de la grossesse normale (Patil et al., 2006). Kocić et al. (2007) ont trouvé une augmentation statistiquement significative des concentrations érythrocytaires en MDA chez les diabétiques obèses et les sujets obèses en bonne santé par rapport aux sujets non obèses en bonne santé.

Les teneurs en protéines carbonylées sont en fait le marqueur le plus couramment utilisé de l'oxydation des protéines. L'accumulation des protéiques carbonylées a été observée dans plusieurs maladies humaines, y compris la maladie d'Alzheimer, le diabète, la maladie inflammatoire de l'intestin et l'arthrite (Dalle-Donne et al., 2003). Les protéines carbonylées sont des molécules chimiquement stables. Cette caractéristique les rend facile à détecter (Jamel et al., 2010). Dans notre travail, on note une augmentation très significative des taux de protéines carbonylées érythrocytaires chez les mères obèses comparées aux mères témoins.

L'anion superoxyde (O_2^-) est une espèce oxygénée réactive qui réagit rapidement avec le monoxyde d'azote (NO) dans le système vasculaire. La réaction produit du peroxyde d'azote et réduit la bioactivité du NO. Le NO est un médiateur clé dans de nombreuses fonctions importantes, y compris la régulation du tonus vasculaire des muscles lisses, de la pression artérielle, l'activation plaquettaire et la signalisation des cellules vasculaires (Guzik et al., 2002). Nos résultats montrent une augmentation très significative des taux érythrocytaires en anion superoxyde chez les mères obèses comparées aux mères témoins. Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque de la prééclampsie indépendants de l'hyperglycémie maternelle (Beucher et al., 2010). Dorđević et al. (2008) ont montré que 95% des femmes prééclamptiques ont des concentrations érythrocytaires faibles en O_2^- par rapport aux femmes enceintes en santé. Chez 5% des femmes prééclamptiques la concentration érythrocytaire en O_2^- était similaire à celle du groupe témoin (femmes enceinte en bonne santé). L' O_2^- a une demi-vie courte et dans les conditions normales, il est transformé en H_2O_2 par la SOD.

Les espèces réactives de l'azote sont associées à l'arthrite, au diabète, à de nombreuses maladies dégénératives neuronales, au cancer et à l'athérosclérose (Dorđević et al., 2008).

Le monoxyde d'azote (NO), une des plus petites molécules gazeuses connues, est synthétisé à partir d'un substrat, la L-arginine, sous l'action d'une famille d'enzymes, les NO-synthases (NOS). Ces dernières ont été identifiées durant la grossesse à différents niveaux de l'unité foeto-maternelle (utérus, placenta, vaisseaux ombilicaux...). Elles sont le témoin d'une éventuelle production de ce gaz, dont la synthèse semble en partie régulée par les hormones stéroïdiennes (œstradiol, progestérone). Le NO active la guanylate cyclase et entraîne l'augmentation du taux de guanosine-monophosphate cyclique (GMPC) capable d'induire la relaxation des muscles lisses. Le système L-arginine-NO-GMPC est présent dans l'utérus pendant la grossesse et permet le maintien d'une quiescence utérine satisfaisante. Une inhibition de ce système pourrait être à l'origine du déclenchement du travail. Par ailleurs, le NO produit dans les cellules de l'endothélium vasculaire possède une action vasodilatatrice

puissante. Il participe au contrôle du tonus vasculaire et s'oppose à l'agrégation et à l'adhésion plaquettaire. Ainsi, dans le syndrome de prééclampsie, un défaut de sa synthèse contribuerait, en raison de ses propriétés, à l'installation d'une hypertension, d'une activation plaquettaire et d'un retard de croissance intra-utérin. Enfin, il atténue l'effet des substances vasoconstrictrices produites au niveau de la circulation fœtoplacentaire (Francoual et al., 1996). Le NO se transforme en nitrates par l'oxyhémoglobine dans les globules rouges et par autoxydation en nitrites. Les nitrates et les nitrites circulent dans le sang et sont excrétés dans l'urine. La concentration de ces deux métabolites de NO dans la circulation et dans l'urine peut être utilisée pour mesurer la synthèse du NO in vivo. La concentration des nitrites circulants reflète l'activité constitutive endothéliale de NOS, alors que les nitrates excrétés indiquent la production systémique de NO. Aujourd'hui, les nitrites et les nitrates peuvent être mesurés dans le plasma, le sérum et l'urine de l'homme par différentes méthodes analytiques basées sur différents principes d'analyse, telles que la colorimétrie, la spectrophotométrie, la fluorescence, la chimioluminescence, la chromatographie gazeuse et liquide, l'électrophorèse et la spectrométrie de masse (Tsikas, 2005). Récemment, une voie alternative pour la production de monoxyde d'azote a été découverte, dans laquelle les anions de nitrate inorganique (NO^{-3}) et de nitrites (NO^{-2}), le plus souvent considérés comme des produits finaux inertes de la génération du monoxyde d'azote, peuvent être à nouveau réduits en monoxyde d'azote et en d'autres espèces bioactives d'oxydes d'azote (Weitzberg et al., 2010). Nos résultats montrent une diminution significative des concentrations érythrocytaires en monoxyde d'azote chez les mères obèses comparées aux mères témoins.

Dans notre étude les nouveau-nés de mères obèses sont aussi soumis à un stress oxydant. En effet, on note une augmentation significative des taux érythrocytaires en MDA et en anion superoxyde chez ces nouveau-nés de mères obèses comparés à ceux de mères témoins. Par contre, les niveaux érythrocytaires en monoxyde d'azote et en protéines carbonylées sont similaires entre les deux groupes. Ceci est en faveur de l'existence d'un stress oxydatif modéré chez ces nouveau-nés.

Le placenta est le principal régulateur de la croissance fœtale, en raison de son rôle dans l'approvisionnement en éléments nutritifs pour le fœtus, l'élimination des déchets métaboliques du fœtus et la production d'hormones (Higgins et al., 2011). Il constitue les liens étroits qui unissent le fœtus à la mère pendant la grossesse. C'est un tissu métaboliquement très actif qui croît et se modifie au cours de la gestation. Durant la grossesse, le placenta exerce de nombreuses fonctions essentielles au bon déroulement de celle-ci et à la croissance

foétale. Il est le seul organe permettant les échanges entre la mère et le fœtus. Celui-ci joue le rôle habituellement dévolu au rein, au poumon et à l'intestin. Le sang de la mère riche en oxygène et en éléments nutritifs parvient au fœtus via le cordon ombilical. Les produits de décomposition de l'organisme du futur bébé sont également transférés via le cordon ombilical vers les organes métaboliques de la mère (poumon, foie, rein) pour être excrétés (Lefevre, 1997).

Il est important de comprendre que le milieu dans lequel le placenta se développe chez la femme obèse enceinte est différent de celui de la femme non obèse. La différence la plus frappante entre les femmes obèses et leurs homologues maigres est dans le milieu hormonal produit par le tissu adipeux blanc (WAT). Le volume de WAT est plus élevé chez la femme obèse comparativement à la femme enceinte maigre. L'obésité est associée à une variété de troubles endocriniens, y compris des niveaux plus élevés de leptine circulante, de TNF α , des interleukines 1, 6 et 8 et des niveaux réduits de l'adiponectine au cours de la grossesse (Higgins et al., 2011).

Il apparaît donc clairement que toute modification au niveau du placenta peut avoir des répercussions sur le développement fœtal. Ainsi nos résultats montrent que les teneurs en protéines totales, cholestérol et triglycérides sont élevées au niveau des placentas des mères obèses comparés aux mères témoins. Ceci est en faveur d'une accumulation des substrats énergétiques au niveau du placenta. En effet, quelques études ont montré qu'au cours des grossesses obèses, il y a une augmentation du transfert de nutriments de la mère vers le fœtus (Malti-Boudilmi et al., 2010; Battaglia et Regnault, 2001).

Le placenta est l'organe symbole et éphémère de la grossesse, formé dès les premières semaines de la gestation. C'est une véritable usine nutritive, ainsi que l'équivalent du poumon du bébé, puisque c'est à travers la membrane des villosités que le sang du bébé puise son oxygène. Pour ce qui est de l'eau, elle traverse le placenta relativement facilement (3,5 litres à l'heure vers 35 semaines). Il en est de même pour la plupart des sels minéraux.

Pour ce qui est des aliments, les glucides et les lipides passent eux aussi sans difficulté ; quant aux autres matières premières, le placenta doit d'abord les transformer avant de les assimiler (Battaglia et Regnault, 2001). Ainsi, l'excès de protéines et lipides au niveau du placenta provient sûrement de la circulation maternelle. Cet excès de nutriments, lipides et protéines, au niveau placentaire est transféré au fœtus et contribue à un excès de développement fœtal

appelé macrosomie fœtale (Ehrenberg et al., 2004). En effet, la macrosomie est une complication fréquente chez les mères obèses (Merzouk et al., 2000). Ceci est en accord avec nos résultats qui montrent une augmentation du poids de naissance chez les nouveau-nés de mères obèses comparés aux mères témoins. Il a été démontré que l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) placentaire est élevée dans les grossesses obèses (Guerre-Millo et Hauguel de Mouzon, 2005). En effet, il a été démontré qu'au niveau du placenta, la LPL placentaire hydrolyse les triglycérides de la circulation maternelle pour libérer les acides gras libres (AGL) et le glycérol qui sont captés par le placenta. Ces acides gras libres sont par la suite estérifiés en triglycérides au niveau du placenta.

Selon Mueller et al. (2005), le placenta représente, pendant une grossesse normale, une source majeure d'agents prooxydants et de système antioxydant et il est capable de garder la peroxydation lipidique sous contrôle. Le taux des produits de la peroxydation des lipides tels que les TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances) augmente au niveau du placenta et de l'utérus, et ce ci même pendant une grossesse normale (Barth et al., 1997).

Il est donc d'autant plus important d'évaluer le statut oxydant/antioxydant chez la femme obèse enceinte, et c'est dans cet optique que nous contribuons à déterminer quelques marqueurs de ce statut oxydant (monoxyde d'azote, glutathion, protéines carbonylées, malondialdéhyde) au niveau du placenta prélevé chez les femmes obèses enceintes et à les comparer à un groupe témoin de placenta de femmes enceintes non obèses de la région de Tlemcen.

Nos résultats montrent l'existence d'un stress oxydatif au niveau du placenta des mères obèses. Ce stress oxydatif est marqué par des teneurs élevés en malondialdéhyde (MDA), protéines carbonylées malgré des teneurs élevés en glutathion. Les teneurs placentaires en monoxyde d'azote ne varient pas significativement entre les deux groupes. Atamer et al. (2005) ont trouvé un niveau élevé en MDA placentaire dans les placentas de mères prééclampsiques comparés à ceux de mères enceintes en bonne santé.

L'oxydation des protéines est un signe de l'endommagement tissulaire, causé par le stress oxydatif, l'augmentation des hydrates de carbone, ou les deux (Baynes, 1999).

On note une augmentation importante du taux des protéines carbonylées placentaires chez les obèses comparés aux témoins. Ceci peut être lié à l'augmentation des teneurs placentaires en protéines dans le groupe obèse par rapport au groupe témoin, et à une réduction des défenses

antioxydantes placentaires. Roberts et al. (2009) ont montré que le taux de protéines carbonylées était plus élevé dans les placentas de mères maigres comparé aux placentas de mères en surpoids (un taux qui n'était pas significatif) et significativement élevé par rapport aux placentas de mères obèses.

CONCLUSION

La femme enceinte obèse est exposée à des risques importants de complications qui peuvent affecter sa santé et celle de son nouveau-né. Les modifications métaboliques peuvent être nombreuses et peuvent exister chez la mère, chez le fœtus et même au niveau du placenta. Nos résultats montrent que les femmes enceintes obèses présentent des anomalies métaboliques comme des taux élevés en triglycérides. Ces modifications ne concernent pas leurs nouveau-nés qui présentent plutôt une hyperglycémie. Ces anomalies métaboliques durant la grossesse sont bien documentées et sont associées au surpoids ou à l'obésité maternelle.

On note des taux élevés en protéines totales, en cholestérol et en triglycérides dans les placentas des mères obèses comparés aux placentas des mères témoins. Cet enrichissement du placenta en nutriments peut être à l'origine d'un transfert plus important vers le fœtus, ce qui peut expliquer l'augmentation du poids des nouveau-nés de mères obèses.

Par ailleurs, notre travail révèle un déséquilibre de la balance oxydante/antioxydante au niveau de l'unité mère-placenta-fœtus chez les femmes obèses. Celui-ci est marqué par des variations du système de défense antioxydante (vitamine C, activité de la catalase et le GSH). On note aussi des altérations des molécules biologiques, avec une augmentation de la peroxydation lipidique (augmentation des taux de MDA maternels, fœtaux et placentaires) et protéique (augmentation du taux de protéines carbonylées maternelles et placentaires). On remarque aussi, des taux élevés en anion superoxyde (maternel et fœtal) et en monoxyde d'azote (maternel). Ces altérations sont dues au fait que le placenta est une source d'agents prooxydants d'une part, et d'autre part, par le fait que l'obésité présente une source de radicaux libres indépendante de la grossesse.

Ces perturbations du statut oxydant/antioxydant qui atteignent toute l'unité mère-placenta-fœtus, peuvent être responsables, pendant la grossesse, d'une gamme de complications maternelles et fœtales, et justifient l'intérêt d'une surveillance particulière. Ainsi, la détermination de tous les marqueurs du stress oxydatif (antioxydants et oxydants) est indispensable à l'évaluation de la balance oxydante/antioxydante chez ces patientes. La recherche de tous les marqueurs reflétant une altération de l'unité mère-placenta-fœtus représente une étape incontournable pour améliorer les programmes de prévention. De plus, un suivi et une prise en charge, notamment nutritionnelle, des femmes obèses est nécessaire durant leur grossesse dans le but de prévenir les effets néfastes des dommages oxydatifs aussi bien chez les mères que chez leur fœtus.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aasheim ET, Hofsø D, Hjelmæsæth J, Birkeland KI, Bøhmer T (2008). Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 87(2): 362-369.
2. Ademuyiwa O, Odusoga OL, Adebawo OO, Ugbaja R (2007). Endogenous antioxidant defences in plasma and erythrocytes of pregnant women during different trimesters of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 86(10): 1175-1182.
3. Aebi H (1974). Catalase in Methods of Enzymatic analysis, Bergmayer H.U. (Ed) *chemie, 2nd edn, Weinheim, F.R.G.* 2: 673-684.
4. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A (2007). Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint Bone Spine.* 74(4): 324-329.
5. Agarwal A, Allamaneni SS (2004). Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 9(3): 338-347.
6. Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R (2008). Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal.* 10(8): 1375-1403.
7. Agarwal A, Gupta S, Sikka S (2006). The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 18(3): 325-332.
8. Aiyegoro OA, Okoh AI (2010). Preliminary phytochemical screening and in vitro antioxidant activities of the aqueous extract of *Helichrysum longifolium DC.* *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 10: 21.
9. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C (2010). The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 42(10): 1634-1650.
10. Al-Mamun M, Yamaki K, Masumizu T, Nakai Y, Saito K, Sano H, Tamura Y (2007). Superoxide anion radical scavenging activities of herbs and pastures in Northern Japan determined using electron spin resonance spectrometry. *Int J Biol Sci.* 3(6): 349-355.
11. Amir LH, Donath S (2007). A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration. *BMC Pregn Childbirth.* 7: 9.
12. Amirkhizi F, Siassi F, Minaie S, Djalali M, Rahimi A, Chamari M (2007). Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidación and oxidative stress in women ? *ARYA Atheroscler J.* 2(4): 189-192.

13. Ao Y, Satoh K, Shibano K, Kawahito Y, Shioda S (2008). Singlet oxygen scavenging Activity and Cytotoxicity of Essential Oils from Rutaceae. *J Clin Biochem Nutr.* 43(1): 6-12.
14. Arikan S, Konukoglu D, Arikan C, Akcay T, Davas I (2001). Lipid peroxidation and antioxidant status in maternal and cord blood. *Gynecol Obstet Invest.* 51(3): 145-149.
15. Arulmozhi V, Krishnaveni M, Karthishwaran K, Dhamodharan G, Mirunalini S (2010). Antioxidant and antihyperlipidemic effect of *Solanum nigrum* fruit extract on the experimental model against chronic ethanol toxicity. *Pharmacogn Mag.* 6(21): 42-50.
16. Atamer A, Bilici A, Yenice N, Selek S, Ilhan N, Atamer Y (2008). The importance of paraoxonase 1 activity, nitric oxide and lipid peroxidation in hepatosteatosis. *J Int Med Res.* 36(4): 771-776.
17. Atamer Y, Koçyigit Y, Yokus B, Atamer A, Erden AC (2005). Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 119 (1): 60-66.
18. Auclair C, Voisin E (1985). Nitroblue-tetrazolium reduction. In: Greenwald RA, eds. Handbook of methods for oxygen radical research. Boca Raton: CRC Press, Inc. 123-132.
19. Barelli S, Canellini G, Thadikkaran L, Crettaz D, Quadroni M, Rossier JS, Tissot JD, Lion N (2008). Oxidation of proteins: Basic principles and perspectives for blood proteomics. *Proteomics Clinical Applications.* 2(2): 142-157.
20. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA (1993). The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ.* 306(6875): 422-426.
21. Barth A, Peiker G, Gross W, Schroder S, Michels W (1997). Peroxidative and glutathione status in uterus and placenta after normal and pathological pregnancy. *Exp Toxicol Pathol.* 49(6): 497-500.
22. Basdevant A (2011). *Traité, Médecine et chirurgie de l'obésité*, Flammarion Médecine-Sciences.
23. Battaglia FC, Regnault TR (2001). Placental Transport and Metabolism of Amino Acids. *Placenta.* 22(2-3): 145-161.
24. Bausenwein J, Serke H, Eberle K, Hirrlinger J, Jogschies P, Hmeidan FA, Blumenauer V, Spanel-Borowski K (2010). Elevated levels of oxidized low-density

- lipoprotein and of catalase activity in follicular fluid of obese women. *Molecular Human Reproduction*. 16(2): 117-124.
25. Baynes JW, Thorpe SR (1999). Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 48(1): 1-9.
26. Beevi SS, Narasu ML, Gowda BB (2010). Polyphenolics Profile, Antioxidant and Radical Scavenging Activity of Leaves and Stem of *Raphanus sativus* L. *Plant Foods For Human Nutrition*. 65(1): 8-17.
27. Beltowski J, Wójcicka G, Górny D, Marciniak A (2000). The effect of dietary induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total plasma antioxidant capacity. *J Physiol Pharmacol*. 51(4): 883-896.
28. Ben Slama F, Boujmil A, Dekhil I, Trimeche A, Gaouar C, Ben Rayana MC, Achour N, Zouari B, Achour A, Bel Hadj O (2009). Statut en vitamines A, E et léptinémie chez un groupe d'obèses diabétiques non insulinodépendant. *La Tunisie Médicale*. 87 (11): 726-730.
29. Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M (2010). Complications maternelles du diabète gestationnel. *Journal de Gynécologie et Biologie de la Reproduction*. 39(8S2): 171-188.
30. Bhattacharya K, Alink GM, Dopp E (2007). Oxidative Stress and Changed Gene Expression Profiles in Fiber-/Particle-Induced Carcinogenesis. *Int J Hum Genet*. 7(1): 1-21.
31. Block G, Jensen CD, Morrow JD, Holland N, Norkus EP, Milne GL, Hudes M, Dalvi TB, Crawford PB, Fung EB, Schumacher L, Harmatz P (2008). The effect of vitamins C and E on biomarkers of oxidative stress depends on baseline level. *Free Radical Biology & Medicine*. 45(4): 377-384.
32. Burton GJ, Jauniaux E (2011). Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 25(3): 287-299.
33. Butte NF (2000). Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy : normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 71(5): 1256-1261.
34. Capel I, Dorrell HM (1984). Abnormal antioxidant defense in some tissues of congenitally obese mice. *Biochemistry Journal*. 219(1): 41-49.
35. Caron P (2007). Pathologie hypophysaire et grossesse. *Springer-Verlag France*. 14-19.
36. Catalano PM (1994). Carbohydrate metabolism and gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol*. 37(1): 25-38.

37. CEMACH, Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. In: Lewis G, editor. Saving mother's lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer -2003-2005. London: Cemach; 2007.
38. Chappell LC, Seed PT, Briley A, Kelly FJ, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, Mallet AI, Poston L (2002). A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.*187(1): 127-136.
39. Charles MA (2011). Obésité: que nous dit l'épidémiologie?.*Cahiers de nutrition et de diététique.* 46: 167-172.
40. Chaudhari L, Tandon OP, Vaney N, Agarwal N (2003). Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in gestational diabetics. *Indian J Physiol Pharmacol.* 47(4): 441-446.
41. Chin KK, Trevithick-Sutton CC, McCallum J, Jockusch S, Turro NJ, Scaiano JC, Foote CS, Garcia-Garibay MA (2008). Quantitative Determination of Singlet Oxygen Generated by Excited State Aromatic Amino Acids, Proteins, and Immunoglobulins. *Journal of the American Chemical Society.* 130(22): 6912-6913.
42. Chu SY, Bachman DJ, Callaghan WM, Whitlock EP, Dietz PM, Berg CJ, O'Keeffe-Rosetti M, Bruce FC, Hornbrook MC (2008). Association between obesity during pregnancy and increased use of health care. *N Engl J Med.* 358(14): 1444-1453.
43. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Curtis KM. (2007). Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 197(3): 223-228.
44. Collins AR, Harrington V (2002). Antioxidants: not the only reason to eat fruit and vegetables. *Phytochemistry Reviews.* 1(2): 167-174.
45. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R (2003). Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta.* 329: 23-38.
46. D'Angelo S, Morana A, Salvatore A, Zappia V, Galletti P (2009). Protective effect of polyphenols from *Glycyrrhiza glabra* against oxidative stress in Caco-2 cells. *J Med Food.* 12(6): 1326-1333.
47. Denison FC, Roberts KA, Barr SM, Norman JE (2010). Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. *Reproduction.* 140(3): 373-85.
48. Denny MC, Dunne F (2010). The maternal and fetal impacts of obesity and gestational diabetes on pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.*24(4): 573-589.

49. Dennery PA (2010). Oxidative stress in development: Nature or nurture? *Free Radical Biology & Medicine*. 49(7): 1147-1151.
50. Deruelle P (2011). Obésité et grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 39(2): 100-105.
51. Desai P, Rathod SP, Garge V (2003). Evaluation of pro-oxidants and antioxidants in pre-eclampsia. *Journal of Obstetrics & Gynaecology of India*.53(5) : 445-448.
52. Després J (2006). Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 38(1): 52-63.
53. Devi PR, Kumari SK, Kokilavani C (2007). Effect of vitex negundo leaf extract on the free radicals scavengers in complete freund's adjuvant induced arthritic rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 22 (1) : 143-147.
54. Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ (2000). Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension*. 35(4): 1009-1015.
55. Dorđević NZ, Babić GM, Marković SD, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Žikić RV, Saičić ZS (2008).Oxidative stress and changes in antioxidative defense system in erythrocytes of preeclampsia in women. *Reproductive Toxicology*. 25(2): 213-218.
56. Draper HH, Hadley M (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 186: 421-431.
57. Dubé E, Gravel A, Martin C, Desparois G, Moussa I, Ethier-Chiasson M, Forest JC, Giguère Y, Masse A, Lafond J (2012). Modulation of Fatty Acid Transport and Metabolism by Obesity in the Human Full-Term Placenta. *Biol Reprod*. 87(1) :14.
58. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM (2004). The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 191(3): 964-968.
59. Ellman GL (1959). Tissue sulphhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*.82(1): 70-77.
60. Eriksson UJ (1999). Oxidative DNA damage and embryo development. *Nat Med*. 5(7): 715.
61. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Misso L, Giannetti G, Ceriello A, Giugliano D (2006). Oxidative stress in the Metabolic Syndrome. *J Endocrinol Invest*. 29(9): 791-795.
62. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P (2012). Human serum albumin: From bench to bedside. *Molecular Aspects of Medicine*. 33(3): 209-290.

63. Favier A (2003). Le stress oxydant Interet conceptuel et experimental dans la comprehension des mecanismes des maladies et potentiel therapeutique. *L'actualite chimique*. 11-12: 108-115.
64. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González Á, Esquivel-Chirino C, Durante-Montiel I, Sánchez-Rivera G, Valadez-Vega C, Morales-González JA (2011). Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*. 12(5) : 3117-3132.
65. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR (2010). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA*. 303(3): 235-241.
66. Foyer CH, Noctor G (2005). Redox homeostasis and antioxidant signaling: a metabolic interface between stress perception and physiological responses. *Plant Cell*. 17(7): 1866-1875.
67. Francoual J, Claise C, Taïeb J, Lindenbaum A (1996). Monoxyde d'azote et grossesse. *Sang thrombose vaisseaux*. 8(2): 89-95.
68. 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*. 114(12): 1752-1761.
69. Gabbe SG, Niebyl JR (2002). Obstetrics normal and problem pregnancies. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone. 63-70
70. Gracanin M, Lam MA, Morgan PE, Rodgers KJ, Hawkins CL, Davies MJ (2011). Amino acid, peptide, and protein hydroperoxides and their decomposition products modify the activity of the 26S proteasome. *Free Radical Biology & Medicine*. 50(2): 389-399.
71. Grimsrud PA, Picklo MJ Sr, Griffin TJ, Bernlohr DA (2007). Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance: identification of adipocyte fatty acid-binding protein as a cellular target of 4-hydroxynonenal. *Mol Cell Proteomics*. 6(4): 624-637.
72. Gross M, Steffes M, Jacobs DR Jr, Yu X, Lewis L, Lewis CE, Loria CM (2005). Plasma F-2-isoprostanes and coronary artery calcification: the CARDIA study. *Clin Chem*. 51(1): 125-131.
73. Guerre-Millo M, Hauguel de Mouzon S (2005). Placenta et obésité. *Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction*. 7(4): 287-291.
74. Guevara I, Iwanejko J, Dembińska-Kieć A, Pankiewicz J, Wanat A, Anna P, Gołabek I, Bartuś S, Malczewska-Malec M, Szczudlik A (1998). Determination of

- nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clin Chim Acta*. 274(2) :177-188.
75. Guha G, Rajkumar V, Kumar RA, Mathew L (2009). Therapeutic potential of polar and non-polar extracts of *Cyanthillium cinereum* in vitro. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011: 29-38.
76. Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG (2007). The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstet Gynecol Survey*. 62(5): 335-347.
77. Guzik TJ, West NE, Pillai R, Taggart DP, Channon KM (2002). "Nitric oxide modulates superoxide release and peroxynitrite formation in human blood vessels". *Hypertension*. 39(6): 1088-1094.
78. Hadden DR (2008). Prediabetes and the big baby. *Diabetic Med*. 25(1): 1-10.
79. Hadden DR, McLaughlin C (2009). Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 14(2): 66-71.
80. Halliwell B, Gutteridge JMC (2007). *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th edn. New York: Oxford University Press Inc. 187.
81. Hamid AA, Aiyelaagbe OO, Usman LA, Ameen OM, Lawal A (2010). Antioxidants: Its medicinal and pharmacological applications. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*. 4(8): 142-151.
82. Hartwich J, Goralska J, Siedlecka D, Gruca A, Trzos M, Dembinska-Kiec A (2007). Effect of supplementation with vitamin E and C on plasma hsCPR level and cobalt-albumin binding score as markers of plasma oxidative stress in obesity. *Genes Nutr*. 2(1): 151-154.
83. Hassan GI, Onu AB (2006). Total serum vitamin C concentration in pregnant women: implications for a healthy pregnancy. *Rev Bras Saúde Matern Infant Recife*. 6(3): 293-296.
84. Hazra B, Sarkar R, Biswas S, Mandal N (2011). Antioxidant and iron chelating potential of *Pongamia pinnata* and its role in preventing free radical induced oxidative damage in plasmid DNA. *International Journal of Phytomedicine*. 3(2): 240-253.
85. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, MacPherson CA, Caritis SN, Miodovnik M, Menard KM, Thurnau GR, Sorokin Y (2005). The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 192(3): 882-886.

86. Heslehurst N, Ells LJ, Simpson H, Batterham A, Wilkinson J, Summerbell CD (2007). Trends in maternal obesity incidence rates, demographic predictors, and health inequalities in 36,821 women over a 15-year period. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 114(2): 187-194.
87. Heslehurst N, Rankin J, Wilkinson JR, Summerbell CD (2009). A nationally representative study of maternal obesity in England, UK: trends in incidence and demographic inequalities in 619 323 births, 1989–2007. *International Journal of Obesity*. 34(3): 420-428.
88. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y (2009). Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J*. 73(3): 411-418.
89. Higdon J, Frei B (2003). Obesity and oxidative stress: A direct link to CVD? *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 23(3): 365-367.
90. Higgins L, Greenwood SL, Wareing M, Sibley CP, Mills TA (2011). Obesity and the placenta: A consideration of nutrient exchange mechanisms in relation to aberrant fetal growth. *Placenta*. 32(1): 1-7.
91. Hillemeier MM, Weisman CS, Chuang C, Downs DS, McCall-Hosenfeld J, Camacho F (2011). Transition to Overweight or Obesity Among Women of Reproductive Age. *Journal of Women's Health*. 20(5): 703-710.
92. Holguin F, Fitzpatrick A (2010). Obesity, asthma, and oxidative stress. *J Appl Physiol*. 108(3): 754-759.
93. Huang YJ, Zhang BB, Ma N, Murata M, Tang AZ, Huang GW (2011) Nitrate and oxidative DNA damage as potential survival biomarkers for nasopharyngeal carcinoma. *Med Oncol*. 28(1): 377-384.
94. Huda SS, Brodie LE, Sattar N (2010). Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 15: 70-76.
95. Huy LP, He HG, Huy CP (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 4(2): 89-96.
96. Idonije OB, Festus O, Okhiai O, Akpamu U (2011). A comparative study of the status of oxidative stress in pregnant Nigerian women. *Research Journal of obstetrics and Gynecology*. 4(1): 28-36.
97. INSP, Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, Institut national de Santé Publique (INSP) (2010). Enquête nationale de santé : transition

- épidémiologique et système de santé (Projet TAHINA). L'Obésité chez l'adulte de 35 à 70 ans en Algérie. Alger, Algérie.
98. Iwalewa EO, Naidoo V, Bagla V, Eloff JN (2009). Nitric oxide producing effect of six extracts from *Harungana madagascariensis* Lam. ex Poiret (Guttiferae) stem bark. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 3(1): 14-21.
99. Jacota SK., Dani HM (1982). A new colorimetric technique for estimation of vitamine C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry*. 127(1):178-182.
100. Jamel MJ, Pereira LPM, Mello NB, Eleuthério ECA, Schanaider A. Blood carbonyl protein measurement as a specific oxidative stress (2010). Blood carbonyl protein measurement as a specific oxidative stress biomarker after intestinal reperfusion in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*. 25(1): 59-62.
101. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S (2003). Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* .111(1): 9-14.
102. Jones DP (2008). Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 295(4): 849-868.
103. Keaney JF Jr, Larson MG, Vasani RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ (2003). Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 23(3): 434-439.
104. Khan NI, Naz L, Yasmeen G (2006). Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pak J Pharm Sci*. 19(1): 62-65.
105. Kim DW, Jeong HJ, Kang HW, Shin MJ, Sohn EJ, Kim MJ, Ahn EH, An JJ, Jang SH, Yoo KY, Won MH, Kang TC, Hwang IK, Kwon OS, Cho SW, Park J, Eum WS, Choi SY (2009). Transduced human PEP-1–catalase fusion protein attenuates ischemic neuronal damage. *Free Radical Biology & Medicine*. 47(7): 941-952.
106. Kim HW, Cho SJ, Kim BY, Cho SI, Kim YK (2010). Pogostemon cablin as ROS Scavenger in Oxidant-induced Cell Death of Human Neuroglioma Cells. *Evid Based Complement Alternat Med*. 7(2): 239-247.
107. Kliegman R, Gross T, Morton S, Dunnington R (1984). Intrauterine growth and postnatal fasting metabolism in infants of obese mothers. *J Pediatr*.104(4): 601-607.

108. Kocić R, Pavlović D, Kocić G, Pešić M (2007). Susceptibility to oxidative stress, insulin resistance, and insulin secretory response in the development of diabetes from obesity. *Vojnosanit Pregl.* 64(6): 391-397.
109. Kong KW, Khoo HE, Prasad KN, Ismail A, Tan CP, Rajab NF (2010). Revealing the power of the natural red pigment lycopene. *Molecules.* 15(2): 959-87.
110. Kressig P, Beinder E, Schweer H, Zimmermann R, von Mandach U (2008). Post-delivery oxidative stress in women with preeclampsia or IUGR. *J Perinat Med.* 36(4): 310-315.
111. Kumar SV, Saritha G, Fareedullah Md (2010). Role of antioxidants and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Annals of Biological Research.* 1(3): 158-173.
112. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Mouzon SH, Jawerbaum A (2011). The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling.* 15(12): 3061-3100.
113. Lash MM, Armstrong A (2009). Impact of obesity on women's health. *Fertil Steril.* 91(5): 1712-1716.
114. Leddy MA, Power ML, Schulkin J (2008). The Impact of Maternal Obesity on Maternal and Fetal Health. *Reviews In ObstetricS & Gynecolog.* 1(4): 170-178.
115. Lee BE, Hong YC, Lee KH, Kim YJ, Kim WK, Chang NS et al (2004). Influence of maternal serum levels of vitamins C and E during the second trimester on birth weight and length. *Eur J Clin Nutr.* 58(10): 1365-1371.
116. Lefevre G, Berkane N, Uzan S, Etienne J (1997). Prééclampsie et radicaux libres oxygénés. *Anales de biologie clinique.* 55(5): 443-450.
117. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 186: 464-478.
118. Li Z, Keasling JD, Niyogi KK (2012). Overlapping photoprotective function of vitamin E and carotenoids in *Chlamydomonas*. *Plant Physiol.* 158(1): 313-23.
119. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 193(1): 265-275.
120. Lushchak VI (2011). Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *Journal of Amino Acids.* 2012: 1-26.
121. Madan JC, Davis JM, Craig WY, Collins M, Allan W, Quinn R, Dammann O (2009). Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. *Cytokine.* 47(1): 61-64.

122. Malle E, Furtmüller PG, Sattler W, Obinger C (2007). Myeloperoxidase: a target for new drug development? *Br J Pharmacol.* 152(6): 838-854.
123. Malti-Boudilmi N, Merzouk H, Ahmed Baba FZ, Merzouk SA, Malti A, Tessier C, Narce M (2010). Oxidative stress biomarkers in obese mothers and their appropriate for gestational age newborns. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 4: 2237-2245.
124. Marinou K, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadi E, Stefanadis C (2010). Obesity and cardiovascular disease: From pathophysiology to risk stratification. *International Journal of Cardiology.*138(1): 3-8.
125. Maynard S, Schurman SH, Harboe C, de Souza-Pinto NC, Bohr VA (2009). Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis.*30(1): 2-10.
126. McGuire W, Dyson L, Renfrew M (2010). Maternal obesity: consequences for children, challenges for clinicians and carers. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 15(2): 108-112.
127. Merzouk H, Meghelli-Bouchenak M, Loukidi B, Prost J, Belleville J (2000). Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. *Biology of the Neonate.* 77(1): 17-24.
128. Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F, De Cesare D, Cucurullo F, Imbastaro T, Riario-Sforza G, Di Giacomo F, Zuliani G, Fellin R (1998). Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radic Biol Med.* 25(6): 676-681.
129. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL (1994). Preeclampsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 171(1): 150-157.
130. Miller G, Shulaev V, Mittler R (2008). Reactive oxygen signaling and abiotic stress. *Physiol Plant.* 133(3): 481-489.
131. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, Aarons J, Conley M, Park E, Lee YJ, Holmes L, Simpson JL, Metzger B (1998). Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy : the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism.* 47(9): 1140-1144
132. Mira JP (2008). L'albumine endogène: un pouvoir anti oxidant majeur. *Réanimation.* 17(6S1): 7-8.

133. Mohan SC, Balamurugan V, Thiripura Salini S, Rekha R (2012). Metal ion chelating activity and hydrogen peroxide scavenging activity of medicinal plant *Kalanchoe pinnata*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 4(1): 197-202.
134. Monteiro R, Azevedo I (2010). Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010: 1-10.
135. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Rothman KJ, Milunsky A (2003). Folate intake and the risk of neural tube defects: an estimation of dose–response. *Epidemiology*. 14(2): 200-205.
136. Morris JM, Gopaul NK, Eachresen MJ, Knight M, Linton EA, Dhur S, Anggard EE, Redman CW (1998). Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 105(11): 1195-1199.
137. Mueller A, Koebnick C, Binder H, Hoffmann I, Schild RL, Beckmann MW, Dittrich R (2005). Placental defence is considered sufficient to control lipid peroxidation in pregnancy. *Med Hypotheses*. 64(3): 553-557.
138. Myatt L (2010). Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. *Placenta*. 31: 66-69.
139. Myatt L, Cui X (2004). Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol*. 122(4): 369-382.
140. Nelson SM, Matthews P, Poston L (2010). Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Human Reproduction Update*. 16(3): 255-275.
141. Nikolova G (2012). Oxidative stress and Parkinson disease. Anniversary Edition *Trakia Journal Of Science*. 10(1): 92-101.
142. Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J (2005). Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol*. 106 (2): 250-259.
143. OBEPI (2009). Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. http://www.rolche.fr/fmfiles/re7199006/cms2_cahiers_obesite/AttachedFile_10160.pdf
144. Oliveira Dda S, Lobato AL, Ribeiro SM, Santana AM, Chaves JB, Pinheiro-Sant'Ana HM (2010). Carotenoids and Vitamin C during Handling and Distribution of Guava (*Psidium guajava L.*), Mango (*Mangifera indica L.*), and Papaya

- (*Carica papaya L.*) at Commercial Restaurants. *J Agric Food Chem.* 58(10): 6166-6172.
145. Olusi SO (2002). Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26(9): 1159-1164.
146. OMS (2010). Global status report on noncommunicable diseases. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/index.html.
147. Operaitienė V, Glempienė I, Kalpokaitė Z, Kalibatienė D (2005). Analysis of the level of free radical lipid peroxidation and antioxidative system activity during different pregnancy weight gain and multifetal pregnancy. *Acta Medica Lituanica.* 12(2): 8-13.
148. Patil SB, Kodliwadmth MV, Kodliwadmth SM (2006). Lipid peroxidation and nonenzymatic antioxidants in normal pregnancy. *J Obstet Gynecol India.* 56(5): 399-401.
149. Patil SB, Kodliwadmth MV, Kodliwadmth SM (2008). Correlation between lipid peroxidation and non-enzymatic antioxidants in pregnancy induced hypertension. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 23(1): 45-48.
150. Picchi A, Gao X, Belmadani S, Potter BJ, Focardi M, Chilian WM, Zhang C (2006). Tumor necrosis factor-alpha induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ Res.* 99(1): 69-77.
151. Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Magi A, Zilmer M (2006). Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int J Obesity(Lond).* 30(1): 141-146.
152. Piva SJ, Duarte MM, Da Cruz IB, Coelho AC, Moreira AP, Tonello R, Garcia SC, Moresco RN (2011). Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clinical Biochemistry.* 44(4): 345-347.
153. Rajasingam D, Seed PT, Briley AL, Shennan AH, Poston L (2009). A prospective study of pregnancy outcome and biomarkers of oxidative stress in nulliparous obese women. *Am J Obstet Gynecol.* 200(4): 395-399.
154. Ramesh T, Kim SW, Sung JH, Hwang SY, Sohn SH, Yoo SK, Kim SK (2012) Effect of fermented Panax ginseng extract (GINST) on oxidative stress and antioxidant activities in major organs of aged rats. *Exp Gerontol.* 47(1): 77-84.

155. Rao AV, Rao LG (2007). Carotenoids and human health. *Pharmacological Research*. 55(3): 207-216.
156. Reichheld JP, Meyer E, Khafif M, Bonnard G, Meyer Y (2005). AtNTRB is the major mitochondrial thioredoxin reductase in Arabidopsisthaliana. *FEBS Lett*. 579(2): 337-342.
157. Roberts VH, Smith J, McLea SA, Heizer AB, Richardson JL, Myatt L (2009). Effect of Increasing Maternal Body Mass Index on Oxidative and Nitrate Stress in the Human Placenta. *Placenta*. 30(2): 169-175.
158. Rodrigo R, Miranda A, Vergara L. (2011) Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. *Clin Chim Acta*. 412(5-6): 410-424.
159. Ruager-Martin R, Hyde MJ, Modi N (2010). Maternal obesity and infant outcomes. *Early Human Development*. 86(11): 715-722.
160. Rupeshkumar M, Kavitha K, Basu SK (2012). Antioxidant and Hepatoprotective Effect of flavanone from *Cardiospermum halicacabum* N. against Acetaminophen induced Hepatotoxicity in Rats. *Journal of Pharmacy Research*. 5(1): 544-547.
161. Sanchez-Venegas JR, Dinamarca J, Moraga AG, Gidekel M (2009). Molecular characterization of a cDNA encoding Cu/Zn superoxide dismutase from *Deschampsia Antarctica* and its expression regulated by cold and UV stresses. *BMC Research Notes*. 2: 1-7.
162. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S (2001). Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 25(8): 1175-1182.
163. Seufi AM, Ibrahim SS, Elmaghraby TK, Hafez EE (2009). Preventive effect of flavonoid and quercetin, on hepatic cancer in rats via oxidant/antioxidant activity: molecular and histological evidences. *J Exp Clin Cancer Res*. 28(1): 80.
164. Sharma SK, Goyal N (2012). In Vitro Antioxidant Activity of root extracts of *Heliotropium eichwaldi* Stued. ex DC. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 3(1): 444-449.
165. Shieh PC, Chen YO, Kuo DH, Chen FA, Tsai ML, Chang IS, Wu H, Sang S, Ho CT, Pan MH (2010). Induction of Apoptosis by [8]-shogaol via Reactive Oxygen Species Generation, Glutathione Depletion and Caspase Activation in Human Leukemia Cells. *J Agric Food Chem*. 58(6) :3847-3854.

166. Sivalokanathan S, Ilayaraja M, Balasubramanian MP (2006). Antioxidant activity of Terminalia arjuna bark extract on N nitrosodiethylamine induced hepatocellular carcinoma in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 281(1-2): 87-93.
167. Sivanandham V (2011). Free radicals in health and diseases-A Mini Review. *Pharmacologyonline*.1: 1062-1077.
168. Sadowski K, Zwirska-Korczala K, Kuka D, Kukla M, Budziszewska P, Zebaty A, Wender-Ozegowska E, Baumert M, Wloch A (2008). Acylation stimulating protein is associated with pregnancy weight gain. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 59(4): 33-43.
169. Song P, Wu Y, Xu J, Xie Z, Dong Y, Zhang M, Zou MH (2007). Reactive Nitrogen Species Induced by Hyperglycemia Suppresses Akt Signaling and Triggers Apoptosis by Upregulating Phosphatase PTEN (Phosphatase and Tensin Homologue Deleted on Chromosome 10) in an LKB1-Dependent Manner. *Circulation*. 116(14): 1585-1595.
170. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S (2001). Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 184(3): 463-469.
171. Stoyanova E, Sandoval SB, Zúñiga LA, El-Yamani N, Coll E, Pastor S, Reyes J, Andrés E, Ballarin J, Xamena N, Marcos R (2010). Oxidative DNA damage in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*. 25(3): 879-885.
172. Sugamura K, Keaney JF Jr (2011). Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radical Biology & Medicine* 51(5): 978-992.
173. Suhail M, Patil S, Khan S, Siddiqui S (2010). Antioxidant Vitamins and Lipoperoxidation in Non-pregnant, Pregnant, and Gestational Diabetic Women: Erythrocytes Osmotic Fragility Profiles. *J Clin Med Res*. 2(6): 266-273.
174. Tachikawa M, Amano K, Nishiyama K, Urano A, Kato K, Yamanaka K (2009). Methylamine dichloramine may play a role in the process of colorectal disease. *Life Sciences*. 84(25-26): 923-928.
175. Taleb S, Oulamara H, Agli AN (2010). Prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants scolarisés à Tébessa (Algérie) entre 1998 et 2005. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 16(7): 746-751.
176. Tamion F (2010). Albumine dans les états infectieux graves. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 29(9): 629-634.

177. Tejero E, Perichart O, Pfeffer F, Casanueva E, Vadillo-Ortega F (2003). Collagen synthesis during pregnancy, vitamin C availability, and risk of premature rupture of fetal membranes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 81(1): 29-34.
178. Tremellen K (2008). Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. *Hum Reprod Update*.14(3): 243-258.
179. Trifunovic A, Larsson NG (2008). Mitochondrial dysfunction as a cause of ageing (Review). *J Intern Med*. 263(2): 167-178.
180. Tsikas D (2005). Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. *Free Radic Res*. 39(8):797-815.
181. Ugwuja EI, Akubugwo EI, Obidoa O, Ibiam AU (2010). Maternal BMI during Pregnancy: Effect on trace elements Status and Pregnancy Outcomes. *International Journal of Health Research*. 3(2): 71-78.
182. US National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2008.
183. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*.160(1): 1-40.
184. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, Oosterhuis GJ, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW (2008). Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 23(2): 324-328.
185. Vertuani S, Angusti A, Manfredini S (2004). The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr Pharm Des*. 10(14): 1677-1694.
186. Vijayalakshmi B, Maheswari U, Vela CT, Chandrasekhar M (2010). A Comparative Study on the Association of Labour process with Oxidative stress in Normal and Preeclamptic mothers. *Current trends in Biotechnology and Pharmacy*. 4(2): 691-701.
187. Vincent HK, Innes KE, Vincent KR (2007). Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab*. 9(6): 813-839.
188. Vincent HK, Taylor AG (2006). Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)*. 30(3): 400-418.
189. Vincent HK, Vincent KR, Bourguignon C, Braith RW (2005). Obesity and postexercise oxidative stress in older women. *Med Sci Sports Exer*. 37(2): 213-219.
190. Vincent HK, Bourguignon CM, Taylor AG (2010). Relationship of the dietary phytochemical index to weight gain, oxidative stress and inflammation in overweight young adults. *J Hum Nutr Diet*. 23(1): 20-29.

191. Viroonudomphol D, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, Phonrat B, Supawan V, Vudhivai N, Schelp FP (2000). Erythrocyte antioxidant enzymes and blood pressure in relation to overweight and obese Thai in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 31(2): 325-334.
192. Walsh SW, Wang Y (1993a). Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxides. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 169(6):1456-1461.
193. Walsh SW, Wang Y (1993b). Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 169(6): 1462-1466.
194. Wang Y, Walsh SW (1996). Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 3(4): 179-184.
195. Weitzberg E, Hezel M, Lundberg JO (2010). Nitrate-nitrite-nitric oxide pathway: implications for anesthesiology and intensive care. *Anesthesiology*. 113(6): 1460-1475.
196. Wisdom SJ, Wilson R, Mckillop JH, Walker JJ (1991). Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 6 (6 Pt 1): 1701-1704.
197. Wolters M, Hermann S, Golf S, Katz N, Hahn A (2006). Selenium and antioxidant vitamin status of elderly German women. *Eur J Clin Nutr*. 60(1): 85-91.
198. World health organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World health organisation consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997 (WHO / NUT/ NCD / 98.1).
199. Yamato M, Shiba T, Yoshida M, Ide T, Seri N, Kudou W, Kinugawa S, Tsutsui H (2007). Fatty acids increase the circulating levels of oxidative stress factors in mice with diet-induced obesity via redox changes of albumin. *Febs J*. 274(15) : 3855-3863.
200. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 364(9438): 937-952.

ANNEXES

Tableau A1 : Teneurs plasmatiques en glucose, cholestérol total, triglycérides et albumine chez les mères et leurs nouveau-nés.

Paramètres	Témoins		Obèses	
	Mères	Nouveau-nés	Mères	Nouveau-nés
Glucose (g/L)	0,95 ± 0,04	0,58 ± 0,04	0,92 ± 0,09	0,78 ± 0,07 *
Cholestérol (g/L)	1,80 ± 0,22	0,42 ± 0,05	1,73 ± 0,42	0,38 ± 0,04
Triglycérides (g/L)	1,25 ± 0,18	0,38 ± 0,04	1,70 ± 0,24 *	0,40 ± 0,05
Albumine (g/L)	42,52 ± 5,83	46,26 ± 5,55	42,32 ± 1,18	41,25 ± 4,75

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de mères ou entre les deux groupes de nouveau-nés est effectuée par le test « t » de student :

Mères ou nouveau-nés obèses comparées aux mères ou nouveau-nés témoins : * P < 0,05.

Tableau A2 : Marqueurs du statut antioxydant chez les mères et leurs nouveau-nés.

Paramètres	Témoins		Obèses	
	Mères	Nouveau-nés	Mères	Nouveau-nés
Vitamine C ($\mu\text{mol/L}$)	46,76 \pm 2,13	25,48 \pm 0,79	24,15 \pm 1,61 **	22,54 \pm 0,56
Catalase érythrocytaire (U/min/mL)	67,35 \pm 5,66	48,55 \pm 3,12	204,34 \pm 16,50 **	185,34 \pm 7,71 **
GSH ($\mu\text{mol/L}$)	5,34 \pm 0,36	2,98 \pm 0,42	2,97 \pm 0,22 **	3,21 \pm 0,53

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de mères ou entre les deux groupes de nouveau-nés est effectuée par le test « t » de student :

Mères ou nouveau-nés obèses comparées aux mères ou nouveau-nés témoins : ** P < 0,01.

Tableau A3 : Marqueurs du statut oxydant chez les mères et leurs nouveau-nés.

Paramètres	Témoins		Obèses	
	Mères	Nouveau-nés	Mères	Nouveau-nés
O ₂ ' érythrocytaire (nmol/L)	4,87 ± 0,33	4,04 ± 0,45	9,53 ± 0,72 **	8,88 ± 0,84 **
NO érythrocytaire (µmol/L)	47,97 ± 3,31	34,19 ± 4,25	34,26 ± 2,77 *	31,78 ± 3,36
MDA érythrocytaire (µmol/L)	5,33 ± 0,83	3,22 ± 0,46	16,94 ± 1,47 **	9,48 ± 1,14 **
PC érythrocytaire (µmol/L)	7,22 ± 1,05	3,03 ± 0,77	14,06 ± 1,41**	2,29 ± 0,92

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de mères ou entre les deux groupes de nouveau-nés est effectuée par le test « t » de student :

-Mères obèses comparées aux mères témoins : * P < 0,05 ; ** P < 0,01.

-Nouveau-nés obèses comparées aux nouveau-nés témoins : ** P < 0,01.

Tableau A4: Teneurs en protéines totales et en lipides du placenta.

Paramètres	Témoins	Obèses
Protéines totales (mg/g)	210 ± 15	350 ± 12**
Cholestérol total (mg/g)	15,50 ± 1,06	33,22 ± 1,69**
Triglycérides (mg/g)	56,24 ± 2,03	125,53 ± 2,35**

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de *Student* après analyse de variance :

Placenta des mères obèses comparée à celui des mères témoins : ** P < 0,01.

Tableau A5: Marqueurs du statut oxydant / antioxydant du placenta.

Paramètres	Témoins	Obèses
MDA ($\mu\text{mol/g}$)	$0,56 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,01^*$
GSH ($\mu\text{mol/g}$)	$1,50 \pm 0,04$	$2,51 \pm 0,05^*$
PC ($\mu\text{mol/g}$)	$0,74 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,04^{**}$
NO ($\mu\text{mol/g}$)	$3,45 \pm 0,44$	$4,14 \pm 0,38$

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de *Student* après analyse de variance :

Placenta des mères obèses comparée à celui des mères témoins : * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

المخلص

يهدف هذا العمل إلى تحديد علامات الأوكسدة عند النساء المصابات بالسمنة خلال فترة الحمل و تقييم تأثير ذلك عليهن، على اطفالهن حديثي الولادة و على المشيمة.

كشفت النتائج أن السمنة عند الأم تتسبب في ارتفاع نسب ثلاثي الدسم عندهن وعند الأطفال حديثي الولادة إلى ارتفاع نسب السكر في الدم. بالإضافة إلى ذلك الأمهات اللاتي يعانين من السمنة و أطفالهن حديثي لديهم مستويات عالية من علامات الأوكسدة (MDA و أكسدة البروتينات عند الأم) و الجذور الحرة (O_2 و NO عند الأم) مقارنة مع الشواهد. فيما يتعلق بنظام الدفاع المضاد للأوكسدة الأمهات المصابات بالسمنة و أطفالهن حديثي الولادة لديهم مستويات منخفضة (فيتامين ج عند الأم، نشاط الكتلاز و جلوتاثيون عند الأم) مقارنة مع الشواهد. على مستوى المشيمة كشفت دراستنا عن مستويات مرتفعة من ثلاثي الدسم، الكولسترول و البروتينات مقارنة مع الشواهد. وترتبط السمنة عند الأم مع مستويات عالية من MDA و أكسدة البروتينات مقارنة مع المشيمات الشواهد. خلاصة، الأوكسدة المفرطة عند النساء الحوامل اللاتي يعانين السمنة قد تغير تكوين المشيمة ويكون لها آثار سلبية على نمو الجنين. وبالتالي، نظام غذائي صحي غني بمضادات الأوكسدة قد يصحح نظام الأوكسدة و يحسن نوعية نمو الجنين.

الكلمات المفتاحية: السمنة، الحمل، الأوكسدة، الأم، الجنين، المشيمة.

Résumé

L'objectif de notre travail est de déterminer les marqueurs du stress oxydatif au cours des grossesses associées à l'obésité maternelle et d'évaluer les répercussions sur l'unité mère-placenta-fœtus.

Nos résultats montrent que l'obésité entraîne chez la femme enceinte obèse des taux élevés en triglycérides et chez son nouveau-né des niveaux élevés en glucose. En plus, les mères obèses et leurs nouveau-nés présentent des taux élevés des marqueurs de l'oxydation des biomolécules (MDA et PC) et de radicaux libres (O_2 et NO) comparés aux mères témoins et leurs nouveau-nés. En ce qui concerne le système de défense antioxydante, les mères obèses et leurs nouveau-nés possèdent des niveaux faibles (Vitamine C, activité de la catalase, glutathion réduit) par rapport aux témoins. Au niveau du placenta, notre travail révèle des taux élevés en TG, en CT et en protéines totales par rapport aux placentas témoins. L'obésité maternelle est associée à des niveaux placentaires élevés en MDA et en protéines carbonylées.

En conclusion, un stress oxydatif important chez les femmes enceintes obèses peut altérer la composition du placenta et avoir des répercussions néfastes sur le développement fœtal. Ainsi, un régime équilibré riche en antioxydants chez la mère obèse pourrait corriger le stress oxydatif et améliorer la qualité du développement fœtal.

Mots clés: obésité, grossesse, stress oxydatif, mère, fœtus, placenta.

Abstract

The aim of our study was to determine oxidative stress markers during pregnancy associated with maternal obesity and to evaluate the impact on maternal-placental-fetus unit.

Our results showed that obesity induced maternal high triglyceride levels and increased fetal glucose levels. In addition, obese mothers and their newborns showed increased rates of oxidative stress markers (MDA and carbonyl proteins) and free radicals (O_2 and NO) compared with control mothers and their newborns. Regarding the antioxidant defense system, obese mothers and their newborns have low levels (Vitamin C, catalase activity, reduced glutathione) compared to controls. In the placenta, our study revealed elevated levels of TG, TC and total proteins as compared to control placentas. Maternal obesity is associated with high levels of placental MDA and carbonyl proteins.

In conclusion, a significant oxidative stress in obese pregnant women may alter the composition of the placenta and have adverse impacts on fetal development. So, a healthy diet rich in antioxidants of obese mother could correct oxidative stress and improve the quality of fetal development.

Key words: obesity, pregnancy, oxidative stress, mother, newborn, placenta.