

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

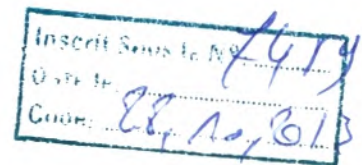
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ ABOU BEKER BELKAID - TLEMCEN -

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
ET SCIENCES DE LA TERRE ET D'UNIVERS

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Option : physiologie cellulaire et physiopathologie



*Mémoire de fin d'étude
En vue de l'Obtention du Diplôme de Master en Biologie*

Thème

**Dosage des paramètres biochimiques et du stress oxydatif chez
les femmes enceintes diabétiques**

Présenté par :

- M^{lle} GHERIB Nassima

Soutenu le : 30 / 09 / 2013

Devant le jury :

- Présidente : M^{me} MERZOUK H. Professeur.
- Examinatrice : M^{me} BOUANANE S. Maître de conférences.
- Promotrice : M^{me} LOUKIDI B. Maître de conférences.

Année Universitaire 2012-2013

Remerciements

Je remercie infiniment Mme LOUKIDI.B, Maitre de conférences à l'université de Tlemcen, de m'avoir encadré et suivi durant la réalisation de ce travail, qu'elle trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance et mon profond respect, merci pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail, merci pour ces précieuses conseils, merci encore une fois pour ses qualités scientifiques et humaines que je lui témoigne durant toute ma vie, Que dieu le tout-puissant la protège, et la garde pour nous tous inchalah.

J'exprime ma profonde gratitude à M.MERZOUK, H. professeur à l'université de Tlemcen, de m'avoir accepté dans son laboratoire et d'avoir bien voulu présider mon jury d'examen, qu'elle trouve ici mon profond respect.

Mes sincères remerciements vont également à M. BOUANANE. S Maitre de conférences à l'université de Tlemcen, qu'elle trouve ici toute ma reconnaissance pour avoir accepté d'examiner mon travail.

MERCI !

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A Dieu tout puissant Allah qui m'a donné la volonté et le courage et la capacité pour réaliser cette étude dont je souhaiterai qu'elle sera acceptée par lui soubhano

A ma tendre mère qui m'a aidé et encouragé tout au long de mes études, que Dieu me la garde ;

A mon très cher père : NESREDDINE,

A mes adorables sœurs : IMANE, NERMINE ;

A mon bébé et mon ange «INES DJIHENE» ;

A mon mari Moustapha pour son soutien et ses précieux conseils ;

A ma belle-famille ;

Tout le personnel de :

Service de Gynécologie-Obstétrique de l'établissement hospitalier spécialisé Mère-Enfant de Tlemcen de m'avoir donné leur aide presseuses.

Je pris toutes les personnes ayant collaboré de près ou de loin et aussi celles dont les noms ne figurent pas dans la présente de bien vouloir accepter mes remerciements les plus chaleureux et l'assurance de mon profonde gratitude.

Liste des tableaux

Tableau 1 : caractéristiques de la population étudiée.....	21
Tableau 2 : conditions socio-économiques.....	22
Tableau 3 : facteurs prédictifs de diabétiques.....	24

Annexe

Tableau A1 : teneurs plasmatiques en Glucose, protéine total, urée, cholestérol, triglycéride, créatinine.....	38
Tableau A2 : teneurs plasmatiques en malondialdéhydes, et en protéines carbonylées chez les femmes enceintes diabétiques et les femmes enceintes témoins.....	38

Liste des Figures

Figure 1 : teneurs plasmatiques en glucose, protéines totales chez les femmes enceintes témoins et diabétiques.....	25
Figure2 : teneurs plasmatiques en urée et en créatinine chez les femmes enceintes témoins et diabétiques.....	26
Figure3 : teneurs plasmatiques en triglycéride et en cholestérol chez les femmes enceintes témoins et diabétiques.....	27
Figure4 : teneurs plasmatiques en MDA plasmatiques et en PC plasmatiques chez les femmes enceintes témoins et diabétiques.....	29
Figure 5 implication de stress oxydant dans le diabète.....	9
Figure 6 : représente la relation entre le stress oxydatif et le diabète de Type II.....	10

Liste des Abréviations

IMC : Indice de Masse Corporelle

DT1 : Diabète de Type 1

DG : Diabète Gestationnel

MDA : Malondialdéhydes

PC: Protéines Carbonylées

TG: Triglyceride

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

LPL: Lipoprotein lipase

MnSOD: Superoxyde Dismutases à Manganese.

DID : Diabète insulino dépendant

EOA : Espèces Réactives Oxygénées

DNID : Diabète Non Insulinodépendant

SOMMAIRE

1. Introduction.....	1
-----------------------------	----------

Synthèse bibliographique

3. Généralités sur diabète.....	4
--	----------

4. Historique du diabète.....	4
--------------------------------------	----------

5. Classification du diabète sucré.....	4
--	----------

5.1. Diabète type 1.....	4
--------------------------	---

5.2. Diabète type 2.....	5
--------------------------	---

5.3. Diabète gestationnel.....	5
--------------------------------	---

6. Grossesse et diabète	5
--------------------------------------	----------

6.1. Risques liés à la grossesse chez les femmes enceintes diabétiques	5
--	---

6.2. Conséquences à court et à long terme du diabète sucré chez la mère et le fœtus	6
--	---

6.2.1. Conséquences chez la mère	6
--	---

6.2.1.1. Conséquences à court terme.....	6
--	---

6.2.1.2. Conséquence à long terme	6
---	---

6.2.2. Conséquences chez le fœtus.....	7
--	---

6.3. Les femmes les plus exposées au diabète gestationnel.....	7
--	---

6.4. Les risque de diabète gestationnel.....	8
--	---

7. Stress oxydatif	8
---------------------------------	----------

7.1. Définition.....	8
----------------------	---

7.2. Mécanisme de défense contre les réactions radicalaires.....	9
--	---

7.3. Diabète et stress oxydatif	9
---------------------------------------	---

7.4. Grossesse et stress oxydatif.....	12
--	----

Matériels et méthodes

8.1. Population étudiée	14
-------------------------------	----

8.2. Prélèvements et préparation des échantillons.....	14
--	----

8-3. Dosage des paramètres biochimiques	15
--	-----------

8.3 .1. Dosage du Cholestérol.....	15
8.3.2. Dosage du Protéines totale.....	15
8.3.3. Dosage du Glucose.....	15
8.3.4. Dosage du Créatinine.....	16
8.3.5. Dosage du Urée.....	16
8.3.8. Dosage des triglycérides.....	16
8.4. Détermination des paramètres du stress oxydatif	17
8.4.1. Dosage du Malondialdéhydes (MDA).....	17
8.4.2. Dosage des Protéines carbonylés.....	17
8.4 .3. Analyse statistique	18
<i>Résultats et interprétation</i>	
9.1. Etude épidémiologique.....	20
9.2. Caractéristiques de la population étudiée.....	20
9.2.1 Conditions socio-économiques.	20
9.2.2. Les facteurs prédictifs des femmes	23
9.3. Paramètres biochimiques chez les femmes enceints diabétiques et témoins.....	28
9.3.1. Teneurs plasmatiques en Cholestérol, Glucose, urée, Créatinine, Protéine totale,.....	28
9.4. Paramètres du stress oxydatif chez les femmes enceints diabétiques et témoins...30	
9.4.1. Teneurs plasmatiques en Malondialdéhydes (MDA).....	30
9.4.2. Teneurs plasmatiques en Protéines carbonylés.....	30
<i>10. Discussion.....</i>	32
<i>11. Conclusion.....</i>	36
<i>12. Annexe.....</i>	38
<i>13. Références bibliographiques.....</i>	40

Introduction

La grossesse normale est caractérisée par d'importantes modifications anatomophysiologiques et métaboliques assurant l'efficacité maximale de la croissance du fœtus (Tournaire ,1991).

La grossesse est caractérisée par une adaptation de l'organisme maternel favorisant un développement optimal du fœtus. Malgré les nombreux ajustements métaboliques, certaines conditions peuvent être préjudiciables à la mère et/ou à l'enfant, et constituent des grossesses à risque.

Le diabète sucré est devenu un grand problème de santé publique à l'échelle mondiale. C'est une affection chronique causée par l'incapacité du corps à produire suffisamment d'insuline ou à l'utiliser comme il se doit.

Le diabète sucré est un syndrome regroupent un ensemble de maladies métaboliques caractériser par la présence d'une hyperglycémie chronique (Rutten et al., 2006) à. Celle-ci fait suite à une anomalie de sécrétion d'insuline (diabète insulino dépendant) et/ou d'anomalie d'action de l'insuline sur les tissus cibles (diabète non insulino dépendant) (Lars ryden et al., 2006).

Le diabète insulino dépendant (DID) est une maladie auto-immune (Baxter et Duckworth, 2004 ; Sepa et al ., 2005) caractérisé par une destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas (Tournant et al., 2004).cette destruction est provoquée par plusieurs agents de l'environnement sur un terrain génétiquement prédisposé (Filippi et Von Herrath, 2005).

Le diabète non insulino dépendant (DNID) survient généralement après 40 ans, chez les patients présentant des antécédents familiaux de diabète, et le plus souvent obèse (50 à80%) (Fontbonne et Simon, 2004)

Plusieurs auteurs ont montré que le stress oxydatif et associées à la grossesse (Ahn et al., 2007). Chez les femmes enceintes, le stress oxydatif est plus important par rapport aux femmes qui ne le sont pas (Ademuyiwa et al., 2007). Un équilibre entre les oxydants et les antioxydants joue un rôle important dans la régulation de la croissance fœtal (Orhan et al., 2003).

Le stress oxydatif se définit par une situation de déséquilibre entre la production d'espèces réactives oxygénées (EOA) ou nitrogénées et les mécanismes de défenses/détoxification. La lutte contre ces effets délétères est assuré par des systèmes de défense variés, chargés de

capter et de neutraliser les EOA mais aussi d'éliminer et de remplacer les molécules endommagées (Haleng et al., 2007).

Il a été démontré par plusieurs auteurs que le stress oxydatif est particulièrement important au cours du diabète (Higdon et Frei, 2003). En effet, au cours de cette pathologie et particulièrement le diabète de type 2, l'équilibre oxydant / antioxydant est modifié, en augmentant la production des radicaux libres et / ou déprimant les défenses antioxydants (Valabhji et al., 2001).

La grossesse, principalement à cause du nombre important de mitochondrie placentaire est une condition favorisant l'expression d'un stress oxydatif, avec un pic en fin du deuxième trimestre, induisant une vulnérabilité pour la santé du fœtus et pour la poursuite de la grossesse. Physiologiquement, au cours d'une grossesse normale, des mécanismes de protection contre la production de radicaux libres et leur toxicité existent et augmentent au cours du temps afin de protéger le fœtus et son devenir (Devidas, 2007).

L'objectif de notre travail est d'identifier les modifications métaboliques chez des femmes enceintes diabétiques comparées avec des femmes enceintes témoins qui ne présentent aucune pathologie. Ce travail de type cas-témoins, porte sur la détermination des marqueurs biochimiques (cholestérol total, glucose, protéines total, urée, triglycéride, créatinine) et des marqueurs du stress oxydatif (malondialdéhydes, protéines carbonylées).

Synthèse bibliographique

3. Généralités sur le diabète :

Le diabète sucré correspond à un ensemble de troubles métaboliques caractérisés par une hyperglycémie qui résulte d'un déficit de la sécrétion d'insuline et/ou d'une résistance à l'action de celle-ci

Le diabète sucré se manifeste sous deux formes majeures : diabète de type 1 ou «insulinodépendant» (DID) et diabète de type 2 ou « non insulinodépendant» (DNID). Ensemble, ces deux types présentaient en 1992 une prévalence de 2.1% dans la région d'Alger. Au Maghreb, les études à grande échelle basées sur une analyse statistique précise sont rares.

Dans le Monde, l'incidence de cette pathologie est de 1 à 5% et le nombre de patients diabétiques augmente dans des proportions épidémiques

Le diabète sucré est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) (Rodier, 2001). C'est une affection chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne sécrète pas assez d'insuline ou que l'organisme ne peut utiliser de manière efficace l'insuline qui est produite (OMS, 2002)

4. Historique du diabète :

Le diabète existe depuis que l'homme existe. Nous semblant trouver des signes de l'existence du diabète jusqu'au temps de l'ancienne Égypte, soit plus de 20000 ans avant Jésus-Christ (Avogaro et al., 1933).

Le mot diabète remonté à la civilisation grecque, particulièrement il faut préciser que les médecins «de cette époque» pensaient qu'il existait un conduit entre le tube digestif et la vessie, ce qui pouvait expliquer pourquoi les diabétiques buvaient et urinaient tant (Fontaine, 2003).

5. Classification du diabète sucré :

Il existe en fait deux principales formes de diabète sucré dont les causes sont très différentes :

5.1. Diabète de type 1 ou insulinodépendant :

Ce diabète est également appelé diabète juvénile. Il résulte d'une affection auto-immune dans laquelle le système immunitaire attaque la cellule bêta des îlots pancréatiques (Alberti et Zimmet, 1998), conduisant à une hyperglycémie suivie d'une glycosurie (Verges, 1999).

Cette forme apparaît le plus souvent chez l'enfant et l'adolescent, mais de plus en plus de cas est diagnostiqué à l'âge adulte (OMS, 2005).

5.2. Diabète de types 2 ou non insulino-dépendants :

Ce type de diabète est également appelé diabète de la maturité, ou diabète gras (Busch-Brafin et Pinget, 2001). L'OMS caractérise le diabète de type 2 comme due à un déficit de l'insulinosécrétion associé à un déficit variable de la sensibilité à l'insuline caractérisant l'insulinorésistance. Cette définition montre que cette forme de diabète n'a pas un mécanisme physiopathologique unique (Girard, 1999). Il survient généralement pendant la quarantaine et son incidence augmente avec l'âge (Koolman et Röhm, 2004).

5.3. Le diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel se définit par un taux de sucre élevé dans le sang qui survient ou que l'on détecte pour la première fois durant la grossesse. Pour la quasi-totalité des femmes (98%), il disparaît après la naissance du bébé.

Durant la grossesse, le placenta produit des hormones qui contrecarrent l'action de l'insuline ceci peut entraîner, chez certaines femmes, l'augmentation du sucre dans le sang (hyperglycémie), vers la fin du 2^e et au 3^e trimestre. C'est ce que l'on appelle le diabète gestationnel

La femme enceinte peut ressentir une fatigue inhabituelle, une soif exagérée ou même une tendance à uriner plus souvent et en grande quantité. Ces symptômes peuvent être confondus avec ceux de la grossesse (Gallant, 2006).

6. Grossesse et diabète :

6.1. Risques liés à la grossesse chez les femmes enceintes diabétiques :

La grossesse chez la femme diabétique est considérée comme une grossesse à risque. Cependant elle se déroule sans aucun problème, à condition que l'équilibre glycémique soit le plus parfait possible, au moment de la conception et pendant la grossesse. Il faudra donc une surveillance rigoureuse de la glycémie, et un suivi médical régulier.

6.2. Conséquences à court et à long terme du diabète sucré chez la mère et le fœtus :

Le diabète sucré est habituellement considéré comme une entité clinique ayant des implications à court et à long terme pour la mère et le fœtus :

6.2.1. Conséquences chez la mère :

6.2.1.1. Conséquences à court terme :

Il est généralement admis que les femmes présentant un diabète gestationnel ont un plus grand taux de complication pendant la grossesse. Ces complications peuvent être des pyélonéphrites, un hydramnios, une hypertension et un accouchement prématuré ; le taux de césarienne est augmenté de 27% en moyenne (Hod et al., 1995 ; Correa et al., 2008) .

L'accroissement du taux de césarienne est à mettre en relation avec la présence de la macrosomie du fœtus est les risques plus élevés de souffrance fœtale en coure de travail.

6.2.1.2. Conséquence à long terme :

Le risque majeur pour la santé de la femme est l'apparition ultérieure d'un diabète avéré. En effet, c'est dans les années qui suivent la grossesse, (chiffre déterminé aux USA selon les critères diagnostiques de la National Diabètes Data Group «NDDG»). Que les femmes ayant eu un diabète ont presque une chance sur deux de développer un diabète.

Dans la majorité des cas, les patientes ayant eu un diabète gestationnel vont développer un diabète de type 2, qui est le résultat d'une défaillance relative de la sécrétion d'insuline qui ne peut plus compenser la résistance chronique. Il semble que ce soient des mécanismes physiopathologiques similaires qui prévalent dans ces deux types de diabètes (Pendergrass et al., 1995).

Toutefois une petite partie des patientes vont présentes un diabète de type 1, si l'apparition du diabète est liée à une destruction auto-immune des cellules β . Celui-ci se manifeste rapidement après l'accouchement car malgré la disparition de la résistance physiologique de l'insuline pendant la grossesse, la capacité de sécrétion du pancréas est déjà fortement effondrée (Bessire, 2000).

6.2.2. Conséquences chez le fœtus :

Lorsque le diabète se manifeste au 1^{er} trimestre, il y'a un risque d'augmentation de malformations (cardiaques et du système nerveux central) et de retard de croissance pour le fœtus. Au 2^{em} trimestre, période où le système nerveux se développe, des troubles comportementaux et intellectuels peuvent en résulter. Au 3^{em} trimestre, c'est la prolifération des adipocytes, des cellules musculaires, des cellules β et neuroendocrines qui est favorisée, prédisposant l'enfant à plus long terme à l'obésité infantile et pubertaire ainsi qu'au diabète de type 2 plus tard dans sa vie (Boney et al., 2005). Supérieur à 4500g et supérieur au 90^{eme} percentile pour l'âge gestationnel, qui est la complication majeure du diabète gestationnel. La macrosomie a été mise en relation avec une augmentation des traumatismes obstétricaux (asphyxie, traumatismes neurologiques, dystocie des épaules).

D'autres complications néonatales ont été observées, comme l'hypoglycémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie. L'hyperinsulinisme fœtal, induit par le diabète de la mère, conduit à une diminution de la concentration artérielle en oxygène donne comme conséquence une augmentation de l'érythropoïétine. Cette hypoxémie chronique pourrait expliquer des cas de morts intra-utérines, ainsi que de polycytémie et hyperbilirubinémie (Hod et al., 1995 ; Wang et al., 2006).

Enfin, si la naissance survient la 38^{eme} semaines, le fœtus a un risque augmenté de détresse respiratoire car 20% des fœtus de mère présentant un diabète gestationnel n'ont pas encore de maturité pulmonaire complète (Lesluyes et Vialettes, 1996 ; Ullmo et al., 2007).

A court terme, c'est la macrosomie, définie comme un poids de naissance su

6.3. Les femmes les plus exposées au diabète gestationnel :

- Etre âgée de 35 ans et plus ;
- Une histoire de diabète dans sa famille ;
- L'obésité ;
- Avoir déjà faite un diabète de grossesse auparavant ;
- Avoir déjà accouché d'un bébé de plus de 4 kg ;
- Faire partie de certain groupe ethnique (femmes de descendance autochtone, latino-américaine, asiatique, sud-asiatique et africaine) ;
- Prendre de la cortisone (Gallant, 2006).

Le diabète gestationnel apparaît en l'absence de facteur de risque dans plus de 50% des cas (Fournie, 1997).

6.4. Les risques de diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel se retrouve dans 2 à 4 % des grossesses et affecte à la fois la mère et le nouveau-né (Franz et al., 1994).

Si le diabète n'est lié qu'à la grossesse, il apparaît en 2^e partie de grossesse et donc n'entraîne pas de risque de malformation fœtales, car la glycémie était normale au moment de l'organogénèse, mais les risques de complications fœtales et néonatales liées à l'hyperinsulinisme du fœtus sont les mêmes et en particulier la macrosomie, favorisée aussi par le statut pondéral maternel, la prise de poids pendant la grossesse et la multiparité.

7. Stress oxydatif

7.1. Définition :

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydant correspond à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire, induite soit par production excessive d'espèces hautement réactives principalement les radicaux libres, soit par diminution de la défense antioxydante (Haleng et al., 2007 ; Robertson, 2004 ; Morel et Barouki, 1999).

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) possédant un ou plusieurs électrons non appariés. De ce fait, ils sont très instables et réagissent avec des molécules voisines en leur arrachant un électron et les transformant à leur tour en espèces radicalaires plus produites comme le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ou l'oxygène singlet (¹O₂).

De manière générale, le stress oxydant se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre de la balance entre les prooxydants et les antioxydants en faveur des premiers avec comme conséquence, l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour la cellule (Pincemail, 2004) .

Les dommages liés à un stress oxydant se traduisent par diverses altérations biochimiques intracellulaires telles que l'oxydation de l'ADN (Cooke et al., 2003 ; Marnett, 2000), des protéines (Davies, 2003 ; Refsgaard et al., 2000 ; Stadman et Oliver, 1991), ou la peroxydation des lipides.

7.2. Mécanisme de défense contre les réactions radicalaires :

Pour faire face et détruire les radicaux libres produits en excès, les cellules possédant des défenses antioxydantes de différentes natures. Ces protections sont assurées à la fois par des composés naturels endogènes ou apportés par l'alimentation, et par des enzymes spécifiques se comportant comme des piègeurs de radicaux «scavengers» (Bélanger et al., 2006).

7.3. Le Diabète et le stress oxydatif :

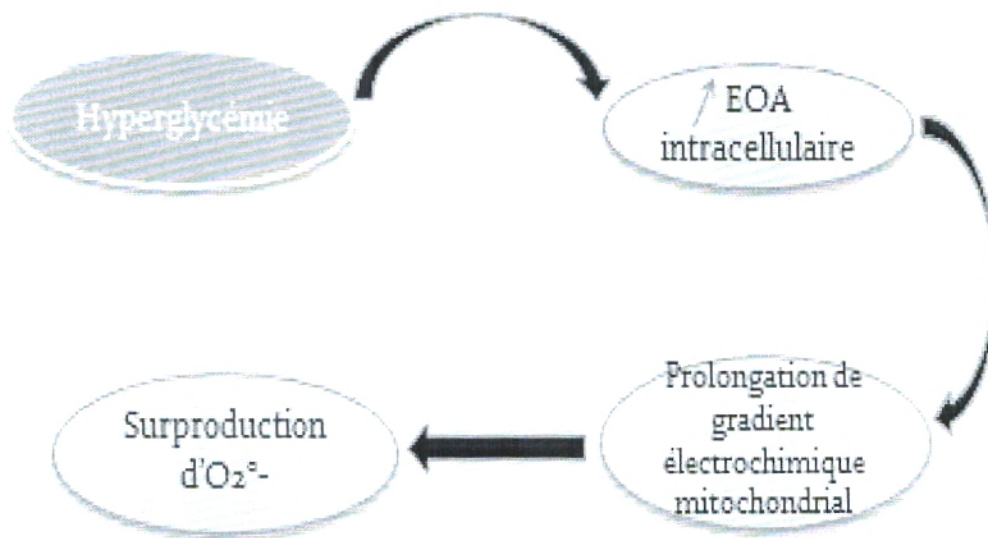


Figure 5 : *implication de stress oxydant dans le diabète*

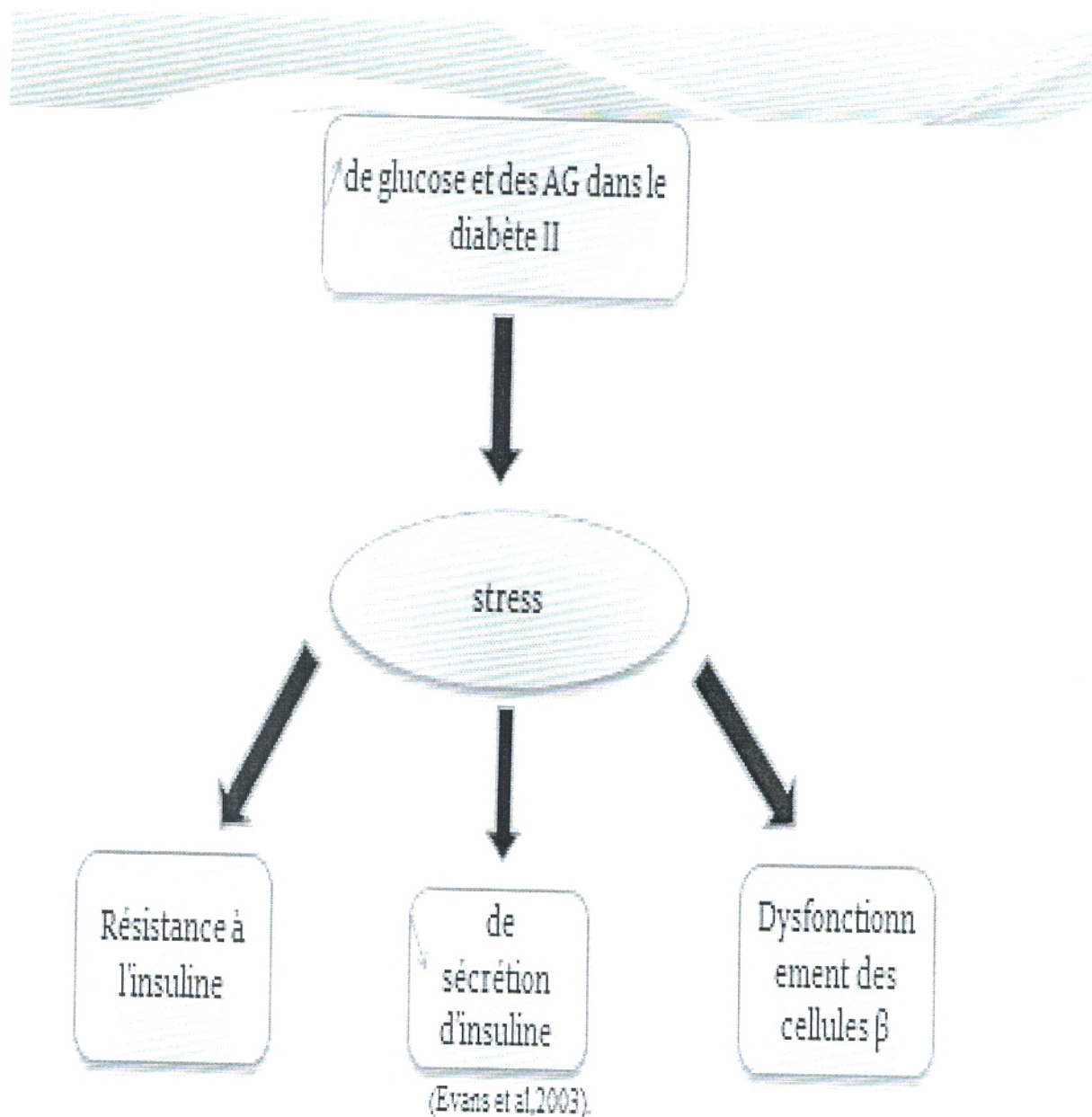


Figure 6 : : représente la relation entre le stress oxydatif et le diabète de Type II :

De nombreux travaux rapportent une augmentation du stress oxydatif au cours du diabète, tenant à la fois à l'augmentation de la production de radicaux oxygènes et à la diminution des capacités de leur dégradation, par la baisse des activités des enzymes antioxydantes, et des taux des vitamines antioxydantes (Furukawa et al., 2004 ; Morrow, 2003). Celui-ci est la conséquence de concentrations anormalement élevées de glucose dans les milieux extra et intracellulaires (Nicholson et al., 2002).

Plusieurs mécanismes semblent impliqués dans la genèse de ce stress oxydant, comme il a pu être montré dans le diabète expérimental chez l'animal et dans les diabètes de types 1 et de type 2 chez les patients : autoxydation du glucose, glycation des protéines et formation des produits de glycation avancés, et voie des polyols.

Inversement, le stress oxydant peut être à l'origine du diabète de type 1, en particulier par un mécanisme d'apoptose des cellules bêta pancréatiques, ou de l'insulinorésistance dans le diabète de type 2. L'équilibre glycémique joue un rôle très important dans la balance prooxydant/antioxydant.

Les macromolécules telles que les molécules de la matrice extracellulaire, les lipoprotéines et l'acide désoxyribonucléique sont aussi les cibles des radicaux libres dans le diabète sucré (Bonfont-Rousselot et al., 2000).

Les espèces réactives de l'oxygène générées lors de l'hyperglycémie causent principalement des dommages de l'ADN, des protéines et des lipides. En plus, il est évident que dans le diabète de type 2, l'activation des voies de stress sensible par l'élévation du glucose et des acides gras conduit à deux niveaux de résistance à l'insuline et une diminution de la sécrétion d'insuline et la dysfonction des cellules B sécrétrice de l'insuline (Evans et al., 2003).

L'hyperglycémie induit également une augmentation du rapport NADH/NAD⁺ notamment par l'activation de la voie des polyols. Or le NADH est un cofacteur de différentes enzymes catalysant des réactions génératrices de radicaux libres (Griendling et al., 2000). Enfin, le stress oxydant est de plus en plus suspecté d'être à l'origine à la fois d'une réduction de la sécrétion d'insuline par les cellules des îlots de Langerhans et d'une diminution de l'action de cette hormone hypoglycémisante aggravant l'état d'insulinorésistance dans le diabète de type 2 (Evans et al., 2003).

7.4. La Grossesse et le stress oxydatif :

Le stress oxydatif correspond à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire induite soit par production excessive des radicaux libres, soit par diminution de la capacité de défenses antioxydantes (Morel et Barouki., 1999 ; Haleng et al., 2007).

Les radicaux libres font partie intégrante du fonctionnement de l'organisme et jouent un rôle important, notamment pour la reproduction, la nidation de l'œuf fécondé et le développement de l'embryon (Aurousseau et al., 2004). En effet, les phénomènes radicalaires sont impliqués dans la multiplication, la différenciation, la croissance et le fonctionnement des différents types de cellules ; ils jouent un rôle important pendant la gestation. Mais un déséquilibre entre la production, intense pendant la gestation, et leur élimination peut engendrer un stress oxydatif. Ce dernier peut conduire à l'altération de l'organisme de la mère et de son fœtus (Myatt et Cui, 2004).

Le stress oxydatif est plus important chez les femmes enceintes par rapport aux femmes qui ne le sont pas (Ademuyiwa et al., 2007). Plusieurs études ont montré que le stress oxydatif est associé à la grossesse (Perkins, 2006 ; Ahn et al., 2007). Selon Ademuyiwa, la Mn-SOD plasmatique jouerait un rôle important dans la neutralisation de l'anion superoxyde produit au niveau du placenta ; quant à la catalase elle serait responsable de la décomposition du peroxyde d'hydrogène au niveau érythrocytaire (Ademuyiwa et al., 2007).

Afin d'explorer une éventuelle relation entre le stress oxydatif et la sévérité clinique des nausées et vomissements gravidiques, une étude a été faite sur des femmes enceintes souffrants de cet état comparées à des femmes enceintes en bonne santé. L'équipe de Verit a pu démontrer que le stress oxydatif est étroitement lié à cette symptomatologie et suggère que l'évaluation des marqueurs du stress oxydatif / antioxydant total serait efficace en tant que diagnostic supplémentaire des nausées et vomissements gravidiques (Verit et al., 2007).

Les résultats récents de recherche de l'équipe de Grissa suggèrent que le diabète gestationnel et la macrosomie fœtale sont associés à une chute de la régulation du statut antioxydant et que la macrosomie est associée à une altération du métabolisme lipidique (Grissa et al., 2007).

Matériel

&

Méthodes

8.1. Population étudiée :

Ce travail a été réalisé chez des femmes enceintes diabétiques type 1 et 2 et gestationnel de la région de Tlemcen, dans le but d'évaluer les troubles des paramètres sériques et de déterminer quelques paramètres du statut antioxydant.

La population étudiée a été choisie sur la base de critères bien précis. L'étude concerne 19 sujets d'âges compris entre 17 et 40 ans, ces femmes sont réparties en 5 groupes en fonction du type de diabète et des témoins :

- 10 femmes témoins en bonne santé ne représentant aucune pathologie
- 4 ayant un diabète gestationnel
- 5 ayant un diabète de type 1

Le recrutement des femmes enceintes s'est effectué au niveau de l'établissement hospitalier spécialisé mère-enfant du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, la majorité de ces femmes présentant des grossesses entre 36 et 38 semaines, entre mars et mai 2013, ou ont été mesurés :

- Le poids et la taille pour le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) qui représente le rapport du poids corporel divisé par la taille au carré

Toutes les femmes sont informées sur le but de l'étude et leurs consentements par écrit. Une fiche a été remplie pour chacune d'elles (annexe)

8.2. Prélèvements sanguins :

Chez les femmes enceintes, les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau du pli du coude. Le sang prélevé est recueilli dans des tubes héparines étiquetés et numérotés pour chaque patiente, puis centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min. le plasma est conservé pour les dosages des paramètres biochimiques (glucose, urée, cholestérol, protéines totales.....) et pour les marqueurs du statut oxydatif (le Malondialdéhydes (MDA) plasmatique, les Protéines carbonylés (PC) plasmatiques).

8.3. Analyses des paramètres biochimiques :

8.3.1. Dosage du cholestérol :

Le cholestérol du plasma est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit QUIMICA CLINICA APLICADA S.A.). Les esters de cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acides gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par une enzyme cholestérol oxydase en Δ^4 cholestérone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration quinoneiminie colorée mesurée à 510 nm est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans le plasma et est exprimée en g / l. le schéma réactionnel est le suivant :



8.3.2. Dosage du Protéines totale :

Les protéines totales sont dosées par la méthode colorimétrique de Biuret (Kit QUIMICA APLICADA S. A), sur le plasma. 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 550nm.

8.3.3. Dosage du Glucose : (Kit Prochima)

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

8.3.4. Dosage de la Créatinine : (Kit Prochima)

La créatinine plasmatique est dosée par une méthode colorimétrique (réaction de Jaffé) basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine en milieu basique formant un complexe coloré en jaune orange. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine qui est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm.

8.3.5. Dosage de l'Urée : (Kit PACK, Milan, Italie)

L'urée est dosée par une méthode enzymatique utilisant une uréase qui transforme l'urée en ions ammonium et carbonate. Les ions ammoniums forment ensuite avec le chlore et le salicylate un complexe coloré bleu-vert. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'urée entrée en réaction et elle est mesurée à une longueur d'onde égale à 600 nm.

8.3.6. Dosage des triglycérides : (Kit QUIMICA CLINICA APLICAD S.A)

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



8.4. Analyse des paramètres du stress oxydatif :

8.4.1. Dosage du Malondialdéhydes (MDA) plasmatique :

Les taux de malondialdéhydes (MDA) au niveau du plasma sont déterminés par la méthode biochimique selon NOUROOZ-ZADEH et al. (1996).

Le MDA est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage.

Après traitement acide à chaude, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique TBA pour former un produit de condensation chromogénique de couleur rose et / ou jaune consistant en deux molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à 532 nm. La concentration en MDA plasmatique ou érythrocytaire, exprimée en $\mu\text{mol} / \text{L}$, analysée sur le plasma ou le lysat, est calculée en utilisant une courbe étalon de MDA ou seulement le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1,56.10^5 \text{mol}^{-1}.\text{l.cm}^{-1}$).

8.4.2. Dosage des Protéines carbonylés (PC) plasmatiques :

Les teneurs en protéines carbonylées plasmatiques sont analysées selon la méthode de LEVINE et al. (1990).

Les protéines carbonylées, marqueurs de l'oxydation protéique, sont mesurées par la réaction au 2-4 dinitrophénylhydrazine (DNPH). La réaction aboutit à la formation de la dinitrophénylhydrazone colorée.

Les concentrations plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées (PC) sont déterminées par lecture à des longueurs d'onde de 350 et 375 nm. Les concentrations en PC plasmatiques ou érythrocytaires, exprimées en $\mu\text{mol} / \text{L}$, analysées sur le plasma ou le lysat sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction des PC ($\epsilon = 21,5 \text{mmol}^{-1}.\text{l.cm}^{-1}$).

8.4.3. Analyse statistique :

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre témoins, et diabétiques est réalisé par le test «t» de *Student* pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à *+P < 0.05 et hautement significatives à **++P < 0.01.

Tous les calculs sont réalisés grâce à un logiciel STATISTICA, version 4.1 (SATSOFT, TULSA,OK).

Résultats
&
interprétations

9.1. Etude épidémiologique.

9.2. Caractéristiques de la population étudiée : (tableau 1)

Les résultats obtenus montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge, la tension artérielle.

L'indice de masse corporelle (IMC) ne varie pas significativement entre les mères diabétiques et les mères témoins.

Pour l'âge gestationnelle, toutes les femmes sont à terme. Elles ont accouché par voie basse dans la plus part des cas.

Les antécédents familiaux de pathologies (diabète, obésité, hypertension) existent chez 20% des femmes particulièrement les femmes diabétiques.

30% des mères témoins ont pris des contraceptifs oraux et 70% des mères diabétiques étaient aussi sous contraceptifs oraux.

Le poids des nouveau-nés ne varie pas entre les différents groupes.

9.2.1. Conditions socio-économiques (tableau 2) :

Les variables socio-économiques de la population étudiée sont déterminées à partir des enquêtes et les résultats sont donnés dans le tableau II.

Dans la majorité des cas, le niveau scolaire des femmes enceintes diabétiques et témoins est secondaire ou primaire. Chez les témoins, 60% habitent des maisons semi-collectives, 35% des immeubles. En ce qui concerne les femmes enceintes diabétiques, 35% habitent des maisons semi-collectives, 35% des immeubles, 20% des villas et 10% maison en ruine. L'équipement sanitaire reste adéquat pour les deux groupes étudiés. La taille des ménages n'est dans la majorité des cas supérieurs à 4 personnes par famille. L'emploi regroupe différentes fonctions publiques et privées (tableau II).

Le revenu global des deux groupes témoins et diabétiques est moyen dans la majorité des cas (65 vs 85%). Cependant, 0% des témoins appartiennent à des familles dont le revenu global est élevé contre 5% des femmes enceintes diabétiques. 35% des témoins ont un revenu global faible contre 10% des femmes enceintes diabétiques.

Tableau I : caractéristiques de la population étudiée.

Caractéristiques	Témoins	Diabétiques
Nombre	10	10
Age (ans)	27,5±6,27	25,95±6.44
Taille (m)	1,65±0,05	1.65±0.06
Poids avant la grossesse (kg)	59,75±9,55	66.95±9.01
Poids pendant la grossesse (kg)	76,05±9,02	82±9.44
IMC avant la grossesse (kg/m²)	21,94±2,45	24.59±4.73
IMC pendant la grossesse (kg/ m²)	27,94±3,46	30.16±5.59
Age gestationnel (semaine)	34,61±5,1	35.33±4.66
DT1	0	5
DG	0	4

Chaque valeur représente la moyenne ± Erreur standard. . La comparaison des moyennes entre les différents groupes de femmes enceintes est effectuée par le test «t» de Student

IMC : indice de masse corporelle, poids (kg)/[taille (m)]²

Tableau II : conditions socio-économiques.

Variables socio-économiques	Diabétiques	Témoins
1-Niveau scolaire (%) :	3.00	30.00
-Primaire	5.00	60.00
-Secondaire	2.00	5.00
-Supérieur	0.00	5.00
-Analphabète		
2-Habitat :	35.00	35.00
-Immeuble	35.00	65.00
-Maison Semi-Collective	2.00	0.00
-Villa	1.00	0.00
-Maison En Ruine	0.00	0.00
-Baraque		
3- Equipement Sanitaire (%) :	1.00	1.00
-Cuisine	1.00	90.00
-Salle De Bain	1.00	90.00
-Eau Courante		
4-Taille De Ménage(%) :		
-<3 Personnes	3.00	25.00
->4personnes	7.00	75.00
5-Emploi(%) :		
-Travailleur Instable	0.00	0.00
-Enseignant	5.00	0.00
-Commerçant	0.00	0.00
-Ouvrier	0.00	0.00
-Cadre Moyen	0.00	0.00
-Artisan	0.00	0.00
-Sans Emploi	95.00	0.00
-Etudiant	0.00	85.00
-Secrétaire	0.00	0.00
-Autres		15.00
6-Revenue Global (%) :		
-Faible	1.00	35.00
-Moyen	85.00	65.00
-Elevé	5.00	0.00

Chaque valeur représente le pourcentage des variables socio-économiques au sein de la population témoin et la population des femmes enceintes diabétiques étudiées.

9.2.2. les Facteurs prédictifs des femmes : (tableau 3)

Le diabète est remarquable chez les familles des femmes enceintes diabétiques dans 80 %, et HTA dans 20 %, Néanmoins, 40 % des familles des témoins sont aussi des diabétiques et 60 % HTA.

La majorité des femmes enceintes diabétiques utilisent la voiture comme moyen de transport (70% et seulement 40% pour les témoins). 60 % des témoins marchent à pied contre 30 % des diabétiques.

15%des femmes enceintes diabétiques ne présentent aucune activité sportive contre 0% des témoins. 5% des femmes enceintes diabétiques ont une activité faible contre 10% des témoins et 30% exercent une activité moyenne contre 20% des témoins, respectivement. Néanmoins, 70% des témoins ont une activité sportive intense contre 50% chez les femmes diabétiques.

Tableau III : facteurs prédictifs de diabétiques :

facteurs prédictifs de diabétiques	Témoins (10)	Diabétiques (10)
1-présence de pathologies dans la famille :		
Diabète (%)	35	67
HTA (%)	65	32
2-moyen de transport (%) :		
Voiture		65
Vélo	45	0
Bus	0	0
Marche à pieds	0	0
	55	35
3-activité sportive (%) :		
Aucun	0	15
Faible (moins de 1h/semaines)	10	50
Moyenne (1-4h/semaine)	20	30
Intense (4h et +/semaine)	70	50

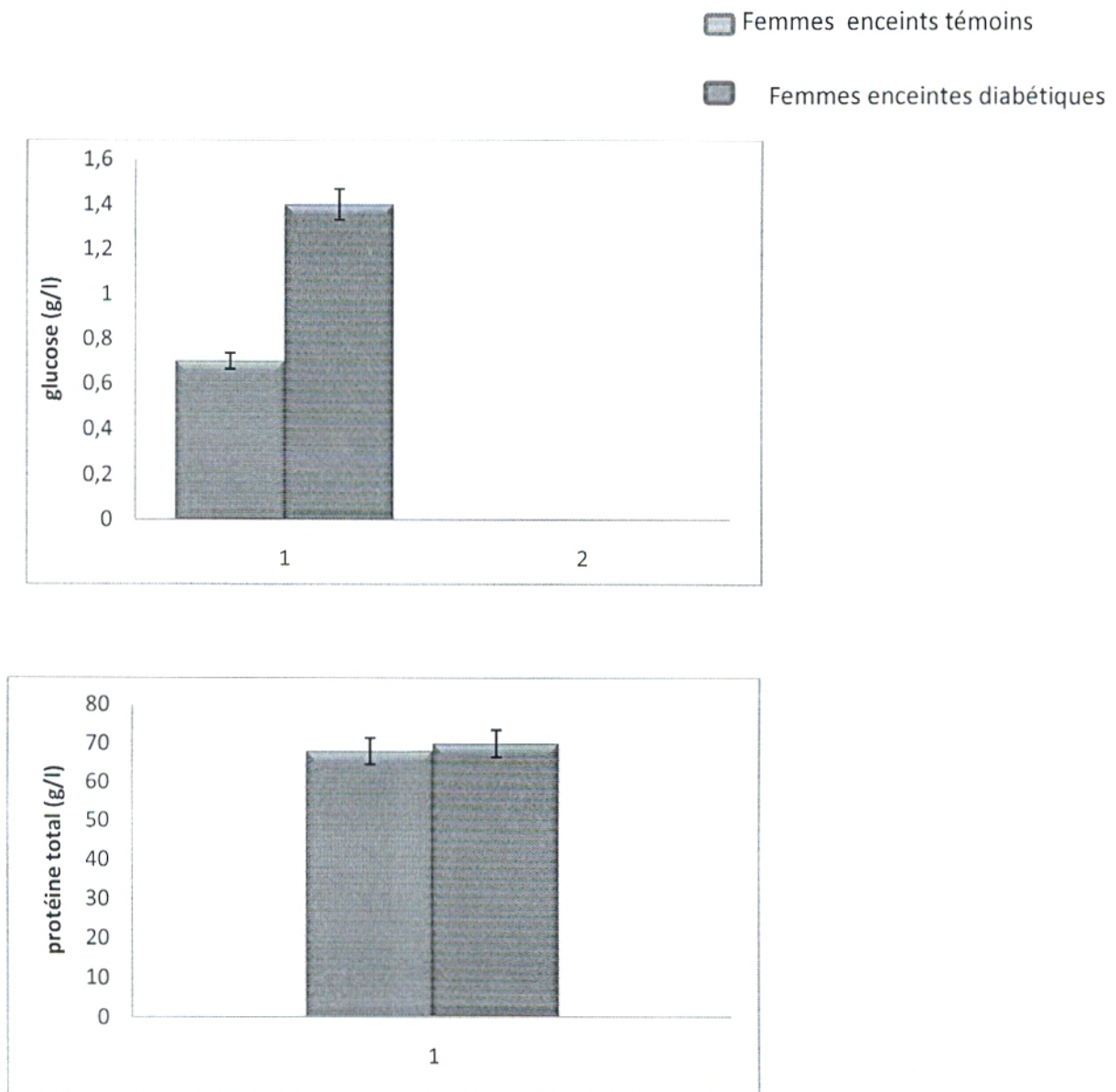


Figure 1 : teneurs plasmatiques en glucose, protéines totales :

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les différents groupes de femmes enceintes est effectuée par le test «t» de Student :

Femmes enceintes diabétiques comparées aux femmes enceintes témoins : * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

■ Femmes enceintes témoins

■ Femmes enceintes diabétiques

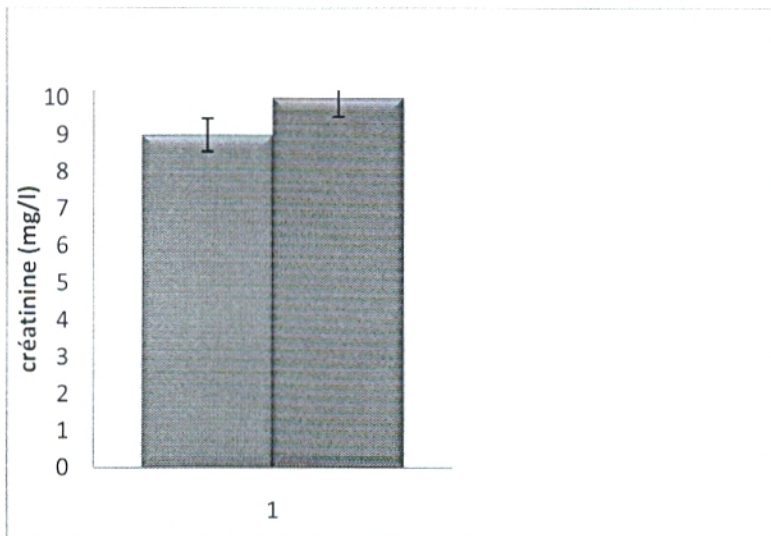
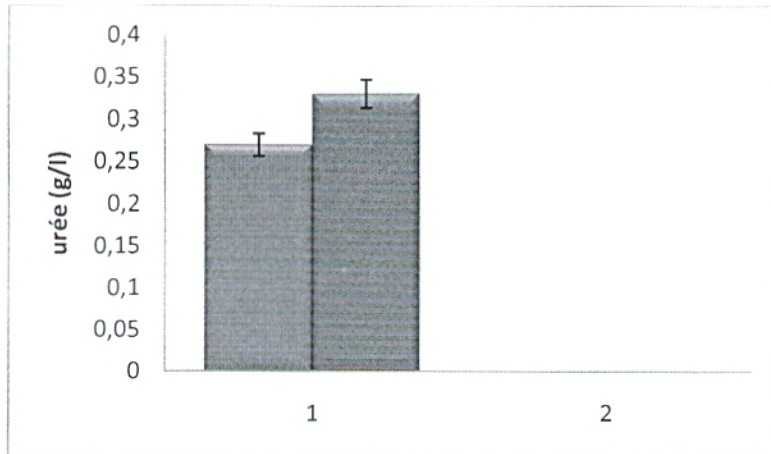


Figure2: teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les femmes enceintes témoins et diabétiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les différents groupes de femmes enceintes est effectuée par le test «t» de Student :

Femmes enceintes diabétiques comparées aux femmes enceintes témoins : * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

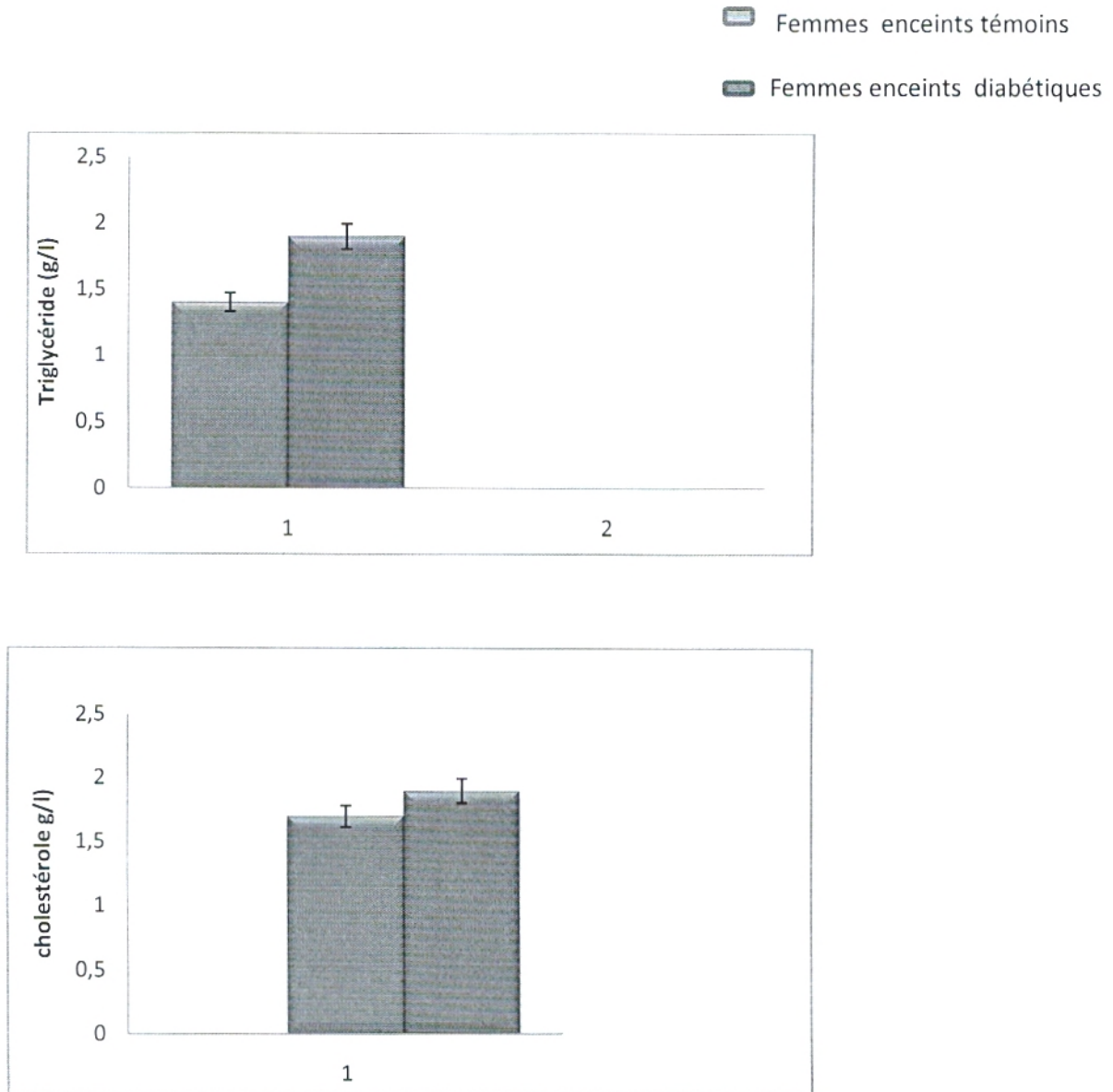


Figure3: teneurs plasmatiques en triglycéride et en cholestérol chez les femmes enceintes témoins et diabétiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les différents groupes de femmes enceintes est effectuée par le test «t» de Student :

Femmes enceintes diabétiques comparées aux femmes enceintes témoins : * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

9.3. Paramètres biochimiques chez les femmes enceintes diabétiques et témoins :(Figure1,2, et 3 , tableau A1 en annexe) :

9.3.1. Teneurs plasmatiques en Cholestérol, glucose, protéines total, urée, créatinine, triglycéride.

Une augmentation significative des teneurs plasmatiques en glucose est notée chez les femmes enceintes diabétiques comparées aux femmes enceintes témoins.

Aucune variation significative concernant les teneurs plasmatiques en protéines totales, urée, créatinine n'est notée chez les femmes enceintes diabétiques comparées aux témoins.

Les teneurs plasmatiques en cholestérol ne varient pas significativement chez les femmes enceintes diabétiques comparées aux femmes enceintes témoins.

Concernant les teneurs plasmatiques en triglycéride, on observe une augmentation significative chez les femmes enceintes diabétiques comparées aux témoins.

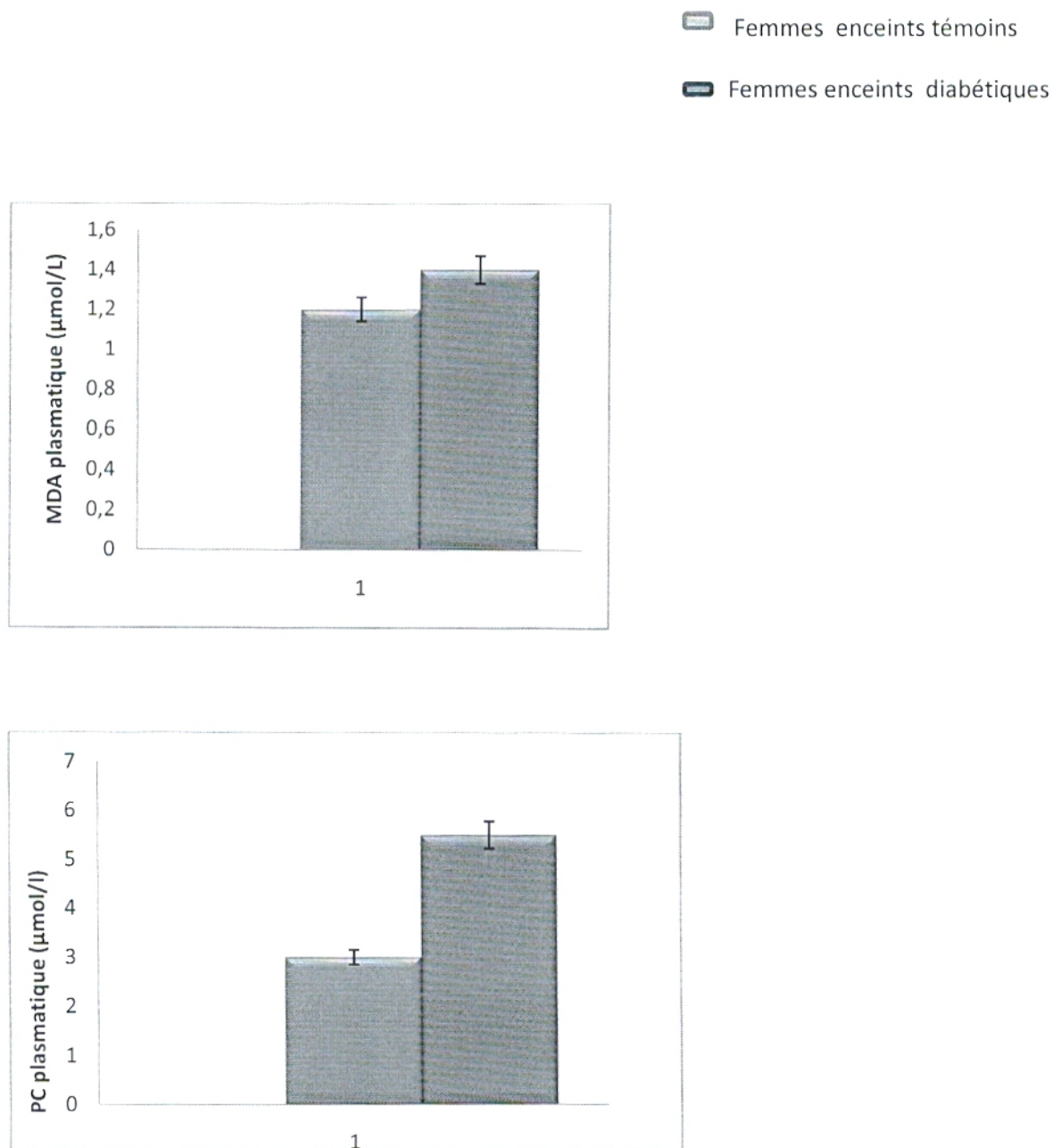


Figure4: teneurs plasmatiques en MDA plasmatiques et en PC plasmatiques chez les femmes enceintes témoins et diabétiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les différents groupes de femmes enceintes est effectuée par le test «t» de Student :

Femmes enceintes diabétiques comparées aux femmes enceintes témoins : * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

9.4. Paramètres du stress oxydatif chez les femmes enceintes diabétiques et les femmes enceintes témoins (Figure 4, tableau A2 en annexe) :

9.4.1. Teneurs plasmatiques en Malondialdéhydes (MDA) :

Aucune variation significative en MDA plasmatique n'est notée chez les femmes enceintes diabétiques comparais aux femmes enceintes témoins

9.4.2. Teneurs plasmatiques en Protéines carbonylés(PC) :

Nous avons notés une augmentation des protéines carbonylés chez les femmes enceintes diabétiques par apport les femmes enceintes témoins

Discussion

La grossesse est une condition favorisante pour l'expression d'un stress oxydatif (Hracsco et al., 2007). Physiologiquement, au cours d'une grossesse normale, des mécanismes de protection contre la production des radicaux libres et leur toxicité existent et augmentent au cours du temps afin de protéger le fœtus et son devenir (Myatt et Cui, 2004). Pour cela, le stress oxydatif reste difficile à mettre en évidence puisque l'augmentation des prooxydant est suivi d'une élévation des antioxydants de façon à garder l'équilibre. Cependant, chez les femmes enceintes diabétiques, des modifications importantes de l'équilibre oxydant/antioxydant existent au cours de la grossesse.

L'évaluation du stress oxydatif est donc primordiale par la mesure des marqueurs adaptés aux phénomènes pathologiques qui peuvent apparaître au cours de la grossesse.

Lors de la grossesse normale, on observe des modifications métaboliques physiologiques qui privilégient l'alimentation fœtale. Il s'agit essentiellement d'une insulino-résistance qui devient très important au troisième trimestre. Cette insulino-résistance résulte de l'action des hormones placentaires.

Nos résultats concernant les paramètres biochimiques montrent une augmentation en glucose chez les femmes enceintes diabétiques. Cette hyperglycémie est une caractéristique du diabète sucré (Lazarevic et al., 2006 ; Boulé et al., 2007). Et existe chez les femmes enceintes dont le diabète n'est pas équilibré (Makeba., 2008).

L'apport en cholestérol présente une augmentation hautement significative chez les mères diabétiques comparées aux mères témoin.

Les teneurs plasmatiques en cholestérol sont augmentées significativement chez les mères diabétiques comparées aux témoins. Plusieurs auteurs notent des concentrations élevée en cholestérol total chez les femmes enceintes atteintes d'un diabète de type 2 (Knopp et al., 1981 ; Monnier et Colette, 2010).

Nos résultats montrent que les teneurs plasmatiques en triglycérides sont élevées chez les femmes enceintes diabétiques, ces résultats sont en accord avec ceux de plusieurs auteurs (Butte, 2000 ; Langer et al., 2005). Qui ont montré que les teneurs en TG chez les femmes enceintes diabétiques sont plus élevées que chez les femmes témoins

La grossesse entraîne normalement une augmentation de tous les lipides et les lipoprotéines sériques, particulièrement les TG (Knopp et al., 1981).

Cette hypertriglycémie est expliquée d'une part, par l'élévation de la synthèse hépatique des VLDL et d'autre part, par la réduction de leur dégradation due à la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) suite à l'insulinorésistance (Monnier et Colette, 2010).

Concernant les marqueurs de la fonction rénale (l'urée et la créatinine), nos résultats ne montrent aucune différence significative chez les mères diabétiques comparées aux mères témoins. Ces résultats sont en accord avec Monnier et Colette (2010) qui indiquent, que dans la population diabétiques étudiée par rapport aux témoins, les concentrations en urée et créatinine plasmatiques étaient inchangées, signe d'une fonction rénale normale.

Par ailleurs, l'hyperglycémie ainsi que les autres troubles métaboliques liés au diabète peuvent induire également un stress oxydatif (Monnier et al., 2007) qui correspond à un déséquilibre entre la production des radicaux libres et les défenses antioxydantes (Haleng et al., 2007). C'est pour cette raison que, dans notre travail, nous avons évalué quelques paramètres du stress oxydatif chez les mères diabétiques.

L'aldéhyde le mieux étudié est le malondialdéhydes (MDA).

Dans notre étude, aucune variation significative en MDA plasmatique n'est notée chez les mères diabétiques comparées aux témoins. Ces résultats corroborent avec ceux trouvés par Lazarevic et al. (2006) qui suggèrent qu'il y a une augmentation du MDA plasmatique chez les diabétiques de type 2 obèses., indiquant l'existence d'un stress oxydatif intracellulaire élevé chez les mères diabétiques obèses, en accord avec d'autres auteurs (Orhan et al., 2003).

Les protéines carbonylées sont considérées comme des marqueurs de l'oxydation des protéines. Une augmentation significative des teneurs en protéines carbonylées plasmatiques est observée chez les mères diabétiques comparées aux témoins. Ces teneurs érythrocytaires et plasmatiques sont hautement significatives chez les mères diabétiques comparées à leurs témoins.

Ces résultats marquent l'existence d'un stress oxydatif intracellulaire et extracellulaire chez les diabétiques ; les teneurs en protéines carbonylées augmentent chez les diabétiques. En effet, l'oxydation des protéines est un signe de l'endommagement tissulaire, causé par le stress oxydatif, l'augmentation du taux des carbohydrates ou les deux (Vertuani et al., 2004).

L'hyperglycémie induit une augmentation de l'oxydation des protéines chez les diabétiques et les obèses. Cette augmentation serait susceptible de contribuer au développement des complications vasculaires liées au diabète et à l'obésité (Morrow, 2003).

Conclusion

La grossesse est une situation métabolique dans laquelle tous les systèmes de l'organisme maternel s'adaptent aux modifications pour assurer une croissance et un métabolisme adaptés au fœtus. Ces modifications physiologiques sont perturbées chez la femme enceinte diabétique.

Ainsi, nos résultats montrent que cette pathologie est associée à de multiples altérations métaboliques. Comme l'hyperglycémie

Les grossesses associées au diabète augmentent le stress oxydatif ce qui provoque des complications assez grave affectant la mère et son fœtus et conduisant à des grossesses à haut risque.

On note aussi des altérations des molécules biologiques, avec une augmentation de l'oxydation lipidique représentée par une augmentation des taux du MDA chez les mères diabétiques, de plus les teneurs en protéines carbonylées plasmatiques est augmentées chez les mères diabétiques donc il existe un stress oxydatif intracellulaire et extracellulaire chez les mères diabétiques

Nos sujets sont suivis à l'établissement Hospitalier Spécialisé Mère-Enfant du centre hospitalo-universitaire Tlemcen.

Par ailleurs, un glucomètre est une nécessité absolue chez toutes les femmes enceintes diabétiques.

Annex

Tableau A1 : teneurs plasmatiques en Glucose, protéine total, urée, cholestérol, triglycéride, créatinine:

paramètres	témoins	diabétiques
Glucose (g/l)	0.90±0.11	1.5 ±0.09 *
Protéines totales (g/l)	71.52±4.18	67.36±5.22
Urée (g/l)	0.22 ±0.04	0.32±0.12
Cholesterol (mg/l)	1.90 ±0.50	1.99 ±0.27
Triglycérides (g/l)	1.55 ±0.04	1.62 ±0.08*
Créatinine (mg/l)	8.83±0.8 1	10.45±0.66

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La composition des moyennes entre les deux groupes des femmes enceintes est effectuée en deux par le test « t » de Student :

Femmes enceintes diabétiques aux femmes témoins :* p< 0.05.

Tableau A2 : teneurs plasmatiques en malondialdéhydes, et en protéines carbonylées chez les femmes enceintes diabétiques et les femmes enceintes témoins.

paramètres	Femmes diabétiques	Femmes témoins
MDA plasmatique (µmol/l)	2.25±0.32	1.90 ±0.34
PC plasmatique (µmol/l)	7.60±0.63*	3.30 ±0.74

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

Femmes enceintes diabétiques aux femmes enceintes témoins : *P < 0.05 ; **P < 0.01.

Références bibliographiques

1. Arousseau B, Durand D, Gruffat D (2004). Contrôle des phénomènes oxydatifs pendant la gestation chez les monogestriques et les ruminants. *INRA Prod Anim.* 17 : 339-354.
2. Ademuyiwa O, Odusoga OL, Adebawo OO, Ugbaja RN (2007). Endogenous antioxidant defenses in plasma and erythrocytes of pregnant women during different trimesters of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1-6.
3. Alberti KG, Zimmet PZ(1998). Definition, diagnostic and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnostic and classification of diabetes mellitus provisional. Report of WHO consultation. *Diabetic Medicine.* 15: 539-553.
4. 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: 31-38.
5. Avagaro, Tiengo A (2003). *Diabetes. Metab Rev* 9(2) : 129-46.
6. Bonnefont-Rousselot D, Bastar JP, Jaudon MC, Delattre J(2000). Consequences of diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab.* 26: 163-176.
7. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP (2007) Effects of exercise on glycaemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA.* 286: 1218-1227.
8. Bélanger MC, Dewailly E, Berthiaume L, Noel M, Bergeron J, Miault ME(2006). Dietary contaminants and oxidative stress in Inuit of Nunavik. *Metabolism.* 55: 989-995.
9. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR(2005). Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 115: 290-296.
10. Bessire N(2000). Acidocétose diabétique et grossesse. Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine, n°10093.
11. Baxter AG, Duckworth RC(2004). Model of type 1 (autoimmune) diabetes, *Drug Discov Today : Disease Models.* 1: 451-455.
12. Bush- Brafain MS, Pinget M(2001). Le diabète de type 2 Imagerie fonctionnelle et métabolique. *Médecine nucléaire.* 25 : 103-114.

13. Cooke R, Evavs M, Dizdaroglu M, Lunec J (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 17: 1195-1214.
14. Correa A, Gilboa SM, Bassler LM(2008). Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 199: 237-240.
15. Devidas A, Connan L(2007).Anémie et grossesse. Session du réseau Maternip. P6/11.
16. Davies M(2003). Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. *Biochem Biophys Res Commun.* 305: 761-770.
17. Evans JL, Goldfin ID, Maddux BA, Grodskygm(2003). Are oxidative stress_ activated signaling pathways mediator of insulin resistance and b _ cell dysfunction? *Diabetes.* 52: 1-8.
18. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I(2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 114: 1752-1716.
19. Fournie A(1997). Collège National des Gynécologues et obstétriciens Français. Le diabète gestationnel. *Recommandation Diabetes et Metabolism.* 23 : 48-52.
20. Filippi C, Von Herrath M(2005). How viral infections affect the autoimmune process leading to type 1 diabetes. *Cell Immunol.* 233: 125-132.
21. Fontbonne A, Simon D(2004). Epidémiologie du diabète. In diabète de type II, coordonné par Grimaldi A. *EMC référence.* Elsevier. Paris. 23-44.
22. Fantaine P(2003). Diabete gestationnel. *Revue du praticien.* 53 : 1894-1899.
23. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP (1994). Nutrition principales for the management of diabetes and related complications. *Diabètes care.* 17: 490-518.
24. Grissa O, AtegboJM, Yessoufou A, Tabka Z, Miled A, Jebri M, Dramane KL, Moutairou K, Prost J, Hichami A, Khan NA (2007). Antioxidant status and circulating lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia *transl Res.* 150: 164-171.
25. Griendling KK, Sorescu D, U shio-Fukai M (2000). NADPH oxidase: Role in cardiovascular biology and diseases. *Circ Res.* 86: 494-501.
26. Gallant M(2006). Le diabète gestationnel (de grossesse). Edition Québec.

27. Girard J(1991). Fondements physiopathologiques du diabète de type 2. La revue du praticien. 49 : 22-29.
28. Haleng J, Pincemail J, Defraingne Jo, Charlier C, Chapelle Jp (2007). Oxidative stress. Rev Med liege. 62:628_638.
29. H racsko Z, Safar Z, Orvos H, Novak Z, Pal A, Verga IS (2007). Evaluation of oxidative stress markers after vaginal delivery or cesarean section in Vivo. 21:307-706.
30. Hod M, Rabinerson D, Peled Y(1995). Gestational diabetes mellitus: is it a clinical entity? Diabetes reviews. 3: 602-613.
31. Higdon JV, Frei B(2003). Obesity and oxidative stress: adirect link to CVD. Arteriosclr Thromb Vasc Biol. 23: 365-367.
32. Koolman J, Rohm KH(2004). Atlas de proche de biochimie. 3^{ème} édition. Médecine Sciences. 160-176.
33. La Zare Vic G, Antic S, Cvetkovic T, Vlahovic P, Tasic I, Stefanovic V (2006). A Physical activity Programme and its effects on insulin resistance and oxidative defense in obese male patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes and metabolism. Ed Masson, ISSN 1262-3636. Paris. 32: 583-590.
34. Lesluyes L, Vialettes B(1996). Le diabète gestationnel. Diabetes et Metabolism. 22: 359-363.
35. Monnier L, Colette C, Boegner C, Pham TC, Lapinski H, Boniface H (2007) Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: why? When? Whom? Diabetes and metabolism.33:247_252.
36. Myatt L, Cui X (2004). Oxidative stress in the placenta Histochem cell Biol. 122:369_382.
37. Morrow JD (2003). Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 23: 368-370.

38. Marzouk S, Hichami A, Sari A, Madani S, Marzouk H, Yahia Berrouiguet A, Lenoir-Rousseaux JJ, Chaban Sari N, Khan NA (2004). Impaired Oxidant/antioxidant status and LDL-Fatty Acid composition Are Associated with Increased Susceptibility to peroxidation of LDL in diabetic patient. *Gen Physiol Biophys* 23: 387-399.
39. Monnier L, Colette C (2010). *Diabétologie. Diabète et grossesse*. Elsevier Masson. 404 : 305-310.
40. Makeba T (2008). La grossesse chez la femme diabétique. *J Adjnakou*. 5-10.
41. Morel Y, Barouki R (2005). Repression of gene expression by oxidative stress *Biochem J*. 342: 481-496
42. Marnett L (2000). Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis*. 21: 361-370.
43. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR (2002). The role of albumin in critical illness *Br J Anaesth*. 85: 599-610.
44. Orhan H, Onderoglu L, Yücel A, Sahim G (2003). Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 267: 189-195.
45. OMS (2002). Diabète sucré: Aide-mémoire N°138
46. OMS (2005). Lipides et obésité : Pathologie liées à l'obésité. IFR 92 qualités des aliments- Responsable de publication : Yves Artur, 17 rue de Sully, BP86510, 21065 Dijon Cedex.
47. Patil SB, Kodliwad math MV, Kodliwad math SM (2007). Role of lipid peroxidation and enzymatic antioxidants in pregnancy-induced hypertension. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 34:239-241.
48. Perkins A (2006). Endogenous anti-oxidants in pregnancy and preeclampsia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 46:77-83.
49. Pincemail J, Lecomte J, Collart E, Castiaux JP, Defraigne JO (2003). Stress oxidant, antioxidant et exercice physique. *Médecine Interne*. 8 : 56-59.
50. Pendergrass M, Fanzioni E, Defronzo R (1995). Non-insulin-dependent diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus: same disease, another name? *Diabetes reviews*. 3: 566-583.
51. Refsgaard H, Tsai L, Stadtman E (2000). Modification of proteins by polyunsaturated fatty acid peroxidation products. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 97: 611-616.

52. Rodier M (2001). Definition et classification du diabète. Médecine nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique. 25 : 91-93.
53. Robertson RP(2004). Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet β -cells in diabetes. *J Biol Chem.*279: 42351-42354.
54. Rutten G, Nijpels G, Gouds waard AN, Heine RJ, Bouma M (2005). NHG6Standar Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet.* 49:137-152.
55. Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, Frodi A, Ludvigsson J (2005). Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. *Diabetes Care.* 28: 290-295.
56. Stadtman R, Oliver C (1991). Metal-catalyzed oxidation of proteins. Physiological consequences. *J bio chemistry.* 266: 2005-2008.
57. Tournaire (1991). *Physiologie de la grossesse 2^{ème} Édition* Masson.
58. Tournant F, Heurtier A, Bosquet F, Grimaldi A(2004). Classification du diabète sucré critère diagnostiques et dépistage. In diabète de type II, coordonné par Grimaldi A. EMC référence Elsevier. Paris. 45-82.
59. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S(2007). Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers : Aretrospective study. *Eur Heart J.* 28: 1319.
60. Vincent HK, Innes KE, Vincent KR (2007). Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab.* 9: 831-839.
61. Vertuani S, Augusti A, Manfredini S (2004). The antioxidants and pro-oxidants network: an overview. *Curr Pharm Des.* 10: 1677-1694.
62. Verit FF, Erel O, Sav M, Celik N, Cadirci D (2007). Oxidative stress in associated with clinical servity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Perintol.* 24: 283-289.
63. Verges B(1991). Dyslipidemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the developement of atherogenesis. *Diabetes Metab.* 25(suppl.3): 32-40.
64. Valabhji J, MC Coll AJ, Richmond W(2001). Total Antioxidant Status and Coronary Artery Calcification type 1 *Diabetes Care.* 24: 1608-1613.

65. Wang Y, He N(2006). Cases of neonatal hyperbilirubinemia risk factors. J Chongqing Medical. 21: 1932-1934.

Enquête sur les variables socio-économiques (guide d'entretien)

- Nom et prénom :

- Niveau scolaire :

- Primaire

- Supérieur

- Secondaire

- Analphabète

- Habitat :

- Immeuble

- Villa

- Maison semi-collective

- Maison en ruine

- Barque

- Équipement sanitaire :

- Cuisine

- Salle de bain

- Eau courante

- Taille de ménage :

≤ 3 personnes

≥ 4 personnes

- Emploi :

- Travailleur instable

- Ouvrier

- Étudiant

- Autres

- Enseignant

- Cadre moyen

- Sans emploi

- Commerçant

- Artisan

- Secrétaire

- Revenu global :

- Faible

- Moyen

- Élevé

-Nombre de personnes dans la famille :

-Poids avant la grossesse :

-Poids pendant la grossesse :

-Présence des pathologies dans la famille :

-Diabète

-HTA

-IMC avant la grossesse :

-IMC pendant la grossesse :

-Moyens de transport :

-voiture

-bus

-vélo

-marche à pied

-Activité sportive :

- Aucune

-faible (1h/semaine)

-Moyen (1à4h/ semaine)

-Intense (4h/semaine)

-Âge gestationnel :

-Type de diabète :

Résumé

Notre travail consiste à déterminer les modifications métaboliques chez les femmes enceintes diabétiques et notamment la balance oxydant/antioxydant afin de mesurer le risque maternel

Nos résultats montrent que le diabète chez une femme enceinte entraîne des perturbations métaboliques marquées par une hyperglycémie, hypertriglycéridémie, et une hypercholestérolémie tandis que la fonction rénale et hépatiques ne montre aucune différence significative chez les femmes enceintes diabétiques comparées aux témoins.

La présence d'un stress oxydatif est marquée par une augmentation de malondialdéhydes, et de protéines carbonylées, chez les femmes enceintes diabétiques comparées aux témoins.

En conclusion, notre étude montre que le diabète pendant la grossesse est liée à certain facteurs comme le facteur socio-économique, donc, il est nécessaire de réduire l'incidence des complications associées au diabète en recommandant une hygiène de vie saine et un traitement adéquat, avant et pendant la grossesse.

Mots clés : diabète, grossesse, métabolisme, stress oxydatif.

Abstract

Our job is to determine the metabolic modifications especially oxidant /antioxydant balance in order to appreciate maternal risk.

Our results revealed that diabetes during pregnancy induced metabolic alteration such as hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia while renal and hepatic function was normal. Oxidant stress was evident by increased malondialdehydes, carbonyl proteins in diabetic mothers, ones compared to controls.

In conclusion, our study shows that diabetes during pregnancy is linked to socioeconomic factors, it is necessary to reduce the incidence of complications associated to diabetes by recommending a healthy lifestyle and appropriate treatment before and during pregnancy.

Key words: diabetes, pregnancy, metabolism, oxidative stress.

ملخص

الهدف من العمل هو تحديد التغييرات الأيضية عند النساء الحوامل و المصابات بداء السكري بما في ذلك توازن الأوكسدة / مضاد الأوكسدة لقياس مخاطر الأمهات .

نتائجها تظهر بأن داء السكري عند النساء الحوامل يحدث اضطرابات أيضية التي تتميز بارتفاع السكر في الدم ، فرت ثلاثي غليسيريد الدم و ارتفاع الكولسترول أما وظائف الكبد و الكلى لم تظهر أي فرق عند النساء الحوامل المصابات بداء السكري مقارنة مع الشواهد .

وجود الأوكسدة يتميز بارتفاع م د أ و البروتينات المؤكسدة عند النساء الحوامل المصابات بداء السكري مقارنة مع الشواهد .

في الختام تبين دراستنا أن ارتفاع السكر أثناء الحمل مرتبط ببعض العوامل منها : العامل الاجتماعي -الاقتصادي ولا بد للحد من مضاعفات مرض السكري عن طريق الرعاية الصحية و العلاج المناسب قبل و أثناء الحمل .

الكلمات المفتاحية : مرض السكري ، الحمل ، الأيض ، النظام المؤكسد .