



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la recherche Scientifique
Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des 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 et Physiopathologie Cellulaire* »

Inscrit Sous le N°
Date le: 7/6/08
Code:

*Analyse de quelques paramètres biochimiques et
marqueurs du statut Redox au niveau des placentas des
grossesses à risque (Obésité, Diabète, Hypertension)
dans la région de Tlemcen*

Présenté par : **TALEB Rachida**



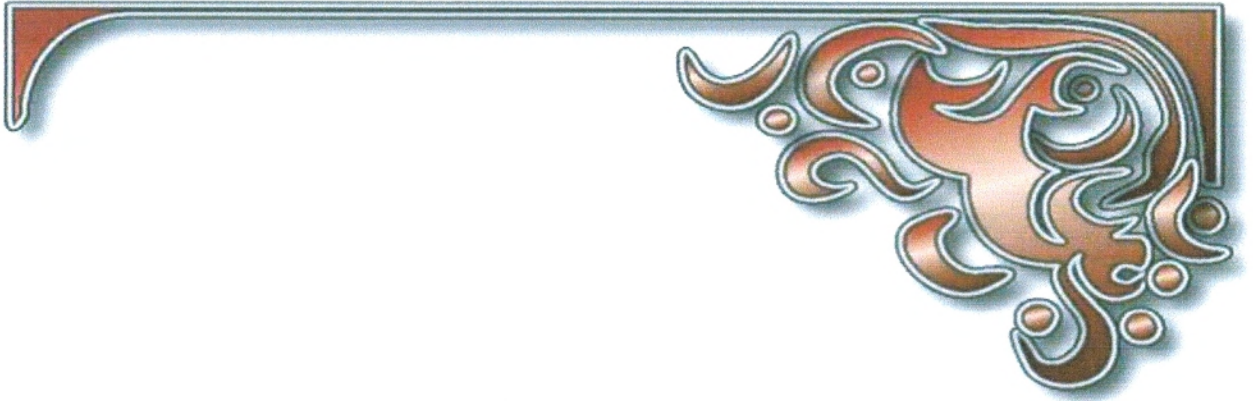
Soutenu le : 30/09/2013

Devant la commission d'examen :

Présidente : M^{me} BOUANANE Samira Maître de Conférences, Université de Tlemcen.
Examinatrice : M^{me} LOUKIDI Bouchra Maître de Conférences, Université de Tlemcen.
Promotrice : M^{me} MERZOUK Hafida Professeur, Université Tlemcen.

Année Universitaire : 2013-2014





Dédicaces



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut....

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

Le respect, la reconnaissance....

Aussi, c'est tout simplement que

*A ma mère qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur
et ma réussite, ...*

*A mon père, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et
qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.*

Que dieu les gardes et les procure santé, prospérité et bonheur....

A ma chère sœur et mes frères

A mon très cher mari et ma belle famille

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour votre soutien, votre
compréhension et vos encouragements.....*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mes sentiments les plus sincères
et plus affectueux.*

Que dieu vous protège et vous procure santé et bonheur

A mes amis (es) et mes proches

Je vous dédiez ce modeste travail, avec tous mes souhaits de bonheur, réussite et bonne santé.

A tous ceux qui sont chers et que j'ai omis involontairement de citer





Remerciement



Avant toute chose, je tiens à remercier « Allah » de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve

A ma promotrice Madame MERZOUK H, professeur à l'Université de Tlemcen

Vous m'avez toujours accueilli avec une grande sympathie et bienveillance tout au long de ce travail, vous, vous m'avez guidé dans la méthodologie de recherche et avec votre aide précieuse et vos remarques constructives, je suis parvenue à établir ce travail.

Je vous remercie très sincèrement pour avoir accepté la responsabilité de ce travail malgré vos nombreuses obligations. Votre disponibilité, votre écoute et votre modestie font de vous un encadreur de grande qualité. Je suis fière d'avoir été votre étudiante.

Veillez trouver ici, le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A ma présidente Madame BOUANANE Samira, maitre de conférence 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

Veillez 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

***A Docteur BENAHBIB R, chef de service de Gynécologie-Obstétrique de
L'Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère-enfant de Tlemcen***

D'avoir mis à ma disposition les moyens indispensables à la réalisation de ce travail.

Sincères remerciements.

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



LISTES DES FIGURES

Figure 1. Formation du placenta	8
Figure 2. Différents types de l'implantation	10
Figure 3. Fœtus humain et le placenta	11
Figure 4. Transfert passif à travers le placenta	14
Figure 5. Stress oxydatif	19
Figure 6. Ischémie placentaire initie de nombreuses voies dans la physiopathologie de la prééclampsie	26
Figure 7. Teneurs en glucose et en protéines totales du placenta	38
Figure 8 . Teneurs en cholestérol et en triglycérides du placenta	39
Figure 9 . Teneurs en malondialdéhyde (MDA) et en protéines	40
Figure 10 . Teneurs en glutathion (GSH) et activité de la catalase du placenta	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Principales complications de la grossesse chez la femme obèse	21
Tableau 2. Caractéristiques de la population étudiée	35

TABLEAUX EN ANNEXE

Tableau A1. Paramètres biochimiques du placenta	56
Tableau A2. Marqueurs du statut oxydant / antioxydant du placenta	57

LISTE DES ABREVIATIONS

ATP : Adénosine triphosphate.

ADP : adénosine diphosphate

ADN: Acide désoxyribonucléique.

CAT : catalase.

°C : celsius

DT1 : diabète de type 1.

DT2 : diabète de type 2.

DTNB : 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque (réactif d'Ellman).

DO : Densité optique.

ERO : Espèce réactive de l'oxygène.

ϵ : coefficient d'extinction.

GSH : glutathion.

G : gramme.

HCG : hormone gonadotrophine chorionique.

HCS : hormone chronique somato-mammotrophique

HTA : Hypertention Arterielle.

IMC : Indice de masse corporelle.

Ig G :Immunoglobuline G.

K⁺ : Potasium.

LDL : low density lipoprotein (lipoprotéines de basse densité)

MDA : Malondialdehyde.

Min : minute.

Mm Hg : millimètre de mercure.

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
ETAT ACTUEL DU SUJET	5
I-Placenta	5
I-1-Définition	5
I-2-Structure et origine	5
I-2-1-Origine	5
I-2-2-Types d'implantations	9
I-2-3-Placenta humain	9
I-3-Rôle du placenta	12
I-3-1-Mécanismes des échanges	12
I-3-2-Fonction respiratoire	13
I-3-3-Fonctions nutritive et excrétrice	13
I-3-4-Barrière protectrice	15
I-3-5-Fonctions endocrines	15
II-Stress oxydatif	16
II-1-Définition	16
II-2-Placenta et stress oxydatif.....	17
III-Complications de la grossesse	20
III-1-Grossesse et obésité	20
III-2-Grossesse et diabète	22
III-3-Insulinorésistance	23
III-4-Diabète gestationnel	24
III-5-Grossesse et hypertension	24
MATERIELS ET METHODES	28
I-Population étudiée	28
II-Prélèvement et préparation des placentas	28
III-Analyse des paramètres biochimiques	29
III-1-Dosage du glucose	29
III-2-Dosage du cholestérol total	29

III-3-Dosage des triglycérides	30
III-4-Dosage des protéines totales	30
IV-Détermination du statut oxydant / antioxydant	30
IV-1-Dosage du Malondialdéhyde	31
IV-2-Dosage des protéines carbonylées	31
IV-3-Dosage du Glutathion réduit (GSH)	31
IV-4-Dosage de l'activité de la catalase	31
V-Analyse statistique	32
RESULTATS ET INTERPRETATIONS	34
I-Caractéristiques de la population étudiée	34
II-Paramètres biochimiques du placenta	34
II-1-Teneurs en glucose du placenta	34
II-2-Teneurs en protéines totales du placenta	36
II-3-Teneurs en cholestérol du placenta	36
II-4-Teneurs en triglycéride du placenta	36
III-Marqueurs du statut oxydant / antioxydant du placenta	36
III-1-Teneurs en malondialdéhyde et protéines carbonylées du Placenta	36
III-2-Teneurs en Glutathion du placenta	37
III-3-Activité de la catalase du placenta	37
DISCUSSION	43
CONCLUSION	48
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	51
ANNEXE	56

I. Placenta

I.1 Définition

Le placenta se présente sous la forme d'un amas de tissus organiques spongieux et richement vascularisé. Il se forme progressivement au fil de la grossesse afin de relier l'embryon à l'utérus. Le placenta forme ainsi une zone d'échange entre la mère et son bébé. C'est un tissu fœto-maternel provenant de la fusion partielle d'un tissu maternel de l'endomètre et d'un tissu fœtal issu du trophoblaste. Il est aussi un organe protecteur qui assure plusieurs fonctions essentielles pour le développement fœtal, notamment nutritive, respiratoire, excrétrice et endocrine (Lager et Powell, 2012; Evain-prion et Malassiné, 2010).

I.2 Structure et origine

I.2.1 Origine

L'ovocyte fécondé se transforme rapidement en un blastocyste. Celui-ci comprend une couche périphérique de blastomères : le trophoblaste, une lumière et une masse cellulaire interne : l'embryoblaste (futur embryon). Puis, une fois parvenu dans la cavité utérine et après avoir passé 2 à 3 jours à l'intérieur de celle-ci, l'embryon s'implante par son pôle embryonnaire au stade blastocyste. Les tissus de la mère et de l'embryon participent tous les deux à l'implantation. Le placenta est produit par l'interaction entre l'endomètre et les tissus de l'embryon. En effet, le placenta se forme à partir des villosités chorales, qui sont des petites élevures en forme de doigt qui couvrent les cellules externes du blastocyste. Il est constitué aussi d'une plaque basale, une plaque chorale et entre les deux, la chambre intervillieuse (Figure 1).

Le placenta est constitué de deux faces :

- ✓ **La face fœtale :** est recouverte par l'amnios, les vaisseaux visibles et le cordon.
- ✓ **La face maternelle :** est recouverte par la caduque basale parcourue par des sillons qui délimitent le cotylédon.

la caduque

La muqueuse utérine est modifiée au siège de l'implantation par la réaction déciduale (transformation de type épithélial des fibroblastes du stroma endométrial par accumulation de lipides et glycogène) et prend le nom de caduque ou décidue. Par convention, les caduques portent un nom différent selon leur situation par rapport à l'embryon :

- ✓ Caduque basale,
- ✓ Caduque ovulaire ou réfléchie entourant l'œuf,
- ✓ Caduque pariétale sur le reste de la cavité utérine.

Vers le 4ème mois, la croissance du fœtus amène la caduque ovulaire au contact de la caduque pariétale, la fusion de ces deux caduques oblitère la cavité utérine (Bee et Boyd, 2003).

La plaque basale

Elle est rattachée à la paroi utérine, dite aussi zone de pénétration materno-fœtale. Elle est essentiellement formée, en allant de la chambre intervilleuse vers la caduque basale par les éléments résiduels du syncytiotrophoblaste et du cytotrophoblaste souvent recouverts d'une couche fibrinoïde.

La disparition progressive du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste de la paroi des villosités participe avec le tissu décidual et les amas de fibrinoïde à la formation des septums inter-cotylédonaire qui pénètrent dans l'espace intervilleux le subdivisant en unités fonctionnelles vasculaires, lobes ou cotylédons. Ces septums limitent grossièrement les cotylédons, mais ne fusionnent pas avec la plaque chorale, le sang maternel peut donc circuler librement d'un cotylédon à l'autre. Les dépôts fibrinoïdes s'accumulent au niveau des structures placentaires et forment la couche de Nitabuch. C'est précisément à ce niveau que le placenta se sépare de l'utérus au moment de la délivrance (Kierszenbaum, 2006).

La barrière placentaire s'amincit de 50µm après la disparition du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste, elle ne fera plus à terme que 3µm d'épaisseur, mais sa surface d'échange augmente (Evain-Prion et Mallassiné, 2010).

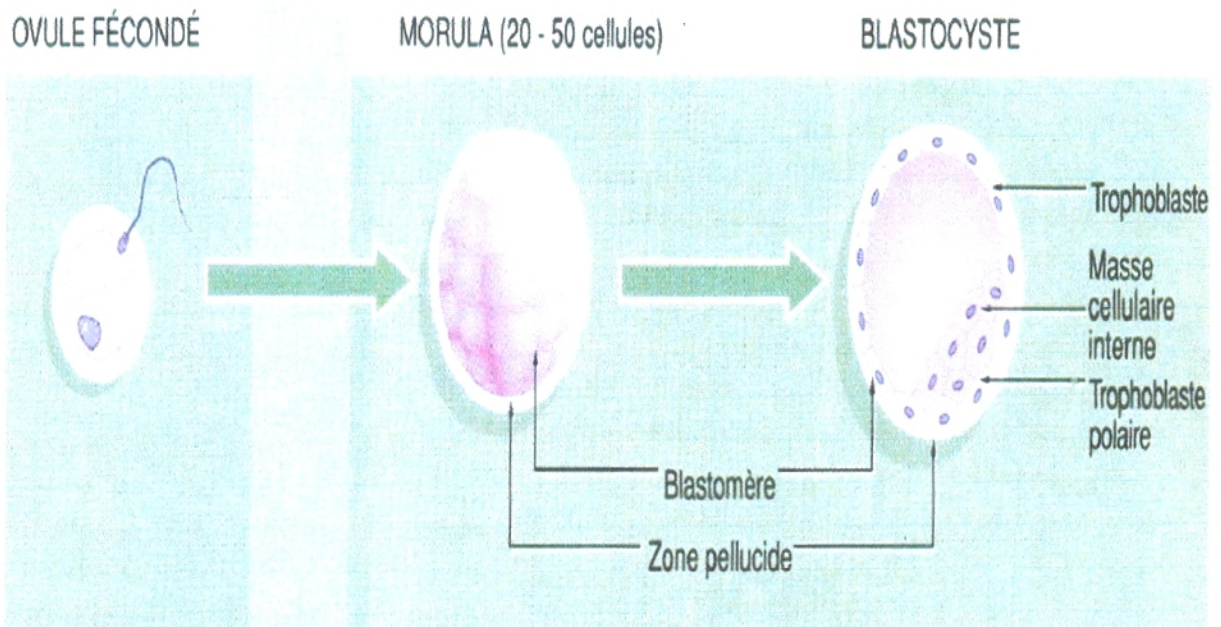


Figure 1. Formation du placenta (Évain-Prion et Malassiné, 2010)

I.2.2 Types d'implantations

On distingue 2 types d'implantations. Chacune correspondant à 2 types de placenta. Selon le degré d'incrustation du chorion au niveau de la muqueuse utérine et la plus ou moins grande corrosion de celle-ci par le tissu trophoblastique, à la parturition, une partie de la muqueuse peut être éliminée en étant accompagnée ou non d'un processus hémorragique. On parle de placentation décidualisée ou indécidualisée, selon qu'il y ait ou non hémorragie au moment de la mise bas (Figure 2).

Au niveau des placentas indécidualisés, l'implantation de l'embryon n'entraîne aucune lésion de l'endomètre et l'expulsion du placenta se fait sans hémorragie. Le trophoblaste est accolé à l'épithélium utérin. La corrosion du tissu utérin, si elle a lieu, ne lèse aucune structure vasculaire maternelle. Ce type de placenta se trouve chez les Equidés, Suidés, Cétacés et Ruminants.

Au niveau des placentas décidualisés, le tissu trophoblastique pénètre profondément dans la muqueuse utérine, provoquant une atteinte plus ou moins poussée du système vasculaire utérin. A la mise bas, une partie de l'endomètre est détruite ou rejetée, cette partie est appelée caduque ou décidue. Il s'ensuit une hémorragie. Ce type de placenta se trouve chez les Carnivores, Rongeurs, insectivores et la totalité des Primates (Wheater et al., 2001).

I.2.3 Placenta humain

Les villosités trophoblastiques du placenta humain prennent la forme comme une structure ramifiée, pour maximiser les échanges avec le sang maternel (Figure 3). Les villosités extra trophoblastiques envahissent l'endomètre maternel, et certaines cellules colonisent les artères maternelles, pour permettre de maximiser le flux sanguin (Franquinet et Foucrier, 2003).

Chez l'être humain, le placenta est organisé en cotylédons, ou unités fonctionnelles du placenta situées sur la face utérine de ce dernier. Ils sont généralement individualisés et forment sur la face externe une masse bien identifiable. Ces cotylédons sont fragiles, et sont souvent lésés au moment de la délivrance du placenta (Évain-Prion et Malassiné, 2010).

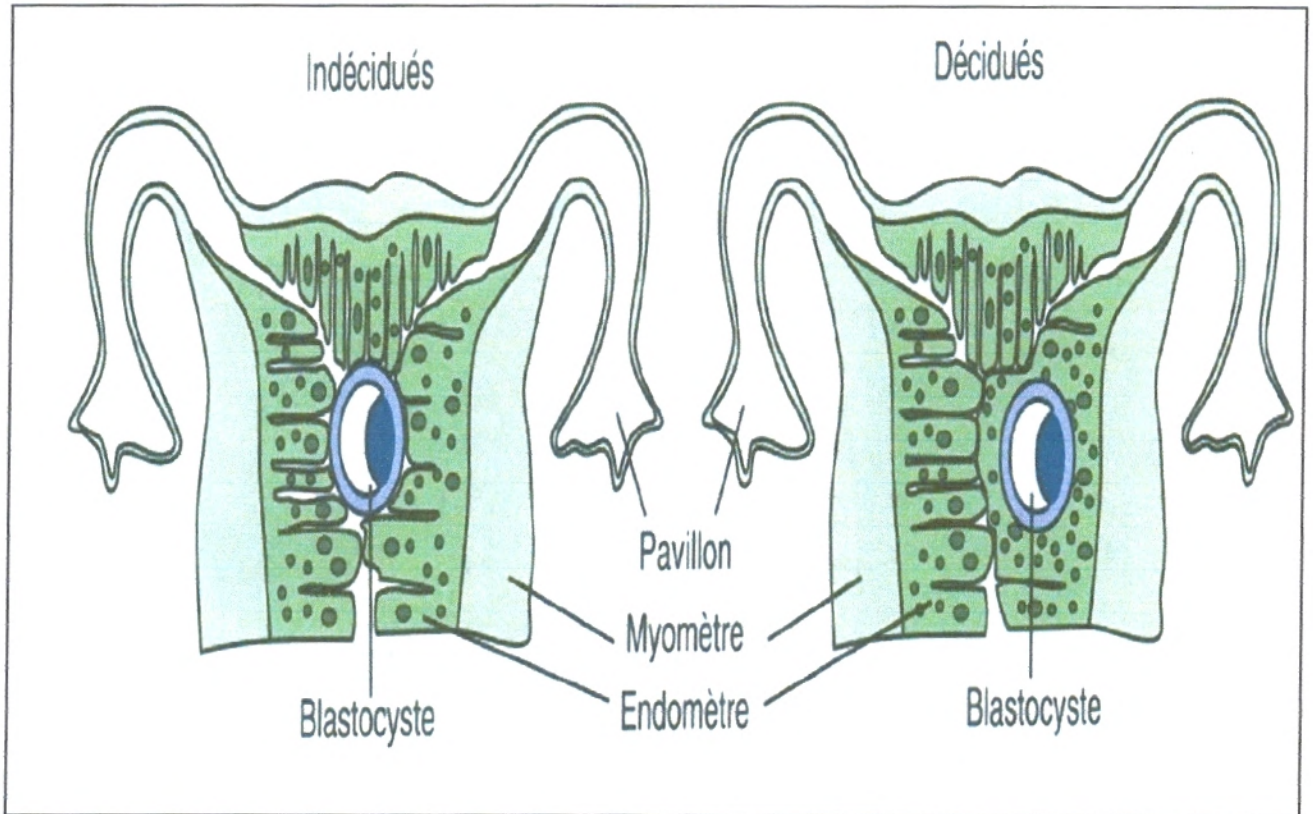


Figure 2. Différents types de l'implantation (Évain-Prion et Malassiné, 2010)



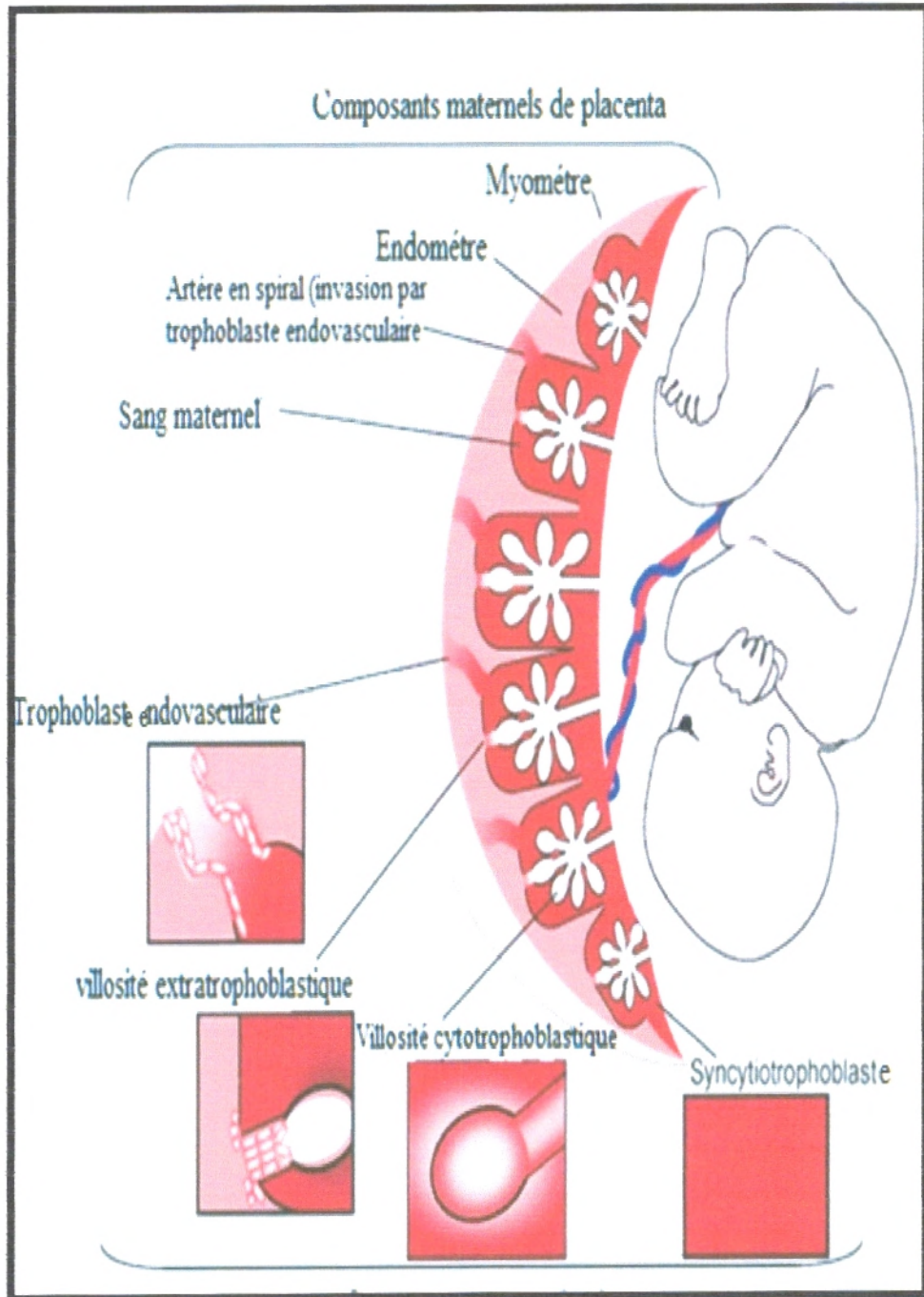


Figure 3. Fœtus humain et le placenta (Jennifer et Gudrun, 2010)

I.3 Rôle du placenta

Le placenta assure une multitude de fonctions variées : échanges gazeux, excrétion, métabolisme hépatique, sécrétion hormonale et maintien de l'homéostasie.

Deux couches cellulaires du placenta séparent la circulation fœtale du sang maternel. C'est à travers ces cellules que se font les échanges placentaires vitaux (Évain-Prion et Malassiné, 2010). L'embryon est relié au placenta par le cordon ombilical. Le placenta sert également de barrière protégeant le fœtus contre des substances potentiellement nocives. De nombreux médicaments peuvent cependant traverser le placenta et nuire au fœtus. C'est pourquoi certains médicaments, ainsi que la drogue et l'alcool ne doivent pas être pris pendant la grossesse.

I.3.1 Mécanismes des échanges

La surface d'échanges des villosités est de 14 m² pour le placenta humain. Le transport à travers la barrière placentaire s'opère par différents moyens :

✓ **Transfert passif**

- **Simple diffusion** : c'est le passage sans consommation d'énergie. Ceci concerne par exemple les gaz et l'H₂O.
- **Transfert facilité** : une molécule porteuse intervient pour faciliter le transport, c'est le cas du glucose (Figure 4).

✓ **Transport actif**

Il se fait contre un gradient de concentration avec consommation d'énergie, c'est le cas du complexe Na⁺/K⁺ ou Ca⁺⁺.

✓ **Endocytose**

Les macromolécules, comme les immunoglobulines G, sont captées par les villosités placentaires.

✓ Hormones peptidiques

L'HCG (hormone chorionique gonadotrophine) est une glycoprotéine, elle maintient le corps jaune gestatif en vie. Elle est synthétisée par le syncytiotrophoblaste. Elle est détectable dans la circulation maternelle à partir du 8ème jour de la grossesse. Son maximum de synthèse est atteint vers la 10ème semaine, puis elle diminue jusqu'au 4ème mois et se maintient en plateau jusqu'à l'accouchement.

L'HCS (hormone chorionique somato-mammotrophique) est synthétisée par le syncytiotrophoblaste, ensuite elle se retrouve dans la circulation maternelle vers la 5^{ème} Semaine du développement embryonnaire. Sa concentration s'élève progressivement jusqu'en fin de grossesse. L'HCS prépare les glandes mammaires à une éventuelle lactation et agit sur la croissance fœtale (Ogren et Talamantes, 1994).

II. Stress oxydatif

II.1 Définition

Le stress oxydatif survient lorsqu'il y a un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et le système de défense antioxydant (Raut et al., 2012). Ce déséquilibre peut se produire quand le système de défense antioxydant est surmené par l'augmentation des oxydants ou lorsque les défenses sont affaiblies par une carence d'apport et/ou de production d'antioxydants (Antje et al., 2010) (Figure 5). L'équilibre ou homéostasie redox est perturbé et les cellules deviennent vulnérables aux attaques par les ERO.

Les radicaux libres sont de petites molécules diffusibles qui diffèrent de la plupart des molécules biologiques. Ils ont un électron non apparié. Les radicaux libres ont tendance à être réactifs et à participer dans des réactions en chaîne, dans lesquelles l'événement d'initiation radicalaire peut être propagé et peut endommager plusieurs molécules. Les études sur la réaction en chaîne dans les systèmes chimiques montrent que l'initiation d'un événement unique peut se propager à des dommages de 200- 400 de molécules lipidiques, avant que deux radicaux réagissent pour éliminer les électrons non appariés et mettre fin à la séquence de réaction (Delattre et al., 2005). Les radicaux libres peuvent être divisés en espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme l'anion superoxyde ($\cdot\text{O}_2^-$), le radical hydroxyle ($\cdot\text{OH}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des espèces réactives de l'azote (RNS) tels que le monoxyde d'azote ($\text{NO}\cdot$) et le peroxyde d'azote ($\text{ONOO}\cdot$).

Les ERO et RNS peuvent par oxydation attaquer l'ADN, conduisant à des altérations structurelles dans l'ADN, telles que des mutations de paires de bases, des délétions ou des insertions. Les dommages de l'ADN induits par ROS contribuent à la carcinogenèse, au vieillissement et aux maladies neurodégénératives (Delattre et al., 2005).

La peroxydation lipidique désigne la réaction de la détérioration par oxydation des lipides poly-insaturés. Ce processus se présente comme étant associé à divers troubles chroniques, y compris la carcinogenèse (Antje et al., 2010).

Les protéines sont aussi des cibles biologiques pour les dommages oxydatifs dans les cellules en raison de leur grande abondance et de leur rapide réaction avec les radicaux et l'oxygène singulet (Delattre et al., 2005). Les mécanismes d'oxydation des protéines entraînent un large éventail de modifications, comme le clivage de la molécule, les liaisons croisées ou les oxydations des chaînes latérales.

L'effet nocif des ROS est neutralisé par une large classe d'agents protecteurs appelés antioxydants, ce qui empêche les dommages oxydatifs par réaction avec les radicaux libres avant que les autres molécules ne soient une cible. Les antioxydants sont aujourd'hui considérés comme la nouvelle génération des «super-héros» pour maintenir la santé. Tout organisme vivant possède une défense antioxydante pour faire face aux ROS. Les antioxydants enzymatiques tels que la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase et les antioxydants non enzymatiques comme la vitamine C, la vitamine E, l'albumine et le glutathion réduit jouent un rôle important dans la protection des cellules contre les dommages médiés par les radicaux libres. Les antioxydants peuvent exercer leurs effets par des mécanismes différents, tels que la suppression de la formation d'espèces actives, le piégeage des radicaux libres actifs, la réparation et/ ou la compensation des dommages. De même, certains antioxydants induisent la biosynthèse d'autres antioxydants ou enzymes de défense.

II.2 Placenta et stress oxydatif

La grossesse est un état physiologique qui s'accompagne d'une forte demande énergétique et d'une exigence accrue en oxygène à l'origine d'un stress oxydatif. L'intensité du stress oxydatif s'ajuste à la physiologie dynamique, le poids corporel de la mère et les changements des concentrations sanguines en lipides (Patil et al., 2007). L'état de

ETAT ACTUEL DU SUJET

stress oxydatif pendant la grossesse est aussi dû à l'activité mitochondriale accrue et à la réduction du potentiel du piègeage.

L'embryon nécessite de l'énergie sous la forme de l'ATP, de NADPH, et de l'oxygène pour se développer d'une manière adéquate. Ces composés sont générés à partir de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale et sont étroitement régulés. Une conséquence inévitable de la respiration aérobie est la génération d'espèces réactives de l'oxygène, qui si elles sont produites à des niveaux élevés, peuvent activer une variété de voies de signalisation et affecter négativement le développement. Au cours du développement, il ya un équilibre délicat entre les fonctions des espèces réactives de l'oxygène et des antioxydants pour maintenir l'homéostasie (Dennery, 2010). La perturbation de cet équilibre entraîne des anomalies qui peuvent avoir un impact sur le développement fœtal.

Le placenta régule la croissance et le développement fœtal à travers le transport des nutriments et de gaz, la synthèse et la sécrétion d'hormones stéroïdiennes et peptidiques. Ces fonctions sont déterminées par le développement vasculaire et la circulation sanguine et par la croissance et la différenciation du trophoblaste, qui contient des récepteurs, des transporteurs et des enzymes (Lager et Powell, 2012). Le placenta génère des espèces réactives de l'oxygène qui peuvent contribuer au stress oxydatif observé, même dans la grossesse normale (Myatt, 2010). Ce stress est très important dans la grossesse compliquée par une prééclampsie, une restriction de croissance intra-utérine (RCIU), l'obésité maternelle et un diabète pré gestationnel (Beucher et al., 2010; Burton GJ, Jauniaux, 2004 ; Myatt et Cui, 2004). Le stress nitratif est la modification covalente des protéines et d'ADN par le peroxy-nitrite formé par l'interaction du superoxyde et du monoxyde d'azote (Myatt, 2010). Le stress nitratif est très important au cours des grossesses compliquées. Le stress oxydatif et nitratif perturbent la fonction placentaire conduisant à des perturbations de la croissance fœtale et du développement (Lappas et al., 2011). Dans le cas des grossesses compliquées, le stress oxydatif résulte soit d'une production accrue de radicaux libres ou à une réduction des défenses antioxydantes (Dessai et al., 2003 ; Salafia et al., 2006 ; Lappas et al., 2011). Dans tous les cas, la vie du fœtus est en danger, d'où la nécessité de corriger ce déséquilibre oxydatif chez les mères.

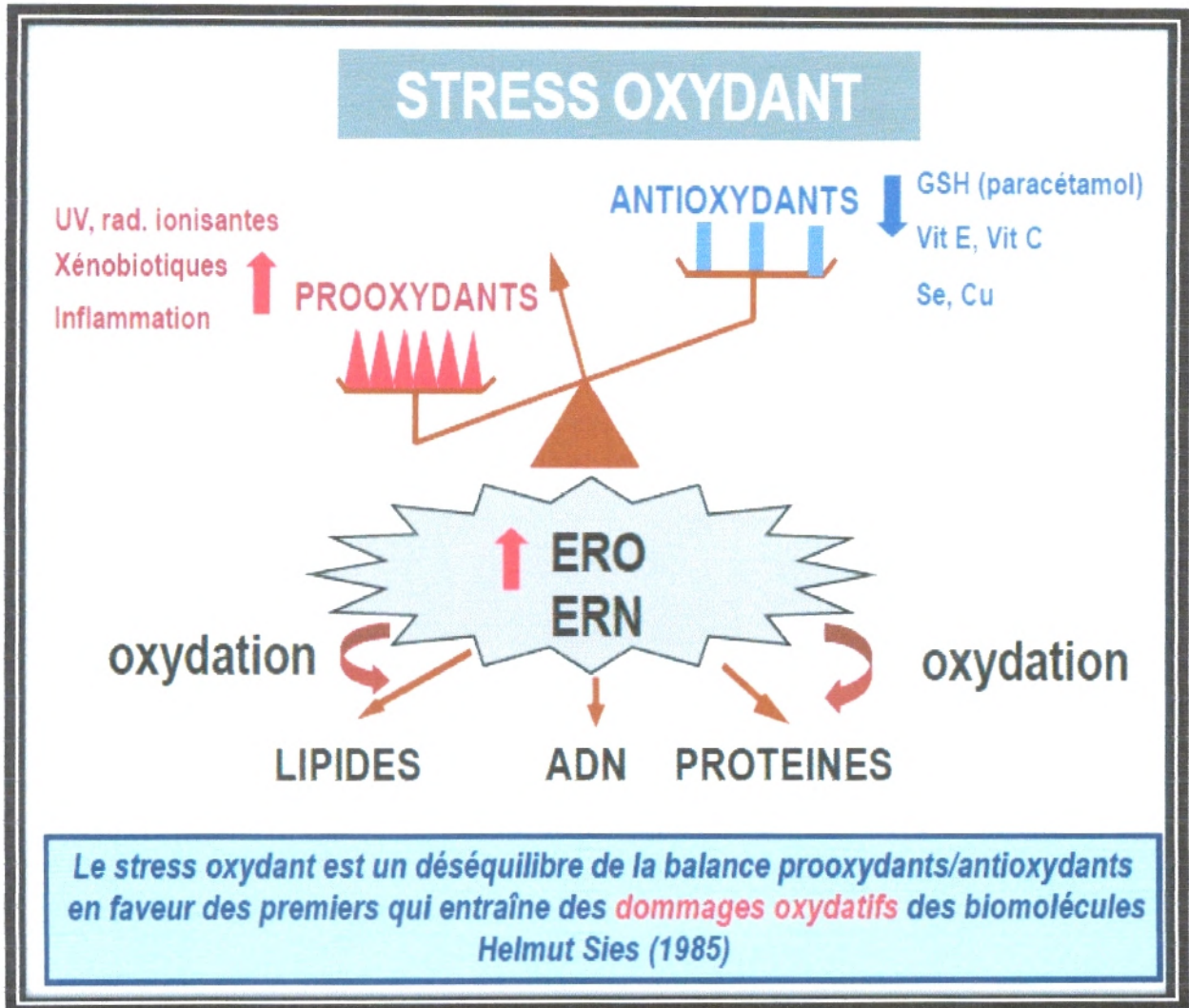


Figure 5. Stress oxydatif (Delattre et al., 2005)

III. Complications de la grossesse

III.1 Grossesse et obésité

L'obésité est associée à une résistance à l'insuline (Nelson et al., 2010; Poston, 2011). La résistance à l'insuline prédispose au diabète, à la pré-éclampsie (Carr et al., 2011), et à la macrosomie (Hapo, 2010). La macrosomie tend à rendre l'accouchement vaginal très difficile en raison de la taille du fœtus, et est associée à une augmentation du taux de césariennes (Tableau I).

Les femmes obèses ont un risque d'accouchement prématuré (naissance avant la gestation de 37 semaines). La prématurité est la principale cause de la mortalité néonatale chez les nouveau-nés avec des anomalies congénitales ou d'anomalies chromosomiques (Hamilton et al., 2013).

Il a été rapporté que l'obésité peut provoquer le stress oxydatif systémique et, à son tour, le stress oxydatif est associé à une production irrégulière des adipokines, qui contribuent au développement du syndrome métabolique (Esposito et al., 2006). Il ya des sources multiples du stress oxydatif dans l'obésité. Certaines d'entre elles sont intrinsèquement liées à l'adiposité accrue et la distribution des graisses, tandis que d'autres sont le résultat de comorbidités ou des changements métaboliques liés à l'obésité (Holguin et Fitzpatrick, 2010).

Les mitochondries fournissent l'énergie nécessaire pour presque tous les processus cellulaires qui finalement permettent la réalisation des fonctions physiologiques. En outre, elles jouent un rôle central dans la mort cellulaire par le mécanisme de l'apoptose. Un dysfonctionnement mitochondrial a été impliqué dans une variété de maladies allant des maladies neurodégénératives au diabète et vieillissement. L'obésité est aussi associée aux troubles qui affectent le métabolisme mitochondrial, favorisant la génération de ROS et le développement du SO.



Tableau 1. Principales complications de la grossesse chez la femme obèse.

Risque maternel	Risque fœtal
Diabète gestationnel	Macrosomie
Hypertension	Dystocie de l'épaule
Prééclampsie	risque de lésion du plexus brachial
Apnées du sommeil	Anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida)
Taux de césariennes	Malformations cardiaques
Complications infectieuses	Mort fœtale in utero
Thrombo-embolies	Obésité ultérieure de l'enfant
Évolution de l'obésité diabète de type 2 ultérieur	

Le diabète de type 2 (DT2) est caractérisée par une hyperglycémie chronique et les défauts de la sécrétion et / ou l'action de l'insuline. Les facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle important dans le développement du DT2 (Yang et al., 2010).

Il est associé à plusieurs facteurs tels que l'alimentation déséquilibrée, les problèmes de sédentarité, l'activité physique diminuée et les muscles moins sollicités. On observe donc une diminution de la captation du glucose par les cellules musculaires et une insulino-résistance (Guillausseau et al., 2010).

Le DT2 est caractérisé par deux éléments majeurs: une insulino-résistance et une incapacité des cellules pancréatiques à sécréter suffisamment d'insuline génétiquement transmise ou acquise (Guillausseau et al., 2010).

III.3 Insulino-résistance

L'obésité constitue un facteur de risque d'insulino-résistance. L'augmentation de la masse adipeuse est associée à une diminution de l'action de l'insuline. Il y a une réduction de la captation du glucose et de l'action de l'insuline sur le foie et les tissus insulino sensibles (Fève et al., 2006).

III.4 Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum. Il survient généralement au troisième trimestre de grossesse, et disparaît après l'accouchement. La physiopathologie du diabète gestationnel est mal connue, mais deux phénomènes concomitants semblent être en cause: une diminution de la sécrétion d'insuline et une insulino-résistance. La grossesse s'accompagne de modifications du métabolisme glucidique afin de répondre aux exigences énergétiques de l'unité fœto-placentaire. Il se crée alors un état diabéto-gène physiologique, caractérisé par une insulino-résistance croissante, compensé par un hyperinsulinisme. Deux périodes successives sont distinguées: une phase d'anabolisme lors du 1er trimestre et une phase de catabolisme à partir du 2ème trimestre (Vambergue, 2011). Ces anomalies sont aggravées lors du diabète gestationnel. L'hyperglycémie provoque l'autoxydation du glucose et la glycation des protéines. Ces modifications facilitent la génération des ERO et diminuent l'activité des enzymes antioxydantes telles que la Cu-Zn-

superoxyde dismutase, provoquant une augmentation remarquable du stress oxydatif. Un grand nombre de preuves indique que l'altération des mitochondries est un facteur clé dans les différentes maladies liées au stress oxydatif. Les mitochondries endommagées produisent une quantité plus élevée des ERO (augmentation du stress oxydatif) et moins d'ATP (énergie cellulaire) que les mitochondries non altérées. Comme elles sont endommagées, elles ne peuvent pas dégrader le glucose ou les lipides et ne peuvent pas fournir d'ATP à la cellule. De plus, le glucose, les acides aminés et les lipides n'étant pas utilisés correctement, vont s'accumuler à l'extérieur de la mitochondrie où ils seront soumis à plus de glycation (Attaf et al., 2010).

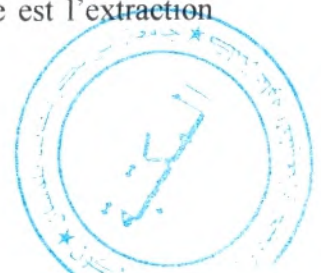
III.5 Grossesse et hypertension

L'hypertension artérielle est définie par des valeurs supérieures ou égale à 140 mm Hg pour la systolique, ou 90 mm Hg pour la diastolique, à plusieurs reprises, et mesurée dans des conditions optimales (au repos, au niveau du bras gauche mis à hauteur du cœur). Bien souvent, c'est la mesure de la pression diastolique qui est trop élevée. La protéinurie est caractérisée par une valeur supérieure à 0,3 g/ 24h, en l'absence d'infection urinaire.

Au cours de la grossesse, on distingue 4 types d'hypertension artérielle (HTA):

- ✓ L'HTA gestationnelle, qui se manifeste uniquement pendant la grossesse, à partir de la 20^{ème} semaine.
- ✓ L'HTA modérée préexistante à la grossesse (ou hypertension chronique).
- ✓ La pré-éclampsie qui correspond à l'association d'une hypertension et d'une protéinurie au-delà de la 20^{ème} semaine.
- ✓ L'HTA associé à une néphropathie diabétique (Galtier et al., 2010).

Pour l'HTA gestationnelle et l'HTA modérée préalable à la grossesse, il y a peu de complications materno-foetales. En revanche, en cas de pré-éclampsie, le pronostic est plus grave (Figure 6). Chez la mère, il a risque d'hématome rétro placentaire (qui peut entraîner une hémorragie massive entre le placenta et l'utérus) et d'éclampsie (convulsions). Chez le fœtus, la principale complication est un retard, voire un arrêt de la croissance à la suite de l'hypo perfusion. Il y a un risque de retard de croissance intra utérin (RCIU), et parfois de mort in utéro. Dans les cas les plus graves de pré-éclampsie, la seule issue est l'extraction prématurée de l'enfant (Beaufils, 2010).



Une augmentation du taux des prooxydants et de la lipoperoxydation ainsi qu'un déficit de la protection par les antioxydants provoque une pré-éclampsie. Ceci conduit, dans le compartiment maternel, à un stress oxydatif. Ce dernier interfère avec le placenta, réduit la protection offerte par les enzymes antioxydants placentaires et y initie une cascade d'évènements délétères, comme la perte du contrôle de la peroxydation lipidique, un accroissement de la production de thromboxane et de TNF- α (Morris et al., 1998 ; Poranen et al., 1996). Le stress oxydatif peut jouer un rôle vital dans le développement de l'hypertension par l'intermédiaire de la peroxydation lipidique (Cracowski et al., 2012).

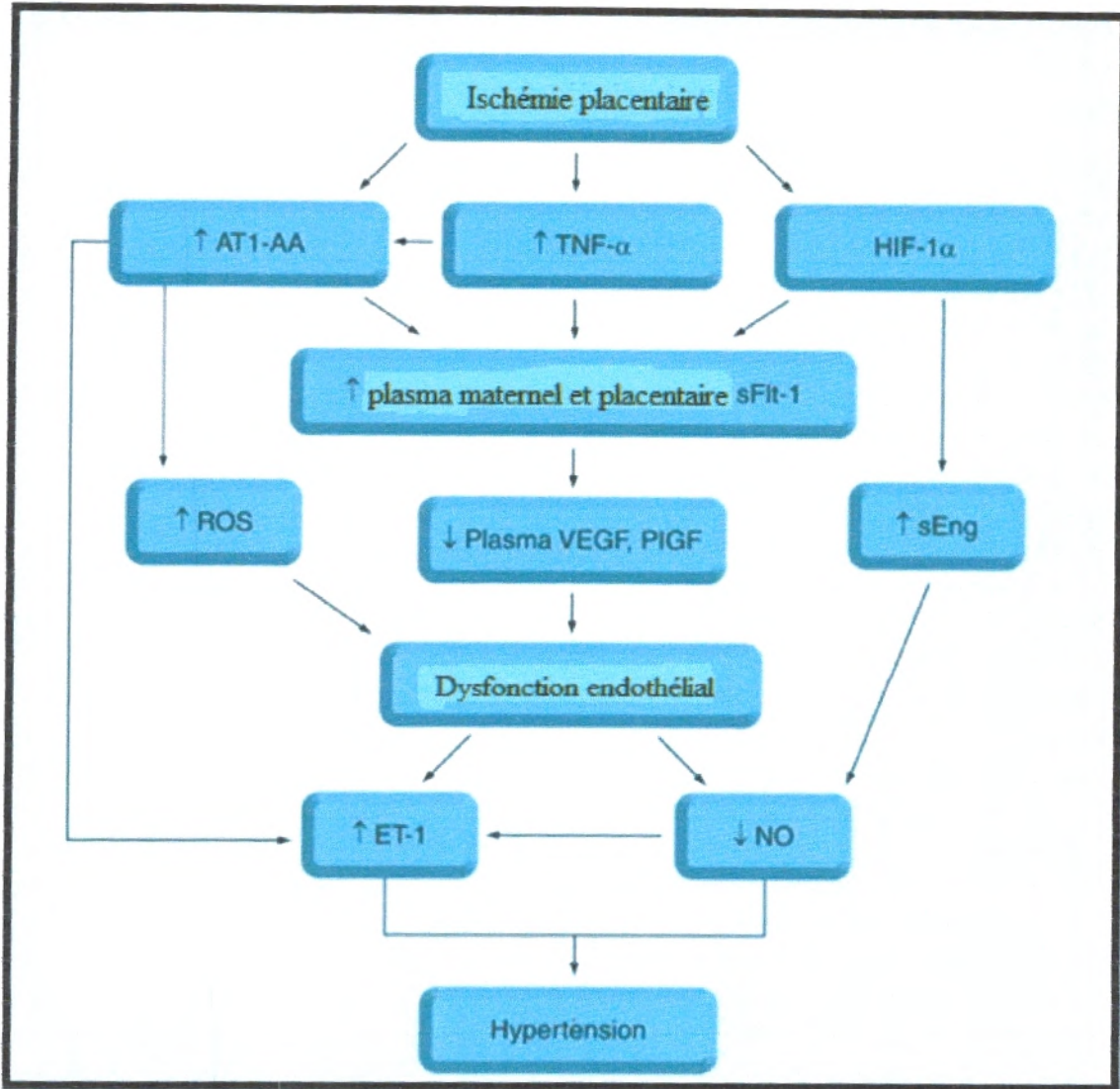


Figure 6. Ischémie placentaire initie de nombreuses voies dans la physiopathologie de la prééclampsie (Eric et Joey, 2010).

AT1-AA: Angiotensin 1 receptor autoanti body; ET-1: Endothelin-1; HIF-1α: Hypoxia-inducible factor-1α; NO: Nitricoxide; ROS: Reactive oxygen species; sEng: Soluble endoglin; sFlt-1: Soluble fms-like tyrosine kinase-1.

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

PlGF : facteur de croissance placentaire.



Matériels et Méthodes



I. Population étudiée

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

Quatre populations sont choisies et incluses dans ce travail :

- ✓ Femmes témoins en bonne santé, non obèses, ne présentant aucune pathologie (n=10),
- ✓ Femmes obèses mais sans autre pathologie associée (n=10).
- ✓ Femmes obèses diabétiques (n=10).
- ✓ Femmes obèses hypertendues (n=10).
- ✓ Toutes ces femmes présentent des grossesses à terme (≥ 38 semaines).

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

- ✓ Age,
- ✓ Taille,
- ✓ Poids,
- ✓ Indice de Masse Corporelle (IMC : $\text{poids} / \text{taille}^2$),
- ✓ Voie d'accouchement,
- ✓ Age gestationnel,
- ✓ Nombre de parité, nombre de gestation,
- ✓ Sexe et poids de naissance de leurs nouveau-nés.

II. Prélèvement et préparation des Placentas

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

a. Homogénat pour la détermination des paramètres lipidiques et des protéines totales. 10 ml d'eau physiologique sont additionnés à 1g de placenta. Après broyage à l'ultraturax et aux ultrasons et centrifugation à 3000 tours pendant 10 min, le surnageant est récupéré dans un tube sec. Un volume de SDS 1% (Sodium dodecylsulfate) est additionné à

un volume du surnageant récupéré. L'homogénat est incubé 1h dans la glace et conservé à -20°C en vue des différents dosages.

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

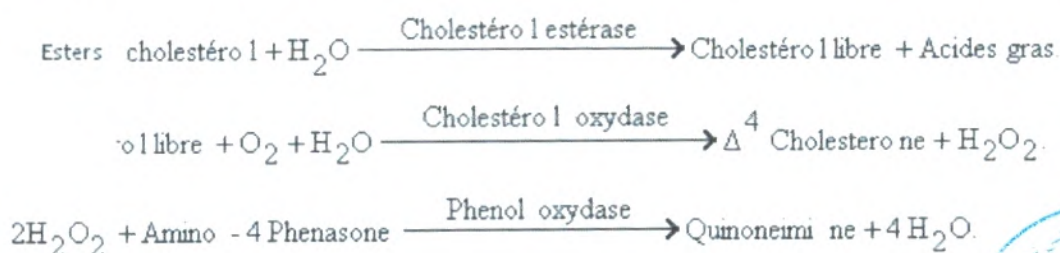
III. Analyse des paramètres biochimiques

III.1 Dosage du glucose : (KitCHRONOLAB)

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

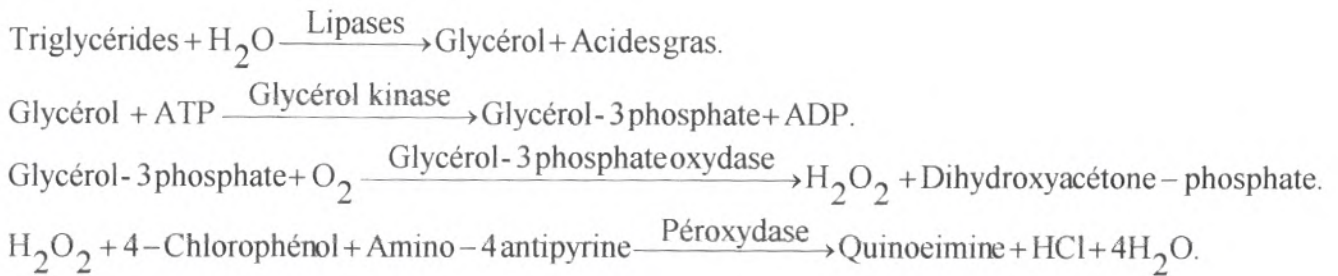
III.2 Dosage du cholestérol total : (Kit CHRONOLAB)

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



III.3 Dosage des triglycérides: (Kit CHRONOLAB)

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



III.4 Dosage des protéines totales (LOWRY et al., 1951)

Les protéines totales sont dosées sur l'homogénat de placenta. Pour la gamme étalon, l'albumine sérique bovine utilisée comme standard, est préparée à partir d'une solution mère de 1 mg/ml. Le dosage est réalisé grâce au réactif contenant du CuSO₄ anhydre, du tartrate de potassium et du carbonate de sodium. L'ajout du réactif de Folin donne une coloration proportionnelle à la quantité en protéines présentes dans l'échantillon. La lecture est réalisée à 695 nm.

IV. Détermination du statut oxydant / antioxydant

IV.1 Dosage du Malondialdéhyde (Draper et al., 1990)

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

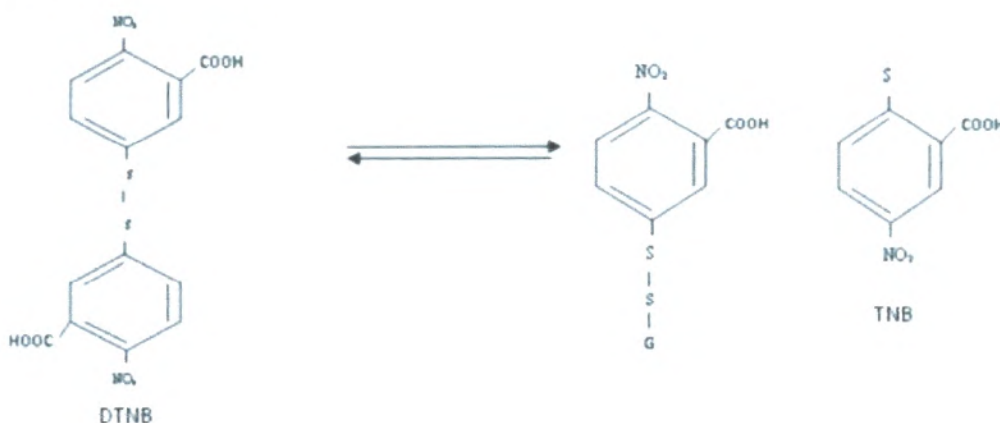
La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 532 nm).

IV.2 Dosage des protéines carbonylées (Levine et al., 1990)

Les protéines carbonylées placentaires, marqueurs de l'oxydation protéique, sont mesurées par la réaction au 2-4 dinitrophénylhydrazine (DNPH) qui aboutit à la formation de la dinitrophénylhydrazone colorée. Les concentrations placentaires en protéines carbonylées (PC) sont déterminées par lecture à des longueurs d'onde de 350 et 375 nm. Les concentrations en PC placentaires, analysées sur le placenta sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction des PC ($\epsilon = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$).

IV.3 Dosage du Glutathion réduit (GSH)(Ellman, 1959)

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



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

IV.4 Dosage de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)

Cette activité enzymatique est mesurée par l'analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (Aebi, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H_2O_2 en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient 1ml de surnageant (homogénat du placenta), 1 ml d' H_2O_2 , et 1ml de tampon phosphate (50mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5 min, 1 ml du réactif titanium oxyde sulfate (TiOSO_4) (1,7 g dans 500 ml d' H_2SO_4 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H_2O_2 restant

sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H_2O_2 avec le tampon phosphate et le réactif $TiOSO_4$ de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l.

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

$A = \log A_1 - \log A_2$; A_1 est la concentration de H_2O_2 de départ

A_2 est la concentration de H_2O_2 après incubation (au bout de 5 min)

L'activité spécifique est exprimée en U/ml.

V. Analyse statistique

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

Tous les calculs sont réalisés grâce à un logiciel Graph Pad INSTAT Version3.06 (Software Inc.).



I. Caractéristiques de la population étudiée (Tableau 2)

Notre population étudiée est composée de 15 femmes témoins, 10 femmes obèses, 10 femmes obèses diabétiques et 10 femmes obèses hypertendues. L'analyse des caractéristiques de la population étudiée montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les tranches d'âge et la taille (m) des mères témoins, obèses, obèses diabétiques et obèses hypertendues.

Par contre, le poids (Kg) est significativement augmenté chez les 3 groupes (mères obèses, mères obèses diabétiques, et mères obèses hypertendues) comparés aux mères témoins.

Ainsi l'Indice de masse corporelle (IMC) montre une augmentation hautement significative chez les mères obèses, les mères obèses diabétiques, et les mères obèses hypertendues comparées aux mères témoins.

L'âge gestationnel de la population étudiée varie entre 39 et 40 semaines chez les quatre groupes de femmes étudiées.

La pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) sont significativement plus élevées chez les mères obèses hypertendues comparées aux mères témoins et autres groupes.

En ce qui concerne le poids du placenta (g), on note une augmentation hautement significative du poids du placenta des mères obèses comparées aux mères témoins. Par contre, une diminution significative du poids du placenta est notée chez les mères obèses hypertendues comparées aux mères témoins. Le poids de naissance est aussi significativement augmenté dans le groupe des obèses comparé à celui des autres groupes.

II. Paramètres biochimiques du placenta (Tableau A1 en annexe)

II.1 Teneurs en glucose du placenta (Figure 7; Tableau A1 en annexe)

Le taux de glucose est significativement élevé dans les placentas des mères obèses et obèses diabétiques comparé aux valeurs obtenues au niveau des placentas des mères témoins. Les teneurs placentaires en glucose chez les mères obèses hypertendues sont significativement réduites par rapport aux valeurs obtenues chez les obèses et obèses diabétiques, mais restent semblables à celles des placentas des témoins.



Tableau 2. Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Mères Témoins	Mères Obèses	Mères Obèses diabétiques	Mères Obèses hypertendues
Nombre	15	10	10	10
Age (ans)	28 ± 2	30 ± 4	27 ± 3	28 ± 4
Poids (Kg)	56 ± 3	86 ± 4,21 *	90 ± 4 *	88 ± 3,25 *
Taille (m)	1,62 ± 0,27	1,65 ± 0,20	1,66 ± 0,18	1,67 ± 0,25
IMC (Kg/m²)	21,40 ± 0,80	31,62 ± 1,12**	32,72 ± 1,20**	31,65 ± 1,33**
Age gestationnel (semaines)	39 ± 1	40 ± 2	39 ± 2	40 ± 1,50
PAS (mm Hg)	110 ± 2	114 ± 3	112 ± 2	180 ± 5*
PAD (mm Hg)	80 ± 3	83 ± 2	84 ± 4	110 ± 3*
Poids de naissance (Kg)	3,45 ± 0,40	4,60 ± 0,33 *	3,67 ± 0,50	3,25 ± 0,32
Poids du placenta (g)	648 ± 25	762 ± 34 **	688 ± 45	520 ± 30 **

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. PAS: pression artérielle systolique; PAD: pression artérielle diastolique. La comparaison des moyennes entre les groupes de mères est effectuée deux à deux par le test « t » de Student :

Mères ~~obèses, diabétiques ou hypertendues~~ comparées aux mères témoins :

* P < 0,01 ; ** P < 0,001.

II.2 Teneurs en protéines totales du placenta

(Figure 7; Tableau A1 en annexe)

Les teneurs en protéines totales sont significativement élevées dans les placentas des mères obèses et obèses diabétiques comparées aux valeurs témoins. Cependant, les taux en protéines totales dans les placentas des mères obèses hypertendues sont significativement réduits par rapport aux valeurs des placentas chez les témoins.

II.3 Teneurs en cholestérol du placenta

(Figure 8; Tableau A1 en annexe)

Les teneurs en cholestérol dans les placentas des mères obèses, obèses diabétiques et obèses hypertendues sont semblables à celles obtenues dans les placentas des mères témoins.

II.4 Teneurs en triglycéride du placenta

(Figure 8; Tableau A1 en annexe)

Les taux en triglycérides des placentas chez les mères obèses et obèses diabétiques sont significativement plus augmentés alors qu'ils sont plus faibles dans les placentas des mères obèses hypertendues comparés aux valeurs obtenues dans les placentas des mères témoins.

III. Marqueurs du statut oxydant / antioxydant du placenta (Tableau A2 en annexe)

III.1 Teneurs en malondialdéhyde et protéines carbonylées du placenta (Figure 9; Tableau A2 en annexe)

DISCUSSION

L'hypertriglycéridémie est une anomalie métabolique classique associée au développement du surpoids. Des modifications métaboliques similaires accompagnent l'évolution d'une gestation normale. Ces modifications sont d'autant plus marquées chez les femmes enceintes obèses et diabétiques. Nos résultats sont en faveur d'une accumulation des substrats énergétiques au niveau du placenta lors de l'obésité et du diabète. Ceci peut entraîner un flux plus important de nutriments via le placenta au fœtus. Quelques études ont montré qu'au cours des grossesses obèses, il y a une augmentation du transfert de nutriments de la mère vers le fœtus (Boudilmi et al., 2010 ; Merzouk et al., 2000). Ainsi, l'excès de protéines et lipides au niveau du placenta provient sûrement de la circulation maternelle. Cet excès de nutriments, lipides et protéines, au niveau placentaire est transféré au fœtus et contribue à un excès de développement fœtal appelé macrosomie fœtal (Ehrenberg et al., 2004). En effet, la macrosomie est une complication fréquente chez les mères obèses (Merzouk et al., 2000). Ceci est en accord avec nos résultats qui montrent une augmentation du poids de naissance chez les nouveaux nés de mères obèses comparés aux mères témoins.

Concernant les mères obèses hypertendues, les teneurs placentaires en lipides et en protéines sont significativement réduites par rapport aux valeurs obtenues dans les placentas des témoins. Ceci est en faveur d'une réduction du flux placentaire de nutriments au fœtus, responsable d'un retard de croissance intra-utérin. Ces données concordent avec nos résultats puisque le poids de naissance des nouveau-nés de mères obèses hypertendues est réduit comparé à celui des témoins. Il est à noter que l'hypertension est responsable d'une vasoconstriction, sûrement à l'origine de la réduction du flux placentaire.

Des modifications importantes de l'équilibre oxydant/antioxydant existe pendant la grossesse chez les femmes obèses, diabétiques et hypertendues. Le stress oxydatif est cependant très marqué au cours de l'association obésité hypertension.

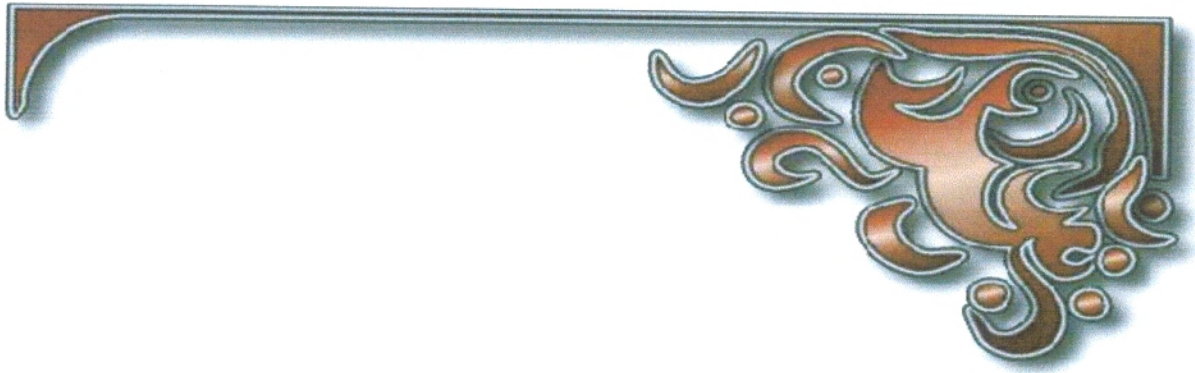
Nos résultats montrent une réduction des teneurs en glutathion et une augmentation de l'activité de l'enzyme antioxydante catalase au niveau des placentas des femmes obèses et diabétiques. Le glutathion, un tripeptide formé par la condensation de l'acide glutamique, de cystéine et de glycine, est un réducteur efficace et un puissant antioxydant. Il joue un rôle important dans une variété de processus de détoxication. Il neutralise les radicaux hydroxyles, qui sont considérés comme une source importante du stress oxydatif. Sa réduction placentaire peut être liée à son utilisation massive afin de neutraliser les radicaux libres. L'activité antioxydante de la catalase catalyse la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène moléculaire. Son augmentation peut être liée à une stimulation de son activité face à un stress oxydatif. Malgré la diminution du glutathion placentaire, la

DISCUSSION

stimulation de l'activité catalase permet de neutraliser correctement les radicaux libres dans les placentas des femmes obèses et diabétiques. En effet, les taux de malondialdéhyde et de protéines carbonylées placentaires sont normaux au niveau de ces placentas. Le malondialdéhyde est un paramètre de la peroxydation des lipides. Il s'agit d'un aldéhyde formé lors de la coupure des acides gras polyinsaturés possédant au moins trois doubles liaisons ou à partir de composés non lipidiques tels que l'acide ascorbique, les acides aminés, le désoxyribose ou le saccharose lorsqu'ils sont exposés à l'action des radicaux hydroxyles, en présence de métaux (Lefevre, 2006). Les protéines carbonylées représentent un marqueur de l'oxydation des protéines. L'oxydation des protéines est un signe de l'endommagement tissulaire, causé par le stress oxydatif.

Les placentas des mères obèses hypertendues montrent des teneurs significativement élevées en malondialdéhyde et en protéines carbonylées par rapport aux placentas des témoins et des autres groupes. Ainsi, au cours de l'association hypertension obésité, le système antioxydant du placenta est dépassé, engendrant une neutralisation faible des radicaux libres avec apparition de produits oxydés. En effet, nos résultats montrent une diminution de l'activité catalase dans les placentas de mères obèses hypertendues. Ce déséquilibre redox peut alors perturber la fonction placentaire et par la suite le développement fœtal.

Durant la grossesse, le placenta exerce de nombreuses fonctions essentielles au bon déroulement de celle-ci et à la croissance fœtale. Il est le seul organe permettant les échanges entre la mère et le fœtus. Celui-ci joue le rôle habituellement dévolu au rein, au poumon et à l'intestin. Le sang de la mère riche en oxygène et en éléments nutritifs parvient au fœtus via le cordon ombilical. Les produits de décomposition de l'organisme du futur bébé sont également transférés via le cordon ombilical vers les organes métabolique de la mère (poumon, foie, rein) pour être excrétés (Evain-Prion et Malassine, 2010). Il apparaît donc clairement que toute modification au niveau du placenta peut avoir des répercussions sur le développement fœtal. Dans l'association obésité – diabète ou hypertension, les anomalies métaboliques placentaires peuvent affecter la croissance intra-utérine. Le stress oxydatif placentaire est surtout apparent lors de l'association obésité – hypertension pouvant alors provoquer un retard de croissance intra-utérin. Mais dans tous les cas, le rôle primordial du placenta semble être affecté par l'obésité, le diabète ou l'hypertension maternelle. Une prise en charge rapide de ces grossesses à risque est alors nécessaire afin de protéger la mère et son nouveau-né.



Conclusion



CONCLUSION

Notre travail vise à mettre en évidence les variations de quelques marqueurs du statut oxydant/ antioxydant et des paramètres biochimiques au niveau des placentas des mères obèses, obèses diabétiques et obèses hypertendues comparées aux mères témoins.

L'obésité touche aujourd'hui une grande population Algérienne et elle ne cesse d'augmenter avec les années à venir, de plus en plus de femmes enceintes sont donc susceptibles d'être concernées. De plus, la femme enceinte obèse est exposée à d'autres complications comme le diabète et l'hypertension qui aggravent les altérations métaboliques affectant la santé de la mère et celle de son nouveau-né.

Nos résultats confirment que l'obésité est un élément défavorable affectant l'homéostasie du placenta, organe primordial pour le bon déroulement de la grossesse. L'obésité associée à l'hypertension et au diabète (sucré ou gestationnel) pendant la grossesse aggrave les conséquences métaboliques et affecte plus le placenta. Cette association constitue un facteur de risque bien connu d'accouchement prématuré et de complications néonatales.

Nos résultats montrent que l'obésité et le diabète entraînent une augmentation des teneurs placentaires en glucose, en triglycérides et en protéines, en faveur d'une élévation du transfert des nutriments de la mère au fœtus. Par contre, l'obésité associée à l'hypertension entraîne une réduction des teneurs en triglycérides et en protéines à l'origine d'une diminution du transfert placentaire de ces nutriments au fœtus.

D'un autre côté, l'obésité et le diabète affectent l'équilibre redox placentaire marqué par une réduction du glutathion réduit et une augmentation de l'activité antioxydante, mais ne touchent pas les marqueurs oxydants puisque les teneurs placentaires en malondialdéhyde et en protéines carbonylées restent normales. Cependant, chez les femmes obèses et hypertendues, le stress oxydatif placentaire est évident représenté par une élévation des teneurs en malondialdéhyde et en protéines carbonylées et une réduction du glutathion placentaire. Ce déséquilibre redox affecte la fonction placentaire.

Dans notre travail, les patientes hypertendues étaient sous traitement, et donc ce traitement antihypertenseur ne semble pas les protéger contre l'apparition du stress oxydatif placentaire.



CONCLUSION

Ainsi, les grossesses chez les femmes obèses, diabétiques et hypertendues sont considérées comme des grossesses à risques. Une prise en charge incluant l'équilibre glycémique, l'abaissement de la tension artérielle et la correction du stress oxydatif notamment par un programme nutritionnel est nécessaire pour assurer le bon déroulement de la grossesse. Une surveillance rigoureuse et un suivi médical régulier peuvent protéger la santé de la mère le nouveau né.

Vu la présence de ces altérations métaboliques et l'existence du stress oxydatif, nous conseillons aux femmes enceintes obèses, hypertendues ou diabétiques un régime équilibré riche en antioxydants comme les fruits et les légumes. Ainsi, elles doivent diversifier leur alimentation et associer une hygiène de vie saine afin de préserver la santé maternelle et de favoriser un développement fœtal optimal lors des grossesses.



Références bibliographiques



Références Bibliographiques

- 1) Abramowicz JS, Sheiner E (2007). In utero imaging of the placenta: importance for diseases of pregnancy. *Placenta*. 28: 14–22.
- 2) Antje R, Weseler A, Aalt B (2010). Oxidative Stress and Vascular Function. Implications for Pharmacologic Treatments. 12(3): 154–161.
- 3) Battaglia FC, Regnault TR (2001). Placental Transport and Metabolism of Amino Acids. *Placenta*. 22(2-3): 145-161.
- 4) Bee H, Boy D(2003). Psychologie du développement : les âge de la vie. De boeck supérieur. : 568.
- 5) Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M (2010). Complications maternelles du diabète gestationnel. *Journal de Gynecologie et Biologie de la Reproduction*. 39(82): 171-188.
- 6) Bowers K, Laughon S, Kiely K, Brite J, Chen Z, Zhang C (2013). Gestational diabetes, pre-pregnancy obesity and pregnancy. *Springer*: 1263-1271.
- 7) Burdon C, Mann C, Cindrova Davies A , Ferguson-Smith G (2007). Oxidative Stress and the Induction of Cyclooxygenase Enzymes. *Science direct*: 724-733.
- 8) Burton GJ, Jauniaux E (2004). Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*. 11(6): 342-352.
- 9) Caron P (2007). Pathologie hypophysaire et grossesse. Springer-Verlag France :14-19.
- 10) Chappell LC, Seed PT, Briley A, Kelly FJ, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, Mallet AI, Poston L (2002). A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 187(1): 127-136.
- 11) Chu SY, Bachman DJ, Callaghan WM, Whitlock EP, Dietz PM, Berg CJ, O'Keeffe-Rosetti M, Bruce FC, Hornbrook MC (2008). Association between obesity during pregnancy and increased use of health care. *N Engl J Med*. 358(14): 1444-1453.
- 12) Delattre J, Beaudoux, J-L, Bonnefort-Rousselot D (2005). Radicaux libre et stress oxydant. *Aspect biologique et pathologique* : 544.
- 13) Denison FC, Roberts KA, Barr SM, Norman JE (2010). Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. *Reproduction*. 140(3): 373-85.
- 14) Dennedy MC, Dunne F (2010). The maternal and fetal impacts of obesity and gestational diabetes on pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 24(4): 573-589.
- 15) Dennery PA (2010). Oxidative stress in development: Nature or nurture? *Free Radical Biology & Medicine*. 49(7): 1147-1151.

Références Bibliographies

- 16) Deruelle P (2011). Obésité et grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 39(2): 100-105.
- 17) Desai P, Rathod SP, Garge V (2003). Evaluation of pro-oxidants and antioxidants in pre-eclampsia. *Journal of Obstetrics & Gynaecology of India*. 53(5) :445-448.
- 18) Dubova EA, PavlovKA, Borovkova EI, Bayramova, MA (2011). Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 151(02): 218-223.
- 19) Dubova K A (2011). Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptors. *Science Direct* : 253.
- 20) Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM (2004). The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 191(3): 964-968.
- 21) Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM (2004). The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 191: 964-968.
- 22) Évain-Prion D, Malassiné A (2010). *Le placenta humain*. Paris Lavoisier :195.
- 23) Françoise M (2012). Stress et grossesse. Quelle prévention pour quels risques? *Science directe*. 11.
- 24) Franquinet R, Foucrier J (2003). *Embryologie descriptive*. DUNOD, 2^e Edition. : 157.
- 25) Gabbe SG, Niebyl JR (2002). *Obstetrics normal and problem pregnancies*. 4th ed. New York, NY. Churchill Livingstone: 63-70.
- 26) GNGOF (2006). *Principales complications de la grossesse*. Campus National de Gynécologie Obstétrique. 8p.
- 27) Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG (2004). Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res*. 114: 397-407.
- 28) Guerre-Millo M, Hauguel de Mouzon S (2005). Placenta et obésité. *Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction*. 7(4): 287-291.
- 29) Hadden DR, McLaughlin C (2009). Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 14(2): 66-71.
- 30) Hôpital Maisonneuve-Rosemont (2010). *L'hypertension artérielle*. Programme clientèle santé de la femme et de l'enfant. 14p.

Références Bibliographies

- 31) Huda s, Brodi L , Sattar N (2010). Obesity in pregnancy: Prevalance and metabolic consequence. *Obesity*. 15 :70-76.
- 32) Jennifer M, Gudrun E (2010). The Importance of Imprinting in the Human Placenta. *PLos Genet*. 6 (7).
- 33) Kierszenbaum AL (2006). *Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique*. De boeck : 619.
- 34) Lager S ,Powell TL (2012). Regulation of nutrient transport across the placenta. *Journal of pregnancy*. 827: 1-14.
- 35) Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Mouzon SH, Jawerbaum A (2011). The role of Oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling* 15(12): 3061-3100.
- 36) Lefevre X (2006). Stress oxydant et régulation de la glycémie : implication pour le syndrome métabolique. *Springer* .1: 11-15.
- 37) Lindsay R (2012). *Maternal Obesity*. Springer : 106-324.
- 38) Malti Boudilmi N, Merzouk H , Baba Ahmed fFZ, Merzouk SA, Malti A, Tessier C, Narce M (2010). Oxidative stress biomarkers in obese mothers and their appropriate for gestational age newborns. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* . 4: 2237-2245.
- 39) Merzouk H., Meghelli-bouchenak M., Loukidi B., Prost J., Belleville J. (2000) Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. *Biology of the Neonate*. 77:17-24.
- 40) Michèle A, Guerre-Millo S, MOUZON H D (2005). Placenta et obésité. (M. John Libbey Eurotext, Ed.) *MT medecine de la production* .7(4) : 287-291.
- 41) Mighty HE, Fahey AJ (2007) Obesity and pregnancy complications. *Curr Diab Rep*. 7(4):289-294.
- 42) Myatt L (2010). Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. *Placenta*. 31: 66-69.
- 43) Myatt L, Cui X (2004). Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol*. 122(4): 369-382.
- 44) Ogren L, Talamantes F (1994). The placenta as an endocrine organ. *The physiology of reproduction* : 875-885.

Références Bibliographies

- 45) Osterheld MC, Meagher-Villemure K (2005). La fœtopathologie : son rôle 2. Le placenta : une interface. *Revue Médicale Suisse*. 2367: 1-8.
- 46) Patil SB, Kodliwadmath MV, Kodliwadmath SM (2007). Study of oxidative stress and enzymatic antioxidants in normal pregnancy. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 22(1): 135-137.
- 47) Raut AM, Suryakar AN, Mhaisekar D (2012). Étude du stress oxydatif en relation avec le statut Antioxydant dans la bronchite chronique. *Journal International de Médecine et des Sciences Médicales*. 4 (2): 75-77.
- 48) Robles R, Palomino N, Pobles A (2001). Oxidative stress in the neonate. *Early Human Developments*. 65: 75-81.
- 49) Salafia CM, Charles AK, Maas EM (2006). Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* .49: 236–256.
- 50) Vanbergue A, & Fanteine B (2010, Septembre). Self-monitoring of blood glucose and diabetes the case of pregnancy. *Science Direct* . 4: 20-25.
- 51) Wheater PR, Young B, Heath JW (2001). *Histologie fonctionnelle*. De Boeck Université, 4e édition. 96p.



Annexes



Tableau A1: Paramètres biochimiques du placenta.

Paramètres	Placentas Témoins	Placentas de mères Obèses	Placentas de mères Obèses diabétiques	Placentas de mères Obèses hypertendues
Glucose (mg/g)	41 ± 2,45	68 ± 2,05 *	72 ± 4,16 *	38 ± 3,05 \$+
Cholestérol (mg/g)	12,82 ± 1,22	13,84 ± 1,30	12,66 ± 2,44	11,52 ± 1,34
Triglycérides (mg/g)	38,44 ± 2,22	59,23 ± 2,21 *	62,42 ± 3,20 *	25,11 ± 1,30 *\$+
Protéines totales (mg/g)	188 ± 10,26	234 ± 12,38 *	238 ± 16,72 *	119 ± 11,29 *\$+

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

- Placentas de mères obèses ou obèses diabétiques ou hypertendues comparés aux Placentas témoins : * P < 0,01.
- Placentas de mères obèses diabétiques ou hypertendues comparés aux Placentas de mères obèses: \$ P < 0,01.
- Placentas de mères obèses hypertendues comparés aux Placentas de mères obèses diabétiques: + P < 0,01.

Tableau A2: Marqueurs du statut oxydant / antioxydant du placenta.

Paramètres	Placentas Témoins	Placentas de mères Obèses	Placentas de mères Obèses diabétiques	Placentas de mères Obèses hypertendues
MDA ($\mu\text{mol/g}$)	0,43 \pm 0,04	0,48 \pm 0,05	0,47 \pm 0,06	0,88 \pm 0,05 *\$+
PC ($\mu\text{mol/g}$)	2,82 \pm 0,32	2,84 \pm 0,30	2,66 \pm 0,44	4,52 \pm 0,34 *\$+
GSH ($\mu\text{mol/g}$)	8,44 \pm 0,22	5,23 \pm 0,21 *	5,42 \pm 0,20 *	5,11 \pm 0,30 *
Catalase (U/g)	34,56 \pm 1,45	65 \pm 2,33 *	67 \pm 3,21 *	21 \pm 1,23 *\$+

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

- Placentas de mères obèses ou obèses diabétiques ou hypertendues comparés aux Placentas témoins : * P < 0,01.
- Placentas de mères obèses diabétiques ou hypertendues comparés aux Placentas de mères obèses: \$ P < 0,01.
- Placentas de mères obèses hypertendues comparés aux Placentas de mères obèses diabétiques: + P < 0,01.



Résumé

Les objectifs de ce travail sont de déterminer certains paramètres biochimiques (Triglycérides, Cholestérol, Glucose et Protéines totales) et marqueurs du stress oxydant/antioxydant (MDA, Glutathion réduit, Catalase et Protéines carbonylées) au niveau des placentas des femmes obèses, obèses diabétiques et obèses hypertendues.

Nos résultats montrent une augmentation des teneurs placentaires en triglycérides, glucose et protéines totales chez les mères obèses, obèses diabétiques par contre ces teneurs sont réduites chez les mères hypertendues. Le cholestérol placentaire est semblable aux mères témoins. Les placentas des mères obèses et obèses diabétiques ont des activités de l'enzyme catalase significativement élevées par contre, l'activité de la catalase chez les mères obèses hypertendues est réduite. Les teneurs en glutathion placentaire sont faibles dans les trois groupes. Le MDA et les protéines carbonylées placentaires sont élevés chez les mères hypertendues par rapport aux autres groupes.

En conclusion, les placentas des mères obèses, obèses diabétiques et obèses hypertendues sont soumis à un stress oxydatif qui peut être à l'origine d'altérations du développement fœtal. La détermination du statut oxydant /antioxydant durant la grossesse représente un critère pour dépister tout risque maternel ou fœtal

Mots clés : grossesse – placenta – stress oxydatif – obésité – diabète - hypertension

Abstract

The objectives of this work are to determine some biochemical parameters (triglycerides, cholesterol, glucose and total protein) and markers of oxidative stress (MDA, reduced glutathione, catalase and protein carbonyls) in the placenta of obese, diabetic obese and hypertensive obese women.

Our results show an increase in placental levels of triglycerides, glucose and total protein in obese mothers, obese diabetics; these levels are reduced in hypertensive mothers. Placental cholesterol is similar to control mothers. In placentas of obese mothers and obese diabetics, the activity of the enzyme catalase is significantly elevated versus control value, however it is reduced in hypertensive obese mothers. Placental glutathione content is low in all three groups. Placental MDA and protein carbonyl levels are high in hypertensive mothers compared to other groups.

In conclusion, placentas of obese diabetic and hypertensive mothers are subjected to oxidative stress that can be a cause of impaired fetal development. Determination of oxidant / antioxidant status during pregnancy is a point to identify any maternal or fetal risk.

Key words: Pregnancy – placenta – oxidative stress – obesity – diabetes – hypertension

ملخص

يهدف هذا العمل إلى تحديد بعض القياسات البيوكيميائية (الدهون الثلاثية، الكوليسترول، جلوكوز، البروتين الكلي) و علامات الأكسدة (MDA، الجلوتاتيون، الكاتلاز، البروتين الكربونيلي) في مشيمة النساء البدينات، البدينات دو مرض سكري و البدينات دو الضغط الدم المرتفع.

أظهرت النتائج التي توصلنا إليها إلى زيادة في كميات الدهون الثلاثية، جلوكوز، البروتين الكلي عند الأمهات البدينات و البدينات دو المرض السكري لكن نلاحظ انخفاض هذه الكميات عند الأمهات دو الضغط الدم المرتفع. و كمية كولسترول مشابهة لكمية الأمهات المعفية. مشيمات الأمهات البدينات، البدينات دو المرض السكري لهم نشاط الإنزيم كاتلاز مرتفع لكن نشاط هذا الإنزيم عند الأمهات البدينات دو الضغط الدم المرتفع منخفض. الكميات جلوتاتيون منخفضة في ثلاثة أفواج. MDA و البروتين الكربونيلي مرتفع عند الأمهات دو الضغط الدم المرتفع بالنسبة للأفواج الأخرى.

في الختام، تتعرض مشيمة النساء الحوامل البدينات إلى الأكسدة و التي يمكن أن تؤثر في نمو الجنين. تحديد الأكسدة / مضاد للأكسدة خلال فترة الحمل اختبار للكشف عن أي مخاطر الأمهات و الجنين.

كلمات البحث: الحمل – المشيمة – الأكسدة – السمنة – الداء السكري – ارتفاع ضغط الدم.