

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université de Tlemcen
Faculté Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie

**Laboratoire de recherche de Physiologie,
Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition**

Thèse en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Biologie Cellulaire et
Moléculaire
Option : **Physiopathologie Cellulaire**

***Troubles nutritionnels et métaboliques au
cours de la grossesse associée à l'obésité dans
la région de Tlemcen***

par **MALTI - BOUDILMI Nassima Amel**

Devant le jury

Présidente	MOKHTARI Nassima	Professeur, Université de Tlemcen
Directrice	MERZOUK Hafida	Professeur, Université de Tlemcen
Examineurs	MEZIANI Smail	Professeur, Université de Nancy
	BABA HAMED Bey	Professeur, Université d'Oran
	ABI AYAD Sidi Med Amine	Professeur, Université d'Oran
	SAKER Meriem	Maître de conférences, Université de Tlemcen

A mes parents,

A mon mari et mes fils Mehdi, Salim et Anes,

A ma famille, ma belle-famille, et mes amis,

A mes collègues membres du laboratoire PPABIONUT.

Remerciements

J'exprime tout d'abord mes remerciements au **Pr MERZOUK H**, professeur au département de Biologie, faculté SNV-STU, Université de Tlemcen, et directrice du laboratoire physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition (PPABIONUT), qui m'a honorée de sa confiance en acceptant la direction de cette thèse et a fait preuve de patience à mon égard, d'indulgence et de bienveillance. Je lui reconnais d'avoir toujours respecté et facilité mes initiatives. Je tiens à la saluer pour sa disponibilité, sa générosité et son ouverture d'esprit qui ont su me laisser une large marge de liberté pour mener à bien ce travail. Son enthousiasme pour la science m'a fortement encouragé, sa persévérance et sa rigueur ont pour moi valeur d'exemple. Je lui exprime ma profonde reconnaissance pour la qualité de son encadrement tant sur le plan scientifique qu'humain. Je lui témoigne ma profonde reconnaissance son infatigable dévouement, ses encouragements et son soutien moral.

J'exprime mon estime et mes vifs remerciements aux honorables membres de jury pour avoir accepté d'examiner et juger ce modeste travail :

A la présidente de jury : **Pr MOKHTARI Nassima**.

Aux examinateurs : **Pr MEZIANI Smail, Pr BABA HAMED Bey, Pr ABI AYAD Sidi Mohamed Amine** et **Dr SAKER Meriem** ; qu'ils soient assurés de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Je remercie également le **Pr MERZOUK Sid Ahmed**, du département de physique, Faculté des Sciences, Université de Tlemcen, pour son aide précieuse dans l'étude statistique. Qu'il trouve ici l'expression de mon entière reconnaissance.

Je remercie **Dr BENAHBIB R**, chef de service de Gynécologie-Obstétrique de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère-enfant (EHS), CHU Tlemcen, d'avoir mis à ma disposition les moyens indispensables à la réalisation de ce travail.

Je tiens aussi à remercier particulièrement les médecins résidents ainsi que les sages-femmes de l'EHS et de la polyclinique de Chetouane. Je leurs exprime ma profonde gratitude pour l'aide qu'ils m'ont apporté. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance et mon estime.

Je tiens à remercier le **Pr NARCE M**, directeur du laboratoire « UPRS Lipides » de l'Université de Bourgogne, Dijon, France, et son équipe pour leur accueil et leur aide technique. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.

Je tiens à témoigner toute ma gratitude et ma considération au **Dr KISSI L**, maître assistante au service d'anatomo-pathologie du CHU Tlemcen, pour son aide, sa gentillesse et ses conseils si précieux.

Enfin, mes remerciements sont présentés à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, notamment les femmes volontaires qui ont participé à cette étude, ainsi qu'à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ma formation.

Valorisation des travaux de recherche

Le travail exposé dans cette thèse de doctorat a fait l'objet de publications scientifiques et a été présenté lors de congrès internationaux.

Publications scientifiques:

- **Malti N**, Merzouk H, Merzouk SA, Loukidi B, Karaouzene N, Malti A, Narce M (2014). Oxidative stress and maternal obesity: feto-placental unit interaction. *Placenta*. 35(6):411-416.
- **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.

Communications scientifiques:

- 1^{er} séminaire international sur l'Alimentation et la Qualité Nutritionnelle (AQN, 2009). Tlemcen, Algérie. 8-9 Décembre 2009. Détermination de la consommation en micronutriments et son impact sur le statut antioxydant chez la femme enceinte et son nouveau-né. **Malti NA**, Merzouk H, Mokhtari N, Merzouk SA, Mlati A, Narce M.
- Congrès des sociétés de pédiatrie. Paris, France. 16-19 Juin 2010. Obésité néonatale: Syndrome pluri-métabolique et risque athérogène précoce. Merzouk H, **Malti N**, Malti A, Karaouzene N, Narce M.
- 10^{ème} Journées Francophones de Nutrition. Lyon, France. 12-14 Décembre 2012. Marqueurs du Statut redox des placentas au cours des grossesses obèses. Saker M, Merzouk H, **Boudilmi N**, Kheirat F, Merzouk SA, Loukidi B, Malti A, Narce M.
- 8th Taste Nutrition Health International Congress. Dijon, France. March 19th – 20th 2013. High n-3 PUFA intake reduced macrosomia in obese pregnancy. Saker M, Merzouk H, Kheirat F, **Boudilmi N**, Merzouk S, Malti A, Narce M.
- 30^{ème} Congrès de la Société Française d'Endocrinologie. Paris, France. 2-5 Octobre 2013. Corrélation entre leptinémie et stress oxydatif chez les mères obèses et leurs nouveau-nés macrosomiques. Merzouk H, **Boudilmi NA**, Kheirat F, Malti A.
- Journées Francophones de Nutrition. Bordeaux, France. 11-13 Décembre 2013. Corrélation entre consommation de calcium et des antioxydants et marqueurs du stress

oxydatifs chez les mères obèses de la région de Tlemcen (Algérie). Saker M, Merzouk H, **Malti NA**, Merzouk SA, Malti A, Narce M.

- 9^{ème} Congrès de Physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique. Poitiers, France. 22-24 Avril 2014. Oxidative stress and maternal obesity: fetoplacental unit repercussions. **Malti N**, Merzouk H, Merzouk SA, Loukidi B, Malti A, Narce M.
- 9^{ème} Congrès de Physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique. Poitiers, France. 22-24 Avril 2014. The oxidant and antioxidant status in obese mothers and their newborns. **Malti N**, Merzouk H, Merzouk SA, Malti A, Narce M.

Résumé

L'obésité est considérée comme un facteur de risque durant la grossesse. A côté des désordres alimentaires, les mères obèses présentent une incidence élevée de troubles métaboliques et de complications obstétricales, maternelles et fœtales. Le concept de «programmation» repose sur le fait qu'une alimentation maternelle non adaptée survenant pendant des périodes critiques du développement peut avoir un effet à long terme voir définitif sur l'organisme avec apparition de pathologies métaboliques chez la progéniture à l'âge adulte. Les objectifs de ce travail permettent de caractériser les troubles nutritionnels et métaboliques chez les femmes enceintes obèses et de déterminer l'impact sur l'unité foeto-placentaires. Les femmes enceintes obèses de notre étude présentent des désordres nutritionnels dus à une alimentation hypercalorique et des carences en micronutriments. D'autre part, on note des modifications des statuts hormonal et immunologique marquées par une hyperleptinémie maternelle et fœtale ainsi qu'une augmentation des taux d'adipokines chez les mères obèses. De plus, des perturbations de l'homéostasie des métabolismes glucidique, lipidique et lipoprotéique et des anomalies du statut redox sont observées chez les mères obèses, leurs nouveau-nés et au niveau du placenta. En conclusion, l'unité mère-placenta-fœtus présente une rupture de l'équilibre de la balance oxydante/antioxydante marquée par une augmentation des biomarqueurs du statut oxydant et une diminution des défenses antioxydantes, associée à des anomalies métaboliques. Une réduction pondérale et une prise en charge nutritionnelle préconceptionnelle permet de prévenir la morbidité maternelle associée à l'obésité et ses conséquences sur le développement fœtal.

Mots clés : Obésité, grossesse, nutrition, métabolisme, stress oxydatif, mère, fœtus, placenta.

Abstract

Obesity is considered as a risk factor during pregnancy. In addition to nutritional disorders, obese mothers have a higher incidence of metabolic disorders and obstetric, maternal and fetal complications. The concept of "programming" is based on the fact that a not suitable mother's diet is occurring during critical periods of development can have long-term effects with the onset of metabolic disorders in the offspring. The objectives of this work are to characterize the nutritional and metabolic disorders in obese pregnant women and to determine the impact on the fetal-placental unit. Obese pregnant women in our study have nutritional abnormalities due to high caloric intake and micronutrient deficiencies. On the other hand, changes in hormonal and immunological statuses are marked by maternal and fetal hyperleptinemia and an increase in adipokine levels in obese mothers. In addition, disturbances of glucose homeostasis, lipids and lipoproteins and redox status are observed in obese mothers, their newborns and the placenta. In conclusion, the mother-placenta-fetus unit shows a disruption of oxidant / antioxidant balance such as an increase in oxidant biomarkers and decreased antioxidant defenses, associated to metabolic alterations. Weight reduction and nutritional support before pregnancy can prevent maternal morbidity associated with obesity and its effects on fetal development.

Keywords: Obesity, pregnancy, nutrition, metabolism, oxidative stress, mother, fetus, placenta.

ملخص

تعتبر السمنة عامل خطر أثناء الحمل. بالإضافة إلى اضطرابات الأكل، الأمهات البدينات لديهم نسبة أعلى من اضطرابات التمثيل الغذائي و مضاعفات الولادة وصحة الأم والجنين . ويستند مفهوم " البرمجة " على حقيقة أن النظام الغذائي للأم ليست مناسبة يمكن أن تحدث أثناء فترات النمو الحرجة يكون لها تأثير على المدى الطويل أو هيئة دائمة مع بداية الاضطرابات الأيضية في النسل في مرحلة البلوغ . وتستخدم أهداف هذا العمل لتوصيف اضطرابات التغذية و الأيض في النساء الحوامل يعانون من السمنة المفرطة وتحديد تأثير ذلك على وحدة الجنين المشيمة . النساء الحوامل يعانون من السمنة المفرطة في دراستنا لديهم اضطرابات التغذية بسبب النقص الغذائي و المغذيات الدقيقة السرعات الحرارية العالية . من ناحية أخرى ، نلاحظ تغيرات في الأوضاع في الأمهات adipokine الأم والجنين وزيادة مستويات hyperleptinemia الهرمونية و المناعية تميزت يعانون من السمنة المفرطة . بالإضافة إلى ذلك، لوحظ اضطرابات في توازن الجلوكوز ، الدهون و البروتين الدهني تشوهات الأيض و الأكسدة والاختزال في حالة الأمهات يعانون من السمنة المفرطة ، حديثي الولادة و ، وحدة الأم المشيمة الجنين ، هو اختلال التوازن في ميزان الأكسدة / المضادة للأكسدة المشيمة. في الواقع تميزت بزيادة في المؤشرات الحيوية لحالة الأكسدة و انخفضت الدفاعات المضادة للأكسدة. تخفيض الوزن وأخذ الدعم الغذائي قبل الحمل يمكن أن تمنع أمراض الأمهات المرتبطة بالسمنة وأثاره على نمو الجنين. يستجيب هذه الاستراتيجية إلى أصول فرضية التنموية لحدوث الأمراض التي يسببها في مرحلة البلوغ للأم استجابة تكيفية للجنين وجها لوجه الظروف المعاكسة مثل العجز في الحالة التغذوية

الكلمات الرئيسية: السمنة، والحمل، والتغذية، والتمثيل الغذائي، الأم، الجنين، والمشيمة

Liste des abréviations

4-HNE : 4-hydroxy-2-nonelal

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGL : Acides gras libres

AGMI : Acides gras mono-insaturés

AGPI : Acides gras polyinsaturés

AGS : Acides gras saturés

AMP : Adénosine monophosphate

Apo-B : Apoprotéine-B

ATP: Adénosine triphosphate

BF₃: Trifluorure de bore

BMI : Body Mass Index

CoA : Coenzyme A

CPG : Chromatographie en phase gazeuse

DC : Diènes conjugués

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DTNB : Acide 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque

DTPA : Acide di-éthylène-triamine-penta-acétique

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique

GLUT : Transporteur de glucose

GSH : Glutathione réduit

GSH-Px : Glutathion peroxydase

GSSG-Red : Glutathion réductase

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HCL : Acide chlorhydrique

HCSP : Haut Comité pour la Santé Publique

HDL: Lipoprotéines de haute densité (High density lipoprotein)

HP : Hydroperoxydes

HPLC : Chromatographie liquide haute performance.

HRP : Horseradish peroxidase

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporel

IQ: Indice de Quetelet

IRS-1 : Insulin receptor substrate-1

LCAT : Lécithine cholestérol acyl transférase

LDL : Lipoprotéines de basse densité (Low density lipoprotein)

LPL : Lipoprotéine lipase

MAP kinases : Mitogen activated protein kinases

MDA : Malondialdéhyde

NaCl : Chlorure de sodium

NADPH : Nicotinamide adenine diphosphate réduit

NaOH : Hydroxyde de sodium

NBT : Nitroblue tetrazolium

NCHS : Centre national des statistiques (National Center for Health Statistics)

NO : Monoxyde d'azote

NO₂⁻ : Nitrates

NO₃⁻ : Nitrites

NOS : Oxyde nitrique synthases

O₂⁻ : Anion superoxyde

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORAC : Capacité antioxydante totale (Oxygen Radical Absorbance Capacity)

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PC : Protéines carbonylées

ROOH : Radical peroxyde

ROS : Substances réactives à l'oxygène (Reactive Oxygen Substances)

SOD : Superoxyde dismutase.

TBA : Acide thiobarbiturique

TBARS: Substances réactives à l'acide thiobarbiturique

TiOSO₄ : Titanium oxyde sulfate

TMB : Tetramethylbenzidine

TNB : Acide thionitrobenzoïque

TNF-α : Facteur de nécrose tumorale-α

TPP : Triphénylphosphine

VLDL : Lipoprotéines de très faible densité (Very low density lipoprotein)

WHO : World Health Organization

Liste des Figures

Figure 1 : Tissu adipeux chez les sujets obèses	11
Figure 2 : Physiologie de la résistance à la leptine	12
Figure 3 : Les principaux facteurs et protagonistes dans le développement du stress oxydatif ainsi que les résultats négatifs potentiels sur la santé humaine	14
Figure 4: Production cellulaire des espèces réactives d'oxygénées et défense enzymatique antioxydant	16
Figure 5: Transfert placentaire des principaux nutriments	29
Figure 6: Voies associant l'obésité maternelle à l'inflammation au niveau du placenta	30
Figure 7: La nitration des protéines au niveau du placenta	33
Figure 8: L'embryon, le fœtus et leur chaîne d'approvisionnement: comment les conditions maternelles peuvent influencer le développement à long terme de la descendance	35
Figure 9: Effet du régime alimentaire sur le métabolisme oxydatif	39
Figure 10: Proportion des macronutriments consommés (%) chez les mères témoins et les mères obèses	62
Figure 11: Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI / AGS chez les mères témoins et obèses	63
Figure 12: Teneurs plasmatiques en leptine, interleukines 2 et 6 chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leur nouveau-nés	68
Figure 13: Teneurs plasmatiques en glucose et protéines totales chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	69
Figure 14: Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	70
Figure 15: Teneurs plasmatiques en cholestérol et triglycérides chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	71
Figure 16: Teneurs en cholestérol des HDL, LDL et VLDL chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	73
Figure 17: Teneurs en triglycérides des HDL, LDL et VLDL chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	74

Figure 18: Rapport d'athérogénéicité et activité enzymatique de la LCAT chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	76
Figure 19: Teneurs plasmatiques en vitamines C, A et E, chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	81
Figure 20: Activités enzymatiques de la catalase et de la superoxyde dismutase érythrocytaires chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	82
Figure 21: Activités enzymatiques des glutathion peroxydase et réductase érythrocytaires chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	83
Figure 22: Teneurs érythrocytaires en glutathion réduit, et pouvoir antioxydant total chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	84
Figure 23: Teneurs érythrocytaires en monoxyde d'azote et anion superoxyde chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	87
Figure 24: Teneurs érythrocytaires en hydroperoxydes, malondialdéhyde et protéines carbonylées chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	88
Figure 25: Teneurs placentaires en glucose, protéines totales, cholestérol, triglycérides et activité enzymatique de la lipoprotéine lipase placentaire chez les témoins et les obèses	91
Figure 26: Activités enzymatiques de la catalase, de la superoxyde dismutase, des glutathion peroxydase et réductase placentaires et teneurs placentaires en glutathion réduit chez les témoins et les obèses	92
Figure 27: Teneurs placentaires en monoxyde d'azote, anion superoxyde, hydroperoxydes, malondialdéhyde et protéines carbonylées chez les témoins et les obèses	93

Liste des Tableaux

Tableau 1: Effets du stress oxydant sur les structures moléculaires	17
Tableau 2: Etat de stress oxydatif en fonction du poids pré-gestationnel chez les femmes enceintes, par rapport aux femmes non enceintes, et le risque de maladies dégénératives	23
Tableau 3: Principales complications de la grossesse chez la femme obèse	24
Tableau 4: Caractéristiques de la population étudiée	59
Tableau 5: Apport calorique et consommation journalière moyenne des nutriments chez les mères témoins et obèses	60
Tableau 6: Apports en micronutriments chez les mères témoins et obèses	64
Tableau 7: Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les mères témoins et obèses	66
Tableau 8: Repères de consommation équilibrée chez les mères témoins et obèses	66
Tableau 9-a: Composition en acides gras (% pondéral) des lipides sériques chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre)	78
Tableau 9-b: Composition en acides gras (% pondéral) des lipides sériques chez les nouveau-nés témoins et obèses	79
Tableau 10: Teneurs plasmatiques en sodium, potassium, calcium et phosphore chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	80
Tableau 11: Oxydation <i>in vitro</i> des lipoprotéines chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	89
Tableau 12: Analyse multi variée chez le groupe témoin	95
Tableau 13: Analyse multi variée chez le groupe Obèse	96

Liste des Tableaux en annexes

Tableau A1: Proportion des nutriments consommés chez les mères témoins et obèses	146
Tableau A2: Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI / AGS chez les mères témoins et obèses	146
Tableau A3: Teneurs plasmatiques en leptine, interleukines 2 et 6 chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre)	147
Tableau A4: Teneurs plasmatiques en leptine, interleukines 2 et 6 chez les nouveau-nés témoins et obèses	147
Tableau A5: Teneurs plasmatiques en glucose, protéines totales, urée, créatinine, cholestérol et triglycérides chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre)	148
Tableau A6: Teneurs plasmatiques en glucose, protéines totales, urée, créatinine, cholestérol et triglycérides chez les nouveau-nés témoins et obèses	149
Tableau A7: Teneurs en cholestérol et triglycérides des HDL, LDL et VLDL chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre)	150
Tableau A8: Teneurs en cholestérol et triglycérides des HDL, LDL et VLDL chez les nouveau-nés témoins et obèses	151
Tableau A9: Rapport d'athérogénéicité et activité enzymatique de la LCAT chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre)	152
Tableau A10: Rapport d'athérogénéicité et activité enzymatique de la LCAT chez les nouveau-nés témoins et obèses	152
Tableau A11: Statut antioxydant chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre)	153
Tableau A12: Statut antioxydant chez les nouveau-nés témoins et obèses	154
Tableau A13: Statut oxydant chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre)	155
Tableau A14: Statut oxydant chez les nouveau-nés témoins et obèses	156
Tableau A15: Teneurs placentaires en glucose, protéines totales, cholestérol, triglycérides et activité enzymatique de la lipoprotéine lipase placentaire chez les témoins et les obèses	157
Tableau A16: Activités enzymatiques des enzymes antioxydantes et teneurs placentaires en glutathion réduit chez les témoins et les obèses	157
Tableau A17: Teneurs placentaires en monoxyde d'azote, anion superoxyde, hydroperoxydes, malondialdéhyde et protéines carbonylées chez les témoins et les obèses	158

Sommaire

Avant-propos	1
Introduction	2
Etat actuel du sujet	7
1. Obésité, troubles métaboliques et Stress oxydatif	7
2. Obésité maternelle et répercussions placentaires et fœtales	21
3. Programmation foeto-placentaire	34
4. Rôle de la nutrition dans l'obésité maternelle et la programmation fœtale	38
Matériel et Méthodes	43
1. Population étudiée	43
1.1. Choix de la population	43
1.2. Enquête nutritionnelle	43
2. Prélèvements et préparation des échantillons	45
2.1. Prélèvements sanguins	45
2.2. Placenta	45
3. Dosage des hormones et des cytokines	46
3.1. Dosage de la leptine	46
3.2. Dosage des cytokines	46
3.2.1. Dosage des interleukines 2	46
3.2.2. Dosage des interleukines 6	47
4. Analyses biochimiques	47
4.1. Dosage du glucose	47
4.2. Détermination des protéines totales	47
4.3. Détermination de l'urée	47
4.4. Détermination de la créatinine	48
4.5. Détermination des paramètres lipidiques	48
4.5.1. Séparation des lipoprotéines	48
4.5.2. Détermination des apoprotéines totales	48
4.5.3. Dosage du cholestérol total	48
4.5.4. Dosage des triglycérides	48
5. Mesure des activités enzymatiques	49

5.1. Détermination de l'activité enzymatique de la Lécithine cholestérol acyl- transférase (LCAT, EC 2.3.1.43)	49
5.2. Détermination de l'activité de la lipoprotéine lipase placentaire (LPL, EC 3.1.1.34)	49
6. Détermination de la composition plasmatique en acides gras	49
7. Dosage des minéraux	50
7.1. Dosage du sodium et du potassium par photométrie de flamme	50
7.2. Dosage du phosphore	50
7.3. Dosage du calcium	50
8. Marqueurs du statut antioxydant	51
8.1. Dosage des caroténoïdes et des vitamines A et E	51
8.2. Dosage de la vitamine C	52
8.3. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)	52
8.4. Dosage de la Superoxyde Dismutase (SOD ; EC 1.15.1.1)	52
8.5. Dosage de l'activité de la Glutathion peroxydase (GSH-Px ; EC 1.11.1.9)	53
8.6. Dosage de l'activité de la Glutathion réductase (GSSG-Red ; EC 1.6.4.2)	53
8.7. Dosage du Glutathion réduit	53
8.8. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)	53
9. Marqueurs du statut oxydant	54
9.1. Dosage du monoxyde d'azote	54
9.2. Dosage de l'anion superoxyde	55
9.3. Détermination du taux d'hydroperoxydes	55
9.4. Détermination du malondialdéhyde	55
9.5. Détermination des protéines carbonylées	56
9.6. Oxydation in vitro des lipoprotéines et détermination des diènes conjugués	56
10. Analyse statistique	57
Résultats et Interprétation	58
1. Caractéristiques de la population étudiée	58
2. Consommation alimentaire et statut nutritionnel	58
2.1. Apport calorique et consommation journalière moyenne des nutriments chez les mères témoins et obèses	58

2.2. Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI / AGS chez les mères témoins et obèses	61
2.3. Apports en micronutriments chez les mères témoins et obèses	61
2.4. Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les mères témoins et obèses	65
2.5. Repères de consommation équilibrée chez les mères témoins et obèses	65
3. Paramètres hormonaux et biochimiques et marqueurs redox chez les mères et leurs nouveau-nés	67
3.1. Teneurs plasmatiques en leptine, interleukines 2 et 6 chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leur nouveau-nés	67
3.2. Paramètres biochimiques plasmatiques chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	67
3.3. Teneurs en cholestérol et triglycérides des HDL, LDL et VLDL chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	72
3.4. Rapport d'athérogénéicité et activité enzymatique de la LCAT chez les mères témoins et obèses	75
3.5. Composition en acides gras (% pondéral) des lipides sériques chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	75
3.6. Teneurs plasmatiques en sodium, potassium, calcium et phosphore chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	77
3.7. Statut antioxydant chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	77
3.8. Statut oxydant chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	85
3.9. Oxydation <i>in vitro</i> des lipoprotéines chez les mères témoins et obèses (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés	86
4. Paramètres biochimiques et marqueurs redox au niveau du placenta	90
4.1. Teneurs placentaires en glucose, protéines totales, cholestérol et triglycérides et activité enzymatique de la lipoprotéine lipase placentaire chez les témoins et les obèses	90
4.2. Statut antioxydant placentaire chez les témoins et les obèses	90
4.3. Statut oxydant placentaire chez les témoins et les obèses	90

5. Analyse de régression multiple	94
Discussion	97
Conclusion et perspectives	116
Références bibliographiques	120
Annexes	142

Avant-Propos

La qualité de vie résulte d'une myriade d'interactions entre un génome individuel et un environnement précis. La nutrition tient une place toute particulière dans l'environnement. Il est donc légitime de vouloir comprendre le lien entre l'alimentation et l'apparition de pathologies. Ceci, au-delà du simple désir de mieux comprendre le mode d'apparition et de développement de certaines pathologies (diabète, obésité, athérosclérose, etc...), peut permettre d'être plus efficace dans la lutte contre ces affections, ou fournir les bases d'une véritable prévention nutritionnelle. Aussi, une stratégie d'actions de prévention doit viser de façon coordonnée les facteurs associés à ces pathologies et à ses conséquences sur l'état de santé. Le rôle joué par les facteurs nutritionnels comme facteurs de protection ou de risque des pathologies les plus répandues est de mieux en mieux compris, qu'il s'agisse des cancers, des maladies cardiovasculaires, de l'obésité, de l'ostéoporose ou du diabète de type 2.

La nutrition de la mère pendant la grossesse est un facteur déterminant pour le développement fœtal et post-natal. Les femmes obèses sont à risque beaucoup plus élevé de complications de la grossesse que les femmes de poids normal. De plus, il semble que les fœtus de femmes obèses sont programmés pour des complications de santé futures. En effet, le concept de «programmation» repose sur le fait qu'une suralimentation maternelle survenant pendant des périodes critiques du développement peut avoir un effet à long terme, voire définitif, sur l'organisme avec apparition de pathologies métaboliques chez la progéniture.

Ce travail de recherche s'inscrit dans le cadre d'un projet national de recherche avec le soutien financier de l'Agence Nationale pour le Développement de la Recherche en Santé (PNR-ANDRS) portant sur la programmation in utero des troubles nutritionnelles et métaboliques et leurs répercussions sur l'unité mère-placenta-fœtus au cours de l'obésité chez la femme enceinte afin d'essayer d'instaurer des programmes de prévention précoce de l'obésité et des altérations métaboliques associées. Cette notion est basée sur l'hypothèse que la nutrition de la mère au cours de la grossesse conditionne le milieu intra-utérin et modifie le métabolisme de sa progéniture pendant la vie fœtale, post-natale et jusqu'à l'âge adulte. La détermination de marqueurs biochimiques, hormonaux et immunologiques ainsi que l'évaluation de la consommation des nutriments, reflétant l'impact de l'obésité maternelle sur le développement fœtal, a été réalisé au sein du laboratoire de recherche « *Physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition* » de l'Université de Tlemcen. Une partie de l'expérimentation a été réalisée au sein du laboratoire « UPRS Lipides » de l'Université de Bourgogne, Dijon, France.

Introduction

Tout au long de l'histoire de l'humanité, la prise de poids et l'accumulation de réserves de graisses ont été considérées comme des signes de santé et de prospérité. En des temps de travail harassant et de pénuries alimentaires fréquentes, parvenir à assurer un apport énergétique suffisant pour répondre aux besoins était le principal souci en matière de nutrition. L'obésité est passée du rang de « disgrâce physique » à celui de maladie chronique évolutive. Aujourd'hui, le niveau de vie continuant à s'élever, la prise de poids et l'obésité constituent une menace grandissante pour la santé dans l'ensemble des pays du monde. L'obésité pose actuellement un véritable problème de santé publique. De plus en plus de preuves scientifiques suggèrent que la fréquence de l'obésité augmente dramatiquement dans la plupart des pays industrialisés et s'étend désormais aussi aux pays en voie de développement (WHO, 2011).

L'obésité représente l'expression la plus fréquente de la malnutrition dans les pays développés. Le développement de l'obésité va de pair avec l'occidentalisation des modes de vie à l'échelle mondiale, caractérisée notamment par une offre alimentaire omniprésente et une baisse de la pratique d'activité physique. D'autre part, la généralisation de l'usage de la voiture, les activités professionnelles sédentaires, l'intérêt pour les loisirs d'écran chez les adultes comme chez les enfants ne sont que quelques exemples d'un environnement incitant à une sédentarité croissante. Dans ce contexte évolutif, l'obésité, qui résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques, peut être envisagée comme une maladie d'inadaptation aux changements, parfois rapides (Banack et Kaufman, 2014).

L'obésité est en effet, par construction, une maladie multifactorielle induite par la conjonction et/ou la succession dans le temps de multiples facteurs de risque. Ces derniers opèrent à différents niveaux et interagissent entre eux. L'obésité est devenue la première maladie inflammatoire non infectieuse de l'histoire de l'humanité (Zeyda et Stulnig, 2009 ; Fève et al., 2006).

L'obésité touche toutes les tranches d'âge et toutes les professions. Elle progresse de manière inquiétante car elle porte sur des individus de plus en plus jeunes. Elle est la 5^{ème} cause de mortalité, concernant 5% des morts qui surviennent chaque année. Selon les dernières estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 1,6 milliards d'adultes de plus de 15 ans seraient en surpoids ou obèse, et 300 millions de femmes seraient obèses. Le tiers de ces personnes vivent dans les pays en voie de développement. Il est prévu que, d'ici 2015, ces nombres passeront respectivement à 2,3 milliards et 700 millions (WHO, 2011). La distribution de l'obésité est sommaire dans le monde entier mais sa prévalence varie d'un pays à l'autre.

Aux Etats-Unis d'Amérique, l'obésité atteint 18% de la population et 35% des femmes en âge de procréer ; en Inde, 26% des femmes en âge de procréer sont en surpoids et 8% sont obèses ; en Chine, 16% des femmes en âge de procréer sont en surpoids ou obèses ; aux Royaumes unis, 33% des femmes enceintes sont en surcharge pondérale ou obèses ; en France, la prévalence de l'obésité est plus importante chez les femmes (15,1%) que chez les hommes (13,9%) et à l'inverse la prévalence du surpoids est plus importante chez les hommes (38,5%) que chez les femmes (26%). L'Afrique n'est pas épargnée par ce fléau des temps moderne ; au Ghana, 64,7% des femmes en âge de procréer sont en surpoids ou obèses (Nathanielsz et al., 2013; WHO, 2011).

Au Maroc, l'obésité touche 13 % de la population adulte (El Hafidi et al., 2004). Une étude plus récente, réalisée sur des femmes uniquement, a conclu une prévalence d'obésité et de surpoids dépassant 80% (avec 47% de femmes obèses et 36% de surpoids) (Jafri et al., 2013). En Tunisie, on note un pourcentage d'obésité de 14 % en 2002 (Ben Slama et al., 2002). Une étude plus récente a conclu une prévalence de 71,1% de surpoids, 37% d'obésité ; avec 33,5% chez les femmes, et 2,3% d'obésité morbide chez une population tunisienne (Maatoug et al., 2013).

L'Algérie, comme les autres pays du Maghreb, en plein essor économique, n'est pas épargnée par ce fléau des temps modernes. Une étude réalisée dans la capitale Alger, révèle que près de la moitié de la population présente un excès pondéral ; 1/3 accuse un surpoids, 15,1 % ont une obésité et 1,2 % une obésité morbide avec une prédominance féminine (Kemali, 2003). Les résultats d'une enquête nationale de santé, menée en Algérie en juin 2005, ont montré que 55,9% des personnes âgées de 35 à 70 ans sont atteintes de surpoids ; l'obésité en toucherait 21,24%, elle est plus fréquente chez les femmes (30,08%) que chez les hommes (9,07%) (Enquête Nationale de Santé, 2005). L'étude récente de l'équipe d'Atek confirme une prévalence d'obésité de 30,1% chez les femmes algériennes (Atek et al., 2013).

La prise en charge de l'obésité par les systèmes d'assurances maladies représente un coût financier très important. En plus des conséquences sociales et psychologiques qu'engendre cette pathologie, elle constitue un facteur de risque pour le développement de plusieurs maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et respiratoires, le diabète de type 2, l'hypertension et certaines formes de cancer, altérant profondément la qualité de vie (Vistisen et al., 2014 ; Flegal et al., 2013). Paradoxalement, des chercheurs tentent d'expliquer l'effet de l'obésité, apparemment protecteur, sur la mortalité chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (Banack et Kaufman, 2014).

En gynécologie, l'obésité, facteur de morbi-mortalité, est considérée comme un véritable problème de santé; ses conséquences sur la fertilité et la contraception sont sévères (Nohr et al., 2009; Le Goff et al., 2008; Picone et al., 2007). D'autre part, elle est considérée comme un facteur de risque durant la grossesse ; l'intérêt des obstétriciens et des épidémiologistes pour les conséquences de l'obésité maternelle sur la grossesse est assez récent, et va croissant : ils sont, en effet, confrontés à la nécessité de les évaluer pour définir l'intérêt de développer des politiques de prévention (Carlson et Lowe, 2014 ; Li et al., 2013-a et b). Les grossesses chez les patientes obèses sont marquées par une incidence élevée de complications obstétricales (Carlson et Lowe, 2014 ; Hayward et al., 2014), maternelles (Diabète gestationnel, hypertension artérielle, prééclampsie, accouchements prématurés, morbidité maternelle) (Kriebs, 2014 ; Bautista-Castano et al., 2013 ; Heude et al., 2012; Jarvie et al., 2010) et fœtales (macrosomie, anomalies de fermeture du tube neural, mortalité périnatale, problèmes cardiaques, omphalocèles et d'autres anomalies) (Hayward et al., 2014 ; Bautista-Castano et al., 2013 ; Yu et al., 2013 ; Manzanares et al., 2012 ; Drack et Reynolds, 2010).

Il devient maintenant évident que des évènements intervenant, pendant la grossesse, au niveau maternel, fœtal, ou placentaire influencent le développement de l'obésité et de ses complications à l'âge adulte (Zhu et al., 2013). L'intérêt pour le retentissement fœto-placentaire de l'obésité maternelle est récent, et les données succinctes. Depuis plus d'une décennie, la notion que ce type de maladies prend ses racines au cours de périodes cruciales de la programmation fœtale et postnatale est largement étayée (Sandovici et al., 2012 ; Vickers et Sloboda, 2010). Il est clair que l'obésité maternelle prédispose la progéniture à une large variété de maladies chroniques à leur âge adulte et ceci à travers la programmation fœtale. De plus, la progéniture de femmes obèses encourt un risque élevé de maladies métaboliques et cardiovasculaires (Zambrano et Nathanielsz, 2013 ; Adamo et al., 2012 ; Freeman, 2010; Li et al., 2011 ; Catalano et al., 2009). Il est maintenant largement admis que les individus atteints du syndrome métabolique peuvent avoir souffert d'une programmation épigénétique incorrecte au début de leur développement due en partie à de potentiels effets délétères de l'environnement intra-utérin comme l'obésité ou le diabète de la mère (Zambrano et Nathanielsz, 2013 ; Heerwagen et al., 2010).

L'implication des phénomènes d'oxydation est maintenant bien établie dans le développement des maladies métaboliques, le vieillissement, les maladies neurodégénératives. Une augmentation du stress oxydatif au cours de l'obésité est due à la fois à l'augmentation de la production des radicaux oxygénés et à la diminution des capacités de défenses antioxydantes

par la baisse des activités des enzymes antioxydantes et des taux de vitamines antioxydantes (Burton et Jauniaux, 2011; Furukawa et al., 2004). Par ailleurs, le stress oxydatif peut même exister pendant la vie intra-utérine chez le fœtus et à la naissance chez le nouveau-né (Malti et al., 2010 ; Buonocore et Perrone, 2006). En effet, la grossesse, est associée à une importante augmentation du stress oxydatif (Burton et Jauniaux, 2011 ; Ahn et al ., 2007; Perkins, 2006; Ademuyiwa et al., 2007). Le placenta, tissu riche en hormones, est une importante source d'agents prooxydants, mais aussi d'enzymes antioxydantes (Malti et al., 2014 ; Myatt, 2010). Le stress oxydatif pourrait altérer plusieurs réactions qui affectent le développement embryonnaire (Dennerly, 2007). Etant un point commun entre les désordres métaboliques et physiologiques de l'obésité et de la grossesse, il devient un facteur de risque très important à prendre en considération chez la femme enceinte obèse. L'obésité au cours de la grossesse expose à de nombreuses complications qui peuvent être liées à une altération de la balance oxydante / antioxydante aussi bien chez la mère que chez son nouveau-né (Malti et al., 2010). Cependant, l'existence parallèle d'un stress oxydatif placentaire et les interactions oxydatives maternelles et fœto-placentaires au cours de l'obésité restent encore mal comprises de nos jours. Les stratégies diététiques doivent s'imposer comme thérapies prescriptives dans le but d'agir contre l'obésité, non seulement pour leur restriction calorique mais aussi pour leur composition des aliments consommés en ingrédients bioactifs, notamment les antioxydants (Lopez-Legarrea et al., 2013 ; Bahadoran et al., 2012 ; Shewmake et Huntington, 2009). De plus, une croissance fœtale anormale est associée à des complications périnatales et un risque accru de maladies métaboliques et cardiovasculaires plus tard dans la vie (Lager et Powell, 2012). La croissance fœtale est dépendante de la disponibilité des nutriments, liée à la capacité du placenta à les transporter. L'observation des phénomènes programmés, par des expositions alimentaires dans la vie du fœtus qui peuvent être transmises à d'autres générations, ajoute du poids à l'argument selon lequel les modifications épigénétiques héréditaires jouent un rôle essentiel dans la programmation nutritionnelle (Langley-Evans, 2014; NCHS, 2013 ; Drake et Reynolds, 2010 ; Sen et Simmons, 2010). L'alimentation de la femme enceinte concerne non seulement le bon déroulement de la grossesse et le développement harmonieux du fœtus, mais également l'état de santé à long terme du futur enfant et de la mère. Si la croissance post-natale dépend de facteurs génétiques, endocriniens et environnementaux, la croissance fœtale est essentiellement tributaire de l'apport nutritionnel au fœtus et donc de l'organe qui l'assure, le placenta. Ainsi le placenta est impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires, telle que la régulation de la croissance, le stress oxydant et l'inflammation. Les perturbations

placentaires peuvent avoir un réel impact sur la croissance et le développement du fœtus (Lager et Powell, 2012 ; Oliva et al., 2012).

C'est dans cette optique que nous avons entrepris ce travail afin de déterminer les modifications métaboliques, hormonales et immunologiques ainsi que les marqueurs du stress oxydatif au cours des grossesses associées à l'obésité maternelle qui affectent la fonction placentaire et modifient le métabolisme de la progéniture pendant la vie fœtale. Il serait ainsi possible de caractériser le déséquilibre de la balance oxydante / antioxydante chez la mère et au niveau du placenta et son implication dans les modifications redox fœtales au cours de l'obésité. Ce travail de thèse de doctorat a plusieurs objectifs :

1) La réalisation des enquêtes alimentaires permettant d'évaluer le mode alimentaire de la femme enceinte, d'apprécier l'existence et la nature d'éventuelles anomalies alimentaires durant la grossesse, pouvant se traduire par des déséquilibres dans les apports en macro et / ou micronutriments. Cette étape permet de caractériser les répercussions des déséquilibres nutritionnelles sur l'unité mère-placenta-fœtus.

2) Caractérisation du statut hormonal (leptine) et immunologique (interleukines 2 et 6) chez les mères et leurs nouveau-nés.

3) Détermination des marqueurs métaboliques par une étude, de type cas-témoin qui porte sur des femmes obèses (avant leur grossesse) et des femmes témoins avec une grossesse sans complications. L'objectif principal est d'identifier les modifications biochimiques au niveau de l'unité mère-placenta-fœtus. Une analyse des modifications du métabolisme (lipides, lipoprotéines, glucides et protéines) et du statut oxydant/antioxydant (pouvoir antioxydant total, vitamines A, C et E, enzymes antioxydantes, monoxyde d'azote, anion superoxyde, hydroperoxydes, malondialdéhyde, protéines carbonylées, oxydation in vitro des lipoprotéines) est réalisée chez les mères, les nouveau-nés et au niveau du placenta. Il serait ainsi possible de caractériser le déséquilibre de la balance oxydante / antioxydante chez la mère et au niveau du placenta et son implication dans les modifications redox fœtales au cours de l'obésité.

Ces approches méthodologiques peuvent, en améliorant la connaissance de la situation nutritionnelle et métabolique au cours de la grossesse associée à l'obésité, aboutir à la construction d'un outil prédictif et une attitude prophylactique avec des recommandations adressées à la femme enceinte, dans le but d'une intervention précoce et d'une amélioration du pronostic maternel et fœtal ouvrant de nouvelles voies à la prévention des complications de l'obésité maternelle.

Etat actuel du sujet

1. Obésité, troubles métaboliques et Stress oxydatif

L'obésité figure parmi les plus graves problèmes de santé publique du XXI^e siècle. C'est une véritable épidémie qui frappe aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement. L'obésité est un sujet de grande préoccupation en raison de sa prévalence élevée, des risques qu'elle représente pour la santé à long terme, et des coûts médicaux élevés qu'elle entraîne (Ece et al., 2014). Quel que soit le degré de surpoids, mieux en connaître les mécanismes physiopathologiques permet de mieux en appréhender la prise en charge. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) place actuellement sa prévention et sa prise en charge comme une priorité dans le domaine de la pathologie nutritionnelle. Liée à des interactions complexes entre des facteurs biologiques et des déterminants comportementaux et environnementaux, l'obésité peut être considérée comme une pathologie de l'adaptation aux évolutions des modes de vie frappant principalement des sujets génétiquement prédisposés. Elle connaît un développement particulier dans les populations les plus vulnérables des pays connaissant une évolution socioéconomique et une urbanisation accélérées. Un des principaux défis pour les nutritionnistes aujourd'hui est de prévenir, de contenir, voire de faire régresser le fléau que représente l'épidémie d'obésité, de plus en plus précoce et de plus en plus sévère (WHO, 2011).

L'obésité résulte d'une accumulation progressive de graisses, ou de tissus adipeux, sous cutanés ou viscéraux due à un mauvais ajustement entre les apports et la dépense énergétique. L'obésité se définit comme étant une situation dans laquelle la masse lipidique corporelle est accrue par rapport aux normes disponibles, qui sont en corrélation avec l'âge, le sexe, la taille, et la masse musculaire. L'augmentation de la masse lipidique se produit par hypertrophie (augmentation de la taille moyenne et du contenu lipidique de chaque cellule adipeuse individuelle), ou par hyperplasie (augmentation du nombre total de cellules adipeuses) ou de la combinaison de ces deux anomalies, dans les obésités les plus sévères. La distribution de cette masse lipidique accrue peut être généralisée ou localisée dans certaines régions du corps (Finkelstein et al., 2013). Les sujets obèses montrent des différences non seulement dans les excédents de graisse qu'ils accumulent, mais aussi dans la répartition anatomique de cette graisse. Cette dernière joue un rôle dans les risques associés à l'obésité et le type de maladie qui en résulte (WHO, 2013). Au plan de la nomenclature, plusieurs classifications des obésités ont été proposées : certaines obésités ont été dénommées en fonction du type de distribution de l'excès de graisse (obésité centrale ou androïde, et obésité glutéo-fémorale ou gynoïde) ;

obésité hypertrophique ou hyperplasique, obésités génétiques, hypothalamiques, obésité pelvienne dystrophique héréditaire de la région fessière; obésités féminines: obésité gravidique, obésité post-partum, obésité post-ménopausique; obésités endocriniennes, obésités infantiles ou de l'âge adulte, etc. Aucune de ces classifications n'est vraiment satisfaisante, en raison de leur nature descriptive (Ribeiro et al., 2006).

En pratique clinique, l'adiposité peut être évaluée par l'Indice de Masse Corporelle (IMC), Body Mass Index en anglais (BMI), qui représente un bon reflet de la corpulence. Aussi appelé Indice de Quetelet (IQ), il s'agit, selon l'OMS (WHO, 2013), de l'outil le plus utile pour mesurer le risque de maladie associé à l'excès de poids chez les adultes. L'IMC se calcule en divisant le poids (kg) par la taille au carré (m^2). On parle poids normal lorsqu'il est inférieur à 25; de surcharge pondérale entre 25 et 29,9 kg/m^2 ; d'obésité lorsqu'il égale ou dépasse 30 kg/m^2 , et d'obésité morbide au-delà de 40 kg/m^2 . C'est le seuil à partir duquel on risque de voir apparaître une morbidité secondaire à différents types de complications (Banack et Kaufman, 2014; Flegal et al., 2013). L'obésité est également un facteur de risque important de maladies non transmissibles, tels que le diabète non insulino-dépendant (DNID), les pathologies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle et certains cancers, et est associée dans un bon nombre de pays industrialisés à divers problèmes psychosociaux. Il est bien établi que l'obésité est un facteur de risque important dans la survenue du DNID. En effet, les patients atteints de DNID présentent, au moment du diagnostic de leur pathologie, un fort degré d'adiposité. Des travaux de recherche ont démontré un lien direct entre l'IMC et d'autres facteurs de risque cardio-métaboliques qui précèdent l'installation du DNID chez les obèses (Vistisen et al., 2014). La survenue d'un DNID témoigne d'une incapacité des cellules bêta à faire face à une demande accrue d'insuline. Pourtant, le lien de causalité entre obésité et hyperinsulinémie reste incertain (Mehran et al., 2012).

Les sujets obèses sont fréquemment caractérisés par un état de dyslipidémie, dans lequel les triglycérides plasmatiques sont augmentés, les concentrations de HDL-cholestérol abaissées, et celles des lipoprotéines de basse densité apo-B (LDL-apo-B) augmentées. On observe très souvent ce profil métabolique chez les sujets qui présentent une forte accumulation de graisse intra-abdominale, profil qui a régulièrement été associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires (Banack et Kaufman, 2014). La présence d'un syndrome métabolique augmente fortement le risque de survenue d'un accident cardiovasculaire. Le syndrome métabolique est défini par un ensemble sévère de facteurs de risque cardiovasculaires tels que le diabète non insulino-dépendant, l'hypertension artérielle, l'hypertriglycéridémie et l'hypo-

HDL-cholestérolémie; auxquels s'ajoutent l'obésité centrale et l'insulinorésistance, qui sont les deux désordres principaux du syndrome métabolique en tant que facteurs de risque supplémentaires pour ce syndrome. L'obésité est le risque majeur dans le développement de la résistance à l'insuline et du diabète non insulinodépendant (Vistisen et al., 2014, Stefanovic et al., 2008). Ces facteurs de risque font actuellement l'unanimité, mais la liste devrait continuer de s'allonger au fur et à mesure que se poursuivront les recherches, ce qui pourrait, avec le temps, modifier la définition même du syndrome métabolique. Par exemple, l'inflammation, telle que mesurée par la présence de la protéine C-réactive, pourrait en faire partie (Zeyda et Stulnig, 2009).

Chez les obèses, on observe une augmentation de la concentration circulante d'acides gras libres provenant de la lipolyse des triglycérides du tissu adipeux. La lipolyse est augmentée malgré l'action anti-lipolytique de l'insuline qui est plus élevée chez les obèses. Physiologiquement, ces acides gras libres sont la principale source d'énergie chez les sujets à jeun. Avec l'obésité, le flux circulant excède les besoins des différents tissus. L'importance du rôle des acides gras dans la résistance à l'insuline explique en grande partie la relation entre l'obésité abdominale et le risque de diabète (Coomans et al., 2013). La graisse viscérale est elle-même plus résistante à l'action de l'insuline que la graisse sous-cutanée. Elle est ainsi moins sensible à l'action anti-lipolytique de l'insuline et la production d'acides gras à partir du tissu viscéral est plus prononcée qu'à partir des autres dépôts. De plus, le tissu adipeux viscéral a un accès direct à la circulation portale ; l'augmentation des acides gras dans la circulation portale est responsable de leurs effets. Une entrée excessive d'acides gras dans le muscle entraîne une résistance à l'insuline. En effet, un excès d'acides gras libres *in vivo* contribue à la diminution de l'utilisation du glucose en inhibant son oxydation (cycle glucose-acides gras), et donc au développement du DNID. Cependant, cette hypothèse n'explique pas tous les effets des acides gras. Le rôle des acides gras dans la signalisation insulinaire (blocage) a été évoqué. Une augmentation des métabolites des acides gras (diacylglycérol et acyl-coA) au niveau du muscle stimule la phosphorylation des récepteurs à l'insuline par la protéine kinase C, inhibe les mécanismes de la signalisation insulinaire et entraîne ainsi une réduction du transport du glucose et une hyperglycémie (Kalupahana et al., 2011 ; Yu et al., 2002). Au niveau du foie, les acides gras libres augmentent son contenu en triglycérides. Cette accumulation provoque une insulinorésistance comme dans le cas du muscle. L'inhibition de l'action de l'insuline stimule la néoglucogénèse hépatique et la sortie hépatique de glucose. De plus, les acides gras fournissent également les cofacteurs nécessaires à la néoglucogénèse hépatique. Les acides

gras qui jouent un rôle majeur dans la résistance à l'insuline pourraient également jouer un rôle aussi important dans la perte de la fonction des cellules β ; ce sont des substrats énergétiques majeurs de la cellule β des îlots de Langerhans (Girard, 2004). À court terme, les acides gras potentialisent la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. À long terme, ils inhibent la sécrétion d'insuline et provoquent une lipotoxicité. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cet effet. Les acyl-coA qui s'accumulent dans la cellule β en réponse à une exposition chronique à des concentrations élevées d'acides gras se lient au canal K^+ dépendant de l'ATP et empêchent sa fermeture, contribuant à la perte de sensibilité de la cellule β au glucose. Une 2ème explication est la modification de l'expression des gènes contrôlant le métabolisme du glucose et des acides gras aboutissant à une diminution du métabolisme du glucose dans les îlots (Mouraux et Dorchy, 2005).

De nombreuses études ont montré, par ailleurs, que l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique qui se caractérise par une augmentation des concentrations circulantes de plusieurs protéines de l'inflammation (protéine C réactive, fibrinogène, etc.) et de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL6 et leptine) (Figuroa et Agil, 2011) (Figure 1). Les fonctions biologiques de ces adipokines ainsi que les conséquences de l'augmentation de leurs concentrations circulantes suggèrent qu'elles pourraient jouer un rôle déterminant dans la mise en place et le développement de nombreuses complications de l'obésité (Zeyda et Stulnig, 2009). De plus, les facteurs produits par le tissu adipeux jouent eux aussi un rôle primordial dans la physiopathologie de l'insulinorésistance. Plusieurs adipokines sont augmentées au cours de l'obésité et ont été impliquées dans l'insulinorésistance (Fève et al., 2006). Les adipocytes des sujets obèses sécrètent plus de TNF- α (Facteur de Nécrose Tumorale- α), ce dernier exerce un effet insulinorésistant par phosphorylation du récepteur de l'insuline. Au niveau de la cellule β , le TNF- α inhibe la sécrétion d'insuline et déclenche l'apoptose des cellules β (Eldor et Raz, 2006).

Inversement, la leptine et l'adiponectine exercent un effet insulino-sensibilisant, au moins en partie, en favorisant l'oxydation des acides gras par activation de l'AMP-activated kinase. Dans l'obésité, l'insulinorésistance a été reliée à une résistance à la leptine et une diminution de l'adiponectine plasmatique responsables d'une diminution de l'impact physiologique de la leptine sur l'homéostasie énergétique (Figure 2).

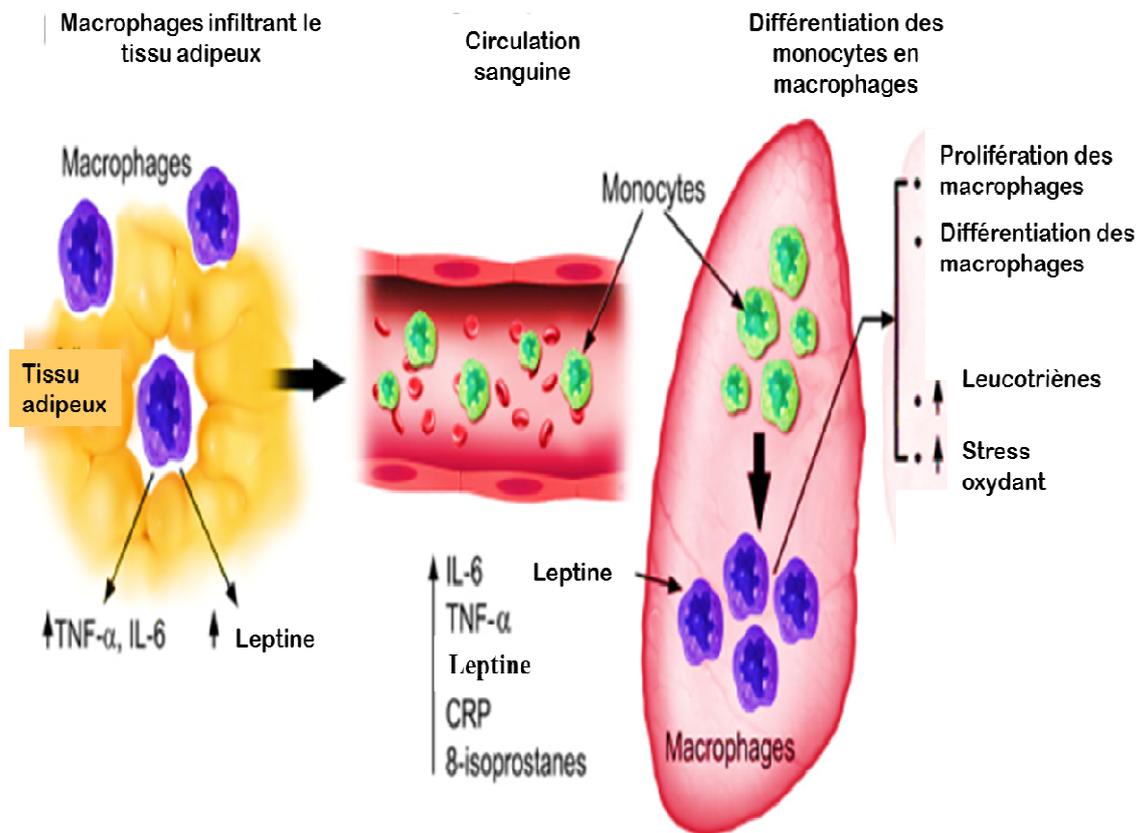


Figure 1: Tissu adipeux chez les sujets obèses (Lugogo et al., 2011).

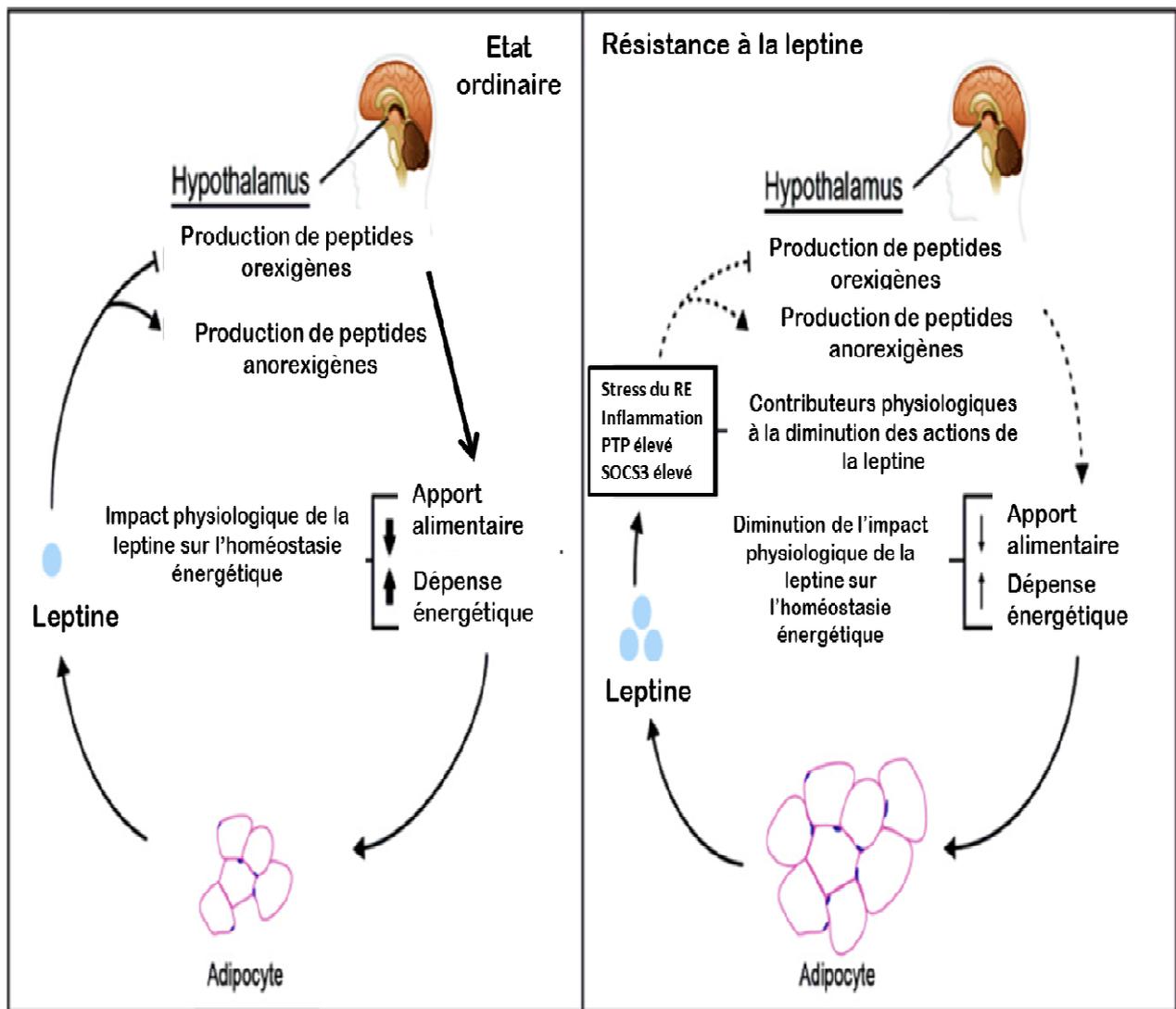


Figure 2 : Physiologie de la résistance à la leptine (St-Pierre et Tremblay, 2012).

En effet, la leptine inhibe la sécrétion d'insuline, au niveau de la cellule β ; Il existe une boucle de feedback, appelée l'axe adipo-insulaire, où l'insuline augmente la sécrétion de leptine qui, en réponse, inhibe la sécrétion d'insuline. Une possible leptino-résistance, dans laquelle la boucle est perturbée, serait responsable d'une hyperleptinémie et d'une hyperinsulinémie observées dans le DNID (Luo et al., 2012; McIntyre et al., 2010 ; Stefanovic et al., 2008). L'hyperleptinémie mesurée chez les obèses pourrait rendre les cellules β plus susceptibles aux effets délétères de la glucotoxicité et conduire à l'apoptose cellulaire (Eldor et Raz, 2006). Le TNF- α et l'adiponectine peuvent contrecarrer leur mécanisme d'action; ils exercent des effets opposés sur la signalisation de l'insuline : le TNF- α diminue et l'adiponectine augmente la phosphorylation des tyrosine-kinases des récepteurs de l'insuline. De plus, le taux élevé de TNF- α peut aboutir à une baisse de la synthèse de l'adiponectine, car le premier freine la synthèse du dernier (Ruan et Lodish, 2004).

La malnutrition chez les sujets obèses, peut aussi altérer les mécanismes de défense de l'organisme, notamment par le biais d'une augmentation de la production cellulaire de dérivés réactifs de l'oxygène et une diminution des molécules antioxydantes (vitamines C, E, caroténoïdes...) et de métallo-enzymes impliquées dans la détoxification de ces substances réactives ce qui peut être à l'origine d'un stress oxydatif. Un déficit énergétique majeur ainsi que celui en un ou plusieurs nutriments (tels vitamines A, B6, B12, C, E, acide folique, zinc, cuivre, fer, sélénium, acides aminés essentiels), peut altérer la fonction immunitaire et augmenter la sensibilité aux infections. Cela est lié à l'implication des nutriments dans les réponses moléculaires et cellulaires du système immunitaire (Calder et al., 2002).

Le stress oxydatif est dans la majorité des cas associé à une malnutrition, il est devenu une notion incontournable en biologie médicale et porteuse d'espoir thérapeutique. Il est caractérisé par une augmentation de l'activité des radicaux libres et une réduction des défenses antioxydantes. De nombreuses lacunes demeurent cependant dans l'arsenal thérapeutique contre le stress oxydant. Ce dernier est largement accepté comme étant un composant critique de plusieurs voies pathologiques. L'augmentation de la formation des radicaux libres sous forme de substances oxygénées réactives (ROS : Reactive Oxygen Substances) est particulièrement liée au développement des maladies cardio-vasculaires, des accidents vasculaires cérébraux, des cancers, de la maladie d'Alzheimer, du diabète aussi bien de type 1 que 2, de l'hypertension artérielle, des dyslipidémies et de l'obésité (Vincent et al., 2007 ; Fenster et al., 2002) (Figure 3).



Figure 3 : Les principaux facteurs et protagonistes dans le développement du stress oxydatif ainsi que les résultats négatifs potentiels sur la santé humaine (Ghanotakis et Giardi, 2011).

Les radicaux libres entraînent des dégâts tissulaires essentiellement par l'oxydation des protéines, de l'ADN ou des lipides (Figure 4). La mesure de leurs produits oxydatifs est difficile et la méthodologie imparfaite, mais ceux-ci apportent des indications sur le stress oxydatif, qui peuvent être reliées au développement de la maladie. De nombreux travaux rapportent une augmentation du stress oxydatif au cours de l'obésité tenant à la fois à l'augmentation de la production des radicaux oxygénés et la diminution des capacités antioxydantes. Il a été démontré qu'il est à l'origine des complications métaboliques associées à l'obésité (Unger et al., 2010).

L'augmentation du stress oxydant a été associée aux désordres métaboliques de l'obésité. Même à court terme, il a un impact important sur la régulation de l'expression génétique de différentes adipokines favorisant l'athérosclérose (Sweiss et Sharma, 2014 ; Sen et al., 2014 ; Kamigaki et al., 2006). Il représente ainsi, le mécanisme soulignant le développement des co-morbidités de l'obésité, notamment par augmentation de la peroxydation des lipides (malondialdéhyde, hydroperoxydes, 4- hydroxynonéal, isoprostanes et diènes conjugués) ou de l'oxydation des protéines et de l'ADN (8-hydroxydéoxyguanosine) (Tableau 1). L'oxydation des lipides est associée à des indices sévères de l'adiposité et à un système de défense antioxydant faible (Vincent et al., 2007). En effet, l'obésité androïde est associée à une peroxydation lipidique relative au degré d'adiposité abdominale et réversible avec une perte de poids et une alimentation riche en antioxydants (Davi et al., 2002). La capacité antioxydante totale chez les obèses serait plus basse autant chez les obèses en bonne santé que chez les obèses diabétiques. De plus, l'augmentation de la peroxydation lipidique et protéique au niveau érythrocytaire serait plus élevée chez les obèses et les obèses diabétiques comparés au témoins (Kocić et al., 2007). Les concentrations sériques en certains micronutriments antioxydants (le bêta-carotène, la vitamine C et E, le zinc et le sélénium) sont principalement influencées par l'âge, le sexe, le tabac, l'alcool, mais aussi par la corpulence (Galan et al., 2005). Selon une étude norvégienne, l'obésité morbide est associée à une faible concentration des vitamines B6, C, D et E circulantes (Aasheim et al., 2008).

L'insulinorésistance et son étroite relation avec l'obésité représente un mécanisme physiopathologique important dans le déséquilibre entre les prooxydants et les antioxydants dans l'organisme. Il existe une relation étroite entre l'oxydation des protéines et l'hyperglycémie dans l'insulinorésistance.

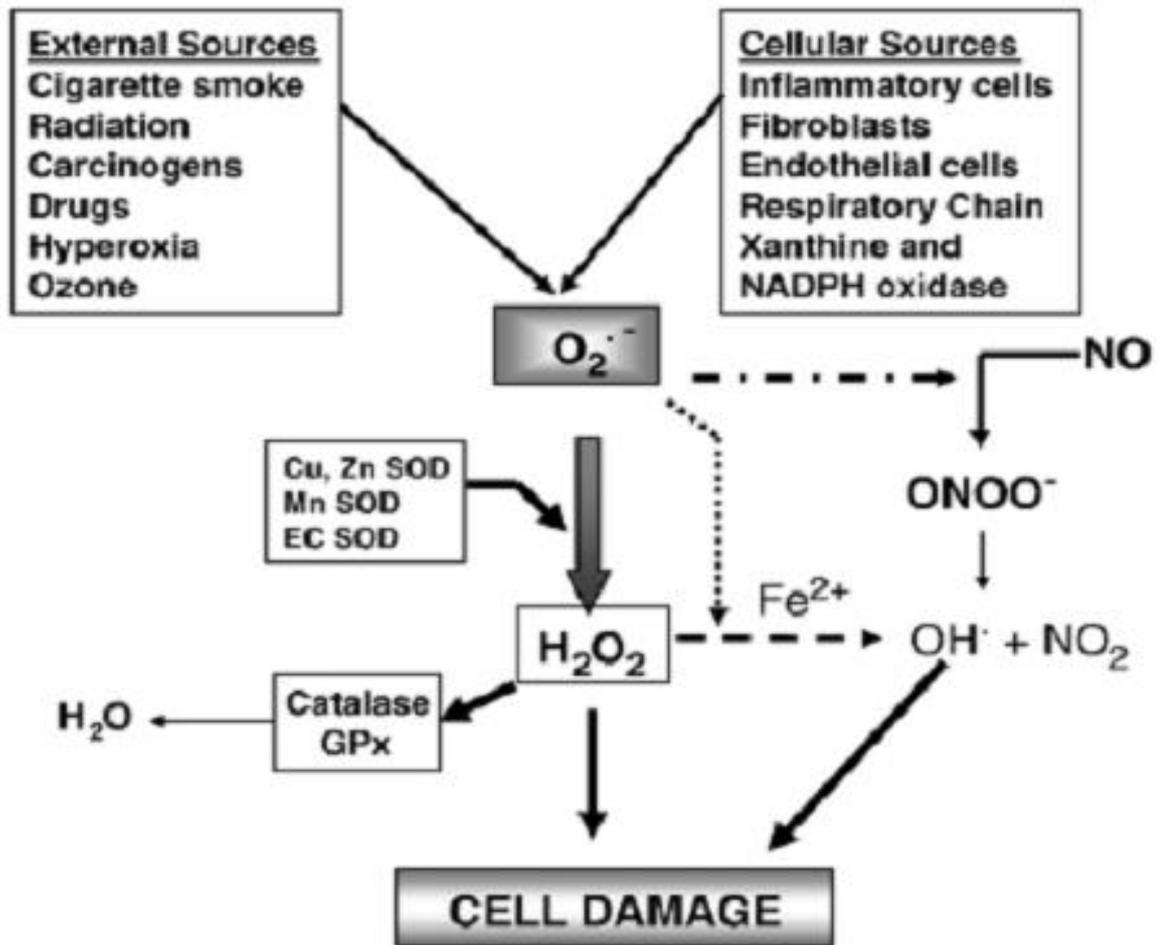


Figure 4: Production cellulaire des espèces réactives d'oxygénées et défense enzymatique antioxydante (Rahman et al., 2006).

Tableau 1 : Les effets du stress oxydant sur les structures moléculaires (Masella et al., 2005)

Molécules	Modifications moléculaires	Marqueurs du Stress oxydant	Mécanismes de défense	Conséquences possibles en cas de débordement des mécanismes de défense	Exemples de manifestations cliniques associées à un stress oxydant
ADN	Exemples de manifestations cliniques associées à un stress oxydant	8-hydroxy-desoxyguanosine urinaire	Excision et resynthèse Vitamine C	Mutations	Tumeurs
Lipides polyinsaturés	Formation de radicaux alkyles qui réagissent avec O ₂ pour former des radicaux peroxydes	LDL oxydés Anticorps anti-LDL oxydés	Antioxydants physiologiques : Vitamines A, C et E Coenzyme Q10 Glutathion GPX	Altération de la fluidité des membranes cellulaires avec désorganisation totale pouvant conduire jusqu'à la lyse	Athérosclérose
protéines	Apparition de groupements Hydroperoxydes (-OOH), groupements carbonyles par oxydation du squelette carboné et des chaînes latérales des acides aminés, formation de ponts disulfure, formation de dérivés chlorés	Mise en évidence de groupements carbonyles, Produits d'oxydation avancée des protéines (AOPP)	Protéines de stress thermique Vitamine C	Perte de l'activité enzymatique, Dégradation protéolytique accélérée	Maladies neurodégénératives

Une augmentation du stress oxydant et une diminution des défenses antioxydantes chez un individu obèse contribueraient à la diminution de la sécrétion, de la sensibilité et de la réponse insulinaire. Ceci appuie l'hypothèse favorisant le développement du diabète chez les obèses (Imri et al., 2010 ; Kocić et al., 2007). L'insulinorésistance peut jouer un rôle important en tant que source génératrice du stress oxydant dans le développement de plusieurs maladies et ceci dès la puberté (Koçak et al., 2007 ; Atabek et al., 2006). Dans le diabète non insulino-dépendant et l'obésité, les marqueurs plasmatiques du stress oxydant sont modifiés de la même manière, le stress oxydant serait ainsi le connecteur entre ces deux pathologies (Vîrgolici et al., 2005). En effet, les radicaux libres inhibent la sécrétion d'insuline, et interfèrent avec différentes étapes du couplage stimulus sécrétion. Dans l'îlot de souris, ils provoquent une hyperpolarisation membranaire par activation des canaux potassiques dépendants de l'ATP, par un mécanisme qui semble impliquer une diminution de la concentration en ATP sans modification des taux de calcium intracellulaires. Ces radicaux libres inhibent l'activation du métabolisme mitochondrial par le glucose (Krippeit-Drews et al., 1999 ; Maechler et al., 1999). De même, le 4-hydroxy-2-nonélal (4-HNE), un des produits de la peroxydation des lipides, diminue la sécrétion d'insuline en réponse au glucose de manière dose-dépendante (Miwa et al., 2000).

L'obésité est le principal facteur responsable du développement et de l'évolution du syndrome métabolique ; l'augmentation du stress oxydant dû à l'accumulation des lipides est un mécanisme important dans l'association de l'obésité au syndrome métabolique (Furukawa et al., 2004).

L'augmentation de la formation des ROS au niveau vasculaire serait corrélée à la prise de poids chez les obèses (Unger et al., 2010). Un stress oxydant chronique au niveau endothélial avec une hyperleptinémie peuvent activer le processus athérogénique et contribuer ainsi au développement de pathologies vasculaires. La recherche, sur les maladies cardiovasculaires liées à l'obésité, a montré que l'obésité est caractérisée par l'augmentation d'un stress oxydatif vasculaire et d'un dysfonctionnement endothélial associés à un taux élevé de leptine et ceci avant le développement de l'insulinorésistance (Higashi et al., 2009 ; Pierce et al., 2009 ; Galili et al., 2007 ; Mundy et al., 2007). La corrélation positive observée entre TBARS (Substances réactives à l'acide thiobarbiturique) et la leptine chez les patients obèses suggère que l'augmentation du stress oxydatif et hyperleptinémie, deux conséquences de l'obésité, peuvent jouer un rôle dans le développement du diabète de type

2 (Stefanović et al., 2008). En effet, plusieurs études, sur des lignées cellulaires *in vitro*, démontrent que le stress oxydatif inhibe la transduction du signal de l'insuline ; des concentrations micro-molaires d'eau oxygénée inhibent l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline, la phosphorylation du récepteur de l'insuline (IRS-1 : insulin receptor substrate-1), et les événements en aval de la phosphorylation d'IRS-1 tels que l'activation de la phosphatidylinositol 3-kinase, le transport du glucose, et l'activation des protéines MAP-kinases (mitogen activated protein kinases) (Hansen et al., 1999). Le stress oxydatif inhibe la translocation du transporteur de glucose GLUT4 et l'activation de la protéine kinase B stimulées par l'insuline dans les cellules adipeuses. Ces effets sont bloqués en présence d'un antioxydant (Rudich et al., 1999 ; Tirosh et al., 1999). Les acides gras ont également un effet découplant sur les mitochondries (diminution de la synthèse d'ATP) partiellement responsable de l'inhibition de l'insulino-sécrétion en réponse au glucose, avec augmentation de la production de radicaux libres jouant certainement un rôle dans les phénomènes d'apoptose. L'augmentation du contenu en lipides des îlots entraîne une augmentation de la synthèse de céramide qui stimulerait la formation de monoxyde d'azote (NO) et le déclenchement de l'apoptose (Vincent et al., 2007).

Le rôle du stress oxydant ainsi que l'inflammation dans le développement de l'obésité et de ses désordres métaboliques est sous le débat, l'obésité est cependant associée à une perturbation du statut redox intracellulaire induisant un processus pro-adipogénique délétère (Galinier et al., 2006). En outre, l'obésité est aussi un état d'inflammation chronique dû, non seulement à une production altérée des marqueurs pro-inflammatoires (TNF- α , interleukine-6, protéine C-réactive) du tissu adipeux blanc, en raison de l'accumulation excessive des graisses, mais aussi d'une augmentation des dommages oxydatifs qui favorisent l'inflammation due à la lipo et glucotoxicité au niveau cellulaire. De plus, l'augmentation du stress oxydatif dû à un dysfonctionnement mitochondrial et caractérisé par une surproduction des ROS, est responsable du déclenchement de la cascade pro-inflammatoire qui potentialise les lésions tissulaires. Il a été démontré que l'excès d'acides gras libres provoque des lésions nitro-atives dans les îlots pancréatiques favorisant ainsi le dysfonctionnement des cellules B, associée à la pathogenèse du DNID. Par conséquent, il est clair que le stress oxydatif et l'inflammation coexistent dans l'obésité et qu'ils devraient être

améliorés pour éviter les effets indésirables allant vers la prévention de l'accumulation des graisses dans le tissu adipeux blanc (Unger et al., 2010).

Ainsi, plusieurs facteurs, tels que les perturbations métaboliques, l'inflammation, les cytokines, la présence d'oxydants exogènes, peuvent conduire à la formation de radicaux libres. Les radicaux libres réagissent avec des substrats oxydables (glucose, protéines, acides gras) et produisent des radicaux carbonyles. Ces derniers ont de multiples effets intracellulaires, dont la glycation de protéines, la génération de produits de peroxydation des lipides, l'altération de la structure de l'ADN et la modulation de la transcription de nombreux gènes (Kamigaki et al., 2006). Les nutriments antioxydants sont donc particulièrement indispensables à la protection des cellules immunitaires, sensibles au stress oxydatif (Calder et al., 2002).

2. Obésité maternelle et répercussions fœtales et placentaires

La prévalence accrue de l'obésité chez les femmes en âge de procréer est un problème de santé publique. Les femmes obèses courent des risques accrus de problèmes de santé chroniques tels les maladies cardiovasculaires et le diabète ainsi que des problèmes d'infertilité. L'obésité et les désordres métaboliques qui y sont reliés, sont des problèmes prévalents dans la société moderne et imputables au mode de vie ainsi qu'aux facteurs nutritionnels (ACOG, 2013). L'obésité abdominale, en particulier, est associée à une morbidité et mortalité cardiovasculaire, en particulier chez la femme chez laquelle s'ajoute des circonstances spécifiques telles que la grossesse, le syndrome polykystique ovarien, l'utilisation des contraceptifs oraux et la ménopause (Bentlet-Lewis et al., 2007; Bonora, 2006). L'obésité chez les femmes enceintes est une préoccupation croissante de santé publique qui affecte négativement le développement du fœtus et a des impacts à long terme sur la santé de la progéniture (Ece et al., 2014 ; Kriebs, 2014 ; Barroso et al., 2012).

La grossesse est caractérisée par des modifications métaboliques responsables de la préservation des besoins énergétiques de la mère et du fœtus. Ces modifications métaboliques ainsi que le changement du profil plasmatique de différentes hormones et nutriments, sont en relation avec des changements hormonaux liés à la présence du fœtus et du placenta, qui deviennent un site supplémentaire de production hormonale et de métabolisation des hormones maternelles. En outre, la grossesse est caractérisée par une hyperlipidémie physiologique prononcée (Meyer et al., 2013 ; Herrera et Ortega-Senovilla, 2010 ; Merzouk et al., 2000) et d'une résistance à l'insuline graduelle débutant à la mi-grossesse et qui progresse jusqu'au troisième trimestre pour se situer approximativement au niveau d'un individu souffrant d'un DNID. Cette résistance à l'insuline semble être le résultat de la combinaison de l'accroissement de l'adiposité maternelle et des effets des hormones produites par le placenta qui désensibilisent l'organisme maternel à l'insuline (Dubé et al., 2012 ; Buchanan et Xiang, 2005). L'obésité durant la grossesse (IMC pré-gestationnel $> 30 \text{ kg/m}^2$) peut donc exacerber cette résistance à l'insuline et avoir un impact sur le déroulement de la grossesse. Ainsi, des niveaux d'IMC particulièrement élevés chez les femmes enceintes, sont associés à une augmentation de la morbidité, aussi bien maternelle que fœtale et néonatale, notamment dans le développement des maladies cardiovasculaires

et des désordres métaboliques (Hayward et al., 2014; Kiebs, 2014 ; Li et al., 2013-a; Heude et al., 2012 ; Li et al, 2011 ; Huda et al., 2009) (Tableau 2).

L'augmentation du risque malformatif s'observe chez les femmes en surpoids (IMC entre 25,0 et 29,9) et augmente chez les femmes obèses (IMC entre 30 et 39,9) et sévèrement obèses (IMC supérieur à 40) (Rasmussen et al., 2008). Plus récemment, une large étude américaine a montré l'association à l'obésité maternelle d'autres malformations décrites dans l'embryopathie diabétique (hypospade, atrésies anorectales, malformations réductionnelles des membres, hernies diaphragmatiques) (Waller et al., 2007) (Tableau 3). Ces deux dernières études excluent les patientes présentant un diabète pré-gestationnel. D'autres au contraire, essaient de dégager l'effet respectif du diabète et de l'obésité dans des populations mixtes et s'accordent à trouver une synergie entre les deux pathologies pour augmenter le risque malformatif.

Si l'on considère que les patientes obèses présentent, comme les diabétiques de type 2, une résistance à l'insuline, il est naturel de retrouver les mêmes effets morbides fœtaux dans les deux populations. On retrouve, comme pour le diabète, un excès de fausses couches précoces et de mortalité périnatale dans la descendance des patientes obèses, ainsi qu'un excès de malformations et d'enfants macrosomes (Denison et al., 2008 ; Frias et al., 2007 ; Chu et al., 2007). Concernant le système nerveux central, les études les plus larges retrouvent une augmentation des dysgraphies neurales ou des dilatations ventriculaires isolées, mais pas des holoprosencéphalies. Il existe également un risque plus élevé d'omphalocèles, de cardiopathies ou de malformations multiples (Mills et al., 2010 ; Rasmussen et al., 2008). Une étude récente a clairement démontré l'importance de l'influence de l'obésité maternelle pré-gravidique sur les fonctions cardiaques fœtales (Ece et al., 2014). L'excès pondéral accroît le risque de survenue de troubles de la tolérance glucidique. Le risque de diabète gestationnel chez les femmes est multiplié par 2 à 6 chez la femme en surpoids selon les études, et jusqu'à 20 en cas d'obésité. Ce diabète, classiquement repéré par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée orale réalisée à la 24^{ème} semaine, peut survenir de façon bien plus précoce chez l'obèse et, dès lors, être méconnu (Heude et al., 2012). L'apparition d'un diabète gestationnel traduit une insuffisance relative de la production d'insuline ; ainsi, la compensation physiologique, par l'hyperinsulinisme, de

Tableau 2 : Etat de stress oxydatif en fonction du poids pré-gestationnel chez les femmes enceintes, par rapport aux femmes non enceintes, et le risque de maladies dégénératives (Figueroa et Agil, 2011).

IMC pré-gestationnel (kg/m²)	Normal (18.6 – 24.9 kg/m²)	Surpoids (25 – 29.9 kg/m²)	Obésité (≥30 kg/m²)
Adaptation en raison de l'état de stress oxydatif	SO physiologique normal chez la mère en raison d'une augmentation du volume plasmatique, insulino-résistance, immunosuppression, thrombophilie.	Mêmes modifications que chez les mères de poids pré-gestationnel normal, présentant une résistance accrue à l'insuline, intolérance orale au glucose, l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires et des dommages oxydatifs (SO pathologique).	Même évolution que chez les mères de poids pré-gestationnel normal; intolérance orale au glucose, augmentation des cytokines pro-inflammatoires, dommages oxydatifs (SO pathologique), biomarqueurs du syndrome métabolique. Augmentation du risque de RCIU, DSG DT2, PE, HTA, IVU, MAC, entre autres.

SO: Stress oxydatif; restriction de croissance intra-utérin (RCIU), le diabète sucré gestationnel (DSG), diabète de type 2 (DT2), prééclampsie (PE); la maladie de l'artère coronaire (MAC), l'hypertension artérielle (HTA), infection des voies urinaires (IVU).

**Tableau 3 : Principales complications de la grossesse chez la femme obèse
(Kriebs, 2014 ; Bautista-Castano et al., 2013).**

Conséquences maternelles	Conséquences chez l'enfant
Diabète gestationnel	Macrosomie
Hypertension	Dystocie de l'épaule et risque de lésion du plexus
Prééclampsie	brachial
Apnées du sommeil	Anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida)
Taux de césariennes	Malformations cardiaques
Complications infectieuses	Mort foetale in utero
Thrombo-embolies	Morbidité néonatale
Évolution de l'obésité	Obésité ultérieure de l'enfant
Diabète de type 2 ultérieur	

l'insulinorésistance liée à la grossesse, majorée par le surpoids, ne peut suffire à maintenir une normo-glycémie.

Dans les modèles animaux, l'exposition à l'obésité maternelle et les régimes alimentaires riches en matières grasses influe sur le risque d'obésité chez les enfants. Parmi les autres changements à long terme, la progéniture de rats obèses développent une hyperinsulinémie, une stéatose hépatique, et l'expression des gènes lipogéniques hépatiques au sevrage. Cependant, les mécanismes sous-jacents précis conduisant à la perturbation de la régulation métabolique chez les enfants reste incertaine. L'utilisation d'un modèle expérimental d'obésité induite par la suralimentation chez le rat a démontré que l'exposition à l'obésité maternelle de la préconception à la naissance, est suffisante pour programmer un risque accru d'obésité chez les enfants. La progéniture des femelles de rats obèses gagne plus de poids et de masse grasse par l'alimentation riche en graisses. Les perturbations du rythme circadien diurne sont connues pour avoir un impact défavorable sur les tissus métaboliquement actifs tels que le foie. Ceci appuie l'hypothèse que l'obésité maternelle entraîne des perturbations de composants de base de l'horloge et donc du métabolisme énergétique hépatique de la progéniture (Borengasser et al., 2014 ; Shi et al., 2013) .

La combinaison de l'excès des acides gras et du stress oxydatif conduit à la production de lipides oxydés potentiellement cytotoxiques, capables de provoquer la dysfonction endothéliale (Sanchez-Vera et al., 2007). Les lipides oxydés peuvent inhiber l'invasion trophoblastique et influencer le développement du placenta ainsi que le métabolisme et le transport des lipides affectant les voies du développement fœtal. La lipotoxicité a un impact, à la fois sur la fonction endothéliale maternelle et la fonction placentaire, elle peut relier l'obésité maternelle aux conséquences défavorables placentaires de la grossesse tels que les fausses couches et la pré-éclampsie. La combinaison d'un excès de lipides et de leur altérations fournit un environnement métabolique inflammatoire sous-optimal et des altérations de l'expression des gènes placentaires pouvant induire l'obésité chez les enfants (Dubé et al., 2012 ; Jarvie et al., 2010).

Les études de cohorte mère -enfant ont établi que IMC pré-gestationnel est associé à des facteurs de risque cardio-métabolique chez les jeunes enfants. La leptine joue un rôle important dans le contrôle central de l'appétit, elle est également impliquée dans l'activation des voies efférentes sympathiques et est donc impliqué dans l'hypertension liée à l'obésité. Dans des études sur les rongeurs, l'obésité maternelle confère une hyper- réactivité sympatho-excitatrice persistante et une hypertension acquise dans les premiers stades de la grossesse.

L'hyperleptinémie néonatale expérimentale chez les rats fournit une preuve supplémentaire qu'elle peut conduire à l'hypertension à l'âge adulte. Cette étude a mis en évidence l'importance potentielle de la leptine dans la programmation développementale de l'hypertension pendant la grossesse chez les femmes obèses (Taylor et al., 2014). Cependant, la leptine est en train de devenir un élément clé dans les pathologies liées à l'obésité maternelle telles que la prééclampsie, la macrosomie et le retard de croissance fœtale; elle a un impact important dans la modulation immunitaire, mitogénique, angiogénique, le transport placentaire des éléments nutritifs ainsi que dans tous les processus relatifs à la placentation et au développement embryonnaire. Toute modification ou perturbation de ces processus serait potentiellement responsable d'affecter l'issue de la grossesse. La résistance à la leptine semble différer entre les femmes enceintes en bonne santé et obèses. En fait, la résistance à la leptine pendant une grossesse en bonne santé semble être normale et bénéfique pour la mobilisation des réserves d'énergie pour soutenir une croissance fœtale adéquate. Cependant, pendant la grossesse chez les femmes obèses, la résistance à la leptine apparaît au niveau du placenta, ce qui pourrait modifier l'expression et la signalisation des voies essentielles impliqués dans la croissance et le développement foeto-placentaire. De plus amples recherches sont nécessaires pour élucider clairement le rôle potentiel de la leptine dans l'obésité maternelle et de ses complications (Tessier et al., 2013 ; Luo et al., 2012 ; Misra et Trudeau, 2011 ; Farley et al., 2010).

L'obésité dépend de facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que d'événements précoces intervenant au niveau fœtal, placentaire ou maternel pendant la vie prénatale. Un concept émergent révèle un état inflammatoire chronique chez l'obèse, dont l'origine se situe dans le tissu adipeux lui-même via la surproduction de facteurs tels que le TNF- α , l'IL-6 et la leptine. Des travaux récents indiquent que l'expression de facteurs pro-inflammatoires dans le placenta est également augmentée chez les mères diabétiques ou obèses (Saben et al., 2013). Ces signaux favorisent l'excès de croissance pondérale et d'adiposité chez les fœtus, par des mécanismes qui restent à découvrir, augmentant le risque de développer ultérieurement une obésité. Par la production de facteurs inflammatoires, le placenta pourrait aussi être à l'origine d'une partie des troubles métaboliques maternels, en particulier l'insulino-résistance chez la femme obèse (Robert et al., 2011 ; Challier et al., 2008).

Au cours de la grossesse, le placenta exerce de nombreuses fonctions essentielles au bon déroulement de celle-ci et à la croissance fœtale. C'est un organe autonome et transitoire qui cumule à la fois des fonctions de nutrition, d'oxygénation et de dépurative. Le placenta est le

seul organe permettant les échanges entre la mère et le fœtus : pour ce dernier, il joue le rôle habituellement dévolu au rein, au poumon et à l'intestin. Le placenta est un organe temporaire comprenant des cellules trophoblastiques hautement spécialisées. Ces dernières forment une barrière permissive mais sélective entre l'utérus maternel et le fœtus. Les cellules trophoblastiques régulent de façon directionnelle le transport des nutriments de la circulation maternelle vers la circulation fœtale ; ainsi que le transport en sens inverse à l'intérieur des villosités placentaires. Le placenta a longtemps été considéré comme une membrane semi-perméable avec ses caractéristiques: libre passage de l'eau, des électrolytes, des molécules de faible poids moléculaire et blocage des composés de poids moléculaire élevé. La réalité est beaucoup plus complexe que cela ; les échanges placentaires se font selon plusieurs modalités. Certains transferts se réalisent de manière passive par simple diffusion du milieu à forte concentration vers le milieu à faible concentration, jusqu'à l'état d'équilibre. Ce mode de passage est utilisé pour l'eau, l'urée, l'oxygène et le gaz carbonique. Il faut souligner que le transfert de l'oxygène, bien que passif au niveau de la membrane placentaire, est cependant facilité par une plus grande affinité de l'hémoglobine fœtale pour l'oxygène que de l'hémoglobine maternelle. Le transfert facilité est accéléré par une molécule porteuse qui, après couplage aux flux d'ions, se charge spécifiquement de la substance à transporter de part et d'autre de la membrane. Ce type de transfert stéréospécifique est utilisé pour le D-glucose, principale source d'énergie pour le fœtus. Le transport actif nécessite un apport d'énergie issu de l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) par une ATPase placentaire avec couplage aux flux ioniques. Il a été décrit, notamment pour les acides aminés, le sodium, le calcium et le potassium. À l'approche du terme, les concentrations plasmatiques fœtales d'acides aminés sont plus élevées que les taux maternels. Enfin, le processus d'endocytose est un phénomène d'absorption par le tissu trophoblastique. L'endocytose s'accompagne de la dégradation des substances absorbées qui sont ensuite réutilisées par le placenta et le fœtus. C'est le cas pour certaines protéines. Pour d'autres, elle est sélective et fait intervenir des sites récepteurs spécifiques situés sur la surface des microvillosités. Ils permettent, en particulier, le transfert accéléré de la mère vers le placenta de substances telles que le fer et le cholestérol qui circulent sous des formes liées à des molécules protéiques. Les anticorps maternels franchissent le placenta grâce à des récepteurs spécifiques et protègent l'enfant par une immunité passive qui dure quelques mois après la naissance. Le placenta est imperméable aux macroglobulines (Ig M ou Ig A) et leur présence dans le sérum de nouveau-né traduit leur

synthèse directe. Le transfert des vitamines est encore assez mal connu et dépend essentiellement de leur nature hydrosoluble ou liposoluble (Malassine et al., 2000 ; Hay 1991).

Le placenta est un tissu métaboliquement très actif qui croît et se modifie au cours de la gestation. Pour subvenir à son propre métabolisme, le placenta capte 60 % du glucose, extrait de la circulation maternelle qu'il transforme essentiellement en lactate en fin de grossesse. Le glucose peut également, surtout en début de grossesse, être stocké sous forme de glycogène dans le trophoblaste. Le placenta possède l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse des acides gras, à leur estérification en triglycérides ou à leur oxydation en corps cétoniques. Fait intéressant, il ne synthétise pas le cholestérol et c'est donc celui de la mère qui est utilisé pour la constitution des membranes placentaires et la synthèse des hormones stéroïdes. Le placenta accumule aussi les acides aminés qu'il utilise pour la synthèse protéique. Par ailleurs, le placenta humain est un organe endocrine extrêmement actif qui synthétise, entre autres, de nombreuses hormones stéroïdes et polypeptidiques. Le type de placenta hémochorial est à l'origine d'une sécrétion hormonale qui peut être orientée de façon spécifique dans la circulation maternelle et/ou la circulation fœtale. Ces hormones jouent un rôle essentiel dans l'adaptation de l'organisme maternel et dans le maintien de la gestation, de la croissance et du développement du fœtus ou dans le mécanisme de développement de l'accouchement à terme (Roberts et al., 2011).

Le placenta joue un rôle essentiel dans le transport des nutriments pour le fœtus et soutient la croissance et le développement du fœtus (Figure 5). L'obésité maternelle induit un milieu pro-inflammatoire, exacerbée par le placenta, fournissant un environnement inflammatoire pour les fœtus (Zhu et al., 2013 et 2010, Roberts et al., 2011). L'augmentation des niveaux de cytokines pro-inflammatoires, la leptine et acides gras libres (AGL) chez les femmes en surpoids ou obèses provoquent une augmentation de TNF- α et IL-6 au niveau du placenta (Saben et al., 2013) (Figure 6). Ces cytokines stimulent l'expression des acides aminés et son rôle transporteur, qui *in vivo* se traduit par une disponibilité accrue de nutriments pour la croissance du fœtus. Les acides gras libres placentaires stimulent le transport d'acides aminés par de multiples voies de signalisation conduisant à une activation de la MAP kinase et TNF qui favorise la production de cytokines telles que l'IL-6. Les cytokines, produites par le trophoblaste et circulant dans le plasma maternel, régulent le transport des acides aminés par le trophoblaste, en affectant la transcription, la traduction et/ou le trafic membranaire des transporteurs d'acide aminés.

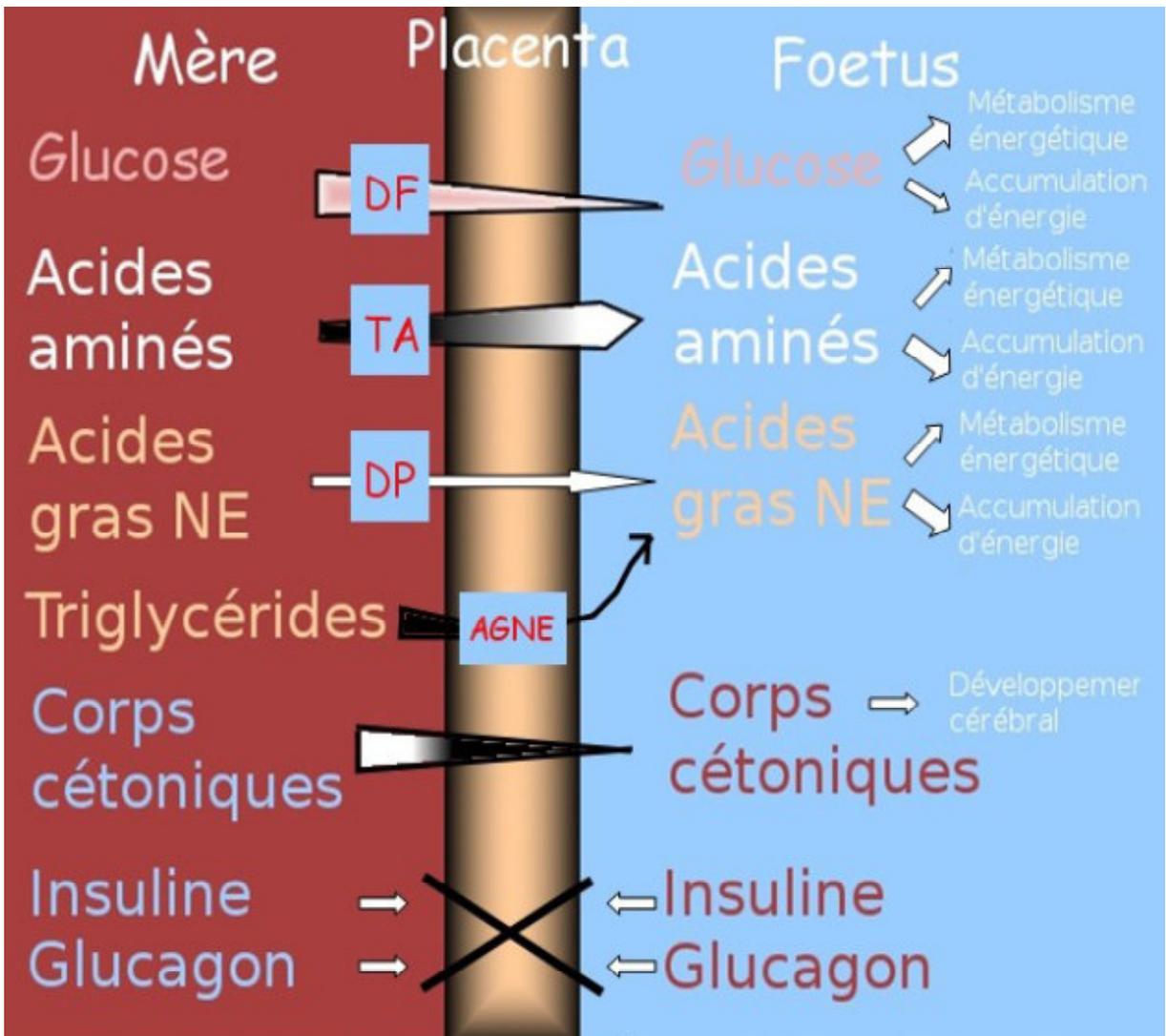


Figure 5: Transfert placentaire des principaux nutriments

(Zhu et al., 2013 et 2010, Roberts et al., 2011).

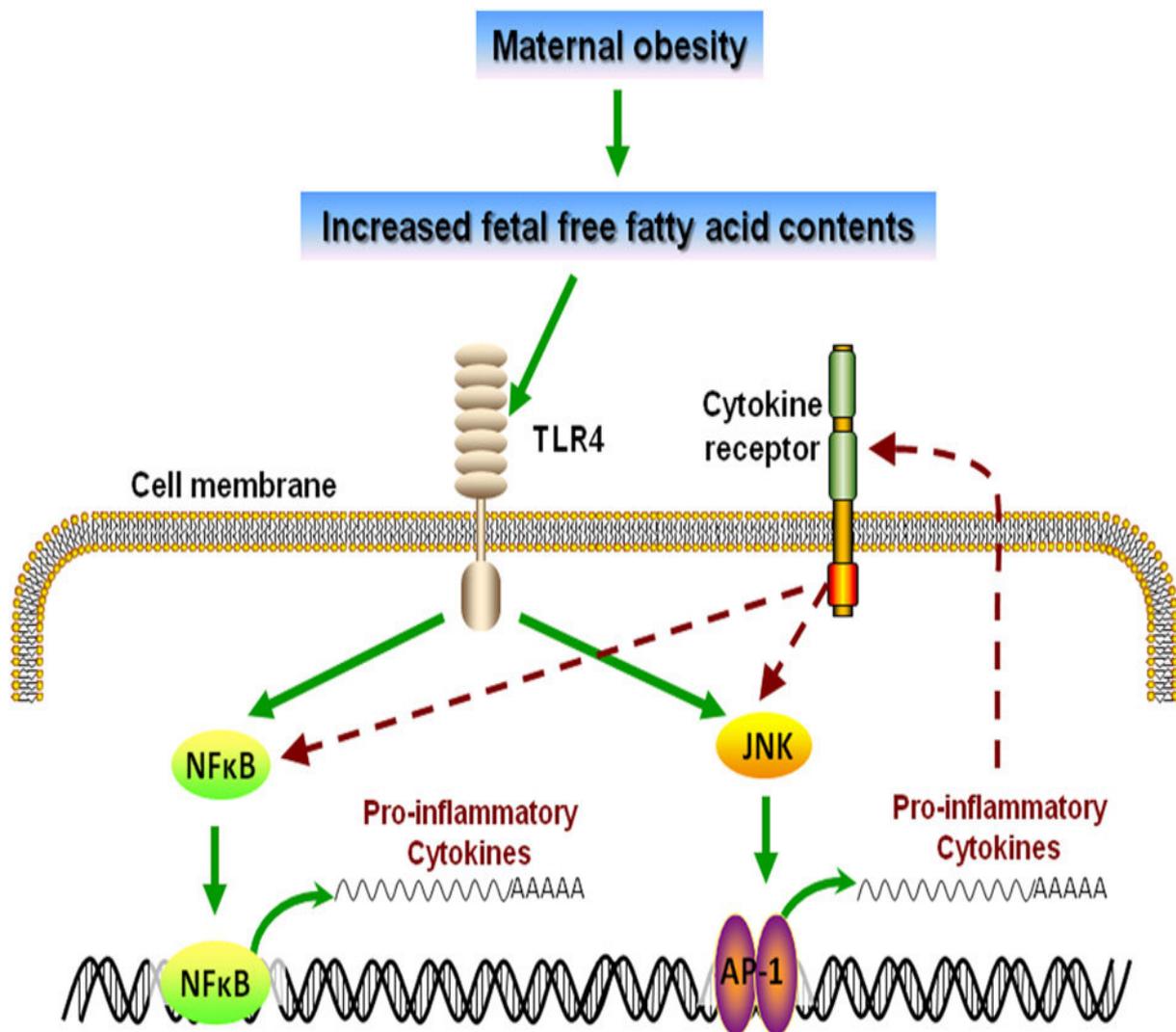


Figure 6: Voies associant l'obésité maternelle à l'inflammation au niveau du placenta (Zhu et al., 2010).

Il existe un lien mécanique entre le métabolisme maternel, perturbé en cas d'obésité, et des altérations de la fonction placentaire, ce qui augmente la livraison de nutriments pour le fœtus. Une étude a pu éclairer les mécanismes sous-jacents de la prolifération du fœtus, permettant le développement de nouvelles stratégies d'intervention afin de réduire l'excès de croissance du fœtus. Le transport des éléments nutritifs placentaire constitue un mécanisme important par lequel l'obésité maternelle entraîne une augmentation du poids de naissance. Ceci peut conduire à de nouvelles stratégies d'intervention pour atténuer la macrosomie fœtale, diminuant l'épidémie d'obésité et du diabète dans la prochaine génération (Lager et Powell, 2012).

Le stress oxydatif peut même exister pendant la vie intra-utérine chez le fœtus et à la naissance chez le nouveau-né (Malti et al., 2014 ; Buonocore et Perrone, 2006). La grossesse, est donc aussi associée à une importante augmentation du stress oxydatif (Sen et al., 2014 ; Burton et Jauniaux, 2011 ; Ademuyiwa et al., 2007). Le placenta, tissu riche en hormones, est une importante source d'agents prooxydants, mais aussi d'enzymes antioxydantes, il est cependant capable de maintenir la peroxydation lipidique sous contrôle qui augmente pendant une grossesse normale (Myatt, 2010 ; Mueller et al., 2005). De plus, le stress oxydatif pourrait altérer plusieurs réactions qui affectent le développement embryonnaire (Freeman, 2010 ; Dennery, 2007; Cindrova-Davies et al., 2007).

Une accumulation abdominale de graisses pendant la grossesse entraîne des débordements des taux d'acide gras, des dépôts adipeux et une lipotoxicité. Les effets lipotoxiques entraînent la dysfonction endothéliale maternelle, ces effets peuvent diminuer l'invasion du trophoblaste et modifier le métabolisme placentaire (Saben et al., 2013). Ceci peut entraîner des complications durant la grossesse (la prééclampsie ou fausse couche) et la programmation de l'obésité chez les enfants.

Le placenta assure et contrôle la croissance et le développement du fœtus via le transport des nutriments et des gaz, la synthèse et la sécrétion des stéroïdes et des hormones peptidiques. Ces fonctions sont déterminées par le développement vasculaire, la circulation sanguine, la croissance et la différenciation du trophoblaste, qui contient des récepteurs, des enzymes et des transporteurs. Le placenta génère des espèces réactives de l'oxygène qui peuvent contribuer au stress oxydatif, ceci même pendant une grossesse normale, mais cela est augmenté dans les grossesses compliquées par la prééclampsie, retard de croissance intra-

utérine et le diabète avant la grossesse où le stress oxydatif a été clairement documenté. La prééclampsie est une cause majeure de retard de croissance fœtale et périnatale, impliquant le stress oxydatif et les troubles vasodilatateurs de la signalisation. Le monoxyde d'azote (NO), synthétisé à partir de L-arginine et d'oxyde nitrique synthases (NOS), est une des molécules de signalisation aux niveaux systémiques et cellulaires, participant à la régulation de la tonicité vasculaire, la respiration et la prolifération cellulaire, l'apoptose et l'expression des gènes. En effet, le NO intervient activement à l'invasion trophoblastique et au développement du placenta, il en représente le principal vasodilatateur. Le NO joue un rôle important dans le réseau utéro-placentaire angiogénique et vasodilatateur; c'est un messenger important dans l'induction de l'angiogenèse, la vasodilatation, et d'anti - agrégation plaquettaire (Yu et al., 2012; Krause et al., 2012). Le nitro-stress est la modification covalente des protéines et de l'ADN par le peroxy-nitrite formé par l'interaction de superoxyde et l'oxyde nitrique. Une étude a démontré le nitro-stress en localisant les résidus de nitrotyrosine au niveau du placenta et a trouvé une expression accrue de la NADPH oxydase comme une source potentielle de production de superoxyde. La présence d'un stress nitratif a été associée à une diminution de la réactivité vasculaire de la circulation fœtale placentaire, une situation reproduite, in vitro, par traitement au peroxy-nitrite (Myatt, 2010). Il existe de nombreuses protéines nitrées dans le placenta. La nitration des protéines dans le placenta, notamment des récepteurs, des transporteurs, des enzymes et des protéines structurales peut altérer la fonction placentaire et cela influe sur la croissance et le développement fœtaux (Webster et al., 2008) (Figure 7). L'augmentation du stress nitratif et oxydatif, mesurée par la carbonylation des protéines du placenta augmente avec l'IMC. La formation de peroxy-nitrite peut alors consommer le superoxyde, en diminuant le nitro-stress (Myatt, 2010).

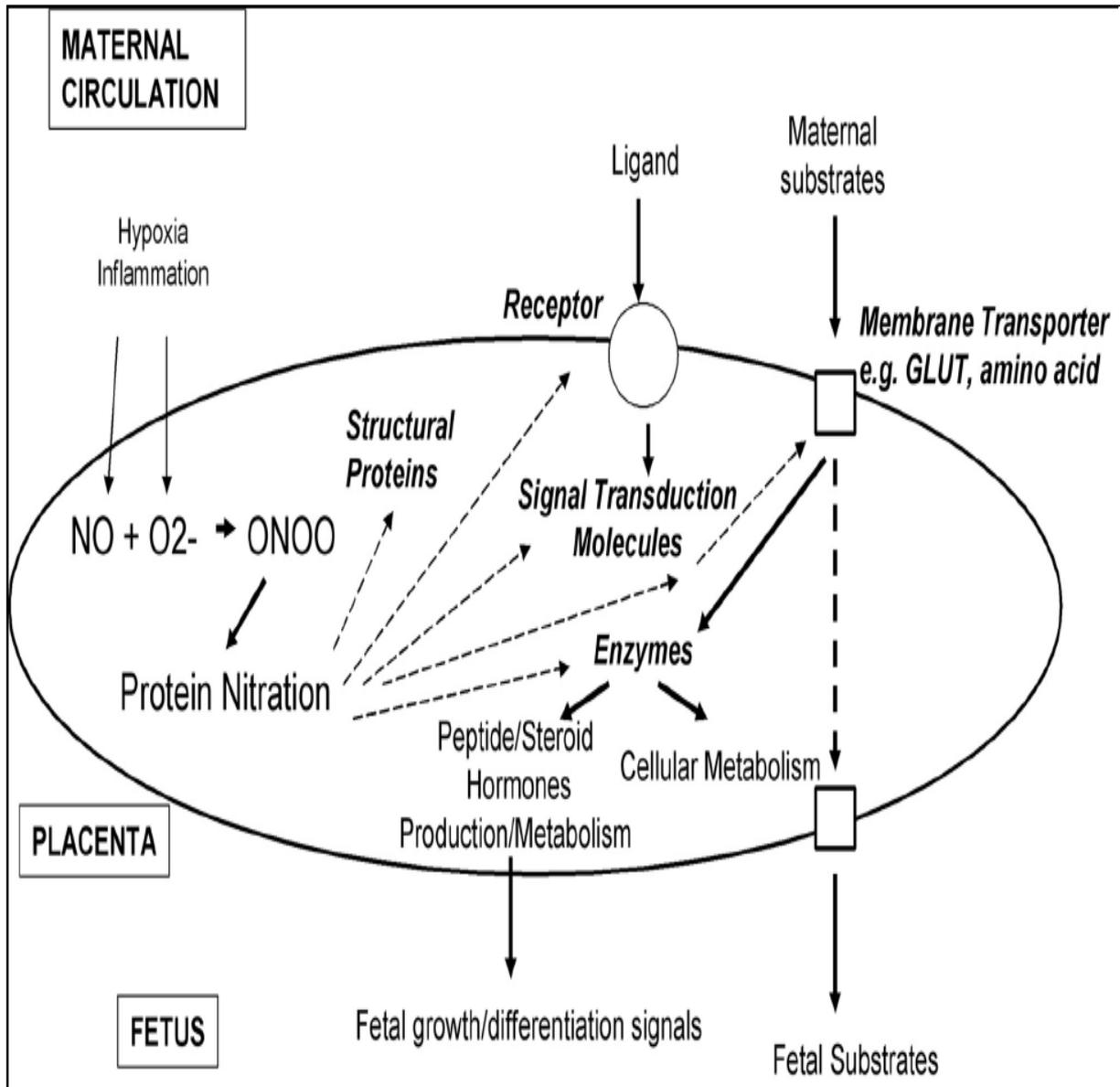


Figure 7: La nitration des protéines au niveau du placenta (Webster et al., 2008).

3. Programmation foeto-placentaire

La mise en évidence de l'importance de la programmation foetale des maladies se développant à l'âge adulte est grandissante. L'obésité parentale, principalement maternelle, est reconnue comme un facteur de risque majeur d'obésité future. Ce risque est d'autant plus important chez les mères de faible niveau intellectuel (Fornieles et al., 2013 ; Park et al., 2012). La génétique influencerait jusqu'à 25 à 40 % de la variabilité de l'indice de masse corporelle. Près de 300 gènes et marqueurs biologiques ont déjà été liés à l'obésité. Ces facteurs interagissent entre eux ainsi qu'avec des facteurs environnementaux pour accroître la prédisposition à l'obésité. Les enfants nés avec un petit poids suite à un retard de croissance intra-utérin, favorisé par une malnutrition pendant la grossesse, sont à risque de développer une obésité ultérieurement (Freeman, 2010 ; Arenz et al., 2004). De la même façon, les enfants nés macrosomes présentent un risque d'obésité à l'âge adulte (Park et al., 2012).

L'obésité infantile est plus fréquente chez les enfants de mère obèse (Stamnes et al., 2012). L'obésité, mais aussi le surpoids maternels pré-gestationnels sont associés à un important gain pondéral, à court et à long terme chez sa progéniture. Un IMC maternel élevé est un facteur de risque indépendant de l'adiposité de son enfant, devenu jeune adulte. Les mécanismes en sont probablement multiples : environnement intra-utérin, facteurs génétiques et nutritionnels. En effet, l'obésité chez le jeune adulte est prédite de façon indépendante par l'obésité maternelle mais aussi paternelle (Ehrenthal et al., 2013 ; Li et al., 2013-b ; Stamnes et al., 2012). Cependant, les mécanismes par lesquels les facteurs environnementaux modulent les systèmes physiologiques contrôlant la régulation du poids et l'étiologie des désordres métaboliques, qui se manifestent à l'âge adulte, prennent racines avant la naissance (Reynolds et al., 2013). L'influence de la programmation par les conditions nutritionnelles *in utero* sur la croissance foetale et sur la susceptibilité de développer des maladies à l'âge adulte est maintenant reconnue (Park et al., 2012). Le phénotype de chaque individu, sa vulnérabilité face à la sur ou sous-nutrition, et sa capacité à réagir à un moment donné, ne sont qu'en partie seulement conditionnés par son héritage génétique. A cette part, purement génétique, vient s'ajouter une mal programmation épigénétique au cours du développement de l'enfant, due en partie à de potentiels effets délétères de l'environnement intra-utérin : obésité, diabète, ou stress et nutrition déséquilibrée de la mère représentent autant de facteurs d'influence (Figure 8).

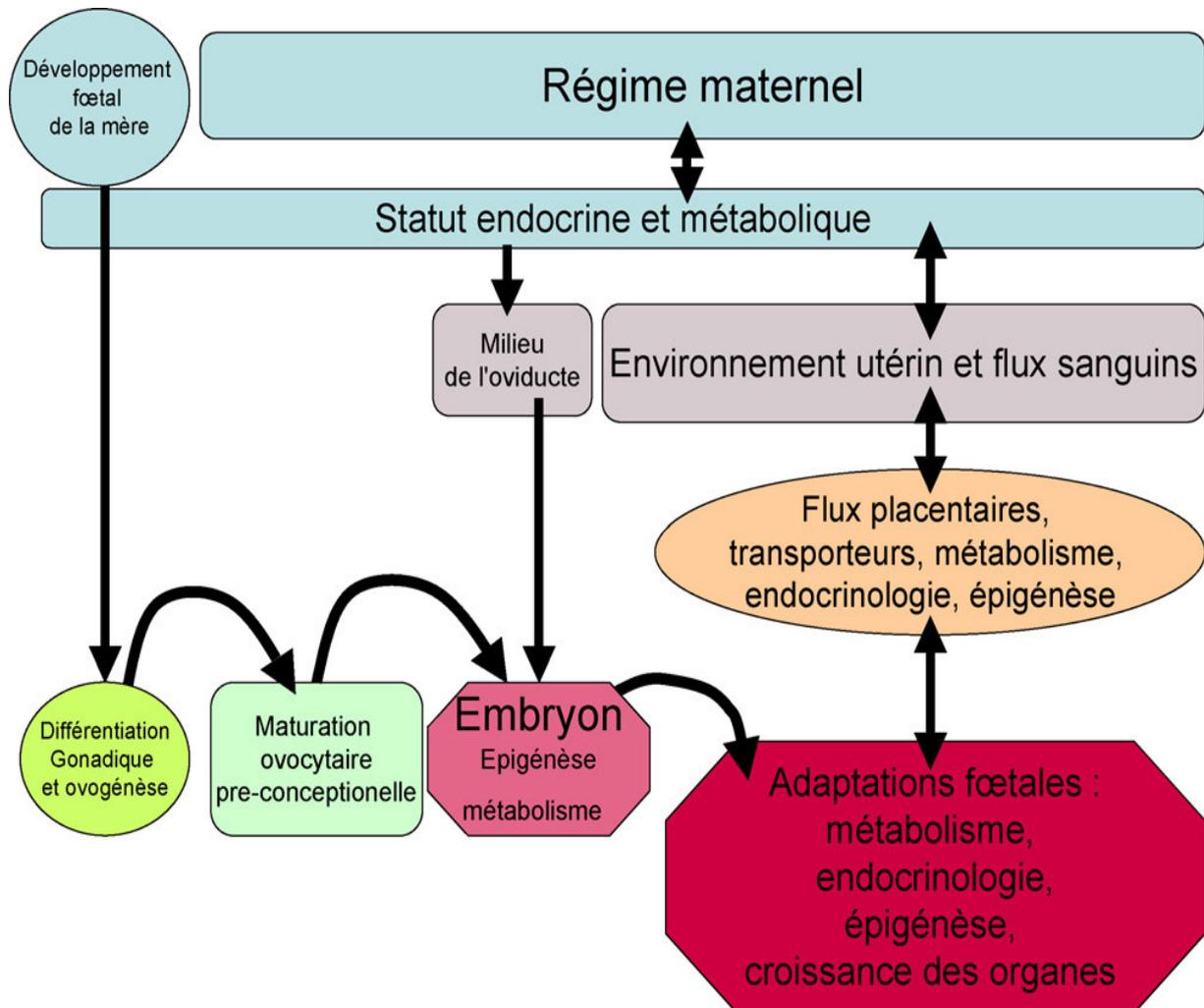


Figure 8: L'embryon, le fœtus et leur chaîne d'approvisionnement : comment les conditions maternelles peuvent influencer le développement à long terme de la descendance (Harding, 2001).

Ces altérations épigénétiques peuvent conduire à des changements permanents dans la structure et la fonction des organes et des tissus et être à l'origine des complications associées à l'obésité (Birbilis et al., 2013 ; Heerwagen et al., 2013 ; Junien et al., 2005). La croissance fœtale dépend essentiellement du métabolisme énergétique placentaire, ce qui entraîne un échange actif des nutriments (Colleoni et al., 2013). Une croissance fœtale anormale (aussi bien le retard de croissance qu'une croissance anormale), est associée à des complications périnatales et un risque accru de maladies métaboliques et cardiovasculaires plus tard dans la vie. La croissance fœtale est dépendante de la disponibilité des nutriments, liée à la capacité du placenta à les transporter. Il a été décrit que l'activité des transporteurs de nutriments est diminuée dans les placentas de fœtus de croissance limitée, alors que certaines études indiquent que le transport des éléments nutritifs placentaire est régulé à la hausse dans la croissance du fœtus. Ces résultats suggèrent que des changements dans le transport placentaire des éléments nutritifs peuvent contribuer directement au développement d'une croissance fœtale anormale. La connaissance des mécanismes par lesquels les transporteurs des nutriments placentaires sont contrôlés peut expliquer l'importance des complications de la grossesse et peut constituer une base pour la conception de nouvelles stratégies d'intervention (Lager et Powell, 2012).

Le placenta est un organe transitoire chez les mammifères dont le rôle est de fournir des nutriments pour le fœtus en développement. Il échange un large éventail de substances nutritives, des signaux du système endocrinien, des cytokines et des facteurs de croissance avec la mère et le fœtus, régulant ainsi le développement intra-utérin. Des études récentes montrent que le placenta n'est pas seulement un organe de médiation passive des échanges materno-fœtaux. Il peut adapter sa capacité à fournir des éléments nutritifs en réponse aux variations intrinsèques et extrinsèques à l'environnement materno-fœtal. Ces adaptations dynamiques sont censées se produire pour maximiser la croissance du fœtus et la viabilité à la naissance. Toutefois, certaines de ces adaptations peuvent également affecter le développement des tissus fœtaux individuels, avec des conséquences physiopathologiques longtemps après la naissance. Une étude récente a résumé les connaissances actuelles sur les causes, les mécanismes et les conséquences possibles de réponses adaptatives placentaires, avec un accent sur la régulation des processus de transports médiateurs des éléments nutritifs. En effet, les rôles émergents des mécanismes épigénétiques de régulation des gènes peuvent jouer un rôle dans l'adaptation du placenta dans l'environnement materno-fœtal (Sandovici et al., 2012). Les phénomènes radicalaires jouent un rôle important dans la reproduction, la

nidation de l'œuf fécondé et le développement de l'embryon. Mais un déséquilibre entre leur production, intense pendant la gestation, et leur élimination peut engendrer un stress oxydant associé à de nombreuses complications (Ahn et al., 2007; Cindrova-Davies et al., 2007; Perkins, 2006; Weinberger et al., 2006; Aourousseau et al., 2004).

L'existence d'un stress oxydatif chez le fœtus soumis à une programmation pourrait être à l'origine des complications métaboliques à l'âge adulte. Une nouvelle hypothèse implique l'intervention du stress oxydatif dans l'altération de la sensibilité à l'insuline, l'oxydation des lipoprotéines, les altérations lipidiques et l'apparition de pathologies à l'âge adulte comme le diabète et l'athérosclérose chez la progéniture des mères obèses (Dubois et al., 2012). Cette programmation se définit comme le processus par lequel un stress oxydatif lors d'une période critique et sensible du développement aura une empreinte permanente sur la structure, la physiologie et le métabolisme de l'organisme jeune, puis adulte (Entringer et Wadhwa, 2013 ; Nathanielzs et al., 2013).

L'obésité maternelle a été associée à une augmentation de l'adiposité fœtale, une augmentation des acides gras et de glucose transporteurs, et une augmentation de l'expression des enzymes de médiation biosynthèse des acides gras dans les dépôts adipeux. Ces modifications, si elles sont maintenues dans la période postnatale, pourraient prédisposer la progéniture à l'obésité plus tard (Long et al., 2012). Le placenta peut transmettre des anomalies métaboliques résultant de la lipotoxicité à la descendance via la programmation *in utero*, lourde de conséquences pour la santé de la progéniture. La recherche dans les domaines de la médecine cardiovasculaire et diabétique suggère des thérapies pour réguler le métabolisme des lipides en utilisant des interventions nutritionnelles et pharmacologiques dans la prise en charge des grossesses obèses. Le but serait de donner des incitations supplémentaires pour les mères à améliorer leur état métabolique (réduire le poids) avant d'envisager une grossesse, ce qui est avantageux à la fois pour les mères et leur progéniture (Jarvie et al., 2010).

4. Rôle de la nutrition dans l'obésité maternelle et la programmation fœtale

L'augmentation considérable de la fréquence du surpoids et de l'obésité, observée au cours des dernières décennies dans l'ensemble des pays industrialisés, a été révélatrice des profondes transformations des comportements alimentaires et des modes de vie qui ont caractérisé la seconde moitié du 20^{ème} siècle. Le déséquilibre de la balance énergétique, résultant d'un excès d'apports d'origine alimentaire et d'une insuffisance d'activité physique, constitue en effet le principal mécanisme en cause dans l'augmentation pondérale (Finkelstein et al., 2013). Cette prise de conscience des enjeux nutritionnels a coïncidé avec la mise en évidence, par de nombreux travaux de recherche, des liens importants existants entre l'équilibre nutritionnel (apports en micro et macronutriments) d'une part et le risque de survenue d'un grand nombre de pathologies ; allant d'un risque accru de décès prématuré à plusieurs maladies non mortelles mais ayant des effets indésirables sur la qualité de vie (Reynolds et al., 2013 ; Shewmake et Huntington, 2009). Il a été démontré qu'une restriction calorique peut être un bon moyen de réduire le risque athérogène chez les obèses. En effet, un régime hypocalorique améliore nettement la qualité et la fonction lipoprotéique d'une part et diminue le statut oxydant vasculaire, par la réduction des taux de radicaux libres d'autre part (Aicher et al., 2012 ; Chou et al., 2010). Des équipes de recherche ont particulièrement étudié l'effet bénéfique d'un régime hypocalorique sur les facteurs de risque liés au syndrome métabolique chez les femmes obèses (Campbell et Meckling, 2012). Un régime hypocalorique enrichie en antioxydants, serait alors un bon indicateur de qualité diététique et donc de bonne santé (Lopez-Lagarrea et al., 2013 ; Bahadoran et al., 2012 ; Puchau et al., 2010) (Figure 9).

La suralimentation joue un rôle prépondérant mais la cascade des évènements physiopathologiques menant à la maladie est encore mal connue. Il est classique de considérer qu'une suralimentation entraîne une obésité qui elle-même est à l'origine d'une résistance à l'insuline puis d'une hyper-sécrétion d'insuline par les cellules bêta donc une hyperinsulinémie (Fève et al., 2006). Sur le plan épidémiologique, clinique, physiologique, cellulaire et moléculaire, les origines de l'obésité et la dysfonction métabolique peut être retracée à la vie intra-utérine et prend en charge un rôle important pour la nutrition maternelle avant et pendant la gestation dans la programmation fœtale (Koletzko et al., 2012 ; Fernandez-Twinn et Ozanne, 2010). L'hypothèse des origines développementales propose qu'une augmentation du risque de survenue de maladies à l'âge adulte soit induite par une réponse adaptative du fœtus vis-à-vis de conditions néfastes telle qu'une déficience dans le statut nutritionnel de la mère.

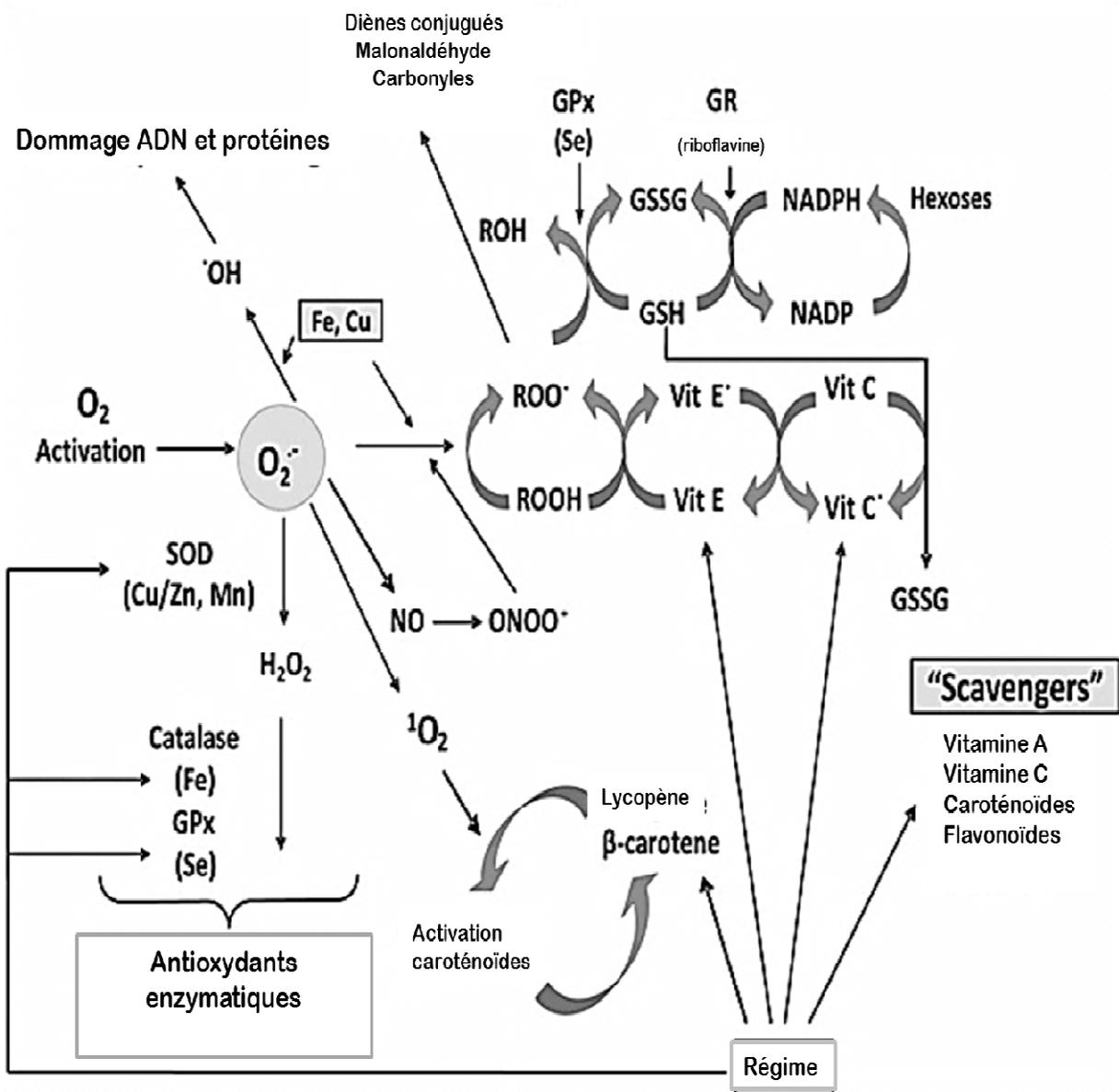


Figure 9: Effet du régime alimentaire sur le métabolisme oxydatif
(Codoner-Franca et al., 2011)

Le fœtus subit pleinement les excès ou les carences de sa mère car une nutrition pauvre et/ou inadéquate peut résulter en une augmentation du taux d'obésité ainsi qu'en une résistance à l'insuline chez l'enfant. Néanmoins, il est important de tenir compte des rôles potentiels du stress intra-utérin et du stress biologique. Une étude récente suggère que l'exposition au stress intra-utérin peut interagir avec le statut nutritionnel, et que le stress oxydatif peut représenter un mécanisme sous-jacent médiateur des effets de diverses perturbations intra-utérines, y compris mais non limité aux désordres nutritionnels maternels (dénutrition et suralimentation), sur le cerveau, des cibles périphériques de programmation de la composition corporelle, l'équilibre de l'homéostasie énergétique et la fonction métabolique. Une étude a démontré les processus endocriniens, immunitaires et inflammatoires qui subissent les effets à long terme du stress intra-utérin (Entringer et Wadhwa, 2013).

Il est clair que les femmes obèses présentent des désordres nutritionnels (Zanardo et al., 2014). L'implication métabolique de la nutrition dans le déroulement et l'issue de la grossesse est de toute évidence (Berti et al., 2014). Il a été démontré, sur des modèles expérimentaux, qu'une suralimentation maternelle, particulièrement riche en lipides, est associée à des anomalies hémodynamiques et inflammatoires placentaires d'une part, et à une perturbation de la croissance et de la vascularisation ombilicale chez le fœtus. Ces perturbations sont d'autant plus, exacerbées par l'obésité et l'insulinorésistance représentent des facteurs de risque de prématurité (Frias et al., 2011 ; Ma et al., 2010). L'obésité maternelle associée à une suralimentation serait aussi responsable de troubles sur le métabolisme des triglycérides et sur l'insulino-sécrétion chez la mère ; mais aussi de lipotoxicité hépatique chez le fœtus (Heden et al., 2012 ; McCurdy et al., 2009).

Ainsi, l'environnement sous-optimal du fœtus dû à une nutrition maternelle inadéquate, notamment dans l'obésité, expose le fœtus à des signaux humoraux qui altèrent le métabolisme et la croissance, conduisant à des perturbations métaboliques dans sa vie future. La période fœtale est cruciale pour le développement, notamment du muscle squelettique, un tissu jouant un rôle important dans le métabolisme. L'obésité maternelle induit l'inflammation chez le fœtus causant des modifications dans le développement du muscle squelettique fœtale (Grabiec et al., 2012 ; Alfaradhi et Ozanne, 2011).

La programmation fœtale peut être causée par un certain nombre de perturbations dans le compartiment de la mère, comme la nutrition maternelle modifiée, mais les mécanismes sous-jacents restent méconnus. Les perturbations dans l'environnement maternel transmises à

travers le placenta affecteraient le fœtus. En cas de retard de croissance intra-utérin, la résistance vasculaire placentaire accrue soumet le cœur du fœtus à l'augmentation de la charge de travail, ce qui représente un possible lien direct entre la structure placentaire altérée et la programmation fœtale des maladies cardiovasculaires. Le placenta semble fonctionner comme un capteur de nutriments capable de réguler le transport des nutriments selon la capacité de l'alimentation maternelle à fournir des éléments nutritifs. En régulant directement l'approvisionnement en éléments nutritifs du fœtus, le placenta joue un rôle central dans la programmation fœtale. En outre, des perturbations dans le compartiment maternel peuvent affecter l'état de méthylation de gènes placentaires et augmenter le stress oxydatif placentaire, entraînant des changements dans la fonction placentaire (Jansson et Powell, 2007).

Le développement fœtal et la période d'enfance sont des étapes de la vie qui sont caractérisées par une croissance rapide, un développement et une maturation des organes et des systèmes. La variation de la qualité ou de la quantité de nutriments consommés par les mères pendant la grossesse, peut avoir des effets permanents et puissants sur le développement de tissus. Ces effets sont appelés «programmation» et représentent un facteur de risque important pour les maladies non transmissibles de l'âge adulte, telles que le syndrome métabolique et les maladies coronariennes. L'observation des phénomènes programmés par des expositions alimentaires dans la vie du fœtus peuvent être transmises à d'autres générations qui ajoute du poids à l'argument selon lequel les modifications épigénétiques héréditaires jouent un rôle essentiel dans la programmation nutritionnelle (Langley-Evans, 2014; Frias et Grove, 2012 ; Drake et Reynolds, 2010 ; Fernandez-Twinn et Ozanne, 2010).

Alors que l'obésité maternelle augmente l'inflammation à la fois maternelle et placentaire, on ignore encore s'il s'agit d'un mécanisme dominant dans la programmation métabolique fœtale. Une étude a démontré un nouveau mécanisme pour réduire l'inflammation de la mère et la résistance à l'insuline chez un modèle expérimental d'obésité maternelle chez la souris. Les résultats suggèrent que l'intervention précoce au niveau de l'inflammation maternelle et l'équilibre des graisses alimentaires (acides gras N-3/N-6) peut être une cible prometteuse pour le traitement préventif dans les grossesses compliquées par l'obésité. Les résultats suggèrent que la réduction de l'inflammation maternelle peut être une cible prometteuse pour prévenir les effets métaboliques indésirables sur le fœtus au cours des grossesses compliquées par l'obésité maternelle (Heerwagen et al., 2013).

La prise en charge des femmes obèses avant la conception et au cours de la grossesse est encore trop négligée, malgré des données précises concernant la morbidité maternelle et les conséquences sur le développement de l'enfant. Il s'agit d'un difficile problème dont la gestion n'est pas aisée en pratique. Cependant, la motivation particulière d'une femme désireuse d'une grossesse donne l'opportunité d'une action efficace, à condition de l'informer sur l'impact favorable de la réduction pondérale pré-conceptionnelle et de mettre en place un accompagnement médical, diététique et psychologique adapté (NCHS, 2013 ; Yang et Huffman, 2013).

Matériel et Méthodes

1. Population étudiée

1.1. Choix de la population

L'étude porte sur des femmes volontaires enceintes venant consulter au service de gynécologie obstétrique de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère-Enfant du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen. Ces femmes sont suivies jusqu'à l'accouchement. L'obstétricien, par des méthodes appropriées de diagnostic, permet de préciser les critères d'inclusion: obésité maternelle et grossesse normale sans complications (1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} trimestre). Le diagnostic de l'obésité correspond aux femmes avec un IMC > 30 kg/m² avant la grossesse. En même temps que la sélection de la femme obèse, une femme enceinte «témoin» normo pondérée appariée sur l'âge (20-40 ans), est choisie. Les grossesses à haut risque (diabète, hypertension artérielle, prématurité, ...) sont écartées de notre étude. La détermination de l'âge gestationnel du nouveau-né repose, en plus des critères chronologiques, sur des critères morphologiques et neurologiques par inspection du nouveau-né. La détermination du poids de naissance et du poids du placenta est réalisée.

Un interrogatoire minutieux est mené auprès des femmes enceintes. Dans chaque dossier sont relevés les paramètres suivants : l'âge maternel, la taille, le poids avant l'accouchement, la parité, le terme de la grossesse et une enquête nutritionnelle a été mené.

Toutes les personnes participant à ces protocoles sont informées du but de ces recherches, et leur consentement écrit est demandé préalablement (formulaire en annexe). Les populations sélectionnées se composent de :

- 150 parturientes normo pondérées, exemptes de toute pathologie métabolique, sont considérées comme témoins.
- 90 parturientes obèses avant leurs grossesses.

Après accouchement, les nouveau-nés à terme des femmes sélectionnées sont aussi étudiés :

- 150 nouveau-nés de mères témoins.
- 90 nouveau-nés de mères obèses.

1.2. Enquête nutritionnelle.

L'objectif de cette enquête est de contribuer à la connaissance des habitudes alimentaires des femmes enceintes témoins et obèses. L'enquête alimentaire comprend trois rappels des 24

heures répartis aléatoirement sur 15 jours (dont un rappel des 24 heures un jour de week-end). Ces rappels sont réalisés chez les femmes à qui on demande de décrire de la manière la plus précise possible, l'ensemble des aliments et boissons consommés au cours et/ou en dehors des repas, la veille de l'entretien, en détaillant la nature et la composition de ces consommations, ainsi que leur quantité à l'aide de photographies des portions, des mesures ménagères ou de vaisselles utilisées. Les quantités ingérées sont décrites par des mesures ménagères usuelles convertibles en poids (Galan et Hercberg, 1985). Pour les plats composés, la recette demandée à la femme pour avoir les différents ingrédients. Ces données ont été complétées par des questionnaires sur l'utilisation des matières grasses ajoutées, la consommation de sel et son usage lors de la préparation des repas et la consommation de compléments alimentaires. La consommation journalière des principaux macronutriments et micronutriments chez les femmes est estimée à l'aide d'un programme nutritionnel intégrant la composition des différents types d'aliments (REGAL, Windows, France) (Feinberg, 2001). Le questionnaire détaillé de l'enquête nutritionnelle est donné en annexes.

Le questionnaire de fréquence alimentaire permet d'approcher la fréquence de consommation moyenne des aliments groupés par famille de composition voisine (Logiciel REGAL, Windows, France). La fréquence de consommation est définie par nombre de fois par semaine.

Le questionnaire Baromètre santé nutrition explore les comportements alimentaires basés sur des repères de consommation équilibrée chez les femmes enceintes témoins et obèses. Ce questionnaire prend en compte les aliments considérés comme protecteurs sur le plan cardiovasculaire ou vis-à-vis du cancer (fruits, légumes, crudités, poisson) ou augmentant ce risque (viande, œuf), ainsi que la consommation de laitages, source de calcium dans la prévention de l'ostéoporose. La consommation de féculents est recherchée en raison de leurs effets satiétogènes, et celle d'aliments sucrés en raison de leur implication dans le développement de l'obésité. Les repères nutritionnels de consommation équilibrée (HCSP, 2000) pris en compte dans notre étude sont :

- Au moins 3 portions de produits laitiers par jour
- Au moins 5 portions de fruits et légumes par jour
- Au moins 3 portions de féculents par jour
- 1 à 2 portions de viande-œuf par jour
- Au moins 2 portions de poisson par semaine

- Pas plus de 3 portions de pâtisserie, gâteaux, sucreries par semaine
- Au moins 1,5 litre d'eau par jour.

2. Prélèvements et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins sont effectués sur les mères (à chaque trimestre de la grossesse) et leurs nouveau-nés (sang du cordon ombilical). Une partie aliquote du placenta est aussi prélevée. Les prélèvements réalisés chez la mère, le nouveau-né et sur le placenta permettent d'identifier les modifications biochimiques, hormonales, immunologiques ainsi que celles du statut redox au sein de l'unité mère-placenta-fœtus.

2.1. Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont effectués sur les femmes à chaque trimestre et avant l'accouchement, par ponction de la veine du pli du coude, après 12 heures de jeûne. Une quantité de sang prélevé est récupérée dans des tubes à EDTA. Ces derniers sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min. Le culot est récupéré, lavé avec de l'eau physiologique trois fois de suite, puis lysé par addition de 2 volumes d'eau distillée glacée puis incubé pendant 15 min au réfrigérateur (2-8°C). Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 t/min pendant 15 min. Le lysat est ensuite récupéré pour le dosage des marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant. Le plasma est récupéré et conservé à -20°C en vue du dosage des différents paramètres du métabolisme lipidique, protéique et certains paramètres du statut redox.

A la naissance, et après coupure du cordon ombilical, le sang est prélevé sur la veine ombilicale. Les échantillons de sang ombilical suivent le même traitement que ceux des mères.

2.2. Placenta

Après la délivrance, le placenta des femmes obèses et celui des femmes témoins est soigneusement prélevé, rincé à l'eau physiologique et pesé. 10 g de placenta sont prélevés. Deux lysats sont préparés selon la méthode de Wang (Wang et Walsh, 1996).

- Homogénat pour la détermination des paramètres lipidiques et des protéines totales : 10 ml d'eau physiologique sont additionnés à 1g de placenta. Après broyage à l'ultraturax et centrifugation à 3000 t/min pendant 10 min, le surnageant est récupéré dans un tube sec. Un volume de SDS 1% (Sodium dodecylsulfate) est additionné à un volume de surnageant récupéré. L'homogénat est incubé 1h dans la glace et conservé à -20°C en vue des différents dosages.

- Homogénat pour la détermination des paramètres du statut oxydant/antioxydant : 1g de placenta est mélangé à 9 ml d'eau distillée glacée, le tout est broyé à l'ultraturax puis aux ultrasons. L'ensemble est centrifugé à 3000 t/min pendant 10 min. Le surnageant est récupéré et conservé à -20°C en vue des différents dosages.

3. Dosage des hormones et des cytokines

3.1. Dosage de la leptine

Le taux de leptine est déterminé par la méthode ELISA selon le Kit AbCysb human leptin (ELISA Clinical Range). Le principe de la méthode est basé sur l'utilisation de micropuits avec un revêtement d'anticorps anti-leptine de l'humain, d'anticorps anti-leptine conjugué à la biotine, de l'enzyme HRP (horseradish peroxidase) et de son substrat TMB (tetramethylbenzidine). La réaction est stoppée par l'addition de la solution d'acide sulfurique. La coloration du milieu est directement proportionnelle à la concentration de leptine de l'échantillon à une longueur d'onde de 450 nm. Cette concentration est déterminée à l'aide d'une gamme étalon de leptine de l'humaine.

3.2. Dosage des cytokines

3.2.1. Dosage des Interleukines 2 (IL-2)

Le dosage des interleukines 2 (IL-2) se fait selon le protocole du kit ELISA (Bioscience) qui repose sur la mise en évidence des complexes antigène-anticorps par un marqueur enzymatique lui-même relevable par la transformation d'un substrat en produit coloré. Le principe est basé sur l'utilisation de deux anticorps : un anticorps monoclonal anti-IL-2 et un anticorps polyclonal conjugué à la biotine. Un revêtement d'anticorps monoclonal anti-IL-2 est appliqué dans les micropuits de la plaque ELISA afin que l'IL-2 présente dans l'échantillon ou le standard, se lie aux anticorps adsorbés dans les micropuits. L'anticorps anti-IL-2 polyclonal conjugué à la biotine est ajouté et se lie à IL-2 capturé par le premier anticorps. L'anti-IL-2 conjugué à la biotine non lié est éliminé durant l'étape de lavage. La streptavidine-HRP est ajoutée et se lie à l'anti-IL-2 conjugué à la biotine. Pour l'incubation suivante, la streptavidine-HRP non lié est supprimée pendant le lavage, et la solution de substrat réagissant avec le HRP est ajoutée aux puits. Proportionnellement à la quantité des IL-2 présents dans l'échantillon, un produit coloré est formé. La réaction est terminée par l'addition d'acide sulfurique et l'absorbance est mesurée à 450 nm. Une courbe étalon est préparée à partir du standard IL-2 fourni par le Kit de dosage.

3.2.2. Dosage des Interleukines 6(IL-6)

Le principe du dosage des interleukines 6 (IL-6) repose sur l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-IL-6 et un polyclonal anti-IL-6 conjugué à la biotine (Kit IL-6, Bioscience). La technique utilisée est comparable à celle du dosage des IL-2. La gamme étalon est préparée à partir d'un standard IL-6.

4. Analyses biochimiques

4.1. Dosage du glucose

Le dosage du glucose plasmatique et placentaire est réalisé par méthode enzymatique colorimétrique (Kits QUIMICA CLININICA APLICADA S. A, Espagne). 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 du glucose.

4.2. Détermination des protéines totales

Les protéines totales sont dosées par la méthode colorimétrique de Biuret (Kits SIGMA Chemical Company, St Louis, MO, USA), sur le plasma (maternel et fœtal). Les protéines forment avec les ions cuivriques, en milieu alcalin, un complexe coloré dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en protéines. L'absorption est mesurée à 550 nm.

Les protéines totales sont dosées sur l'homogénat placentaire par la méthode de Lowry et al. (1951) qui est basée sur l'utilisation du réactif de folin et d'une gamme étalon d'albumine sérique bovine. La lecture est réalisée à 695 nm.

4.3. Détermination de l'urée

L'urée plasmatique maternelle et fœtale est dosée par une méthode colorimétrique basée sur l'utilisation du diacetylmonooxine et des ions Fe^{+3} (Kits QUIMICA CLININICA APLICADA S. A, Espagne). L'urée réagit avec le diacetylmonooxine en présence d'ions Fe^{+3} et d'un réducteur, pour donner un complexe coloré en rose. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 525 nm.

4.4. Détermination de la créatinine

En milieu alcalin, la créatinine forme avec le picrate un complexe coloré en jaune orange. La vitesse de développement de la coloration est mesurée à une longueur d'onde égale à 500 nm (Kits QUIMICA CLININICA APLICADA S. A, Espagne).

4. 5. Détermination des paramètres lipidiques

4.5.1. Séparation des lipoprotéines

Les fractions lipoprotéiques plasmatiques sont obtenues par un procédé rapide et fiable de précipitation en trois étapes (Burstein et al., 1989). Les lipoprotéines de haute densité (HDL) sont obtenues dans le surnageant après une précipitation au dextran sulfate et chlorure de magnésium. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) sont sélectivement précipitées avec des concentrations critiques de citrate trisodique et d'héparine. Après centrifugation des LDL, les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) restent dans le surnageant et sont précipitées à leur tour par un réactif d'héparine, chlorure de magnésium et chlorure de lithium. Les culots contenant les fractions lipoprotéiques (LDL et VLDL) sont solubilisés dans une solution de chlorure de sodium et citrate disodique.

4.5.2. Détermination des apoprotéines totales

La détermination des teneurs en apoprotéines totales au niveau des lipoprotéines est réalisée selon la méthode de Lowry (Lowry et al., 1951) utilisant la sérum albumine bovine comme standard (SIGMA Chemical Company, St Louis, MO, USA).

4.5.3. Dosage du cholestérol total

Le dosage du cholestérol total est réalisé par méthode enzymatique (Kits SIGMA Chemical Company, St Louis, MO, USA), sur le plasma (maternel et fœtal), au niveau des lipoprotéines, ainsi que sur l'homogénat placentaire. La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase, et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone, sous l'action catalytique de la peroxydase. La concentration en quinonéimine colorée est mesurée à 510 nm, elle est proportionnelle à la concentration en cholestérol total.

4.5.4. Dosage des triglycérides

Les triglycérides sont dosés par méthode enzymatique (Kits SIGMA Chemical Company, St Louis, MO, USA), sur le plasma (maternel et fœtal), au niveau des lipoprotéines, ainsi que sur l'homogénat placentaire. Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des

lipases en glycérol et acides gras libres. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase. Le taux des triglycérides est déterminé à une longueur d'ondes de 505 nm. La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides.

5. Mesure des activités enzymatiques

5.1. Détermination de l'activité enzymatique de la Lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT, EC 2.3.1.43)

La LCAT plasmatique permet le transfert d'un acide gras de la position 2 de la lécithine sur le 3- β -OH du cholestérol, formant le cholestérol estérifié et la lysolécithine. Le cholestérol estérifié est dosé avant et après une incubation du sérum frais à 37°C pendant 1 heure ; l'augmentation est relative à l'activité enzymatique de la LCAT. Le principe de dosage du cholestérol estérifié est basé sur la précipitation du cholestérol libre par la digitonine (formation d'un complexe entre cholestérol libre - digitonine). Le surnageant contient le cholestérol estérifié (Albers et al., 1986; Lieberman-Burchard, 1994). L'activité LCAT est exprimée en μmol de cholestérol estérifié /L/ min.

5.2. Détermination de l'activité de la lipoprotéine lipase placentaire (LPL, EC 3.1.1.34)

L'activité de la lipase est déterminée à l'aide d'une méthode PH-stat par mesure titrimétrique des acides gras libérés suite à l'hydrolyse des triglycérides d'un substrat synthétique (émulsion d'huile d'olive et gomme arabique) à 25°C selon la méthode de Taylor (1985) modifiée par Tietz et al. (1989). L'activité LPL correspond à la libération d'une micromole d'acides gras par minute par gramme de placenta.

6. Détermination de la composition plasmatique en acides gras

L'analyse se fait par chromatographie en phase gazeuse (CPG) après extraction des lipides. Cette dernière se fait à partir du plasma par un mélange méthanol/ chloroforme/ NaCl (2M) (1 /1/0,9 ; v /v/v), selon la méthode de Bligh et Dyer (1959). Par la suite, une quantité déterminée d'étalon interne (acide heptadécanoïque 17:0, $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2$ dilué dans du benzène à 2mg/ml) est ajoutée. Après mélange au vortex, deux phases se forment, la phase inférieure est récupérée et séchée sous azote. La fraction des lipides totaux obtenue est évaporée à sec sous flux d'azote. Les échantillons sont ensuite saponifiés en présence de NaOH 0,5 N à 80°C pendant 20 min, puis méthylés en présence de BF_3 méthanolique à 14% (SIGMA-ALDRICH). Les esters méthyliques d'acides gras sont extraits par l'hexane et une solution aqueuse de NaCl

35%. Après agitation, les échantillons sont centrifugés à $2000\times g$ pendant 10 min et la phase inférieure hexanique contenant les esters méthyliques est récupérée pour la CPG.

La CPG est réalisée à l'université de Bourgogne, France. Le chromatographe Packard modèle 483A (Perkin Elmer, Boston, MS, USA) est équipé d'une colonne capillaire de verre de 30 m de long, 0,32 mm de diamètre interne et 0,25 μm de film (SPIRAL, Couternon, France) imprégnée d'une phase stationnaire polaire (carbowax 20M). Le gaz vecteur utilisé est l'hélium, le débit est de $3\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Les esters méthyliques d'AG des lipides totaux sont injectés dans la colonne capillaire à l'aide d'un injecteur "on-column". Le détecteur à ionisation de flamme est maintenu à une température de 230°C . L'appareil est couplé à un intégrateur Packard (Perkin Elmer).

Les différents esters méthyliques d'acides gras sont ensuite identifiés en fonction de leur temps de rétention relatif, en les comparant avec un mélange d'acides gras connus (standard 68A, Nu-Check-Prep). La surface des pics d'acides gras est proportionnelle à leur quantité ; elle est calculée à l'aide d'un intégrateur. La quantification des acides gras est déterminée grâce au pic de standard interne.

7. Dosage des minéraux

7.1. Dosage du sodium et du potassium par photométrie de flamme

Les ions alcalins (sodium Na^+ et potassium K^+), excités par une flamme, émettent une lumière. La solution d'ions est pulvérisée avec un mélange d'air et de carburant. La flamme obtenue est colorée par l'ion à doser (jaune pour le sodium, violet pâle pour le potassium). Un système de mesure basé sur une cellule photoélectrique, un amplificateur et un milliampèremètre, donne une valeur proportionnelle au flux lumineux reçu. L'intensité de la lumière émise est proportionnelle à la concentration de la solution ionique.

7.2. Dosage du phosphore

En milieu alcalin, le complexe phospho-molybdate est réduit en complexe phosphomolybdique de couleur bleue dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en phosphore. La lecture se fait à 680 nm (Kit SIGMA).

7.3. Dosage du calcium

La mesure du calcium plasmatique est basée sur la formation de complexe coloré pourpre entre le calcium et l'ortho crésolphtaléine dans le milieu alcalin grâce à un groupement -OH.

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de calcium dans l'échantillon. La lecture se fait de 550 nm (Kit SIGMA).

8. Marqueurs du statut antioxydant

8.1. Dosage des caroténoïdes et des vitamines A et E

Les caroténoïdes (α -carotène, β -carotène, lycopène, cryptoxanthine et lutéine), vitamine A (rétinol) et E (α tocophérol), sont analysées sur le plasma maternel et fœtal par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse selon la méthode de Zaman et al. (1993). Cette méthode permet une analyse quantitative basée sur le fait que l'aire des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration des vitamines présente dans l'échantillon, par comparaison au pic de l'étalon interne, Tocol (LARA SPIRAL, Couternon, France), introduit dans l'échantillon avant l'injection dans le chromatographe.

La phase stationnaire inverse est composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 18 atomes de carbones (colonne C18; HP ODS Hypersil C18 ; 200 mm x 4,6 mm; LARA SPIRAL, maintenance temperature of analytical column, 35°C). La phase mobile est constituée par le mélange méthanol/eau (98/2, V/V), délivrée à un débit constant, 1ml/min grâce à une pompe (Waters 501 HPLC Pomp). Après précipitation des protéines par l'éthanol et addition de l'étalon interne, les caroténoïdes et les vitamines A et E, sont extraites de l'échantillon par l'hexane.

Les dosages des caroténoïdes, des vitamines A et E ont été réalisés par HPLC à l'université de Bourgogne, France. Le chromatographe équipé d'un détecteur (à barettes de diodes) à absorption UV permet de détecter simultanément le pic correspondant à la vitamine E à 292 nm, celui de la vitamine A à 325 nm, et celui des caroténoïdes à 450 nm. En réalité, les spectres d'absorption des différents caroténoïdes sont très proches (α -carotène, 448 nm; β -carotène, 450 nm; lutéine, 446 nm; lycopène, 455 nm; cryptoxanthine, 452 nm). De plus, leurs temps de rétention en chromatographie sont peu variables vu leur forte hydrophobicité et leur isomérisation (Stacewicz et al., 1987; Milne et Botnen, 1986). Ainsi, les pics de détection des caroténoïdes sur le chromatogramme, dans les conditions utilisées dans notre travail, ne sont pas nettement séparés et les résultats concernant les différents caroténoïdes (α -carotène, β -carotène, lycopène, cryptoxanthine et lutéine) sont donc présentés ensemble après addition des différentes aires des pics chromatographiques qui leur correspondent (Steghens et al., 2000).

8.2. Dosage de la vitamine C

La vitamine C plasmatique maternelle et foétale est dosée selon la méthode de Jacota et Dani (1982) utilisant le réactif de Folin et une gamme d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, le réactif de Folin est ajouté au surnageant. La vitamine C présente dans le surnageant 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.

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

L'activité de la catalase est mesurée, chez les mères et leurs nouveau-nés au niveau du lysat érythrocytaire et au niveau du placenta, par l'analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode d'Aebi (1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Après incubation, le réactif Titanium oxyde sulfate (TiOSO₄) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂. L'activité spécifique est exprimée en U/min/ml de lysat érythrocytaire et en U/min/g de placenta.

8.4. Dosage de la Superoxyde Dismutase (SOD ; EC 1.15.1.1)

La superoxyde dismutase (SOD) est dosée sur le lysat érythrocytaire maternel et foetal, ainsi qu'au niveau du placenta par la méthode de Marklund (1985). Le principe repose sur la capacité de l'inhibition de l'auto-oxydation du pyrogallol par la superoxyde dismutase. Le milieu réactionnel contient du DTPA (di-ethylenetriaminepentaacetic acid), la catalase, un tampon cacodylate (pH 8,5) et le lysat érythrocytaire. L'augmentation de l'absorbance à 420 nm après addition de pyrogallol est inhibée par la présence de SOD. Une unité de SOD est décrite comme étant la quantité d'enzyme nécessaire pour provoquer 50% d'inhibition de l'auto-oxydation du pyrogallol. Les résultats sont été exprimés en. La protéine a été estimée en U/min/ml de lysat érythrocytaire et en U/min/g de placenta.

8.5. Dosage de l'activité de la Glutathion peroxydase (GSH-Px ; EC 1.11.1.9)

L'activité enzymatique est estimée par la méthode de Paglia et Valentine (1967) modifiée par Lawrence et Burk (1976) sur le lysat érythrocytaire maternel et fœtal, ainsi qu'au niveau du placenta. Le principe est basé sur la mesure de la capacité d'une solution à catalyser l'oxydation du glutathion réduit par l' H_2O_2 . Pour cela, on utilise le recyclage du glutathion par la glutathion réductase. L'oxydation du NADPH qui lui est couplé, est utilisée pour suivre la réaction. La vitesse de formation du GSH est donc mesurée en suivant la diminution de l'absorbance à 340 nm liée à la conversion du NADPH en NADP^+ . La lecture se fait à 340 nm en fonction du temps et utilisant une gamme d'activité avec une enzyme d'activité connue. La Glutathion réductase (100 U). Une unité de glutathion peroxydase est égale à 1mM de NADPH oxydé par minute.

8.6. Dosage de l'activité de la Glutathion réductase (GSSG-Red ; EC 1.6.4.2)

Cette activité enzymatique est déterminée par la mesure du taux de l'oxydation du NADPH en présence du glutathion oxydé (Goldberg et Spooner, 1992) sur le lysat érythrocytaire maternel et fœtal, ainsi qu'au niveau du placenta. L'activité de la glutathion réductase est déterminée en suivant l'oxydation du NADPH et donc par conséquent la disparition du NADPH du milieu réactionnel, d'où diminution de la densité optique à 340 nm. Une unité de l'activité de la glutathion réductase est définie comme le taux d'enzyme capable d'oxyder 1mM de NADPH oxydé par minute.

8.7. Dosage du Glutathion réduit

Le taux du glutathion réduit (GSH) est mesuré sur le lysat érythrocytaire chez les mères et leurs nouveau-nés et au niveau du placenta. Le dosage est réalisé par le réactif d'Ellman (DTNB) (Ellman, 1959). 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). Ce dernier à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction égal à $13,6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

8.8. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)

Le pouvoir antioxydant total du plasma, c'est à dire sa capacité à absorber les radicaux oxygènes libres (ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity) est estimé par la capacité des hématies à résister à l'hémolyse induite par les radicaux libres in vitro en présence du plasma selon la méthode de Blache et Prost (1992). Cette méthode est basée sur le suivi en fonction du temps de l'hémolyse des globules rouges induite par un générateur de radicaux libres. Il s'agit de soumettre une suspension d'hématies à une agression radicalaire dans des conditions

strictement contrôlées et standardisées. Tous les systèmes enzymatiques et chimiques de l'échantillon se mobilisent pour protéger l'intégrité des cellules jusqu'à leur lyse. Ainsi l'hémolyse se fait graduellement en fonction du temps. La mesure, toutes les 5 minutes, de l'augmentation de l'absorbance à 450 nm permet de suivre la cinétique de l'hémolyse. L'addition d'une quantité déterminée d'un antioxydant, vitamine E (Trolox) ou vitamine C (acide ascorbique) permet de neutraliser une quantité de radicaux libres dans le milieu d'incubation et permet donc la protection des globules rouges contre l'attaque des radicaux libres et l'hémolyse. La courbe de cinétique de lyse des globules rouges est donc déviée et un décalage de la courbe est observé en fonction du temps.

Le plasma contient plusieurs systèmes de défenses antioxydantes et permet ainsi la protection des globules rouges contre l'attaque radicalaire. En présence du plasma, un décalage de la courbe de la cinétique d'hémolyse des globules rouges est aussi observé. Le pouvoir antioxydant total du plasma représente donc la capacité du plasma à neutraliser les radicaux libres générés *in vitro* et donc à freiner l'hémolyse des globules rouges attaquées, donc indirectement, ralentir l'augmentation de la densité optique à 450 nm.

Afin de permettre une quantification de ce pouvoir antioxydant total, l'utilisation des antioxydants purifiés (Trolox, vitamine C) à concentrations connues permet l'étalonnage. Ainsi une unité ORAC correspond à la surface de protection donnée par 1 μ M Trolox ou 2 μ M vitamine C (concentration finale). L'ORAC de chaque échantillon est calculé en mesurant la surface nette de protection sous courbe cinétique de l'hémolyse.

9. Marqueurs du statut oxydant

9.1. Dosage du monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est dosé sur le lysat érythrocytaire chez les mères et leurs nouveau-nés et au niveau du placenta selon Guevara et al. (1998). La formation du NO est évaluée de manière indirecte par la détermination des concentrations de nitrites (NO_2^-) et de nitrates (NO_3^-), qui constituent les produits de dégradation oxydatives 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. La technique utilisée pour doser les nitrites (et les nitrates après réduction) est la réaction des 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 la lumière à 540 nm. L'échantillon déprotéinisé par le sulfate de zinc est incubé à 37°C avec l'acide

sulfanilique dissout dans du HCL puis avec la N-naphtyléthylène diamine. La réaction de Griess permet uniquement la mesure des nitrites. Les nitrates devront donc être préalablement réduits en nitrites pour être quantifiés par une réaction de réduction par le cadmium (les granules de cadmium sont régénérées à l'aide d'une solution de sulfate de cuivre dans un tampon glycine-NaOH à pH 9,7). La concentration ainsi mesurée représente la somme des nitrites et des nitrates. La concentration du NO est calculée en utilisant le coefficient d'extinction molaire : $\epsilon = 38. 10^3 \text{M}^{-1}. \text{cm}^{-1}$.

9.2. Dosage de l'anion superoxyde

L'anion superoxyde est dosé sur le lysat érythrocytaire chez les mères et leurs nouveau-nés et au niveau du placenta par la méthode d'Auclair et Voisin (1985). Le principe est basé sur la réduction du NBT (Nitroblue tetrazolium) en monoformazon par l'anion superoxyde ($-\text{O}_2\cdot$). La couleur jaune est mesurée à 550 nm. Les concentrations en anion superoxyde sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction $\epsilon = 21,1 \text{mM}^{-1}. \text{cm}^{-1}$.

9.3. Détermination du taux d'hydroperoxydes

Les hydroperoxydes érythrocytaires et placentaires, marqueurs de l'oxydation des lipides, sont mesurés par l'oxydation d'ions ferriques utilisant le xylénol orange en conjugaison avec le ROOH réducteur spécifique de la triphénylphosphine (TPP), selon la méthode de Nourooz-Zadeh et al. (1996). Cette méthode est basée sur une peroxydation rapide transformant le Fe^{2+} en Fe^{3+} en milieu acide. Les ions Fe^{3+} en présence du xylénol orange [(O-cresolsulfonephtalein-3',3''-bis (methyliminodiacetic acid sodium)], forment un complexe Fe^{3+} -xylénol orange. Le taux d'hydroperoxydes (HP) érythrocytaires et placentaires est évalué par lecture à 560 nm. Le taux des HP est calculé en utilisant le coefficient d'extinction $\epsilon = 4,4. 10^4 \text{M}^{-1}. \text{cm}^{-1}$.

9. 4. Détermination du malondialdéhyde

Le malondialdéhyde (MDA) érythrocytaire et placentaire est mesuré selon la méthode de Draper et Hadley (1990). Il représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La

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

9. 5. Détermination des protéines carbonylées

Les protéines carbonylées des lysats érythrocytaire et placentaire (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4-dinitrophénylhydrazine selon la méthode de Levine et al. (1990). La réaction aboutit à la formation de la dinitrophénylhydrazone colorée. Les concentrations des groupements carbonylés sont déterminées par lectures à 350 et 375 nm et calculées selon un coefficient d'extinction ; $\epsilon = 21,5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

9. 6. Oxydation in vitro des lipoprotéines et détermination des diènes conjugués

L'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques maternelles et fœtales, induite par les métaux (cuivre), est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation des diènes conjugués selon la méthode d'Esterbauer et al. (1989). La formation des diènes conjugués résulte du réarrangement des doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI) suite à l'abstraction radicalaire d'un hydrogène malonique.

Les diènes conjugués sont estimés en utilisant le coefficient d'extinction ($\epsilon = 29,50 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) à 234 nm. Les variations de l'absorbance des diènes conjugués (DO) en fonction du temps, permettent de déterminer trois phases consécutives : Phase de latence, Phase de propagation, Phase de décomposition.

A partir de la courbe cinétique, plusieurs marqueurs de l'oxydation *in vitro* des lipoprotéines plasmatiques sont déterminés :

- DCi: l'absorption initiale à 234 nm, permet de calculer le taux initial des diènes conjugués ($\mu\text{mol} / \text{L}$).
- DC max : Taux maximum des diènes conjugués ($\mu\text{mol}/\text{L}$)
- T lag : Temps Lag est calculé sur la courbe et correspond au début de l'augmentation de la DO (min).
- T max: Temps maximum est le temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale. Il se calcule sur la courbe à partir de la DO max (min).
- Taux d'oxydation : $\text{DCmax} - \text{DCi} / (\text{Tmax} - \text{TLag})$ exprimé en $\mu\text{mol}/\text{L}/\text{min}$.

10. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre les mères témoins et obèses à chaque trimestre (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres), entre les nouveau-nés et les placentas est réalisée par le test « t » de Student pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à * $P < 0,05$ et ** $P < 0,01$. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c).

L'analyse de régression multiple est réalisée avec des variables dépendantes (paramètres lipidiques et marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez les nouveau-nés) et des variables indépendantes (paramètres lipidiques et marqueurs du statut oxydant/antioxydant maternels et placentaires). B (ES) représentent les coefficients de corrélation (erreur standard) de chaque variable indépendante avec la variable dépendante. R^2 représente le coefficient de détermination et fournit le pourcentage de variance expliquée par l'ensemble des variables. Les relations sont significatives lorsque $P < 0,05$. Tous les tests sont réalisés à l'aide du programme STATISTICA version 4.1 (STATSOFT, TULSA, OK).

Résultats et Interprétation

1. Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le Tableau 4.

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les tranches d'âge des mères témoins et obèses. En revanche, l'Indice de masse corporelle (IMC) montre une différence significative entre les deux groupes. De plus, dans le groupe des femmes obèses, les femmes présentent une obésité ancienne de plus de 5 ans dans la moitié des cas (55,55 %) (Tableau 4).

L'ensemble des mères témoins et obèses ne présentent ni pathologies associées, ni antécédents pathologiques. L'âge gestationnel des femmes des deux groupes se situe entre 37 et 40 semaines et leur tension artérielle est normale. Concernant le nombre de gestations et de parités, aucune différence significative n'est à noter entre les mères obèses et les mères témoins. Toutes les mères ont eu une grossesse à terme et ont accouché dans la majorité des cas par voie basse. On note cependant, plus d'accouchements par voie instrumentale chez les femmes enceintes obèses (27,50 %) par rapport aux témoins (10,75 %) (Tableau 4).

Chez les nouveau-nés, le poids de naissance est significativement plus élevé dans le groupe obèse comparé au groupe témoin (Tableau 4).

Pour ce qui est du placenta, une augmentation significative est notée entre le poids du placenta chez les mères obèses comparé à celui des mères témoins.

2. Consommation alimentaire et statut nutritionnel

2.1. Apport calorique et consommation journalière moyenne des nutriments chez les mères témoins et obèses (Tableau 5, Figure 10 et Tableau A1 en annexes).

L'estimation des rations alimentaires chez les mères témoins et obèses est réalisée grâce aux enquêtes nutritionnelles basées sur la technique du rappel des 24 heures. L'apport calorique total, exprimé en kcal/jour est significativement augmenté chez les mères obèses comparées aux mères témoins. Ce résultat est la conséquence de l'augmentation des apports aussi bien protéiques que glucidiques et lipidiques chez les femmes enceintes obèses comparées aux femmes témoins.

L'augmentation significative en glucides totaux (exprimés en g) notée chez les femmes enceintes obèses comparées aux femmes témoins est essentiellement due à l'augmentation significative de la consommation des glucides simples (Tableau 5).

Tableau 4: Caractéristiques de la population étudiée

Paramètres	Mères témoins	Mères obèses
Nombre	150	90
Age (ans)	29 ± 5,25	31,31 ± 5,91
IMC (kg/m²)	22,61 ± 2,13	33,17 ± 3,40 **
Ancienneté de l'obésité		
< 5 ans	-	40
> 5 ans	-	50
PAS (mm Hg)	11,67 ± 1,01	11,91 ± 0,82
PAD (mm Hg)	7,67 ± 1,32	7,74 ± 1,45
Age gestationnel	38 ± 1	38 ± 2
Nombre de gestation	3 ± 1	4 ± 2
Nombre de parité	3 ± 1	3 ± 1
Accouchement voie basse	89,25 %	72,50 %
Accouchement instrumental	10,75 %	27,50 %
Nombre des nouveau-nés	150	90
Poids de naissance des bébés	3,32 ± 0,29	3,80 ± 0,34*
Poids du placenta (g)	565 ± 32	720 ± 40*

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type. PAS : Pression artérielle systolique ; PAD : Pression artérielle diastolique. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et obèses et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student. *P<0,05 ; **P<0,01.

Tableau 5: Apport calorique et consommation journalière moyenne des nutriments chez les mères témoins et obèses.

Nutriments	Mères témoins	Mères obèses
Apport calorique total (kcal/j)	1771,54 ± 127,09	2174,12 ± 47,09 **
Protéines totales (g)	66,23 ± 6,71	80,23 ± 4,71 *
Glucides totaux (g)	263,75 ± 10,05	310,75 ± 22,05 *
Glucides simples (g)	123,70 ± 8,52	161,49 ± 11,82 *
Glucides complexes (g)	140,05 ± 13,27	149,26 ± 16,27
Lipides totaux (g)	50,18 ± 3,50	67,80 ± 2,10 *
AGS (g)	23,42 ± 6,21	36,79 ± 3,11*
AGMI (g)	14,40 ± 3,01	18,05 ± 3,51
AGPI (g)	12,36 ± 1,19	12,96 ± 1,09
Cholestérol (mg)	168,50 ± 30,05	238,90 ± 33,05 **
Fibres (g)	17,71 ± 2,81	18,08 ± 2,24

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. AGS : acides gras saturés - AGMI : acides gras mono insaturés - AGPI : acides gras polyinsaturés. 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.

Par ailleurs, l'augmentation significative de l'apport journalier lipidique chez les mères obèses par rapport à leurs témoins, est marquée par l'augmentation de la consommation des acides gras saturés ainsi que du cholestérol (Tableau 5).

La consommation journalière en fibres est similaire entre les deux groupes.

Les proportions des protéines et glucides consommés sont relativement similaires chez les deux groupes de femmes. En revanche, on observe une augmentation significative de la proportion des lipides consommés chez les femmes enceintes obèses comparées aux témoins (Figure 10).

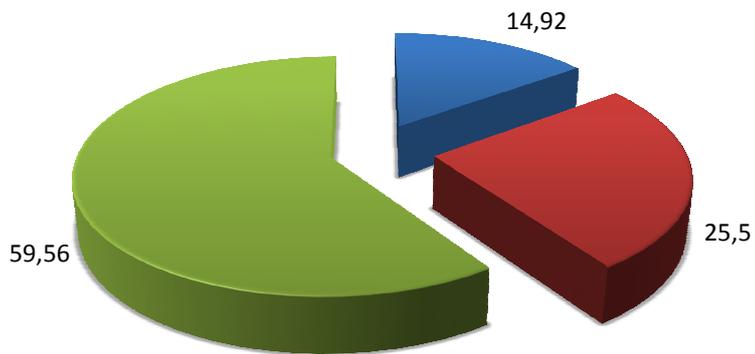
2.2. Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI / AGS chez les mères témoins et obèses (Figure 11, Tableau A2 en annexes).

Les mères obèses présentent une augmentation significative des proportions des acides gras saturés comparées aux mères témoins. De plus, on note des proportions des acides gras polyinsaturés consommés significativement plus basses chez les femmes obèses comparées aux femmes témoins. Les proportions en acides gras mono insaturés consommés restent similaires entre les deux groupes étudiés. Par ailleurs, le rapport AGPI / AGS montre une diminution significative chez les mères obèses comparées aux mères témoins (Figure 11, Tableau A2 en annexes).

2.3. Apports en micronutriments chez les mères témoins et obèses (Tableau 6).

Une augmentation significative des apports en sodium et potassium est observée chez les femmes enceintes obèses comparées à leurs témoins. De plus, on note une diminution significative de l'apport journalier en calcium chez les femmes enceintes obèses par rapport à leurs témoins. Cependant, les variations des apports en magnésium, en phosphore et en fer sont non significatives entre les deux groupes étudiés. D'autre part, une diminution significative de la consommation alimentaire journalière en vitamine C, E, B12 et en folates est observée chez les femmes enceintes obèses comparées à leurs témoins (Tableau 6). Les variations des autres apports en vitamines sont non significatives entre les deux groupes étudiés.

Mères témoins



■ Protéines (%)

■ Lipides (%)

■ Glucides (%)

Mères obèses

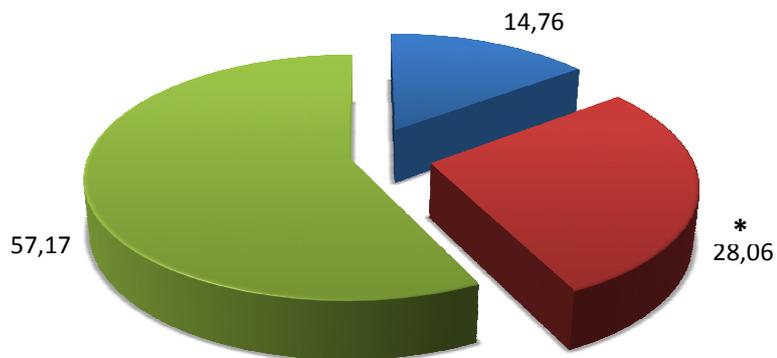


Figure 10 : Proportion des macronutriments consommés (%) chez les mères témoins et les mères obèses.

Chaque valeur représente le pourcentage.

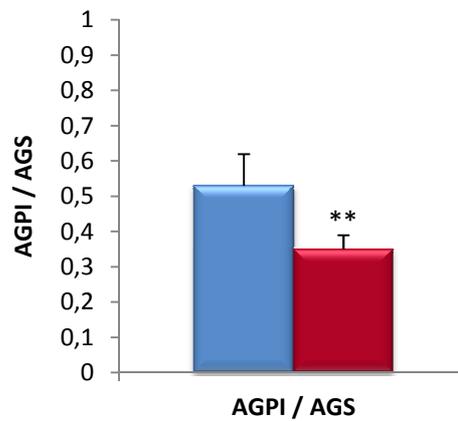
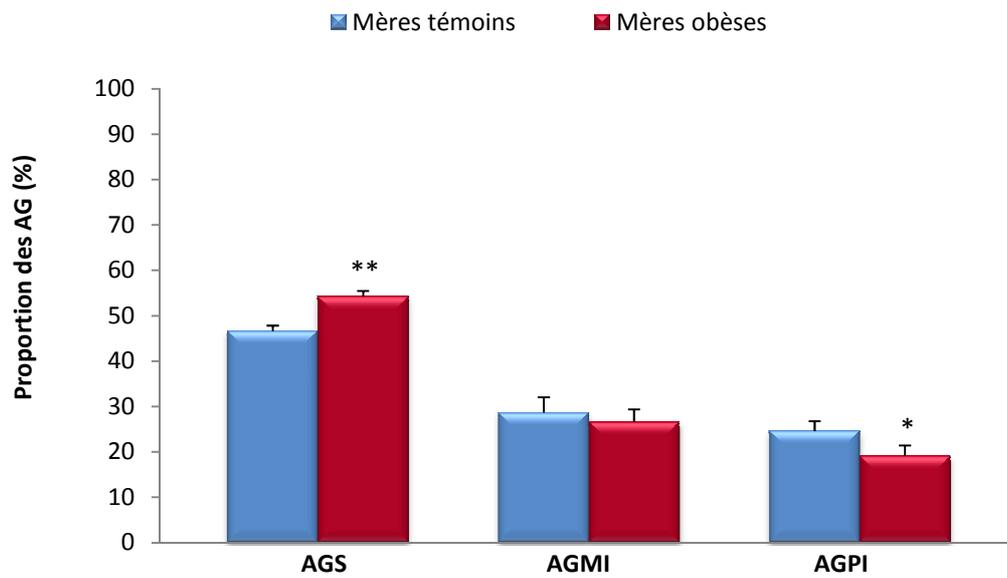


Figure 11: Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI / AGS chez les mères témoins et obèses

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. AG : acides gras ; AGS : acides gras saturées - AGMI : acides gras mono insaturés - AGPI : acides gras polyinsaturés. La comparaison des moyennes entre les deux groupes de mères est effectuée deux à deux par le test « t » de Student : Mères obèses comparées aux mères témoins : * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Tableau 6 : Apports en micronutriments chez les mères témoins et obèses.

Nutriments	Mères témoins	Mères obèses
Sodium, Na ⁺ (mg)	3596,11 ± 119,50	4019,80 ± 95,30 **
Magnesium, Mg ²⁺ (mg)	223,35 ± 33,09	256,51 ± 22,69
Phosphore, P (mg)	1119,41 ± 41,74	1146,84 ± 31,74
Potassium, K ⁺ (mg)	2234,72 ± 55,56	3273,52 ± 45,50 **
Calcium, Ca ²⁺ (mg)	810,50 ± 50,21	676,50 ± 33,11*
Fer, fe (mg)	10,94 ± 1,07	11,64 ± 1,85
Vitamine A (µg)	888,50 ± 66,50	983,42 ± 82,50
Vitamine C (mg)	121,23 ± 18,42	71,67 ± 8,50 *
Vitamine E (mg)	10,50 ± 1,43	5,27 ± 1,04 *
Vitamine D (µg)	1,02 ± 0,38	0,87 ± 0,25
Niacine (mg)	12,83 ± 1,03	15,85 ± 2,58
Vitamine B6 (mg)	1,60 ± 0,32	1,82 ± 0,44
Vitamine B12 (µg)	8,84 ± 1,22	5,03 ± 0,35 *
Folates (µg)	320,51 ± 20,67	253,22 ± 18,55 *

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre les mères témoins et les mères obèses est effectuée par le test « t » de Student : * P< 0,05 ; **P<0,01.

2.4. Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les mères témoins et obèses (Tableau 7).

L'analyse de la fréquence alimentaire, exprimée en nombre de fois par semaine, montre des résultats intéressants. La consommation de la pâtisserie, gâteaux, sucreries et de la matière grasse, ainsi que celle des œufs, viandes et poissons est significativement augmentée chez les femmes enceintes obèses comparées aux témoins. Par contre, la consommation des laits et dérivés et des graines oléagineuses s'avère diminuée de façon significative chez les femmes enceintes obèses comparées aux femmes témoins (Tableau 7).

La fréquence de consommation des autres familles d'aliments, notamment des céréales, pâtes, pain, légumes et fruits et des boissons est relativement similaire entre les deux groupes de femmes étudiées.

2.5. Repères de consommation équilibrée chez les mères témoins et obèses (Tableau 8).

Les résultats obtenus montrent que 75% des mères témoins consomment au moins 3 portions de produits laitiers par jour. Par contre, ce taux de consommation est seulement de 40% chez les mères obèses.

On note aussi que 50% des mères témoins consomme au moins 5 portions de fruits et légumes par jour, alors que cette fréquence diminue chez les mères obèses pour atteindre 40%.

La fréquence de consommation des féculents d'au moins 3 portions par jour chez les mères témoins est de 60%. Par contre, ce taux est diminué chez les mères obèses représentant 50%.

De plus, on a constaté que 75% des mères témoins consomment 1 à 2 portions de viande – œuf par jour. Cette fréquence est plus élevée chez les mères obèses pour atteindre 90%.

Concernant la consommation de poisson, au moins 2 portions par semaine, elle est identique chez les mères témoins et les mères obèses (40%).

On remarque aussi que la consommation de pâtisserie, gâteaux, sucreries pas plus de 3 portions par semaine, chez les mères témoins, représente 60%. Par contre, ce taux est diminué chez les mères obèses (40%).

La consommation d'eau au moins 1,5 litre par jour chez les mères témoins est de 90%. Par contre, chez les mères obèses, cette fréquence est diminuée pour atteindre 70%.

Tableau 7 : Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les mères témoins et obèses.

Groupes d'aliments	Mères témoins	Mères obèses
Pain, céréales, pâtes	12 ± 0,45	12 ± 0,33
Pâtisserie, gâteaux, sucreries	6 ± 0,33	10 ± 0,31 **
Laits et dérivés	12 ± 0,41	7 ± 0,18 **
Matière grasse	6 ± 0,50	9 ± 0,31 **
Œuf, viande, poisson	3 ± 0,24	5 ± 0,24 *
Légumes et fruits	4 ± 0,54	3 ± 0,72
Graines oléagineuses	3 ± 0,33	1 ± 0,25 *
Boissons (autres que l'eau)	6 ± 0,21	6 ± 0,52

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre les mères témoins et les mères obèses est effectuée par le test « t » de Student : * P< 0,05 ; **P<0,01.

Tableau 8 : Repères de consommation équilibrée chez les mères témoins et obèses.

	Mères témoins	Mères obèses
Au moins 3 portions de produits laitiers/ jour	75%	40%
Au moins 5 portions de fruits et légumes / jour	50%	40%
Au moins 3 portions de féculents/ jour	60%	50%
1 à 2 portions de viande – œuf / jour	75%	90%
Au moins 2 portions de poisson/ semaine	40%	40%
Pas plus de 3 portions de pâtisserie, gâteaux, sucreries/ semaine	60%	40%
Au moins 1,5 litre d'eau /jour	90%	70%

Chaque valeur représente le pourcentage chez les mères témoins et les mères obèses.

3. Paramètres hormonaux et biochimiques et marqueurs redox chez les mères et leurs nouveau-nés.

3.1. Teneurs plasmatiques en leptine, interleukines 2 et 6 chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leur nouveau-nés (Figure 12, Tableaux A3 et A4 en annexes).

Au cours des différents trimestres de la grossesse, les femmes enceintes témoins et obèses présentent une augmentation évolutive des teneurs plasmatiques en leptine et en interleukines 2 et 6. De plus, on note chez les mères obèses une augmentation significative de ces teneurs en cytokines comparées aux témoins, et ceci aux trois trimestres. Chez les nouveau-nés, on observe une augmentation significative des teneurs plasmatiques en leptine dans le groupe obèse versus témoin. Les teneurs plasmatiques en interleukines 2 et 6 restent similaires chez les nouveau-nés des deux groupes.

3.2. Paramètres biochimiques plasmatiques chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés (Figures 13, 14 et 15 ; Tableaux A5 et A6 en annexes)

Dans les deux groupes étudiés, l'évolution des teneurs plasmatiques en glucose au cours de la grossesse montre une augmentation significative chez les mères témoins et obèses. De plus, on note une augmentation significative de ces teneurs chez les femmes obèses au cours des trois trimestres comparées aux témoins. Cette modification s'accroît au 3^{ème} trimestre de la grossesse.

Les teneurs plasmatiques maternelles en protéines, en urée, et en créatinine ne montrent pas de modifications entre les deux groupes étudiés (témoins et obèses), et ce quelque soit le trimestre de la grossesse. En revanche, le bilan lipidique révèle des résultats intéressants, aussi bien chez les femmes enceintes témoins qu'obèses. En effet, les mères témoins et obèses présentent une augmentation significative croissante des teneurs plasmatiques en cholestérol et en triglycérides au cours des différents trimestres leur grossesse. D'autre part, ces valeurs sont significativement plus élevées chez les mères obèses comparées aux témoins et ceci durant les trois trimestres de la grossesse.

Chez les nouveau-nés du groupe obèse, les teneurs plasmatiques en glucose et en triglycérides sont significativement plus élevées comparées aux nouveau-nés du groupe témoin. Par contre, les teneurs plasmatiques en protéines totales, urée, créatinine et cholestérol sont similaires entre les deux groupes des nouveau-nés.

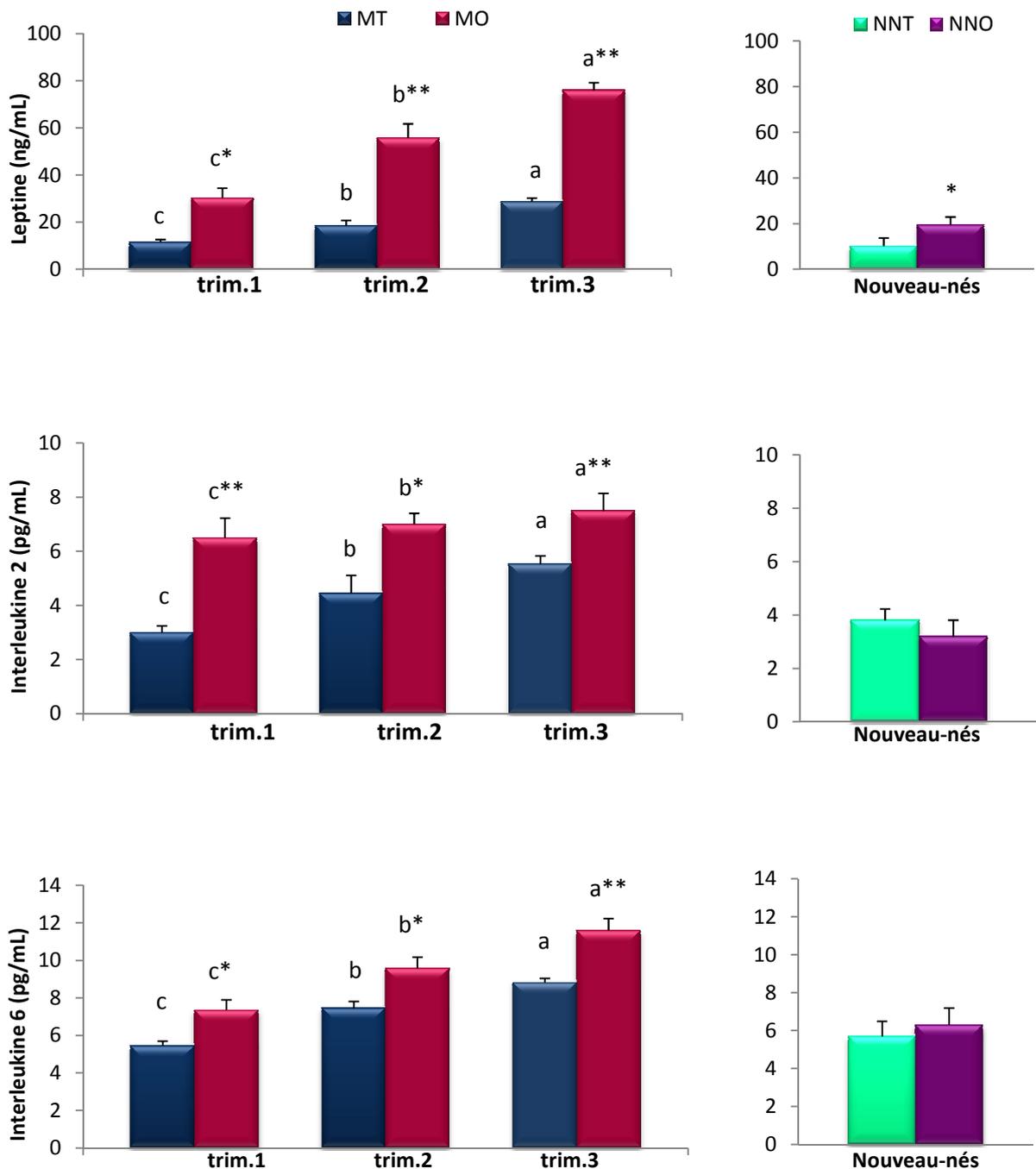


Figure 12 : Teneurs plasmatiques en leptine, interleukines 2 et 6 chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leur nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. MT : mères témoins ; MO : mères obèses ; NNT : nouveau-nés témoins ; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1: trimestre 1; trim.2: trimestre 2; trim.3: trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P< 0,05 ; **P< 0,01 témoins versus obèses.

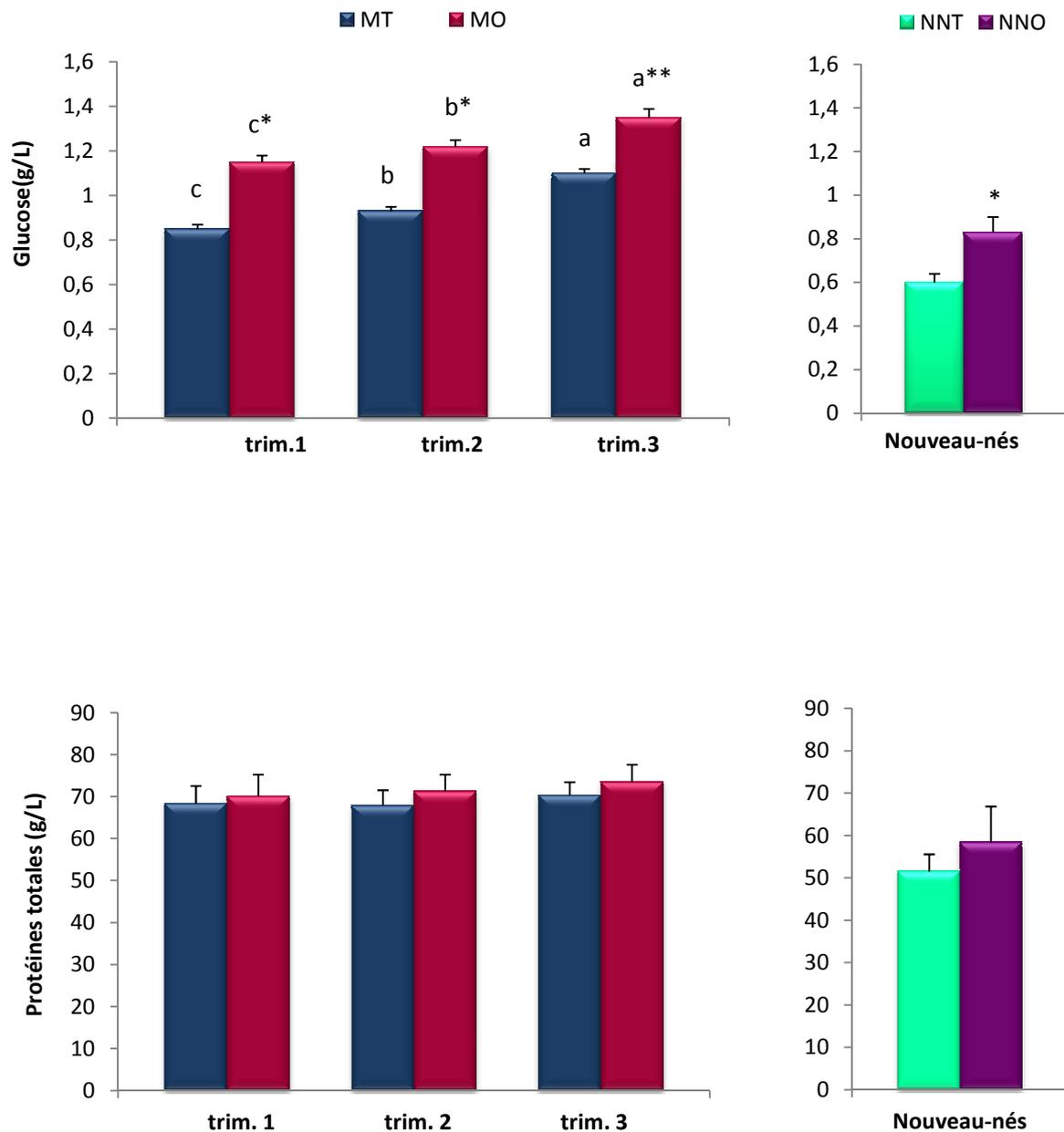


Figure 13 : Teneurs plasmatiques en glucose et protéines totales chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. MT : mères témoins ; MO : mères obèses ; NNT : nouveau-nés témoins ; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1: trimestre 1; trim.2: trimestre 2; trim.3: trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ témoins versus obèses.

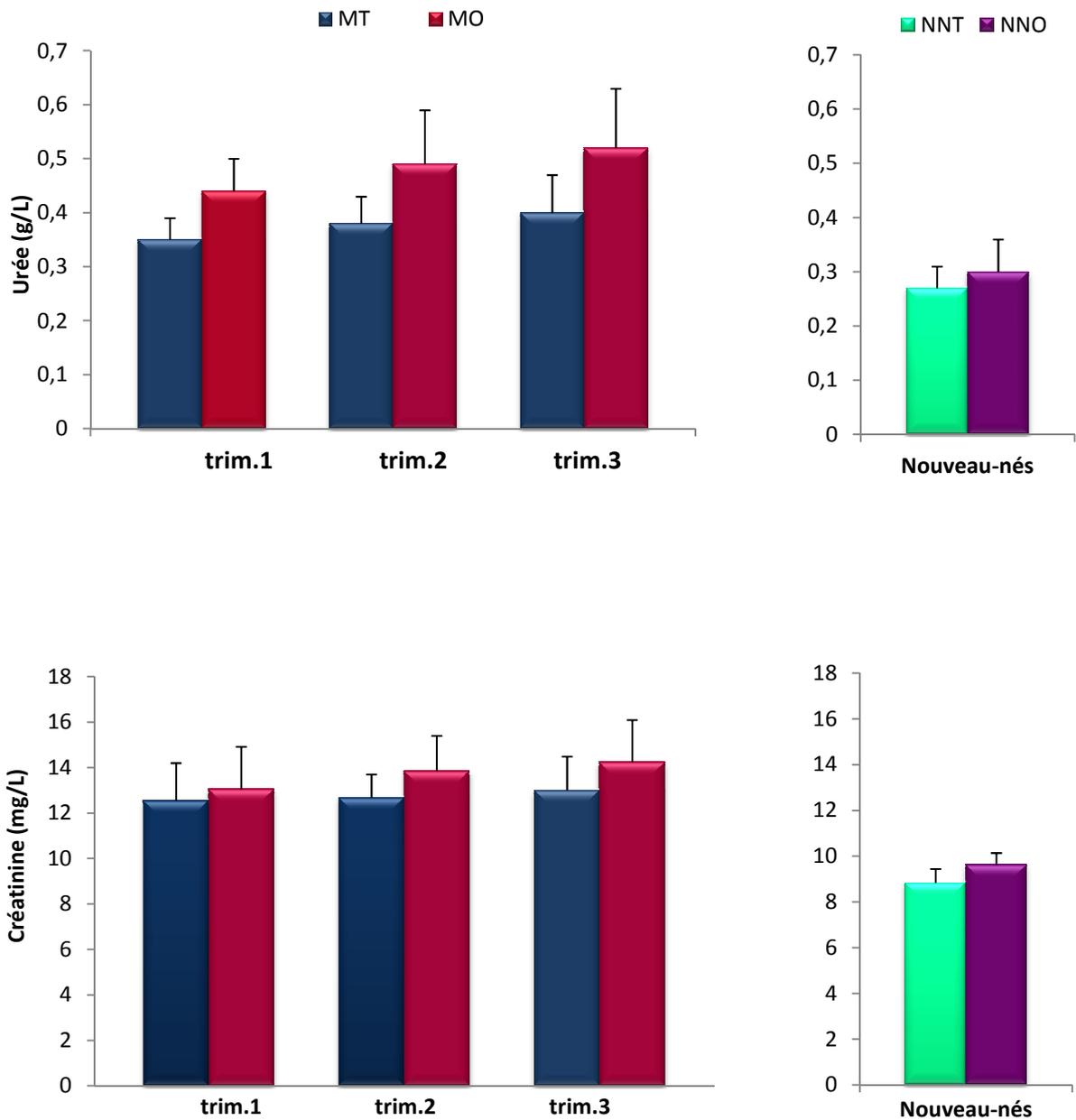


Figure 14: Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. MT : mères témoins ; MO : mères obèses ; NNT : nouveau-nés témoins ; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1: trimestre 1; trim.2: trimestre 2; trim.3: trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Aucune différence significative n'est notée entre les groupes pour l'urée et la créatinine plasmatiques.

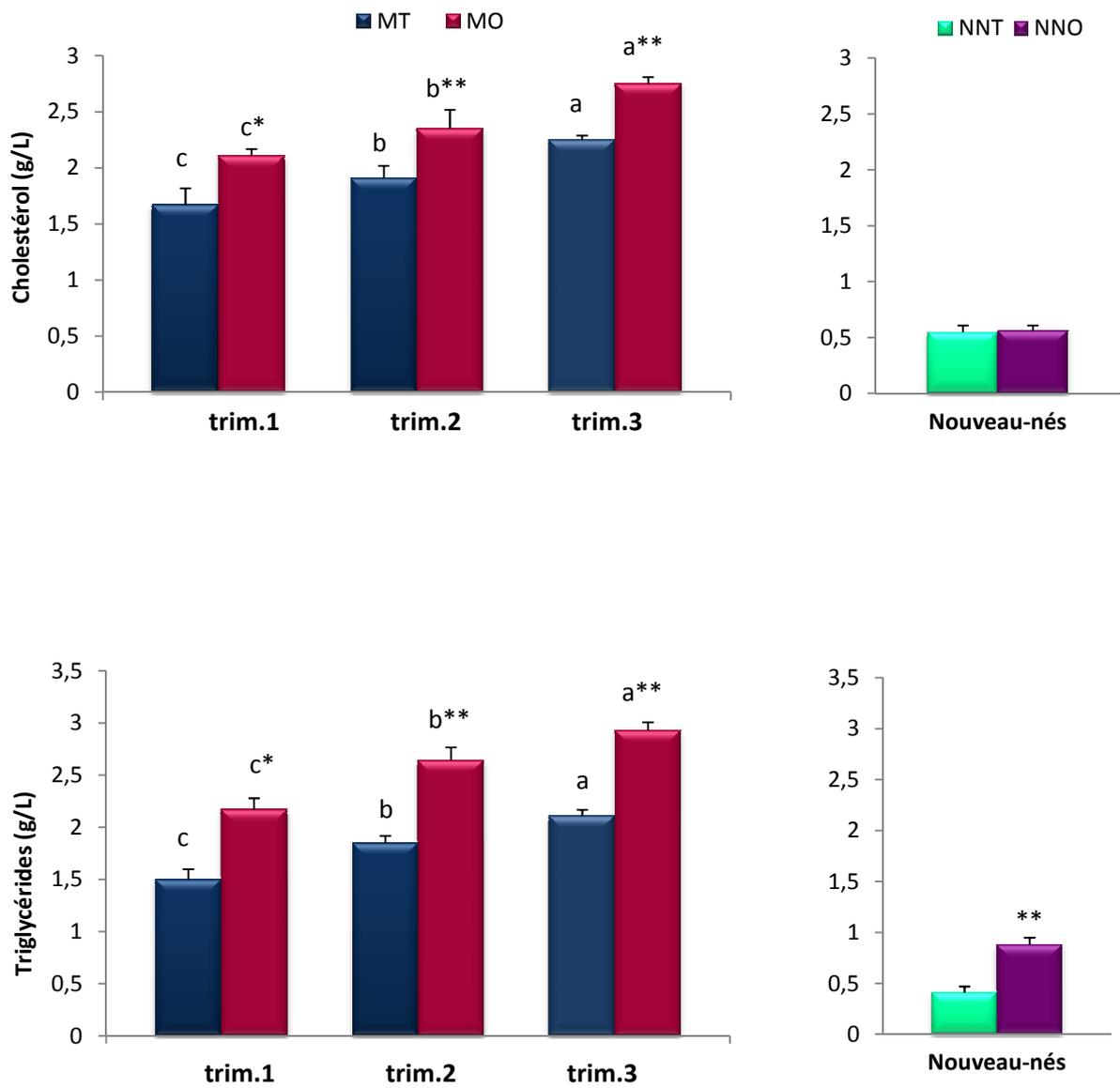


Figure 15 : Teneurs plasmatiques en cholestérol et triglycérides chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. MT : mères témoins ; MO : mères obèses ; NNT : nouveau-nés témoins ; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1: trimestre 1 ; trim.2: trimestre 2 ; trim.3: trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P< 0,05 ; **P< 0,01 témoins versus obèses.

3.3. Teneurs en cholestérol et triglycérides des HDL, LDL et VLDL chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés (Figures 16 et 17, Tableaux A7 et A8 en annexes).

Dans le groupe témoin, les mères montrent, durant leur grossesse, une évolution significative des teneurs en cholestérol des lipoprotéines de faible et très faible densité. Quant aux teneurs en cholestérol des lipoprotéines de haute densité, elles restent stables durant les trois trimestres. En revanche, les teneurs de ces HDL en triglycérides montrent une augmentation au cours du 2^{ème} trimestre, qui se stabilise vers la fin de la grossesse. De plus, on note une augmentation significative des teneurs des LDL et VLDL en triglycérides, qui évolue tout au long de la grossesse.

Chez les mères obèses, les teneurs en HDL-cholestérol ne montrent aucune modification avec l'évolution de la grossesse. Par contre, les teneurs en VLDL et LDL-cholestérol augmentent significativement au cours du 2^{ème} trimestre et continuent d'évoluer jusqu'à la fin de la grossesse. Concernant les teneurs lipoprotéiques en triglycérides, on note une élévation au niveau des HDL au cours du 2^{ème} trimestre, mais qui reste stable jusqu'à la fin du 3^{ème} trimestre. Les teneurs en triglycérides des LDL et VLDL indiquent une augmentation significative qui évolue du 1^{er} au 3^{ème} trimestre de la grossesse.

Par ailleurs, les teneurs en cholestérol et en triglycérides des HDL sont similaires entre les deux groupes de femmes enceintes étudiés (témoins et obèses) et ceci quelque soit l'âge de leur grossesse. Par contre, au niveau des LDL et des VLDL, une augmentation significative des teneurs en cholestérol et en triglycérides est notée chez les mères obèses comparées aux témoins quelque soit le trimestre considéré.

Chez les nouveau-nés, les teneurs lipoprotéiques en cholestérol restent similaires dans les deux groupes étudiés (témoins et obèses). En revanche, les nouveau-nés de mères obèses présentent une augmentation significative des teneurs en triglycérides de toutes les lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) comparés à leurs témoins.

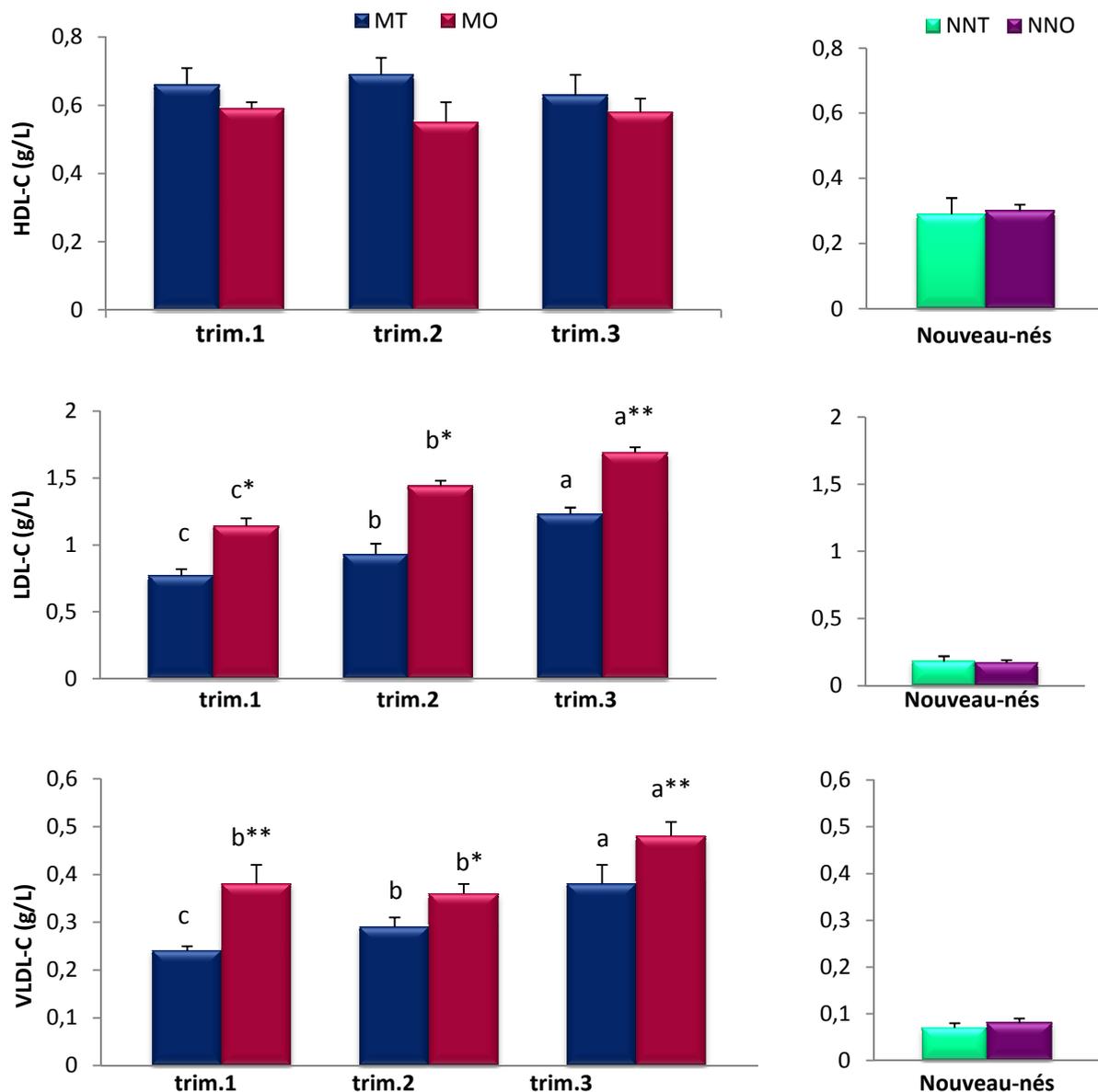


Figure 16 : Teneurs en cholestérol des HDL, LDL et VLDL chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. C : cholestérol ; HDL : lipoprotéines de haute densité ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; MT : mères témoins ; MO : mères obèses ; NNT : nouveau-nés témoins ; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1 : trimestre 1 ; trim.2 : trimestre 2 ; trim.3 : trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ témoins versus obèses.

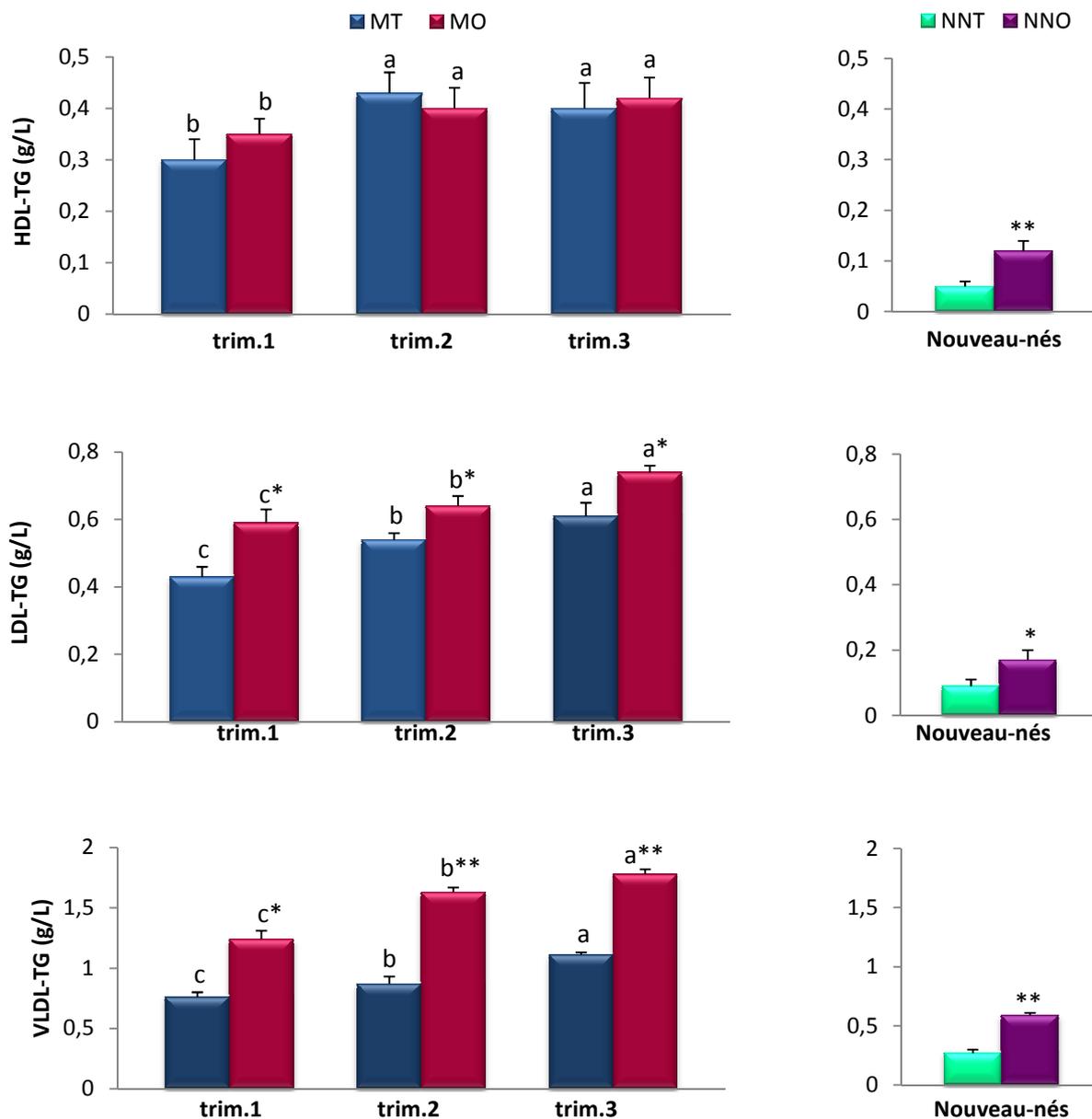


Figure 17: Teneurs en triglycérides des HDL, LDL et VLDL chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. TG : triglycérides ; HDL : lipoprotéines de haute densité; LDL : lipoprotéines de basse densité ; VLDL : lipoprotéines de très basse densité; MT : mères témoins ; MO : mères obèses ; NNT : nouveau-nés témoins ; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1 : trimestre 1 ; trim.2 : trimestre 2 ; trim.3 : trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ témoins versus obèses.

3.4. Rapport d'athérogénéicité et activité enzymatique de la LCAT chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés (Figure 18, Tableaux A9 et A10 en annexes).

Chez les mères témoins et obèses, on remarque une diminution du rapport HDL-C/LDL-C au cours du 2^{ème} trimestre. Ce rapport se stabilise au 3^{ème} trimestre chez les mères obèses, mais il continue de diminuer chez les mères témoins. De plus, quelque soit la période de la gestation, les mères obèses présentent une diminution significative du rapport HDL-C/LDL-C comparées aux témoins. Concernant le rapport LDL-C/C chez les mères témoins et obèses, une augmentation significative est notée au cours du 2^{ème} trimestre. Ce rapport se stabilise à la fin de la grossesse chez les obèses, mais il continue d'augmenter dans le groupe témoin.

Par ailleurs, et quelque soit l'âge de la grossesse, les femmes enceintes obèses présentent un rapport LDL-C/C significativement plus élevé comparé à celui obtenu chez les femmes témoins.

L'activité enzymatique de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) indique chez les deux groupes de mères (témoins et obèses) une augmentation significative qui évolue avec la grossesse. De plus, les femmes enceintes obèses montrent des activités plasmatiques en LCAT similaires à celles observées chez les mères témoins, quelque soit le trimestre de la grossesse.

Chez les nouveau-nés, les deux rapports d'athérogénéicité (HDL-C/LDL-C et LDL-C/C), ainsi que l'activité enzymatique de la LCAT sont comparables dans les deux groupes étudiés.

3.5. Composition en acides gras (% pondéral) des lipides sériques chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés (Tableaux 9-a et b).

La composition en acides gras des lipides sériques montre que le taux des acides gras saturés (AGS) augmente au cours du 2^{ème} trimestre chez les femmes enceintes témoins et obèses pour se stabiliser jusqu'à la fin de la grossesse (Tableau 9-a). Les taux des acides gras mono-insaturés (AGMI), polyinsaturés (AGPI) et l'acide linoléique (C18 : 2n-6) restent stables tout au long de la grossesse. Cependant, les taux d'acide α -linoléique (C18 : 3n-3) et d'acide docosahexaénoïque (C22:6 n-3) augmentent significativement aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres chez les mères témoins et obèses. Par contre on note une diminution significative du taux d'acide arachidonique (C20 : 4n-6) au cours de la grossesse chez les deux groupes de mères étudiées (témoins et obèses).

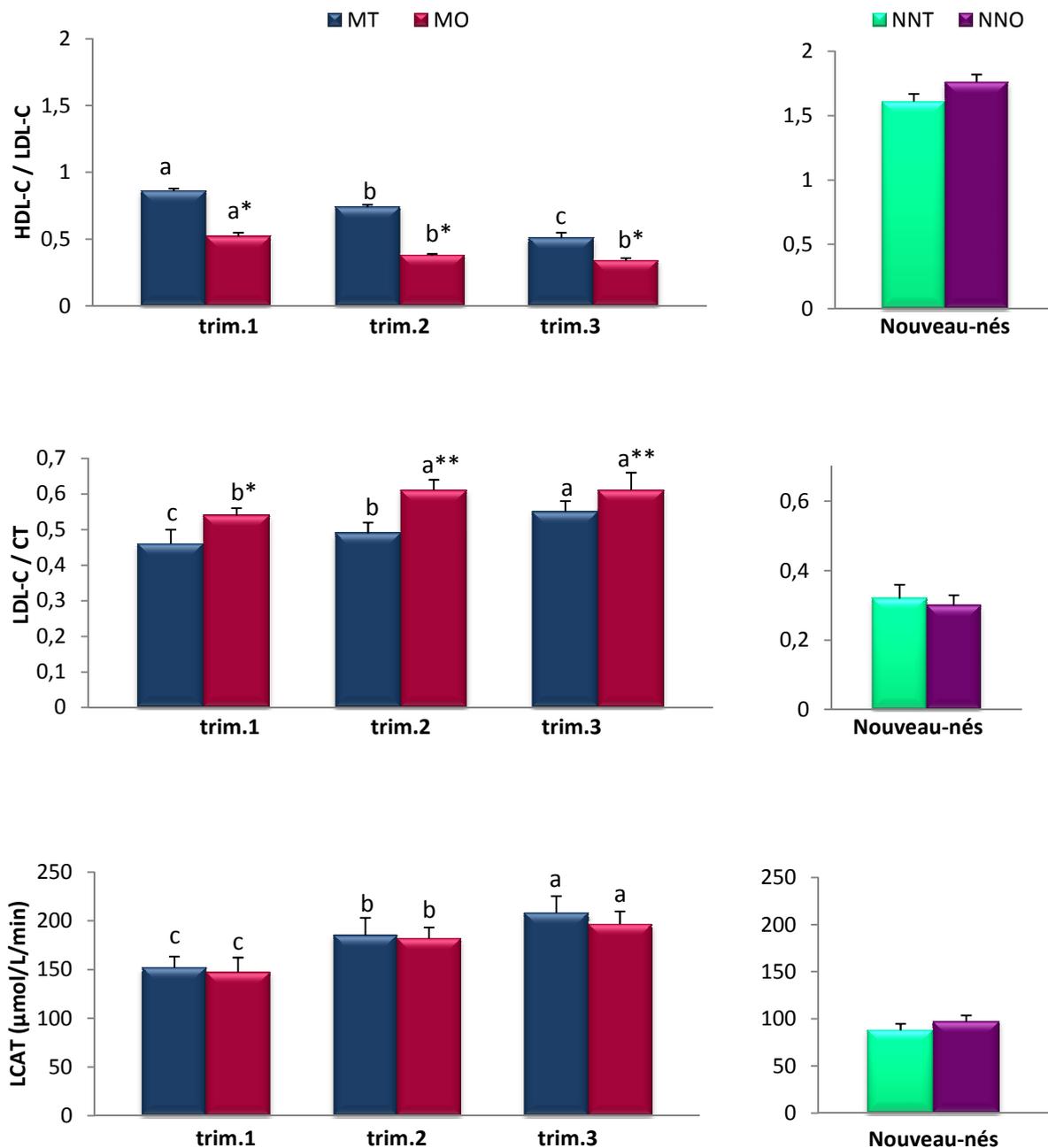


Figure 18: Rapport d'athérogénécité et activité enzymatique de la LCAT chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. HDL : lipoprotéines de haute densité; LDL : lipoprotéines de basse densité; CT : cholestérol total; LCAT : lécithine cholestérol acyltransférase; MT : mères témoins; MO : mères obèses; NNT : nouveau-nés témoins; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1 : trimestre 1; trim.2 : trimestre 2; trim.3 : trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ témoins versus obèses.

Les rapports AGPI/AGS (indice de désaturation) et AGMI/AGS (indice de l'activité de la delta 9 désaturase) diminuent significativement au 2^{ème} trimestre et se stabilisent au 3^{ème} trimestre chez les femmes enceintes témoins et obèses. De plus, le rapport C20 : 4n-6 / C18 : 2n-6, qui reflète les activités des delta 5 et delta 6 désaturases des acides gras de la famille n-6, diminuent au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre dans les deux groupes de femmes étudiées.

La composition en acides gras des lipides sériques chez les femmes obèses reste similaire à celle obtenue chez les femmes témoins quelque soit le trimestre de la grossesse.

Chez les nouveau-nés, La composition des acides gras des lipides sériques ne montre aucune variation entre les deux groupes étudiés (Tableau 9-b).

3.6. Teneurs plasmatiques en sodium, potassium, calcium et phosphore chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés (Tableau 10).

Les teneurs plasmatiques maternelles en sodium, en potassium et en phosphore sont similaires dans les deux groupes étudiés, et restent plus ou moins stable au cours des trois trimestres de la grossesse. En revanche, les mères témoins et obèses présentent une diminution significative des teneurs plasmatiques en calcium au cours de leurs grossesses.

Le statut minéral des nouveau-nés de mères obèses ne montrent pas de modifications significatives comparés à leurs témoins.

3.7. Statut antioxydant chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés (Figures 19, 20, 21 et 22 ; Tableaux A11 et A12 en annexes).

Chez les femmes enceintes témoins et obèses, les teneurs plasmatiques en vitamines C et E diminuent avec l'évolution de la grossesse jusqu'à l'accouchement (Figure 19). De plus, ces teneurs sont significativement plus faibles chez les mères obèses versus témoins. Quant aux teneurs plasmatiques maternelles en vitamine A, elles restent stables durant les trois trimestres de la grossesse et sont similaires chez les deux groupes de femmes étudiés.

Chez les mères témoins et obèses, les activités enzymatiques antioxydantes de la catalase et de la superoxyde dismutase montrent une augmentation significative qui évolue avec leur grossesse jusqu'au 3^{ème} trimestre (Figure 20).

Tableau 9-a : Composition en acides gras (% pondéral) des lipides sériques chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre).

Mères	1 ^{er} trimestre		2 ^{ème} trimestre		3 ^{ème} trimestre		P ANOVA
	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	
AGS	31,83 ± 1,80 ^b	31,29 ± 1,15 ^b	36,86 ± 1,13 ^a	36,91 ± 2,84 ^a	36,66 ± 2,37 ^a	36,11 ± 2,95 ^a	0,040
AGMI	24,90 ± 2,49	22,30 ± 2,06	20,63 ± 2,34	20,14 ± 2,55	21,16 ± 1,67	21,92 ± 3,09	0,133
AGPI	43,27 ± 2,49	46,40 ± 3,25	42,50 ± 2,54	42,95 ± 4,39	42,17 ± 4,04	41,96 ± 4,97	0,216
C18:2n-6	32,06 ± 1,55	33,60 ± 1,96	30,87 ± 2,03	30,10 ± 2,90	30,63 ± 1,94	30,09 ± 2,09	0,164
C18:3 n-3	1,63 ± 0,14 ^c	1,83 ± 0,16 ^c	3,26 ± 0,12 ^b	3,33 ± 0,14 ^b	3,85 ± 0,24 ^a	3,62 ± 0,22 ^a	0,030
C20:4 n-6	8,06 ± 0,47 ^a	8,85 ± 1,13 ^a	6,06 ± 0,55 ^b	6,63 ± 0,64 ^b	5,68 ± 0,42 ^c	5,24 ± 0,55 ^c	0,010
C22:6 n-3	1,48 ± 0,34 ^c	1,98 ± 0,32 ^c	2,33 ± 0,23 ^b	2,38 ± 0,12 ^b	3,01 ± 0,40 ^a	3,10 ± 0,54 ^a	0,020
AGPI / AGS	1,36 ± 0,04 ^a	1,42 ± 0,04 ^a	1,15 ± 0,02 ^b	1,16 ± 0,03 ^b	1,15 ± 0,03 ^b	1,16 ± 0,03 ^b	0,040
AGMI / AGS	0,78 ± 0,04 ^a	0,71 ± 0,04 ^a	0,56 ± 0,02 ^b	0,54 ± 0,03 ^b	0,58 ± 0,03 ^b	0,61 ± 0,04 ^b	0,040
C20 :4n- 6 / C18 :2n-6	0,25 ± 0,02 ^a	0,26 ± 0,03 ^a	0,20 ± 0,02 ^b	0,22 ± 0,03 ^b	0,18 ± 0,02 ^c	0,17 ± 0,01 ^c	0,020

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. AGS : acides gras saturées - AGMI : acides gras mono insaturés - AGPI : acides gras polyinsaturés- C18:2 n-6 (acide linoléique), C18:3 n-3 : acide α -linoléique, C20:4 n-6 : acide arachidonique, C22:6 n-3 : acide docosahexaénoïque (DHA). La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c).

Tableau 9-b : Composition en acides gras (% pondéral) des lipides sériques chez les nouveau-nés témoins et obèses.

Nouveau-nés	Nouveau-nés témoins	Nouveau-nés obèses
AGS	27,83 ± 2,14	30,01 ± 3,43
AGMI	30,77 ± 2,08	32,71 ± 2,16
AGPI	40,89 ± 2,55	37,61 ± 2,74
C18:2n-6	22,49 ± 2,11	20,59 ± 2,42
C18:3n-3	1,62 ± 0,33	1,72 ± 0,28
C20:4n-6	12,18 ± 1,76	10,43 ± 1,58
C22:6n-3	4,60 ± 0,36	4,87 ± 0,50
AGPI / AGS	1,47 ± 0,13	1,25 ± 0,23
AGMI / AGS	1,11 ± 0,04	1,09 ± 0,05
C20 :4n- 6 / C18 :2n-6	0,54 ± 0,03	0,51 ± 0,02

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. AGS : acides gras saturées ; AGMI : acides gras mono insaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; C18:2 n-6 (acide linoléique), C18:3 n-3 : acide α -linoléique, C20:4 n-6 : acide arachidonique, C22:6 n-3 : acide docosahexaénoïque (DHA). La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student.

Tableau 10 : Teneurs plasmatiques en sodium, potassium, calcium et phosphore chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

<i>Mères</i>	1 ^{er} trimestre		2 ^{ème} trimestre		3 ^{ème} trimestre		P ANOVA
	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	
Sodium (mmol/L)	123 ± 16	138 ± 15	126 ± 14,5	130 ± 14	115 ± 14,98	127 ± 12,26	0,144
Potassium (mmol/L)	3,80 ± 0,40	4,05 ± 0,33	3,71 ± 0,41	4,12 ± 0,39	3,69 ± 0,32	4,14 ± 0,38	0,213
Calcium (mmol/L)	3,97 ± 0,33 ^a	4,36 ± 0,26 ^a	3,04 ± 0,34 ^b	3,56 ± 0,26 ^b	2,67 ± 0,20 ^c	3,05 ± 0,41 ^c	0,040
Phosphore (mmol/L)	1,01 ± 0,22	0,89 ± 0,08	1,15 ± 0,21	0,90 ± 0,06	1,13 ± 0,20	1,12 ± 0,18	0,208
<i>Nouveau-nés</i>							
Sodium (mmol/L)	/	/	/	/	72,17 ± 6	83,91 ± 11,50	/
Potassium (mmol/L)	/	/	/	/	2,44 ± 0,28	2,73 ± 0,37	/
Calcium (mmol/L)	/	/	/	/	4,13 ± 0,22	4,36 ± 0,28	/
Phosphore (mmol/L)	/	/	/	/	1,06 ± 0,06	1,14 ± 0,08	/

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c).

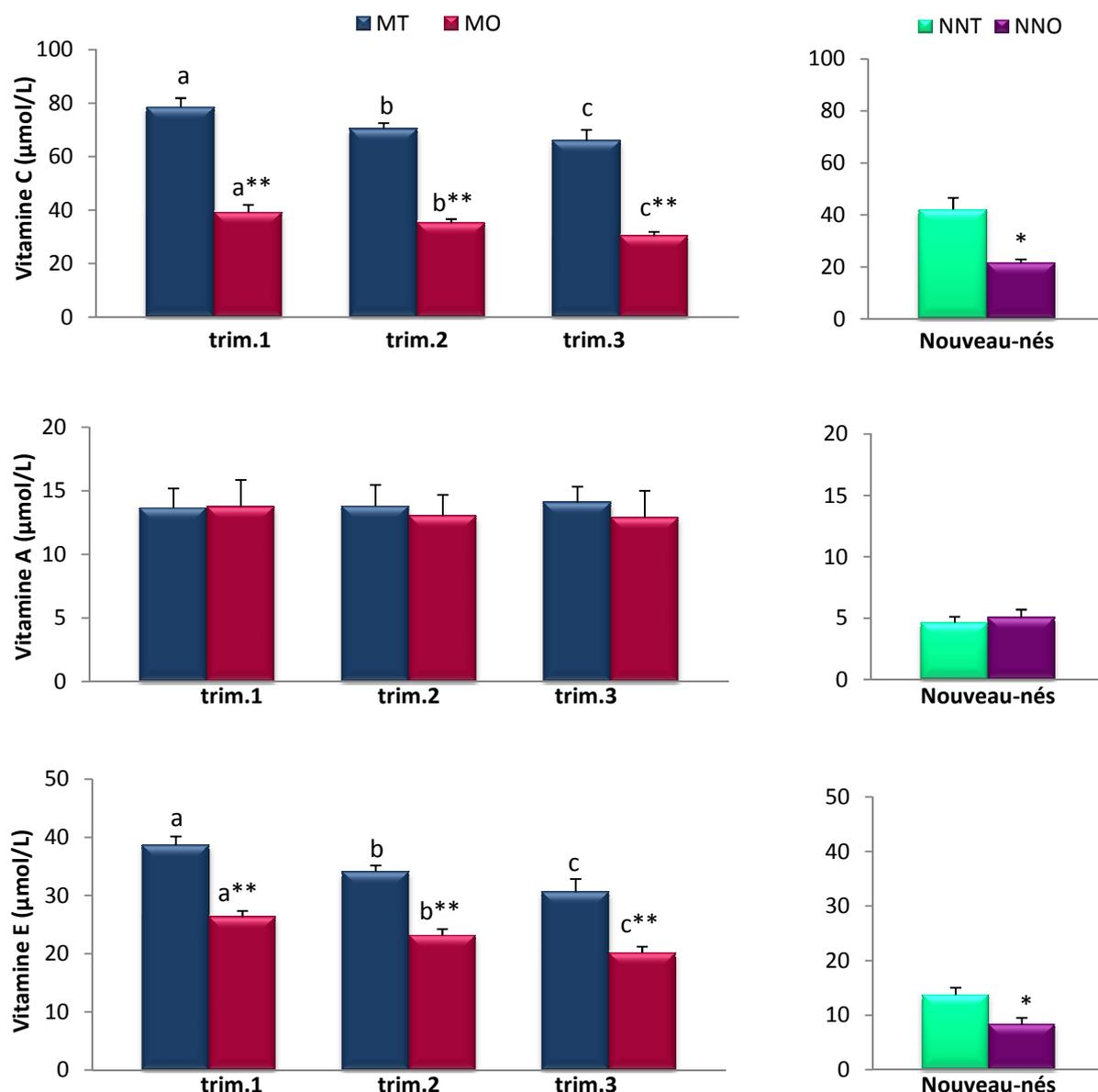


Figure 19: Teneurs plasmatiques en vitamines C, A et E, chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. MT : mères témoins ; MO : mères obèses ; NNT : nouveau-nés témoins ; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1 : trimestre 1 ; trim.2 : trimestre 2 ; trim.3 : trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre et entre leur nouveau-nés est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ témoins versus obèses.

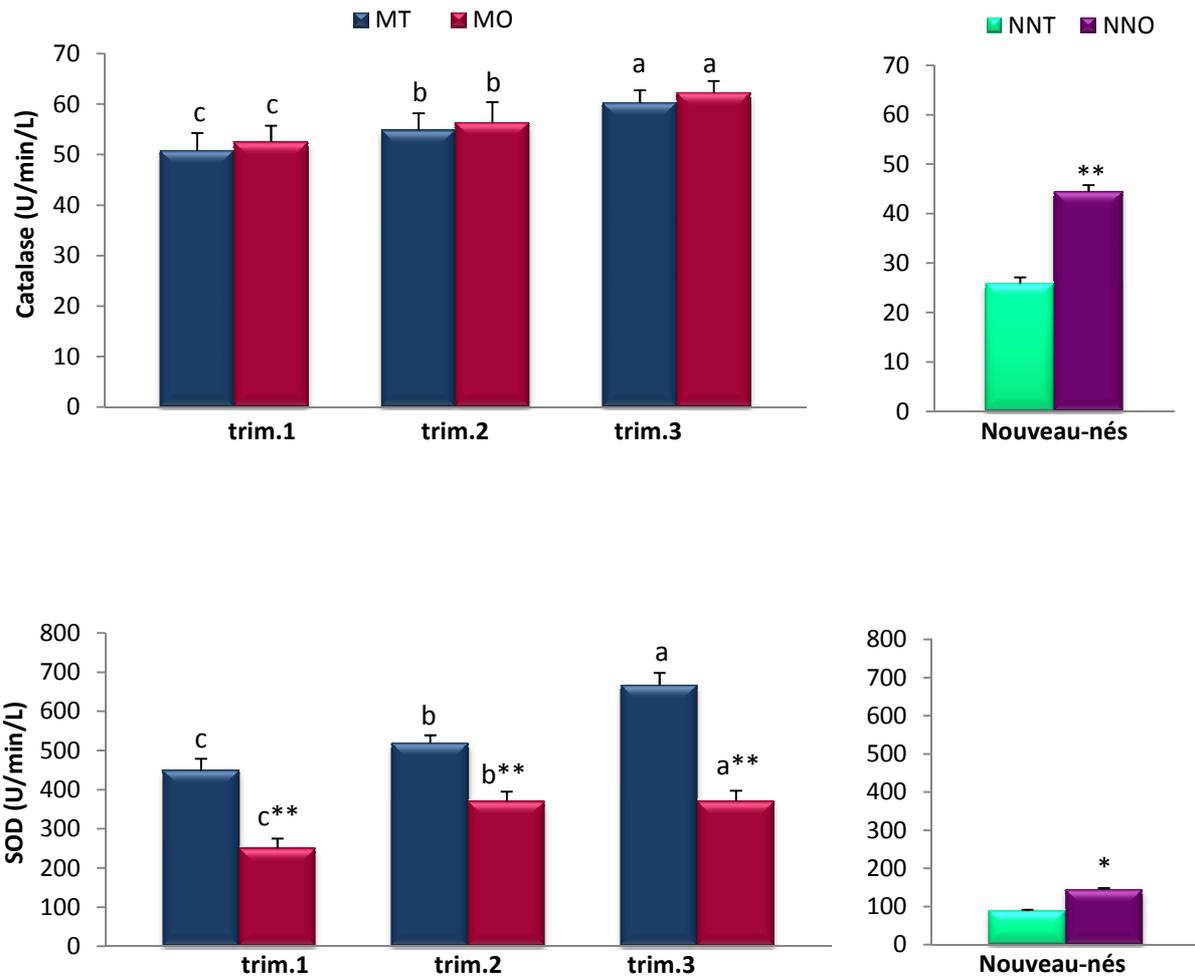


Figure 20: Activités enzymatiques de la catalase et de la superoxyde dismutase érythrocytaires chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. SOD : superoxyde dismutase. MT : mères témoins ; MO : mères obèses ; NNT : nouveau-nés témoins ; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1 : trimestre 1 ; trim.2 : trimestre 2 ; trim.3 : trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P < 0,05 ; **P < 0,01 témoins versus obèses. La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student. * P < 0,05 ; **P < 0,01.

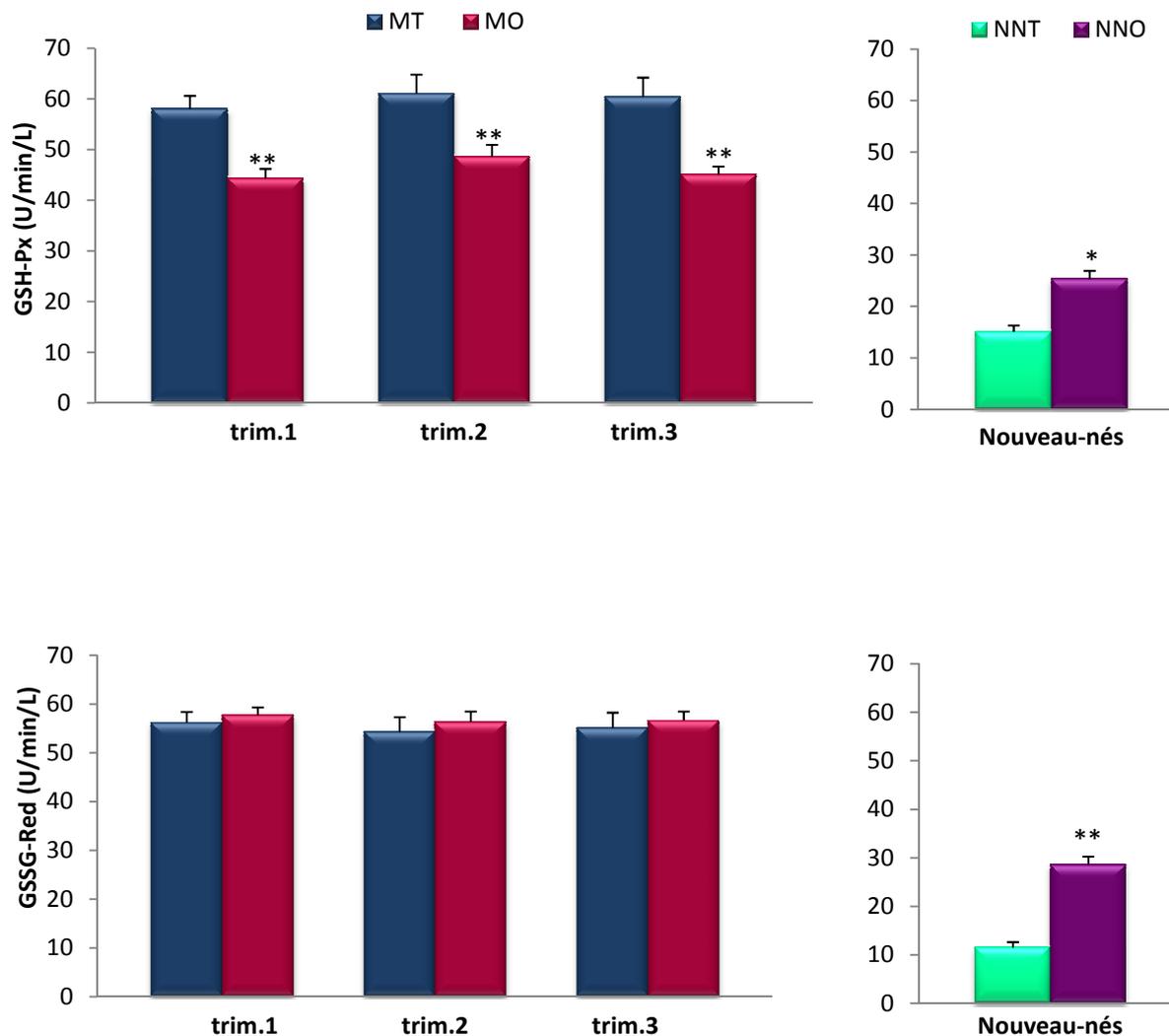


Figure 21 : Activités enzymatiques des glutathion peroxydase et réductase érythrocytaires chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. GSH-Px : glutathion peroxydase ; GSSG-Red : glutathion réductase ; MT : mères témoins ; MO : mères obèses ; NNT : nouveau-nés témoins ; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1 : trimestre 1 ; trim.2 : trimestre 2 ; trim.3 : trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P < 0,05 ; **P < 0,01 témoins versus obèses. La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student. * P < 0,05 ; **P < 0,01.

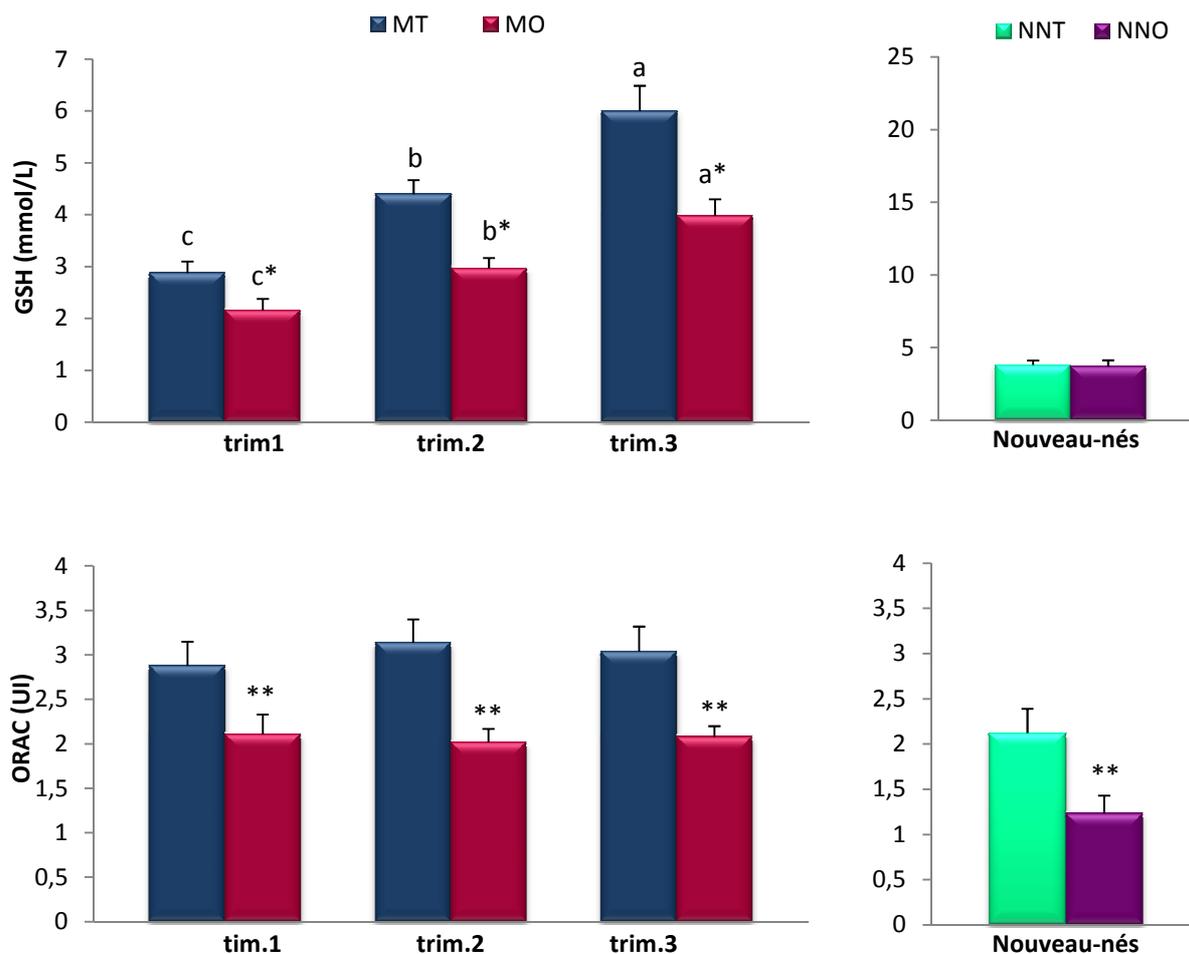


Figure 22 : Teneurs érythrocytaires en glutathion réduit, et pouvoir antioxydant total chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. GSH : glutathion réduit ; ORAC : pouvoir antioxydant total. ; MT : mères témoins ; MO : mères obèses ; NNT : nouveau-nés témoins ; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1 : trimestre 1 ; trim.2 : trimestre 2 ; trim.3 : trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P< 0,05 ; **P< 0,01 témoins versus obèses. La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student. * P< 0,05 ; **P< 0,01.

Aussi, on note chez les femmes enceintes obèses, quelque soit l'âge de leur grossesse, des activités érythrocytaires en superoxyde dismutase significativement plus basses par rapport aux témoins. L'activité catalase reste similaire entre les deux groupes de mères. De plus, chez les mères obèses, l'activité enzymatique antioxydante de la glutathion peroxydase est significativement plus faible comparée à celle du groupe témoin (Figure 21). Les activités de la glutathion réductase érythrocytaire maternelle ne révèlent aucune variation entre les deux populations étudiées au cours de la grossesse.

Les teneurs érythrocytaires maternelles en glutathion réduit indiquent une augmentation significative au cours de la grossesse chez les femmes témoins et obèses (Figure 22). Par contre, les mères obèses présentent, au cours des trois trimestres, des teneurs en glutathion réduit significativement plus basses que celles des mères témoins. Le pouvoir antioxydant total (ORAC) est significativement diminué chez les mères obèses par rapport aux mères témoins aux 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.

Chez les nouveau-nés de mères obèses, les teneurs plasmatiques en vitamines C et E sont augmentées significativement comparées aux valeurs des nouveau-nés de mères témoins (Figure 19). Les teneurs plasmatiques en vitamine A restent similaires chez les deux groupes de nouveau-nés. Par ailleurs, on observe une augmentation significative des activités érythrocytaires en catalase, en superoxyde dismutase et en glutathions peroxydase et réductase chez les nouveau-nés de mères obèses comparés aux nouveau-nés témoins (Figure 20 et 21). Le glutathion réduit érythrocytaire fœtal ne montre pas de modification dans le groupe obèse versus témoin. Par contre, le pouvoir antioxydant total des nouveau-nés de mères obèses est significativement plus bas que celui des nouveau-nés témoins (Figure 22).

3.8. Statut oxydant chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés (Figures 23 et 24 ; Tableaux A13 et A14 en annexes).

Le statut oxydant des mères révèle une élévation des taux érythrocytaires des espèces oxygénées réactives au cours de la grossesse et de l'obésité. En effet, l'augmentation significative des teneurs en monoxyde d'azote au 2^{ème} trimestre évolue avec la grossesse des femmes témoins et obèses jusqu'à leur accouchement (Figure 23).

De plus, les mères témoins et obèses présentent une augmentation significative de la teneur en anion superoxyde au 2^{ème} trimestre de leur grossesse ; cette augmentation continue jusqu'à la fin de la grossesse chez les femmes témoins mais elle se stabilise au 3^{ème} trimestre chez les femmes obèses. Les mères obèses montrent aussi des teneurs en monoxyde d'azote et en anion superoxyde significativement plus élevées, au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre, comparées aux valeurs obtenues chez les mères témoins (Figures 23).

On note, chez les deux groupes de femmes, une augmentation significative des teneurs érythrocytaires en hydroperoxydes et en malondialdéhyde au cours du 2^{ème} trimestre et 3^{ème} trimestre de la grossesse. Ces marqueurs de la peroxydation lipidique, ainsi que les teneurs érythrocytaires en protéines carbonylées, quelque soit l'âge de leur grossesse, sont significativement plus élevées chez les femmes obèses comparées aux témoins (Figure 24).

Chez les nouveau-nés de mères obèses, les teneurs érythrocytaires en monoxyde d'azote, en anion superoxyde, en hydroperoxydes et en malondialdéhyde sont significativement augmentées par rapport aux valeurs témoins (Figures 23 et 24). Les teneurs en protéines carbonylées restent similaires chez les deux groupes de nouveau-nés.

3.9. Oxydation *in vitro* des lipoprotéines chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés (Tableau 11).

Les marqueurs de l'oxydation *in vitro* des lipoprotéines ne varient pas au cours de la grossesse chez les mères témoins et chez les mères obèses, sauf pour le Tlag qui diminue au cours des trois trimestres. Les taux maximaux en diènes conjugués sont significativement plus élevés chez les femmes enceintes obèses comparées aux témoins, quelque soit la période de leur grossesse. De plus, le temps correspondant au début de l'oxydation des lipoprotéines (Tlag) ; ainsi que le temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale des lipoprotéines *in vitro* (Tmax) sont significativement plus bas chez les mères obèses versus témoins. Par conséquent, les mères obèses présentent une augmentation significative du taux d'oxydation des lipoprotéines par rapport à leurs témoins.

Chez les nouveau-nés, le taux d'oxydation des lipoprotéines s'avère significativement plus élevé dans le groupe obèse comparé au groupe témoin. Cette variation est due à une diminution significative du Tlag et du Tmax dans le groupe obèse versus témoin.

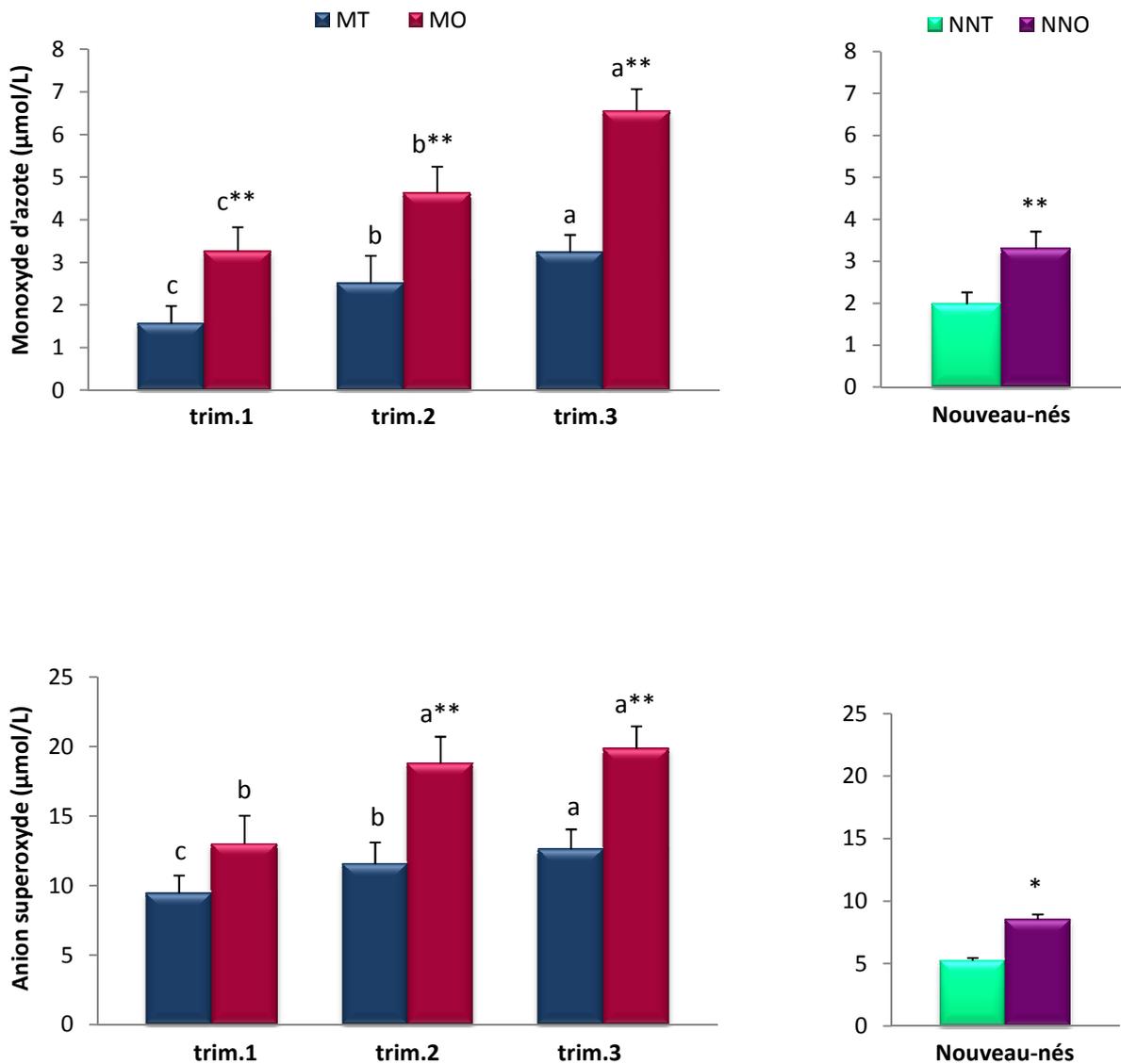


Figure 23 : Teneurs érythrocytaires en monoxyde d'azote et anion superoxyde chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. MT : mères témoins ; MO : mères obèses ; NNT : nouveau-nés témoins ; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1 : trimestre 1 ; trim.2 : trimestre 2 ; trim.3 : trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ témoins versus obèses. La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

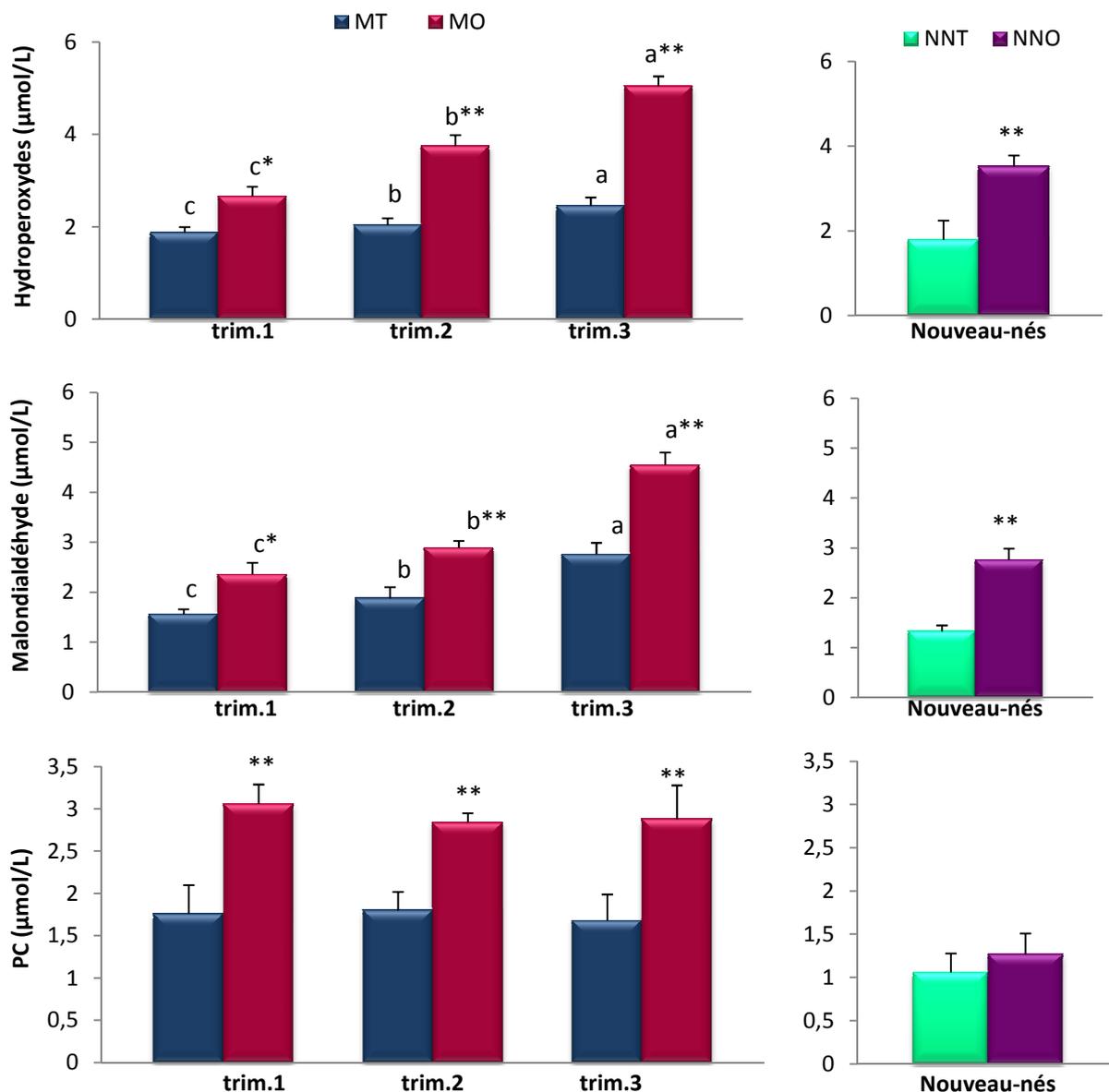


Figure 24 : Teneurs érythrocytaires en hydroperoxydes, malondialdéhyde et protéines carbonylées chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. PC : protéines carbonylées ; MT : mères témoins ; MO : mères obèses ; NNT : nouveau-nés témoins ; NNO : nouveau-nés obèses, trim.1 : trimestre 1 ; trim.2 : trimestre 2 ; trim.3 : trimestre 3. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P < 0,05 ; **P < 0,01 témoins versus obèses. La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student. * P < 0,05 ; **P < 0,01.

Tableau 11: Oxydation *in vitro* des lipoprotéines chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et leurs nouveau-nés.

Mères	1 ^{er} trimestre		2 ^{ème} trimestre		3 ^{ème} trimestre		P ANOVA
	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	
DCi (nmol/L)	3,01 ± 0,33	3,11 ± 0,28	3,22 ± 0,34	3,06 ± 0,44	3,36 ± 0,42	2,89 ± 0,59	0,215
DCmax (nmol/L)	5,11 ± 0,64	7,64 ± 0,55*	5,63 ± 0,58	8,01 ± 0,62**	5,72 ± 0,81	8,38 ± 0,43 **	0,178
T lag (min)	64,22 ± 1,21 ^a	42,36 ± 1,27 ^{a**}	58,04 ± 1,44 ^b	37,14 ± 1,70 ^{b**}	53,64 ± 1,82 ^c	30,64 ± 1,36 ^{c**}	0,020
T max (min)	160,33 ± 2,64	141 ± 2,74**	163 ± 3,15	140,22 ± 2,16**	165 ± 3,32	148,18 ± 2,28**	0,226
Tx. ox. (µmol/L/min)	20,93 ± 1,36	43,29 ± 2,11**	23,04 ± 1,68	38,46 ± 2,15**	21,19 ± 1,11	38,35 ± 2,04**	0,118
Nouveau-nés					Témoins	Obèses	-
DCi (nmol/L)	-	-	-	-	2,81 ± 0,41	2,58 ± 0,23	-
DCmax (nmol/L)	-	-	-	-	4,24 ± 0,35	4,23 ± 0,21	-
T lag (min)	-	-	-	-	89,82 ± 2,71	60 ± 1,62 **	-
T max (min)	-	-	-	-	165,45 ± 9,44	135,45 ± 8,27**	-
Tx. ox. (µmol/L/min)	-	-	-	-	18,30 ± 1,03	20,41 ± 1,06*	-

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. DCi : diènes conjugués initiaux ; DCmax : diènes conjugués maximaux ; T lag = temps correspondant au début de l'oxydation des lipoprotéines ; T max = temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale des lipoprotéines *in vitro* ; Taux d'oxydation= (DCmax – DCi)/(T max – T Lag). La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P< 0,05 ; **P< 0,01 témoins versus obèses. La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student. * P< 0,05 ; **P< 0,01.

4. Paramètres biochimiques et marqueurs redox au niveau du placenta

4.1. Teneurs placentaires en glucose, protéines totales, cholestérol et triglycérides et activité enzymatique de la lipoprotéine lipase placentaire chez les témoins et les obèses (Figure 25, Tableau A15 en annexes)

Chez les mères obèses, les teneurs placentaires en glucose et en protéines totales sont significativement augmentées comparées à leurs témoins. Par ailleurs, une augmentation significative des teneurs placentaires en triglycérides est aussi observée chez les mères obèses versus mères témoins, alors que celles en cholestérol total placentaire ne varient pas significativement entre les deux groupes étudiés. De même, les activités placentaires de la lipoprotéine lipase ne montrent pas de variations significatives chez les mères obèses et leurs témoins.

4.2. Statut antioxydant placentaire chez les témoins et les obèses (Figure 26, Tableau A16 en annexes).

Au niveau du placenta, les activités enzymatiques antioxydantes de la catalase et de la superoxyde dismutase sont significativement élevées chez les mères obèses comparées aux mères témoins. Cependant, aucune différence n'est observée concernant les activités enzymatiques antioxydantes placentaires de la glutathion peroxydase et réductase entre les deux groupes. En revanche, le placenta des mères obèses montre des teneurs significativement élevées en glutathion réduit comparées aux teneurs placentaires des mères témoins.

4.3. Statut oxydant placentaire chez les témoins et les obèses (Figure 27, Tableau A17 en annexes).

Aucune différence significative n'est notée concernant les teneurs placentaires en monoxyde d'azote et en anion superoxyde entre les deux groupes étudiés. Par contre, le placenta des mères obèses montre des teneurs significativement élevées en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées comparées aux teneurs placentaires des mères témoins.

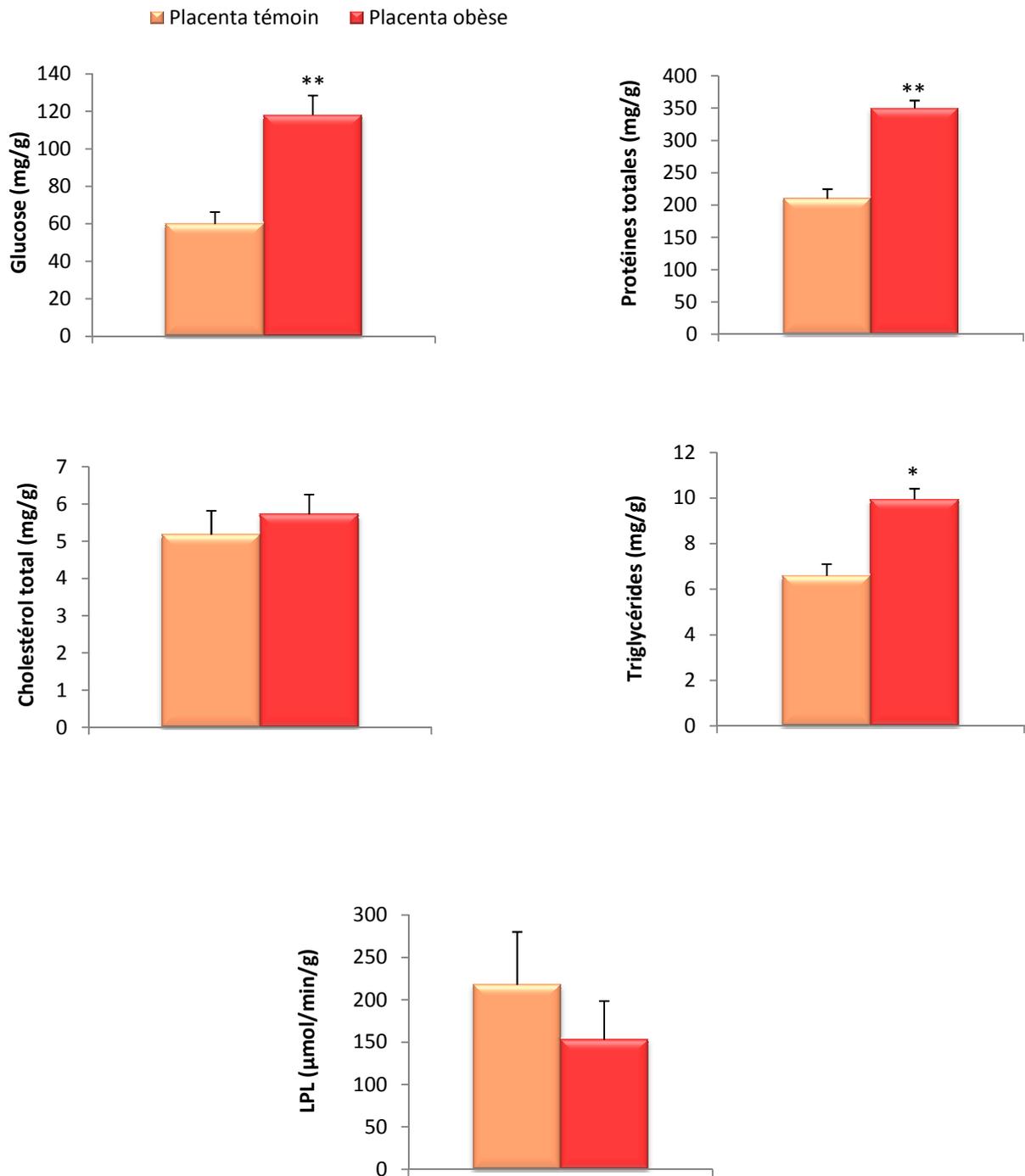


Figure 25 : Teneurs placentaires en glucose, protéines totales, cholestérol, triglycérides et activité enzymatique de la lipoprotéine lipase placentaire chez les témoins et les obèses.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. LPL : lipoprotéine lipase. La comparaison des moyennes entre les placentas des mères témoins et les placentas des mères obèses est effectuée par le test « t » de Student : * P < 0,05 ; ** P < 0,01.

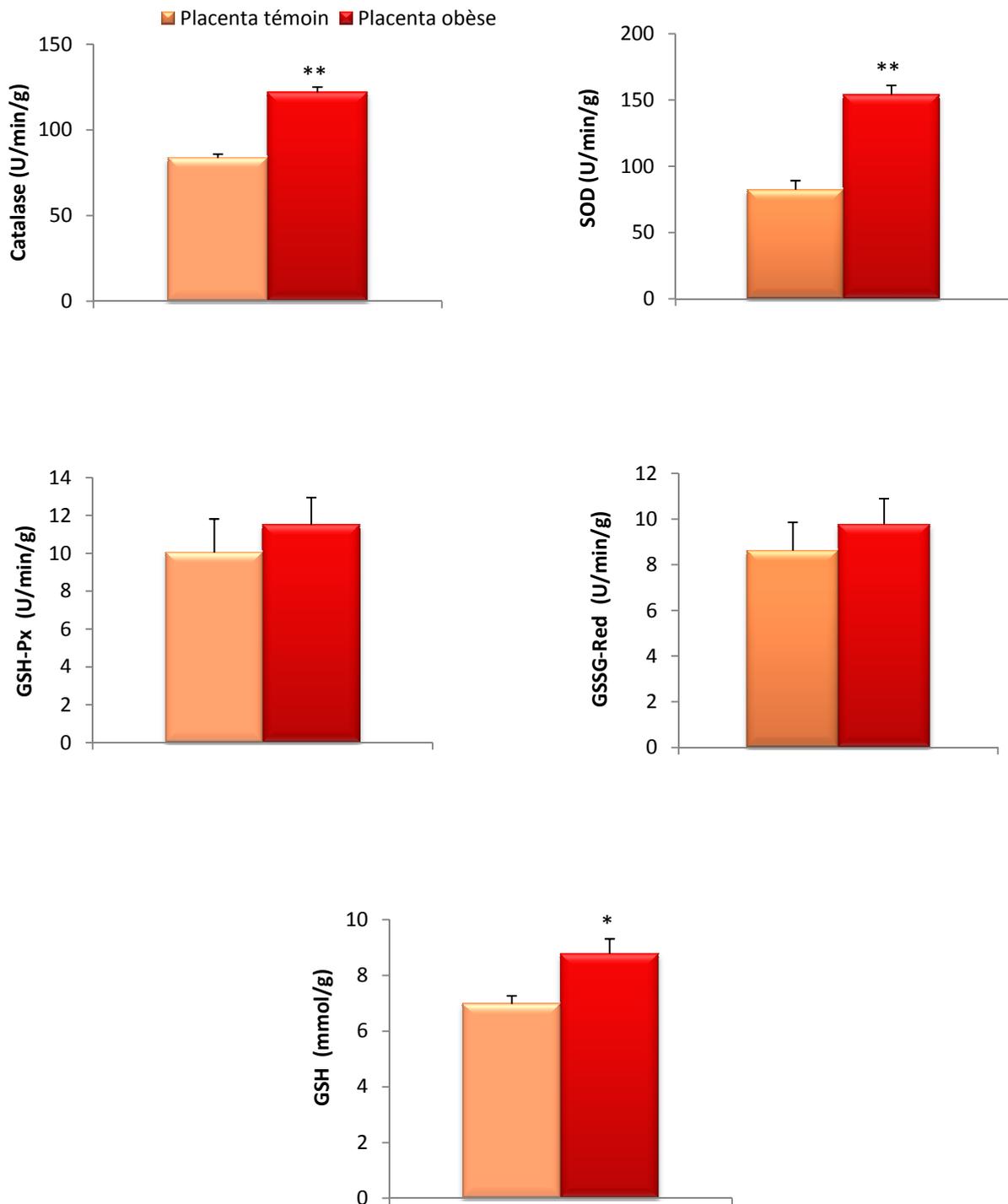


Figure 26 : Activités enzymatiques de la catalase, de la superoxyde dismutase, des glutathion peroxydase et réductase placentaires et teneurs placentaires en glutathion réduit chez les témoins et les obèses.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. La comparaison des moyennes entre les placentas des mères témoins et les placentas des mères obèses est effectuée par le test « t » de Student : * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

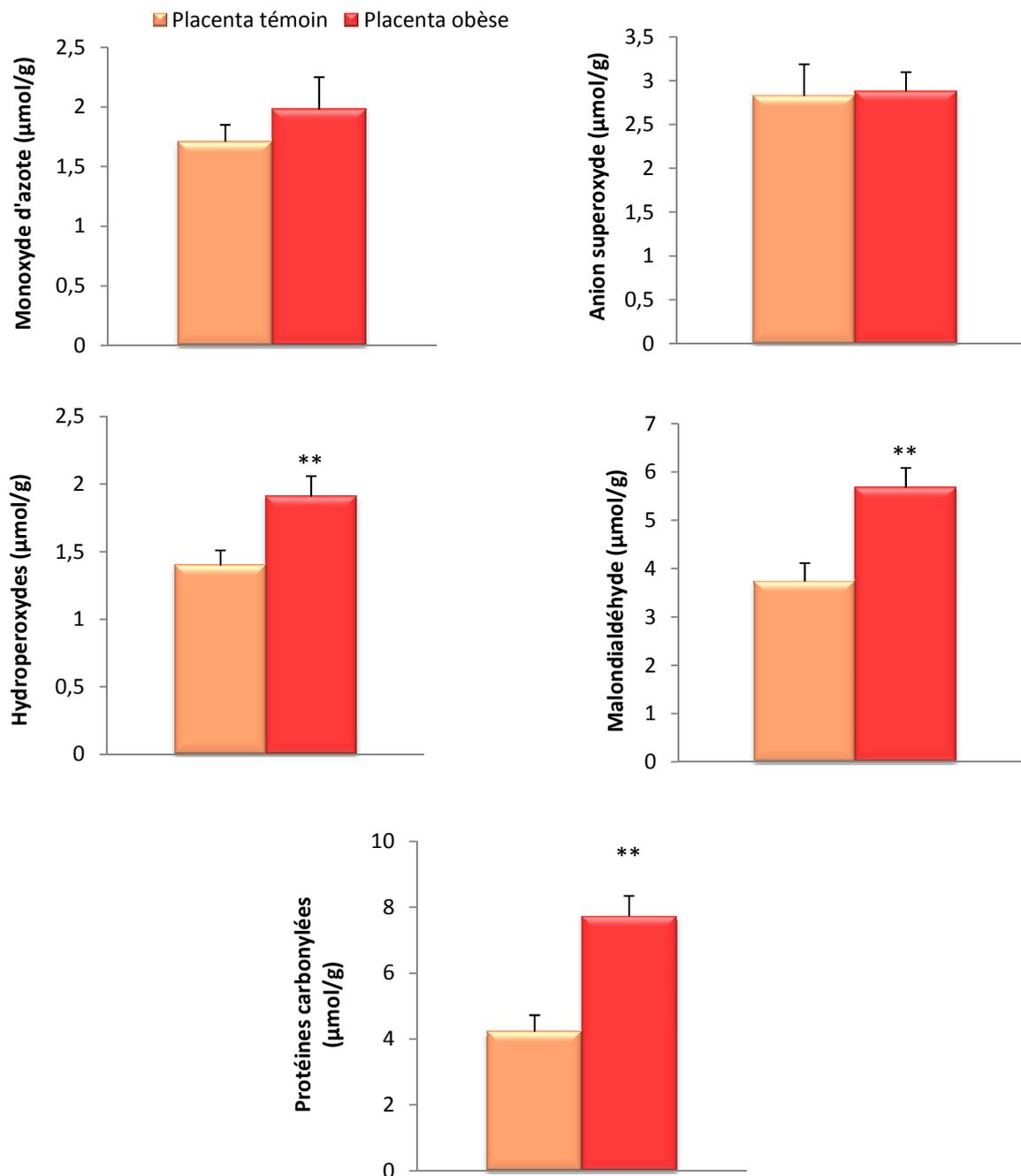


Figure 27 : Teneurs placentaires en monoxyde d'azote, anion superoxyde, hydroperoxydes, malondialdéhyde et protéines carbonylées chez les témoins et les obèses.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. La comparaison des moyennes entre les placentas des mères témoins et les placentas des mères obèses est effectuée par le test « t » de Student : **P < 0,01.

5. Analyse de régression multiple (Tableaux 12 et 13)

Afin de voir l'influence des modifications métaboliques maternelles et placentaires sur le métabolisme fœtal, une analyse de régression multiple est réalisée avec des variables indépendantes ou prédicteurs (paramètres lipidiques et marqueurs du statut oxydant/antioxydant maternels et placentaires) et des variables dépendantes (paramètres lipidiques et marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez les nouveau-nés).

Alors que les teneurs en cholestérol et en triglycérides maternelles et placentaires du groupe témoin ne sont pas corrélées significativement à celles du nouveau-né, l'interaction entre ces deux prédicteurs expliquent, respectivement 38 et 39% la variation de ces mêmes paramètres chez le nouveau-né dans le groupe témoin. Concernant les marqueurs du statut oxydant / antioxydant, aucune corrélation entre les paramètres maternels, placentaires et fœtales n'est observée. L'association mère – placenta ne modifie pas ces observations (Tableau 12).

Chez le groupe obèse, les teneurs plasmatiques en cholestérol de la mère et au niveau du placenta ne sont pas corrélées à celles du nouveau-né. Cependant, l'association mère – placenta influence les teneurs plasmatiques en cholestérol fœtal et explique 35% de leur variation (Tableau...). Il existe une forte corrélation entre d'une part les teneurs plasmatiques en triglycérides et en malondialdéhyde maternelles et fœtales ($P=0,007$ et $P=0,008$, respectivement), et d'autre part placentaires et fœtales ($P=0,005$). L'association mère – placenta augmente la puissance du modèle ($P=0,001$ et $P=0,004$, respectivement) et explique 64% et 47%, respectivement, de la variation de ces paramètres chez le nouveau-né.

Les teneurs en monoxyde d'azote et en anion superoxyde maternelles sont corrélées significativement à celles des nouveau-nés dans le groupe obèse ($P=0,01$). L'interaction mère - placenta peut prédire significativement la variation des teneurs fœtales en monoxyde d'azote et en anion superoxyde (42% et 43%, respectivement). Concernant les activités des enzymes antioxydantes, alors que les valeurs maternelles ne sont pas associées à celles des nouveau-nés, les activités de la catalase et de la superoxyde dismutase placentaires sont corrélées positivement aux activités de ces enzymes fœtales ($P=0,030$ et $P=0,039$, respectivement). L'interaction mère – placenta est très significative et explique 44% et 43%, respectivement, la variation des activités de la catalase et de la superoxyde dismutase chez le nouveau-né de mère obèse (Tableau 13).

Tableau 12 : Analyse multi variée chez le groupe Témoin.

Variables dépendantes (Nouveau-nés)	Variables Mères	Variable Placenta	Interaction mère-placenta
Cholestérol			
<i>B</i> (ES)	0,132 (0,061)	0,184 (0,053)	0,416 (0,065)
<i>P</i>	0,215	0,119	0,015
<i>R</i> ²	-	-	0,38
Triglycérides			
<i>B</i> (ES)	0,136 (0,040)	0,194 (0,020)	0,424 (0,069)
<i>P</i>	0,138	0,140	0,014
<i>R</i> ²	-	-	0,39
Malondialdéhyde			
<i>B</i> (ES)	0,082 (0,050)	0,102 (0,041)	0,155 (0,077)
<i>P</i>	0,102	0,147	0,125
<i>R</i> ²	-	-	0,07
Protéines carbonylées			
<i>B</i> (ES)	0,147 (0,032)	0,125 (0,051)	0,199 (0,078)
<i>P</i>	0,139	0,108	0,089
<i>R</i> ²	-	-	0,10
Monoxyde d'azote			
<i>B</i> (ES)	0,187 (0,071)	0,117 (0,064)	0,188 (0,027)
<i>P</i>	0,107	0,114	0,095
<i>R</i> ²	-	-	0,11
Anion superoxyde			
<i>B</i> (ES)	0,111 (0,037)	0,157 (0,027)	0,158 (0,063)
<i>P</i>	0,175	0,116	0,115
<i>R</i> ²	-	-	0,09
Catalase			
<i>B</i> (ES)	0,142 (0,070)	0,181 (0,030)	0,182 (0,083)
<i>P</i>	0,104	0,111	0,101
<i>R</i> ²	-	-	0,12
Superoxyde dismutase			
<i>B</i> (ES)	0,201 (0,073)	0,128 (0,076)	0,199 (0,051)
<i>P</i>	0,108	0,143	0,168
<i>R</i> ²	-	-	0,07
Glutathion réduit			
<i>B</i> (ES)	0,102 (0,052)	0,152 (0,075)	0,165 (0,077)
<i>P</i>	0,222	0,177	0,125
<i>R</i> ²	-	-	0,06

B(ES) représentent les coefficients de corrélation (erreur standard) de chaque variable indépendante avec la variable dépendante. *R*² représente le coefficient de détermination et fournit le pourcentage de variance expliquée par l'ensemble des variables. Les relations sont significatives lorsque *P* < 0,05.

Tableau 13 : Analyse multi variée chez le groupe Obèse.

Variables dépendantes (Nouveau-nés)	Variables Mères	Variables Placenta	Interaction mère-placenta
Cholestérol			
<i>B</i> (ES)	0,111 (0,039)	0,124 (0,026)	0,413 (0,081)
<i>P</i>	0,108	0,192	0,019
R ²	-	-	0,35
Triglycérides			
<i>B</i> (ES)	0,483 (0,053)	0,547 (0,095)	0,829 (0,028)
<i>P</i>	0,007	0,005	0,001
R ²	-	-	0,64
Malondialdéhyde			
<i>B</i> (ES)	0,443 (0,065)	0,487 (0,055)	0,526 (0,028)
<i>P</i>	0,008	0,005	0,004
R ²	-	-	0,47
Protéines carbonylées			
<i>B</i> (ES)	0,142 (0,045)	0,125 (0,054)	0,146 (0,038)
<i>P</i>	0,112	0,115	0,107
R ²	-	-	0,05
Monoxyde d'azote			
<i>B</i> (ES)	0,358 (0,067)	0,136 (0,071)	0,458 (0,044)
<i>P</i>	0,010	0,123	0,008
R ²	-	-	0,42
Anion superoxyde			
<i>B</i> (ES)	0,339 (0,046)	0,190 (0,045)	0,480 (0,031)
<i>P</i>	0,012	0,118	0,007
R ²	-	-	0,43
Catalase			
<i>B</i> (ES)	0,172 (0,060)	0,303 (0,082)	0,496 (0,055)
<i>P</i>	0,226	0,030	0,005
R ²	-	-	0,44
Superoxyde dismutase			
<i>B</i> (ES)	-0,284 (0,052)	0,328 (0,040)	0,485 (0,078)
<i>P</i>	0,070	0,039	0,006
R ²	-	-	0,43
Glutathion réduit			
<i>B</i> (ES)	0,184 (0,078)	-0,166 (0,078)	0,209 (0,037)
<i>P</i>	0,140	0,116	0,155
R ²	-	-	0,06

B(ES) représentent les coefficients de corrélation (erreur standard) de chaque variable indépendante avec la variable dépendante. R² représente le coefficient de détermination et fournit le pourcentage de variance expliquée par l'ensemble des variables. Les relations sont significatives lorsque P < 0,05.

Discussion

Le sujet de cette thèse traite l'obésité maternelle en tant que grossesse à risque, et ce sous différents aspects, allant des anomalies alimentaires aux perturbations de l'homéostasie des métabolismes et du statut redox, en passant par les modifications des statuts hormonal et immunologique. L'ensemble de ces caractéristiques n'étant pas réunies dans la littérature sur le sujet, notamment en Algérie, confère à ce travail une certaine originalité.

De nombreuses études cliniques, physiopathologiques et épidémiologiques soulignent le rôle primordial des facteurs nutritionnels, principalement chez le sujet obèse, dans l'augmentation de la survenue de nombreuses affections chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer, le diabète, l'hypertension et l'ostéoporose. L'identification des risques nutritionnels constitue une étape incontournable dans la lutte pour l'amélioration de l'état de santé générale de la population. Dans les sociétés modernes, la diminution de l'activité physique et la transition nutritionnelle liées au changement des modes de vie de la population contribuent fortement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité et des pathologies métaboliques qui lui sont associées (Abete et al., 2010 a et b).

Il est bien établi que l'obésité est à l'origine de plusieurs troubles métaboliques tels que la diminution de la sensibilité à l'insuline, l'augmentation de la résistance à la leptine, les altérations de l'homéostasie lipidique, l'augmentation des marqueurs inflammatoires et les troubles du système oxydant/antioxydant (Zeyda et Stulnig, 2009 ; Stefanovic et al., 2008 ; Atabek et al., 2006). Ces altérations métaboliques sont accentuées lors de la grossesse. En effet, l'obésité maternelle est associée à une panoplie de perturbations métaboliques, hormonales et immunologiques, qui prédisposent la progéniture à une large variété de maladies chroniques à leur âge adulte et ceci à travers une programmation nutritionnelle foetale (Langley-Evans, 2014 ; Zambrano et Nathanielsz, 2013; Adamo et al., 2012).

Dans cette optique, notre étude de type cas-témoins, a pour but de déterminer les répercussions de l'obésité sur l'unité foeto-placentaire au cours de la grossesse à travers, d'une part, l'identification des désordres nutritionnels maternels, et d'autre part, la caractérisation du profil métabolique, hormonal et immunologique chez les mères obèses, leurs nouveau-nés et au niveau placentaire.

Les mères obèses sélectionnées dans ce travail présentent un IMC moyen nettement supérieur à celui du groupe témoin. Les risques et conséquences associés à l'obésité pré-gestationnelle sont significativement accrus même pour des surcharges pondérales modérés et augmentent avec le niveau d'obésité (Kriebs, 2014). Quant au poids de naissance des nouveau-

nés des parturientes obèses de notre étude, il est plus important comparé à celui des nouveau-nés du groupe témoin. Cependant, ces nouveau-nés ne sont pas macrosomes pour autant ; cette constatation correspond à des travaux récents (Bautista-Castano et al., 2013). Concernant le poids placentaire, il est en moyenne supérieur chez les mères obèses (720 g) par rapport à celui des mères témoins (565 g). Selon Dubé et al. (2012), l'obésité maternelle est associée à une augmentation du poids placentaire.

Ce travail traite trois principaux volets. Il s'agit en premier lieu d'évaluer, par la réalisation d'enquêtes alimentaires, les troubles nutritionnels associés à l'obésité pré-gestationnelle chez les femmes enceintes et d'apprécier l'existence et la nature d'éventuelles anomalies alimentaires au cours de leur grossesse, pouvant se traduire par des déséquilibres dans les apports en macro et/ou micronutriments. Selon l'étude récente de Zanardo, les femmes obèses ayant présenté des symptômes de désordres nutritionnels avant leur grossesse, continuent à en avoir pendant la grossesse (Zanardo et al., 2014). Plusieurs études ont démontré l'association de plusieurs complications liées au surpoids et à l'obésité gravidique et de l'importance d'une nutrition adaptée aux échanges métaboliques spécifiques durant la grossesse (Wolff et al., 2008). L'alimentation maternelle joue un rôle critique dans la croissance et le développement fœtaux, elle représente le principal facteur environnemental intra-utérin qui altère l'expression du génome fœtal induisant des conséquences à long terme. Ce phénomène, « programmation fœtale » a conduit à appeler la théorie récente d'« Origine fœtale des maladies de l'adulte »; à savoir, les modifications de la nutrition fœtale et de l'état endocrinien pouvant entraîner des adaptations qui changent en permanence la structure, la physiologie et le métabolisme de la progéniture et prédisposant ainsi les individus aux maladies métaboliques, endocriniennes et cardiovasculaires à l'âge adulte (Frias et Grove, 2012 ; Fernandez-Twinn et Ozanne, 2010).

Afin d'évaluer la consommation alimentaire de notre population, nous avons réalisé une enquête nutritionnelle comprenant deux questionnaires. Le premier; le rappel des 24 heures qui est une méthode reconnue, permet de recueillir des informations précises et complètes sur les aliments et breuvages consommés la veille de l'entrevue. La consommation journalière en nutriments montre une augmentation significative de l'apport calorique total (exprimé en Kcal/jour) chez les femmes enceintes obèses comparées à leurs témoins. Ce résultat est la conséquence de l'augmentation des apports en macronutriment énergétiques; à savoir protéique, glucidique et lipidique. Notre enquête révèle une augmentation de l'apport

protéique chez les mères obèses comparées aux témoins ; les besoins normaux en protéines pendant la grossesse étant de 65 g/jour. Selon l'étude de Borazjani et al. (2013), le taux de croissance fœtale est fortement influencé par l'apport en protéines. Ces résultats suggèrent que la contribution de nutriments présents dans le lait, notamment les protéines, favorisent la croissance des fœtus.

Les sucres représentent la principale source d'énergie pour l'organisme et contribuent au plaisir du repas. Le goût sucré participe aux qualités hédoniques de l'aliment, en particulier lorsqu'il est associé aux graisses. Il est dès lors susceptible d'induire une surconsommation passive et une prise de poids chez les sujets prédisposés, d'autant plus que les aliments sucrés et gras ont souvent une densité énergétique élevée (Simon, 2004). En ce qui concerne l'apport journalier glucidique de notre population, il est significativement plus élevé chez les femmes obèses par rapport aux témoins. Contrairement à ce qui est recommandé, le fait marquant de l'alimentation de la population étudiée cible est une surconsommation des glucides simples au détriment des glucides complexes de façon significative chez les femmes obèses comparées aux femmes témoins. L'implication des sucres simples dans certaines pathologies est bien admise (insulino-résistance, diabète, athérosclérose, etc.). De nombreux chercheurs se penchent sur le rôle du type de glucides (simples/complexes, fructose/glucose, liquides/solides, raffinés ou pas, ajoutés ou naturellement présents dans les aliments, etc.) dans la prise de poids (Aller et al., 2011 ; Brown et al., 2008). Par ailleurs, l'effet des glucides alimentaires sur la sensibilité à l'insuline a été particulièrement étudié notamment du fait des conséquences physiopathologiques pour le développement de l'obésité, d'où la notion de l'index glycémique. Il est à noter qu'un aliment à index glycémique élevé entrainera toujours une élévation glycémique et une riposte insulinaire proportionnelle plus importantes que celles résultant de la consommation d'un aliment à index glycémique bas (Jacotot et Campillo, 2003).

L'enquête nutritionnelle a aussi révélé une surconsommation des lipides chez les mères obèses comparées à leurs témoins. Celle-ci est marquée par une élévation des proportions des acides gras saturés (AGS) et une diminution des proportions des acides gras polyinsaturés (AGPI) consommés. Récemment, différents travaux ont montré que l'hyperphagie induite par un régime hyper lipidique n'est pas liée à la teneur alimentaire en lipides ou en glucides, mais à la densité énergétique élevée qui en découle. Les lipides fournissent de l'énergie mais aussi des vitamines liposolubles (A, D, E et K) et des acides gras essentiels (l'acide α -linoléique ; oméga 3 et l'acide linoléique ; oméga 6) qui jouent un rôle irremplaçable dans la constitution des

membranes cellulaires, des noyaux et du tissu nerveux (Sacco et al., 2003). Paradoxalement, une suralimentation maternelle et principalement riche en lipides induit une augmentation de l'adiposité provoquant un dysfonctionnement des cellules β responsable d'effets indésirables sur l'insulinorésistance (Black et al., 2013; Coomans et al., 2013). Aussi, une alimentation maternelle hyper lipidique induit des perturbations hémodynamiques utéro-placentaires et augmente la fréquence de prématurité de la progéniture (Borengasser et al., 2014 ; Frias et al., 2011). Une étude a pu démontrer qu'une hyperconsommation maternelle de lipides est impliquée dans la perturbation de la fonction neuronale et la genèse de l'obésité Chez la progéniture (Velloso, 2012).

Selon l'étude de Bernard et al. (2013), le rapport des acides gras alimentaires n6/n3 ingérés pendant la grossesse est inversement associé au développement neurologique de l'enfant. Par ailleurs, une étude expérimentale sur des primates non humains, a décelé une lipotoxicité hépatique foetale chez les mères consommant un régime enrichi en lipides (McCurdy et al., 2009). De nombreuses études épidémiologiques prouvent que la consommation excessive en lipides saturés est associée à un risque accru d'obésité, de maladies cardiovasculaires et de certains cancers (Banack et Kaufman, 2014). Il a été démontré qu'un régime riche en AGS, et dans une moindre mesure, en AGPI de la famille n-6, entraîne rapidement chez l'animal une insulinorésistance hépatique, musculaire et du tissu adipeux. Le rapport n-6/n-3 pourrait donc être déterminant car l'insulinorésistance est le plus souvent associée à une augmentation d'AGS membranaires, notamment à longue chaîne et à une diminution d'AGPI n-3 (DHA). D'autres travaux expérimentaux indiquent que les différentes familles d'acides gras pourraient avoir des effets différents sur la régulation pondérale et sur le processus de différenciation et d'hypertrophie adipocytaire. Des expérimentations animales ont montré que les AGS et AGMI étaient plus efficaces que les AGPI pour induire une prise de poids (Micallef et al., 2009). Nos résultats vont dans le même sens que ces travaux. En effet, notre étude montre une diminution du rapport AGPI/AGS consommés, ainsi qu'une augmentation de l'apport en cholestérol chez les mères obèses comparées aux témoins, en faveur d'un risque athérogène associé à l'obésité maternelle. Une intervention diététique chez des femmes enceintes, ciblant à réduire le ratio AGPI n-6/n-3, a un effet bénéfique direct sur la correction du taux des AG, aussi bien maternels que foetaux, mais aussi sur la croissance et la composition corporelle de la progéniture (Much et al., 2013). Une étude expérimentale chez le rat Wistar, indique que les AGPI n-3 agissent sur les désaturases et sur le transport des protéines au niveau

placentaire (Wadhvani et al., 2013). Selon Jones et al. (2013), une supplémentation en AGPI n-3 chez les rattes au cours de leur gestation, augmente la croissance fœtale et réduit le stress oxydatif au niveau du placenta. Néanmoins, peu de preuves existent pour soutenir l'hypothèse que l'intervention diététique modifiant la composition de graisse pendant la grossesse serait une stratégie prometteuse pour prévenir l'obésité infantile chez les humains (Hauner et al., 2013).

La grossesse est une situation physiologique caractérisée par une forte activité anabolique, nécessitant des apports suffisants en micronutriments (minéraux et vitamines) (Berti et al., 2014). Ils sont impliqués dans le développement physique et mental, le fonctionnement du système immunitaire et divers processus métaboliques de l'être humain ; certains sont essentiels à la formation des tissus corporels, tandis que d'autres sont indispensables au métabolisme énergétique et à la transcription des gènes (Koletzko et al., 2012). Les données épidémiologiques montrent une relation directe entre la consommation de sodium alimentaire et la pression artérielle au niveau de la population. Certaines données indiquent également une sensibilité accrue au sel chez les femmes, bien que d'autres études ne prennent pas en charge cette revendication. L'association de l'apport en sodium avec la morbidité et la mortalité cardiovasculaires varie selon le statut du surpoids, ce qui reflète peut-être un effet différentiel du sodium sur la tension artérielle chez les personnes en surpoids. Néanmoins, les apports alimentaires élevés en potassium et en calcium peuvent atténuer les effets presseurs du sodium alimentaire (Vollmer et al., 2001). Des données récentes suggèrent que l'obésité et le surpoids peuvent jouer un rôle majeur dans l'hypertension artérielle. L'obésité augmente la réabsorption rénale du sodium et altère la natriurèse par l'activation de la rénine-angiotensine et du système nerveux sympathique et par des forces physiques intra-rénales modifiées. L'obésité chronique peut présenter des changements structuraux dans les reins qui aboutissent à une perte de néphrons fonctionnels, induisant une augmentation de la pression artérielle (Hall, 2003). Les résultats de notre enquête nutritionnelle révèlent une augmentation significative des apports en sodium et potassium et une diminution significative de l'apport journalier en calcium chez les femmes enceintes obèses comparées à leurs témoins, en faveur de l'installation d'une hypertension artérielle. Les données épidémiologiques suggèrent que les individus ayant un apport élevé en calcium ont une plus faible prévalence de la surcharge pondérale, de l'obésité et de l'insulinorésistance. En effet, des études expérimentales chez des souris transgéniques ont montré que le calcium influe sur le

métabolisme de l'adipocyte. Un apport élevé en calcium abaisse les niveaux de l'hormone parathyroïde et de la vitamine D provoquant une diminution du calcium intracellulaire qui inhibe ainsi la lipogénèse et la stimulation de la lipolyse. Des apports élevés de calcium alimentaire augmente également l'excrétion fécale des graisses et la température centrale du corps. Selon Schrager, le calcium des produits laitiers semble avoir un impact plus important que celui des suppléments alimentaires (Schrager, 2005).

D'autre part, l'enquête nutritionnelle montre une diminution significative de l'apport alimentaire journalier en vitamines C, E, B12 et en folates chez les femmes enceintes obèses comparées à leurs témoins. Un régime alimentaire maternel hypocalorique et riche en antioxydants, même à court terme, peut corriger plusieurs symptômes liés au syndrome métabolique chez l'obèse (Lopez-Lagarrea et al., 2013 ; Puchau et al., 2010). Les travaux de Sen et Simmons (2010) ont démontré chez des rats expérimentaux, qu'une supplémentation en antioxydants prévient l'adiposité de la progéniture.

Contrairement au rappel des 24 heures, la méthode des questionnaires de fréquence s'intéresse non pas à la consommation réelle, mais à la consommation habituelle. Elle consiste à évaluer la fréquence habituelle de consommation de chaque aliment d'une liste préétablie. L'analyse de la fréquence alimentaire et des repères de consommation équilibrée de notre étude témoigne d'une fréquence de consommation des pâtisseries, gâteaux, sucreries et de la matière grasse, ainsi que celle des œufs, viandes et poissons plus élevée chez les femmes enceintes obèses comparées aux témoins. Par contre, la fréquence de consommation du lait et dérivés, des graines oléagineuses, des féculents, ainsi que des fruits et légumes s'avère diminuée de façon significative chez les femmes enceintes obèses comparées aux femmes témoins. Ces résultats ne viennent que confirmer ceux des rappels de 24 heures notamment, l'augmentation des apports en protéines, sucres simples, AGS et cholestérol et la diminution des apports en AGPI, en calcium et en certaines vitamines. Il a été prouvé, qu'en huit semaines, une perte de poids combinée à une restriction calorique et une consommation fréquente des produits de la mer, améliore les marqueurs inflammatoires chez les obèses (Ramel et al., 2010). L'équipe d'Abete confirme l'effet bénéfique d'un régime alimentaire hypocalorique basé sur la consommation de légumes, de protéines et de poissons, sur la perte de poids et sur le stress oxydant mitochondrial chez les obèses (Abete et al., 2009). De plus, une consommation adéquate de lait pendant la grossesse a montré l'amélioration de la croissance du fœtus (Borazjani et al., 2013).

La fréquence de consommation d'au moins 1,5 litre d'eau par jour est plus importante chez les mères témoins (90%) par rapport aux mères obèses (70%). Selon une étude récente, l'adhésion à un régime régional, y compris une large représentation des fruits et légumes, grains entiers, féculents, poisson, lait et eau potable pendant la grossesse peut améliorer la croissance du fœtus en général (Hillesund et al., 2014).

En second lieu, ce travail a permis le suivi des modifications métaboliques de la population étudiée, et ce du début de la grossesse (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres) jusqu'à l'accouchement. La leptine est l'adipokine la plus étudiée, c'est une protéine produite par l'adipocyte. Elle a longtemps été considérée comme un régulateur majeur de la satiété et de la balance énergétique ; son action est altérée chez le sujet obèse. Il est également probable que certains sujets obèses ont des taux de leptine plus bas que ne le prédit leur masse grasse. Cette leptino-résistance pourrait indirectement favoriser le stockage des triglycérides dans l'adipocyte, mais aussi dans l'hépatocyte. La découverte d'une synthèse et d'une sécrétion placentaire de leptine associée à des taux plasmatiques élevés chez la femme enceinte a suggéré un rôle spécifique pendant la grossesse. La leptine placentaire joue un rôle important dans la placentation et dans le processus des échanges entre la mère et le fœtus, qui contrôlent la croissance et le développement (Tessier et al., 2013). Quant à la leptine ombilicale, elle représente un marqueur biologique de l'adiposité fœtale. Notre étude confirme ces hypothèses. En effet, une augmentation de la leptinémie maternelle est observée tout au long de la grossesse chez les deux groupes de parturientes étudiés. De plus, les femmes obèses et leurs nouveau-nés montrent une augmentation des teneurs plasmatiques en leptine comparés à leurs témoins. La leptinémie maternelle et fœtale contrôlent la sensibilité du fœtus à l'insuline (Luo et al., 2012). L'augmentation de la leptine maternelle dépend de l'IMC des mères et non de leur grossesse (Misra et Trudeau, 2011; Estemberg et al., 2009). Cette hyperleptinémie est associée, par le biais de la programmation fœtale, à des facteurs de risques cardio-métaboliques chez la progéniture à leur âge adulte (Taylor et al., 2014).

L'évaluation des marqueurs inflammatoires dans notre étude, témoigne que la grossesse est associée à un état inflammatoire : les taux d'interleukines 2 et 6 montrent une évolution croissante tout au long de la grossesse aussi bien chez les femmes enceintes témoins qu'obèses. Les mères obèses présentent des taux de ces cytokines plus importants comparés à leurs témoins, quelque soit le trimestre de leur grossesse. Cette anomalie ne semble pas concerner les nouveau-nés du groupe obèse. Nos résultats correspondent en partie à ceux de

Sen et al. (2014), montrant un état inflammatoire caractéristique de l'obésité au cours de la grossesse. L'excès de tissu adipeux, notamment viscéral, est responsable d'une augmentation de sécrétion d'adipocytokines. C'est sans doute l'un des mécanismes responsables de la résistance à l'insuline et du DNID. Les acides gras induisent l'expression du TNF- α produit par le tissu adipeux et par le foie, et favorise l'insulinorésistance et l'accumulation de triglycérides (Zeyda et Stulnig, 2009).

Concernant les paramètres biochimiques, on note, dans les deux groupes étudiés, une évolution des teneurs plasmatiques en glucose au cours de la grossesse. L'augmentation de la glycémie à la fin de la grossesse est plus importante chez les femmes obèses et leurs nouveau-nés. Nos résultats correspondent à ceux de Merzouk et al. (2000). En effet, l'hyperglycémie maternelle observée lors de l'obésité peut être un facteur majeur responsable de l'hyperglycémie et par la suite de l'hypertriglycéridémie fœtales. Durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, il est reconnu que les besoins en insuline de la femme enceinte sont deux à trois fois plus importants qu'en temps normal. Cela s'expliquerait par l'augmentation progressive, durant la grossesse, de la production d'hormones «anti-insuline» (les hormones placentaires, le cortisol et les hormones de croissance), qui réduisent les effets de l'insuline sur l'organisme. Elles sont essentielles au bon déroulement d'une grossesse, donc à la santé du fœtus et de la mère. Normalement, cette résistance à l'insuline stimule le pancréas à produire davantage d'insuline pour compenser. Les femmes, principalement obèses, qui ont une tendance occulte au diabète sont celles dont le pancréas ne peut produire ce surplus d'insuline. Chez elles, s'installe alors l'hyperglycémie (Heude et al., 2012 ; Koçac et al., 2007 ; Buchanan et Xiang, 2005).

Les teneurs plasmatiques maternelles et fœtales en protéines, en urée, et en créatinine ne montrent pas de modifications entre les deux groupes étudiés (témoins et obèses). Le métabolisme protéique ainsi que le bilan rénal ne semblent pas subir de modifications métaboliques liées à l'obésité maternelle.

Durant la grossesse, les apports en énergie doivent assurer l'entretien des nouveaux tissus maternels et fœtaux. L'augmentation du métabolisme de base est liée à l'accroissement de la masse tissulaire, des réserves maternelles (tissu adipeux maternel) et la couverture des besoins du fœtus et de ses annexes (utérus, placenta, liquide amniotique). Les modifications lipidiques et lipoprotéiques observées au cours de la grossesse sont complexes. Une hyperlipidémie globale existe au cours de la grossesse normale ; celle-ci est accentuée chez les

femmes obèses (Herrera et Ortega-Senovilla, 2010; Huda et al., 2009; Merzouk et al., 2000). La principale caractéristique du profil lipidique est l'apparition de concentrations plasmatiques de triglycérides deux à trois fois supérieures aux concentrations pré-gestationnelles. Le maximum est atteint au troisième trimestre de grossesse et le retour aux concentrations pré-gravidiques s'effectue, en général, six semaines après la délivrance. Ces modifications sont directement en rapport avec une augmentation de la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), transporteurs des triglycérides endogènes. Une forte corrélation a été établie entre triglycérides plasmatiques et œstrogènes, rendant compte de la synthèse accrue des VLDL sous l'effet du niveau élevé d'œstrogènes relatif à la grossesse (McIntyre et al., 2010). Les modifications du métabolisme des triglycérides et des acides gras libres ne sont significatives qu'à partir du second trimestre de la grossesse. Les triglycérides sont la source d'acides gras utilisés prioritairement par le placenta, préférentiellement aux acides gras libres. L'ensemble de ces modifications se traduit par une synthèse accrue des triglycérides par le foie, secrétés sous forme de VLDL (Meyer et al., 2013). Les concentrations plasmatiques de cholestérol subissent des variations moindres: elles sont en augmentation de 50 à 60 % par rapport à la période pré-gravidique. Ces variations de la cholestérolémie résultent de l'augmentation, d'une part des VLDL et d'autre part, des lipoprotéines de basse densité (LDL), qui en sont le sous-produit (Huda et al., 2009). Concernant le bilan lipidique dans notre étude, il révèle des résultats intéressants, aussi bien chez les femmes enceintes témoins qu'obèses. Ces femmes enceintes présentent une évolution des teneurs plasmatiques en cholestérol et en triglycérides au cours de leur grossesse. Cette hyperlipidémie est majorée chez les mères obèses. Une augmentation du taux des triglycérides est aussi observée chez les nouveau-nés des mères obèses par rapport à leurs témoins. Nos résultats concordent avec ceux d'autres auteurs qui ont montré que les niveaux sériques des triglycérides durant la grossesse sont nettement plus élevés chez les femmes obèses et leurs nouveau-nés comparés aux valeurs témoins (Malti et al., 2010 ; Merzouk et al., 2000). L'augmentation du taux des œstrogènes et celle de l'insulinorésistance durant la gestation sont considérées comme responsables de cette hypertriglycéridémie (Herrera et Ortega-Senovilla, 2010).

Le profil lipoprotéique maternel du groupe obèse indique que la composition des HDL en lipides n'est pas modifiée en cas d'obésité maternelle. En revanche, les LDL et VLDL maternelles montrent l'existence d'une dyslipoprotéinémie gestationnelle, exagérée par

l'obésité chez les femmes enceintes. Nos résultats vont dans le même sens que ceux de Dubé et al. (2012) qui explique que ces perturbations sont la conséquence, soit d'une augmentation de la production hépatique des VLDL, soit d'une réduction du catabolisme de ces lipoprotéines. Le turn-over des acides gras libres d'origine adipocytaire augmente. L'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), enzyme responsable du catabolisme des VLDL, sous les effets de l'insulinorésistance, reste similaire entre les deux groupes étudiés. Toutefois, l'activité de la LPL est normalement réduite aussi bien en cas d'obésité qu'au cours de la grossesse. Les rapports d'athérogénécité notés chez les mères obèses de notre étude, indiquent des anomalies en faveur d'un risque athérogène et des complications vasculaires gravidiques qui touchent cette population. Nos résultats correspondent à ceux de plusieurs travaux (Meyer et al., 2013; Huda et al., 2009). L'obésité est normalement associée à des modifications métaboliques avec un risque cardiovasculaire important (Davi et al., 2002). Ces altérations métaboliques sont accentuées lors de la grossesse (Bentlet-Lewis et al., 2007; Bonora, 2006).

Concernant la composition en acides gras des lipides plasmatiques, les travaux de Moon et al. (2013) ont démontré la relation entre le statut maternel en AGPI et la composition corporelle de la progéniture à l'âge adulte. L'obésité maternelle chez notre population ne semble pas altérer la qualité des différents types d'acides gras maternels et fœtaux (saturés, mono et polyinsaturés). En revanche, on note des modifications liées à l'évolution de la grossesse; une augmentation des taux des AGS, de l'acide linoléique et de l'acide docosahexaénoïque (DHA), ainsi qu'une baisse du taux d'acide arachidonique sont observées dès le 2^{ème} trimestre chez les deux groupes de mères étudiés. De plus, on note une baisse des indices de désaturation (le rapport AGPI/AGS et l'activité des désaturases 5, 6 et 9) qui diminuent au cours de la grossesse chez les femmes témoins et obèses. Nos résultats correspondent en partie à ceux de Tomedi et al. (2013) qui suggèrent que les femmes enceintes obèses montrent une diminution des teneurs en acides gras essentiels. De plus, ces résultats concordent avec l'installation de l'insulinorésistance avec l'évolution de la grossesse. Une étude expérimentale sur des primates non humains démontre le lien entre la consommation maternelle chronique d'un régime riche en graisses et l'apoptose hépatique fœtale. Ces résultats suggèrent qu'un statut d'acides gras maternel potentiellement pathologique est reproduit dans la circulation du fœtus (Grant et al., 2011).

Le bilan minéral de notre étude concorde avec les travaux de recherche qui démontrent la diminution évolutive des teneurs plasmatiques en calcium au cours de la grossesse, en faveur des besoins fœtaux. Dans nos résultats, cette carence ne semble pas être influencée par l'état d'obésité, ni chez les mères, ni chez leurs nouveau-nés. Le transfert du calcium de la mère au fœtus pendant la grossesse joue un rôle extrêmement important dans la santé des os de la mère et de l'enfant. La résorption osseuse et la formation des os augmentent à la fin de la grossesse. L'apport en calcium (et en vitamine D) devient particulièrement crucial pour des résultats optimaux maternels et fœtaux, la croissance du squelette du fœtus et la santé maternelle à long terme (Kurabayashi, 2011).

La grossesse est caractérisée par une adaptation de l'organisme maternel favorisant un développement optimal du fœtus. Lors de la grossesse normale, les adaptations du métabolisme, sous dépendance hormonale, s'installent progressivement. Ces adaptations peuvent être perturbées en cas de stress oxydatif ; où l'unité mère-placenta-fœtus peut être affectée entraînant des anomalies du développement fœtal (Myatt, 2010). Le stress oxydatif se caractérise par un déséquilibre entre les prooxydants (radicaux libres, peroxydes) et les antioxydants (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase et vitamines antioxydantes). L'implication des phénomènes d'oxydation est maintenant bien établie dans le développement des maladies métaboliques, le vieillissement et les maladies neurodégénératives (Figueroa et Agil, 2011). Des modifications importantes du déséquilibre oxydant/antioxydant existent pendant la grossesse normale, et au cours de l'obésité. Toutefois, le stress oxydant reste difficile à mettre en évidence puisque l'augmentation des prooxydants est suivie d'une élévation des antioxydants de façon à garder l'équilibre. Cependant, cet équilibre peut être rompu chez certaines femmes enceintes obèses avec des conséquences néfastes chez la mère et son nouveau-né. Très peu d'études abordent l'évaluation du statut redox en cas d'association obésité-grossesse ; Il est donc intéressant de mesurer les répercussions des dommages oxydatifs sur la mère, le nouveau-né et le placenta.

Afin d'évaluer le statut oxydant chez les mères obèses et leurs nouveau-nés, nous avons mesuré deux radicaux libres: le taux de monoxyde (NO) et anion superoxyde ($O_2^{\cdot -}$). La peroxydation lipidique a été estimée par la mesure des hydroperoxydes (HP) ; produits essentiels de la peroxydation des lipides, d'acides gras polyinsaturés (AGPI) ou de leurs

esters (exemples : phospholipides et triglycérides), ainsi que de leur décomposition (Mundy et al., 2007). Nous avons aussi mesuré le malondialdéhyde (MDA), autre paramètre de la peroxydation des lipides. Il s'agit d'un aldéhyde formé lors de la coupure des acides gras polyinsaturés possédant au moins trois doubles liaisons ou à partir de composés non lipidiques tels que l'acide ascorbique, les acides aminés, le désoxyribose ou le saccharose lorsqu'ils sont exposés à l'action des radicaux hydroxyles, en présence de métaux (Miwa et al., 2000). La peroxydation des lipides provoque la libération d'autres produits d'oxydation: les diènes conjugués. L'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux (cuivre), est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation de ces diènes conjugués (DC). La formation de ces derniers résulte du réarrangement des doubles liaisons éthyléniques des acides gras polyinsaturés (AGPI) suite à l'abstraction radicalaire d'un hydrogène malonique (Esterbauer et al., 1989). Par ailleurs, nous avons dosé le taux des protéines carbonylées (PC), considérées comme des marqueurs de l'oxydation des protéines qui se forment lorsque les espèces réactives à l'oxygène attaquent les résidus d'acides aminés (particulièrement l'histidine, proline, arginine et lysine) (Koçak et al., 2007).

Des modifications importantes de l'équilibre oxydant/antioxydant existe aussi pendant la grossesse normale, consécutives à l'apport et l'utilisation accrue de l'oxygène. Cette balance est d'autant plus perturbée en cas d'obésité maternelle (Burton et Jauniaux, 2011 ; Poston et al., 2011). La lipotoxicité chez les femmes obèses est potentiellement impliquée dans les complications et l'issue de leurs grossesses ainsi que dans l'obésité de leur future progéniture (Jarvie et al., 2010). Dans ce sens, il est primordial de mesurer la peroxydation lipidique, car il s'agit d'un phénomène normalement contrôlé dans toutes les cellules de l'organisme et une grande variété de mécanismes antioxydants limite ce processus. En effet, les antioxydants agissent en formant des produits non radicalaires, en interrompant la réaction en chaîne de peroxydation, réagissant rapidement avec un radical d'acide gras avant que celui-ci ne puisse réagir avec un nouvel acide gras, ou en absorbant l'énergie excédentaire de l'oxygène singulier pour la transformer en chaleur (Aurousseau et al., 2004). Le système antioxydant comporte un ensemble de composants qui interagissent entre eux, à différents niveaux : plasma, membrane ou cellule. 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). Il existe un système antioxydant complexe

incluant des composants enzymatiques (catalase, superoxyde dismutase...) ou non (glutathion réduit), qui protège les biomolécules (protéines, lipides, ...) contre les effets néfastes des radicaux libres. L'hyperproduction de radicaux libres, et donc les dommages tissulaires qu'ils engendrent, sont limités par la présence naturelle endogène de substances antioxydantes (Ademuyiwa et al., 2007). D'autres systèmes de destruction des radicaux libres ne sont pas enzymatiques mais stœchiométriques, les molécules réagissant une à une; lorsqu'elles ont réagi avec un radical libre, elles sont détruites. Le principal destructeur stœchiométrique des radicaux libres est l' α -tocophérol (vitamine E) qui inhibe la propagation de la chaîne oxydative en réagissant avec les radicaux libres. En plus de son rôle antioxydant, l'acide ascorbique (vitamine C) régénère la vitamine E (Aasheim et al., 2008 ; Ahn et al., 2007). La vitamine A inhibe la peroxydation lipidique, mais peut également inhiber directement les radicaux hydroxyles (Galan et al., 2005 ; Calder et al., 2002). Concernant les marqueurs de la défense antioxydante, nous avons donc dosé, dans cette étude, le taux des vitamines A, C et E. Nous avons aussi mesuré l'activité antioxydante de la catalase, SOD, glutathion peroxydase et réductase et les teneurs en glutathion réduit. Le pouvoir antioxydant total du plasma, c'est à dire sa capacité à absorber les radicaux oxygènes libres appelé ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) est aussi analysé en suivant l'hémolyse des globules rouges générée par les radicaux libres *in vitro*.

Nos résultats montrent que l'obésité maternelle est associée à des perturbations du statut oxydant/antioxydant. Les mères obèses présentent des teneurs élevées en marqueurs prooxydants (anion superoxyde, monoxyde d'azote, hydroperoxydes, malondialdéhyde, protéines carbonylées et diènes conjugués) associées à une réduction des défenses antioxydantes (vitamines C et E, glutathion peroxydase, superoxyde dismutase et l'ORAC). Nos résultats correspondent à nos travaux de recherche publiés (Malti et al., 2010 ; Malti et al., 2014). Les perturbations oxydantes/antioxydantes chez les nouveau-nés des mères obèses sont marquées par des teneurs élevées de NO, O₂, HP, MDA, une augmentation du taux d'oxydation des lipoprotéines associées à une baisse des taux de vitamines C et E, de GSH et une diminution de l'ORAC. Une étude récente explique l'impact du stress oxydatif et son rôle dans la programmation fœtale des pathologies de l'âge adulte (Thompson et Al-Hasan, 2012). Néanmoins, ces nouveau-nés du groupe obèse montrent une augmentation de la défense antioxydante enzymatique (catalase, SOD, glutathion peroxydase et réductase). Ceci peut être en faveur d'une adaptation fœtale à l'existence du stress oxydatif qui induit une stimulation des

défenses antioxydantes (Krause et al., 2012). Paradoxalement, nos résultats montrent une augmentation adaptative de l'activité de la catalase, de la SOD et du taux de glutathion réduit tout au long de la grossesse. Ces résultats concordent avec l'installation progressive de l'insulinorésistance et l'augmentation du métabolisme chez les femmes enceintes. Quant aux biomarqueurs du statut oxydant, l'augmentation des taux de protéines carbonylées ainsi que le taux d'oxydation des lipoprotéines n'est observée que chez les mères obèses comparées à leurs témoins, alors que, celle du NO, O₂, HP et MDA suit l'évolution de la grossesse chez les deux groupes de femmes étudiés, mais reste majorée chez les mères obèses par rapport aux témoins. L'obésité semble alors accentuer les perturbations oxydatives au cours de la grossesse. L'équipe de Unger a montré que l'obésité augmenterait le niveau du stress oxydatif par une augmentation de la peroxydation lipidique (malondialdéhyde, hydroperoxydes, diènes conjugués, ...), proportionnelle au degré d'adiposité et à une faible défense antioxydante, ou de l'oxydation des protéines (Unger et al., 2010). Ceci peut être dû au fait que les acides gras insaturés soient des cibles privilégiées de l'oxydation par les radicaux libres oxygénés, dont la production augmente au cours de la grossesse normale, et est accentuée au cours de l'association grossesse-obésité. Les hydroperoxydes en excès pourraient directement ou indirectement, par le biais des lipoprotéines, entraîner une attaque des cellules endothéliales, une activation des neutrophiles et des plaquettes, responsables à distance des lésions vasculaires, hémodynamiques et qui peuvent s'observer au cours de la grossesse compliquée. L'hyperlipidémie pourrait amplifier ce phénomène en facilitant l'augmentation de lipoprotéines oxydées responsables des anomalies endothéliales (Sanchez-Vera et al., 2007; Pierce et al., 2009). Il a également été démontré que le MDA est corrélé aux lipides plasmatiques, notamment aux triglycérides, et à l'insaturation des acides gras dont les concentrations sont fortement modifiées au cours de la grossesse normale. En cas d'attaque oxydative lipidique, les diènes conjugués augmentent dans le plasma au cours de la grossesse normale (Jarvie et al., 2010). Nos résultats révèlent une augmentation des diènes conjugués chez les mères obèses et un taux d'oxydation des lipoprotéines élevé chez leurs nouveau-nés par rapport aux témoins. Ces résultats expliquent la grande susceptibilité des lipoprotéines à l'oxydation, induisant une chute de la protection antioxydante. Le taux élevé en estriol pendant la grossesse normale peut être en partie responsable de l'autoprotection qui limite les dommages oxydatifs ; il augmente le T_{lag} de l'oxydation des LDL *in vitro* (Weinberger et al., 2006 ; Mueller et al., 2005). Par ailleurs, le taux des produits de l'oxydation des protéines chez des obèses est

significativement plus élevé que celui des témoins; ce même paramètre est nettement plus élevé chez les sujets présentant une insulino-résistance par rapport aux sujets sains, ce qui témoigne que l'oxydation des protéines en cas d'obésité est un important marqueur du stress oxydatif et que l'insulino-résistance peut jouer un rôle important comme source du stress oxydatif et dans le développement d'autres pathologies (Atabek et al., 2006).

Ainsi, la formation des radicaux libres, la peroxydation lipidique et l'oxydation des protéines semblent augmentées face à un épuisement des mécanismes antioxydants chez les femmes obèses en faveur d'un stress oxydatif évident. Plusieurs études rapportent l'état de stress oxydatif lors de la grossesse chez la femme obèse, toujours associé à un état pro-inflammatoire (Sen et al., 2014 ; Zhu et al., 2010). L'insulino-résistance joue un rôle primordial dans le processus de lipotoxicité provoquant un dysfonctionnement endothéliale (Imri et al., 2010 ; Kocic et al., 2007). A priori, deux raisons expliqueraient le déséquilibre entre les facteurs oxydants et les antioxydants responsables de la dysfonction endothéliale. Il surviendra, à la fois, une augmentation du stress oxydatif (formation accrue de radicaux libres entraînant la peroxydation lipidique), à laquelle s'ajouterait une diminution de l'activité des enzymes et des vitamines responsable de la neutralisation des radicaux libres (Imri et al., 2010; Higashi et al., 2009). Les espèces oxygénées réactives telles que le peroxyde d'hydrogène altèrent l'activation mitochondriale et l'insulino-sécrétion au niveau des cellules bêta pancréatiques (Maechler et al., 1999). De plus, les produits de la peroxydation lipidique exercent un effet inhibiteur sur la sécrétion de l'insuline et la distribution cellulaire des récepteurs d'insuline (IRS-1) au niveau des adipocytes (Miwa et al., 2000; Tirosh et al., 1999).

Dans notre étude, les taux plasmatiques en vitamines C et E sont diminués significativement chez les mères obèses et leurs nouveau-nés par rapport aux témoins. La baisse du statut vitaminique (vitamine C et E) est liée à l'évolution de la grossesse chez les deux groupes de femmes étudiés (témoins et obèses) d'une part, et d'autre part, cette diminution est plus importante chez les femmes obèses comparés à leurs témoins. Ces données sont en accord avec nos résultats publiés qui montrent une réduction des taux en vitamines C et E chez les femmes enceintes obèses et leur progéniture, reflet d'une grande utilisation de ces vitamines suite au stress oxydant (Malti et al., 2010). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'apport alimentaire pauvre en vitamines C et E, chez les mères obèses, observé lors de l'enquête alimentaire de notre étude. En effet, le statut vitaminique d'un individu dépend

directement de ses apports alimentaires en vitamines (Lee et al., 2004). Les travaux d'Aasheim et al. (2008) ont montré que l'obésité entraîne, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, une diminution significative du statut vitaminique, essentiellement celles des vitamines C, D et E. Nos résultats sont aussi en accord avec ceux de Galan et al. (2005), où les concentrations sériques en vitamine C sont faibles chez les sujets obèses. De même, selon Debier (2007), la grossesse est souvent associée à un stress oxydatif qui consomme les vitamines antioxydantes et entraîne parfois des accouchements prématurés. Les enfants prématurés, face à ce stress oxydatif, présentent une déficience en α -tocophérol (vitamine E), accumulée depuis le troisième trimestre de la grossesse. Ce désordre métabolique est associé à un important stress oxydant au niveau de la circulation maternelle mais aussi au niveau du placenta.

Les défenses primaires sont assurées par la SOD, dont la Cu/Zn-SOD présente dans le cytoplasme, la matrice mitochondriale et dans le milieu extracellulaire et la Mn-SOD, uniquement mitochondriale, la Glutathion peroxydase (GPx-Se) et la catalase. Pendant la grossesse, la dégradation du peroxyde d'hydrogène au niveau érythrocytaire est essentiellement due à l'activité enzymatique antioxydante de la catalase (Ademuyiwa et al., 2007). Les antioxydants de 2^{ème} intention, intervenant après la glutathion peroxydase (défenses secondaires) sont la glutathion réductase et la glutathion transférase. Ces enzymes sont présentes dans la plupart des tissus. Elles catalysent la réduction de l'eau oxygénée et de tous les hydroperoxydes par le glutathion. Son action, comme la catalase, complète l'action de la SOD. Un système de défense secondaire composé d'enzymes dont le rôle consiste à empêcher l'accumulation dans la cellule de protéines ou d'ADN oxydés et à dégrader leurs fragments toxiques complètent la panoplie des moyens de protection. Les apports alimentaires en antioxydants sont essentiels pour l'équilibre de ce système de défense. Parmi ces principaux antioxydants dépendant des apports alimentaires, la vitamine E agit comme antioxydant au niveau des radicaux hydroperoxydes. L' α -tocophérol est régénéré principalement grâce à l'action de la vitamine C qui est un réducteur susceptible d'influencer la peroxydation lipidique. Hydrophile, la vitamine C joue un rôle antioxydant essentiel dans le plasma. La vitamine A a un effet antioxydant lié principalement à une réaction avec les radicaux peroxylys. Le β -carotène utilise l'énergie du radical oxygène pour changer de conformation (passage de la forme cis à une forme trans) (Aasheim et al., 2008).

Au niveau du placenta, les paramètres biochimiques révèlent une augmentation des teneurs placentaires en glucose et en triglycérides. Ces résultats concordent avec nos résultats publiés (Malti et al., 2014). Les teneurs placentaires en glucose augmentent chez les femmes obèses sous l'effet de l'hyperleptinémie qu'elles présentent. Plusieurs travaux de recherche associent l'obésité maternelle à une hyperleptinémie responsable des altérations fonctionnelles au niveau du placenta, notamment la leptino-résistance placentaire (Farley et al., 2010). L'augmentation du niveau des triglycérides au niveau du placenta est due au fait que celui-ci possède l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse des acides gras et à leur estérification en triglycérides. De plus, les triglycérides sont la source d'acides gras utilisés prioritairement par le placenta, préférentiellement aux acides gras libres (Hay, 1991). Il a été démontré que l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) placentaire est élevée dans les grossesses obèses (Dubé et al., 2012). Au niveau du placenta, la LPL placentaire hydrolyse les triglycérides de la circulation maternelle pour libérer les acides gras libres (AGL) qui sont captés par le placenta puis estérifiés en triglycérides. Les activités placentaires de la lipoprotéine lipase, dans notre étude, restent similaires dans les deux groupes et rejoignent d'autres travaux (Dubé et al., 2012). L'élévation des teneurs placentaires en protéines totales dans le groupe obèse comparé au groupe témoin peut être la conséquence de l'état inflammatoire des placentas chez les femmes obèses. Cet état est marqué par une accumulation des macrophages hétérogènes et une augmentation des taux placentaires des médiateurs pro-inflammatoires (Saben et al., 2013 ; Oliva et al., 2012 ; Roberts et al., 2011).

Notre étude démontre l'existence d'un stress oxydatif au niveau des placentas des mères obèses. Bien que des activités placentaires augmentées en catalase, en SOD et des teneurs élevées en GSH sont observées, on note une augmentation significative des taux des produits de l'oxydation des biomolécules, notamment lipidiques au niveau placentaire (MDA, HP). Le placenta représente, pendant une grossesse normale, une source majeure d'agents prooxydants et de système antioxydant. Il est capable de garder la peroxydation lipidique sous contrôle. Le taux des produits de la peroxydation des lipides tels que les TBARS augmente au niveau du placenta et de l'utérus, et ceci même pendant une grossesse normale (Mueller et al., 2005). Dans le placenta normal, les HP seraient maintenus à des concentrations faibles par l'activité de la glutathion peroxydase. L'augmentation des HP et du MDA au niveau des placentas des mères obèses s'expliquerait par l'intensité du métabolisme utéro-placentaire et embryonnaire, qui favorisé par la sécrétion des œstrogènes, stimule la production de radicaux libres oxygénés (Myatt, 2010).

L'augmentation du taux des PC placentaires chez les obèses peut être liée à l'augmentation de leurs teneurs placentaires en protéines.

Le placenta est très riche en mitochondries supportant une formation importante d'anion superoxyde (O₂). L'obésité maternelle est associée à une fonction vasculaire placentaire anormale qui peut modifier l'oxygène placentaire et ainsi le transport des nutriments, plaçant le fœtus dans une situation à risque (Hayward et al., 2014). De plus, Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé à partir d'un substrat, la L-arginine, sous l'action d'une famille d'enzymes, les NO-synthases (NOS), largement répandues dans le placenta. La formation de ces deux radicaux libres est rigoureusement contrôlée par un système de défense antioxydant très efficace au cours des grossesses normales. Cependant, dans certaines conditions pathologiques, la balance redox est perturbée induisant un stress oxydatif (Myatt, 2010 ; Yu et al., 2012). Notre travail montre que les teneurs placentaires en NO et O₂ ne varient pas entre les deux groupes. Ceci peut être lié à l'augmentation parallèle des activités des enzymes antioxydantes, catalase et superoxyde dismutase qui constitue une réponse adaptative limitant le stress oxydatif au niveau du placenta au cours de l'obésité. Le maintien des taux placentaires en monoxyde d'azote normaux est un phénomène important en faveur d'un bon déroulement de la grossesse puisque le monoxyde d'azote joue un rôle important dans le développement du placenta, l'angiogénèse et la vasodilatation (Myatt, 2010).

L'analyse de régression multiple dans le groupe témoin montre que bien que les teneurs en lipides maternels ou placentaires ne sont pas corrélées indépendamment à celles du fœtus, alors que l'interaction mère-placenta constitue un prédicteur significatif de la variation des lipides fœtaux. Ceci est tout à fait normal puisque le fœtus est dépendant de l'apport lipidique provenant de la mère et transféré via le placenta (Malti et al., 2014). Dans le groupe obèse, les corrélations entre les triglycérides maternels, placentaires et fœtaux sont plus significatives et l'impact de l'interaction mère-placenta plus puissant. Ceci suggère qu'en présence de taux élevés en triglycérides maternels, le transfert placentaire est plus important provoquant une hypertriglycéridémie fœtale. Cette même corrélation apparaît dans les travaux de Merzouk et al. (2000), où une corrélation très significative est notée entre le taux des triglycérides maternels et fœtaux.

L'analyse multi-variée montre qu'au cours de la grossesse normale, le statut redox fœtal n'est pas corrélé à celui de la mère ni à celui du placenta, en faveur d'une protection maximale du fœtus contre les radicaux libres. Le placenta est un organe autonome qui cumule à la fois

des fonctions de nutrition, d'oxygénation et d'épuration. Les pro-oxydants provenant de la mère ou du placenta lui-même sont généralement détruits avant qu'ils atteignent l'enfant en développement (Qanungo et Mukherjea, 2000). A l'inverse, au cours de l'obésité, l'analyse multi-variée indique que les corrélations entre le statut redox maternel ou placentaire et celui du fœtus sont significatives. L'interaction mère-placenta constitue un puissant prédicteur des variations du statut oxydant/antioxydant fœtal au cours des grossesses obèses. Il apparaît clairement que le stress oxydatif de la mère obèse entraîne un débordement des moyens de défenses antioxydantes placentaires induisant une faible protection placentaire à l'origine d'un stress oxydatif fœtal. L'analyse multi-variée indique clairement que les variations fœtales de la peroxydation lipidique et des radicaux libres d'une part, et celle des activités des enzymes antioxydantes d'autre part, sont directement liées aux variations maternelles et/ou placentaires au cours de l'obésité (Malti et al., 2014).

Conclusion et Perspectives

L'obésité dépend de facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que d'événements précoces intervenant au niveau fœtal, placentaire ou maternel pendant la vie prénatale. L'obésité maternelle est un facteur de risque fortement associé à des complications périnatales graves. Les similitudes entre les capacités sécrétoires du tissu adipeux maternel et celles du placenta sont frappantes. L'augmentation des marqueurs pro-inflammatoires et oxydatifs au niveau du placenta et du tissu adipeux des parturientes obèses à l'origine de l'insulino et la leptino-résistance sont responsables des troubles métaboliques maternels. Le développement du fœtus dans un environnement pléthorique a des conséquences à long terme. L'excès du tissu adipeux chez le fœtus représente un facteur de risque pour le développement ultérieur d'une obésité infantile ou d'autres pathologies. L'extrême diversité structurale et fonctionnelle du placenta constitue un environnement unique pour contrôler cette programmation métabolique.

Dans notre étude, les répercussions de l'obésité maternelle sur l'unité foeto-placentaire sont évaluées par la présence de désordres nutritionnels chez les femmes obèses au cours de leur grossesse. D'autre part, les troubles hormonaux, métaboliques, immunologiques ainsi que les anomalies du statut redox associés à l'obésité maternelle sont observés chez les mères, leurs nouveau-nés et au niveau de leurs placentas.

L'enquête nutritionnelle démontre une consommation excessive d'aliments riches en glucides simples et lipides (pâtisserie, sucreries et matières grasses) et une diminution de la consommation des laits et dérivés provoquant des déséquilibres dans les apports en macro et/ou micronutriments. En effets, la consommation journalière en nutriments des femmes enceintes obèses indique une augmentation significative de l'apport calorique total conséquence des apports élevés en macronutriments énergétiques; à savoir protéiques, glucidiques (glucides simples) et lipidiques (apport alimentaire élevé en acides gras saturés et en cholestérol). L'évaluation des apports en micronutriments des femmes enceintes obèses montre une surconsommation de sodium et potassium et une carence en calcium. Les carences en vitamines concernent principalement les vitamines C et E, responsables d'une baisse des défenses antioxydantes exogènes, et les vitamines B9 et 12 qui peuvent être responsables d'anomalies du développement fœtal.

Concernant le bilan métabolique, nos résultats montrent que la grossesse ainsi que l'obésité induisent un état inflammatoire marqué par un hyperleptinémie maternelle et fœtale

responsable de l'insulinorésistance, et des taux maternels élevés en interleukines 2 et 6; adipocytokines produites par un tissu adipeux plus important chez les femmes obèses. Par ailleurs, l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie maternelle et fœtale induites par l'augmentation des taux œstrogènes durant la grossesse, sont accentuées par l'insulino et la leptino-résistance adipocytaires et placentaires. Ces troubles de l'homéostasie glucido-lipidique représente un facteur de risque de diabète gestationnel et de macrosomie fœtale. Les dyslipoprotéïnémies maternelle et fœtale du groupe obèse indiquent des anomalies en faveur d'un risque athérogène et des complications vasculaires gravidiques. La composition plasmatique en acides gras montre des modifications liées à l'évolution de la grossesse. Néanmoins, elle n'est pas perturbée en cas d'obésité. Le bilan minéral reste lui aussi similaire dans les deux groupes étudiés.

Au niveau des placentas des mères obèses, on observe une augmentation des teneurs en glucose, en triglycérides et en protéines. Par contre, l'activité de la lipoprotéine lipase placentaire ne montre pas de modification chez les mères obèses comparées à leurs témoins.

En ce qui concerne le statut redox, les résultats obtenus montrent que les parturientes témoins et obèses présentent un stress oxydatif intense caractérisé par une augmentation des taux de radicaux libres (monoxyde d'azote et anion superoxyde), de la peroxydation des lipides (hydroperoxydes, malondialdéhyde et diènes conjugués), et la glycation des protéines (protéines carbonylées) accompagnée d'une diminution des capacités de défense antioxydantes (teneurs en vitamine C et E, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, glutathion réduit et pouvoir antioxydant total). Les perturbations de l'équilibre du statut redox chez les femmes obèses sont plus importantes. De même, on observe chez les nouveau-nés de mères obèses des taux en radicaux libres et marqueurs de la peroxydation lipidique et protéique élevés associés à une diminution des teneurs en vitamines C et E. Les défenses antioxydantes chez ces nouveau-nés montrent une augmentation des activités enzymatiques de la catalase, la SOD, la glutathion peroxydase et la glutathion réductase. Ceci peut être en faveur d'une adaptation fœtale à l'existence du stress oxydatif qui induit une stimulation des défenses antioxydantes. Au niveau du placenta, on observe une augmentation des biomarqueurs de la peroxydation lipidique et protéique sans modification des taux en radicaux libres. Ceci peut être lié à l'augmentation parallèle des défenses antioxydantes (glutathion

réduit, catalase et superoxyde dismutase) qui constitue une réponse adaptative limitant le stress oxydatif au niveau du placenta au cours de l'obésité.

L'analyse de régression multiple montre que l'interaction mère-placenta constitue un prédicteur significatif de la variation des lipides fœtaux. L'analyse multi-variée montre qu'au cours de la grossesse normale, le statut redox fœtal n'est pas corrélé à celui de la mère ni à celui du placenta, en faveur d'une protection maximale du fœtus contre les radicaux libres. A l'inverse, au cours de l'obésité, l'analyse multi-variée indique que les corrélations entre le statut redox maternel ou placentaire et celui du fœtus sont significatives. L'interaction mère-placenta constitue un puissant prédicteur des variations du statut oxydant/antioxydant fœtal au cours des grossesses obèses. Il apparaît clairement que le stress oxydatif de la mère obèse entraîne un débordement des moyens de défenses antioxydantes placentaires induisant une faible protection placentaire à l'origine d'un stress oxydatif fœtal.

Les résultats de ce travail de thèse suggèrent que les effets néfastes engendrés par l'obésité au cours de la grossesse sont liés aux perturbations du statut oxydant/antioxydant qui atteignent toute l'unité mère-placenta-fœtus. Ces altérations métaboliques peuvent être responsables, pendant la grossesse, d'une gamme de complications maternelles et fœtales, et justifient l'intérêt d'une surveillance particulière. Aujourd'hui encore, les femmes obèses en âge de procréer sont rarement informées des risques de la grossesse, de la nécessité de mesures adaptées préconceptionnelles et des impératifs de surveillance rigoureuse tout au long de son déroulement. Pourtant, les risques de la mère, représentés essentiellement par le diabète gestationnel et l'hypertension gravidique, exigent cette information. Le devenir d'un enfant de mère obèse plus exposé à la mort fœtale utérine, aux malformations et à la macrosomie oblige plus encore les équipes médicales à une prise en charge préconceptionnelle rigoureuse. L'état nutritionnel maternel, avant et pendant la grossesse, exerce une influence considérable sur son déroulement, le développement fœtal, l'état de santé du nouveau-né et le devenir de l'enfant. Lutter contre la sédentarité, augmenter l'activité physique, réduire l'excès de poids et rééquilibrer l'alimentation constituent la pierre angulaire de la prise en charge chez les femmes obèses désirants une grossesse. La planification de la grossesse chez ces patientes doit comprendre des recommandations alimentaires visant à régime alimentaire bien équilibré et l'absorption calorique quotidienne en dessous de 2000 kcal, associé à une activité physique modérée mais régulière (au moins 30 min/jour). Les femmes obèses doivent inclure la surveillance du gain de poids corporel avec une augmentation de cible de poids de moins de 7

kg. Elles devraient, au moins un an avant de concevoir une grossesse, améliorer leur régime alimentaire en réduisant la consommation des produits riches en sucres et/ou en lipides, notamment en acides gras saturés et en cholestérol (pâtisseries gâteaux, sucreries et matière grasse). D'autre part, il est conseillé d'augmenter les portions journalières des produits laitiers riches en calcium et des fruits et légumes apport essentiel en vitamines. Ces corrections diététiques peuvent diminuer aussi bien le stress oxydatif que l'état inflammatoire qui caractérisent l'obésité maternelle. La prise en charge des femmes obèses, avant et pendant leur grossesse, devra être suffisamment pluridisciplinaire, impliquant notamment les communautés scientifiques médicale et non médicale, de manière à instaurer une meilleure prévention nutritionnelle des pathologies liées à l'obésité dans la politique de santé publique.

Perspectives

Les travaux de recherche de cette thèse ont mis le point sur le rôle du tissu adipeux et celui du placenta dans l'insulino et la leptino-résistance à l'origine des troubles métaboliques associés à l'obésité maternelle et à leurs retentissement sur l'unité foeto-placentaire. Il apparait important d'approfondir cette étude en exploitant l'aspect histologique de ces deux tissus (adipeux et placenta).

Par ailleurs, il serait intéressant de mesurer le taux de la leptine placentaire chez les parturientes obèses afin de démontrer :

- la corrélation entre la leptine adipocytaire et la leptine placentaire,
- l'impact de l'hyperleptinémie maternelle sur les altérations métaboliques (notamment lipidiques) chez les femmes obèses et leurs nouveau-nés,
- le rôle de la leptine placentaire dans la perturbation de la balance oxydante / antioxydante au niveau de l'unité mère-placenta-fœtus au cours de la grossesse associée à l'obésité.

Concernant l'état inflammatoire caractéristique de l'obésité maternelle, et afin d'éclairer sa relation avec le statut redox placentaire, une évaluation des marqueurs inflammatoires au niveau du placenta peut compléter ce travail.

Références Bibliographiques

- Aasheim ET, Hofsø D, Hjelmesaeth J, Birkeland KI, Bøhmer T (2008).** Vitamin status in morbidly obese patients: across-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 87(2):362-369.
- Abete I, Astrup A, Martinez JA, Thorsdottir I, Zulet MA (2010-a).** Obesity and the metabolic syndrome: role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance. *Nutr Rev.* 68(4):214-231.
- Abete I, Goyenechea E, Zulet MA, Martinez JA (2010-b).** Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 21(2):1-15.
- Abete I, Parra D, Martinez JA (2009).** Legume-, fish-, or high-protein-based hypocaloric diets: effects on weight loss and mitochondrial oxidation in obese men. *J Med Food.* 12(1):100–108.
- ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists (2013).** Obesity in pregnancy. Committee Opinion N° 549. *Obstet Gynecol.* 121:213-217.
- Adamo KB, Ferraro ZM, Brett KE (2012).** Can we modify the intrauterine environment to halt the intergenerational cycle of obesity? *Int J Environ Res Public Health.* 9: 1263-1307.
- Ademuyiwa O, Odusoga OL, Adebawo OO, Ugbaja RN (2007).** Endogenous antioxidant defences in plasma and erythrocytes of pregnant women during different trimesters of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1-6.
- Aebi H (1974).** Catalase. In *methods of enzymatic analysis.* 2nd E G Bergmeyer Verlag chimie Gmmbb Weinheim. 2:673-684.
- Ahn YM, Kim YJ, Park H, Park B, Lee H (2007).** Prenatal vitamin C status is associated with placental apoptosis in normal-term human pregnancies. *Placenta.* 28(1):31-38.
- Aicher BO, Haser EK, Freeman LA, Carnie AV, Stonik JA, Wang X, Remaley AT, Kato GJ, Cannon RO (2012).** Diet-induced weight loss in overweight or obese women and changes in high-density lipoprotein levels and function. *Obesity (Silver Spring).* 20(10):2057-2062.
- Albers JJ, Chen CH, Lacko AG (1986).** Isolation, characterization, and assay of lecithin-cholesterol acyltransferase. *Methods Enzymol.* 129:763-783.
- Alfaradhi MZ, Ozanne SE (2011).** Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet.* 2:27-30.

Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C (2010). The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biology*. 42(10):1634-1650.

Aller EE, Abete I, Astrup A, Martinez JA, Van Baak MA (2011). Starches, sugars and obesity. *Nutrients*. 3(3):341–369.

Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B (2004). Breast-feeding and childhood obesity: a systematic review. *Intern J of Obesity*. 28(10):1247-1256.

Atabek ME, Keskin M, Yazici C, Kendirci M, Hatipoglu N, Koklu E, Kurtoglu S (2006). Protein oxidation in obesity and insulin resistance. *Eur J Pediatr*. 165(11):753-756.

Atek M, Traissac P, El Ati J, Laid Y, Aounallah-Skhiri H, Eymard-Duvernay S, Mézimèche N, Bougatef S, Béji C, Boutekdjiret L, Martin-Prével Y, Lebcir H, Gartner A, Kolsteren P, Delpeuch F, Ben Romdhane H, Maire B (2013). Obesity and association with area of residence, gender and socio-economic factors in algerian and Tunisian adults. *PLoS ONE*. 8(10):e75640.

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.

Aurousseau B, Durand D, Gruffat D (2004). Contrôle des phénomènes oxydatifs pendant la gestation chez les monogastriques et les ruminants. *INRA Prod Anim*. 17:339-354.

Bahadoran Z, Golzarand M, Mirmiran P, Shiva N, Azizi F (2012). Dietary total antioxidant capacity and the occurrence of metabolic syndrome and its components after a 3-year follow-up in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutr Metab (Lond)*. 9(1):70-78.

Banack HR, Kaufman JS (2014). The Obesity Paradox: Understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. *Prev Med*. 10:475-482.

Barroso CS, Roncancio A, Hinojosa MB, Reifsnider E (2012). The association between early childhood overweight and maternal factors. *Child Obes*. 8:449-454.

Bautista-Castano I, Henriquez-Sanchez P, Aleman-Perez N, Garcia-Salvador JJ, Gonzalez-Quesada A, García-Hernández JA, Serra-Majem L (2013). Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. *PLoS ONE*. 8(11):e80410.

Ben Slama F, Achour A, Belhadj O, Hsairi M, Oueslati M, Achour N (2002). Obesity and life style in a population of male school children aged 6 to 10 years in Ariana (Tunisia). *Tunis Med.* 80:542-547.

Bentley-Lewis R, Koruda K, Seely Ew (2007). The metabolic syndrome in women. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism.* 3(10):696-704.

Bernard JY, De Agostini M, Forhan A, de Lauzon-Guillain B, Charles MA, Heude B, EDEN Mother-Child Cohort Study Group (2013). The dietary n6:n3 fatty acid ratio during pregnancy is inversely associated with child neurodevelopment in the EDEN mother- child cohort. *J Nutr.* 143(9):1481-1488.

Berti C, Cetin I, Agostoni C, Desoye G, Devlieger R, Emmett PM, Ensenauer R, Hauner H, Herrera E, Hoesli I, Krauss-Etschmann S, Olsen SF, Schaefer-Graf U, Schiessl B, Symonds ME, Koletzko B (2014). Pregnancy and infants' outcome: nutritional and metabolic implications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* DOI:10.1080/10408398.2012.745477.

Birbilis M, Moschonis G, Mougios V, Manios Y (2013). Obesity in adolescence is associated with perinatal risk factors, parental BMI and sociodemographic characteristics. *Eur J Clin Nutr.* 67:115-121.

Blache D, Prost M (1992). Free radical attack: Biological test for human resistance capability. In proceeding of the college park on chemical evolution. Chemical Analysis Laboratory. NASA, Washington. 82-98.

Black MH, Watanabe RM, Trigo E, Takayanagi M, Lawrence JM, Buchanan TA, Xiang AH (2013). High-fat diet is associated with obesity-mediated insulin resistance and b-cell dysfunction in mexican americans. *J Nutr.* 143:479-485.

Bligh EG, Dyer WJ (1959). A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Physiol Pharmacol.* 37:911-917.

Bonora E (2006). The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med.* 38(1):64-80.

Borazjani F, Angali KA, Kulkarni S (2013). Milk and protein intake by pregnant women affects growth of foetus. *J Health Popul Nutr.* 31(4):435-445.

Borengasser SJ, Kang P, Faske J, Gomez-Acevedo H, Blackburn ML, Badger TM, Shankar K (2014). High Fat Diet and In Utero Exposure to Maternal Obesity Disrupts Circadian Rhythm and Leads to Metabolic Programming of Liver in Rat Offspring. *PLoS ONE*. 9(1):e84209.

Brown CM, Dulloo AG, Montani JP (2008). Sugary drinks in the pathogenesis of obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes*. 32(6):28-34.

Buchanan TA, Xiang AH (2005). Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 115:485-491.

Buonocore G, Perrone S (2006). Biomarkers of oxidative stress in the fetus and newborn. *Hematology*. 10:103-107.

Burstein M, Fine A, Atger V, Wirbel E, Girard-Globa A (1989). Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran sulfate-magnesium chloride precipitation. *Biochimie*. 71(6):741-746.

Burton GJ et Jauniaux E (2011). Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 25(3): 287-299.

Calder PC, Field CJ, Gill HS (2002). Antioxidant vitamins and immune function. *Nutrition and immune function*. 171-192.

Campbell DD, Meckling KA (2012). Effect of the protein:carbohydrate ratio in hypoenergetic diets on metabolic syndrome risk factors in exercising overweight and obese women. *Br J Nutr*. 108(9):1658-1671.

Carlson NS, Lowe NK (2014). Intrapartum Management Associated with obesity in Nulliparous Women. *Midwifery Womens Health*. 59(1):43-53.

Catalano PM, Presley L, Minium J (2009). Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care*. 32:1076-1080.

Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S (2008). Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta*. 29:274-281.

Chou SH, Lee YC, Huang CF, Wang YR, Yu HP, Lau YT (2010). Gender-specific effects of caloric restriction on the balance of vascular nitric oxide and superoxide radical. *Cardiovasc Res*.

87(4):751-759.

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.* 197:223-228.

Cindrova-Davies T, Yung HW, Johns J, Spasic-Bosovic O, Korolchuk S, Jauniaux E, Burton GJ, Charnock-Jones DS (2007). Oxidative stress, gene expression, and protein changes induced in the human placenta during labor. *Am J Pathol.* 171(4):1168-1179.

Codoñer-Franca P, Valls-Belles V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E (2011). Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research.* 158(6):369-384.

Colleoni F, Padmanabhan N, Yung H-w, Watson ED, Cetin I, Tissot van Patot MC, Burton GJ, Murray AJ (2013). Suppression of mitochondrial electron transport chain function in the hypoxic human placenta: A role protein synthesis inhibition. *PLoS ONE.* 8(1):e55194.

Coomans CP, van den Berg SA, Houben T, van Klinken JB, van den Berg R, Pronk AC, Havekes LM, Romijn JA, van Dijk KW, Biermasz NR, Meijer JH (2013). Detrimental effects of constant light exposure and high-fat diet on circadian energy metabolism and insulin sensitivity. *FASEB J.* 27(4):1721-1732.

Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M, Nutini M, Sensi S, Patrono C (2002). Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA.* 288(16):2008-2014.

Debier C (2007). Vitamin E during pre-and postnatal periods. *Vitam Horm.* 76:357-373.

Denison FC, Price J, Graham C, Wild S, Liston WA (2008). Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancies and spontaneous onset of labour at term. *BJOG.* 115:720-725.

Dennery PA (2007). Effects of oxidative stress on embryonic development. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 81(3):155-162.

Drake AJ, Reynolds RM (2010). Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction.* 140:387-398.

Draper HH, Hadley M (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 186:421-482.

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 maternal obesity in the human full-term placenta. *Biol Reprod.* (87)14:1-11.

Dubois BN, O'Tierney-Ginn P, Pearson J, Friedman JE, Thornburg K, Cherala G (2012). Maternal obesity alters feto-placental cytochrome P4501A1 activity. *Placenta.* 33:1045-1051.

Ece I, Uner A, Balli S, Kibar AE, Oflaz MB, Kurdoglu M (2014). The effects of pre-pregnancy obesity on fetal cardiac functions. *Pediatr Cardiol.* 35(5):838-843.

Ehrental DB, Maiden K, Rao A, West DW, Gidding SS, Bartoshesky L, Carterette B, Ross J, Strobino D (2013). Independent relation of maternal prenatal factors to early childhood obesity in the offspring. *Obstet Gynecol.* 121:115-121.

Eldor R, Raz I (2006). Lipotoxicity versus adipotoxicity. The deleterious effects of adipose tissue on beta cells in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1:3-8.

El Hafidi N, Gaouzi A, Benhamou B (2004). L'obésité au Maroc. *Santé Maghreb.* P 1-3.

Ellman G (1959). Tissue sulphhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 32:70-77.

Enquête Nationale de Santé (2005). Transition épidémiologique et système de santé, Projet TAHINA- INSP- AL.

Entringer S, Wadhwa PD (2013). Developmental programming of obesity and metabolic dysfunction: role of prenatal stress and stress biology. *Estle Nutr Inst Workshop Ser.* 74:107-120.

Estemberq D, Kowalska-Koprek U, Brzozowska M, Kuś E, Berner-Trabska M, Karowicz-Bilińska A (2009). The assessment of leptin concentration and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in relation to the body mass index since 20th week of pregnancy. *Ginekol Pol.* 80(5):338-342.

Esterbauer H, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M (1989). Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radic Biol Med.* 6:67-75.

Farley DM, Choi J, Dudley DJ, Li C, Jenkins SL, Myatt L, Nathanielsz PW (2010). Placental amino acid transport and placental leptin resistance in pregnancies complicated by maternal obesity. *Placenta*. 31:718-724.

Feinberg M (2001). REGAL MICRO pour Windows, Répertoire général des aliments. INRA.

Fenster CP, Weinsier RL, Darley-USmar V, Patel RP (2002). Obesity, aerobic exercise and vascular disease: the role of oxidant stress. *Obes Res*. 10(9):964-968.

Fernandez-Twinn S, Ozanne SE (2010). Early life nutrition and metabolic programming. *Ann N Y Acad Sci*. 1212:78-96.

Fève B, Bastard JP, Vidal H (2006). Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentes. *C R Biol*. 329(8):587-597.

Figueroa A, Agil A (2011). Changes in plasma oxidative stress and antioxidant activity, measured with melatonin levels, and its relationship to newborns from obese and diabetic pregnancies. *J Diabetes Meta*. S4:002.

Finkelstein EA, Østbye T, Malhotra R (2013). Body mass trajectories through midlife among adults with class I obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 9:547-553.

Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index (BMI) categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 309:71-82.

Fornieles G, Camacho-Molina A, Rosety MA, Díaz AJ, Rosety I, Rosety-Rodríguez M, Alvero-Cruz JR, Rosety M, Ordonez FJ (2013). Maternal fat mass may predict overweight/obesity in non-institutionalized women with intellectual disability. *Nutr Hosp*. 28(6):1918-1921.

Freeman D (2010). Effects of maternal obesity on fetal growth and body composition: implications for programming and future health. *Seminar in Fetal and Neonatal Medicine*. 15:113-118.

Frias AE, Grove KL (2012). Obesity: a transgenerational problem linked to nutrition during pregnancy. *Seminars in reproductive medicine*. 30:472-478.

Frias AE, Morgan TK, Evans AE, Rasanen J, Oh KY, Thornburg KL, Grove KL (2011). Maternal

high-fat diet disturbs uteroplacental hemodynamics and increases the frequency of stillbirth in a nonhuman primate model of excess nutrition. *Endocrinology*. 152:2456-2464.

Frias JL, Frias JP, Frias PA, Martinez-Frias ML (2007). Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus. *Am J Med Genet Part A*. 143:2904-2909.

Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, et al. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 114(12):1752-1761.

Galan P, Hercberg S (1985). Les enquêtes alimentaires: Utilisation dans les enquêtes épidémiologiques à visée nutritionnelle. Dans Hercberg et al.: *Nutrition et santé publique: approches épidémiologiques et politiques de prévention*. Paris Tech et Doc-Lavoisier. 155-175 (709p).

Galan P, Viteri FE, Bertrais S, Czernichow S, Faure H, Arnaud J, Ruffieux D, Chenal S, Arnault N, Favier A, Roussel AM, Hercberg S (2005). Serum concentrations of beta-carotene, vitamin C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr*. 59(10):1181-1190.

Galili O, Versaei D, Sattler KJ, Olson ML, Mannheim D, McConnell JP, Chade AR, Lerman LO, Lerman A (2007). Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 292(2):904-911.

Galinier A, Carriere A, Fernandez Y, Carpene C, André M, Caspar-Bauguil S, Thouvenot JP, Périquet B, Pénicaud L, Casteilla L (2006). Adipose tissue proadipogenic redox changes in obesity. *J Biol Chem*. 281(18):12682-12687.

Ghanotakis D, Giardi MT (2011). Integrated plant Biotechnologies applied to safer and healthier food production: The Nutra-Snack manufacturing chain. *Trends in food science and technology*. 22:353-366.

Girard J (2004). Acides gras et résistance à l'insuline. *Métabolisme Hormones Diabète et Nutrition*. (1):14-20.

Goldberg DM, Spooner RJ (1992). Glutathione reductase. In *methods of enzymatic analysis*. (3):258-265.

Grabiec K, Milewska M, Grzelkowska-Kowalczyk K (2012). Maternal obesity and the development of skeletal muscle in offspring--fetal origin of metabolic disorders. *Postepy Hig Med Dosw.* 66:1-10.

Grant WF, Gillingham MB, Batra AK, Fewkes NM, Comstock SM, Takahashi D, Braun TP, Grove KL, Friedman JE, Marks DL (2011). Maternal high fat diet is associated with decreased plasma n-3 fatty acids and fetal hepatic apoptosis in nonhuman primates. *PLoS One.* 6(2):e17261.

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.

Hall JE (2003). The Kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension.* 41(2):625-633.

Hansen LL, Ikeda Y, Olsen GS (1999). Insulin signaling is inhibited by micromolar concentration of H₂O₂. Evidence for a role of H₂O₂ in tumor necrosis factor alpha-mediated insulin resistance. *J Biol Chem.* 274:25078-25084.

Harding JE (2001). The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol.* 30:15-23.

Hauner H, Brunner S, Amann-Gassner U (2013). The role of dietary fatty acids for early human adipose tissue growth. *Am J Clin Nutr.* 98(2):549-555.

Hay WW JR (1991). The Placenta: Not just a conduit for maternal fuels. *Diabetes.* 40(2):44-50.

Hayward CE, Cowley EJ, Mills TA, Sibley CP, Wareing M (2014). Maternal obesity impairs specific regulatory pathways in human myometrial Arteries. *Biol Reprod.* 90(3):65.

Hayward CE, Higgins L, Cowley EJ, Greenwood SL, Mills TA, Sibley CP, Wareing M (2013). Chorionic plate arterial function is altered in maternal obesity. *Placenta.* 34(3):281-287.

HCSP : Haut Comité pour la Santé Publique (2000). Pour une politique nutritionnelle de santé publique. Actualité et dossier en santé publique en France. n° 31.

Heden TD, Liu Y, Sims LJ, Whaley-Connell AT, Chockalingam A, Dellsperger KC, Kanaley JA. (2012). Meal frequency differentially alters postprandial triacylglycerol and insulin concentrations in obese women. *Obesity (Silver Spring).* 21(1):123-129.

Heerwagen MJR, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE. (2010). Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 299:711-722.

Heerwagen MJR, Stewart MS, de la Houssaye BA, Janssen RC, Friedman JE (2013). Transgenic increase in N-3/N-6 fatty acid ratio reduces maternal obesity-associated inflammation and limits adverse developmental programming in Mice. *PLoS ONE.* 8(6): e67791.

Herrera E, Ortega-Senovilla H (2010). Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clinical Lipidology.* 5(6):899-911.

Heude B, Thiebaugeorges O, Goua V, Forhan A, Kaminski M, Foliguet B, Schweitzer M, Magnin G, Charles MA; EDEN Mother-Child Cohort Study Group (2012). Prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy: relations with gestational diabetes and hypertension, and birth outcomes. *Matern Child Health J.* 16:355-363.

Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y (2009). Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* 73:411-418.

Hillesund ER, Bere E, Haugen M, Overby NC (2014). Development of a New Nordic Diet score and its association with gestational weight gain and fetal growth - a study performed in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Public Health Nutr.* 31:1-11.

Huda SS, Sattar N, Freeman DJ (2009). Lipoprotein metabolism and vascular complications in pregnancy. *Clin Lipidol.* 4:91-102.

Imrie H, Abbas A, Kearney M (2010). Insulin resistance, lipotoxicity and endothelial dysfunction. *Biochim Biophys Acta.* 1801(3):320-326.

Jacota Sk, Dani Hm (1982). A new colorimetric technique for estimation of vitamine C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry.* 127:178-182.

Jacotot B, Campillo B (2003). *Nutrition humaine.* Edition Masson. P 211-234 et 274.

Jafri A, Jabari M, Dahhak M, Saile R, Derouiche A (2013). Obesity and its related factors among women from popular neighborhoods in Casablanca, Morocco. *Ethn Dis.* 23(3):369-373.

Jansson T, Powell TL (2007). Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms

and potential interventional approaches. *Lin Sci (Lond)*. 113(1):1-13.

Jarvie E, Hauguel-de-Mouzon S, Nelson SM, Sattar N, Catalano PM, Freeman DJ (2010). Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clinical Science*. 119(3):123-129.

Jones ML, Mark PJ, Mori TA, Keelan JA, Waddell BJ (2013). Maternal dietary omega-3 fatty acid supplementation reduces placental oxidative stress and increases fetal and placental growth in the rat. *Biol Reprod*. 88(2):37-42.

Junien C, Gallou-Kabani C, Vige A, Gross MS (2005). Epigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique. *Médecine/Sciences*. 21:396-404.

Kalupahana NS, Claycombe KJ, Moustaid-Moussa N (2011). (N-3) fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. *Adv Nutr*. 2:304-316.

Kamigaki M, Sakaue S, Tsujino I, Ohira H, Ikeda D, Itoh N, Ishimaru S, Ohtsuka Y, Nishimura M. (2006). Oxidative stress provokes atherogenic changes in adipokine gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 339(2):624-632.

Kemali Z (2003). L'obésité au Maghreb. Le guide de la médecine et de la santé. P 13.

Koçak H, Oner-Iydogan T, Gürdöl F, Oner P, Süzme R, Esin D, İşsever H (2007). Advanced oxidation protein products in obese women: its relation to insulin resistance and resistin. *Clin Exp Med*. 7(4):173-178.

Kocić R, Pavlović D, Kocić G, Pesić M (2007). Susceptibility to oxidative stress, insulin resistance, insulin secretory response in the development of diabetes from obesity. *Vojnosanit Pregl*. 64(6):391-397.

Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H (2012). Early Nutrition Project. Early nutrition programming of long-term health. *Proc Nutr Soc*. 71(3):371-378.

Krause BJ, Prieto CP, Muñoz-Urrutia E, San Martín S, Sobrevia L, Casanello P (2012). Role of arginase-2 and eNOS in the differential vascular reactivity and hypoxia-induced endothelial response in umbilical arteries and veins. *Placenta*. 33:360-366.

Kriebs JM (2014). Obesity in pregnancy: addressing risks to improve outcomes. *J Perinat Neonatal Nurs*. 28(1):32-40.

- Krippeit-Drews P, Kramer C, Welker S (1999).** Interference of H₂O₂ with stimulus-secretion coupling in mouse pancreatic beta-cells. *J Physiol (Lond)*. 514:471-481.
- Kurabayashi T (2011).** Metabolic changes in bone and calcium in pregnancy and puerperium. *Clin Calcium*. 21(9): 1335-1346.
- Lager S, Powell T (2012).** Regulation of Nutrient Transport across the Placenta. *J Pregnancy*. 179827: 1-14.
- Langley-Evans SC (2014).** Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *J Hum Nutr Diet*. Doi: 10.1111/jhn.12212.
- Lawrence RA et Burk RF (1976).** Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 71(4):952-958.
- Lee BE, Hong YC, Lee KH, Kim YJ, Cang NS, Park EA, Hann HJ (2004).** Influence of maternal serum levels of vitamins C and E during the second trimester on birth weight and length. *Eur J Clin Nutr*. 31:150-157.
- Le Goff S, Lédée N, Bader G (2008).** Obésité et reproduction : revue de la littérature. *Gynécologie Obstétrique Fertilité*. 36(5):543-550.
- Levine RL, Garlan D, Olivier CN, Amici A, Lenz AG, Stadtman ER (1990).** Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*. 186:464-478.
- Li M, Sloboda DM, Vickers MH (2011).** Maternal obesity and developmental programming of metabolic disorders in offspring: evidence from animal models. *Exp Diabetes Res*. 1:592408.
- Li N, Liu E, Guo J, Pan L, Li B, Wang P, Liu J, Wang Y, Liu G, Baccarelli AA, Hou L, Hu G. (2013-a).** Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on pregnancy outcomes. *PLoS ONE*. 8(12):e82310.
- Li N, Liu E, Guo J, Pan L, Li B, Wang P, Liu J, Wang Y, Liu G, Hu G (2013-b).** Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on offspring overweight in early infancy. *PLoS ONE*. 8: e77809.
- Lieberman-Burchard (1994).** Separation of free and esterified cholesterol fractions. *Methods in Biliary Research*. Maurizio Muraca ed. P92.

Long NM, Rule DC, Zhu MJ, Nathanielsz PW, Ford SP (2012). Maternal obesity upregulates fatty acid and glucose transporters and increases expression of enzymes mediating fatty acid biosynthesis in fetal adipose tissue depots. *J Anim Sci.* 90:2201-2210.

Lopez-Legarrea P, De la Iglesia R, Abete I, Bondia-Pons I, Navas-Carretero S, Forga L, Martinez JA, Zulet MA (2013). Short-term role of the dietary total antioxidant capacity in two hypocaloric regimes on obese with metabolic syndrome symptoms: the RESMENA randomized controlled trial. *Nutrition & Metabolism.* 10:22-28.

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 193:265-275.

Lugogo NJ, Bappanad D, Kraft M (2011). Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. *Biochimica Biophysica Acta.* 1810:1120-1126.

Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, Fraser WD, Julien P, Audibert F, Girard I, Shatenstein B, Deal C, Grenier E, Garofalo C, Levy E (2012). Maternal and fetal leptin, adiponectin levels and associations with fetal insulin sensitivity. *Obesity (Silver Spring).* 21(1):210-216.

Ma Y, Zhu MJ, Zhang L, Hein SM, Nathanielsz PW, Ford SP (2010). Maternal obesity and overnutrition alter fetal growth rate and cotyledonary vascularity and angiogenic factor expression in the ewe. *American Journal of Physiology.* 299(1):249-258.

Maatoug J, Harrabi I, Hmad S, Belkacem M, Nouira A, Ghannem H (2013). Advising obese adults about diet and physical activity in Sousse, Tunisia. Hindawi Publishing Corporation ISRN Obesity. 5 pages.

Maechler P, Jornot L, Wollheim CB (1999). Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic beta-cells. *J Biol Chem.* 274:27905-27913.

Malassine A, Tarrade A, Guibourdenche J, Rochette-Egly C, Evain-Brion D (2000). Le placenta. *Med Sci.* 16:329-335.

Malti N, Merzouk H, Baba Ahmed FZ, Merzouk S, Malti A, Tessier C, Narce M (2010). Oxidative stress biomarkers in obese mothers and their appropriate for gestational age newborn. *J Clin Diag Res.* 4:2237-2245.

Malti N, Merzouk H, Merzouk SA, Loukidi B, Karaouzene N, Malti A, Narce M (2014).

Oxidative stress and maternal obesity: feto-placental unit interaction. *Placenta*. 35(6):411-416.

Manzanares SG, Santalla AH, Vico IZ, Criado MS, Pineda AL, Gallo JLV (2012). Abnormal maternal body mass index and obstetric and neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 25:308-312.

Marklund SL (1985). Pyrogallol autooxidation. In: *Handbook of methods for oxygen radical* greenwald, RA. ed. Boca raton. Fla: CRC Press. 243-247.

Masella R, Di BR, Vari R, Filesi C, Giovannini C (2005). Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem*. 16:577-586.

McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, Grayson BE, Smith MS, Friedman JE, Grove KL (2009). Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Invest*. 119:323-335.

McIntyre HD, Chang AM, Callaway LK, Cowley DM, Dyer AR, Radaelli T, Farrell KA, Huston-Presley L, Amini SB, Kirwan JP, Catalano PM, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group (2010). Hormonal and metabolic factors associated with variations in insulin sensitivity in human pregnancy. *Diabetes Care*. 33(2):356-360.

Mehran AE, Templeman NM, Brigidi GS, Lim GE, Chu KY, Hu X, Botzelli JD, Asadi A, Hoffman BG, Kieffer TJ, Bamji SX, Clee SM, Johnson JD (2012). Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell Metabolism*. 16:723-737.

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*. 77:17-24.

Meyer BJ, Stewart FM, Brown EA, Cooney J, Nilsson S, Olivecrona G, Ramsay JE, Griffin BA, Caslake MJ, Freeman DJ (2013). Maternal obesity is associated with the formation of small dense LDL and hypoadiponectinemia in the third trimester. *J Clin Endocrinol Metab*. 98(2):643-652

Micallef M, Munro I, Phang M, Garg M (2009). Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids are negatively associated with obesity. *Br J Nutr*. 102(9):1370-1374.

Mills JL, Troendle J, Conley MR, Carter T, Druschel CM (2010). Maternal obesity and congenital heart defects: A population-based study. *Am J Clin Nutr.* 6:1543-1549.

Milne DB, Botnen J (1986). Retinol, α tocopherol, lycopene and α and β carotene simultaneously determined in plasma by isocratic liquid chromatography. *Clin Chem.* 32:874-876.

Misra VK, Trudeau S (2011). The influence of overweight and obesity on longitudinal trends in maternal serum leptin levels during pregnancy. *Obesity (Silver Spring).* 19(2):416-421.

Miwa I, Ichimura N, Sugiura M (2000). Inhibition of glucose-induced insulin secretion by 4-hydroxy 2-nonenal and other lipid peroxidation products. *Endocrinology.* 141:2761-2772.

Moon RJ, Harvey NC, Robinson SM, Ntani G, Davies JH, Inskip HM, Godfrey KM, Dennison EM, Calder PC, Cooper C, SWS Study Group (2013). Maternal plasma polyunsaturated fatty acid status in late pregnancy is associated with offspring body composition in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(1):299-307.

Mouraux T, Dorchy H (2005). Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents. *Arch Pediatr.* 12:1779-1784.

Much D, Brunner S, Vollhardt C, Schmid D, Sedlmeier EM, Brüderl M, Heimberg, Bartke N, Boehm G, Bader BL, Amann-Gassner U, Hauner H (2013). Effect of dietary intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio on maternal and fetal fatty acid profile and its relation to offspring growth and body composition at 1 year of age. *Eur J Clin Nutr.* 67(3):282-288.

Mueller A, Koebnick C, Binder H, Hoffmann I, Schild RL, Beckmann MW, Dittrich R (2005). Placental defense is considered sufficient to control lipid peroxidation in pregnancy. *Med Hypotheses.* 64(3):553-557.

Mundy AL, Haas E, Bhattacharya L, Widmer CC, Kretz M, Baumann K, Barton M (2007). Endothelin stimulates vascular hydroxyl radical formation: effects of obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 293(6):2218-2224.

Myatt L (2010). Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. *Placenta.* 31(Suppl): S66-S69.

Nathanielsz PW, Ford SP, Long NM, Vega CC, Reyes-Castro LA, Zambrano E (2013). Interventions to prevent adverse fetal programming due to maternal obesity during pregnancy.

Nutrition Reviews. 71(1):78-87.

NCHS: National Center for Health Statistics (2013). Pregnancy Nutrition Surveillance. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website. Available: http://www.cdc.gov/pednss/pdfs/PedNSS_2009.pdf. Accessed 2013 Nov 3.

Nohr EA, Timpson NJ, Andersen CS, Davey-Smith G, Olsen J, Sørensen TL (2009). Severe obesity in young women and reproductive health: The Danish National Birth Cohort. PLoS One. 4 (12):e8444.

Nourooz- Zadeh J, Ling K, Wolff SP (1996). Low density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxydes in plasma. Biochem J. 313:781-786.

Oliva K, Barker G, Riley C, Bailey MJ, Permezel M, Rice GE, Lappas M (2012). The effect of pre-existing maternal obesity on the placental proteome: two-dimensional difference gel electrophoresis coupled with mass spectrometry. Journal of Molecular Endocrinology. 48:139-149.

Paglia DE, Valentine WN (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterizations of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med. 70:158-169.

Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S (2012). The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. Obes Rev. 13(11):985-1000.

Perkins AV (2006). Endogenous anti-oxidants in pregnancy and preeclampsia. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 46(2):77-83.

Picone O, Servely JL, Chavatte-Palmer P (2007). Developmental origin of human adult disease: which importance for obstetrical practice? J Gynecol Obstet Biol Reprod. 36:338- 343.

Pierce GL, Lesniewski, LA, Lawson BR, Beske SD, Seals DR (2009). Nuclear factor- κ B activation contributes to vascular endothelial dysfunction via oxidative stress in overweight/obese middle-aged and older humans. Circulation. 119(9):1284-1290.

Poston L, Igosheva N, Mistry HD, Seed PT, Shennan AH, Rana S, Karumanchi SA, Chappell LC (2011). Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. Am J Clin Nutr. 94:1980-1985.

Puchau B, Zulet MA, De Echavarri AG, Hermsdorff HH, Martinez JA (2010). Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults. *Nutrition*. 26(5):534-541.

Qanungo S, Mukherjea M (2000). Ontogenic profile of some antioxidants and lipid peroxidation in human placental and fetal tissues. *Mol Cellular Biochem*. 215:11-19.

Rahman I, Biswas SK, Kode A (2006). Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol*. 533:222-39.

Ramel A, Martinez JA, Kiely M, Bandarra NM, Thorsdottir I (2010). Effects of weight loss and seafood consumption on inflammation parameters in young, overweight and obese european men and women during 8 weeks of energy restriction. *Eur J Clin Nutr*. 64(9):987-993.

Rasmussen SJ, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J (2008). Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 198:611-619.

Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, Sarwar N, Lee AJ, Bhattacharya S, Norman JE (2013). Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 347:4539.

Ribeiro R, Lopes C, Medeiros R (2006). The link between obesity and prostate cancer: the leptin pathway and therapeutic perspectives. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 9:19-24.

Roberts KA, Riley SC, Reynolds RM, Barr S, Evans M, Statham A, Hor K, Jabbour HN, Norman JE, Denison FC (2011). Placental structure and inflammation in pregnancies associated with obesity. *Placenta*. 32:247-254.

Ruan H, Lodish HF (2004). Regulation of insulin sensitivity by adipose tissue-derived hormones and inflammatory cytokines. *Curr Opin Lipidol*. 15:297- 302.

Rudich A, Tirosh A, Potashnik R (1999). Lipoic acid protect against oxidative stress induced impairment in insulin stimulation of protein kinase B and glucose transport in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*. 42:949-957.

Saben J, Zhong Y, Gomez-Acevedo H, Thakali KM, Borengasser SJ, Andres A, Shankar K (2013).

Early growth response protein-1 mediates lipotoxicity-associated placental inflammation: role in maternal obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 305:1-14.

Sacco LM, Caulfield LE, Zavaleta N, Retamozo L (2003). Dietary pattern and usual nutrient intakes of Peruvian women during pregnancy. *Eur J Clin Nutr.* 57:1492-1497.

Sanchez-Vera I, Bonet B, Viana M, Quintanar A, Martín MD, Blanco P, Donnay S, Albi M (2007). Changes in plasma lipids and increased low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in pregnancies complicated by gestational diabetes: consequences of obesity. *Metab Clin Exp.* 56(11):1527-1533.

Sandovici I, Hoelle K, Angiolini E, Constancia M (2012). Placental adaptations to the maternal-fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming. *Reproductive Bio Medicine.* 25:68-89.

Schrager S (2005). Dietary calcium intake and obesity. *J Am Board Fam Pract.* 18(3):205-210.

Sen S, Simmons RA (2010). Maternal antioxidant supplementation prevents adiposity in the offspring of Western diet-fed rats. *Diabetes.* 59(12): 3058-3065.

Sen S, Iyer C, Meydani SN (2014). Obesity during pregnancy alters maternal oxidant balance and micronutrient status. *J Perinatol.* 34(2):105-111.

Shewmake RA, Huntington MK (2009). Nutritional treatment of obesity. *Prim Care.* 36(2):357-377.

Shi SQ, Ansari TS, McGuinness OP, Wasserman DH, Johnson CH (2013). Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. *Curr Biol.* 23(5):372-381.

Simon C (2004). Alimentation, gain de poids et obésité. 7:52-58. In Basdevant A, Gay-Grand B (2004). *Médecine de l'obésité.* Médecine Sciences. Flammarion édition.

Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen PE, Kikendall WJ, Burgess M (1987). Simultaneous determination of serum retinol and various carotenoids: their distribution in middle-aged men and women. *Journal of micronutrient Analysis.* 3:27-45.

Stamnes Kopp UM, Dahl-Jorgensen K, Stigum H, Frost Andersen L, Næss Ø, Nystad W (2012). The associations between maternal pre-pregnancy body mass index or gestational weight

change during pregnancy and body mass index of the child at 3 years of age. *Int J Obes.* 36(10):1325-1331.

Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Bujisić N (2008). The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 79(1):156-163.

Steghens J, Lyan B, Le Moel G, Fayol V, Faure H, Dubois F, Nabet F (2000). Dosage des caroténoïdes par chromatographie liquide haute performance: des difficultés aux solutions. *Ann Biol Clin.* 58:327-335.

St-Pierre J, Tremblay ML (2012). Modulation of leptin resistance by protein tyrosine phosphatases. *Cell metabolism.* 15(3):292-297.

Sweiss N, Sharma K (2014). Adiponectin effects on the kidney. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 71-79.

Taylor F (1985). Flow-through pH-stat method for lipase activity. *Analytical Biochemistry.* 148:149-153.

Taylor PD, Samuelsson AM, Poston L (2014). Maternal obesity and the Developmental Programming of Hypertension: A role for leptin. *Acta Physiol.* 210:508-523.

Tessier DR, Ferraro ZM, A. Gruslin A (2013). Role of leptin in pregnancy: Consequences of maternal obesity. *Placenta.* 34:205-211.

Thompson LP, Al-Hasan Y (2012). Impact of oxidative stress in fetal programming. *Journal of Pregnancy.* 8 pages.

Tietz NW, Astles JR, ShueyDF (1989). Lipase activity measured in serum by a continuous-monitoring pH-Stat technique-an update. *Clin Chem.* 35:1688-1693.

Tirosh A, Potashnik R, Bashan N, Rudich A (1999). Oxidative stress disrupts insulin-induced cellular redistribution of insulin receptor substrate-1 and phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. A putative cellular mechanism for impaired protein kinase B activation and GLUT4 translocation. *J Biol Chem.* 274:10595-10602.

Tomedi LE, Chang CC, Newby PK, Evans RW, Luther JF, Wisner KL, Bodnar LM (2013). Pre-

pregnancy obesity and maternal nutritional biomarker status during pregnancy: a factor analysis. *Public Health Nutr.* 16(8):1414-1418.

Unger RH, Clark GO, Scherer PE, Orci L (2010). Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta.* 3:209-214.

Velloso LA (2012). Maternal consumption of high-fat diet disturbs hypothalamic neuronal function in the offspring: Implications for the genesis of obesity. *Endocrinology.* 153(2):543-545.

Vickers MH, Sloboda DM (2010). Prenatal nutritional influences on obesity risk in offspring. *Nutrition and Dietary Supplements.* 2:137-149.

Vincent HK, Innes KE, Vincent KR (2007). Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diab Obes Metab.* 9(6):813-839.

Virgolici B, Mohora M, Stoian I, et al. (2005). A comparative oxidative stress study-obesity with and without diabetes mellitus. *Rom J Int Med.* 43(3-4):261-268.

Vistisen D, Witte DR, Tabak AG, Herder C, Brunner EJ, Kivimäki M, Færch K (2014). Patterns of obesity development before the diagnosis of type 2 diabetes: The whitehall II cohort study. *PLoS Med.* 11(2):e1001602.

Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ et al. (2001). Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH-Sodium trial. *Ann Intern Med.* 135(12):1019-1028.

Wadhwani NS, Dangat KD, Joshi AA, Joshi SR (2013). Maternal micronutrients and omega 3 fatty acids affect placental fatty acid desaturases and transport proteins in Wistar rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 88(3):235-242.

Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz AM, Gallaway MS, Correa A, National Birth Defects Prevention Study (2007). Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 161:745-750.

Wang Y, Walsh SW (1996). Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J Soc Gynecol Invest.* 3:179-184.

Webster RP, Roberts VHJ, Myatt L (2008). Tyrosine nitration of key regulatory molecules in the placenta may potentially alter placental function protein nitration in placenta functional significance. *Placenta*. 29(12):985-994.

Weinberger B, Nisar S, Anwar M, Ostfeld B, Hegyi T (2006). Lipid peroxidation in cord blood and neonatal outcome. *Pediatr Int*. 48(5):479-783.

Wolff S, Legarth J, Vangsgaard K, Toubro S, Astrup A (2008). A randomized trial of the effects of dietary counseling on gestational weight gain and glucose metabolism in obese pregnant women. *International Journal of Obesity*. 32:495-501.

World Health Organization (2011). Fact sheets: Obesity and overweight. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. [Collected 2012.01.26].

World Health Organization (2013). Global database on body mass index. Available: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Accessed 16 August 2013.

Yang Z, Huffman SL (2013). Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries. *Matern Child Nutr*. 9(1):105-119.

Yu C, Chen Y, Cline G.W, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim JK, Cushman SW, Cooney GJ, Atcheson B, White MF, Kraegen EW, Shulman GI (2002). Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of IRS-1 associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem*. 277:50230-50236.

Yu J, Feng L, Hu Y, Zhou Y (2012). Effects of SAC on oxidative stress and NO availability in placenta: Potential benefits to preeclampsia. *Placenta*. 33:487-494.

Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X (2013). Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 8(4):e61627.

Zaman Z, Fielden P, Frost P (1993). Simultaneous determination of vitamins A and E and carotenoids in plasma by reversed-phase HPLC in Elderly and younger subjects. *Clinical chemistry*. 39(1):2229-2234.

Zambrano E, Nathanielsz PW (2013). Mechanisms by which maternal obesity programs

offspring for obesity: evidence from animal studies. *Nutr Rev.* 71(1):42-54.

Zanardo V, Straface G, Benevento B, Gambina I, Cavallin F, Trevisanuto D (2014). Symptoms of eating disorders and feeding practices in obese mothers. *Early Hum Dev.* 90(2):93-96.

Zeyda M, Stulnig TM (2009). Obesity, inflammation, and insulin resistance: a mini-review. *Gerontology.* 55(4):379-386.

Zhu MJ, Du M, Nathanielsz PW, Ford SP (2010). Maternal obesity up regulates inflammatory signaling pathways and enhances cytokine expression in the mid gestation sheep placenta. *Placenta.* 31(5):387-391.

Zhu MJ, Du M, Ford SP (2013). Impacts of maternal obesity on placental and gut inflammation and health. *J Anim Sci jas.* 4:2013-7106.

Annexes

Consentement Eclairé

Je soussigné, Madame certifie avoir pris connaissance de l'étude scientifique portant sur l'obésité maternelle et ses répercussion sur l'unité foeto-placentaire.

Par la présente, je donne mon accord pour la réalisation des diverses prises de sang et de prélèvement de placenta concernant cette étude dans un laboratoire défini, et j'autorise l'utilisation de ces informations pour la réalisation de l'étude qui m'a été clairement détaillée ainsi que la publication des résultats dans le respect de mon anonymat et en vertu du secret médical qui incombe à tout acte médical.

Pour accord, le 200...

Questionnaire alimentaire (24 heures)

N°: Nom: Prénom :

Age : IMC :

Horaire	Nom de l'aliment et composition du plat	Quantité consommée (g) ou portion (verre, assiette, ...)
Petit déjeuner		
Déjeuner		
Goûter		
Diner		
Grignotage		

Questionnaire de fréquence de consommation

Aliments	Nombre de fois / semaine	Quantité / J	Observations
-Maïs -Pâtes -Riz			
-Pain - Gâteaux - Pâtisserie			
-Laits -Fromage -Yaourt			
-Œufs			
-Beurre -Huile d'olive - Huile de tournesol			
Agneau volaille			
Abats			
Poissons			
Charcuterie, salaison (Merguez, saucisse, Pâté)			
Crustacés et mollusques			
-Légumes secs - Légumes verts -Macédoine			
Soupes			
Fruits			
Graines oléagineuse			
-Chocolats -Confiture -Miel -Bonbons			
-Eau -Tisane -Café -Thé -Limonade -Jus			
Condiments et sauces -Cube pour bouillon -Ketchup -Mayonnaise- Moutarde -Sauce béchamel -Sauce tomate			

Tableau A1: Proportion des nutriments consommés chez les mères témoins et obèses.

Nutriments	Mères témoins	Mères obèses
Protéines (%)	14,92 ± 1,80	14,76 ± 1,55
Lipides (%)	25,50 ± 1,09	28,06 ± 1,11*
Glucides (%)	59,56 ± 1,07	57,17 ± 1,16

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre les différents groupes de mères est effectuée deux à deux par le test « t » de Student : Mères obèses comparées aux mères témoins : * P < 0,05.

Tableau A2: Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI / AGS chez les mères témoins et obèses.

	Mères témoins	Mères obèses
AGS (%)	46,66 ± 1,20	54,26 ± 1,22 **
AGMI (%)	28,69 ± 3,40	26,62 ± 2,77
AGPI (%)	24,65 ± 2,15	19,11 ± 2,32 *
AGPI / AGS	0,53 ± 0,09	0,35 ± 0,04 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. AGS : acides gras saturés - AGMI : acides gras mono insaturés - AGPI : acides gras polyinsaturés .La comparaison des moyennes entre les différents groupes de mères est effectuée deux à deux par le test « t » de Student : Mères obèses comparées aux mères témoins : * P < 0,05 ; **P< 0,01.

Tableau A3 : Teneurs plasmatiques en leptine, interleukines 2 et 6 chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre).

Mères	1 ^{er} trimestre		2 ^{ème} trimestre		3 ^{ème} trimestre		P ANOVA
	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	
Leptine (ng/mL)	11,54 ± 1,15 ^C	30,26 ± 4,22 ^{C*}	18,56 ± 2,25 ^b	55,80 ± 6,00 ^{b**}	28,78 ± 1,54 ^a	76 ± 3,26 ^{a**}	0,010
Interleukine 2 (pg/mL)	3,00 ± 0,25 ^C	6,50 ± 0,73 ^{C**}	4,45 ± 0,66 ^b	7,00 ± 0,41 ^{b*}	5,53 ± 0,31 ^a	7,50 ± 0,65 ^{a**}	0,020
Interleukine 6 (pg/mL)	5,44 ± 0,26 ^C	7,35 ± 0,55 ^{C*}	7,45 ± 0,36 ^b	9,58 ± 0,60 ^{b*}	8,82 ± 0,23 ^a	11,60 ± 0,63 ^{a**}	0,020

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P< 0,05 ; **P< 0,01 témoins versus obèses.

Tableau A4 : Teneurs plasmatiques en leptine, interleukines 2 et 6 chez les nouveau-nés témoins et obèses.

Nouveau-nés	Nouveau-nés témoins	Nouveau-nés obèses
Leptine (ng/mL)	10,25 ± 3,53	19,50 ± 3,52 *
Interleukine 2 (pg/mL)	3,81 ± 0,42	3,19 ± 0,62
Interleukine 6 (pg/mL)	5,70 ± 0,80	6,30 ± 0,89

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student. *P<0,05.

Tableau A5 : Teneurs plasmatiques en glucose, protéines totales, urée, créatinine, cholestérol et triglycérides chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre).

Mères	1 ^{er} trimestre		2 ^{ème} trimestre		3 ^{ème} trimestre		P ANOVA
	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	
Glucose (g/L)	0,85 ± 0,02 ^c	1,15 ± 0,03 ^{c*}	0,93 ± 0,02 ^b	1,22 ± 0,03 ^{b*}	1,10 ± 0,02 ^a	1,35 ± 0,04 ^{a**}	0,03
Protéines totales (g/L)	68,32 ± 4,25	70,10 ± 5,17	67,88 ± 3,67	71,25 ± 4,02	70,33 ± 3,11	73,45 ± 4,18	0,214
Urée (g/L)	0,35 ± 0,04	0,44 ± 0,06	0,38 ± 0,05	0,49 ± 0,10	0,40 ± 0,07	0,52 ± 0,11	0,118
Créatinine (mg/L)	12,54 ± 1,66	13,04 ± 1,87	12,67 ± 1,03	13,85 ± 1,55	13,00 ± 1,48	14,24 ± 1,85	0,106
Cholestérol (g/L)	1,67 ± 0,15 ^c	2,11 ± 0,06 ^{c*}	1,91 ± 0,11 ^b	2,35 ± 0,17 ^{b**}	2,25 ± 0,04 ^a	2,75 ± 0,06 ^{a**}	0,020
Triglycérides (g/L)	1,50 ± 0,10 ^c	2,17 ± 0,11 ^{c*}	1,85 ± 0,07 ^b	2,64 ± 0,13 ^{b**}	2,11 ± 0,06 ^a	2,93 ± 0,08 ^{a**}	0,010

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P< 0,05 ; **P< 0,01 témoins versus obèses.

Tableau A6: Teneurs plasmatiques en glucose, protéines totales, urée, créatinine, cholestérol et triglycérides chez les nouveau-nés témoins et obèses.

Nouveau-nés	Nouveau-nés témoins	Nouveau-nés obèses
Glucose (g/L)	0,60 ± 0,04	0,83 ± 0,07*
Protéines totales (g/L)	51,52 ± 4,10	58,40 ± 8,49
Urée (g/L)	0,27 ± 0,04	0,30 ± 0,06
Créatinine (mg/L)	8,83 ± 0,61	9,62 ± 0,52
Cholestérol (g/L)	0,55 ± 0,06	0,56 ± 0,05
Triglycérides (g/L)	0,41 ± 0,06	0,88 ± 0,07**

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student. *P<0,05 ; **P<0,01.

Tableau A7 : Teneurs en cholestérol et triglycérides des HDL, LDL et VLDL chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre).

Mères	1 ^{er} trimestre		2 ^{ème} trimestre		3 ^{ème} trimestre		P ANOVA
	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	
HDL-C (g/L)	0,66 ± 0,05	0,59 ± 0,02	0,69 ± 0,05	0,55 ± 0,06	0,63 ± 0,06	0,58 ± 0,04	0,173
LDL-C (g/L)	0,77 ± 0,05 ^C	1,14 ± 0,06 ^{C*}	0,93 ± 0,08 ^b	1,44 ± 0,04 ^{b*}	1,23 ± 0,05 ^a	1,69 ± 0,04 ^{a**}	0,020
VLDL-C (g/L)	0,24 ± 0,01 ^c	0,38 ± 0,04 ^{b**}	0,29 ± 0,02 ^b	0,36 ± 0,02 ^{b*}	0,38 ± 0,04 ^a	0,48 ± 0,03 ^{a**}	0,030
HDL-TG (g/L)	0,30 ± 0,04 ^b	0,35 ± 0,03 ^b	0,43 ± 0,04 ^a	0,40 ± 0,04 ^a	0,40 ± 0,05 ^a	0,42 ± 0,04 ^a	0,04
LDL-TG (g/L)	0,43 ± 0,03 ^c	0,59 ± 0,04 ^{c*}	0,54 ± 0,02 ^b	0,64 ± 0,03 ^{b*}	0,61 ± 0,04 ^a	0,74 ± 0,02 ^{a*}	0,006
VLDL-TG (g/L)	0,76 ± 0,04 ^c	1,24 ± 0,07 ^{c*}	0,87 ± 0,06 ^b	1,63 ± 0,04 ^{b**}	1,11 ± 0,02 ^a	1,78 ± 0,04 ^{a**}	0,005

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. C : cholestérol ; TG : triglycérides ; HDL : lipoprotéines de haute densité; LDL : lipoprotéines de basse densité; VLDL : lipoprotéines de très basse densité. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P< 0,05 ; **P< 0,01 témoins versus obèses.

Tableau A8 : Teneurs en cholestérol et triglycérides des HDL, LDL et VLDL chez les nouveau-nés témoins et obèses.

Nouveau-nés	Nouveau-nés témoins	Nouveau-nés obèses
HDL-C (g/L)	0,29 ± 0,05	0,30 ± 0,02
LDL-C (g/L)	0,18 ± 0,04	0,17 ± 0,02
VLDL-C (g/L)	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01
HDL-TG (g/L)	0,05 ± 0,01	0,12 ± 0,02 **
LDL-TG (g/L)	0,09 ± 0,02	0,17 ± 0,03 *
VLDL-TG (g/L)	0,27 ± 0,03	0,59 ± 0,02 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. C: cholestérol; TG: triglycérides; HDL: lipoprotéines de haute densité; LDL: lipoprotéines de basse densité; VLDL : lipoprotéines de très basse densité. La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student. * P<0,05 ;**P<0,01.

Tableau A9 : Rapport d'athérogénéicité et activité enzymatique de la LCAT chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre).

Mères	1 ^{er} trimestre		2 ^{ème} trimestre		3 ^{ème} trimestre		P ANOVA
	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	
HDL-C / LDL-C	0,86 ± 0,02 ^a	0,52 ± 0,03 ^{a*}	0,74 ± 0,02 ^b	0,38 ± 0,01 ^{b*}	0,51 ± 0,04 ^c	0,34 ± 0,02 ^{b*}	0,040
LDL-C / CT	0,46 ± 0,04 ^c	0,54 ± 0,02 ^{b*}	0,49 ± 0,03 ^b	0,61 ± 0,03 ^{a**}	0,55 ± 0,03 ^a	0,61 ± 0,05 ^{a**}	0,030
LCAT (µmol/L/min)	151,80 ± 11,48 ^c	147,10 ± 15,28 ^c	185,05 ± 18,16 ^b	181,85 ± 11,40 ^b	208,17 ± 17,23 ^a	196,72 ± 13,02 ^a	0,020

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. C: cholestérol; CT: cholestérol total; HDL: lipoprotéines de haute densité; LDL: lipoprotéines de basse densité; LCAT: lécithine cholestérol acyltransférase. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P< 0,05 ; **P< 0,01 témoins versus obèses.

Tableau A10 : Rapport d'athérogénéicité et activité enzymatique de la LCAT chez les nouveau-nés témoins et obèses.

Nouveau-nés	Nouveau-nés témoins	Nouveau-nés obèses
HDL-C / LDL-C	1,61 ± 0,06	1,76 ± 0,06
LDL-C / CT	0,32 ± 0,04	0,30 ± 0,03
LCAT (µmol/L/min)	88,08 ± 6,88	96,98 ± 7,01

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. C: cholestérol; CT: cholestérol total; HDL: lipoprotéines de haute densité; LDL: lipoprotéines de basse densité; LCAT: lécithine cholestérol acyltransférase. La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student.

Tableau A11 : Statut antioxydant chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre).

Mères	1 ^{er} trimestre		2 ^{ème} trimestre		3 ^{ème} trimestre		P ANOVA
	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	
Vitamine C (µmol/L)	78,51 ± 3,50 ^a	39,24 ± 2,77 ^{a**}	70,50 ± 2,11 ^b	35,23 ± 1,50 ^{b**}	66,11 ± 4 ^c	30,45 ± 1,53 ^{c**}	0,007
Vitamine A (µmol/L)	13,66 ± 1,53	13,75 ± 2,11	13,79 ± 1,69	13,03 ± 1,66	14,10 ± 1,24	12,89 ± 2,12	0,174
Vitamine E (µmol/L)	38,66 ± 1,50 ^a	26,34 ± 1,06 ^{a**}	34,11 ± 1,08 ^b	23,16 ± 1,11 ^{b**}	30,62 ± 2,24 ^c	20,13 ± 1,12 ^{c**}	0,020
Catalase (U/min/L)	50,77 ± 3,50 ^c	52,50 ± 3,22 ^c	54,80 ± 3,40 ^b	56,32 ± 4,11 ^b	60,25 ± 2,50 ^a	62,26 ± 2,33 ^a	0,030
SOD (U/min/L)	449,13 ± 30,08 ^c	249,30 ± 26,08 ^{c**}	519,18 ± 20,10 ^b	369,21 ± 26,15 ^{b**}	667,38 ± 31,30 ^a	369,74 ± 28,17 ^{a**}	0,008
GSH-Px (U/min/L)	58,09 ± 2,55	44,34 ± 1,89 ^{**}	61,12 ± 3,72	48,62 ± 2,37 ^{**}	60,43 ± 3,82	45,11 ± 1,59 ^{**}	0,203
GSSG-Red (U/min/L)	56,21 ± 2,18	57,73 ± 1,57	54,31 ± 3,01	56,32 ± 2,13	55,09 ± 3,15	56,67 ± 1,80	0,214
GSH (mmol/L)	2,88 ± 0,22 ^c	2,16 ± 0,22 ^{c*}	4,40 ± 0,27 ^b	2,97 ± 0,20 ^{b*}	6 ± 0,49 ^a	3,98 ± 0,32 ^{a*}	0,006
ORAC (UI)	2,88 ± 0,27	2,11 ± 0,22 ^{**}	3,14 ± 0,26	2,02 ± 0,15 ^{**}	3,04 ± 0,28	2,08 ± 0,12 ^{**}	0,175

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. SOD : superoxyde dismutase ; GSH-Px : glutathion peroxydase ; GSSG-Red : glutathion réductase ; GSH : glutathion réduit ; ORAC : pouvoir antioxydant total. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P < 0,05 ; ** P < 0,01 témoins versus obèses.

Tableau A12 : Statut antioxydant chez les nouveau-nés témoins et obèses.

Nouveau-nés	Nouveau-nés témoins	Nouveau-nés obèses
Vitamine C (µmol/L)	42,09 ± 4,52	21,50 ± 1,46*
Vitamine A (µmol/L)	4,62 ± 0,50	5,05 ± 0,66
Vitamine E (µmol/L)	13,72 ± 1,32	8,31 ± 1,20*
Catalase (U/min/L)	25,88 ± 1,27	44,45 ± 1,36**
SOD (U/min/L)	88,33 ± 3,69	144,19 ± 4,22*
GSH-Px (U/min/L)	15,11 ± 1,26	25,32 ± 1,63*
GSSG-Red (U/min/L)	11,54 ± 1,11	28,55 ± 1,73**
GSH (mmol/L)	3,82 ± 0,31	3,71 ± 0,43
ORAC (UI)	2,12 ± 0,27	1,23 ± 0,20**

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. SOD : superoxyde dismutase ; GSH-Px : glutathion peroxydase ; GSSG-Red : glutathion réductase ; GSH : glutathion réduit ; ORAC : pouvoir antioxydant total. La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student. * P< 0,05 ; **P< 0,01.

Tableau A13 : Statut oxydant chez les mères témoins et obèses (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre).

Mères	1 ^{er} trimestre		2 ^{ème} trimestre		3 ^{ème} trimestre		P ANOVA
	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	Mères témoins	Mères obèses	
NO (µmol/L)	1,56 ± 0,42 ^c	3,26 ± 0,57 ^{c**}	2,51 ± 0,65 ^b	4,63 ± 0,62 ^{b**}	3,24 ± 0,41 ^a	6,55 ± 0,52 ^{a**}	0,005
O2 (µmol/L)	9,44 ± 1,29 ^c	13,00 ± 2,03 ^b	11,56 ± 1,55 ^b	18,79 ± 1,93 ^{a**}	12,62 ± 1,43 ^a	19,84 ± 1,62 ^{a**}	0,030
HP (µmol/L)	1,88 ± 0,12 ^c	2,66 ± 0,21 ^{c*}	2,04 ± 0,15 ^b	3,75 ± 0,24 ^{b**}	2,46 ± 0,18 ^a	5,05 ± 0,21 ^{a**}	0,008
MDA (µmol/L)	1,56 ± 0,10 ^c	2,36 ± 0,23 ^{c*}	1,88 ± 0,22 ^b	2,89 ± 0,14 ^{b*}	2,76 ± 0,23 ^a	4,55 ± 0,25 ^{a**}	0,004
PC (µmol/L)	1,76 ± 0,34	3,06 ± 0,23 ^{**}	1,80 ± 0,22	2,84 ± 0,11 ^{**}	1,68 ± 0,31	2,88 ± 0,40 ^{**}	0,136

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. NO : monoxyde d'azote; O₂ : anion superoxyde ; HP : hydroperoxydes ; MDA : malondialdéhyde ; PC : protéines carbonylées. La comparaison des moyennes entre mères témoins et mères obèses à chaque trimestre est réalisée par le test « t » de Student. La comparaison des moyennes entre les trois trimestres est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les trimestres sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). * P< 0,05 ; **P< 0,01 témoins versus obèses.

Tableau A14 : Statut oxydant chez les nouveau-nés témoins et obèses.

Nouveau-nés	Nouveau-nés témoins	Nouveau-nés obèses
NO (µmol/L)	1,98 ± 0,28	3,30 ± 0,41**
O2 (µmol/L)	5,23 ± 0,22	8,53 ± 0,42*
HP (µmol/L)	1,79 ± 0,45	3,52 ± 0,26**
MDA (µmol/L)	1,33± 0,12	2,76± 0,23**
PC (µmol/L)	1,06± 0,22	1,27± 0,24

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. NO : monoxyde d'azote ; O₂ : anion superoxyde ; HP : hydroperoxydes ; MDA : malondialdéhyde ; PC : protéines carbonylées. La comparaison des moyennes entre les nouveau-nés témoins et nouveau-nés obèses est effectuée par le test « t » de Student : * P< 0,05 ; **P< 0,01.

Tableau A15 : Teneurs placentaires en glucose, protéines totales, cholestérol, triglycérides et activité enzymatique de la lipoprotéine lipase placentaire chez les témoins et les obèses.

Paramètres	Placenta témoin	Placenta obèse
Glucose (mg/g)	60 ± 6,33	118 ± 10,50**
Protéines totales (mg/g)	210 ± 15	350 ± 12**
Cholestérol total (mg/g)	5,18 ± 0,64	5,73 ± 0,53
Triglycérides (mg/g)	6,59 ± 0,51	9,94 ± 0,47*
Lipoprotéine lipase (µmol/min/g)	217,85 ± 62,44	152,77 ± 45,83

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre les placentas des mères témoins et les placentas des mères obèses est effectuée par le test « t » de Student : * P< 0,05 ; **P< 0,01.

Tableau A16 : Activités enzymatiques des enzymes antioxydantes et teneurs placentaires en glutathion réduit chez les témoins et les obèses.

Paramètres	Placenta témoins	Placenta obèses
Catalase (U/min/g)	83,79 ± 2,20	122 ± 3,08**
Superoxyde dismutase (U/min/g)	82,38 ± 6,91	154 ± 7,11**
Glutathion peroxydase (U/min/g)	10,05 ± 1,77	11,52 ± 1,43
Glutathion réductase (U/min/g)	8,63 ± 1,23	9,78 ± 1,12
Glutathion réduit (mmol/g)	6,98 ± 0,29	8,77 ± 0,54*

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre les placentas des mères témoins et les placentas des mères obèses est effectuée par le test « t » de Student : * P< 0,05 ; **P< 0,01.

Tableau A17 : Teneurs placentaires en monoxyde d'azote, anion superoxyde, hydroperoxydes, malondialdéhyde et protéines carbonylées chez les témoins et les obèses.

Paramètres	Placenta témoins	Placenta obèses
Monoxyde d'azote ($\mu\text{mol/g}$)	1,71 \pm 0,14	1,98 \pm 0,27
Anion superoxyde ($\mu\text{mol/g}$)	2,83 \pm 0,36	2,88 \pm 0,22
Hydroperoxydes ($\mu\text{mol/g}$)	1,40 \pm 0,11	1,91 \pm 0,15**
Malondialdéhyde ($\mu\text{mol/g}$)	3,74 \pm 0,38	5,68 \pm 0,41**
Protéines carbonylées ($\mu\text{mol/g}$)	4,23 \pm 0,50	7,73 \pm 0,62**

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. La comparaison des moyennes entre les placentas des mères témoins et les placentas des mères obèses est effectuée par le test « t » de Student : * P < 0,05 ; **P < 0,01.

Résumé

L'obésité est considérée comme un facteur de risque durant la grossesse. A côté des désordres alimentaires, les mères obèses présentent une incidence élevée de troubles métaboliques et de complications obstétricales, maternelles et fœtales. Le concept de «programmation» repose sur le fait qu'une alimentation maternelle non adaptée survenant pendant des périodes critiques du développement peut avoir un effet à long terme voir définitif sur l'organisme avec apparition de pathologies métaboliques chez la progéniture à l'âge adulte. Les objectifs de ce travail permettent de caractériser les troubles nutritionnels et métaboliques chez les femmes enceintes obèses et de déterminer l'impact sur l'unité foeto-placentaires. Les femmes enceintes obèses de notre étude présentent des désordres nutritionnels dus à une alimentation hypercalorique et des carences en micronutriments. D'autre part, on note des modifications des statuts hormonal et immunologique marquées par une hyperleptinémie maternelle et fœtale ainsi qu'une augmentation des taux d'adipokines chez les mères obèses. De plus, des perturbations de l'homéostasie des métabolismes glucidique, lipidique et lipoprotéique et des anomalies du statut redox sont observées chez les mères obèses, leurs nouveau-nés et au niveau du placenta. En conclusion, l'unité mère-placenta-fœtus présente une rupture de l'équilibre de la balance oxydante/antioxydante marquée par une augmentation des biomarqueurs du statut oxydant et une diminution des défenses antioxydantes, associée à des anomalies métaboliques. Une réduction pondérale et une prise en charge nutritionnelle préconceptionnelle permet de prévenir la morbidité maternelle associée à l'obésité et ses conséquences sur le développement fœtal.

Mots clés : Obésité, grossesse, nutrition, métabolisme, stress oxydatif, mère, fœtus, placenta.

Abstract

Obesity is considered as a risk factor during pregnancy. In addition to nutritional disorders, obese mothers have a higher incidence of metabolic disorders and obstetric, maternal and fetal complications. The concept of "programming" is based on the fact that a not suitable mother's diet is occurring during critical periods of development can have long-term effects with the onset of metabolic disorders in the offspring. The objectives of this work are to characterize the nutritional and metabolic disorders in obese pregnant women and to determine the impact on the fetal-placental unit. Obese pregnant women in our study have nutritional abnormalities due to high caloric intake and micronutrient deficiencies. On the other hand, changes in hormonal and immunological statuses are marked by maternal and fetal hyperleptinemia and an increase in adipokine levels in obese mothers. In addition, disturbances of glucose homeostasis, lipids and lipoproteins and redox status are observed in obese mothers, their newborns and the placenta. In conclusion, the mother-placenta-fetus unit shows a disruption of oxidant / antioxidant balance such as an increase in oxidant biomarkers and decreased antioxidant defenses, associated to metabolic alterations. Weight reduction and nutritional support before pregnancy can prevent maternal morbidity associated with obesity and its effects on fetal development.

Keywords: Obesity, pregnancy, nutrition, metabolism, oxidative stress, mother, fetus, placenta.

ملخص

تعتبر السمنة عامل خطر أثناء الحمل، بالإضافة إلى اضطرابات الأكل، الأمهات البدينات لديهم نسبة أعلى من اضطرابات التمثيل الغذائي ومضاعفات الولادة وصحة الأم والجنين. ويستند مفهوم " البرمجة " على حقيقة أن النظام الغذائي للأم ليست مناسبة يمكن أن تحدث أثناء فترات النمو الحرجة يكون لها تأثير على المدى الطويل أو هيئة دائمة مع بداية الاضطرابات الأيضية في النسل في مرحلة البلوغ. وتستخدم أهداف هذا العمل لتوصيف اضطرابات التغذية و الأيض في النساء الحوامل يعانون من السمنة المفرطة وتحديد تأثير ذلك على وحدة الجنين المشيمة. النساء الحوامل يعانون من السمنة المفرطة في دراستنا لديهم اضطرابات التغذية بسبب النقص الغذائي و المغذيات الأم hyperleptinemia الدقيقة السرعات الحرارية العالية. من ناحية أخرى، نلاحظ تغيرات في الأوضاع الهرمونية و المناعية تميزت في الأمهات يعانون من السمنة المفرطة. بالإضافة إلى ذلك، لوحظ اضطرابات في توازن adipokine والجنين وزيادة مستويات الجلوكوز، الدهون و البروتين الدهني تشوهات الأيض و الأكسدة والاختزال في حالة الأمهات يعانون من السمنة المفرطة، حديثي الولادة و المشيمة. في الواقع، وحدة الأم المشيمة الجنين، هو اختلال التوازن في ميزان الأكسدة / المضادة للأكسدة تميزت بزيادة في المؤشرات الحيوية لحالة الأكسدة و انخفضت الدفاعات المضادة للأكسدة. تخفيض الوزن وأخذ الدعم الغذائي قبل الحمل يمكن أن تمنع أمراض الأمهات المرتبطة بالسمنة وآثاره على نمو الجنين. يستجيب هذه الاستراتيجية إلى أصول فرضية التنموية لحدوث الأمراض التي يسببها للأم في مرحلة البلوغ استجابة تكيفية للجنين وجها لوجه الظروف المعاكسة مثل العجز في الحالة التغذوية

الكلمات الرئيسية: السمنة، والحمل، والتغذية، والتمثيل الغذائي، الأم، الجنين، والمشيمة