

MAST-572.4-06 / 03

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Abou Bekr Belkaid- Tlemcen

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

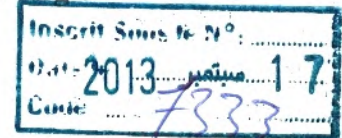
Département de biologie

Laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en biologie

Option : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème



*Etude de quelques paramètres biochimiques et du
statut oxydant/antioxydant chez la femme ménopausée
obèse ou non dans la région de Tlemcen*

Présenté par : M^{elle} YAZID NASSIMA

Soutenu le : 07/07/2013

Devant le jury :

Présidente : M^{me} BABA AHMED FZ. Maître de conférences A, Université Tlemcen.

Examinatrice : M^{me} LOUKIDI B. Maître de conférences B, Université Tlemcen.

Promotrice : M^{me} MERZOUK H. Professeur, Université Tlemcen.

Année universitaire : 2012-2013



Remerciement

Un travail de thèse est le fruit d'un travail collectif. Je tiens à remercier ici toutes les personnes m'ayant aidé de près ou de loin tout au long de mon parcours.

Je remercie Allah de m'avoir donné le courage, la volonté, et la patience de pouvoir terminer cette thèse.

*J'aimerais en tout premier lieu adresser ma plus sincère gratitude à **ma promotrice Madame MERZOUK H, professeur à l'Université de Tlemcen** pour ses vastes connaissances et la pertinence de ses conseils m'ont été d'un grand secours, pour sa disponibilité à comprendre et à communiquer et sans oublier ses précieuses intuitions.*

Sincèrement, grâce à elle j'ai pu apprendre beaucoup de choses importantes pour mon développement personnel. Mille mercis madame pour votre soutien, vos conseils, votre enseignement et votre confiance inébranlable.

A ma présidente Madame BABA AHMED FZ., maitre de conférences à l'Université de Tlemcen

Je suis très honorée que vous acceptiez de présider mon travail.

Trouvez ici le témoignage de ma totale gratitude.

Sincères remerciements.

A mon examinatrice Madame Loukidi B., maitre de conférences à l'Université de Tlemcen

Je suis très honorée que vous acceptiez d'examiner mon travail. Je saisi cette occasion pour vous exprimer mes sentiments de respect et de gratitude

Veuillez agréer l'expression de mes sentiments les plus distingués.

A Monsieur MERZOUK SA, professeur au département de physique, Faculté

***de science, Université de Tlemcen** Pour son aide précieuse dans l'étude statistique.*

Je saisi cette occasion pour vous exprimer mes sentiments de respect et de gratitude. . .

*Un merci tout particulier à Farah Kheirat pour l'aide inconditionnelle qu'elle m'a apportée durant ce travail, je vous souhaite *tout le Succès* que vous méritez dans votre carrière et dans votre vie.*



Dédicaces

Je dédie humblement ce manuscrit à :

*A celle qui s'est toujours dévouée et sacrifiée pour moi ;
Celle qui m'a aidée du mieux qu'elle pouvait pour réussir ;
Celle qui m'a accompagnée tout au long de ce parcours périlleux ;
Celle qui a toujours été là dans mes moments de détresse, **ma très chère mère.**
A celui qui m'a toujours encouragée et soutenue moralement, **mon très cher père.**
A **ma très chère sœur Imène** et à **mes très chers frères Hakim, Mohamed, Lotfi***

Que dieu vous protège et vous procure santé et bonheur...

*A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.
A tous Mes enseignants tout au long de mes études.
A tous mes amis/amies et mes proches : Khadidja, Nadia, Fouzia, Mohamed,
Zoubir, Chaker , Rachida, Je vous dédiez ce modeste travail, avec tous mes souhaits
de bonheur, réussite et bonne santé.
A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.
À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.*

Listes des figures

Figure 1. Formation en cascade des différentes espèces oxygénées réactives à partir du radical superoxyde	5
Figure 2. Sites de production de l'anion superoxyde et de l'oxyde nitrique dans le muscle squelettique	18
Figure 3. La signalisation Redox	21
Figure 4. Principales voies de signalisation activées et/ou modifiées par les ERO/ERN dans le muscle squelettique.....	22
Figure 5. Système de prise en charge des protéines endommagées	24
Figure 6. Teneurs sériques en glucose chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.....	41
Figure 7. Teneurs sériques en cholestérol et en triglycérides chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.....	42
Figure 8. Teneurs sériques en calcium et en phosphore chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.....	43
Figure 9. Teneurs plasmatiques en vitamine en calcium et en phosphore chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.....	44
Figure 10. Pouvoir antioxydant total chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.....	44
Figure 11. Teneurs en malondialdéhyde (MDA) chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.....	45
Figure 12. Teneurs en anion superoxyde(O ₂ ⁻)chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.....	46
Figure 13. Teneurs en protéines carbonylées (PCAR) chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.....	47

Liste des tableaux

Tableau 1. Définition et classification des obésités de l'adulte.....	9
Tableau 2. Principales espèces réactives de l'oxygène et de l'azote avec leurs caractéristiques.....	16
Tableau 3 .Marqueurs du stress oxydant.....	20
Tableau 4. Caractéristiques de la population étudiée	41

Tableaux en Annexes

Tableau A1. Teneurs sériques en glucose et en lipides chez les femmes ménopausées et les femmes témoins	66
Tableau A2. Teneurs sériques en calcium et en phosphore chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.....	66
Tableau A4. Statut antioxydant chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.....	67
Tableau 5. Statut oxydant chez les femmes ménopausées et les femmes témoins	68

SOMMAIRE

Introduction.....	1
Etat actuel du sujet	2
1. Ménopause	3
1.1. Définition et Généralités sur la ménopause	3
1.1.1. Périménopause	3
1.1.2. Postménopause	3
1.2. Œstrogènes	4
1.3. Modifications physiologiques et troubles de la ménopause	6
1.3.1. Modifications du poids	6
1.3.2. Ostéoporose	6
1.3.3. Incontinence urinaire	7
1.3.4. Maladies cardiovasculaires	7
1.3.5. Sarcopénie	7
2.Obésité.....	8
2.1. Définition de et mesure de l'obésité	8
2.2. Types de l'obésité	10
2.2.1. Obésité androïde ou centrale	10
2.2.2. Obésité gynoïde	10
2.3. Prédicatifs de l'obésité	10
2.3.1. Génétiques	10
2.3.2. Facteurs socio-économiques	11
2.3.3. Sédentarité	11
2.3.4. Alimentation	11
2.3.5. Système nerveux central et régulation pondérale	11
2.3.5.1. Neuropeptide Y.....	12
2.3.5.2. Leptine	12
2.4. Physiopathologie	12
2.4.1. Complications métaboliques	12
2.4.2. Complcations ostéo-articulaire	13
2.4.2 .Retentissementscardio-respiratoire.....	13
3.Stress oxydatif	15

3.1. Définition	15
3.2. Stress oxydatif : un concept en perpétuelle évolution	15
3.3. Principales ERO de l'organisme et mécanismes de leur production	25
3.3.1. Radical superoxyde (O_2^-)	25
3.3.2. Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)	26
3.3.3. Le radical Hydroxyle ($\bullet OH$)	26
3.3.4. Monoxyde d'azote ou oxyde nitrique ($\bullet NO$ ou NO)	27
3.3.5. Autres ERO	28
3.4. Oxydation des macromolécules	28
3.5. Peroxydation lipidique	29
4. Ménopause, obésité et stress oxydant	30
Matériels et Méthodes	32
1. Population étudiée	32
2. Etude biochimique	32
2.1. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons	32
2.2. Dosage des paramètres biochimiques	33
2.2.1. Dosage de Glucose (Kit CHRONOLAB)	33
2.2.2. Dosage du cholestérol total (Kit CHRONOLAB)	33
2.2.3. Dosage des triglycérides (Kit CHRONOLAB)	33
2.2.4. Dosage du phosphore (Kit Quimica clinica Aplicada S.A.)	33
2.2.5. Dosage du calcium (Kit CHRONOLAB)	34
2.3. Détermination du statut oxydant/antioxydant	34
2.3.1. Dosage de la vitamine C	34
2.3.2. Dosage de l'anion superoxyde	34
2.3.3. Dosage du Glutathion réduit	34
2.3.4. Détermination des protéines carbonylées	35
2.3.5. Détermination du Malondialdéhyde (MDA)	35
2.3.6. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)	36
Analyse statistique	37
Résultats et interprétations	38
1. Caractéristiques de la population étudiée	38
2. Etude biochimique	38

2.1. Teneurs sériques en glucose et en lipides chez les femmes ménopausées et les femmes témoins	38
2.2. Teneurs sériques en calcium et en phosphore chez les femmes ménopausées et les femmes témoins	38
2.3. Teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les femmes ménopausées et les femmes témoins	39
2.4. Teneurs érythrocytaires en glutathion réduit chez les femmes ménopausées et les femmes témoins	39
2.5. Pouvoir antioxydant total chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.....	39
2.6. Teneurs en malondialdéhyde (MDA) chez les femmes témoins et les femmes ménopausées.....	39
2.7. Teneurs en anion superoxyde (O ₂ ⁻) chez les femmes témoins et les femmes ménopausées.....	39
2.8. Teneurs en protéines carbonylées (PCAR) chez les femmes ménopausées et les femmes témoins	40
Discussion	50
Conclusion	55
Références Bibliographiques.....	57
Annexes.....	66

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique.

AGI : acides gras insaturés.

AGPI : acides gras polyinsaturés.

CRP : la protéine C-réactive.

Cu : cuivre.

DC : diènes conjugués.

E1 : l'œstrone.

E2 : le 17 β -œstradiol.

E3 : l'œstriol.

ERN : Espèces réactives de l'azote.

ERO : Espèces réactives de l'oxygène.

GPX : glutathion peroxydase.

GRase : Glutathion réductase.

GSH : Glutathion réduit.

GSSG : Glutathion oxydé.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HDL : lipoprotéine de poids lourd.

HNE: hydroxynonenal.

HO•: Radical hydroxyle.

IMC : Indice de masse corporelle.

IRM : imagerie à résonance magnétique.

LPL : lipoprotéine lipase.

MDA: malondialdehyde.

N₂O₃ : trioxyde d'azote.

NADPH : nicotinamide dinucleotide phosphate.

NADPH ox ou NOX : NADPH-oxydase

NADPH,H+ : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit.

NO: Monoxyde d'azote

NO₂: dioxyde d'azote

NOS: NO-synthases

O₂⁻ : radical (anion) superoxyde

ONOO- : peroxydinitrite

ORAC : pouvoir antioxydant total

PCAR : protéines carbonylées

RL: radicaux libres

SBP: sex steroid binding protein

SO: stress oxydatif

SOD : superoxyde dismutase

TG : triglycérides

VAS : voies aérienne supérieures

XO : xanthine oxydase



Introduction

Introduction

La ménopause est liée à la cessation d'activité ovarienne chez la femme. Ce phénomène normal et inéluctable, passage obligé, est parfois mal vécu, appréhendé comme un symbole de vieillissement, il s'accompagne souvent de désagréments et de bouleversements tant physiques que psychologiques (Gompel, 2010).

Devant l'allongement de la durée de vie, une femme vit presque autant de temps ménopausée que non ménopausée (de la puberté à la ménopause). Cette période de la vie a eu plusieurs appellations au fur et à mesure des années : climatère, âge critique, âge dangereux, retour d'âge, crise du milieu de la vie (Lachowsky et Winaver, 2006).

Cependant, la plupart des problèmes qui surviennent à cette période peuvent être soulagés, de sorte qu'on puisse préserver au mieux sa qualité de vie.

Elle intervient en moyenne à partir de cinquante ans et provoque quelques dérèglements appelés troubles de la ménopause. En effet, les troubles de la ménopause peuvent durer pendant un an pour préparer la suppression effective des règles (Davies K. et al., 2001).

Les remaniements de la ménopause étaient acceptés autrefois comme une fatalité et les femmes n'en parlaient pas. De nos jours les plaintes de nos patientes ont évolué. Elles expriment non seulement leurs symptômes physiques mais aussi leur mal-être psychologique (Gameiro et al., 2010). L'absence de règles perturbe par l'apparition des symptômes classiques (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, irritabilité, etc.) qui les trahissent (parfois même en public) car ils symbolisent la fin de la fertilité et le début de la vieillesse.

Biologiquement, la ménopause se caractérise par une diminution des œstrogènes, associée à une élévation des gonadotrophines, en particulier de la FSH et la LH (Berdah, 2009).

Les perturbations de ces hormones rendent les femmes plus à risque de divers problèmes de santé, comme l'ostéoporose, l'incontinence urinaire à l'effort et les troubles cardiovasculaires, le cancer du sein et de l'utérus, le diabète de type II, les rhumatismes et un déséquilibre du système immunitaire (Montagnier et al., 1998 ; Reddish, 2011).

L'obésité est une pathologie associée des modifications métaboliques et à un dysfonctionnement de la balance Rédox en faveur d'un stress oxydatif.

Introduction

L'association ménopause et obésité peut accentuer les anomalies métaboliques chez la femme.

Le but de notre travail est donc de déterminer quelques paramètres biochimiques et quelques marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez la femme ménopausée, obèse ou non, et chez la femme non ménopausée témoin, dans la région de Tlemcen.



Etat Actuel du Sujet

1. Ménopause

1.1. Définition et généralités sur la ménopause

La ménopause signifie la cessation des règles. L'arrêt définitif des règles est précédé de plusieurs mois ou plusieurs années d'irrégularité des cycles menstruels. C'est pourquoi la date de la ménopause est confirmée rétrospectivement devant la constatation d'une aménorrhée égale ou supérieure à 12 mois. L'âge moyen de la ménopause est de 51 ans. On parlera de ménopause précoce lorsque la femme est âgée de 39 ans et de ménopause tardive à 57 ans (Luzury et Auberjonois, 2010).

Bien qu'il s'agisse d'un processus normal et non d'une maladie, la ménopause peut causer des symptômes physiques et émotionnels d'intensité variable susceptibles de perturber le sommeil, le niveau d'énergie et la santé émotionnelle (Proulx-Sammut, 2001).

1.1.1. Periménopause

Désigne la période précédant la ménopause. Elle est marquée par un ajustement dans le fonctionnement des hormones qui contrôlent le cycle menstruel. En effet, pendant cette période, on constate l'augmentation de la sécrétion d'œstrogènes tandis que le taux de progestérone diminue progressivement pour s'arrêter. S'il y a fécondation au cours d'un cycle ovulatoire, il y a de fortes chances que la grossesse n'aboutisse pas (Jones et Jones, 1996).

1.1.2. Postménopause

Est définie par la disparition complète des ovules. Cet arrêt définitif du fonctionnement ovarien se caractérise par une production faible d'œstrogènes. Elle s'installe en moyenne 8 ans après le début des cycles irréguliers et n'est confirmée qu'après douze mois d'absence de règles, pendant la quelle apparaissent des signes comme les bouffées de chaleur, qui se manifestent par une sensation brutale de forte chaleur au cou, à la poitrine et au visage.

D'autres symptômes tels que les maux de tête, les vertiges, les palpitations, bien que non spécifiques sont souvent rapportés. Au niveau psychologique, les conséquences de l'effondrement du taux des œstrogènes et de la progestérone sur le système nerveux se

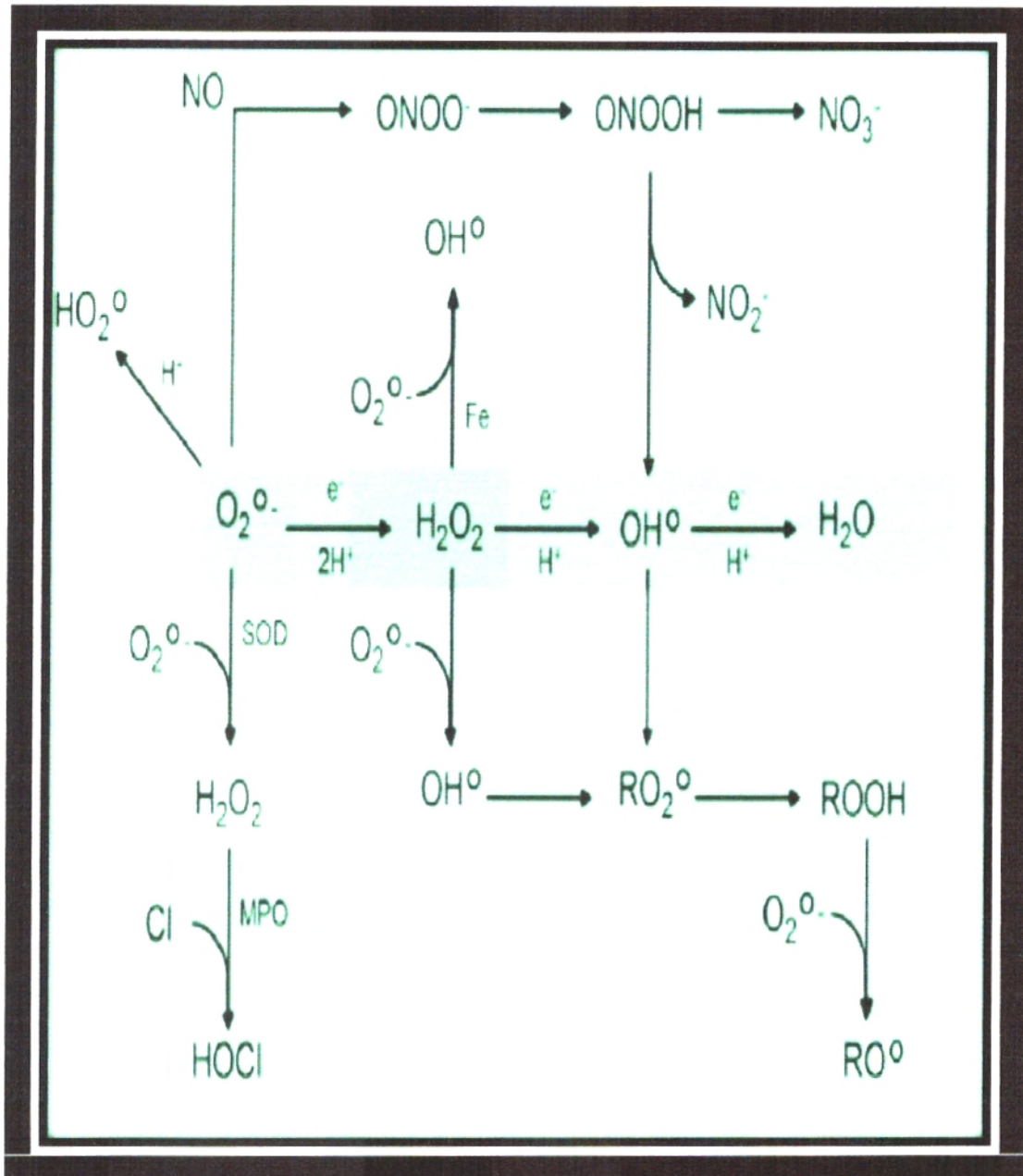


Figure 1 : Formation en cascade des différentes espèces oxygénées réactives à partir du radical superoxyde (Koechlin-Ramonatxo, 2006).

1.3. Modifications physiologiques et troubles de la ménopause

1.3.1. Modifications du poids

La prise de poids est souvent associée à la ménopause, et, de ce fait, particulièrement redoutée par les femmes en tant que manifestation du « vieillissement ». Or les études qui se sont intéressées à l'évolution du poids en fonction de l'âge mettent en évidence, dès 20 ans, une augmentation linéaire du poids avec les années, sans accentuation particulière à la cinquantaine (Elia et Rozenbaum, 2007).

Les femmes ménopausées constatent souvent qu'elles doivent manger moins pour maintenir leur poids normal, parfois jusqu'à 400 calories de moins par jour (Luzury et Auberjonois, 2010).

L'apparition de graisse au niveau abdominal expose les femmes au syndrome métabolique pouvant conduire à un diabète, un accident vasculaire cérébral ou des complications cardio vasculaires (Bjorkelund et al., 1996 ; Hwu et al., 2003).

1.3.2. Ostéoporose

L'ostéoporose est une des complications majeurs à long terme de la carence oestrogénique. L'ostéoporose est une évolution physiologique, traduisant l'usure de l'organisme par rapport au temps. Cette ostéoporose ou diminution de la masse osseuse, se produit aussi bien chez l'homme que chez la femme et commence très tôt, puisqu'on estime le début de la décalcification entre 20 et 30 ans et se poursuit jusqu'à la fin de la vie selon une courbe régulière. Chez la femme, il y a une accélération de la perte de la masse osseuse après la ménopause, dépassant celle de l'homme de dix ans à la fin de la vie, et pour cause, la carence en oestrogènes (OMS, 1994).

La masse osseuse est estimée à 25% au cours de l'enfance et lorsqu'elle chute à 11%, elle se traduit cliniquement par des tassements vertébraux, responsables du raccourcissement de la taille mais aussi de la déformation de la colonne vertébrale, créant des gibbosités, obligeant la femme à marcher courbée, cherchant une position antalgique. De même que des fractures spontanées, des os longs et notamment la classique fracture du col du fémur peuvent apparaître à ce moment là. Le tabagisme, les traitements corticoïdes, la notion d'ostéoporose familiale, la précocité de la ménopause, une carence alimentaire notamment pauvre en calcium, le manque de vitamine D, ajoutée à cela une baisse

physiologique de l'absorption intestinale du calcium, accéléreront la déminéralisation de l'os de la femme ménopausée.

1.3.3. Incontinence urinaire

L'incontinence urinaire est une affection très présente puisqu'elle est retrouvée chez 57% des femmes âgées entre 45 et 65 ans. Cette incontinence se divise en deux catégories :

- L'incontinence urinaire d'effort proprement dite, qui apparaît généralement à la ménopause et s'aggrave avec l'âge.
- L'envie impérieuse d'uriner, due à une instabilité vésicale ou urétrale s'avère plus fréquente à la péri ménopause et elle est relation directe avec la diminution du taux d'estrogènes circulant (Cardozo et al., 1995).

1.3.4. Maladies cardiovasculaires

La carence en estrogènes entraîne une augmentation des maladies cardiovasculaires. Le rôle protecteur d'estrogènes est bien établi. Après la ménopause, les risques de maladies coronariennes s'égalisent entre l'homme et la femme alors qu'avant la ménopause, ce risque est 20 fois plus élevé chez l'homme. Le risque maladies ischémiques est 7 fois plus élevé chez la femme qui a été ménopausée à 40 ans, par rapport à celle qui a perdu ses règles à 49 ans. Après 50 ans, la femme perd son avantage par rapport à l'homme face aux maladies cardiovasculaires, et notamment l'hypertension artérielle, l'homme était plus exposé. Sur le plan des lipides, responsables de l'athérosclérose, on note une légère augmentation du LDL cholestérol et diminution du HDL cholestérol, après la ménopause, et que sous traitement, ces taux tendent à se normaliser (Bush TL, 1990 ; Sitruc-Ware R, 1995).

1.3.5. Sarcopénie

La sarcopénie se caractérise principalement par une perte de volume de la masse musculaire, par une augmentation de la graisse infiltrée dans le muscle et par une diminution de la force musculaire (C Dutta., 1997). Cette modification de la composition corporelle d'origine métabolique devient prépondérante à partir de l'âge de 40 ans (DA Kallman et al., 1990) De plus, la sarcopénie liée à la ménopause serait due à la réduction de la production hormonale.

2. Obésité

2.1. Définition et mesure de l'obésité

L'obésité est reconnue comme maladie chronique en 1997 par l'OMS. Cette organisation définit le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. Cette prise de poids indésirable résulte le plus souvent d'un excès d'apport et/ou d'une diminution des dépenses énergétiques (Bray, 1987).

Le principal indicateur de mesure utilisé est l'indice de masse corporelle (IMC). Pour les adultes, l'indice de masse corporelle est égal à la masse (exprimée en kilogrammes) divisée par le carré de la taille de la personne (en mètre) :

$$\text{IMC} = \text{Masse} / \text{Taille}^2$$

- * Un IMC entre 18,5 et 25 est considéré comme normal chez un adulte.
- * Entre 25 à 30, on parle de surpoids (surcharge pondérale).
- * Au-delà de 30, on parle d'obésité.
- * De 35 à 40, on parle d'obésité sévère et, au-delà de 40, d'obésité morbide (Tableau 1).

Les limites de ce type de mesure résident dans le fait que l'IMC se base principalement sur une population de type européenne et surtout qu'il ne tient pas compte de la répartition des graisses dans l'organisme qui, comme nous allons le voir dans les prochains chapitres, peut être la cause de certaines pathologies associées à l'obésité.

On peut aussi déterminer l'adiposité d'un individu en mesurant simplement le tour de taille ou en calculant le ratio tour de taille/tour de hanches (Hamdy et al., 2006 ; Ness-Abramof, Apovian et Ross et al., 2008). Ici aussi, la mesure ne permet pas de caractériser avec précision la localisation des dépôts adipeux mais renseigne plutôt sur un développement anormal du tissu adipeux.

Autre alternative à l'IMC, l'indice de masse grasseuse, qui lui ne tient pas compte de la taille et du poids mais simplement du taux de graisse et de muscle contenu dans le corps de l'individu. Cette mesure fine de l'obésité via la quantification des dépôts adipeux peut se faire par tomodensitométrie (*CT-scan*) ou par imagerie à résonance magnétique (IRM). Un taux normal de graisse se situe entre 17 et 22 %. Ces méthodes non invasives, basées sur l'utilisation des rayons X, permettent de localiser et de quantifier précisément le tissu adipeux au sein de l'organisme (Shen et al., 2003).

Etat actuel du sujet

Tableau 1. Définition et classification des obésités de l'adulte d'après l'OMS (2000).

Classification	IMC	Risque
Maigreur	< 18.5	/
Normal	18,5-24,9	/
Surpoids	25,0-29,9	Modérément augmenté
Obésité	$\geq 30,0$	Nettement augmenté
Classe I	30,0-34,9	-Obésité modérée ou commune
Classe II	30,0-39,9	-Obésité sévère
Classe III	$\geq 40,0$	-Obésité massive ou morbide

2.2. Types d'obésité

2.2.1. Obésité androïde ou centrale

C'est une obésité où la distribution des graisses est principalement abdominale (importante accumulation de graisses péri-viscérale sous la paroi musculaire abdominale). Ces obésités sont cliniquement définies par un rapport Taille/Hanche $> 0,85$ (Basdevant et Laville ; Epstein et al., 1998).

Les complications métaboliques et cardio-vasculaires sont fréquentes et souvent précoces (Kenesi, 1991). En effet, l'insulino-résistance est plus corrélée à la répartition androïde des graisses (Seidell, 2000).

2.2.2. Obésité gynoïde

Dans l'obésité gynoïde, la graisse prédomine à la partie inférieure du corps au niveau des hanches, des fesses, des cuisses et de l'abdomen sous-ombilical (Noel et Pugh, 2002).

Dans cette forme d'obésité, les complications métaboliques sont rares mais les complications mécaniques, telles que l'arthrose par exemple et les problèmes veineux, sont fréquentes. Ainsi le préjudice esthétique est important (Lavie et al., 2005).

2.3. Prédicatifs de l'obésité

L'obésité s'accompagne de risques, de symptômes et de problèmes graves pour la santé qui ne sont souvent pas suffisamment pris au sérieux par les médecins et les personnes concernées (Golay et al., 2004).

2.3.1. Génétiques

Des études auprès de jumeaux et de frères et sœurs ont montré que la prédisposition génétique à l'obésité chez les jumeaux est de l'ordre de 60 à 80 % contre 30 à 50 % chez les membres d'une même famille. Les gènes responsables de l'obésité se sont cependant révélés difficiles à identifier.

Toutefois, des progrès ont pu être faits avec l'utilisation depuis 2007 de puces à ADN capables d'analyser environ 1 million de variantes génétiques par individu. Il a ainsi été possible d'identifier certaines localisations génétiques en rapport avec l'obésité. Néanmoins, il a été prouvé que ces gènes pris individuellement n'ont qu'une influence limitée sur l'obésité (Kral et al., 2007).

2.3.2. Facteurs socio-économiques

De nombreuses études ont été menées sur le rapport entre facteurs socio-économiques et obésité. Au niveau international, environ 500 études ont été publiées entre 1960 et 2004 sur ce thème. Ces études ont souvent montré une tendance inversement proportionnelle entre le niveau socio-économique et le risque d'obésité. Les personnes avec un faible statut socioéconomique ont un plus grand risque de développer une obésité que celles bénéficiant d'un statut social plus élevé (Dowler, 2001).

Chez l'homme, l'augmentation du revenu s'accompagne d'une augmentation de la prévalence de l'obésité, alors que chez la femme, c'est l'inverse (Vidailhet, 1991).

2.3.3. Sédentarité

De nombreuses études insistent sur le rôle favorisant de la sédentarité sur l'obésité. Tremblay et Willms (2003) ; Berrigan (2008) ont trouvé une fréquence élevée d'obésité chez les jeunes dispensés d'activités sportives scolaires.

Cependant, Vandewater et al. (2004) estime qu'il n'est pas démontré que la baisse d'activité physique est la cause du gain du poids. Par contre, la diminution de l'activité physique sert à révéler les individus prédisposés à l'obésité.

Avec la prise de poids, l'accentuation de la limitation de l'activité physique peut mener à de véritables cercles vicieux.

2.3.4. Alimentation

Un obèse a ou a eu à un moment donné de sa vie des apports énergétiques excessifs par rapport à ses besoins vitaux et à ses dépenses quotidiennes.

Ces apports excessifs se traduisent par un stockage de l'énergie excédentaire sous forme de graisse. Les troubles du comportement alimentaire (à type de boulimie, compulsions) sont rares chez l'enfant. En revanche, leur fréquence augmente à l'adolescence et plus particulièrement chez les filles (Jacotot et al., 2003).

2.3.5. Système nerveux central et régulation pondérale

Les lésions de l'hypothalamus ventromédian produisent très rapidement un syndrome dynamique puis statique d'obésité.

Les observations de Jeanrenaud et Rohner (1996) sur des rats normaux et pré-obèses de même poids ont montré que des désordres centraux (hypothalamus) sont

responsables d'un hyper-insulinisme, lui-même responsable de l'augmentation des dépôts adipeux, et d'un hyper-corticisme entraînant une insulino-résistance musculaire. L'obésité est ainsi clairement une pathologie endocrinienne.

2.3.5.1. Neuropeptide Y

Un élément unificateur récent des observations mentionnées ci-dessus fut la découverte du neuropeptide Y. Ce neuropeptide de 36 acides aminés, synthétisé principalement dans le noyau paraventriculaire se révèle être un puissant stimulateur de la prise alimentaire.

Partant de l'observation que les obèses ont un taux central de neuropeptide Y augmenté, l'administration de ce dernier par voie intra-cérébroventriculaire produit une hyperphagie considérable et un gain de poids exagéré.

On observe, par ailleurs, que le neuropeptide Y produit un hyperinsulinisme, et un hypercorticisme (dû à une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) ainsi qu'une augmentation de la lipogenèse et du stockage de graisse tant au niveau hépatique qu'au niveau adipeux, alors que la masse musculaire devient insulino-résistante (Jeanrenaud, 1996).

2.3.5.2. Leptine

La découverte de la Leptine en 1994 est une étape très importante de l'histoire de l'obésité. Elle permet de relier tant chez l'individu normal que chez l'obèse l'hypothalamus et la " périphérie ". En effet, la leptine, puissant facteur de satiété, est sécrétée par la masse adipeuse et stimulée par l'insuline et les glucocorticoïdes. Que l'on considère la périphérie (tissu adipeux) ou le centre (l'hypothalamus et son neuropeptide Y), on retrouve les mêmes hormones de contrôle l'insuline et les glucocorticoïdes.

2.4. Physiopathologie

Depuis quelques décennies, il a été établi que l'obésité influe sur l'espérance de vie. La diminution de la durée de vie serait en moyenne de 7 à 9 ans à l'âge moyen. Elle serait moins forte pour la femme que pour l'homme (OMS, 2003).

2.4.1. Complications métaboliques

L'obésité de type androïde par le biais de l'insulino-résistance qu'elle provoque, est à l'origine d'anomalies métaboliques favorisant l'athérosclérose. Ces anomalies concernent principalement :

- Les altérations de la tolérance glucidique qui pourront aboutir à un diabète sucré.
- Des troubles du métabolisme lipidique avec hypertriglycéridémie et, aussi Hypercholestérolémic.
- Une élévation des chiffres de la pression artérielle. L'hypertension artérielle, diabète et hyperlipémie sont des facteurs de risque vasculaire importants. C'est pourquoi l'obésité est particulièrement exposée à ces complications : atteinte coronarienne et accident vasculaire cérébral surtout (Klebanova, 2007).

2.4.2. Complications ostéo-articulaires

L'arthrose est l'affection de l'appareil locomoteur la plus liée à la surcharge pondérale, il s'agit essentiellement de gonarthrose (52%), lombarthrose (21%), coxarthrose (15%), arthrose diffuse (10%). Une certaine prédominance féminine est constatée : 66% des malades arthrosiques sont de sexe féminin (Ziegler et Quilliot, 2010).

C'est au niveau du genou que la relation arthrose-surcharge pondérale est la mieux établie. Au niveau de la hanche, le surpoids n'intervient que comme facteur aggravant, favorisé en particulier par la diminution de l'activité induite par la douleur lors de l'évolution d'une coxarthrose préexistante. L'obésité semble participer à la détérioration des cartilages articulaires (Szoeki et al.,2006).

D'autre part, Szoeki et al (2006) montrent que les complications rhumatologiques sont fréquentes et vont limiter l'activité physique des obèses. Ces complications affectent lourdement le pronostic fonctionnel de ces sujets.

2.4.3. Retentissement cardio-respiratoire

Les complications cardio-vasculaires représentent la cause essentielle de la mortalité chez l'obèse. Ces complications, ajoutées aux altérations de la mécanique et de la fonction respiratoire, sont directement associées à l'obésité (OMS, 2003).

L'hypoxie est plus fréquente et plus sévère en cas d'obésité massive plutôt qu'en cas de surcharge pondérale modérée. Elle est due à une diminution de la ventilation de certaines zones normalement perfusées : c'est le cas des lobes inférieurs qui sont moins ventilés du fait de la baisse de la capacité résiduelle fonctionnelle. Aux stades maximaux, on décrit une hypoventilation alvéolaire qui, en plus de l'hypoxie, se complique par une hypercapnie.

Etat actuel du sujet

Le syndrome d'apnées du sommeil s'observe dans les obésités sévères. Il est défini par une survenue d'apnées, c'est-à-dire d'arrêts du flux aérien nasobuccal, durant au moins dix secondes. Le risque ultime en est la mort subite.

Les apnées sont essentiellement obstructives et résultent d'une occlusion des voies aériennes supérieures (VAS) au niveau de l'oropharynx, alors que la contraction diaphragmatique est maintenue et même augmentée (OMS, 2003).

3. Stress oxydatif

3.1. Définition

Le Stress Oxydatif (SO) est actuellement défini comme un déséquilibre de la balance entre les prooxydants et les antioxydants en faveur des premiers, conduisant à une perturbation du contrôle et de la signalisation redox des cellules et/ou à des dommages moléculaires (Sies et Jones, 2007).

3.2. Stress Oxydant : un concept en perpétuelle évolution

Le système prooxydant comprend les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN). Celles-ci sont composées en grande partie de radicaux libres (RL), et de molécules non-radicalaires mais néanmoins oxydantes, qui comme les RL sont hautement réactives (Tableau 2). Une augmentation de la présence des ERO et ERN est le résultat d'une augmentation de leur production et/ou d'une diminution du système antioxydant chargé de les neutraliser.

Les ERO et ERN peuvent être, soit de source exogène, soit de source endogène. Les sources exogènes sont surtout d'origines physique et chimique (par exemple les radiations X ou gamma, les UV [315-400 nm], la radiolyse de l'eau, les réactions photochimiques ...). Concernant les origines endogènes, le principal précurseur des ERO et ERN, l'anion superoxyde ($O_2^{\circ-}$), provient de différentes sources cellulaires (Figure 1). Ces principales sources sont la mitochondrie (chaîne de transport des électrons), et différentes enzymes comme la NADPH-oxydase (NADPHox ou NOX), la xanthine oxydase (XO), les NO-synthases (NOS), la cyclo-oxygénase et les lipoxygénases, ainsi que les enzymes du réticulum endoplasmique (cytochrome P450) (Cai et Harrison, 2000).

Tableau 2. Principales espèces réactives de l'oxygène et de l'azote avec leurs caractéristiques (Devasagayam et al., 2004).

Espèces réactives	Symbole	Demi-vie (sec)	Réactivité/Remarques
Espèces Réactives dérivées de l'Oxygène (ERO)			
Anion superoxyde	$O_2^{\cdot-}$	10^{-6}	Produit notamment dans les mitochondries et le système cardiovasculaire
Radical hydroxyle	$^{\cdot}OH$	10^{-9}	Très réactif, produit lors d'une surcharge en fer ou dans des conditions similaires pour l'organisme
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2	stable	Formé par de nombreuses réactions, il conduit à des ERO puissants comme le radical hydroxyle
Radical peroxyde	ROO^{\cdot}	stable	Formé à partir des lipides, des protéines, de l'ADN, des sucres ... lors des dommages oxydatifs
Hydroperoxyde	$ROOH$	stable	Réagit avec les métaux de transition pour conduire à des espèces réactives
Oxygène singulet	1O_2	10^{-6}	Très réactif. Formé par la photosensibilisation et des réactions chimiques
Ozone	O_3	stable	Présent comme polluant atmosphérique, il peut réagir avec divers composés, conduisant à l'oxygène singulet.
Espèces Réactives dérivées de l'Azote (ERN)			
Oxyde nitrique	$^{\cdot}NO$	Stable	Neurotransmetteur et régulateur de la pression sanguine, il peut conduire à de puissants oxydants dans les situations pathologiques.
Peroxynitrite	$ONOO^{\cdot}$	10^{-3}	Très réactif, formé à partir de l'anion superoxyde et de l'oxyde nitrique.
Acide peroxynitreux	$ONOOH$	Assez stable	Forme protonée du peroxynitrite
Dioxyde de nitrogène	NO_2	stable	Formé par la pollution atmosphérique

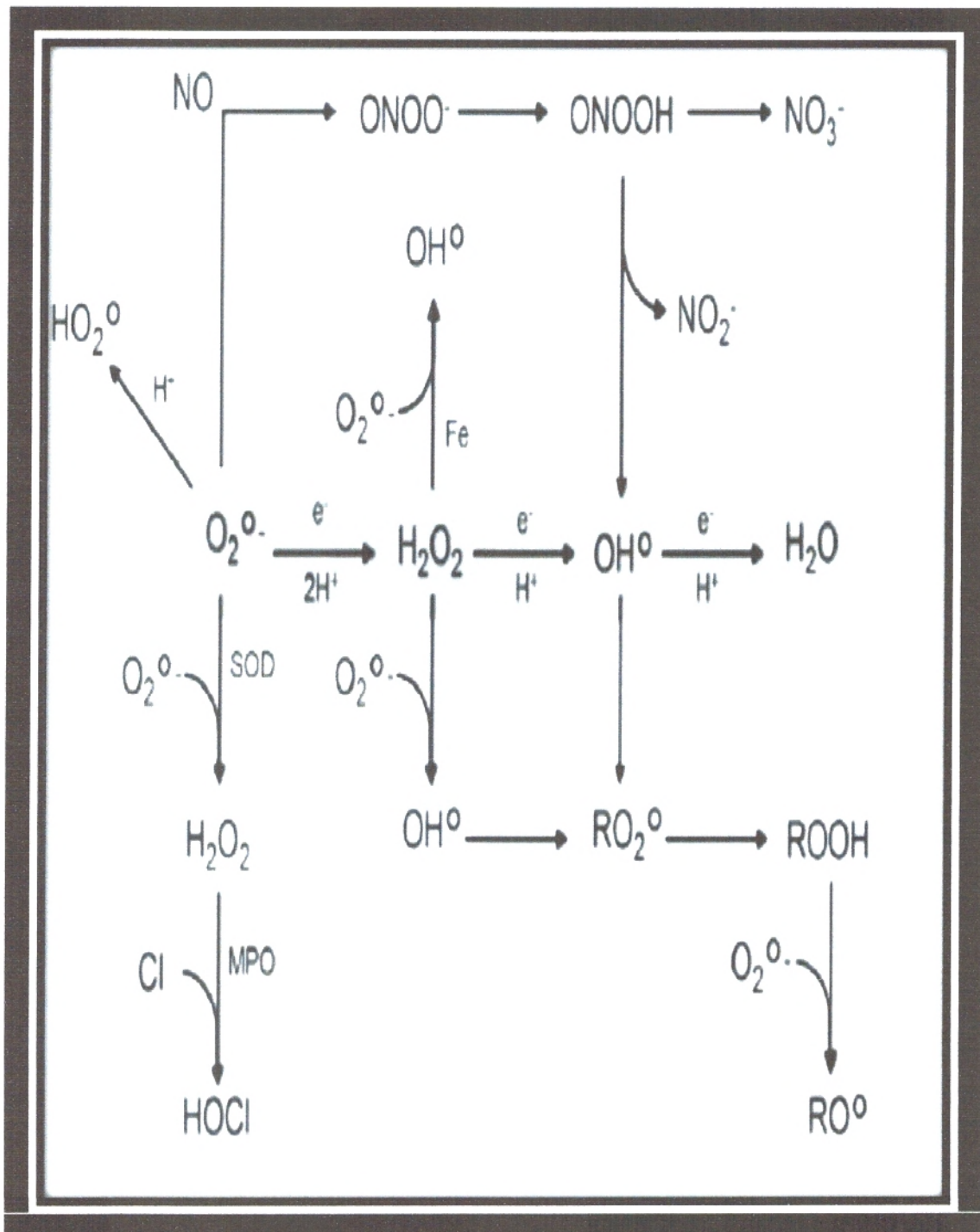


Figure 1 : Formation en cascade des différentes espèces oxygénées réactives à partir du radical superoxyde (Koechlin-Ramonatxo, 2006).

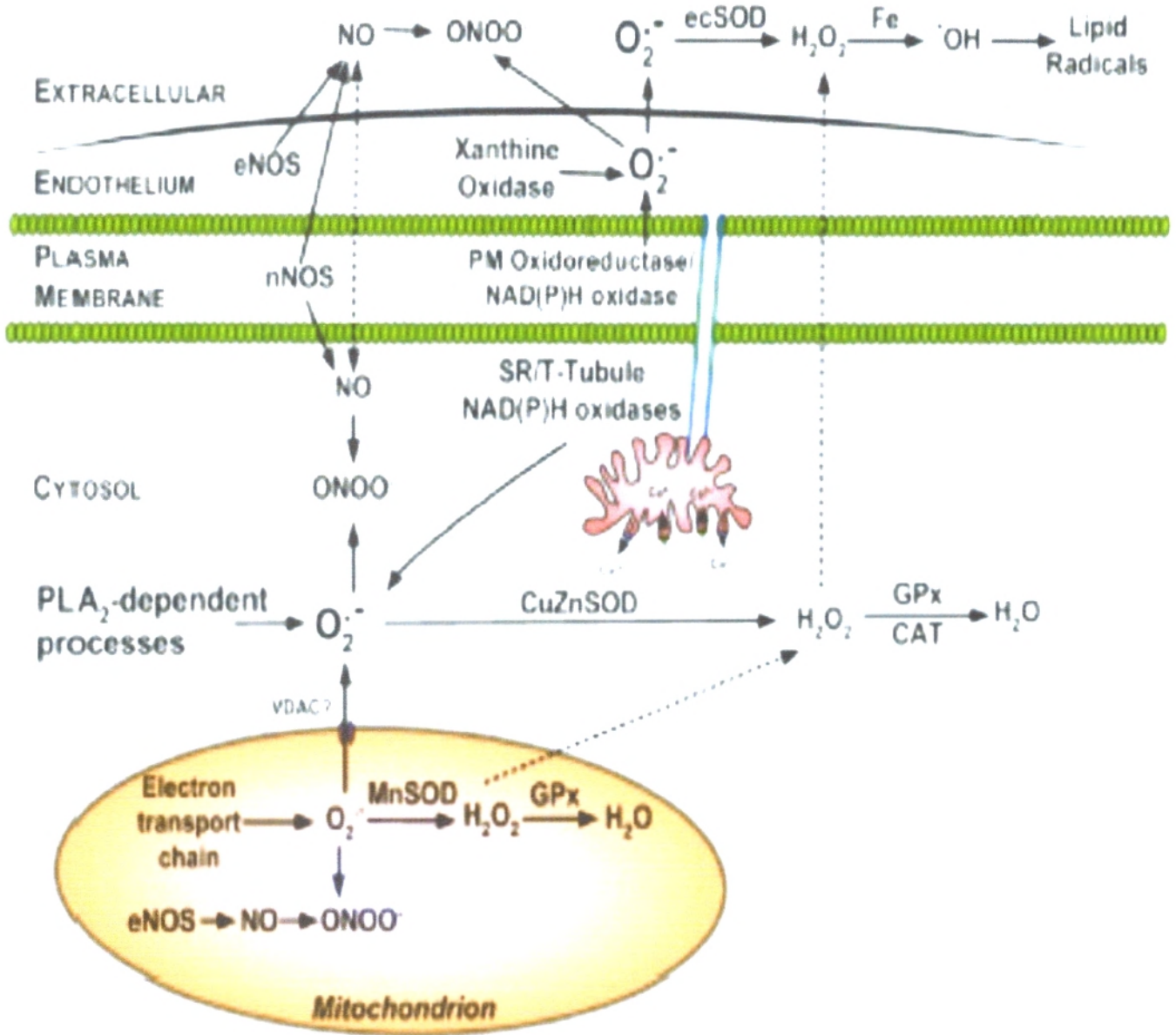


Figure 2 : Sites de production de l'anion superoxyde et de l'oxyde nitrique dans le muscle squelettique (Powers and Jackson, 2008).

De part leur nature instable, les ERO et ERN en excès interagissent avec des molécules cibles comme les protéines, les lipides et l'ADN, et génèrent des dommages oxydatifs importants pouvant menacer l'intégrité de l'organisme (Tableau 3). Elles peuvent ainsi oxyder les bases azotées et avoir un effet mutagène ce qui peut, par exemple, conduire à l'arrêt de la réplication de l'ADN (Packer, 1997). Elles sont également susceptibles d'endommager les protéines, de les fragmenter, ou d'altérer les acides aminés les constituant (Gutteridge et Halliwell, 1989). Ces dommages peuvent entraîner une inactivation des protéines. Enfin, elles peuvent oxyder les lipides (situés en grande quantité dans les membranes), selon un processus complexe nommé peroxydation lipidique. Ce phénomène se propage le long des membranes avec pour conséquence la fuite de composés intracellulaires à l'extérieur de la cellule par altération de la membrane plasmique. Plus le déséquilibre de la balance pro/antioxydante est important (c'est à dire plus l'intensité du SO est grande), plus les dégâts cellulaires et leurs conséquences sur le plan fonctionnel seront importants, pouvant aller jusqu'à la mort cellulaire.

Plus récemment, grâce aux progrès de la biologie cellulaire et moléculaire, cette vision exclusivement néfaste des ERO et ERN a évolué. De nombreuses études ont en effet montré leur implication dans le bon fonctionnement cellulaire. A faible concentration, sans pour autant engendrer de dommages cellulaires, les ERO et ERN peuvent ainsi intervenir dans certaines voies de signalisation, la régulation de facteurs de transcription et l'expression de certains gènes (Figure 3 et Figure 4). Cette signalisation redox joue un rôle important dans la survie, la prolifération, ou la protection de la cellule vis-à-vis de différents agents stressants comme l'exercice isolé, et explique également les effets bénéfiques de l'exercice chronique observés sur le long terme. En effet, un exercice isolé d'intensité et/ou de durée suffisante, constitue un stress pour l'organisme, perturbant temporairement l'homéostasie redox. Selon la théorie de l'hormesis, sa répétition induit, au contraire, un processus adaptatif impliquant entre autres, une "up-régulation" des enzymes antioxydantes endogènes. Les ERO produits lors de l'exercice agissent comme un signal intracellulaire, qui active des facteurs de transcription et des voies de signalisation conduisant à l'expression d'enzymes clés de la défense contre les ERO.

Tableau 3 : Marqueurs du stress oxydant (d'après Powers et Jackson, 2008)

<i>Espèces oxydantes</i> <ul style="list-style-type: none">• Anion superoxide• Radical hydroxyle• Peroxide d'hydrogène• Peroxynitrite• Autres radicaux	<i>Antioxydants</i> <ul style="list-style-type: none">• Glutathion• Ascorbate• Alpha-tocopherol• Capacité antioxydante totale
<i>Produits d'oxydation</i> <ul style="list-style-type: none">• Protéine carbonylées• Isoprostanes• Nitrotyrosine• 8-OH-dG• 4-hydroxynonenal	<i>Balance pro/anti-oxydante</i> <ul style="list-style-type: none">• Rapport GSH/GSSH• Cystéine• Thiols• Autres ?

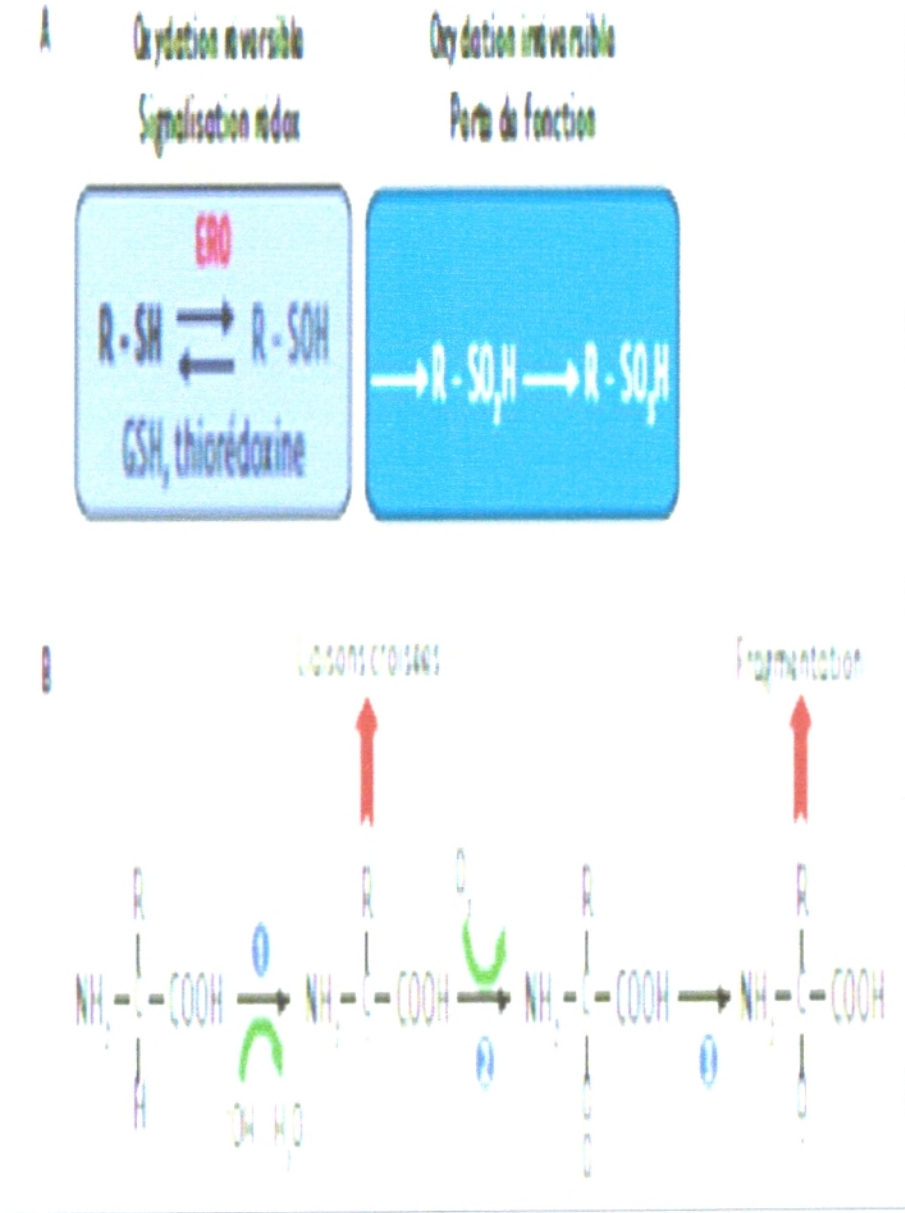


Figure 3 : La signalisation Redox (Migdal et Serres, 2011).

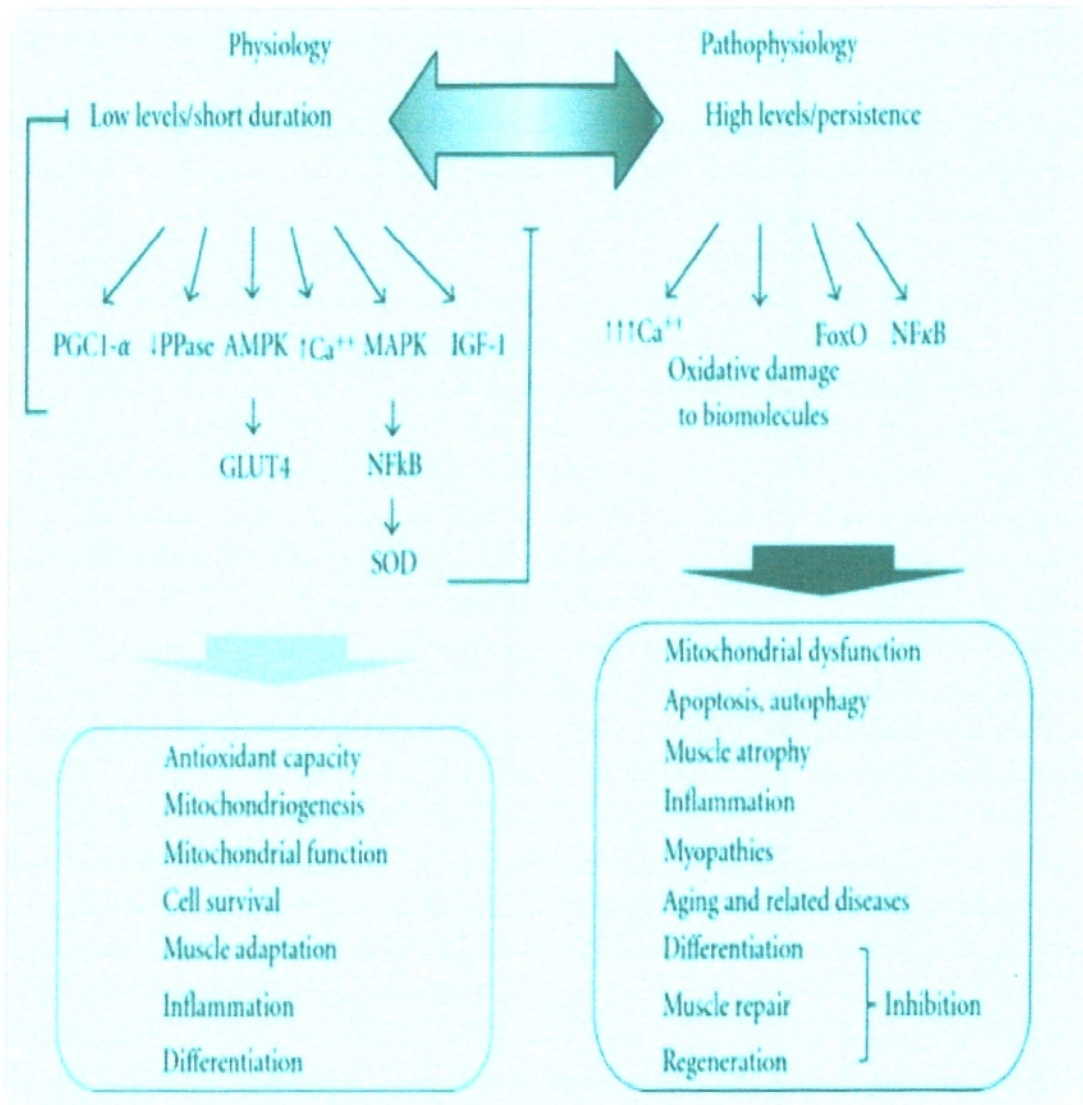


Figure 4 : Principales voies de signalisation activées et/ou modifiées par les ERO/ERN dans le muscle squelettique (Barbieri and Sestili, 2012).

L'exercice chronique peut donc être considéré comme un "antioxydant naturel" (Gomez-Cabrera et al., 2008).

A l'état physiologique, les ERO et ERN sont maintenues à un faible niveau grâce aux systèmes de défense que possèdent nos cellules (Figure 5). Ces systèmes antioxydants (leurs caractéristiques et leurs actions) ont été largement décrits dans la littérature (Machlin et Bendich, 1987; Halliwell et Gutteridge, 1990) et sont de deux sortes. Le système antioxydant primaire a pour but de limiter les réactions radicalaires, dont la grande majorité est irréversible. Les composés appartenant à ce système peuvent être définis comme toute substance qui, présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou d'inhiber l'oxydation de ce substrat. Cette définition fonctionnelle s'applique à un grand nombre de substances, comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques ayant pour but d'éliminer les ERO/ERN (superoxyde dismutase [SOD], catalase [CAT], glutathion peroxydase [GPX], couple thiorédoxine/thiorédoxine réductase, hème oxygénase, peroxyrédoxine...), mais aussi de petites molécules hydro- ou liposolubles appelées en anglais "scavenger" (caroténoïdes, vitamines C et E, glutathion, acide urique, bilirubine, acide lipoïque, ubiquinone, ...) ayant pour but de piéger les ERO/ERN en bloquant notamment la peroxydation lipidique. Les protéines (ferritine, transferrine, céruloplasmine...) impliquées dans les mécanismes de transport et de séquestration des métaux de transition (qui sont de puissants promoteurs de dommages radicalaires), peuvent également être considérées comme des antioxydants primaires. Ces disparités physico-chimiques rendent possible la présence d'antioxydants dans tous les compartiments de l'organisme (intra/extracellulaires, membranaires...). Le système secondaire, quant à lui, répare et/ou élimine les molécules endommagées par les ERO/ERN (Sies, 1993). Ce système de défense est composé de macroxyprotéinases, d'ADN endonucléases et ligases et de phospholipases, qui empêchent respectivement l'accumulation dans la cellule de protéines oxydées, d'ADN, et de lipides, et participent à l'élimination de leurs fragments toxiques.

La compartimentation des tissus, qui empêche la diffusion des radicaux libres de la cellule au secteur extracellulaire, peut également être considérée comme un système protecteur.

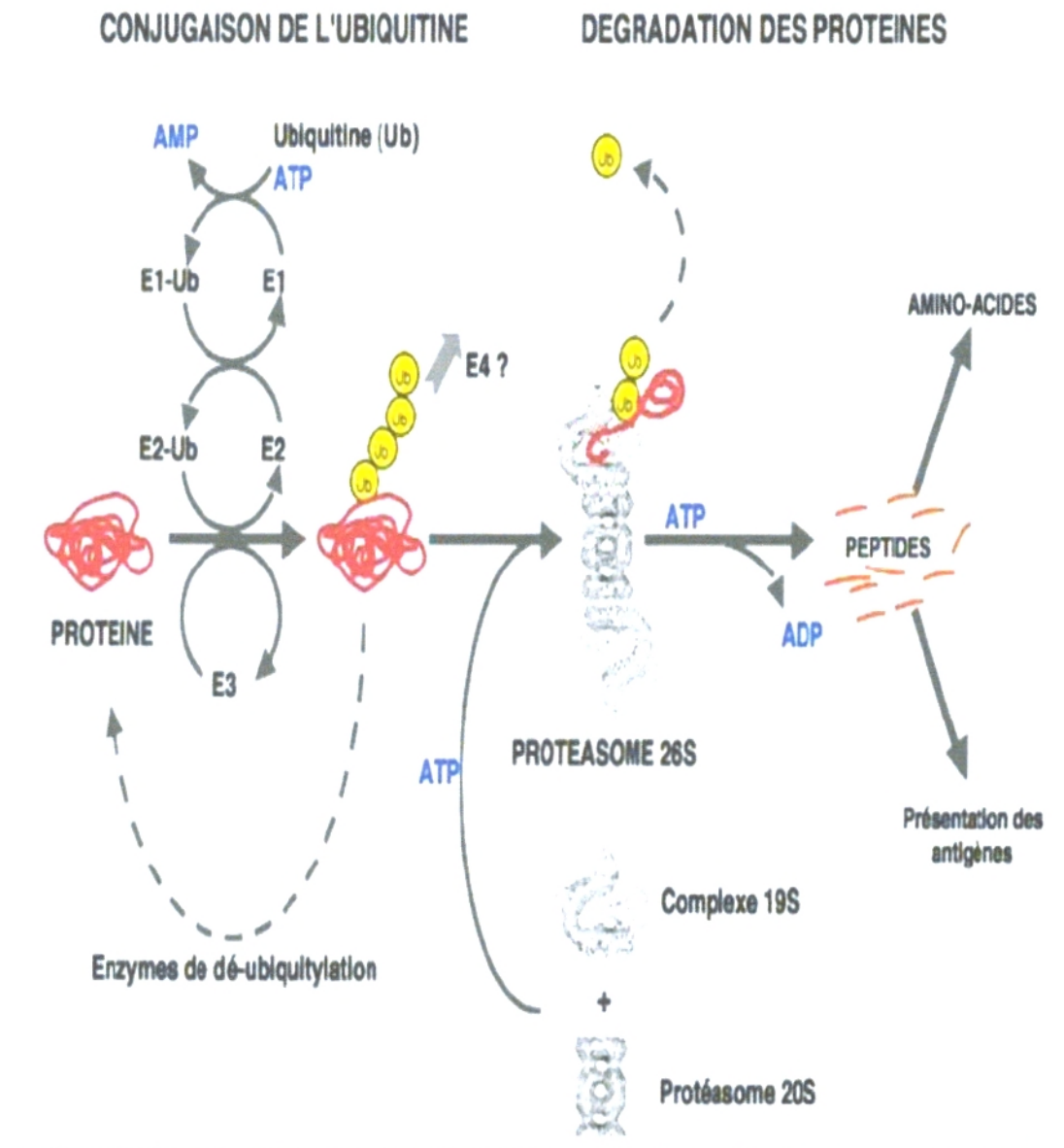


Figure 5 : Système de prise en charge des protéines endommagées (d'après Coux et al., 1996).

3.3. Principales ERO de l'organisme et mécanismes de leur production

La principale source d'ERO est la chaîne de transfert d'électrons des mitochondries. La production d'oxydants par les neutrophiles et les macrophages est également une source importante qui dépend de l'activité enzymatique de la NADPH-oxydase pendant l'emballement oxydatif « respiratory burst » des cellules inflammatoires (Lamprecht et al 2004, Wang et al. 2009). D'autres sources dépendent d'enzymes comme les xanthines oxydases, les oxydases membranaires, les synthétases de l'oxyde nitrique, qui produisent physiologiquement des oxydants (Bloomer et al. 2004, Lamprecht et al 2004, Radak et al. 2008). La présence de pro-oxydants peut transformer les oxydants en des formes plus réactives, comme par exemple, le fer qui favorise la transformation du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en radical hydroxyle ($HO\cdot$) (Kirschvink et al., 2008).

Dans les mitochondries qui produisent en particulier des radicaux superoxydes ($\cdot O_2^-$) et des H_2O_2 , la présence simultanée d'AGPI, de protéines, d'oxygène, d'électrons, et de fer, font des membranes mitochondriales un site particulièrement sensible aux attaques radicalaires (Wolinsky, 1998 ; Kehrer, 2000). L'oxygène est l'accepteur final d'électron en provenance des substrats énergétiques, sa réduction ne peut se faire qu'un électron à la fois (réduction univalente) et de ce fait il résulte une production inévitable d'intermédiaires très réactifs. Il est estimé que 2 à 5% de l'oxygène consommé est transformé en $\cdot O_2^-$ (Clarkson et al., 2000 ; Finaud et al., 2006 ; Mac Laren, 2007).

3.3.1. Radical superoxyde (O_2^-)

Il est principalement formé lors de la chaîne de transport des électrons, au niveau des complexes I et III de la membrane interne des mitochondries, sous l'influence du coenzyme Q10 réduit, de l'enzyme NADH-déshydrogénase et en présence d'oxygène (Sayre et al., 2008). Le radical superoxyde est également formé sous l'influence de métalloenzymes endommagées ou altérées par mutation génétique, et peut être produit par des NADPH oxydases au niveau des membranes des cellules du système immunitaire où il contribue à l'action bactéricide.

Les enzymes xanthine oxydases rencontrées dans le cytosol de pratiquement tous les tissus sont capables de produire des radicaux superoxydes à partir de la base purique nucléotide hypoxanthine et d'oxygène, et pourraient avoir des implications

particulièrement en cas d'ischémie-reperfusion (Aguilaniu et al., 1998 ; Lamprecht et al., 2004).

La réactivité du radical superoxyde est limitée et son action sera plus le résultat des produits beaucoup plus agressifs qui en sont dérivés, en particulier le radical hydroxyle ($\bullet\text{OH}$) (Clarkson et al., 2000 ; Finaud et al., 2006 ; Goto et al., 2008 ; Sayre et al., 2008). Dans le cadre de l'effort musculaire, la formation de radical superoxyde peut provenir de 3 sources (mitochondriale, NADPH oxydase et xanthine oxydase) dont il est difficile de déterminer la prévalence (Hellsten et al., 2007).

3.3.2. Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

Au niveau de la mitochondrie, sous l'action catalytique de la superoxyde dismutase (SOD), le radical superoxyde ($\bullet\text{O}_2^-$) est réduit en peroxyde d'hydrogène. L' H_2O_2 , bien que n'étant pas un radical libre, joue un rôle important dans le stress oxydant. Il est non ionisé et de faible charge ce qui facilite sa diffusion au travers des membranes mitochondriales et cellulaires, ceci en fait un vecteur important de diffusion du radical hydroxyle ($\bullet\text{OH}$), dont il est précurseur par réaction de Fenton/Haber-Weiss (Clarkson et al., 2000 ; van Helden et al., 2009).

Son rôle facilitateur en fait un des agents les plus actifs des dommages causés par oxydation aux macromolécules (Niess et al., 1996 ; Spitteller et al., 2006 ; Duarte et al., 2007 ; Hempei et al., 2009 ; van Helden et al., 2009). Il est également transformé en ERO (HOCl , $\bullet\text{OH}$) par les myéloperoxydases leucocytaires lors de la réaction inflammatoire qui peut accroître son effet toxique (Finaud et al., 2006 ; de Souza et al., 2006).

D'un autre côté, l' H_2O_2 peut participer au système antioxydant en étant transformé par deux voies: en H_2O et O_2 par la catalase ou en H_2O par la glutathion peroxydase (Biesalski et al., 2001).

A faible concentration, il active la signalisation et pourrait être impliqué dans des réponses physiologiques comme le cycle de Krebs, la croissance, la dépolarisation membranaire et la régulation du calcium (Sayre et al., 2008).

3.3.3. Radical Hydroxyle ($\bullet\text{OH}$)

Le radical hydroxyle est extrêmement puissant et réagit indifféremment avec toutes les macromolécules, auxquelles il a un accès facilité par l' H_2O_2 (Duarte et al., 2007 ; Hempel et al., 2009 ; van Helden et al., 2009).

Il est produit à partir du H₂O₂ ou de l'oxyde nitrique, la réaction de Fenton/Haber-Weiss et les myéloperoxydases des cellules du système immunitaire en sont les sources principales.

Le radical hydroxyle est un des oxydants les plus réactifs du système biologique, toutefois, sa courte $\frac{1}{2}$ vie est d'ordre du nanosecondes en réduit considérablement la potentialité (Clarkson et al., 2000 ; Finaud et al., 2006 ; Vasconcelos et al., 2007 ; Goto et al., 2008 ; Sayre et al., 2008).

Il est généralement présenté que le peroxyde d'hydrogène serait transformé en radical hydroxyle par une succession de réactions en chaîne initiée par la réaction de Fenton ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \bullet\text{OH}$), suivie de la réaction de Haber-Weiss en deux étapes ($\text{H}_2\text{O}_2 + \bullet\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \bullet\text{O}_2^- + \text{H}^+$ et $\text{H}_2\text{O}_2 + \bullet\text{O}_2^- \rightarrow \text{O}_2 + \text{OH}^- + \bullet\text{OH}$).

La continuité des réactions se ferait grâce à la régénération du fer ferreux par divers composés ($\text{Fe}^{3+} + \bullet\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$ ou $\text{Fe}^{3+} + \bullet\text{OH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}$ ou $\text{Fe}^{3+} + \text{ascorbate} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$ ou $\text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \bullet\text{OOH} + \text{H}^+$)

3.3.4. Monoxyde d'azote ou oxyde nitrique ($\bullet\text{NO}$ ou NO)

La grande production et distribution de l'oxyde nitrique, combinées à sa facile réaction avec les ERO, lui assurent un rôle central dans la régulation du stress oxydant (Alvarez et al., 2003 ; Hellsten et al., 2007 ; Sayre et al. 2008).

Le NO libéré des cellules endothéliales réagit très rapidement avec l'oxygène pour former du dioxyde d'azote ($\bullet\text{NO}_2$) qui peut à son tour réagir avec de l'oxyde nitrique pour former du trioxyde d'azote (N_2O_3). Sa rapide réaction avec le radical superoxyde ($\bullet\text{O}_2^-$) produit le très réactif peroxynitrite (ONOO^-) qui est capable d'oxyder les macromolécules particulièrement lors d'états pathologiques (Tsai et al., 2001 ; Marnett et al., 2003 ; Lamprecht et al., 2004 ; Goto et al., 2008).

Les membranes des cellules endothéliales sont déformées par l'accélération de la circulation sanguine, ce qui stimule la synthèse et la libération endothéliale de NO, dont des niveaux adéquats sont nécessaires pour la vasodilatation, soulignant son rôle dans la régulation de la tension artérielle ("endothelium-relaxing factor") lié à sa capacité de réguler le système nerveux sympathique (Tozzi-Ciancarelli et al., 2002 ; Patrick, 2006).

Il pourrait être antioxydant en contribuant à l'interruption de la chaîne autocatalytique de peroxydation lipidique, et en régulant la production de gènes contribuant à la protection antioxydante de l'organisme (Rubbo et al., 1994 ; Kim et al., 1995 ; Shils et al. 2006).

La concentration du NO est sujette à de nombreuses influences (ERO, LDL oxydé, Glutathion, Superoxyde dismutase, AGPI n-3) qui peuvent augmenter ou diminuer sa production et influencer son rôle sur l'agrégation plaquettaire, la tension artérielle, l'inflammation, l'oxydation, la reperfusion des organes, l'athérosclérose et les maladies dégénératives (Kielar et al., 2000 ; Tozzi-Ciancarelli et al., 2002 ; Mori et al., 2004 ; Patrick, 2006 ; Poprzecki et al., 2009).

Les ERO en réagissant avec le NO diminuent sa concentration, l'entraînement pourrait réduire cet effet, avec des répercussions positives sur la circulation et la santé (Green et al., 2004).

3.3.5. Autres ERO

Le singulet oxygène est une molécule d'oxygène excitée par l'ajout d'un électron sous l'effet de la lumière, l'ozone est formé par réaction photochimique entre un hydrocarbure et le NO. Ils ont été démontrés capables de causer des dommages oxydatifs (Goto et al., 2008).

3.4. Oxydation des macromolécules

L'impact des ERO pourrait être plus limité que prévu, leur demi-vie très courte limitant leur intervention in situ (oxyde nitrique quelques millisecondes, l'anion superoxyde et le singulet d'oxygène quelques microsecondes, et le radical hydroxyle quelques nanosecondes). D'autres oxydants devraient être plus performants, comme les sous produits de l'oxydation des macromolécules et le peroxyde d'hydrogène dont la demivie est de plusieurs secondes à quelques minutes (Kehrer, 2000 ; Goto et al., 2008).

Le stress oxydant peut être évalué par mesure des ERO, par mesure des indicateurs de leurs effets/dommages sur les macromolécules ou par mesure des antioxydants (Clarkson et al., 2000 ; De Moffarts et al., 2007).

3.5. Peroxydation lipidique

L'oxydation des lipides ou peroxydation lipidique, correspond à la détérioration oxydative de doubles liaisons d'acides gras insaturés (AGI), qu'ils soient libres ou estérifiés dans des esters de glycérol (tissu adipeux), de phospholipides (membranes), ou de cholestérol (Wolinsky , 1998 ; Velasco et al., 2004).

Les AGPI des membranes sont particulièrement vulnérables du fait de leurs multiples doubles liaisons (Spiteller, 2006). Ils peuvent être peroxydés de forme enzymatique ou non enzymatique (autoxydation par RL ou métaux bivalents, photo-oxydation par singulet d'oxygène), et générer des produits primaires de la peroxydation lipidique sous la forme de diènes conjugués (DC) et d'hydroperoxydes lipidiques (R-OOH ou LOOH).

Par clivage, ils pourront être convertis en produits secondaires de la peroxydation lipidique comme des aldéhydes, des hydrocarbures volatiles (Velasco et al., 2004).

Il existe une très grande variété de produits et sous produits de la peroxydation lipidique, souvent utilisés comme des biomarqueurs, et dont les rôles et les interactions seront tant physiologiques que pathologiques (Sjödén et al., 1990 ; Porter et al., 1995, Clarkson et al., 2000 ; Finaud et al. 2006 ; Spiteller, 2006).

4. Ménopause, obésité et stress oxydant

Avant la ménopause, les femmes présentent un profil lipidique favorable, lequel serait même plus favorable que celui des hommes du même âge. Toutefois, après la ménopause (≥ 50 ans), les femmes tendent à avoir des concentrations élevées de triglycérides et faibles de HDL-C. Ces concentrations élevées de triglycérides et faibles de HDL-C sont des facteurs de risque de diverses maladies qui seraient plus importantes chez la femme que chez l'homme (Pilote et al., 2007).

A la ménopause la synthèse d'œstrogène est suspendue au niveau ovarien et le tissu adipeux représente la principale source de synthèse des estrogènes. Les femmes obèses ont donc une augmentation du taux sérique d'œstrogènes et la concentration sanguine d'œstradiol total augmente en fonction de l'IMC. En revanche, le taux sérique de la protéine de transport des œstrogènes SBP (sex steroid binding protein) diminue avec l'augmentation de l'IMC. Ces deux phénomènes entraînent une augmentation de la fraction libre d'œstradiol. Le taux d'œstrogène sérique et de l'œstradiol total et libre est directement associé au risque de cancer du sein (Pischon, 2008).

Diverses études montrent que la ménopause est associée à une redistribution de la masse grasse corporelle en faveur d'une accumulation plus importante au niveau de l'abdomen. Il a été suggéré que ce changement de la distribution de la masse grasse pourrait être modulé par l'activité de la LPL. Comparativement à des femmes en péri-ménopause, les femmes postménopausées auraient une activité plus élevée de la LPL au niveau du tissu adipeux abdominal et au niveau fessier, ce qui prédisposerait l'accumulation de masse grasse dans ces régions (Ferrara et al., 2002). De plus, Ferrara *et al.* rapportent une réduction de la réponse de la lipolyse, contribuant davantage à l'accumulation de masse grasse dans ces régions.

En regard des défenses antioxydantes insuffisantes, un apport alimentaire faible en antioxydants, lesquels sont retrouvés notamment dans les fruits, les légumes et les fibres alimentaires, peut affecter l'efficacité de ces défenses et une telle consommation a été rapportée chez des individus obèses vivant au Canada, aux États-Unis, en Europe et en Nouvelle-Zélande (Vincent et al., 2007). De plus, les concentrations sanguines de vitamines (C, E, caroténoïdes) et de minéraux (zinc, sélénium, magnésium) antioxydants sont plus faibles chez les personnes obèses comparativement aux non-obèses, tant chez

Etat actuel du sujet

les enfants que les adultes (Moor de Burgos et al., 1992 ; Ohrvall et al., 1993 ; Reitman et al., 2002 ; Canoy et al., 2005). Bien que l'obésité perturbe les défenses antioxydantes tissulaires, il est possible que, dans les stades précoces du développement de l'obésité (i.e. chez l'enfant), il y ait une élévation initiale en enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase et la superoxide dismutase pour contrebalancer le stress oxydant (Erdeve et al., 2004).

Néanmoins, la chronicité de l'obésité pourrait épuiser les sources d'enzymes antioxydantes dans le temps (Vincent et al., 2001 ; Olusi, 2002).



***Matériels et
Méthodes***

1. Population étudiée

Notre étude porte sur des femmes ménopausées de poids normal ou obèses et des femmes jeunes non ménopausées volontaires considérées comme témoins. L'âge est compris entre 52 et 68 ans pour les femmes ménopausées, et entre 30 et 40 ans pour les femmes témoins.

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

Le poids, la taille, l'âge et la glycémie des patientes sont notés. Les IMC (Indice de masse corporelle: $\text{Poids (kg)} / (\text{Taille (m)})^2$) sont calculés pour définir un état normal ($\text{IMC} < 25$), un surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$) ou la présence d'obésité ($\text{IMC} \geq 30$).

Trois populations sont choisies dans notre travail :

- Femmes jeunes témoins non ménopausées de poids normal (n=15).
- Femmes ménopausées de poids normal et en bonne santé (n=10).
- Femmes ménopausées obèses sans autre pathologie associée (n=10).

2. Etude biochimique

2.1. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons

Les prélèvements se font le matin à jeun, au niveau des veines du pli du coude. Le sang est recueilli dans des tubes EDTA préalablement étiquetés et numérotés. Après la centrifugation à 3000 t/min pendant 10 minutes à une température ambiante, le plasma est récupéré pour le dosage des paramètres biochimiques (glucose, cholestérol total, triglycérides, phosphore, calcium) et les paramètres du stress oxydatif (vitamine C, anion superoxyde, malondialdéhyde (MDA), protéines carbonylées).

Les érythrocytes restants sont lavés avec l'eau physiologique puis lysés par addition de l'eau distillée glacée. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 tours / min pendant 10 min. Le lysat érythrocytaire est récupéré afin de doser le malondialdéhyde, l'anion superoxyde, les protéines carbonylées, l'ORAC, et le Glutathion réduit.

2.3. Teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les femmes ménopausées et les femmes témoins (Figure 9 ; Tableau A3 en annexe)

Les teneurs plasmatiques en vitamines C chez les femmes ménopausées et les femmes ménopausées obèses sont diminuées très significativement par rapport aux valeurs obtenues chez les femmes témoins. Les valeurs les plus faibles sont obtenues chez les ménopausées obèses.

2.4. Teneurs érythrocytaires en glutathion réduit chez les femmes ménopausées et les femmes témoins (Figure 9 ; Tableau A3 en annexe)

Les taux plasmatiques en glutathion réduit chez les femmes ménopausées sont diminués significativement par rapport aux femmes témoins.

On note aussi une diminution très significative de ces taux chez les femmes ménopausées obèses par rapport aux femmes témoins.

2.5. Pouvoir antioxydant total chez les femmes ménopausées et les femmes témoins (Figure 10 ; Tableau A3 en annexe)

Chez les femmes ménopausées, on a une diminution très significative de pouvoir antioxydant total par rapport aux femmes témoins.

Une diminution très significative de ce pouvoir chez les femmes ménopausées obèses par rapport aux femmes témoins est aussi notée.

2.6. Teneurs en malondialdéhyde (MDA) chez les femmes témoins et les femmes ménopausées (Figure 11 ; Tableau A4 en annexe)

On constate une augmentation significative chez les femmes ménopausées et une augmentation très significative chez les femmes ménopausées obèses des teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde par rapport aux femmes témoins.

2.7. Teneurs en anion superoxyde (O₂⁻) chez les femmes témoins et les femmes ménopausées (Figure 12 ; Tableau A4 en annexe)

Le taux plasmatique en anion superoxyde augmente significativement chez les femmes ménopausées obèses alors que chez les femmes ménopausées non obèses on n'a aucunes différences significatives comparées aux femmes témoins.

Les teneurs érythrocytaires en anion superoxyde augmentent significativement chez les femmes ménopausées et très significativement chez les femmes ménopausées obèses comparées aux femmes témoins. Les valeurs les plus fortes sont obtenues chez les ménopausées obèses.

2.8. Teneurs en protéines carbonylées (PCAR) chez les femmes ménopausées et les femmes témoins (Figure 13 ; Tableau A4 en annexe)

Les teneurs plasmatiques en protéines carbonylées augmentent significativement chez les femmes ménopausées obèses par rapport aux femmes témoins. Par contre, chez les femmes ménopausées non obèses on n'a aucune différence significative par rapport aux femmes témoins.

Les teneurs érythrocytaires en protéines carbonylées augmentent significativement chez les femmes ménopausées et très significativement chez les femmes ménopausées obèses par rapport aux femmes témoins.

Tableau 4. Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Femmes Témoins	Femmes ménopausées	Femmes ménopausées obèses
Nombre	15	10	10
Age (ans)	28 ± 4	54 ± 3	55 ± 2,50
Poids (Kg)	57 ± 3,5	68 ± 4 *	90 ± 3 ** ++
Taille (m)	1,62 ± 0,27	1,68 ± 0,20	1,66 ± 0,22
IMC (Kg/m ²)	21,70 ± 0,80	24,12 ± 1 *	32,75 ± 1,31 ** ++
PAS (mm Hg)	118 ± 2	120 ± 2,50	121 ± 2
PAD (mm Hg)	90 ± 3	93 ± 2	95 ± 3
Contraceptifs avant la ménopause	10 (100 %)	10 (100 %)	10 (100 %)
Traitement pendant la ménopause	-	Aucun	Aucun

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

Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * P < 0,01 ; ** P < 0,001.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausée : + P < 0,01 ; P < 0,001.

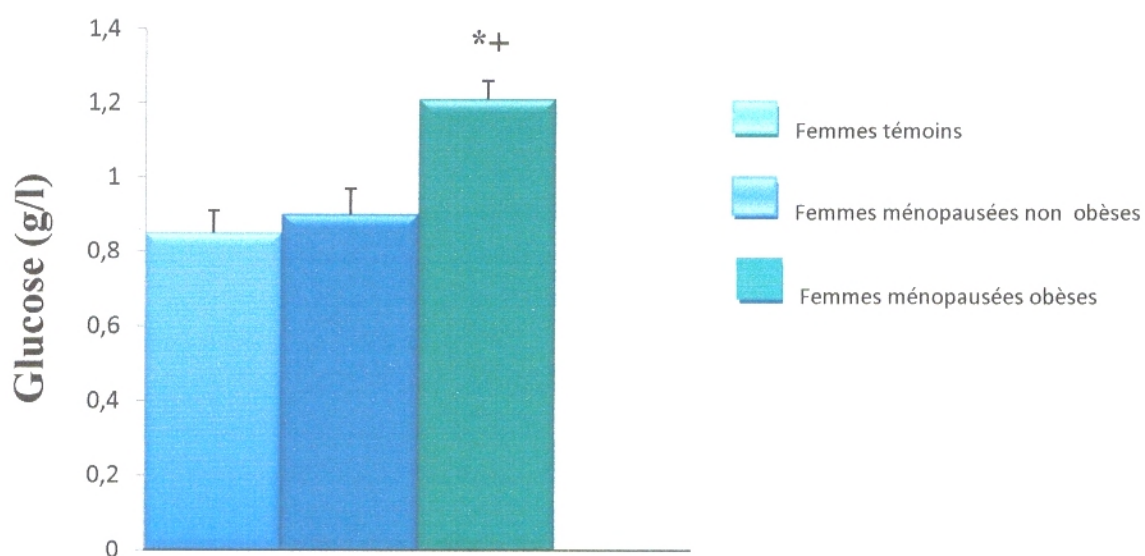


Figure 6. Teneurs sériques en glucose chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.

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

Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausées : + $P < 0,01$; $P < 0,001$.

Résultats et interprétations

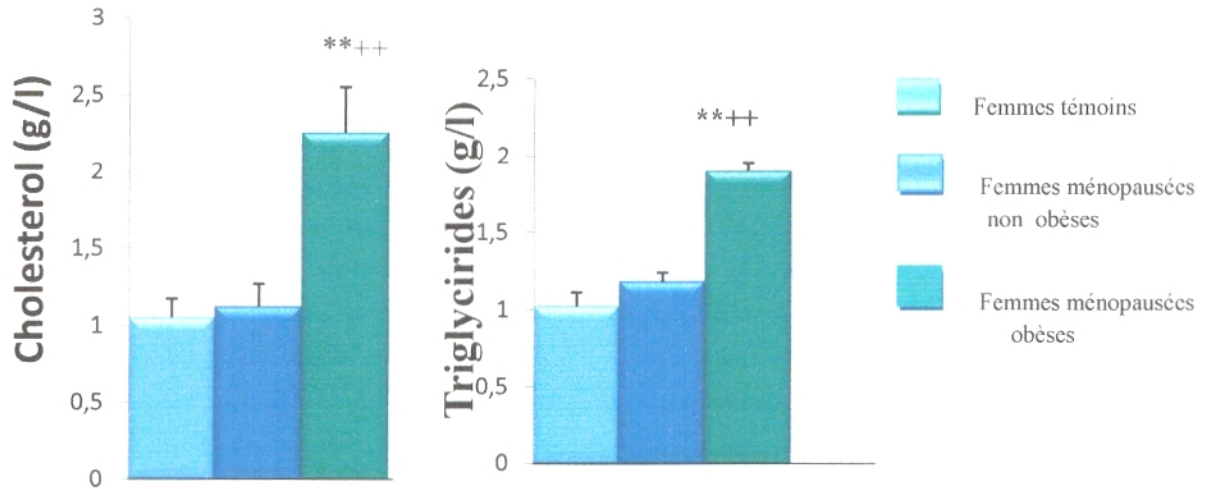


Figure 7. Teneurs sériques en cholestérol et en triglycérides chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.

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

Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausées : + $P < 0,01$; $P < 0,001$.

Résultats et interprétations

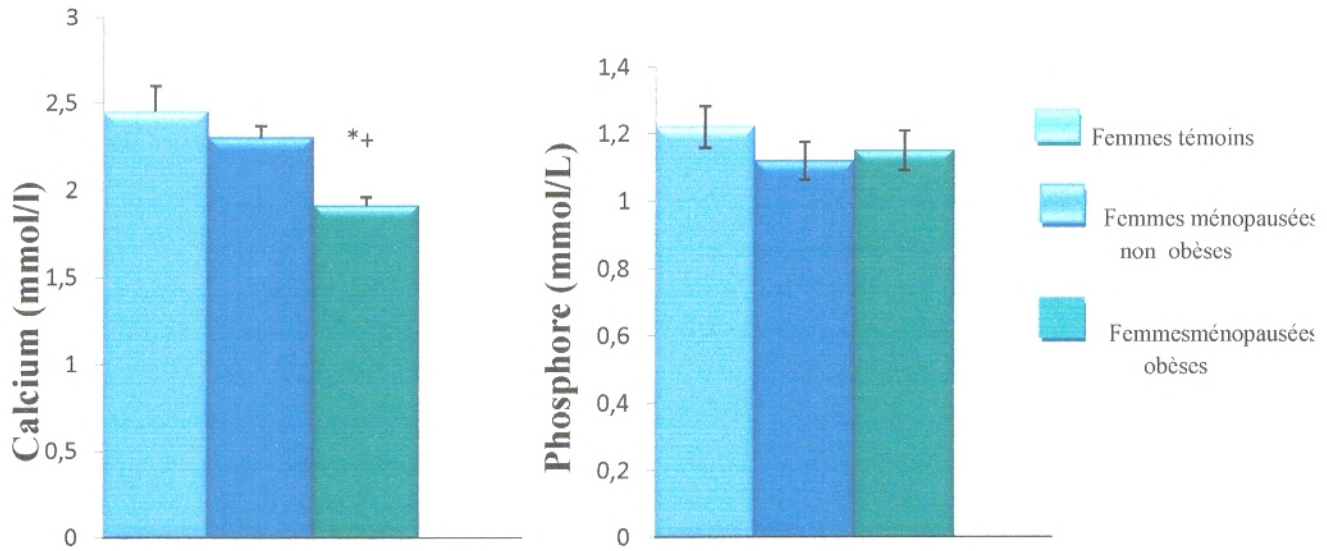


Figure 8. Teneurs sériques en calcium et en phosphore chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type.

La comparaison des moyennes entre les groupes de femmes est effectuée deux à deux par le test « t » de Student :

Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausée : + $P < 0,01$; $P < 0,001$.

Résultats et interprétations

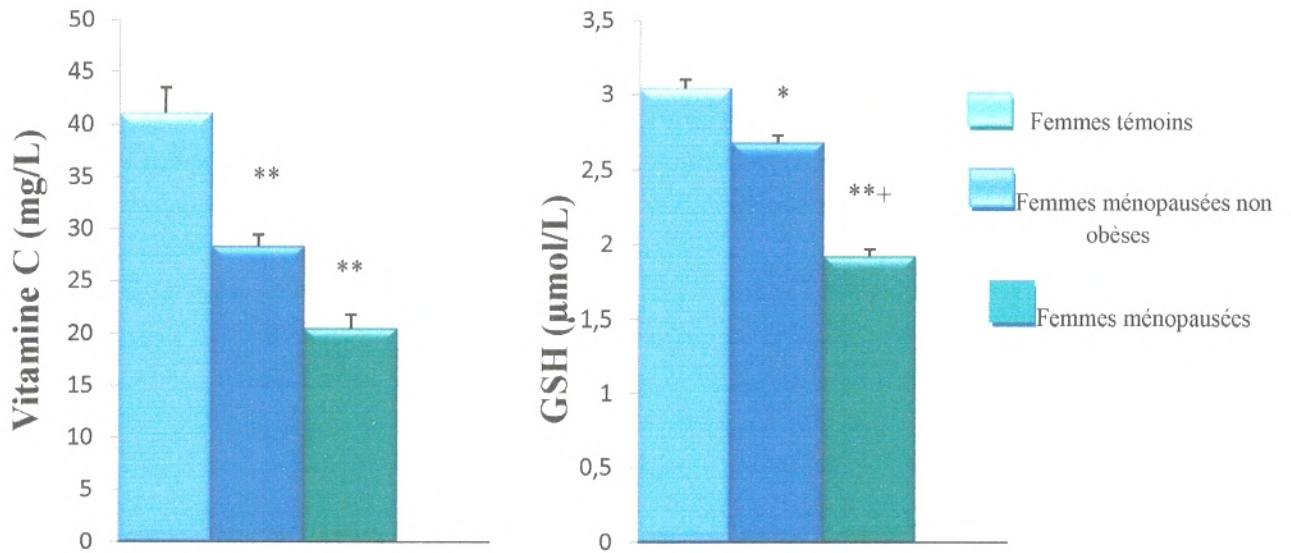


Figure 9. Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.

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

Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausées : + $P < 0,01$; $P < 0,001$.

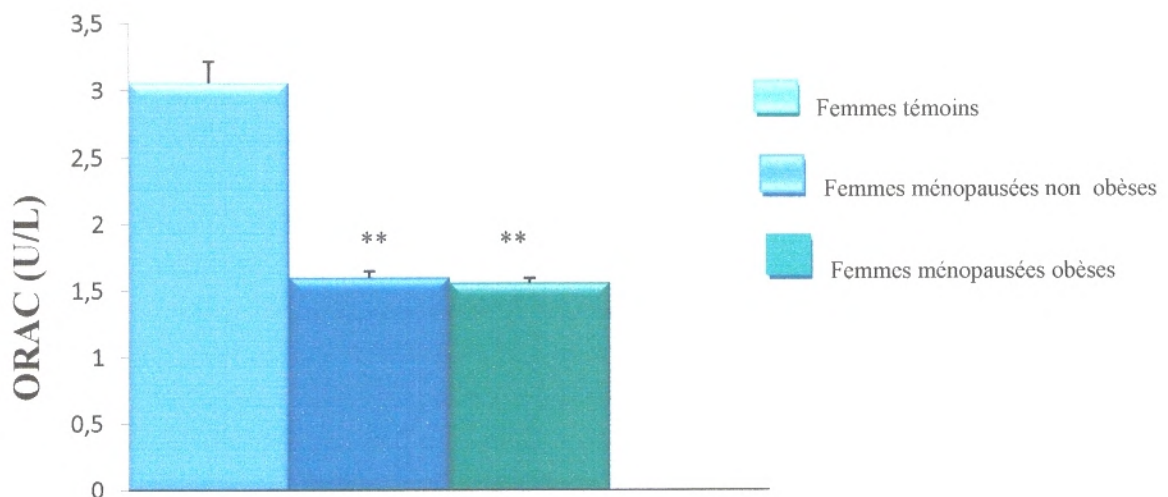


Figure 10. pouvoir antioxydant total chez les femmes ménopausées et les femmes témoins

Résultats et interprétations

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. La comparaison des moyennes entre les groupes de femmes est effectuée deux à deux par le test « t » de Student : Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * $P < 0,01$, ** $P < 0,001$.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausées : + $P < 0,01$; $P < 0,001$.

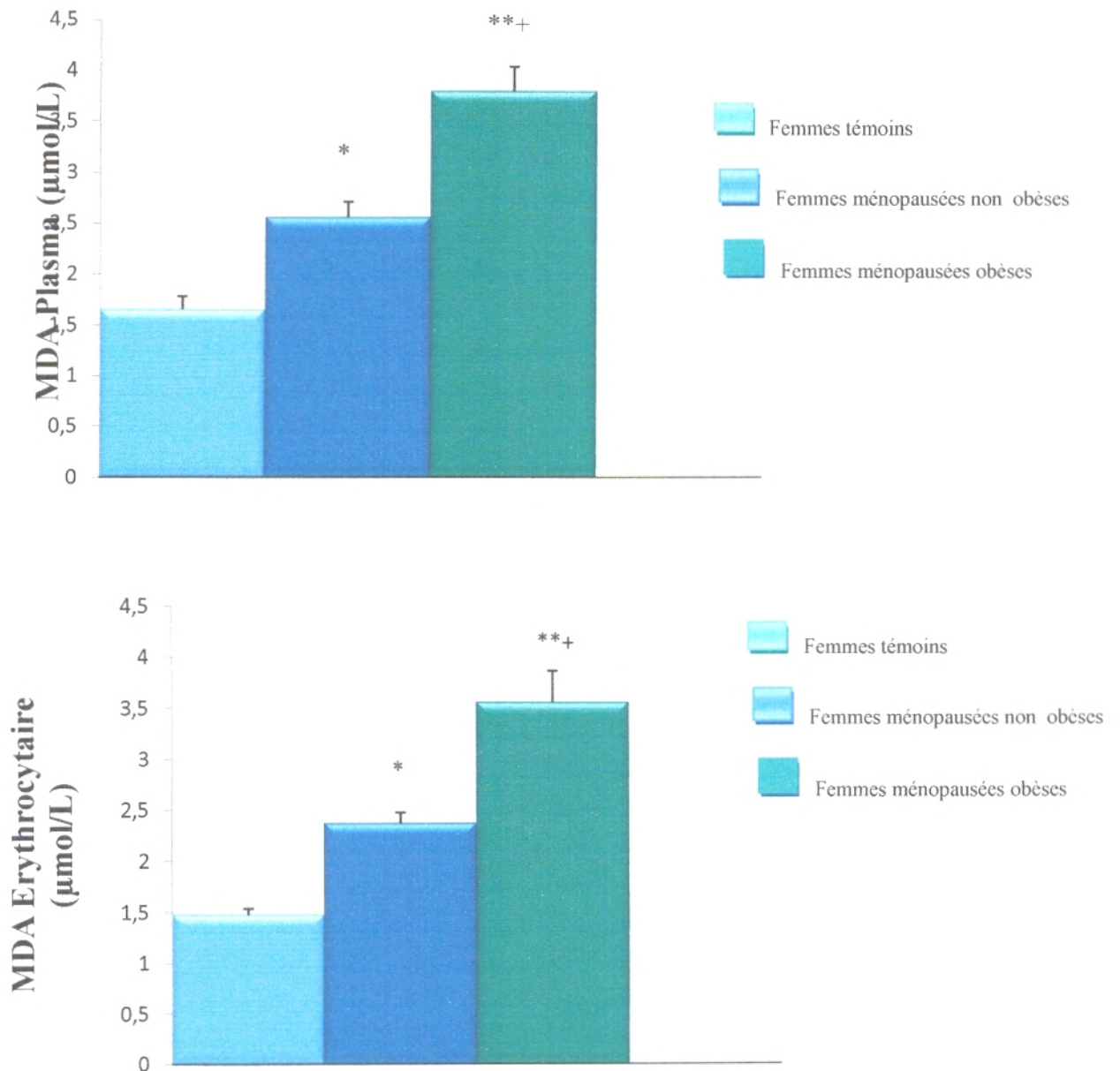


Figure 11. Teneurs en malondialdéhyde (MDA) chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.

Résultats et interprétations

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

Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausées : + $P < 0,01$; P < 0,001.

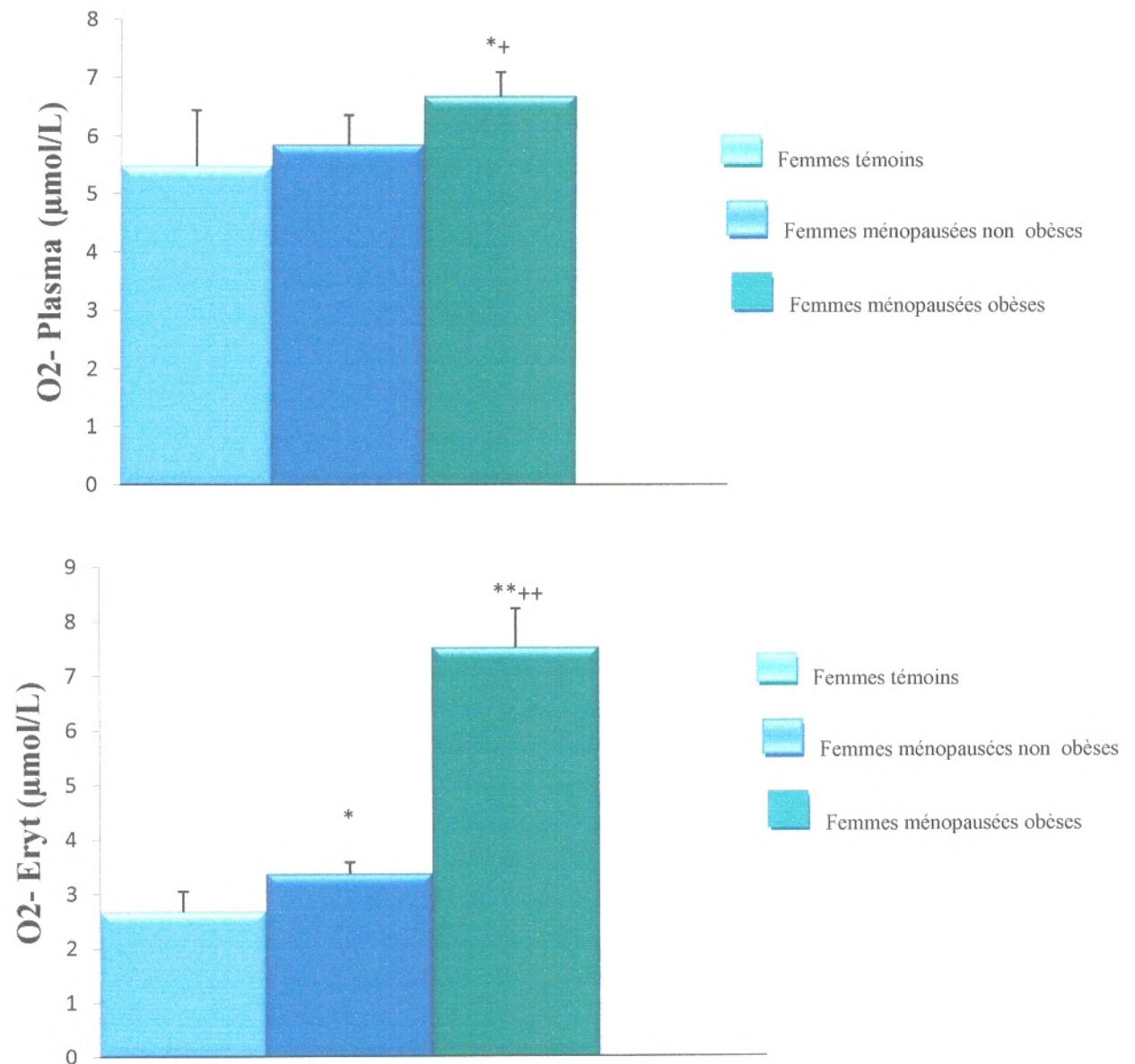


Figure 12. Teneurs en anion superoxyde (O₂⁻) chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.

Résultats et interprétations

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. La comparaison des moyennes entre les groupes de femmes est effectuée deux à deux par le test « t » de Student.

Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausées : + $P < 0,01$; P < 0,001.

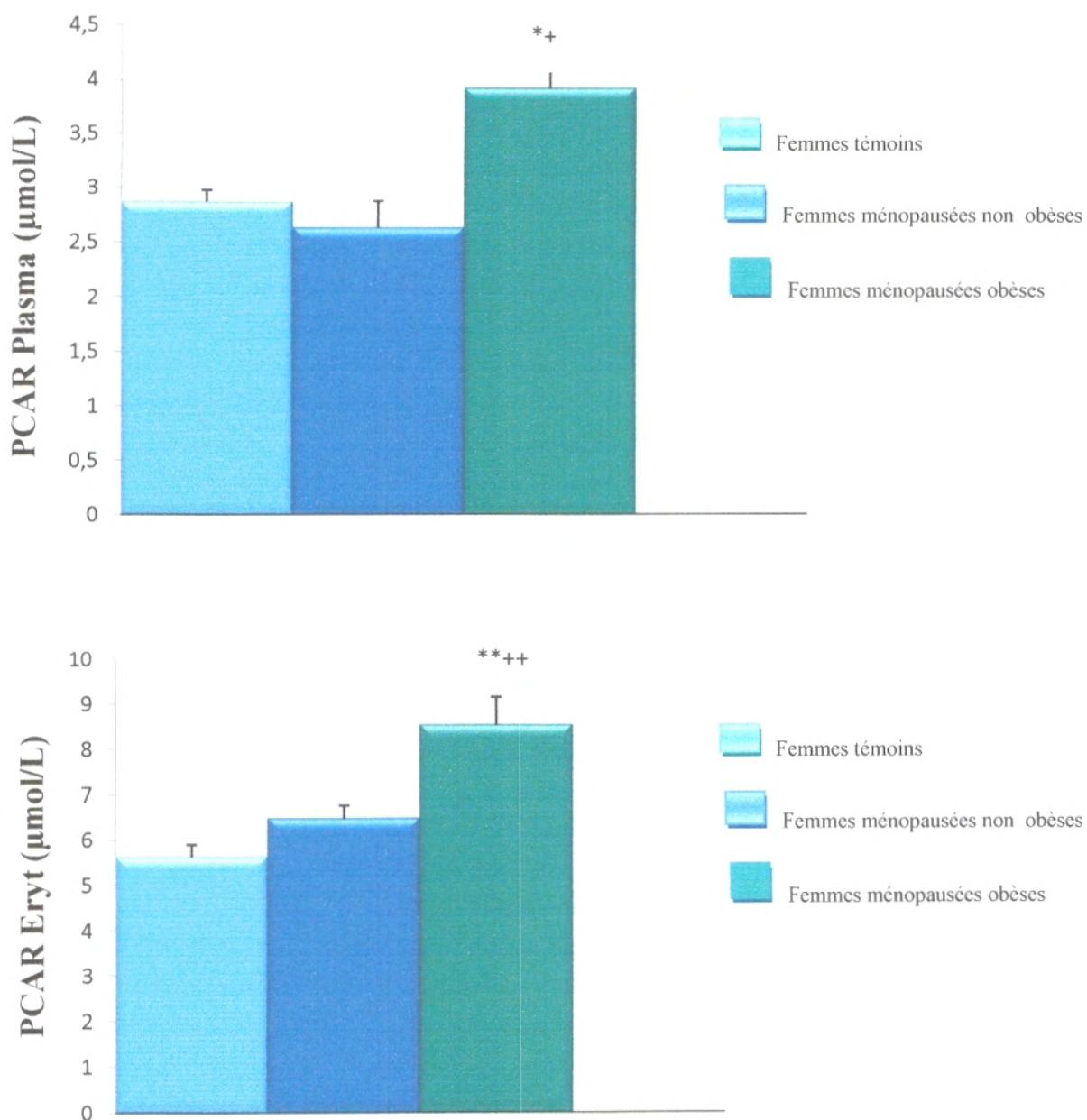


Figure 13. Teneurs en protéines carbonylées (PCAR) chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.

Résultats et interprétations

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

Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * $P < 0,01$;
** $P < 0,001$.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausée : + $P < 0,01$; $P < 0,001$.



Discussion

Discussion

La ménopause est une phase de la vie de la femme qui peut être abordée avec sérénité en s'y préparant dès l'âge de 40 ans. Physiologiquement, elle se caractérise par la diminution de l'œstradiol plasmatique, en réponse à l'élévation débutante et isolée de la FSH (Gerson, 1997).

L'obésité peut également être décrite comme une accumulation d'une quantité excessive de graisse provoquée par un bilan énergétique positif. Cette obésité provoque donc un excès pondéral et a des effets sur la santé (Crane, 1991).

Des études qui se sont intéressées à savoir si la prise de poids à la cinquantaine est simplement une fonction de l'âge ou bien associée à des modifications hormonales secondaires à la ménopause, ont conclu que la moyenne de prise de poids d'environ 0,5 kg par an est due à l'âge plutôt qu'à la ménopause elle-même (Guthrie et al., 1999 ; Sternfeld et al., 2004). Ceci inclut les comparaisons de poids chez les femmes ayant un âge chronologique identique mais variant en termes de statut ménopausique (non ménopausées, périménopausées et ménopausées) à partir d'études transversales et longitudinales qui ont examiné la modification du poids et l'impact du statut ménopausique et des modifications hormonales. De plus, la prise en compte à la fois de la race et de l'activité physique est importante puisqu'ils peuvent avoir des effets profonds aussi bien sur l'obésité que sur la répartition corporelle de la graisse (Brown et al., 2005 ; Dugan et al., 2010).

Le travail consiste en une étude biochimique et du statut oxydant/antioxydant chez les femmes témoins non ménopausées, femmes ménopausées et ménopausées obèses. Les résultats obtenus montrent que l'indice de masse corporelle et le poids sont augmentés significativement chez les femmes ménopausées et d'une manière très significative chez les femmes ménopausées obèses comparés aux témoins non ménopausées. En effet, l'IMC reste un déterminant essentiel de l'obésité. Pour cela, il a été suggéré que l'IMC et non le statut ménopausique détermine l'obésité centrale chez les femmes ménopausées. Cependant, il y a beaucoup d'arguments en faveur du fait que la périménopause est associée à une augmentation rapide de la masse grasse et de sa redistribution à l'abdomen ; ceci résultant en une modification de la distribution des graisses avec évolution d'un phénotype gynoïde vers un phénotype androïde et une augmentation de la graisse corporelle totale (Poehlman et al., 1995).

Des études ont montré que la graisse abdominale est considérée comme un organe endocrinien puisqu'elle sécrète des adipokines et d'autres substances étroitement associées aux maladies métaboliques comme la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique (Wajchenberg, 2000).

L'insuline est une hormone aux actions biologiques multiples. Cette hormone régule l'homéostasie du glucose en favorisant la captation du glucose par le tissu adipeux et le muscle et en prévenant la production de glucose via l'inhibition de la glycogénolyse et de la gluconéogenèse dans le foie. De plus, elle joue un rôle dans la synthèse et l'entreposage des lipides, la synthèse des protéines, la croissance cellulaire, la prolifération et la différenciation cellulaire (Muniyappa, 2007). Lorsque des concentrations élevées d'insuline sont requises pour maintenir l'action hypoglycémiant de cette hormone dans les tissus insulino-sensibles, soit le foie, le muscle et le tissu adipeux, on parle alors de résistance à l'insuline (RI).

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

Dans notre étude, on constate une augmentation très significative du cholestérol et de triglycérides chez les femmes ménopausées obèses comparées aux femmes témoins non ménopausées. Ces résultats s'accordent avec une étude menée par Brinton et al, (1989) sur un échantillon de femmes et qui a montré que les femmes post-ménopausées ne recevant pas de traitement hypolipidémiant avaient bien des niveaux significativement plus élevés de cholestérol total, LDLc, VLDLc, triglycérides et Apo B et des taux plus bas de HDLc que les femmes en péri-ménopause. En analyse multivariée, cet effet était indépendant de l'âge, de l'index de masse corporelle et des années écoulées depuis la ménopause. Les mêmes auteurs constataient une prévalence d'hypercholestérolémie (CT > 2,50 g/l et LDLc > 1,60 g/l) plus élevée en post-ménopause.

D'autre part, une diminution très significative du calcium est notée chez les femmes ménopausées obèses. Celle-ci est a été clairement identifiée dans une étude qui a

montré qu'au cours de la ménopause, la balance calcique est négative (-30 à -150 mg/j) en relation avec une résorption osseuse accrue malgré une formation osseuse inchangée ou même augmentée. On note une légère augmentation de la calcémie qui reste cependant dans les valeurs normales. La carence estrogénique diminue l'absorption digestive du calcium ainsi que sa réabsorption tubulaire, favorisant également l'hypercalciurie (Ligneres et al., 1986). Les teneurs sériques en phosphore restent inchangés lors de l'obésité et la ménopause.

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

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

L'étude menée par Bureau et al. (2002) démontre une diminution marginale du taux de GSH au cours de la ménopause et surtout chez les femmes ménopausées obèses. Aussi, d'après nos résultats, les taux érythrocytaires du GSH sont diminués d'une manière très significative chez les femmes ménopausées obèses et significativement

chez les femmes ménopausées non obèses par rapport aux femmes témoins non ménopausées.

Nos résultats montrent aussi une diminution très significative du taux de pouvoir antioxydant total du plasma chez les femmes ménopausées et les femmes ménopausées obèses. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par Bureau et al, (2002) qui ont trouvé une diminution du pouvoir antioxydant total du plasma chez les femmes ménopausées obèses ou non obèses.

Pour les protéines carbonylées, nos résultats montrent une augmentation très significative des teneurs plasmatiques et érythrocytaires chez les femmes ménopausées obèses et une augmentation significative chez les femmes ménopausées non obèses. Ces résultats sont en accord ceux rapportés par bureau et al. (2002) qui ont mis en évidence une augmentation bien déterminée de teneurs en protéines carbonylées érythrocytaires et plasmatiques au cours de la ménopause et ils ont bien démontré cette augmentation chez les femmes ménopausées obèses. L'oxydation des protéines est évidente au cours de la ménopause et elle est accentuée par l'obésité.

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

Dans notre travail, les teneurs en MDA plasmatique sont augmentés significativement chez les femmes ménopausées non obèses et d'une manière très significative chez les femmes ménopausées obèses comparées aux femmes témoins non ménopausées, indiquant un stress oxydatif chez ces deux groupes de femmes (ménopausées non obèses et ménopausées obèses). Ces résultats sont accord avec ceux trouvés par bureau et al. (2002) qui ont trouvé une augmentation des teneurs en MDA au cours de la ménopause.

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

Les espèces radicalaires oxygénées les plus souvent impliquées sont l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle et le monoxyde d'azote. La présence de l'électron célibataire augmente considérablement la réactivité chimique et l'agressivité du radical. Son appariement avec un autre radical pourra aboutir à une molécule stable.

Concernant les teneurs d'anion superoxyde (O_2^-) plasmatique, nos résultats montrent une augmentation significative chez les femmes ménopausées obèses comparées aux femmes témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux de Bureau et al. (2002) qui montrent une augmentation des teneurs d'anion superoxyde plasmatique au cours de la ménopause associée à l'obésité.

En revanche, les teneurs d'anion superoxyde érythrocytaire sont augmentés d'une manière très significative chez les femmes ménopausées obèses et significativement chez les femmes ménopausées non obèses comparées aux femmes témoins non ménopausées. Il est évident que le stress oxydatif intracellulaire existe lors de l'obésité et la ménopause.

Nos résultats permettent de confirmer que la ménopause est associée à un dérèglement du statut oxydant/antioxydant.



Conclusion

Conclusion

L'obésité est une maladie métabolique multifactorielle caractérisée par des troubles du métabolisme glucidique, lipidique et protéique, dus soit à une anomalie de l'insulinosécrétion, soit à une insulino-résistance. Cette maladie est susceptible d'entraîner des complications métaboliques qui se manifestent cliniquement comme les maladies cardiovasculaires souvent l'athérosclérose, l'hyper-uricémie, l'hypertension artérielle, les anomalies hépatobiliaires, osteo-articulatoires et de la fonction reproductrice.

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

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

Nos résultats ont permis de confirmer la présence d'un stress oxydatif chez les femmes ménopausées en particulier les femmes ménopausées obèses.

De plus, les teneurs sériques en glucose, en triglycérides, en cholestérol sont augmentés significativement chez les femmes ménopausées obèses comparées aux femmes témoins non ménopausées.

Les teneurs sériques en calcium sont diminués significativement au cours de la ménopause associée à l'obésité.

Les teneurs plasmatiques et érythrocytaires en prooxydants (MDA, protéines carbonylées, anion superoxyde) sont augmentés chez les femmes ménopausées obèses ou non par rapport aux femmes témoins non ménopausées.

Les teneurs érythrocytaires en GSH sont diminués significativement chez les femmes ménopausées obèses ou non par rapport aux femmes témoins.

En revanche, les teneurs plasmatiques en vitamine C et le pouvoir antioxydant total sont diminués significativement chez les femmes ménopausées. Les valeurs les plus faibles sont obtenues chez les femmes ménopausées obèses.

Tous ces résultats prouvent l'existence d'un stress oxydatif avec une diminution des antioxydants et augmentation des prooxydants au cours de la ménopause. Ce stress oxydatif est accentué lors de l'association obésité-ménopause.

La prise en charge doit être stricte, une consommation journalière de glucides, protéines, lipides, fruits et légumes est recommandée pour les femmes au cours de la ménopause et surtout si elles sont obèses. Une perte de poids associée à une activité physique régulière peut corriger toutes ces anomalies métaboliques.

L'association ménopause-obésité accentue le déséquilibre de la balance redox et fait apparaître des anomalies métaboliques comme l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie et l'hypocalcémie.



Références
Bibliographiques

References bibliographiques

1. Aguilaniu B, Flore P, Page E, Maitre J, Lacour JR, Perrault H. (1998). Effects of indomethacin and polyunsaturated fatty acid diet on exercise-induced hypoxaemia in master athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 77(1-2):81-88.
2. Ainslie, D. A., M. J. Morris, G. Wittert, H. Turnbull, J. Proietto and A. W. Thorburn (2001). "Estrogen deficiency causes central leptin insensitivity and increased hypothalamic neuropeptide Y." *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(11): 1680-1688.
3. Alvarez B, et Radi R. (2003). Peroxynitrite reactivity with amino acids and proteins. *Amino Acids* 25: 295–311.
4. American Diabète Association. Diagnosis and classification of diabète mellitus. *Diabète Care* 2007; 30(Suppl 1):S42-S47. *and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans.* *Int J Obes Relat*
5. Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, Van der Schouw YTPostmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a metaanalysis. *Menopause* 2006; 13: 265–79.
6. 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
7. Barbieri, E. et Sestili, P. Reactive oxygen species in skeletal muscle signaling. *J Signal Transduct.* 2012.2012: 982794.
8. Basdevant A et Lavielle M. – Recommandations pour la prévention et le traitement de l'obésité. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 1998 ; 33 (Suppl1) : 1-48.
9. Berdah J (2009) Comment rester en forme(s) après 50 ans ? Elsevier *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* (34) : 920-926
10. Berrigan F. (2008). Obésité et stabilité posturale : Impacte sur la relation vitesse-précision d'un mouvement de pointage. *Biol Trace Elem Res,* 2004. 98(3): p. 219-28.
11. Biesalski HK, Grimm P. (2001). *Atlas de poche de Nutrition.* Maloine:Paris.

Références bibliographiques

12. Bjorkelund C., Lissner L., Andersson S., Lapidus L., Bengtsson C., (1996) Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution, *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 20, pp. 213-9.
13. Bloomer RJ and Goldfarb AH (2004a). Anaerobic exercise and oxidative stress: A review. *Can J Appl Physiol*. 29(3):245-263.
14. Bray, G.A. 1987. Obesity--a disease of nutrient or energy balance? *Nutr Rev* 45:33-43.
15. Brinton EA, Fisenberg S, Breslow JL. Elevated high density lipoprotein cholesterol levels correlate with decreased apolipoprotein A-I fractional catabolic rate in women. *J Clin Invest* 1989; 84:262-269.
16. Brown WJ, Williams L, Ford JH, Ball K, Dobson AJ. Identifying the energy gap: magnitude and determinants of 5-year weight gain in midage women. *Obes Res* 2005; 13:1431-41.
17. Bureau I, Anderson R A, Arnaud J *et al.* Trace mineral status in post menopausal women: impact of HRT. *J Trace Elem Med Biol*, 2002 ; 16 : 9-13.
18. Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann NY Acad Sci*, 1990, 5922: 263-271.
19. Cai, H. et Harrison, D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000 87(10): 840-4.
20. Canoy, D., et al., Plasma ascorbic acid concentrations and fat distribution in 19,068 British men and women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Norfolk cohort study. *Am J Clin Nutr*, 2005. **82**(6): p.1203-9.
21. Cardozo LD, Kelleher CJ. Sex hormones, the menopause and urinary problems. *Gynecol Endocrinol* 1995;9:75-84.
22. Clarkson PM and Thompson HS. (2000). Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *American Journal of Clinical Nutrition*. 72(2):637-646.
23. Coux, O., Tanaka, K. and Goldberg, A. L. Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes. *Annu Rev Biochem*. 1996 65: 801-47.
24. Crane, S. W. (1991). "Occurrence and management of obesity in companion animals." *J Small Anim Pract* 32: 275-282.

Références bibliographiques

25. Davies K. M., Heaney R. P., Recker R. R., Barger-Lux M. J., Lappe J. M., (2001) Hormones, weight change and ménopause," *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 25, pp. 874-9.
26. Devasagayam, T. P., Tilak, J. C., Boloor, K. K., Sane, K. S., Ghaskadbi, S. S. and Lele, R. D. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India*. 2004 52: 794-804.
27. Dowler, E., Blair, A., Rex, D., Donkin, A. and Grundy, C. (2001b) *Mapping access to healthy food in Sandwell*, Report to the Health Action Zone.
28. Draper HH, Hadley M (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 186:421-431.
29. Dugan SA, Everson-Rose SA, Karavolos K, *et al*. Physical activity and reduced intra-abdominal fat in midlife African-American and white women. *Obesity* 2010;18:12605
30. Dutta C. (1997). Significance of sarcopenia in the elderly. *J Nutr* 127(5 Suppl):cardiovascular disease. *CMAJ*, 2007. 176(6): p. S1-44.
31. Elia David et Rozenbaum Henri La ménopause. Poids Menopaurama AFEM (association française pour l'étude de la ménopause), 2007.
32. Ellman GL (1959). Tissue sulphhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 82(1): 70-77.
33. Epstein LH, Myers MD, Raynor HA, Saelens BE. – Treatment of pediatric obesity. *Pediatrics* 1998 ; 101 : 554-570.
34. Erdeve, O., et al., *Antioxidant superoxide dismutase activity in obese children*.
35. Ferrara, C.M., et al., *Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(9): p. 4166-70.
36. Gameiro et al. / *Maturitas* 67 (2010) 316–320
37. German, A. J. (2006). "The growing problem of obesity in dogs and cats." *J Nutr* 136(7 Suppl): 1940-1946.
38. Gerson, M., Cherniak , D. (1997). *La ménopause*. Montréal : Presse de la santé de Montréal, 48 p.
39. Ghannem H, Maarouf R, Tabka A, Haj Frej A, Marzouki M. La triade obésité, hypertension et troubles de la glycorégulation dans une population semi-urbaine du sahel tunisien. *Diabetes Metab* 1993 ; 19 : 310-14.

Références bibliographiques

40. Golay A, M. Volery, A. Rieker, M. Fossati, M. Nguyen Howles. Approche cognitivo comportementale. In : Médecine de l'obésité. A. Basdevant, B. Guy-Grand. Ed. Médecine-Sciences Flammarion, 246-252, 2004.
41. Gomez-Cabrera, M. C., Domenech, E. and Vina, J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med.* 2008 44(2): 126-31.
42. Gompel A. Risque de cancer du sein en 2010. Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal (GEMVI). Juin 2010.
43. Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999;2:205-11 habituation to food in obese and nonobese women. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:1.
44. Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys.* 1990 280(1): 1-8.
45. Hamdy, O., Porramatikul, S., and Al-Ozairi, E. 2006. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev* 2:367-373.
46. Hand, M. S., Thatcher, C. D., et al. (2000). Chapitre 13: Obésité. *Nutrition clinique des animaux de compagnie.* M. M. ASSOCIATES. TOPEKA, KANSAS (USA): 423-450.
47. Hellsten Y, Nielsen JJ, Lykkesfeldt J, Bruhn M, Silveira L, Pilegaard H, Bangsbo J. (2007). Antioxidant supplementation enhances the exercise-induced increase in mitochondrial uncoupling protein 3 and endothelial nitric oxide synthase mRNA content in human skeletal muscle. *Free Radical Biology and Medicine.* 43:353-361.
48. Hwu C. M., Fuh J. L., Hsiao C. F., Wang S. J., Lu S. R., Wei M. C., Kao W. Y., Hsiao L. C., Ho L. T., (2003) Waist circumference predicts metabolic cardiovascular risk in postmenopausal Chinese women," *Ménopause*, vol. 10, pp. 73-80.
49. Jacota SK, Dani HM (1982). A new colorimetric technique for estimation of vitamine C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry.* 127:178-182.
50. Jacotot B., Campillo B., Bresson J-L *et al.* (2003) Diététique in : *Abrégés de Nutrition humaine*, Ed Masson, Paris 2003. p. 221-45.
51. Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y to normal rate increases *obese* gene expression in white adipose tissue. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 353-6.

52. Jones JM, Jones KD. Pearls and perils of the perimenopause. *J Am Acad Nurse Pract.* 1996 Nov;8(11):531-5.
53. Kallman.DA, CC Plato, JD Tobin. (1990). The role of muscle loss in the age-related decline of grip strength: cross-sectional and longitudinal perspectives. *J Gerontol* 45(3): M82-88.
54. Kehrer JP. (2000). The Haber–Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology.* 149:43–50
55. Kenesi C. Biomécanique et obésité. Obésité et médecine de rééducation, Hérisson C, Monnier L. Problèmes de médecine de rééducation 20. Paris : Masson ; 1991. p. 12-15.
56. Kirschvink N, de Moffarts B, Lekeux P. (2008). The oxidant/antioxidant equilibrium in horses. *The Veterinary Journal.* 177:178–191.
57. Klebanova EM, Balabolkin MI, Kreminskaia VM. [The role of the fat tissue and its hormones in the mechanisms of insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus]. *Klin Med (Mosk)* 2007 ~ 85(7):20-27.
58. Kral T.V.E., Stunkard A.J., Berkowitz R.I., Stllings V.A., Brown D.B., Faith M.S. (2007). Daily food intake in relation to dietary energydensity in a free living environment: a prospective analysis of children born at different risk of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 86: 41-7
59. Lachowsky M., Winaver D. psychosomatique de la ménopause Encyclopédie médico-chirurgicale ; gynécologie (147-A-60) ; année 2006 ; Elsevier-Masson.
60. Lambert-Lagacé, Louise : Ménopause, nutrition et santé, Les éditions de l'Homme, 2004.
61. Lamprecht M, Greilberger J, Oettl K. (2004). Analytical aspects of oxidatively modified substances in sports and exercises. *Nutrition.* 20(7-8): 728-730.
62. Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? *Eur Heart J* 2005;26(1):5-7.
63. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 186: 464-478.
64. Ligners et al. *JCEM* 1986, vol 62, 3.
65. Luzury, F. D^r. & Auberjonois, K. D^{re}. (2010). *La ménopause à travers l'histoire, à travers le monde.* Genève. *Metab Disord*, 2002. 26(9): p. 1159-64.

66. Mac Laren D. (2007). Advances in sports and exercise science series. Nutrition and Sport. 8. Antioxidants and free radicals by Close GL and Mc Ardle F. Elsevier.
67. Machlin, L. J. and Bendich, A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. FASEB J. 1987 1(6): 441-5.
68. Malarde, L., Gratas-Delamarche, A., Lefeuvre-Orfila, L., Vincent, S., Efstathiou, T. and Groussard, C. A Fermented Soy Permeate improves the skeletal muscle glucose level without restoring the glycogen content in streptozotocin-induced diabetic rats (in press). J Med Food. 2012.
69. Marnett LJ, Riggins JN, West JD. (2003). Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. J Clin Invest. 111(5):583-93.
70. Migdal, C. and Serres, M. [Reactive oxygen species and oxidative stress]. Med Sci (Paris). 2011 27(4): 405-12.
71. Muniyappa, R., et al., *Cardiovascular actions of insulin*. Endocr Rev, 2007. **28**(5): p. 463-91.
72. Ness-Abramof, R., and Apovian, C.M. 2008. Waist circumference measurement in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 23:397-400.
73. Newcomb PA & Storer E (1995) Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 87: 1067-1071.
74. Noel PH, Pugh JA. – Management of overweight and obese adults. *BMJ* 2002; 325 : 757-761.
75. Ohrvall, M., S. Tengblad, and B. Vessby, *Lower tocopherol serum levels in subjects with abdominal adiposity*. J Intern Med, 1993. **234**(1): p. 53-60.
76. Olusi, S.O., *Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation*.
77. OMS., (2003). Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale.
78. Organisation mondiale de la santé. Évaluation du risque de fracture et son application au dépistage de l'ostéoporose préménopausique, Genève, OMS(1994).Physician. (5):266-72.
79. Pilote, L., et al., *A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease*. CMAJ, 2007. **176**(6): p. S1-44.
80. Pischon T. Obesity and cancer. *Proceedings of the nutrition Society*. 2008, **67** : 128-145.

Références bibliographiques

81. Pischon T. Obesity and cancer. *Proceedings of the nutrition Society*. 2008, postmenopausal breast cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* postmenopausal women. *Maturitas* 2009;62:248–62.
82. Poehlman E, Toth MJ, Gardner A. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673–8.
83. Porter NA, Caldwell SE, Mills KA. (1995). Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. *Lipids*. 30(4):277-90.
84. Powers, S. K. and Jackson, M. J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*. 2008 88(4): 1243-76.
85. Proulx-Sammut, L. (2001). *La ménopause mieux comprise, mieux vécue : des réponses aux besoins des femmes des années 2000*. Nouv. éd. rev. et corr. Montréal : Pierre Nadeau., 333 pages.
86. Radak Z, Chung HY, Goto S. (2008a). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radical Biology Medicine*. 44:153-159.
87. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. (2008b). Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Research Reviews*. 7:34–42.
88. Reddish S(2011) Menopausal transition - assessment in general practice Aust Fam.
89. Ross, R., Berentzen, T., Bradshaw, A.J., Janssen, I., Kahn, H.S., Katzmarzyk, P.T., Kuk, J.L., Seidell, J.C., Snijder, M.B., Sorensen, T.I., et al. 2008. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev* 9:312-325.
90. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
91. Sayre LM, Moreira PI, Smith MA, Perry G. (2005). Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease. *Ann Ist Super Sanità*. 41(2):143-164.

Références bibliographiques

92. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes--a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000; 83 Suppl 1:S5-8.
93. Shen, W., Wang, Z., Punyanita, M., Lei, J., Sinav, A., Kral, J.G., Imielinska, C., Ross, R., and Heymsfield, S.B. 2003. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res* 11:5-16.
94. Sies, H. (1997a). *Antioxidants in Disease Mechanisms and Therapy*. London, UK: Academic Press.
95. Sies, H. (1997b). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental physiology* 82,291-5.
96. Simpson, E. R., C. Clyne, G. Rubin, W. C. Boon, K. Robertson, K. Britt, C. Speed and M. Jones (2002). "Aromatase--a brief overview." *Annu Rev Physiol* 64: 93-127.
97. Sitruc-Ware R, Cardiovascular risk at the menopause. Role of the sexual steroids. *Horm Res*, 1995, 43 : 58-63.
98. Sjödin B, Hellsten Westing Y, Apple GS. (1990). Biochemical mechanism for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Medicine*. 10:236-254.
99. Spitteller G. (2006). Peroxyl radicals: Inductors of neurodegenerative and other inflammatory diseases. Their origin and how they transform cholesterol, phospholipids, plasmalogens, polyunsaturated fatty acids, sugars, and proteins into deleterious products. *Free Radical Biology Medicine*. 41(3):362–387.
100. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS : Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors : the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1996 ; 45 : 235-40
101. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry OP, *et al*. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;160:912–22
102. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET (2000) Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci* 904: 502–506.
103. Tremblay MS, Willms JD (2003) Is the Canadian childhood obesity épidémie related to physical inactivity? *International Journal of Obesity and Related Metabolism Disorders* 27:1100-1105.

Références bibliographiques

104. Tsai K, Hsu TG, Hsu KM, Cheng H, Liu TY, Hsu CF and Kung CW. (2001). Oxidative DNA damage in human peripheral leukocytes induced by massive aerobic exercise. *Free Radic Biol Med.* 31(11).1465-72.
105. Vandewater EA, Shim MS, Caplovitz AG (2004) Linking obesity and activity level with children's télévision and video game use. *Journal of Adolescent Research* 27: 71-85.
106. Vidailhet M. Particularités de l'obésité de l'enfant. *Encycl Med Chir* 1991, Paris, Endocrinologie-Nutrition, 10506]10, 4p.
107. Vincent, H.K., et al., *Mechanism for obesity-induced increase in myocardial lipid peroxidation.* *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001. **25**(3): p. 378-88.
108. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697–738.
109. Wang HJ, Pan YX, Wang WZ, Zucker IH, Wang W. (2009). NADPH Oxidase- Derived Reactive Oxygen Species in Skeletal Muscle Modulates the Exercise Pressor Reflex. *J Appl Physiol.* Jun 4.
110. Wolinsky I. (1998). *Nutrition in Exercise and Sport.* 3th edition. New York: CRC Press.
111. Ziegler O., Quilliot D. (2010) Obésité de la personne âgée épidémiologie et conséquences. *springer* 14 : 111-120.



Annexes

Tableau A1. Teneurs sériques en glucose et en lipides chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.

Paramètres	Femmes Témoins	Femmes ménopausées	Femmes ménopausées obèses
Glucose (g/L)	0,85 ± 0,06	0,90 ± 0,07	1,21 ± 0,05 * +
Cholestérol (g/L)	1,05 ± 0,12	1,12 ± 0,15	2,25 ± 0,30 ** ++
Triglycérides (g/L)	1,02 ± 0,09	1,18 ± 0,06	1,90 ± 0,05 ** ++

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

Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * P < 0,01 ; ** P < 0,001.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausée : + P < 0,01 ; P < 0,001.

Tableau A2. Teneurs sériques en calcium et en phosphore chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.

Paramètres	Femmes Témoins	Femmes ménopausées	Femmes ménopausées obèses
Calcium (mmol/L)	2,45 ± 0,15	2,30 ± 0,07	1,91 ± 0,05 * +
Phosphore (mmol/L)	1,22 ± 0,06	1,12 ± 0,05	1,15 ± 0,05

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

Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * P < 0,01 ; ** P < 0,001.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausée : + P < 0,01 ; P < 0,001.

Tableau A3. Statut antioxydant chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.

Paramètres	Femmes Témoins	Femmes ménopausées	Femmes ménopausées obèses
ORAC (U/L)	3,06 ± 0,16	1,60 ± 0,05 **	1,56 ± 0,04 **
Vitamine C (mg/L)	41,05 ± 2,42	28,33 ± 1,15 **	20,54 ± 1,30 ** +
GSH (µmol/L)	3,04 ± 0,06	2,68 ± 0,05 *	1,92 ± 0,05 ** +

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

Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * P < 0,01 ; ** P < 0,001.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausée : + P < 0,01 ; P < 0,001.

Tableau A4. Statut oxydant chez les femmes ménopausées et les femmes témoins.

Paramètres	Femmes Témoins	Femmes ménopausées	Femmes ménopausées obèses
MDA Plasma (µmol/L)	1,65 ± 0,13	2,56 ± 0,15 *	3,80 ± 0,24 ** ++
MDA Eryt (µmol/L)	1,48 ± 0,06	2,37 ± 0,11 *	3,56 ± 0,31 ** ++
PCAR Plasma (µmol/L)	2,87 ± 0,11	2,63 ± 0,25	3,92 ± 0,35 * +
PCAR Eryt (µmol/L)	5,63 ± 0,27	6,47 ± 0,31 *	8,54 ± 0,62 ** ++
O ₂ ⁻ plasma (µmol/L)	5,48 ± 0,96	5,85 ± 0,51	6,68 ± 0,42 * +
O ₂ ⁻ eryt (µmol/L)	2,67 ± 0,38	3,36 ± 0,22 *	7,52 ± 0,71 ** ++

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. MDA : malondialdéhyde ; PCAR : protéines carbonylées ; PCAR eryt : protéines carbonylées érythrocytaires ; O₂⁻ : anion superoxyde. La comparaison des moyennes entre les groupes de femmes est effectuée deux à deux par le test « t » de Student :

Femmes ménopausées obèses ou non comparées aux femmes témoins : * P < 0,01 ; ** P < 0,001.

Femmes ménopausées obèses comparées aux femmes ménopausée : + P < 0,01 ; P < 0,001.

Résumé : Le but de travail est de déterminer les marqueurs biochimiques et de la balance oxydant/antioxydant au cours de la ménopause. Nous avons réalisé une étude comparative chez les femmes ménopausées obèses ou non. Des paramètres biochimiques (glucose, cholestérol, triglycérides, calcium, phosphore), des marqueurs du statut oxydant (malondialdéhyde, anion superoxyde, protéines carbonylées) et antioxydant (vitamine C, glutathion réduit, pouvoir antioxydant total). Une élévation des teneurs en glucose, triglycérides, cholestérol et diminution des concentrations sériques du calcium, sont observés chez les femmes ménopausées obèses ou non comparées aux témoins. De plus, une élévation du MDA, de l'anion superoxyde, et des protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires associée à une diminution de vitamine C, du glutathion réduit érythrocytaire et du pouvoir antioxydant total sont notées chez les femmes ménopausées obèses ou non. En conclusion, la ménopause est associée à des modifications biochimiques et à un stress oxydatif qui s'aggravent avec la présence de l'obésité.

Mots clés : Ménopause, obésité, stress oxydatif, marqueurs biochimiques, marqueurs de stress oxydatif.

Abstract: The aim of this work was to determine biochemical parameters and oxidant/antioxidant markers in menopause. We have investigated comparative study on menopausal women obese or not and control women of biochemical parameters (glucose, triglycerids, cholesterol, calcium, phosphorus), oxidants (MDA, superoxide anion, carbonyl proteins) and antioxidants (vitamin C, glutathione, total antioxidant capacity). An increase in serum glucose, triglycerids, cholesterol and a decrease in calcium levels were noted in menopausal women obese or not compared to controls. Indeed, high levels of plasma and erythrocyte MDA, superoxide anion and carbonyl proteins combined to low levels of vitamin C, erythrocyte reduced glutathione and total antioxidant capacity were observed in these menopausal women. In conclusion, menopause is associated to metabolic alterations and oxidative stress which were aggravated with obesity.

Key words: menopause, obesity, oxidative stress, biochemical markers, markers of the oxidative stress.

ملخص

كان الهدف من هذا العمل لتحديد القياسات البيوكيميائية و علامات أكسدة / علامات المضادة للأكسدة في سن اليأس. للتحقيق تم دراسة مقارنة من نساء بعد انقطاع الطمث بالسمنة أم لا، والسيطرة على النساء من العلامات البيوكيميائية (الجلوكوز، triglycerids، والكوليسترول والكالسيوم والفوسفور) الأكسدة (MDA، أنيون الفائق، والبروتينات الكربونيل) ومضادات الأكسدة (فيتامين C، الجلوتاثيون، ومجموع القدرة المضادة للأكسدة). لوحظت زيادة في نسبة الجلوكوز في الدم، triglycerids، والكوليسترول وانخفاض في مستويات الكالسيوم في سن اليأس للنساء اللواتي يعانين من السمنة المفرطة أو لا مقارنة مع الضوابط. في الواقع، مستويات عالية من البلازما وكرات الدم الحمراء MDA، أنيون الفائق والبروتينات الكربونيلية و مستويات منخفضة من فيتامين C، وانخفاض الجلوتاثيون في كرات الدم الحمراء وقد لوحظ انخفاض إجمالي القدرة المضادة للأكسدة في هذه النساء بعد انقطاع الطمث. في الختام، يرتبط انقطاع الطمث مع التعديلات الأيضية والأكسدة التي تفاقمت مع السمنة.

الكلمات الرئيسية: انقطاع الطمث، والسمنة، والإجهاد التأكسدي، وعلامات البيوكيميائية، وعلامات من الأكسدة.