



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

Option : Physiologie et Physiopathologie Cellulaire

*Détermination de quelques paramètres du  
statut oxydant /antioxydant et des lipides au  
niveau des placentas lors des grossesses à  
risque (Diabète de type1, Diabète  
gestationnel)*

Présenté par

*M<sup>elle</sup> : ARROUDJA Fatiha*

Soutenu le : 10/06/2014

Devant le jury suivant :

Présidente : M<sup>me</sup> LOUKIDI B.

Maître de conférences B, Université Tlemcen.

Examinatrice : M<sup>me</sup> BABA AHMED FZ.

Maître de conférences A, Université Tlemcen.

Promotrice : M<sup>me</sup> MERZOUK H.

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*

Aucun mot ne pourra exprimer l'affection et l'amour que je prouve envers vous.

Personne ne pourra vous rendre les sacrifices que vous avez déployés à mon égard.

Veillez trouver ici, le témoignage de mon amour éternel.

Que dieu vous procure santé, prospérité et bonheur...

A la **mémoire** de **mon père** que je n'oublierais jamais

*A ma chère sœur et mes frères*

*Djemaa, Mustapha, Omar, Hamadi*

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 dédie 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...



# *Remerciements*



Avant toute chose, je tiens à remercier « **Allah** » qui m'a donné la force et la volonté pour terminer ce modeste travail.

*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 achever 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 **LOUKIDI B**, 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 **BABA AHMED FZ**, 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 Technologie,  
Faculté de l'ingénieur, 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

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN** : acide désoxyribonucléique.

**°C** : Celsius

**Ca<sup>+</sup>** : Calcium.

**cm Hg** : centimètre de mercure.

**CNGOF** : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.

**Cu-ZnSOD** : Superoxyde dismutase à cuivre-zinc.

**Cyt-p450** : Cytochrome-p450.

**DG** : diabète gestationnel.

**DNP** : Dinitrophénylhydrazone.

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

**DO** : Densité optique.

**EDTA** : Acide éthylène diamine tétraacétique.

**ERO** : Espèces réactives de l'oxygène.

**ε** : Coefficient d'extinction.

**G** : gramme.

**GH** : Growth Hormone.

**GP<sub>x</sub>** : Glutathion peroxydase.

**GSH** : glutathion réduit.

**GSR** : Glutathion réductase.

**GSSG** : Glutathion dissulfure ou oxydé.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène.

**H<sub>2</sub>O** : eau

**hCG** : hormone chorionique gonadotrope.

**HLA** : Antigènes des leucocytes humains.

**hPL** : hormone lactogène placentaire.

**IGF1**: insulin growth factor 1.

**IMC** : Indice de masse corporelle.

**K<sup>+</sup>**: Potassium.

**Kg** : Kilogramme.

**L** : Litre.

**m<sup>2</sup>**: mètre carré.

**MDA** : Malondialdéhyde.

**Min** : minute.

**Mn SOD** : Superoxyde dismutase à manganèse.

**Na<sup>+</sup>** : Sodium.

**NADP<sup>+</sup>** : Nicotinamide adénine diphosphate oxydé.

**NADPH** : Nicotinamide adénine diphosphate réduit.

**Nm** : Nanomètre.

**NO<sup>•</sup>**: Monoxyde d'azote.

**<sup>1</sup>O<sub>2</sub>** : Oxygène singulet.

**O<sub>2</sub>** : oxygène.

**O<sub>2</sub><sup>-•</sup>**: Anion superoxyde.

**OH<sup>•</sup>**: Radical hydroxyle.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**ONOO<sup>-</sup>** : Peroxynitrite.

**ONOOH** : nitroperoxyde.

**PC** : Protéines carbonylées.

**PGH** : hormone de croissance placentaire.

**PH** : potentiel hydrogène.

**RCIU** : Restriction de croissance intra-utérine.

**Se**: Selenium.

**SDS**: Sodium dodecylsulfate.

**ROS**: Reactive oxygen species.

**SOD** : Superoxyde dismutase.

**TBA** : Acide thiobarbiturique.

**TCA** : Acide trichloracétique.

**TG**: Triglycéride.

**TNB**: Acide thionitrobenzoïque.

**TSH**: Thyroid Stimulating Hormone.

**Min**: minute.

**XO** : xanthine oxydase.

$\Delta$ : Delta.



## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Formation du placenta .....	6
<b>Figure 2.</b> Représentation schématique de la structure placentaire .....	8
<b>Figure 3.</b> Transport passif (sans apport énergétique) à travers le placenta .....	11
<b>Figure 4.</b> Sources métaboliques de production et d'élimination des radicaux libres .....	18
<b>Figure 5.</b> Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques .....	21
<b>Figure 6.</b> Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) les systèmes de défenses antioxydants .....	23
<b>Figure 7.</b> Teneurs en cholestérol et triglycérides chez les mères .....	36
<b>Figure 8.</b> Teneurs en cholestérol et triglycérides du placenta chez les nouveau-nés .....	37
<b>Figure 9.</b> Teneurs en cholestérol et triglycérides du placenta .....	38
<b>Figure 10.</b> Teneurs en malondialdéhyde (MDA) et en protéines carbonylées (PC) du placenta partie maternelle dans les groupes étudiés .....	39
<b>Figure 11.</b> Teneurs en malondialdéhyde (MDA) et en protéines carbonylées (PC) du placenta partie fœtale dans les groupes étudiés .....	40
<b>Figure 12.</b> Teneurs en glutathion réduit du placenta face maternelle et fœtale dans les groupes étudiés .....	41
<b>Figure 13.</b> Activité de la catalase du placenta face maternelle et fœtale dans le Groupes étudiés .....	42

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Caractéristiques de la population étudiée.....	32
---	----

## TABLEAUX EN ANNEXE

<b>Tableau A1</b> : Teneurs plasmatiques et placentaires en cholestérol et triglycérides chez la population étudiée.....	62
<b>Tableau A2</b> : Marqueurs du statut oxydant du placenta. ....	63
<b>Tableau A3</b> : Marqueurs du statut antioxydant du placenta. ....	64

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	01
<b>ETAT ACTUEL DU SUJET</b> .....	05
<b>1. Placenta</b> .....	05
1.1. Définition .....	05
1.2. Structure .....	07
1.3. Rôle du placenta .....	09
<b>2. Grossesse et diabète sucré</b> .....	14
2.1. Diabète sucré préexistant .....	14
2.2. Diabète gestationnel .....	15
<b>3. Stress oxydatif</b> .....	17
3.1. Définition .....	17
3.2. Radicaux libres .....	17
3.2.1. Espèces réactives de l'oxygène .....	17
3.3. Dommages moléculaires induits par les radicaux libres .....	19
3.3.1. Dommages oxydatifs de l'ADN .....	19
3.3.2. Dommages oxydants des lipides .....	20
3.3.3. Dommages oxydants des protéines .....	20
3.4. Défenses antioxydants .....	20
3.5. Stress oxydant et grossesse .....	22
3.6. Stress oxydant et placenta .....	24
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	25
<b>1. Population étudiée</b> .....	26
<b>2. Prélèvements et préparation des échantillons</b> .....	26
2.1. Prélèvement de sang .....	26
2.2. Prélèvements du Placenta .....	27
<b>3. Dosage des lipides</b> .....	27
3.1. Dosage du cholestérol .....	27
3.2. Dosage des triglycérides .....	27
<b>4. Détermination du statut oxydant/antioxydant placentaire</b> .....	27
4.1. Dosage du malondialdéhyde .....	28
4.2. Dosage des protéines carbonylées .....	28

4.3. Dosage du glutathion réduit(GSH) .....	28
4.4. Détermination de l'activité de la catalase .....	29
<b>5. Analyse statistique</b> .....	29
<b>RESULTATS ET INTERPRETATION</b> .....	30
<b>1. Caractéristiques de la population étudiée</b> .....	32
<b>2. Teneurs plasmatiques et placentaires en cholestérol et en triglycérides chez les mères et leurs nouveau-nés</b> .....	33
2.1. Teneurs plasmatiques et placentaires en cholestérol chez les mères et leurs nouveau-nés .....	33
2.2. Teneurs plasmatiques et placentaires en triglycérides chez les mères et leurs nouveaux nés .....	33
<b>3. Marqueurs du statut oxydant du placenta.</b> .....	34
3.1. Teneurs en malondialdéhyde et en protéines carbonylées du placenta partie maternelle .....	34
3.2. Teneurs en malondialdéhyde et en protéines carbonylées du placenta partie fœtale .....	34
4. Marqueurs du statut antioxydant du placenta .....	34
4.1. Teneurs en Glutathion réduit et en Catalase du placenta partie maternelle .....	34
4.2. Teneurs en Glutathion réduit et en Catalase du placenta partie fœtale .....	35
<b>DISCUSSION</b> .....	44
<b>CONCLUSION</b> .....	51
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	54
<b>ANNEXE</b> .....	62



# *Introduction*



## *Introduction*

---

Le placenta est un organe complexe et essentiel au bon développement et à la croissance fœtale. Pourtant, il a longtemps été considéré comme un vulgaire déchet de la grossesse et jusqu'au XVI<sup>e</sup> siècle sa fonction était mal connue. Depuis plusieurs années, le placenta est l'objet de nombreuses recherches tant pour comprendre sa physiologie que sa pathologie et une revue scientifique lui est aujourd'hui entièrement consacrée. En obstétrique comme en néonatalogie, l'insuffisance placentaire mais aussi les anomalies d'invasion placentaire sont des problèmes majeurs de santé publique avec de fortes morbidités et mortalité fœtales et maternelles (**Haquet et al., 2013**). L'insuffisance placentaire est en effet la première cause avec la prématurité de morbidité et de mortalité fœtale/néonatale (**Cétine et al., 2004**). Le placenta accreta, voire percreta est associé à une forte morbidité maternelle avec une prise en charge complexe (**Haquet et al., 2013**).

Le placenta humain haemochorial est une interface complexe et dynamique entre les tissus embryonnaires et maternels. Un tableau myriade de composés a été identifié à cette interface, dont certains exercent des effets locaux qui pourraient être importants dans le maintien de l'intégrité de l'organe (**Dockery et al., 2000**).

Le placenta intervient dans les échanges fœto-maternels à partir de la cinquième semaine d'aménorrhée (**Jaffe et al., 1997**). Le sang maternel arrivant par les artères spiralées va s'écouler dans les espaces intervillositaires, et baigner les villosités chorionales dans lesquelles circule du sang fœtal (**Malassine et Cronier, 2002**). C'est au niveau de ces villosités chorionales que se font les échanges materno-fœtaux, sans contact direct entre le sang maternel et fœtal (**Malassine et al., 2003**). Le placenta est un filtre entre le sang maternel et le sang fœtal. Son rôle de filtre permet les échanges de nutriments (tels que l'oxygène, les protéines, les glucides, les lipides et les vitamines) entre le sang de la mère et de son fœtus. Il autorise également le passage des déchets digestifs et du gaz carbonique du sang de l'enfant vers celui de la mère, dont l'organisme est capable d'éliminer ces déchets. Ainsi, le placenta agit comme une annexe embryonnaire où siègent des échanges sélectifs entre mère et embryon, il agit comme un pont, assurant sa respiration, sa nutrition (en lui choisissant et livrant les nutriments nécessaires à son métabolisme et au développement de ses tissus), sa protection et son activité endocrine responsable de l'équilibre hormonal de la grossesse (**Cétine et al., 2004**).

## *Introduction*

---

L'extrême diversité structurale du placenta avec de multiples cellules spécialisées dans le transport de nutriments, le métabolisme énergétique, la fonction immunitaire et vasculaire constitue un environnement unique pour contrôler l'environnement métabolique fœtal. Toute perturbation métabolique au niveau du placenta peut donc affecter le développement fœtal.

L'oxygène moléculaire est une composante essentielle de tous les organismes vivants, où il contribue au processus d'oxydation, qui est un élément fondamental de la vie aérobie et de notre métabolisme. Une partie de l'oxygène pris par les cellules vivantes est convertie en plusieurs espèces réactives nuisibles de l'oxygène et des radicaux libres. Une fois formés, les radicaux libres peuvent démarrer une réaction en chaîne, conduisant à la formation de plus de radicaux libres. La chaîne respiratoire mitochondriale est le site majeur de la production des radicaux libres. Les espèces réactives de l'oxygène libérées par la chaîne respiratoire mitochondriale peuvent endommager les biomolécules, comme les lipides, les protéines et les acides nucléiques (**Droge, 2004**). Pour éviter ces dommages, les défenses antioxydantes existent pour éliminer la plupart de ces agents oxydants. Même si un équilibre entre les dommages oxydatifs et les mécanismes de protection est habituellement conservé, il ya des situations spécifiques, dans lesquelles la production excessive de radicaux libres, ou des déficiences dans les défenses antioxydantes, conduisent à l'apparition du stress oxydatif.

La grossesse est un état de stress oxydatif dû à la forte activité métabolique des mitochondries placentaires qui génèrent les ROS, en plus de la NADPH oxydase qui génère l'anion superoxyde. Les espèces réactives cellulaires de l'oxygène (ROS) et leur contrôle par les antioxydants sont impliqués dans la physiologie du système reproducteur féminin (**Desai et al., 2003**). Les niveaux physiologiques de ROS jouent un rôle important de régulation par le biais de diverses voies de transduction de signalisation dans la folliculogénèse, la maturation des ovocytes, le corps jaune et la fonction utérine, l'embryogénèse, l'implantation de l'embryon et le développement fœto-placentaire. Les déséquilibres entre la production des antioxydants et des radicaux libres (stress oxydatif) sont considérés comme étant responsable du déclenchement ou du développement de processus pathologiques affectant la reproduction des femmes. Le stress oxydatif peut aussi affecter le placenta et par la suite le fœtus. Il est accentué en cas de pathologies associées à la grossesse, comme certaines maladies métaboliques maternelles notamment le diabète sucré.

Le diabète sucré de type 1 ou gestationnel est caractérisé par des anomalies métaboliques et un dérèglement de la balance redox à l'origine d'un stress oxydatif

## *Introduction*

---

(Thompson et al., 2013). L'hyperglycémie et l'hyperlipidémie, caractéristiques de cette pathologie, sont à l'origine d'une perturbation métabolique chez la mère mais qui touchent aussi le placenta et le fœtus. Le stress oxydatif peut altérer la santé maternelle, le fonctionnement du placenta et le développement fœtal.

L'objectif de notre travail est donc de déterminer quelques paramètres du stress oxydatif au niveau du placenta au cours de la grossesse associée au diabète sucré chez la mère-placenta-fœtus. Notre étude, de type cas-témoins, porte sur des femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 ou de diabète gestationnel et des femmes enceintes non diabétiques témoins. Les marqueurs placentaires de la balance oxydante/antioxydante étudiés dans ce travail sont le malondialdéhyde, la catalase, le glutathion réduit et les protéines carbonylées. De plus, les teneurs placentaires en lipides sont analysées afin de visualiser la relation entre surcharge lipidique et stress oxydatif au niveau du placenta. Les analyses sont réalisées sur deux parties du placenta, partie maternelle et partie fœtale, afin de voir si les modifications placentaires sont homogènes ou non





*Etat Actuel Du Sujet*



## I. Placenta

### I. 1. Définition

Organe autonome et transitoire, le placenta cumule des fonctions qui, chez l'adulte, sont assurées par le poumon, les reins et l'intestin. Il nourrit, oxygène et épure l'embryon, puis le fœtus, tout au long de la vie intra-utérine. En outre, chez certaines espèces, le placenta possède une fonction endocrine indispensable à la gestation et à la croissance fœtale. Il est intéressant de constater que le placenta présente une extrême diversité structurale et endocrine parmi les espèces. L'efficacité des fonctions placentaires doit être adaptée à la taille de l'espèce, aux disponibilités maternelles, au régime alimentaire et cela pour des gestations très courtes (18 jours) ou très longues (2 ans) (**Loke et King, 1993**).

Le placenta est un organe éphémère, indispensable au développement fœtal (unité foetoplacentaire). Chez l'homme, le placenta est de type hémochorial, c'est-à-dire que le trophoblaste est au contact direct du sang maternel (**Evain-Prion et al., 2000**). Le placenta est formé de plusieurs populations cellulaires, la principale étant le trophoblaste (**Alsat et al., 1999**). Le trophoblaste est formé de plusieurs sous-populations cellulaires. Il comprend le trophoblaste villositaire et le trophoblaste extravillositaire (figure 1). Le trophoblaste villositaire participe à la formation de la membrane d'échange placentaire et comprend le cytotrophoblaste à l'origine du syncytiotrophoblaste par un mécanisme de fusion cellulaire. La membrane d'échange placentaire est formée par le cytoplasme du syncytiotrophoblaste, les membranes basales fusionnées du trophoblaste et du capillaire villositaire et le cytoplasme des cellules endothéliales.

### I. 2. Etude macroscopique

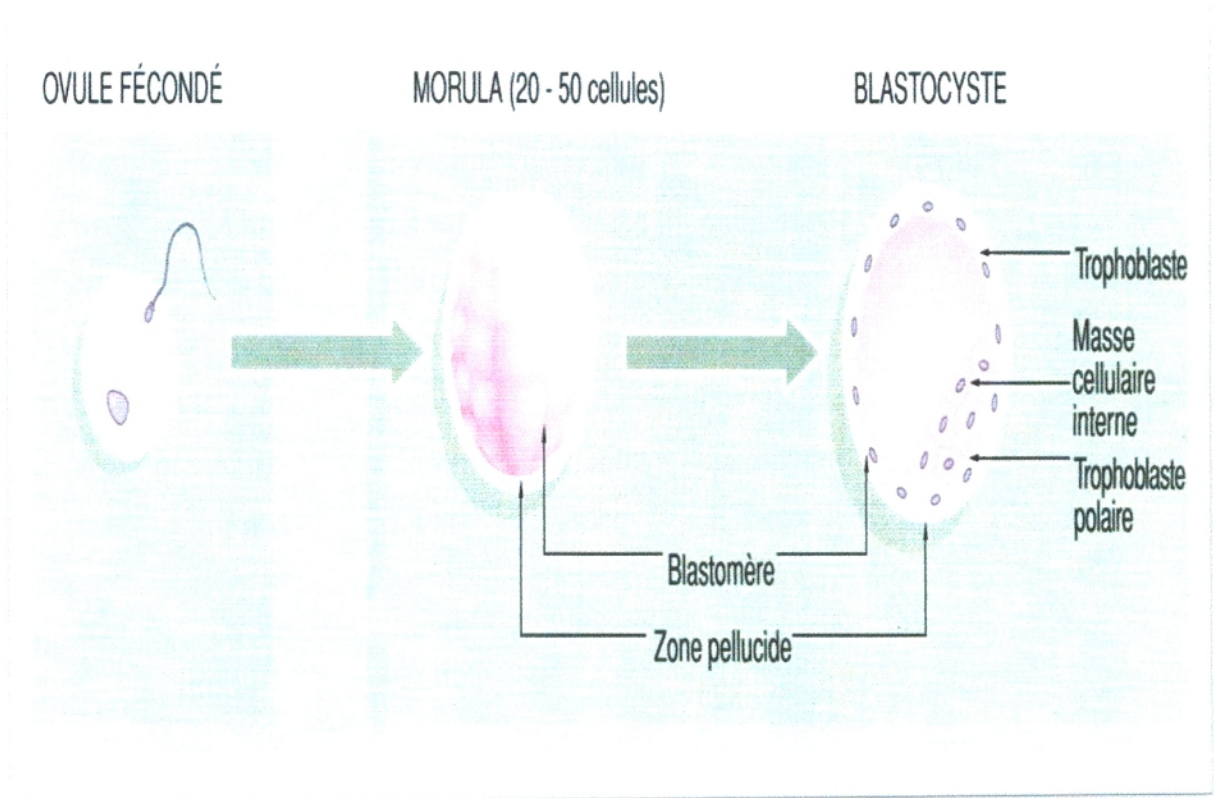
Le placenta à terme se présente comme un disque de 18 à 20 cm de diamètre, de 4 à 5 cm d'épaisseur au centre, 4 à 6 mm sur les bords.

Le rapport poids placentaire / poids fœtal varie tout au long de la grossesse.

C'est un bon indicateur du développement harmonieux du fœtus et de placenta (**Evain-Prion et Malassiné, 2010**).

Le placenta présente deux faces :

- ✚ Une **face fœtale ou choriale** lisse : est recouverte par l'amnios, qui laisse apparaître par transparence les vaisseaux placentaires et Sur elle s'insère le cordon ombilical.
- ✚ Une **face maternelle** qui est recouverte par la caduque basale qui constitue le plan de clivage. Cette face est parcourue par des sillons qui délimitent les cotylédons.



**Figure 1. Formation du placenta (Wheater et al., 2001)**

### **I.3. Structure**

On distingue la caduque et le placenta proprement dit, avec la plaque basale, la plaque choriale et entre les deux, la chambre intervillieuse et les villosités choriales (figure2).

#### **I.3.1. Les caduques**

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 réfléchi 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**).

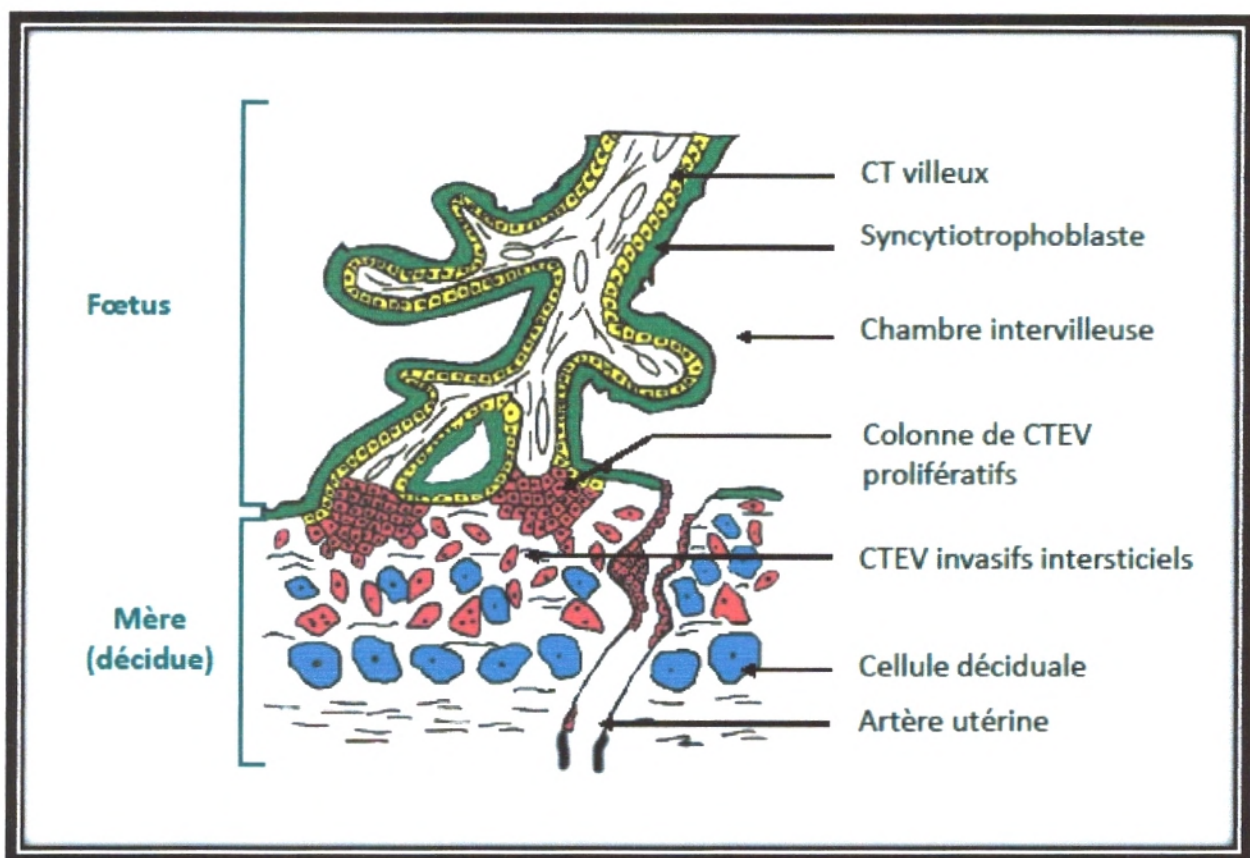
#### **I.3.2. La plaque basale**

Elle est rattachée à la paroi utérine, dite aussi zone de pénétration materno-fœtale. Elle est essentiellement formée, en allant de la chambre intervillieuse 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-cotylédonaires qui pénètrent dans l'espace intervillieux le subdivisant en unités fonctionnelles vasculaires ou cotylédons. Ces septums limitent grossièrement les cotylédons, mais ne fusionnent pas avec la plaque choriale, 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 entre autre 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**).

#### **I.3.3. La plaque choriale**

Cette face est celle qui est au contact de la cavité amniotique. Elle est tapissée en dedans par l'amnios. On distingue 2 couches :



**Figure 2. Représentation schématique de la structure placentaire (Hoffman, 2011)**

- Une couche épithéliale externe dégénérée, vestige des cellules trophoblastiques primitives recouverte par endroit de dépôts fibrinoïdes qui forment le toit de la chambre intervillieuse.

- Une couche épithéliale externe dégénérée, vestige des cellules trophoblastiques primitives recouverte par endroit de dépôts fibrinoïdes qui forment le toit de la chambre intervillieuse.
- Une couche interne de tissu conjonctif fibreux en continuité avec l'axe des villosités et avec la gelée de Wharton du cordon (**Kierszenbaum, 2006**).

### **I.3.4. Le bord du placenta**

À la périphérie du placenta, la plaque basale adhère étroitement à la plaque chorale. Là se fait la jonction des trois caduques (basale, ovulaire et pariétale).

### **I.3.5. La chambre intervillieuse et les villosités chorales**

Les villosités chorales partent de la plaque chorale. Certaines villosités vont d'une plaque à l'autre, ce sont les villosités crampons, d'autres restent libres dans la chambre intervillieuse.

## **I.4. Rôle central du placenta**

Le placenta réalise une unité fonctionnelle entre la mère et l'enfant (**Hargitai et al., 2004**). Il joue un rôle majeur dans le transfert materno-placentaire et dans l'utilisation par le fœtus des nutriments et de l'oxygène. L'existence d'une surface d'échanges placentaires suffisante par les microvillosités chorales, d'une intégrité anatomique et fonctionnelle placentaire est indispensable. La croissance placentaire en poids et en taille est corrélée à la croissance du fœtus avec un maximum à 33 semaines. Il existe une corrélation positive entre poids de naissance, poids du placenta, surface totale des villosités. La croissance fœtale est indissociable de la maturation fœtale.

La maturation fœtale est sous la dépendance d'hormones et se traduit par des modifications morphologiques et fonctionnelles des organes, des tissus et des cellules. En tant qu'organe le plus important pour le fœtus sur le plan fonctionnel et en volume, c'est un véritable reflet de la vie intra-utérine.

### **I.4.1. Placenta et les échanges maternofoetaux**

Le placenta joue un rôle essentiel dans les échanges entre la mère et le fœtus. Le rôle du placenta est d'apporter à l'embryon et au fœtus les nutriments et l'oxygène, et d'évacuer les déchets (dioxyde de carbone, urée). Il s'agit d'un organe éphémère expulsé dans les 30 minutes suivant la délivrance par constitution d'un hématome rétroplacentaire physiologique. Ce phénomène porte le nom de délivrance. L'organisation du placenta est réalisée en

cotylédons, ou unités fonctionnelles, à la face utérine physiologiquement en contact avec la poche des eaux. Le placenta contient à la fois du sang fœtal et du sang maternel, apporté par les vaisseaux sanguins des deux individus, les deux n'étant jamais en contact car séparés par une barrière: la barrière hémato-placentaire. Les échanges de substances se font donc à travers celle-ci. C'est ainsi que les substances toxiques comme l'alcool, les drogues, les médicaments, les bactéries, les virus et les parasites peuvent traverser cette barrière et causer des dommages chez le fœtus (retard de développement, anomalies de formation des organes). En revanche, cette barrière est protectrice vis-à-vis de certains pathogènes comme le bacille de Koch, agent responsable de la tuberculose.

La surface d'échange placentaire est importante: de 5 m<sup>2</sup> à 28 semaines d'aménorrhée jusqu'à 12 m<sup>2</sup> à terme. Les échanges placentaires se réalisent selon des mécanismes classiques de transport membranaire (**Donnelly et Campling, 2013**).

### **Transport passif (sans apport énergétique) :**

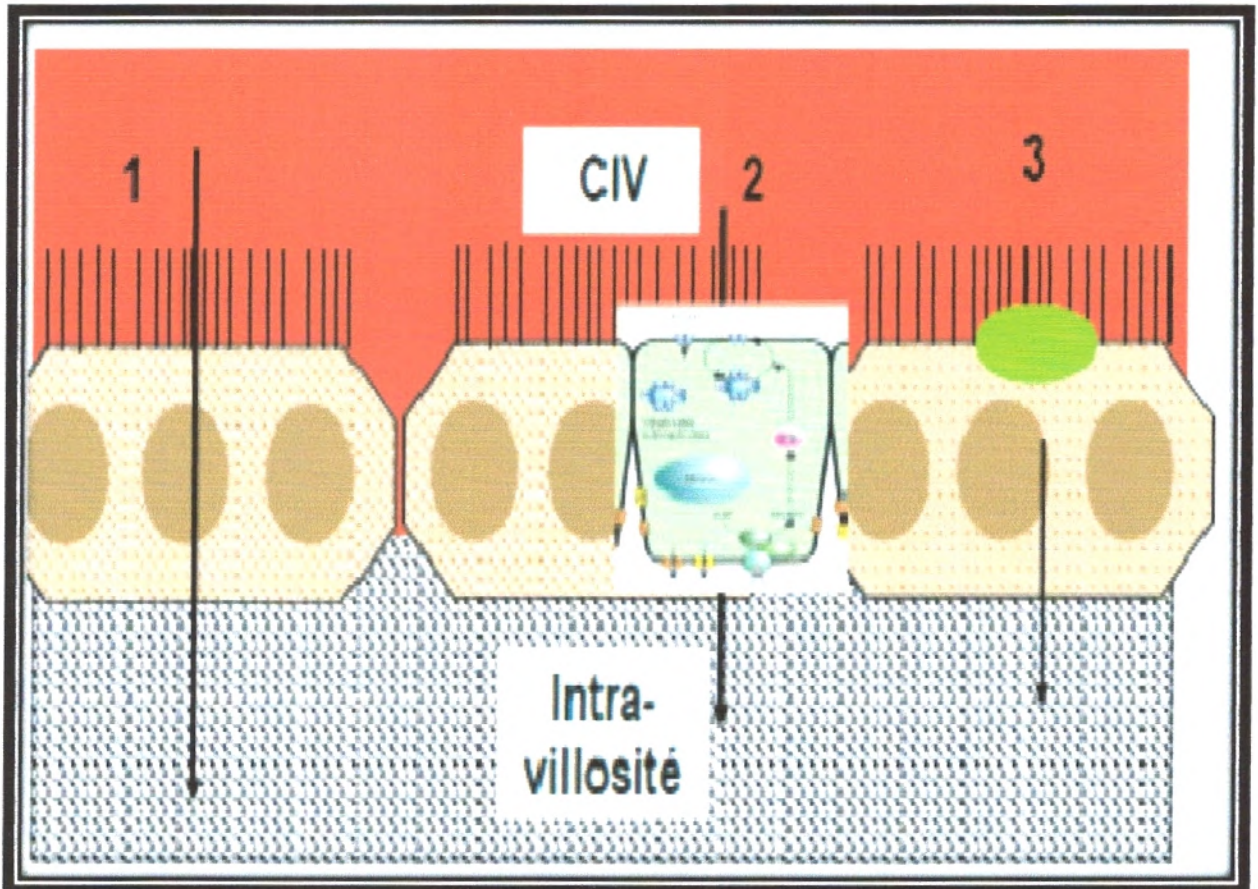
- **Diffusion simple** : les molécules non polaires et liposolubles suivent un gradient de concentration en passant de la zone la plus concentrée à la zone la moins concentrée, jusqu'à l'obtention d'un état d'équilibre (Figure 3).
- **Osmose** : diffusion d'un solvant à travers une membrane à perméabilité sélective. L'eau, fortement polaire, ne peut pas traverser la bicouche phospholipidique des membranes, mais peut diffuser à travers les pores des membranes (ce sont les aquaporines qui sont responsables du transport d'eau).
- **Transport facilité** : il s'agit d'un transport permettant de traverser la membrane grâce à une protéine porteuse (canal sélectif).

**Transport actif** : transfert à travers la membrane cellulaire contre un gradient de concentration avec apport d'énergie (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ou Ca<sup>++</sup>).

**Transport vésiculaire (endocytose/exocytose)** : les macromolécules sont captées par les microvillosités et absorbées dans les cellules ou rejetées (immunoglobulines).

### **I.4.2. Fonctions endocrines du placenta**

La synthèse d'hormones stéroïdes est en quantité croissante au cours de la grossesse avec, d'une part, la progestérone et, d'autre part, les œstrogènes. Le placenta synthétise à lui seul la progestérone. En revanche, il est obligé de coopérer avec le fœtus pour synthétiser des œstrogènes car dépourvu en complexe 17 $\alpha$ -hydroxylase/17-20 lyase, enzymes nécessaires à la conversion de la prégénolone en androgènes, substrat de la synthèse des œstrogènes (**Guibourdenche et Porquet, 2001**). Les androgènes proviennent des surrénales maternelles



1: diffusion simple

2: osmose (aquaporine)

3: transport facilité

**Figure 3. Transport passif (sans apport énergétique) à travers le placenta (Hoffman, 2011).**



et fœtales et sont convertis en œstrogènes au niveau placentaire. Le placenta est impliqué dans l'inactivation du cortisol maternel en cortisone par la 11b-hydroxystéroïde-déshydrogénase. Ainsi, l'apport en glucocorticoïdes actifs exogènes au fœtus est contrôlé (**Evain-Prion et al., 2000**).

### • **Synthèse d'hormones peptidiques**

L'hormone chorionique gonadotrope (hCG) est indispensable au maintien de la grossesse. L'hormone lactogène placentaire (hPL), ou hormone chorionique somatotrope, est une protéine produite en grande quantité dont l'augmentation sérique reflète la masse syncythiale au cours de la gestation. Elle participerait à la régulation du métabolisme intermédiaire chez la mère. Il a été mis en évidence des récepteurs de l'hPL au niveau du foie et des fibroblastes chez le fœtus, suggérant une activité somatotrope et métabolique chez le fœtus (Handwerger, 1991). L'hormone de croissance placentaire (pGH) est une protéine différant de l'hormone de croissance hypophysaire de 13 acides aminés. La pGH est sécrétée de manière continue, contrairement à l'hormone hypophysaire. Sa concentration sérique croît tout au cours de la grossesse, tandis que l'hormone de croissance hypophysaire n'est plus détectable à la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Son rôle est d'intervenir dans le métabolisme fœtal et maternel. En effet, sa sécrétion est inhibée par une charge en glucose (**Chaignaud et al., 2000**).

De plus, la pGH régule la concentration d'insuline growth factor 1 (IGF-1), permettant de mobiliser les nutriments nécessaires au fœtus. C'est ainsi que les femmes ayant un retard de croissance intra-utérin présentent des taux abaissés en pGH et IGF-1.

La leptine est sécrétée par le placenta en quantité moindre.

• Le placenta est une structure très intéressante d'un point de vue immunologique. Cette annexe embryonnaire permet d'éviter les attaques du système immunitaire de la mère grâce à l'absence d'un système HLA classique, remplacé par un système HLA particulier peu polymorphe. La présence d'un système Fas-ligant (générateur de mort cellulaire) sur le syncytiotrophoblaste permet de renforcer cette défense.

### **I.4.3. Fonction respiratoire**

Le placenta, qui joue le rôle de «poumon fœtal» est 15 fois moins efficace (à poids tissulaire équivalent) que le poumon réel.

La fonction respiratoire du placenta permet l'apport d'oxygène au fœtus et l'évacuation du dioxyde de carbone fœtal (**Hoffman, 2011**).

### **I.4.4. Fonction nutritive**

L'eau traverse le placenta par diffusion dans le sens d'un gradient osmolaire. Les échanges d'eau augmentent avec la grossesse jusqu'à 35 semaines (3,5 litres/jour).

Les électrolytes suivent les mouvements de l'eau. Le fer et le calcium ne passent que dans le sens mère enfant.

Le glucose est la principale source d'énergie du fœtus et passe par transport facilité. La glycémie fœtale est égale aux 2/3 de la glycémie maternelle, aussi est-elle fonction de cette dernière. Le placenta est capable de synthétiser et de stocker du glycogène au niveau du trophoblaste afin d'assurer les besoins locaux en glucose par glycogénolyse.

Les protéines ne passent pas la barrière placentaire, elles sont trop grosses. Les peptides et les acides aminés, en revanche, passent par transport actif et permettent ainsi au fœtus d'assurer sa propre synthèse protéique.

Les acides aminés, précurseurs de la synthèse protéique fœtale, proviennent de la dégradation des protéines maternelles. Le transfert placentaire se fait sous l'effet d'hormones telles que la GH (Growth Hormone) et la TSH (Thyroid Stimulating Hormone), contre un gradient de concentration (taux 2 à 3 fois plus élevé chez le fœtus que chez la mère).

Les lipides et les triglycérides sont dégradés au niveau du placenta qui synthétise de nouvelles molécules lipidiques.

Le cholestérol passe facilement la membrane placentaire ainsi que ses dérivés (en particulier les hormones stéroïdes).

Les vitamines hydrosolubles traversent facilement la membrane placentaire, en revanche le taux des vitamines liposolubles (A,D,E,K) est très bas dans la circulation fœtale. La vitamine K, joue un rôle capital dans la coagulation sanguine et il est important de substituer le nouveau-né afin de prévenir la survenue d'hémorragies. Les transferts placentaires concernent également l'élimination des déchets du métabolisme fœtal qui sont rejetés dans le sang maternel puis éliminés (urée, acide urique, créatinine) (**Hoffman ,2011**).

## **II. Grossesse et diabète sucré**

### **II.1. Diabète sucré préexistant**

Le diabète sucré est un désordre métabolique chronique caractérisé par une hyperglycémie à jeun ( $\geq 1,26 \text{ g.L}^{-1}$  ou  $7 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) qui résulte d'un défaut de sécrétion et /ou d'action de l'insuline (**Boucher, 2011**).

L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications microvasculaires à long terme assez spécifiques touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Les critères diagnostiques du diabète sont fondés sur les seuils de glycémie associés aux maladies microvasculaires, la rétinopathie en particulier (**American Diabètes Association, 2012**).

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le diabète se manifeste sous deux formes majeures :

Diabète de type I, connu auparavant sous le nom de diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, se caractérise par une carence absolue en insuline.

Diabète de type 2, appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète adulte, résulte d'une utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme.

Il s'agit d'une pathologie maternelle qui, contrairement au diabète gestationnel, entraîne indiscutablement des risques graves pour la mère, la grossesse et l'enfant. Il nécessite une prise en charge pluridisciplinaire active et une bonne adhésion de la part de la femme elle-même, surtout dans le diabète de type 1 (**CNGOF, 2010**).

Le diabète de type 1 résulte surtout de la destruction des cellules bêta du pancréas et prédispose à l'acidocétose. Cette forme de diabète comprend les cas attribuables à un processus auto-immun et les cas dont la cause de la destruction de la cellule bêta est inconnue (**American Diabètes Association, 2012**). Le diabète de type 2 est trop banalisé, d'où un risque périnatal particulièrement élevé. Il s'agit souvent de femmes plus âgées, multipares, souvent obèses. En dehors des complications dégénératives qui sont rares, les autres complications maternelles et fœtales sont identiques à celles du diabète de type 1 (**CNGOF, 2010**).

Le diabète de type 2 peut être surtout attribuable à une insulino-résistance accompagnée d'une carence insulinique relative ou à une anomalie de la sécrétion accompagnée d'une insulino-résistance (**American Diabetes Association, 2012**).

### **II.2. Diabète gestationnel**

Le DG est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une anomalie de l'homéostasie glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse et ceci, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution après l'accouchement. Cette définition recouvre donc des situations très différentes puisqu'il peut s'agir soit d'un DG « vrai », qui disparaîtra (au moins temporairement) en postpartum soit d'un diabète non gestationnel, débutant pendant la grossesse ou préexistant à la grossesse mais méconnu.

Ce diabète affecte 3 à 6 % des femmes enceintes en France (**Vendittelli et al., 2008**), mais pratiquement le double aux Etats-Unis d'Amérique (**Ferrara, 2007 ; Lawrence et al., 2008**) car sa fréquence est corrélée à la prévalence du diabète de type 2 dans la population générale. Il apparaît généralement au seuil du troisième trimestre de la grossesse, au moment où les facteurs diabétogènes d'origine placentaire exercent leur plein effet. Il est le plus souvent asymptomatique et doit donc être dépisté. Il s'accompagne d'une surmorbidity périnatale proportionnelle à la sévérité de l'hyperglycémie maternelle, ce qui soulève la question fondamentale de définir le degré d'hyperglycémie considéré comme pathologique pendant la grossesse (**Vanderijst et al., 2012**).

La grossesse se présente comme une situation d'accélération métabolique avec une première phase anabolique, puis une deuxième phase catabolique dont la finalité est d'assurer le flux énergétique nécessaire à la croissance du fœtus. Au cours de la grossesse normale, il existe une insulino-résistance physiologique, progressive et réversible associée à un hyperinsulinisme réactionnel. Au cours du diabète gestationnel, on a cette même situation d'insulino-résistance. Par contre, l'élément prédominant est une diminution de l'insulinosécrétion avec, comme finalité, une anomalie de la tolérance glucidique. Les mécanismes précis expliquant ces anomalies physiologiques au cours de la grossesse normale et pathologique au cours du diabète gestationnel sont vraisemblablement multifactoriels.

## *Etat Actuel Du Sujet*

---

À long terme, bien que la tolérance glucidique se normalise le plus souvent rapidement après l'accouchement, la femme ayant un antécédent de diabète gestationnel est à très haut risque de développer un diabète sucré, essentiellement de type 2. Or, sur le plan physiopathologique, il apparaît cependant que les mêmes mécanismes seraient impliqués à la fois dans le diabète gestationnel et dans le diabète de type 2, faisant penser qu'il pourrait s'agir de la même entité pathologique à des stades différents (**Vambergue et al., 2002**).

La prévalence du diabète gestationnel (DG) est élevée dans le monde. De plus, l'obésité atteint près de 30 % des femmes en âge de se reproduire, et une proportion de plus en plus importante de ces femmes présente, en fait, un diabète préexistant à la grossesse. Les complications dues au DG sont d'ailleurs plus fréquentes et plus graves chez les femmes qui présentent un diabète préexistant à la grossesse.

De plus, le DG est associé à un risque plus élevé de syndrome métabolique tant pour la mère que pour l'enfant à venir. Une prise en charge adéquate du DG est donc primordiale (**Massicotte et Houde, 2010**).

### **III. Stress oxydatif**

#### **III.1. Définition**

Le stress oxydatif est défini comme étant le déséquilibre entre la génération des espèces réactives de l'oxygène et la capacité du corps à neutraliser et à réparer les dommages oxydatifs (**Boyd et al ., 2003**).

#### **II.2. Radicaux libres**

Les radicaux libres sont des substances produites par le métabolisme cellulaire qui peuvent être toxiques pour les tissus biologiques et source de lésions de l'ADN, des lipides, des membranes cellulaires et des protéines (**Christen, 2000**).

Un radical libre est défini comme toute molécule possédant un ou plusieurs électrons non appariés (**Jacques et André, 2004**). Cette molécule est très instable et réagit rapidement avec d'autres composants, essayant de capturer l'électron nécessaire pour acquérir la stabilité, une réaction en chaîne débute lorsqu'un radical libre attaque la molécule stable la plus proche en lui arrachant son électron, et la molécule attaquée devient elle-même un radical libre (**Martinez-Cayuela, 1995**).

#### **III.3. Espèces réactives de l'oxygène**

Parmi les espèces radicalaires les plus intéressantes se trouvent les espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui sont des radicaux libres qui dérivent de la molécule d'oxygène, par addition d'un électron (Figure 4). Les principales espèces réactives de l'oxygène sont: le radical superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ), le radical hydroxyle ( $\cdot OH$ ), le monoxyde d'azote ( $NO^{\cdot}$ ), et aussi certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et le peroxydinitrite ( $ONOO^-$ ) (**Jacques et André, 2004; Gutteridge, 1993**).

##### **III.3.1. Radical superoxyde**

L'origine principale du radical superoxyde est sans conteste la chaîne Respiratoire mitochondriale. En effet, ce système permet la production du radical superoxyde par l'addition d'un électron à l'oxygène moléculaire, cette réaction est catalysée par la cytochrome oxydase mitochondriale. Le radical superoxyde peut également se former lors de la phagocytose grâce à la NADPH oxydase présente dans la membrane plasmique des

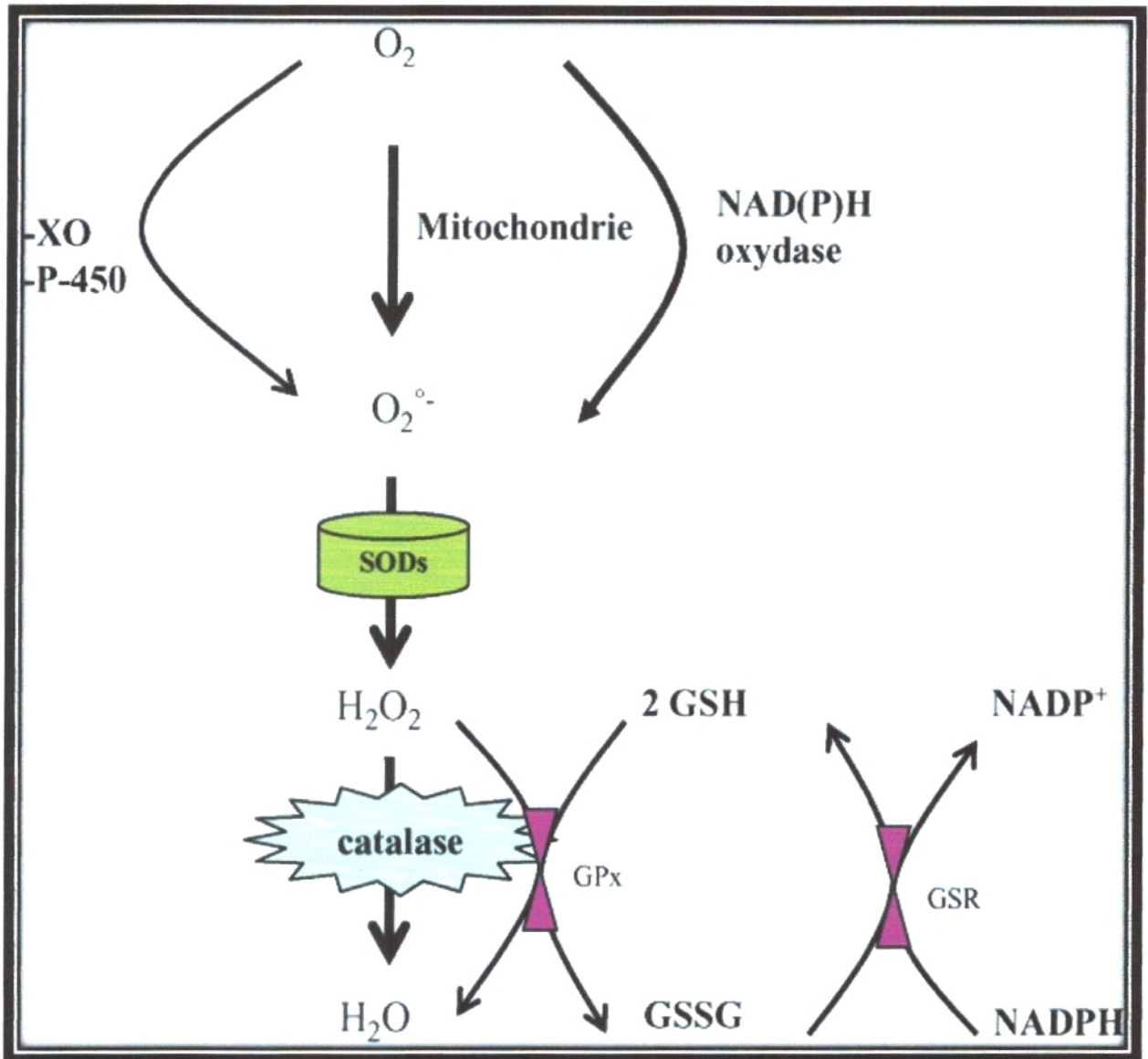


Figure 4. Sources métaboliques de production et d'élimination des radicaux libres (Afonso et al ., 2007).

GSH : glutathion ; GSSG : glutathion oxydé ; GSR : glutathion réductase ;  
XO : xanthine oxydase.

phagocytes. Une autre source possible est la xanthine oxydase. Cette enzyme catalyse l'oxydation de la xanthine en acide urique.

Le radical superoxyde est peu réactif, mais il entre comme agent oxydant dans la majorité des réactions (**Antwerpen, 2006 ; Marfak, 2003**).

### **III.3.2. Radical hydroxyle**

Le radical hydroxyle ( $\cdot\text{OH}$ ) est une espèce radicalaire hautement réactive. Il est principalement formé lors de réactions d'ions métalliques avec le peroxyde d'hydrogène, ces réactions sont décrites sous le nom de réactions de Fenton. Le fer peut également catalyser la transformation de l'anion superoxyde en présence de peroxyde d'hydrogène avec production de radical hydroxyle selon la réaction dite Haber-Weiss. Cette réaction est relativement lente et moins courante que la précédente dans les tissus vivants (**Jacques et André, 2004**).

### **III.3.3. Peroxyde d'hydrogène**

Il se forme par une réaction de dismutation du radical superoxyde, catalysée par la superoxyde dismutase (SOD). Le peroxyde d'hydrogène est moins réactif que l'anion superoxyde, mais il possède une capacité de diffusion importante (**Jacques et André, 2004**).

## **III.4. Dommages moléculaires induits par les radicaux libres**

La production excessive des radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques : oxydation de l'ADN, des protéines, de lipides et des glucides, mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (**Favier, 2003**). Les principales cibles radicalaires sont:

### **III.4.1. Dommages oxydatifs de l'ADN**

Les radicaux libres peuvent induire des effets mutagènes ou l'arrêt des réplifications de l'ADN. Ils agissent en provoquant des altérations de bases, des pontages ADN protéines (**Krippeit- Drews et al., 1994**). L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, ce qui donne naissance à un grand nombre de bases modifiées. Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine ou éthénodérivés. Les radicaux libres peuvent aussi attaquer les protéines qui sont très nombreuses à entrer en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou pour le lire



(enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription), entraîne des pontages des protéines. comme ils peuvent attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin (**Favier, 2003 ; Rehman et al., 1999**).

### **III.4.2. Dommages oxydants des protéines**

L'action des radicaux libres a lieu sur les chaînes latérales de certains acides aminés comme le thiol des cystéines. A proximité des sites de liaison d'ions métalliques peuvent se dérouler des réactions d'oxydation qui produisent des acides aminés anormaux. Les radicaux libres sont également responsables de la formation de ponts disulfures qui modifient la conformation des protéines et nuisent à leur activité biologique (activité enzymatique, transduction d'un signal ou système de transport) (**Jacques et André, 2004**).

### **III.4.3. Dommages oxydatifs de l'ADN**

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde.

### **III.5. Antioxydants**

Les antioxydants sont l'ensemble des molécules susceptibles d'inhiber directement la production, de limiter la propagation ou de détruire les espèces réactives de l'oxygène. Ils peuvent agir en réduisant ou en dismutant ces espèces, en les piégeant pour former un composé stable, en séquestrant le fer libre ou en générant du glutathion (**Favier, 2003**).

On distingue au niveau des cellules deux lignes de défense inégalement puissantes pour détoxifier la cellule (Figure 5) :

#### **III.5.1. Antioxydants endogènes**

L'organisme humain possède un système enzymatique, constitué principalement de trois enzymes: la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (GPx) (**Avissar et al., 1989**). Ces enzymes ont une action complémentaire sur la cascade radicalaire au niveau du superoxyde et du peroxyde d'hydrogène, conduisant finalement à la formation d'eau et d'oxygène moléculaire (**Marfak, 2003**).

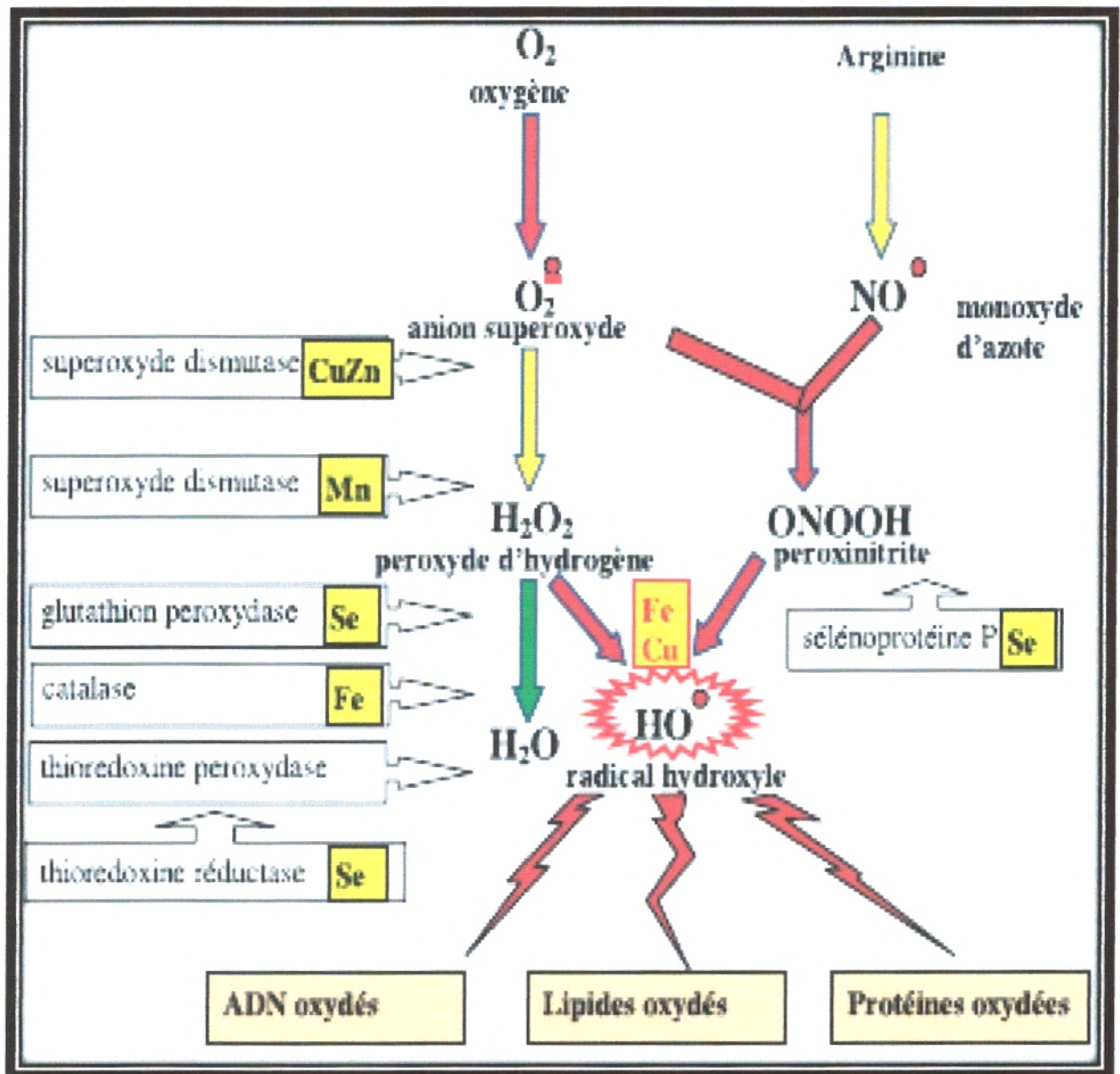


Figure 5. Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques (Favier 2003).

### **III.5.1.1. Superoxyde dismutase**

Le superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme qui élimine l'anion superoxyde par une réaction de dismutation, elle produit de l'oxygène et du peroxyde d'hydrogène (Figure6). Cette enzyme existe sous deux formes : une cytoplasmique nécessite comme cofacteur les ions de cuivre et de zinc (CuZnSOD) et l'autre mitochondriale utilise le manganèse comme cofacteur (MnSOD) (**Jacques et André, 2004**).

### **III.5.1.2. Catalase**

Le peroxyde d'hydrogène produit par la réaction de dismutation peut subir une réaction de Fenton. Il ne faut pas donc qu'il s'accumule, c'est le rôle de la catalase (Figure 6). Elle transforme deux molécules de peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène qui sont des composés stables (**Jacques et André, 2004**).

### **III.5.1.3. Glutathion peroxydase**

La glutathion peroxydase est une enzyme qui constitue l'un des plus importants systèmes enzymatiques de protection car elle est capable non seulement de détoxifier le peroxyde d'hydrogène, mais aussi d'autres hydroperoxydes résultant de l'oxydation du cholestérol ou des acides gras (**Ganther, 1999**).

La glutathion peroxydase se trouve dans le cytoplasme et dans les mitochondries, elle nécessite la présence de deux cofacteurs importants: le glutathion réduit et le sélénium. En présence de deux molécules de glutathion sous forme réduites, la glutathion peroxydase catalyse la transformation de peroxyde d'hydrogène en deux molécules d'eau. Au fur et à mesure de sa consommation par la glutathion peroxydase, le glutathion doit être régénéré, cela est rendu possible par une glutathion réductase qui consomme une molécule de NADPH fourni par la voie des pentoses phosphates (**Jacques et André, 2004**).

## **III.6. Stress oxydatif et grossesse**

La grossesse est associée à une altération des fonctions physiologiques et métaboliques. Par conséquent, les événements remarquables et spectaculaires se produisent au cours de la période pour soutenir et favoriser la croissance et le maintien du fœtus (**Idonije et al., 2011**). La grossesse est un état physiologique qui s'accompagne d'une forte demande énergétique et d'une exigence accrue en oxygène à l'origine d'un stress oxydatif (**Desai et al., 2003**). L'intensité du stress oxydatif s'ajuste à la physiologie dynamique, le poids corporel de

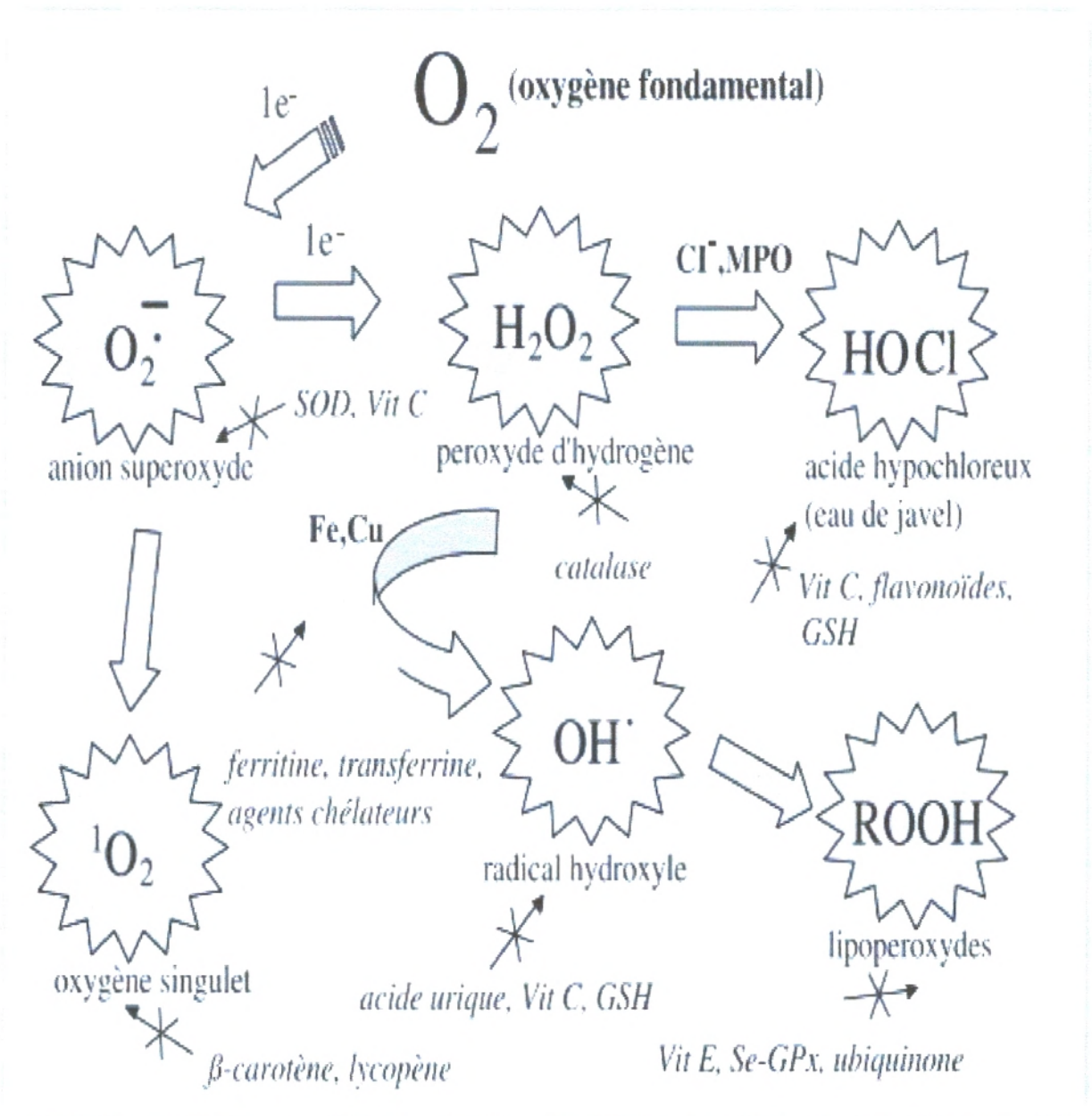


Figure 6. Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par les systèmes de défenses antioxydants (Pincemail J et al., 2002).

la mère et les changements des concentrations sanguines en lipides (**Oberaitienė et al., 2005**). L'état de stress oxydatif pendant la grossesse est aussi dû à l'activité mitochondriale accrue et à la réduction du potentiel du piègeage (**Kressig et al., 2008**). Arikan et al. (2001) ont rapporté qu'il y a une augmentation significative des taux en MDA pendant la grossesse normale. Les peroxydes lipidiques se forment lorsque les lipides interagissent avec les radicaux d'oxygène. Le placenta humain produit des peroxydes lipidiques qui sont sécrétés principalement du côté maternel du placenta (**Walsh et Wang, 1993**) et les marqueurs de la peroxydation lipidique accrue sont observés pendant la grossesse normale (**Morris et al., 1998**). Plusieurs études ont montré que le système de défense antioxydante est modifié pendant la grossesse. Wisdom et al. (1991) ont montré que l'activité d'une importante famille d'enzymes antioxydantes, la superoxyde dismutase (SOD), est réduite dans le sang des femmes enceintes. En outre, Walsh et Wang. (1993) ont signalé un déficit dans une autre enzyme antioxydante, la glutathion peroxydase (GPx) pendant la grossesse. Compte tenu de ces constatations, on peut s'attendre à ce qu'une carence en ces enzymes conduirait à la peroxydation lipidique accrue pendant la grossesse. Les taux sériques réduits en vitamine C et en vitamine E ont été observés pendant toute la grossesse (**Hassan et Onu, 2006**)

### **III.7. Stress oxydatif et placenta**

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



## *Matériels et Méthodes*



### **1. Population étudiée**

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

Trois populations sont choisies et incluses dans ce travail :

- ✦ Femmes témoins en bonne santé, non obèses et non diabétiques, ne présentant aucune pathologie (n=10),
- ✦ Femmes atteintes de diabète Type 1 (n=10).
- ✦ femmes atteintes de diabète gestationnel (n=10).

Toutes ces femmes sélectionnées sont de la même tranche d'âge et présentent des grossesses à terme ( $\geq 37$  semaines) sans complications majeures.

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

- Age,
- Taille,
- Poids,
- Indice de Masse Corporelle (IMC : poids/ taille<sup>2</sup>),
- Age gestationnel et Voie d'accouchement,
- Nombre de parité, nombre de gestation,
- Tension artérielle et ancienneté de diabète
- Antécédents familiaux de maladies métaboliques,
- Prise de contraceptifs avant la grossesse,
- Sexe et poids de naissance de leurs nouveau-nés.

### **2. Prélèvement et préparation des échantillons**

#### **2.1. Prélèvement de sang**

Au moment de l'accouchement et à jeun, le sang maternel est prélevé au niveau de la veine du pli du coude sur tube EDTA. Après coupure du cordon ombilical, le sang fœtal est prélevé de la veine ombilicale sur tube EDTA. Les échantillons sont centrifugés pendant 15 minutes à 3000 Tours/min. Le surnageant constitué par le plasma est récupéré pour le dosage des lipides plasmatiques.

### **2.2. Placenta**

Environ 10 g de placenta sont prélevés après la délivrance. Le prélèvement se fait sur deux zones bien définies du placenta: un prélèvement sur la face maternelle, et un deuxième prélèvement sur la face fœtale. 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: 10 ml d'eau physiologique sont additionnés à 1g de placenta. Après broyage à l'ultra-turax 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 à l'ultra-turax et aux ultrasons. L'ensemble est centrifugé ensuite à 3000 tours pendant 10 min pour récupérer le surnageant qui constitue l'homogénat. Ce dernier est conservé à -20°C en vue des différents dosages.

## **3. Dosage des lipides**

### **3.1. Dosage du cholestérol**

Le cholestérol du plasma et du placenta est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit CHRONOLAB). Les esters de cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acides gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par une enzyme cholestérol oxydase en  $\Delta^4$  cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration quinoneimine colorée mesurée à 510 nm est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans le plasma ou dans le placenta, et est exprimée en g/L (plasma) ou en mg/g (placenta).

### **3.2. Dosage des triglycérides**

Les triglycérides plasmatiques ou placentaires sont dosés par une méthode colorimétrique enzymatique (kit CHRONOLAB). Les triglycérides sont hydrolysés par une enzyme lipase en glycérol et acides gras. Le glycérol formé est phosphorylé par une kinase, puis oxydé par une



oxydase pour aboutir à la formation du peroxyde d'hydrogène. L'indicateur est la quinoneimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de 4-amino-antipyrine et de 4-chlorophenol sous l'action catalytique de la peroxydase. La concentration est déterminée à une longueur d'onde de 505 nm et est exprimée en g /L (plasma) ou en mg/g (placenta).

#### **4. Détermination du statut oxydant / antioxydant placentaire**

##### **4.1. 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 ( $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l. cm}^{-1}$  à 532 nm).

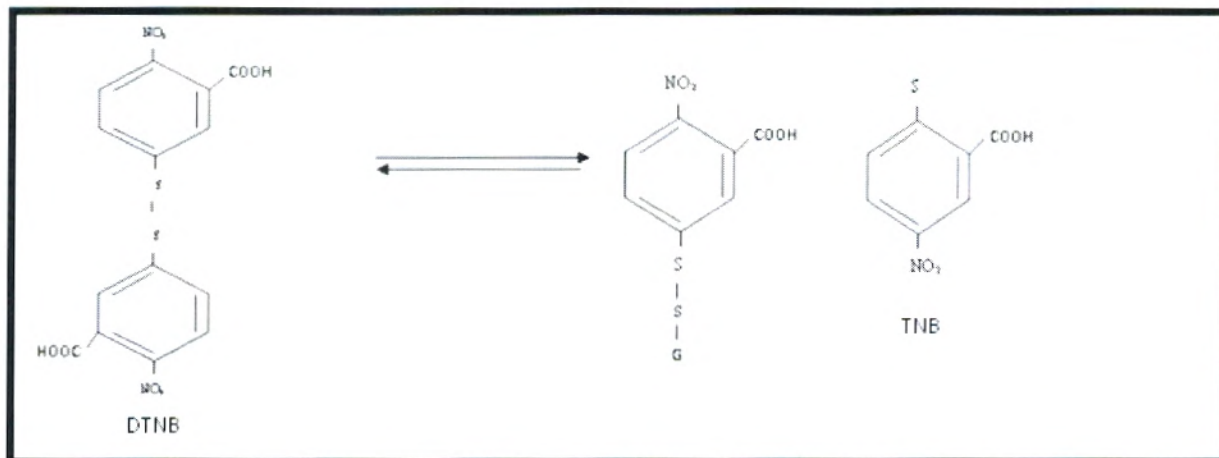
##### **4.2. Dosage des protéines carbonylées (Levine et al., 1990)**

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 ( $\epsilon = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l. cm}^{-1}$ ).

##### **4.3. 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  $13,6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

#### 4.4. Dosage de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)

L'activité de la catalase placentaire est déterminée selon la méthode de Clairborne (1985). Le principe repose sur la disparition de l' $\text{H}_2\text{O}_2$  à  $25^\circ\text{c}$  par la présence de la source enzymatique catalase présente dans l'homogénat placentaire. La réaction est contrôlée par une lecture continue du changement d'absorbance à 240 nm après chaque minute dans un intervalle de temps de dix minutes. L'activité de l'enzyme est exprimée en Unité/g de placenta après le calcul suivant :

$U = (2,303 / T) \times (\log A_1 / A_2)$  où : - 2,303: Constante de vitesse de la réaction - T : Intervalle de temps - A1 : Absorbance dans le temps zéro - A2 : Absorbance après dix minutes.

#### 5. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre femmes témoins et diabétiques est réalisée, deux à deux, par le test « t » de *Student* pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives dans les cas suivants :

Groupe diabète type 1 ou diabète gestationnel comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

Groupe diabète type 1 comparé au groupe diabète gestationnel: +  $P < 0,05$ .

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



## *Résultats et Interprétation*



### **1. Caractéristiques de la population étudiée (Tableau 1)**

Notre population étudiée est composée de 10 femmes témoins, 10 femmes diabétiques Type 1 et 10 femmes atteintes de diabète gestationnel. L'analyse des caractéristiques de la population étudiée montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les tranches d'âge (ans) des mères témoins et des mères atteintes de diabète Type 1 ou de diabète gestationnel. Par contre, l'IMC (indice de masse corporelle; le poids en Kg divisé par la taille en mètre carré) montre une augmentation significative chez les mères atteintes de diabète gestationnel comparées aux mères diabétiques Type 1 et témoins.

Les tensions artérielles systoliques (cm Hg) et les tensions artérielles diastolique (cm Hg) des femmes témoins et des femmes diabétiques (Type 1 ou gestationnel) ne montrent aucune différence entre les trois groupes.

La majorité des femmes sélectionnées ont eu un accouchement par voie basse (entre 94% chez les témoins et 70% chez les diabétiques). L'accouchement par voie chirurgicale (césarienne) reste faible chez toutes les femmes étudiées (6% chez les témoins, 30% chez les femmes diabétiques Type 1 et 29% chez les femmes diabétiques gestationnelles).

L'âge gestationnel des femmes témoins et des femmes diabétiques est à terme dans tous les cas. La parité et le nombre de gestations restent semblables chez toutes les femmes étudiées. 50 à 60% des femmes ont pris des contraceptifs oraux.

Les femmes témoins ont des antécédents familiaux d'obésité (20%) ou de diabète de type 2 (10%). Les femmes diabétiques type 1 ont des antécédents de diabète de type 1 (40%), d'obésité (10%), d'hypertension (10%) ou de diabète de type 2 (20%). Les femmes atteintes de diabète gestationnel ont aussi des antécédents de diabète de type 1 (40%), d'obésité (60%), d'hypertension (20%) ou de diabète de type 2 (30%).

En ce qui concerne les nouveau-nés, on note une augmentation significative du poids de naissance chez les nouveau-nés de mères atteintes de diabète gestationnel comparées à ceux des mères témoins et des mères diabétiques Type 1.

## Résultats Et Interprétation

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée

Paramètres	Mères témoins	Mères diabétiques Type 1	Mères diabétiques gestationnel
<b>1. MERES</b>			
Nombre	10	10	10
Age (ans)	25 ± 3	26 ± 4	23 ± 4
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	22 ± 2	23 ± 3,50	27 ± 2,66 *
Tension artérielle haute (cm Hg)	11 ± 2	12 ± 2	11 ± 1
Tension artérielle basse (cm Hg)	8 ± 1	8 ± 1,50	7 ± 1
Accouchement			
- voie basse	94 %	70 %	71 %
- voie chirurgicale (césarienne)	6 %	30 %	29 %
Age gestationnel (semaines)	38 ± 1	38 ± 2	38 ± 1
Nombre gestations	3 ± 1	3 ± 1	4 ± 2
Nombre parités	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1
Ancienneté du diabète			
- < 5 ans	/	50 %	/
- > 5 ans	/	50 %	/
Antécédents familiaux			
- Diabète type I	/	40 %	40 %
- Obésité	20 %	10 %	60 %
- Hypertension artérielle	/	10 %	20 %
- Diabète non insulino-dépendant	10 %	20 %	30 %
Contraceptifs oraux			
- < 5 ans	60 %	50 %	60 %
- > 5 ans	40 %	20 %	30 %
	20 %	30 %	30 %
<b>2. NOUVEAU-NES</b>			
- Nombre	10	10	10
- Poids de naissance (kg)	3,50 ± 0.35	3,00 ± 0.50 +	4,38 ± 0,26 *
- Sexe masculin/ féminin	5 / 5	4 / 6	5 / 5

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type ou le nombre ou le pourcentage au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les différents groupes de mères est effectuée deux à deux par le test « t » de student :

Mères diabétiques Type 1 ou mères diabétiques Gestationnel comparées aux mères témoins :

\* P < 0,05.

Mères diabétiques Type 1 comparées aux mères diabétiques Gestationnel : + P < 0,05.

### **2. Teneurs plasmatiques et placentaires en cholestérol et en triglycérides chez les mères et leurs nouveau-nés**

#### **2.1. Teneurs plasmatiques et placentaires en cholestérol chez les mères et leurs nouveau-nés** (Figures 7-9, Tableau A1 en annexe)

Les teneurs plasmatiques en cholestérol sont significativement augmentées chez les femmes diabétiques comparées aux mères témoins (Figure 7). Par contre, les teneurs plasmatiques en cholestérol chez les mères diabétiques Type 1 sont similaires à celles obtenues chez les mères atteintes de diabète gestationnel.

Les teneurs en cholestérol chez les nouveau-nés de mères diabétiques, Type 1 ou gestationnel, sont similaires à celles des nouveau-nés témoins (Figure 8).

Les teneurs en cholestérol du placenta sont semblables entre les mères diabétiques Type 1 et témoins. Par contre, elles sont significativement élevées chez les placentas des mères atteintes de diabète gestationnel comparées aux deux autres groupes (Figure 9).

#### **2.2. Teneurs plasmatiques et placentaires en triglycérides chez les mères et leurs nouveau-nés** (Figures 7-9, Tableau A1 en annexe)

Les taux plasmatiques en triglycérides chez les mères diabétiques sont significativement plus élevés que celles obtenues chez les mères témoins (Figure 7). Les valeurs les plus élevées sont obtenues chez les mères atteintes de diabète gestationnel.

De la même façon, les taux plasmatiques en triglycérides des nouveau-nés de mères diabétiques Type 1 ou gestationnel sont significativement augmentés comparés aux valeurs chez les nouveau-nés témoins (Figure 8). Les nouveau-nés de mères atteintes de diabète gestationnel présentent des valeurs plus fortes que celles des nouveau-nés de mères diabétiques type 1.

Les placentas des mères diabétiques contiennent des teneurs significativement élevées en triglycérides comparés aux placentas des mères témoins (Figure 9). De plus, les teneurs en triglycérides placentaires sont plus fortes chez les mères atteintes de diabète gestationnel que chez les mères diabétiques Type 1.

### **3. Marqueurs du statut oxydant du placenta.**

#### **3.1. Teneurs en malondialdéhyde et en protéines carbonylées du placenta partie maternelle** (Figure 10, Tableau A2 en annexe)

Au niveau de la partie maternelle du placenta des mères diabétiques Type 1 et diabétiques gestationnel, les teneurs en malondialdéhyde sont significativement élevées comparées aux teneurs placentaires des mères témoins (Figure 10).

Les teneurs placentaires en protéines carbonylées des mères diabétiques Type 1 et diabétiques gestationnel sont significativement augmentées par rapport à celles des mères témoins, et ceci dans la partie maternelle du placenta (Figure 10).

Les teneurs en malondialdéhyde et en protéines carbonylées restent similaires au niveau des placentas des mères diabétiques, que le diabète soit de type 1 ou gestationnel.

#### **3.2. Teneurs en malondialdéhyde et en protéines carbonylées du placenta partie fœtale** (Figure 11, Tableau A2 en annexe)

Les teneurs placentaires en malondialdéhyde et en protéines carbonylées des mères diabétiques sont significativement élevées comparées aux teneurs placentaires des mères témoins, et ceci dans la partie fœtale du placenta. Dans ce cas, les valeurs les plus fortes en malondialdéhyde sont observées lors du diabète gestationnel (Figure 11).

### **4. Marqueurs du statut antioxydant du placenta.**

#### **4.1. Teneurs en Glutathion réduit et en Catalase du placenta partie maternelle** (Figures 12 et 13, Tableau A3 en annexe)

Les teneurs en glutathion réduit du placenta partie maternelle chez les mères diabétiques Type 1 et diabétiques gestationnel montrent une diminution significative par rapport aux valeurs des mères témoins (Figure 12). De plus, les valeurs les plus faibles sont obtenues chez les mères atteintes de diabète gestationnel.

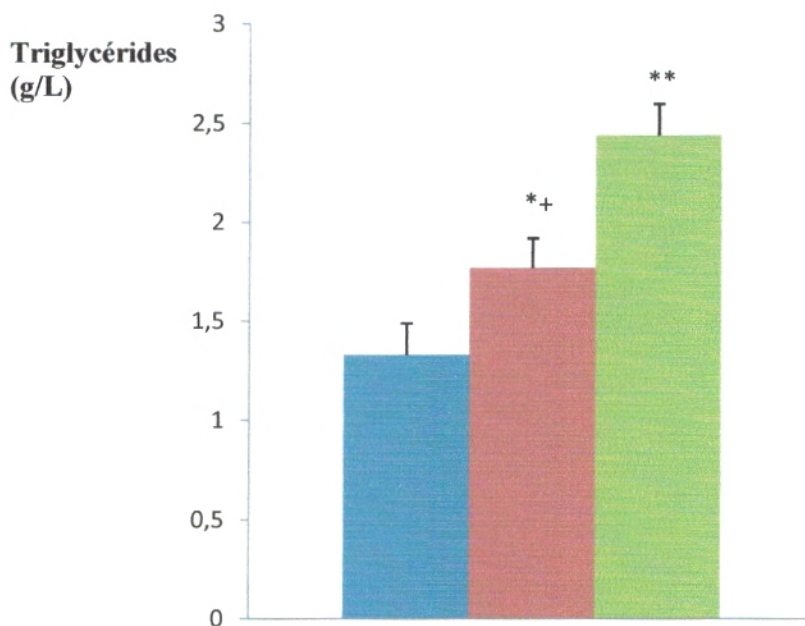
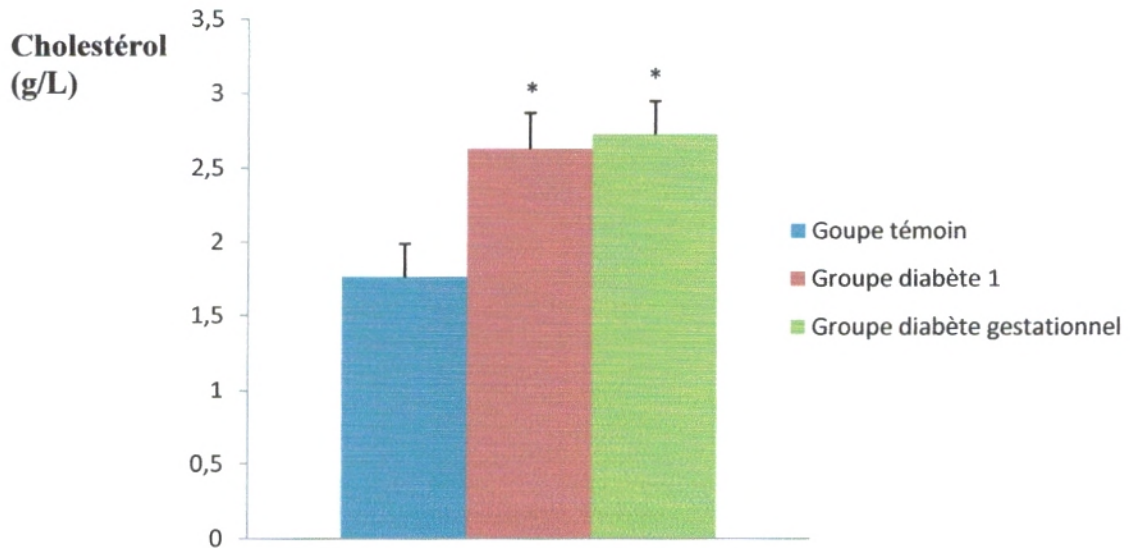
L'activité de la catalase du placenta côté maternel chez les mères diabétiques est significativement réduite par rapport aux valeurs des témoins, et ceci quelque soit le type de diabète (Figure 13).

### **4.2. Teneurs en Glutathion réduit et en Catalase du placenta partie fœtale** (Figures 12 et 13, Tableau A3 en annexe)

Les teneurs placentaires dans la partie fœtale en glutathion réduit chez les mères diabétiques Type 1 et diabétiques gestationnel montrent une diminution significative par rapport aux valeurs des mères témoins. Les valeurs les plus faibles sont obtenues chez les mères atteintes de diabète gestationnel (Figure 12).

L'activité de la catalase du placenta partie fœtale chez les mères diabétiques Type 1 ou gestationnel est significativement réduite par rapport aux activités chez les témoins (Figure 13).



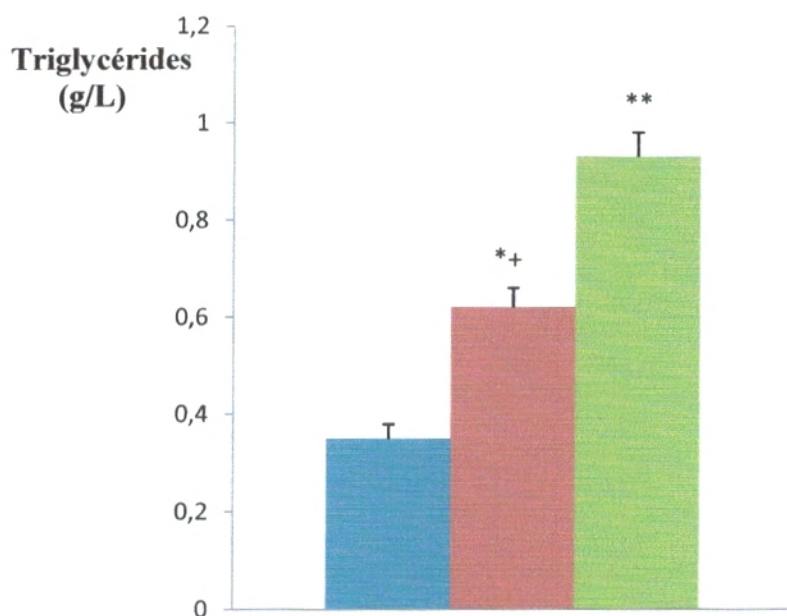
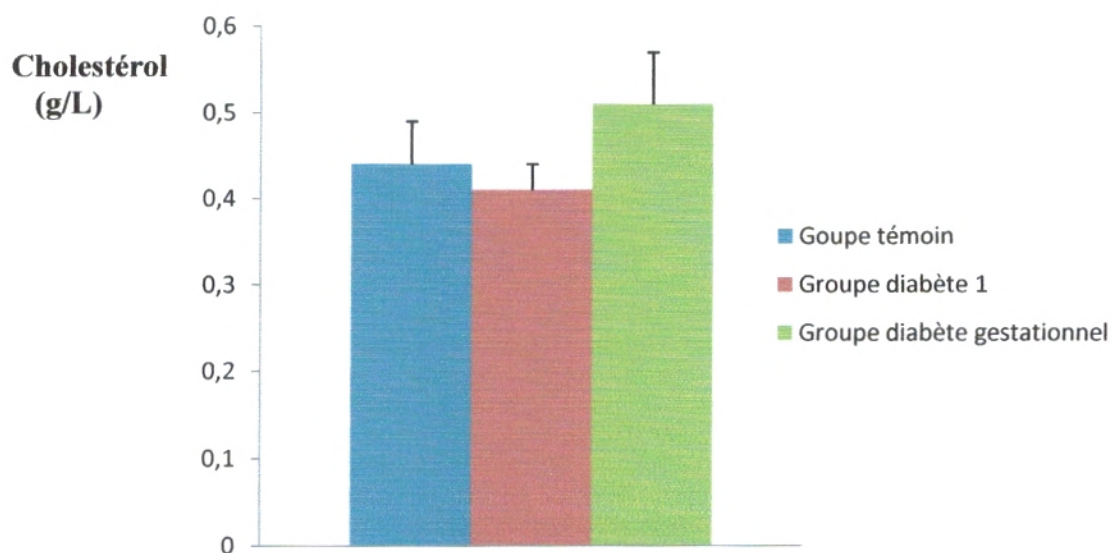


**Figure 7. Teneurs en cholestérol et triglycérides chez les mères.**

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

Groupe diabète type 1 ou diabète gestationnel comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

Groupe diabète type 1 comparé au groupe diabète gestationnel: +  $P < 0,05$ .



**Figure 8. Teneurs en cholestérol et triglycérides du placenta chez les nouveau-nés.**

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

Groupe diabète type 1 ou diabète gestationnel comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

Groupe diabète type 1 comparé au groupe diabète gestationnel: +  $P < 0,05$ .

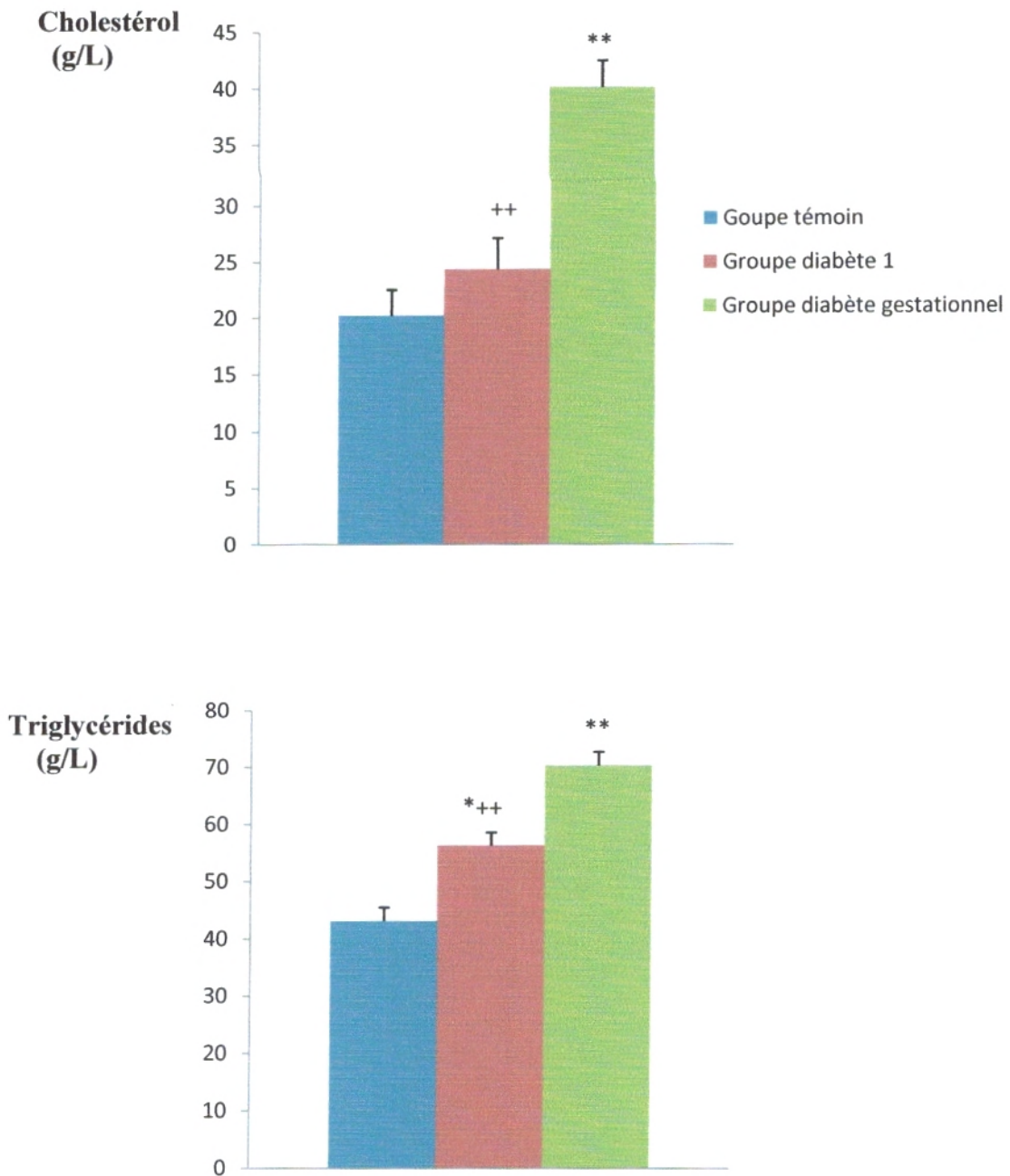
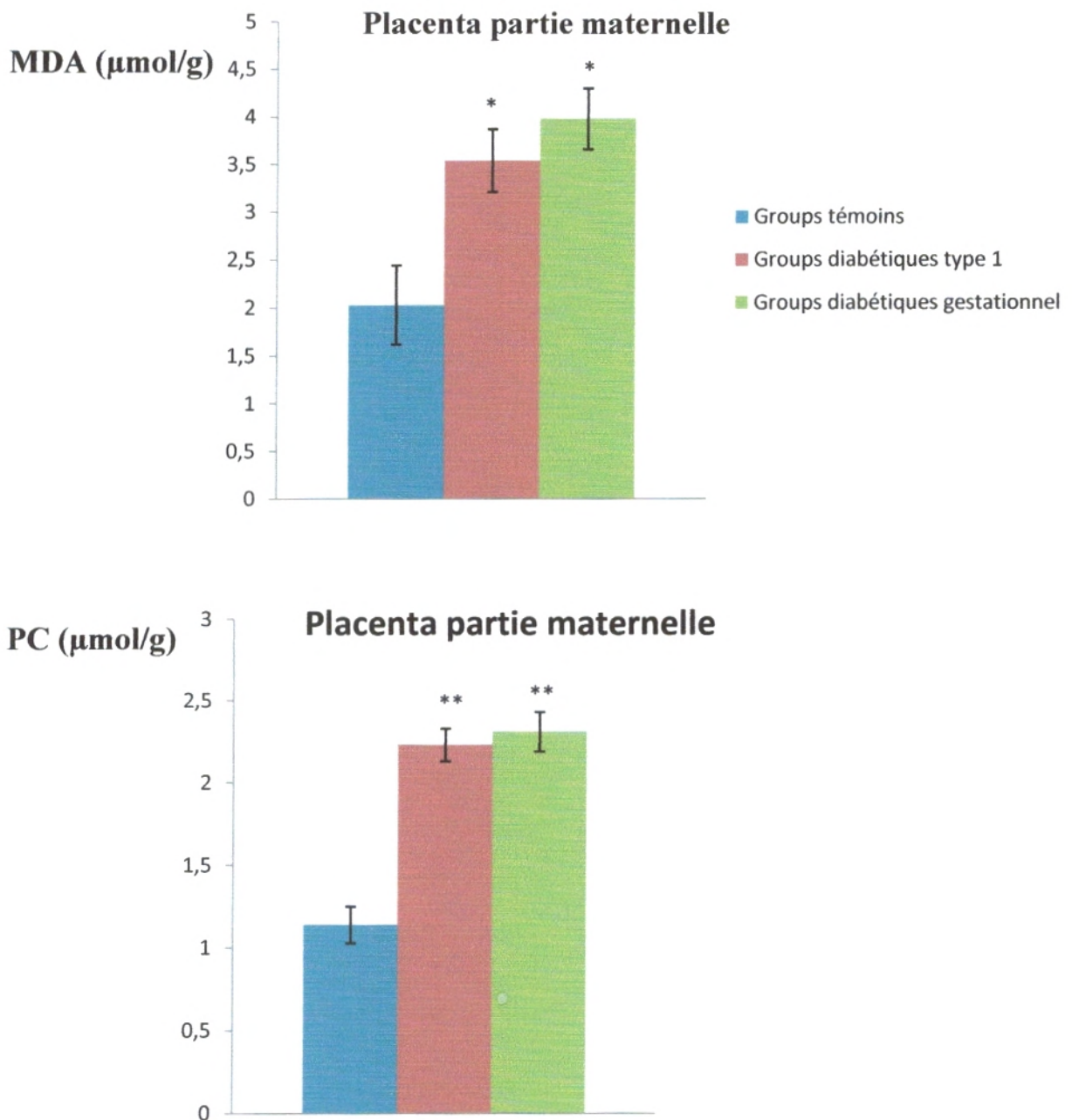


Figure 9. Teneurs en cholestérol et triglycérides du placenta.

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

Groupe diabète type 1 ou diabète gestationnel comparé au groupe témoin: \* P<0,05; \*\* P<0,01.

Groupe diabète type 1 comparé au groupe diabète gestationnel: + P<0,05; ++ P<0,01

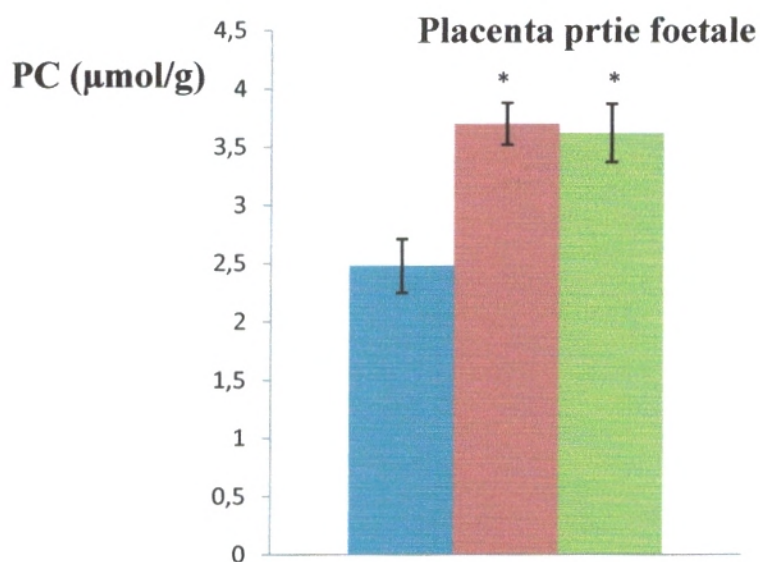
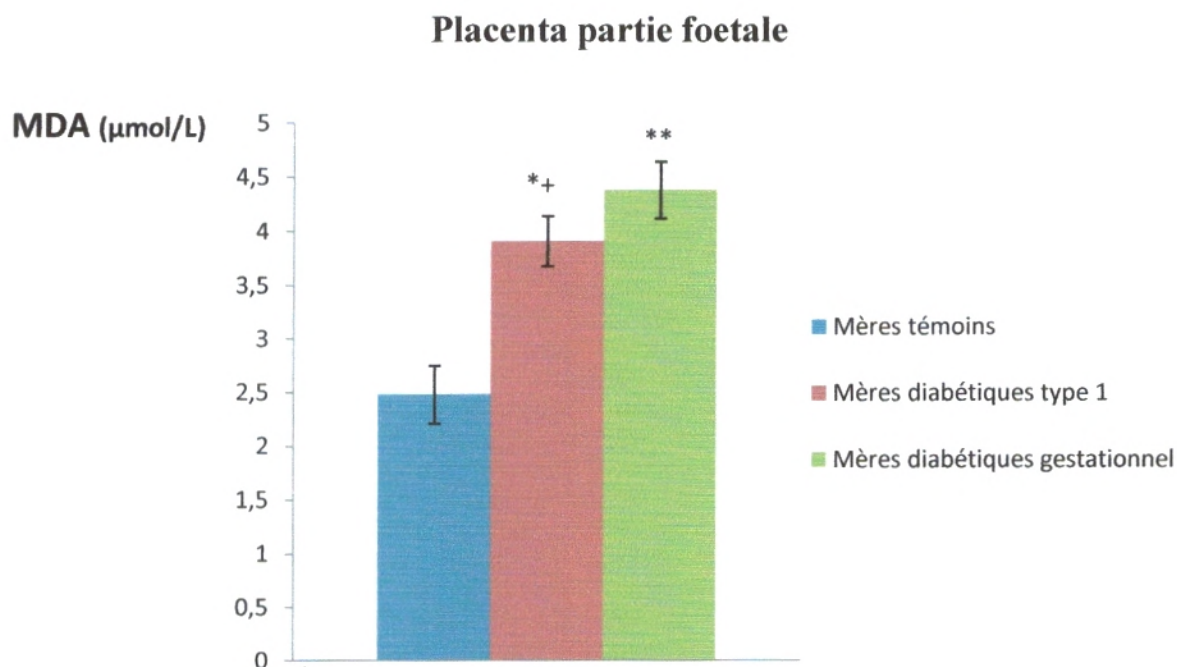


**Figure 10. Teneurs en malondialdéhyde (MDA) et en protéines carbonylées (PC) du placenta partie maternelle dans les groupes étudiés.**

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

Groupe diabète type 1 ou diabète gestationnel comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

Groupe diabète type 1 comparé au groupe diabète gestationnel: +  $P < 0,05$ .

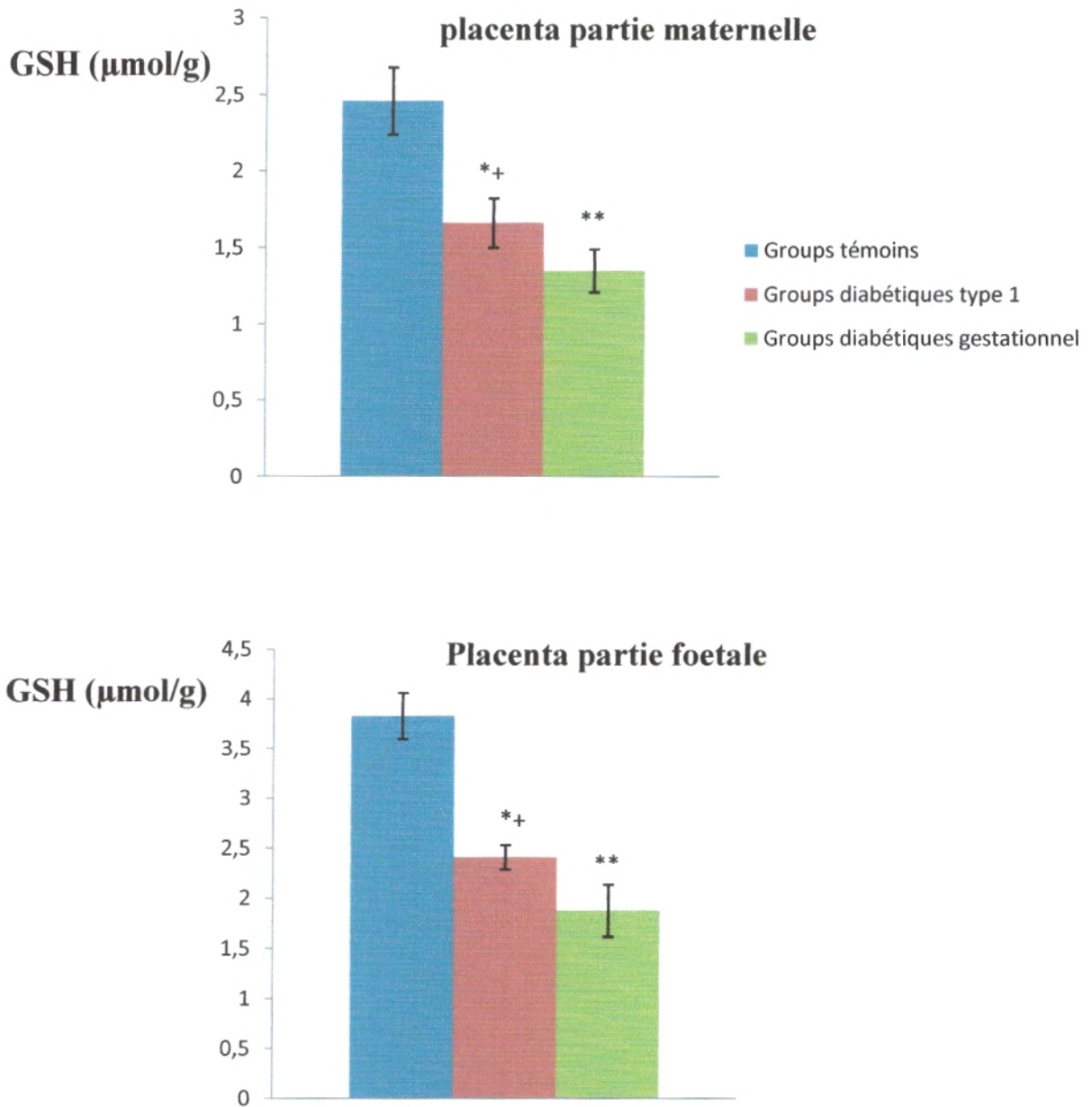


**Figure 11. Teneurs en malondialdéhyde (MDA) et en protéines carbonylées (PC) du placenta partie foetale dans les groupes étudiés.**

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

Groupe diabète type 1 ou diabète gestationnel comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

Groupe diabète type 1 comparé au groupe diabète gestationnel: +  $P < 0,05$ .

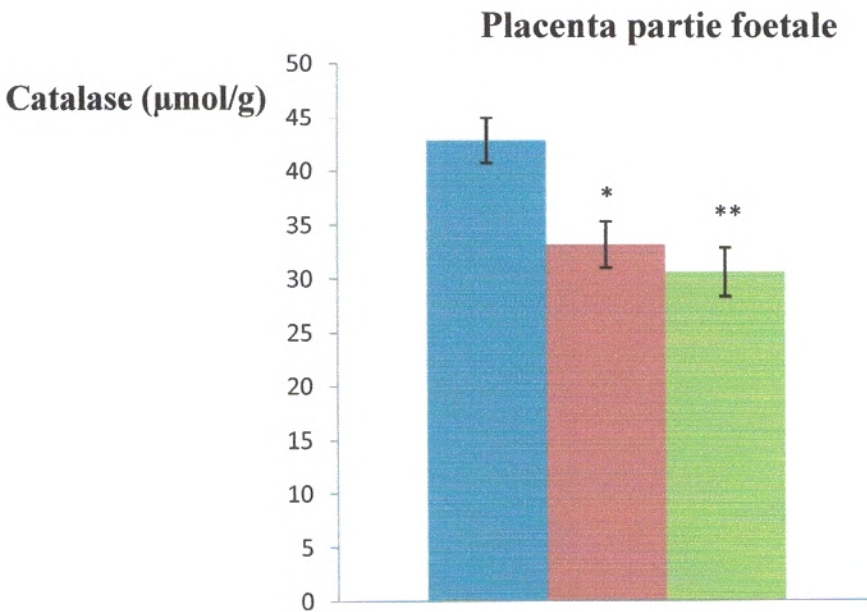
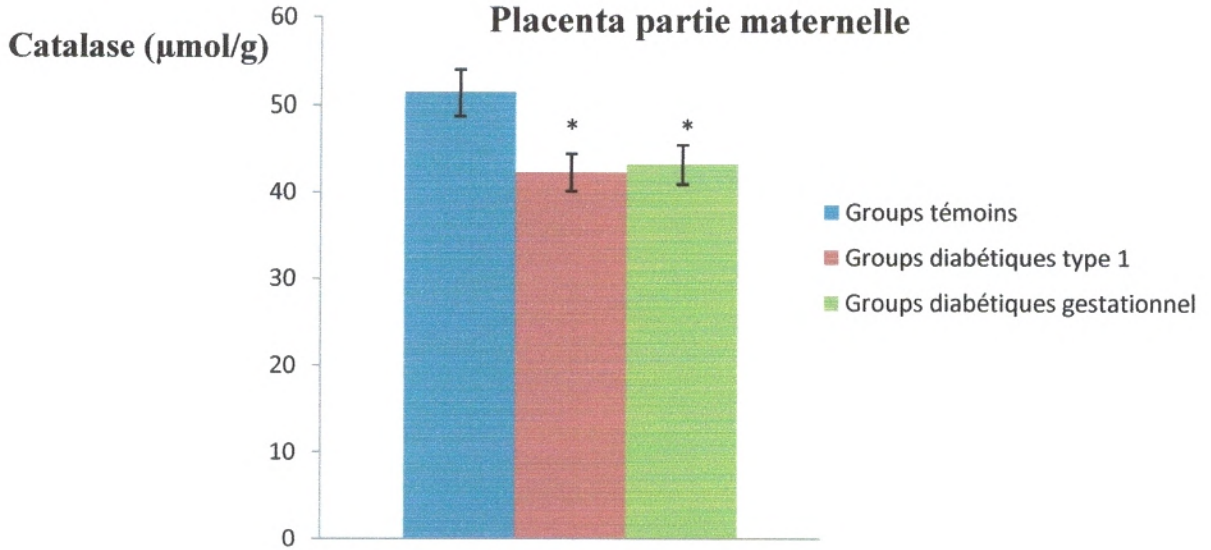


**Figure 12. Teneurs en glutathion réduit du placenta face maternelle et foetale dans les groupes étudiés**

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

Groupe diabète type 1 ou diabète gestationnel comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

Groupe diabète type 1 comparé au groupe diabète gestationnel: +  $P < 0,05$ .



**Figure 13. Activité de la catalase du placenta face maternelle et foetale dans les groupes étudiés**

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

Groupe diabète type 1 ou diabète gestationnel comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

Groupe diabète type 1 comparé au groupe diabète gestationnel: +  $P < 0,05$ .



# *Discussion*





## *Discussion*

---

Le placenta est un organe transitoire indispensable au maintien de la gestation, médiateur des échanges physiologiques fœto-maternels. C'est un organe d'origine fœtale. Le complexe fœto-placentaire est une allogreffe naturelle résistante au rejet (**Evain-Prion et Malassine, 2010**).

Le placenta est un organe materno-fœtal éphémère avec villosités chorioniques baignées dans des espaces de sang maternel, ce qui permet le transfert restreint des métabolites et des médicaments dans des zones de transfert spécialisés. Le placenta développe les fonctions respiratoires, nutritives et excrétrices, et est également un organe endocrine (**Donnelly et Campling, 2013**).

Ce travail dans le cadre du master physiopathologie cellulaire porte sur la grossesse en présence d'un diabète pré-existant (diabète prégestationnel de type 1) et d'un diabète gestationnel (DG; diabète diagnostiqué pendant la grossesse).

Les objectifs sont de comparer les anomalies métaboliques et celles du statut redox au niveau des placentas chez les femmes diabétiques type 1 ou ayant un diabète gestationnel avec les femmes témoins sans complications. Nous avons effectué les marqueurs du stress oxydatif sur deux parties du placenta : Partie maternelle et partie fœtale afin de voir si les altérations observées au niveau du placenta sont homogènes ou non. Ceci nous permettra de voir aussi si le fœtus est plus affecté ou non que sa mère au cours du diabète.

Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre des systèmes producteurs d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et des systèmes antioxydants, enzymatiques (superoxyde dismutases, SOD, glutathion peroxydases, GPx, etc.) ou non (glutathion, vitamines, etc.).

Le stress oxydant, tout comme l'inflammation, est aujourd'hui reconnu comme étant un acteur clé dans l'apparition et les complications de nombreuses pathologies chroniques. Néanmoins son évaluation en biologie clinique est une pratique encore peu courante. Par sa nature même, le stress oxydant reste un phénomène physiopathologique difficile à appréhender. En effet, la production d'ERO est un phénomène physiologique participant directement à l'homéostasie cellulaire, en permanence, dans notre organisme. Cette production intervient dans le contrôle de nombreuses fonctions biologiques (signalisation intracellulaire et communication extracellulaire, biosynthèses, etc.). Ainsi, il est préférable de parler de statut oxydant tant le stress oxydant ne représente qu'une partie du phénomène. L'exploration du statut et/ou du stress oxydant sont deux faces de la même pièce, et il convient de les mener en parallèle afin de pleinement cerner le phénomène. Nous

## *Discussion*

---

présenterons un panel de marqueurs pertinents afin de répondre à ce double objectif d'exploration du statut et du stress oxydant au niveau du placenta. En effet, toute pathologie maternelle peut altérer le statut oxydant placentaire et aboutir à un stress oxydatif qui peut affecter le développement fœtal (**Desi et al., 2003 ; Massicotte et Honde, 2010 ; Idonije et al., 2011**).

Des études américaines ont montré que le stress oxydatif a été impliqué dans de nombreuses complications de la grossesse, y compris l'accouchement prématuré et la pré-éclampsie. Il est maintenant apprécié que les espèces réactives de l'oxygène puissent induire un changement de spectre, allant des altérations métaboliques, de l'induction des enzymes homéostatique des cellules à la mort cellulaire. Le placenta est particulièrement exposé au stress oxydatif vu son rôle dans la nutrition du fœtus. De plus, les résultats ultérieurs indiquent que le stress oxydatif augmente avec l'âge gestationnel dans le placenta durant les grossesses normales, et qu'il peut jouer un rôle physiologique important en induisant des concentrations plus élevées des COX-1 et COX-2 enzymes, et par conséquent augmentant la synthèse des prostaglandines. Ces données indiquent également une étroite association temporelle et spatiale entre le stress oxydatif et l'apoptose du trophoblaste dans le labyrinthe (**Burdon et al., 2007**).

Nos résultats montrent que les teneurs en cholestérol et en triglycérides plasmatiques sont augmentées chez les mères diabétiques comparées aux témoins, et ceci quelque soit le type de diabète. De plus, les valeurs les plus élevées en triglycérides sont observées lors du diabète gestationnel. L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont deux caractéristiques du diabète sucré, suite à la carence en insuline ou à l'insulinorésistance (**Monnier et Colette, 2010**).

Aussi, nos résultats montrent une augmentation des teneurs en triglycérides chez les nouveau-nés de mères diabétiques de type 1 et diabète gestationnel et leur placentas. Ceci est en faveur d'une accumulation des substrats énergétiques comme les triglycérides au niveau du placenta lors des grossesses associées au diabète maternel. L'excès de triglycérides placentaires sont transférés au fœtus d'où augmentation des triglycérides fœtaux (**Monnier et Colette, 2010**).

Le placenta des mères ayant un diabète gestationnel est aussi riche en cholestérol. Cependant, les nouveau-nés de mères ayant un diabète gestationnel ont des teneurs plasmatiques en cholestérol normales comparés aux nouveau-nés témoins. Ceci indique que le

## *Discussion*

---

cholestérol placentaire n'est pas transféré au fœtus. Il est utilisé par le placenta pour la synthèse des hormones (**Donnelly et Campling, 2013**).

Les études précédentes montrent que les altérations oxydatives placentaires modifient la fonction placentaire et la croissance fœtale (**Jansson et Powell, 2007**). Le niveau d'oxygénation du fœtus pendant la grossesse varie. Au moment de l'implantation, les niveaux d'oxygène du fœtus dans l'utérus sont faibles. Cela favorise l'implantation de l'embryon et son développement ainsi que le développement du placenta (**Rodesch et Simon, 1992**). Dans le premier trimestre, l'unité fœto-placentaire utilise les voies métaboliques impliquant les sucres non phosphorylés qui ne nécessitent pas des niveaux élevés d'oxygène pour fonctionner de manière optimale. L'avantage d'un tel système est qu'il peut protéger contre les effets tératogènes d'ERO à cette période de vulnérabilité dans le développement embryonnaire (**Jauniaux et al., 2003**). En fait, la faible tension en oxygène est nécessaire pour l'organogenèse et est importante dans la différenciation précoce. Cependant, les ERO tels que l'oxyde nitrique et l'anion superoxyde produits dans la cellule placentaire peuvent réguler le développement et la fonction placentaire (**Myatt et al., 2004 ; Webster, 2008**). Même si un environnement à faible teneur en oxygène favorise le développement de l'embryon et le placenta pendant la grossesse précoce, une fois la circulation maternelle est établie, la concentration en oxygène dans le placenta augmente de plusieurs fois (**Rodesch et al., 1992 ; Jauniaux, 2005**). La concentration en oxygène qui se produit à la suite de la formation de la circulation fœtale - placentaire permet la livraison d'oxygène améliorée pour supporter le métabolisme aérobie associé à la prise de poids rapide du fœtus au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse (**Carter 2000**). Les maladies qui modifient le statut oxydant placentaire et développement fœtal beaucoup de conditions qui se traduisent par une augmentation du stress oxydatif du placenta. Celles ci comprennent le diabète, la restriction de la croissance intra-utérine (IUGR), l'obésité, ainsi que la pré-éclampsie et le tabagisme. Dans les situations dans lesquelles la grossesse est compliquée par le diabète sucré, il peut y avoir des anomalies du débit sanguin placentaire avec l'oxydation excessive suite au stress oxydatif. En fait, des études montrent que les résidus des produits oxydés sont accrus dans le placenta des mères atteintes de prééclampsie ou de diabète (**Myatt et al., 1996 ; Kossenjans et al., 2000**).

Les résultats des travaux récents montrent que le stress oxydant peut être évalué par la mesure de plusieurs marqueurs spécifiques. Dans notre travail, nous avons dosé le malondialdéhyde (MDA), les protéines carbonylées (PC), le glutathion réduit et activité de la

## *Discussion*

---

catalase . Le dosage du MDA est utilisé pour estimer la peroxydation des lipides dans les membranes et les systèmes biologiques (**Aurelie et al., 2011**). Le dosage du MDA permet donc de mettre en évidence les stress environnementaux pouvant induire une variation du niveau d'oxydation des lipides (**Pincemail et al., 1990**). 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.

Nos résultats montrent que les teneurs en MDA sont significativement élevées dans la partie maternelle et fœtale du placenta des mères diabétiques de Type 1 et ou gestationnel et, comparées aux teneurs placentaires des mères témoins

De plus on note une augmentation très significative des taux de protéines carbonylées chez les mères diabétiques de Type 1 et gestationnel, comparées aux mères témoins, ou niveau du placenta, quelque soit la partie analysée. Ceci est en faveur d'une augmentation des pro-oxydants chez les mères et leurs nouveau-nés.

Des études menées récemment auprès de femmes souffrant de diabète prégestationnel continuent de montrer des taux plus élevés de complications, comparativement à ce qu'on observe dans la population générale, y compris la mortalité périnatale, les malformations congénitales, l'hypertension, l'accouchement prématuré, les nourrissons gros par rapport à leur âge gestationnel, la césarienne et les morbidités néonatales (**Monnier et Colette, 2010**). Une glycémie élevée exerce des effets indésirables sur le fœtus tout au long de la grossesse. À la conception et pendant le premier trimestre, une hyperglycémie augmente le risque de malformations fœtales. Plus tard pendant la grossesse, elle accroît le risque de macrosomie et de complications métaboliques à la naissance. Le stress oxydatif peut aussi affecter le développement fœtal.

Le diabète sucré est une complication importante de la grossesse. Il est associé à un stress oxydatif évident avec production exagérée de radicaux libres. De plus, diverses voies, y compris l'activation de la protéine kinase C et l'oxydation du glucose conduisent à la glycosylation avec apparition d'un stress oxydatif à l'origine des lésions tissulaires. L'altération de la fonction mitochondriale et l'interruption de la production d'ATP mitochondrial conduit à la mort de la cellule (**Calzada et al., 2007**). Alternativement, il peut y avoir augmentation de la production d'ERO mitochondriale après l'hyperglycémie, ce qui entraîne de nombreuses complications du diabète (**Rolo et Palmeira, 2006**). Cela augmente le risque de fausses couches spontanées ainsi que des malformations congénitales lorsque le diabète est présent au début de la grossesse (**Zangen et al., 2002**).

## *Discussion*

---

Le stress oxydatif avec altérations de l'ADN du fœtus, ainsi que les modifications inflammatoires peuvent moduler le développement du fœtus et du placenta (**Amaral et al., 2008**). Le stress oxydatif placentaire joue un rôle dans la pathologie d'IUGR, un état dans lequel le fœtus est limité dans son potentiel de croissance. Avec l'insuffisance placentaire, il existe une augmentation de ERO, qui augmentent l'expression de divers facteurs de transcription et / ou de facteurs hormonaux, ce qui peut finalement affecter le métabolisme placentaire, conduisant à une croissance fœtale altérée à la programmation fœtale anormal (**Jansson et Powell 2007**). L'environnement intra-utérin influence le développement du fœtus en modifiant l'expression des gènes dans les cellules pluripotentes, ainsi que la différenciation terminale des cellules, et cela peut avoir un impact sur la croissance du fœtus. La surproduction d'ERO conduit à des dommages oxydatifs dans les mitochondries. La cellule  $\beta$  du pancréas dépend de la production normale de l'ATP pour la sécrétion d'insuline (**Hou et al., 2009**). Il apparaît que le stress oxydatif peut être à l'origine du diabète.

Dans notre étude, on note que les teneurs en glutathion réduit et l'activité de la catalase du placenta chez les mères diabétiques de Type 1 et gestationnel montrent une diminution significative par rapport aux valeurs des témoins. Ceci existe dans la face maternelle et aussi la face fœtale. De plus, les valeurs les plus faibles sont obtenues chez les mères atteintes de diabète gestationnel. Ceci prouve l'existence d'une défense antioxydante faible au cours du diabète de type 1 et gestationnel.

Les antioxydants et le statut de glutathion joue un rôle important dans le développement et la croissance du fœtus, le maintien d'une grossesse normale et même avant la grossesse, la fertilité et la conception (**Thompson et al., 2013**). Le glutathion est l'antioxydant principal du corps et le réducteur efficace qui va neutraliser les radicaux hydroxyles. Il aide à régénérer les autres antioxydants comme la vitamine C et E. Il protège également la mère et le fœtus contre les effets néfastes des radicaux libres et le stress oxydatif.

Beaucoup de complications de la grossesse et des malformations congénitales ont été liés au stress oxydatif, aux dommages des radicaux libres et aux faibles niveaux de glutathion chez la mère et le fœtus (**Kossenjans et al., 2000 ; Desai et al., 2003 ; Kressig et al., 2008**). Le rôle du glutathion dans le développement du fœtus et du placenta est crucial. Le glutathion (GSH)

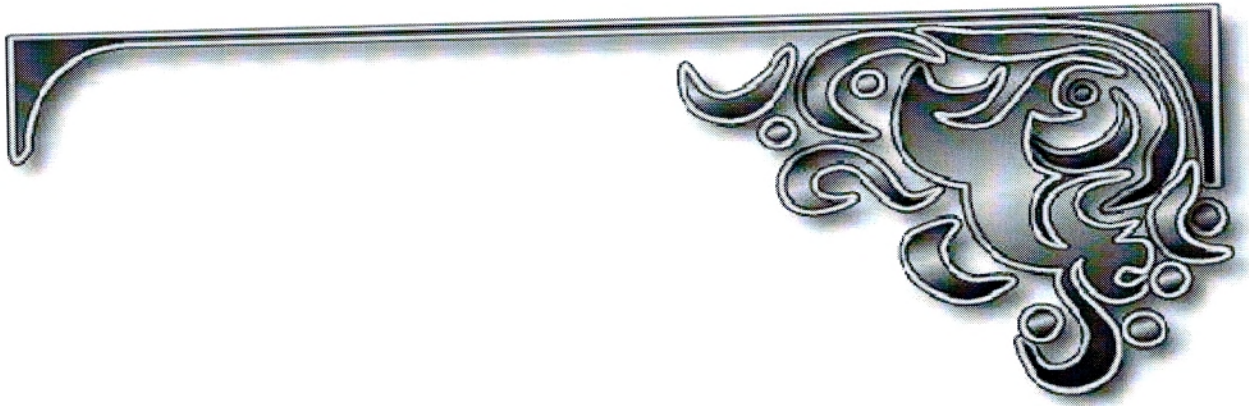
## *Discussion*

---

peut contrôler la différenciation cellulaire, la prolifération et la mort cellulaire et les fonctions essentielles dans l'embryon en développement (**Myatt et Cui, 2004**).

La catalase est une enzyme antioxydante qui élimine le peroxyde d'hydrogène, toxique pour l'organisme. Son rôle est crucial au niveau du placenta (**Myatt et Cui, 2004**).

Dans notre travail, la réduction de l'activité de la catalase est en facteur de la diminution de la défense antioxydante placentaire, et ceci au niveau de la face maternelle et aussi fœtale, au cours du diabète de type 1 et gestationnel.



# *Conclusion*



## *Conclusion*

---

Notre travail vise à mettre en évidence des modifications de quelques marqueurs du stress oxydatif et quelques paramètres biochimiques au niveau des placentas des mères diabétiques de Type 1 et gestationnel. Les analyses sont réalisées dans la face maternelle et aussi la face fœtale pour voir si le stress oxydatif affecte le placenta d'une façon homogène au cours du diabète sucré.

La femme enceinte diabétique de Type 1 et gestationnel est exposée à des risques importants de complications qui peuvent affecter sa santé et celle de son fœtus. Les modifications métaboliques peuvent être nombreuses et peuvent exister chez la mère, chez le fœtus et même au niveau du placenta.

Nos résultats montrent que les femmes enceintes diabétiques que le diabète soit de type 1 ou gestationnel, présentent des anomalies métaboliques comme des taux élevés en cholestérol et en triglycérides. Ces modifications sont en faveur d'une augmentation du transfert des nutriments de la mère au fœtus qui présente aussi une hyperlipidémie.

D'un autre point de vue, notre travail révèle un déséquilibre de la balance oxydante / antioxydant au niveau du placenta face maternelle et fœtale chez les femmes diabétiques que le diabète soit de type 1 ou gestationnel. Celui-ci est marqué par des variations du système de défense antioxydant (activité de la catalase et le GSH). On note aussi des altérations des molécules biologiques, avec une augmentation de la peroxydation lipidique (augmentation des taux de MDA placentaires) et protéique (augmentation du taux des protéines carbonylées placentaires).

Donc nos résultats confirment que le stress oxydatif placentaire est évident représenté par une élévation des teneurs en malondialdéhyde et en protéines carbonylées et une réduction du glutathion placentaire et l'activité de la catalase. Le déséquilibre redox affecte la fonction du placenta, et peut être à l'origine des anomalies du développement fœtal puis qu'il apparait de façon homogène au sein de tout le placenta.

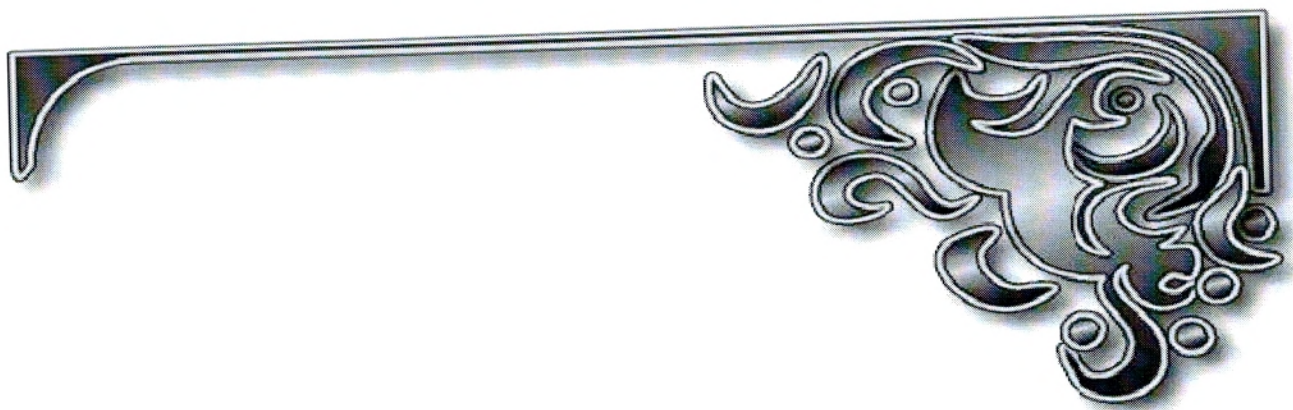
Ainsi les grossesses chez les femmes diabétiques et ceci quelque soit le type de diabète sont considérées comme des grossesses à risque.



## *Conclusion*

---

Vu la présence de ces altérations métaboliques et l'existence du stress oxydatif, nous conseillons aux femmes enceintes diabétiques un régime équilibré riche en antioxydants comme les fruits et les légumes. Une activité physique est souhaitable en l'absence de contre-indications obstétricales. 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. Afonso V, Romuald C, Dragoslav M, Pascal C, Lomri A (2007). Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme* : 74 636–643.
2. Alsat E, Magasine A, Taraude A, Merveille P, Evain-Brion D (1999). Le cytotrophoblaste humain. Un casse-tête pour le biologiste. *Med Sci (Paris)* .15: 1236–1243.
3. Amaral S, Oliveira P J, Ramalho-Santos J (2008). Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. *Currs. Diabetes Rev.* 4: 46–54.
4. American Diabetes Association (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 35: 64-71.
5. Antwerpen PV (2006). Contribution à l'étude du pouvoir antioxydant de divers agents d'intérêt thérapeutique: Ciblage du système Myéloperoxydase / Peroxyde d'hydrogène/Chlorure. Thèse de doctorat. Université libre de Bruxelles. p: 3-5.
6. Arikan S, Konukoglu D, Arikan C, Akcay T, Davas I (2001). Lipid peroxidation and antioxidant status in maternal and cord blood. *Gynecol Obstet Invest.* 51(3): 145-149.
7. Aurelie TL, Aude N, Sophie L, Daniela VB, Michel B, Horst-Dieter L (2011). Le malondialdéhyde est-il un facteur prédictif de mortalité chez les patients ayant une maladie rénale chronique. *Nephrol Ther.*464: 1-6.
8. Avissar N, Whitin J.C, and Allen PZ (1989). Plasma selenium-dependent glutathione Peroxidase. *J Biol Chem.* 2: 15850-15855.
9. Baergen RN (2007). The placenta as witness, *Clin Prenatal.* 34: 393-407.
10. Bee H, Boyd D (2003). *Physiologie du développement : les âges de la vie.* De boeck supérieur. 568 p.
11. Boucher JB (2011) .Vitamine D insufficiency and diabetes risks. *Current Drug Target.* 12 : 61-87.
12. Boyd B, Ford C, Koepke M, Gary K, Horn E, Analley S, and Analley B (2003). Etude pilote ouverte de l'effet antioxydant d'Ambrotose sur des personnes en bonne santé. *Glycoscience et Nutrition.* 4 (6): 7.
13. Calzada C, Coulon L, Halimi D, Coquil E, Pruneta-Deloche V, Moulin P, Ponsin G,

## *Références bibliographies*

---

- Vericel E, Lagarde M (2007). In vitro glycoxidized low-density lipoproteins and low-density lipoproteins isolated from type 2 diabetic patients activate platelets via p38 mitogen-activated protein kinase. *J Clin Endocrinol Metab.* 92: 1961–1964.
14. Caron P (2007). *Pathologie hypophysaire et grossesse*. Springer-Verlag France. 5: 14-19.
15. Carter AM (2000). Placental oxygen consumption. Part I. In vivo studies—a review. *Placenta* 21:31–37.
16. Céline I, Foirât JM, Mezzo M, Rauna T, Janson T, Tassais V(2004). Feta growth restriction: a workshop report. *Placenta.* 25(8–9): 753–757.
17. Chaignaud C, Guilbourdenche J, Sibony O, Evain-Brion D, Luton D, Chevenne D (2000). Modulation de la sécrétion des hormones placentaires au cours du test d’O’Sullivan. *Act Pharm Biol Clin.* 11 : 153-156.
18. CNGOF. College National des Gynecologues et Obstetriciens Francais (2010). *Le diabète gestationnel*. Rapport. 20p.
19. Christen Y (2000). Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* 71: 621–629.
20. Dockery P, Bermingham J, Jenkins D (2000). Structure-function relations in the human placenta. *Biochem Soc Trans.* 28(2): 202- 210.
21. Donnelly L, Campling G (2013). Functions of the placenta. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 15: 3-8.
22. Droge W (2004). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 82: 47–95.
23. Evain-Prion D, Malassiné A, Tarrade A J, Guibourdenche (2000). *Le placenta médecine/sciences.* 16 : 329-335.
24. Evain-Prion D, Magasiné A (2010). *Le placenta humain*. Paris : Lavoisier ; p. 195.
25. Favier A (2003). Le stress oxydant Interet conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel therapeutique. *L’actualité chimique.*12: 108-115.
26. Ferrara A (2007). Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. A public health perspective. *Diabetes Care.* 30: 141-146.

## *Références bibliographies*

---

27. Jacques B, and André R. (2004). Biochimie métabolique Ed ellipses .Paris. pp: 217-225.
28. Jaffe R, Jauniaux E, Hustin J(1997). Maternal circulation in the first-trimester human placenta – myth or reality. *Am J Obstet Gynecol.*176 (3):695–705.
29. Jansson T, Powell TL (2007). Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci London.* 113: 1–13.
30. Jauniaux E, Gulbis B, Burton G J (2003). The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus-a review *Placenta.* 24: 86-93.
31. Ganther HE (1999). Selenium metabolism. Selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxinreductase. *Carcinogenesis.*20 (19): 1657-1666.
32. Guibourdenche J, Porquet D, Evain-Brion D (2001). Hormones placentaires et croissance fœtale. *Gynécol Obstet Fertile.*29: 532-533.
33. Gutteridge J.M. (1993). Free radicals in disease processes: a complication of cause and consequence. *Free Radic. Res. Commun.* 19: 141-158.
34. Handwerger S (1991). Clinical counterpoint: the physiology of placental lactogen in human pregnancy. *Endoc Rev.* 12: 329-336.
35. Hargitai B, Marton T, Cox PM (2004). Examination of the human placenta. *J Clin Pathol.* 57: 785-792.
36. Hassan GI, Onu AB (2006). Total serum vitamin C concentration in pregnant women: implications for a healthy pregnancy. *Rev Bras Saúde Matern Infant Recife.* 6(3): 293-296.
37. Haquet D, Ric bourg A, Sebag D, Rossignol M, Lubango S, Barrager E(2013). Placenta accrété: dépistage, prise en charge et complications Placenta accrété: screening management and complications. *Gynéco Obstet Fertile.* 41(1): 31–37.
38. Hoffman CP (2011). Histologie – Biologie du Développement. Structure et rôle du placenta. *UE Maïeutique.* 124p.
39. Hou JC, Min L, Pessin JE (2009). Insulin granule biogenesis, trafficking and exocytosis. *Vitam Horm.* 80: 473–506.

## *Références bibliographiques*

---

40. Idonije OB, Festus O, Okhiai O, Akpamu U (2011). A comparative study of the Status of oxidative stress in pregnant Nigerian women. *Research Journal of obstetrics And Gynecology*. 4(1): 28-36.
41. Jaffe R, Jauniaux E, Hustin J (1997). Maternal circulation in the first-trimester human placenta – myth or reality. *Am J Obstet Gynecol*. 176 (3): 695–705.
42. Jacob C, Knight I, Winyard PG (2006). Aspects of the biological redox chemistry of cysteine: from simple redox responses to sophisticated signaling pathways. *Bio.Chem*. 387: 1385-1397.
43. Kossenjans W, Eis A, Sahay R, Brockman D, Myatt L (2000). Role of peroxynitrite in altered fetal-placental vascular reactivity in diabetes or preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 278: 1311–1319.
44. Kressig P, Beinder E, Schweer H, Zimmermann R, von Mandach U (2008). Postdelivery Oxidative stress in women with preeclampsia or IUGR. *J Perinat Med*. 36(4): 310-315.
45. Krippeit-Drews P, Lang F, Haussinger D. and Drews G. (1994). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced hyperpolarization of pancreatic B-cells. *Pflugers Arch*. 426:552-554.
46. 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 and Redox Signaling*. 15(12): 3061-3100.
47. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, and Sacks DA (2008). Trends in the Prevalence of Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus Among a Racially/ Ethnically Diverse Population of Pregnant Women. *Diabetes Care*. 31: 899-904.
48. Loke YW, King A. *Human implantation: cell biology and immunology* (1993). Cambridge University press. p130-150.
49. Malassine A, Tarrade A, Guilbourdenche J, Rochette-Egly C, Evain-Brion D (2000). Le placenta. *Med Sci*. 16: 329-35.
50. Malassine A, Cronier L (2002). Hormones and human trophoblast differentiation. A review *Endocrine*. 19(1): 3–11.
51. Malassine A, Frenzo JL, Evain-Brion DA (2003). Comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. *Hum Reprod Update*. 9(6): 531–539.

## *Références bibliographiques*

---

52. Magasine A, Taraude A, Guilbourdenche J, Rochette-Egly C, Evain-Brion D (2000). Le placenta. *Med Sci*. 16: 329-335.
53. Marfak A (2003). Thèse de doctorat Radiolyse Gamma des flavonoïdes. Etude de leur réactivité avec des radicaux issus des alcools. (6): 7-10.
54. Massicotte MH, Houde G (2010). Le diabète et la grossesse : nouveautés, International Association of Diabetes and Pregnancy. *Diabetes Care*. 33(3): 676 - 682.
55. Martinez-Cayuella M (1995). Oxygen free radicals and human disease. *Biochem*. 77: 147-161.
56. Monnier L, Colette C (2010). Diabète et grossesse. Elsevier Masson. 404:305-310.
57. Morris JM, Gopaul NK, Eachresen MJ, Knight M, Linton EA, Dhur S, Anggard EE, Redman CW (1998). Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 105(11): 1195-1199.
58. Muhler MR, Clement O, Salomon LJ, Balvay D, Autret G, Vayssettes C, (2011). Maternofetal pharmacokinetics of a gadolinium chelate contrast agent in mice. *Radiology*. 258(2): 455-60.
59. Myatt L (2010). Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. *Placenta*. 31: 66-69.
60. Myatt L, Rosen field RB, Eis AL, Brockman DE, Greer I, Lyall F (1996). Nitrotyrosine residues in placenta. Evidence of peroxynitrite formation and action Hypertension. 28: 488-493.
61. Myatt L, Cui X (2004). Oxidative stress in the placenta *Histochem. Cell Biol*. 122: 369-382.
62. OMS (Organisation Mondiale de Santé) (2010). Classification mondiale de la médecine traditionnelle. Centre d'actualités de l'ONU.
63. Operaitienė V, Glempienė I, Kalpokaitė Z, Kalibatiienė D (2005). Analysis of the level of free radical lipid peroxidation and antioxidative system activity during different pregnancy weight gain and multifetal pregnancy. *Acta Medica Lituanica*. 12(2): 8-13.

## *Références bibliographiques*

---

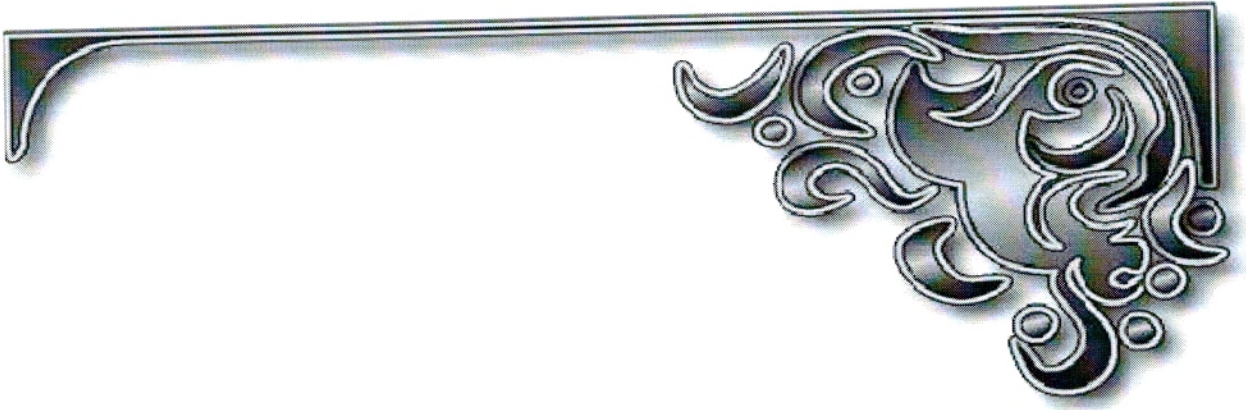
64. Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, Jean-Olivier D (2002). Nutrition et stress oxydant. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. 16 : 233–239.
65. Pincemail J, Meurisse M, Limet R, Defraigne JO (1999). Méthodes d'évaluation du stress oxydatif chez l'homme : importance en matière de prévention. *Medi Sphere*. p95.
66. Rehman A., Nourooz J., Moller W (1999). Increased oxidative damage to all DNA bases in patients with type II diabetes mellitus. *FEBS Lett*. 448: 120-122.
67. Rolo AP, Palmeira CM (2006). Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol. Appl Pharmacol*. 212: 167–178.
68. Rodesch F, Simon P, Donner C, Jauniaux E (1992). Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 80: 283–285.
69. Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, Keely E, Kozak S, Sermer M, Vinokuroff C (2013). Diabète et grossesse. Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de l'association canadienne du diabète. *Can J Diabète* 37: 548-566.
70. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J (2006). Free radical metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 160: 1–40.
71. Vambergue A, Valat AS, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F (2002). Physiopathologie du diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 31: 3-10.
72. Vanderijst JF, Debiève F, Doucet F, Emonts P, Haumont S, Hubinont C, Philips JC, Pintiaux A, Rousseau P, Senterre G, Vandeleene B, Féry F (2012). Stratégie de dépistage et critères diagnostiques du diabète gestationnel. *Groupe des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique (GGOLFB)*. 131 (4): 193-198.
73. Vendittelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C, Claris O, Tessier V, Pinquier D (2008). Principal perinatal health indicators. *Gynecol Obstet Fertile*. 36: 1091-1100.
74. Walsh SW, Wang Y (1993). Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxides. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 169(6): 1456-1461.
75. Webster RP, Roberts VH, Myatt L (2008). Protein nitration in placenta—functional significance. *Placenta* 29: 985–994.



## *Références bibliographies*

---

76. Wheater PR, Young B, Heath J (2001). *Histologie fonctionnelle* De Boeck Université, 4<sup>e</sup> édition. 413p.
77. Wisdom SJ, Wilson R, Mckillop JH, Walker JJ (1991). Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 6 (6 Pt 1): 1701-1704.
78. Zhang K, Kaufman RJ (2008). From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature*. 454: 455–462.
79. Zangen SW, Yaffe P, Shechtman S, Zangen DH, Ornoy A (2002). The role of reactiveoxygen species in diabetes-induced anomalies in embryos of Cohen diabetic rats. *Int. J. Exp. Diabetes Res*. 3:247–255.



# *Annexes*



**Tableau A1. Teneurs plasmatiques et placentaires en cholestérol et triglycérides chez la population étudiée**

<b>Paramètres</b>	<b>Mères témoins</b>	<b>Mères diabétiques Type 1</b>	<b>Mères diabétiques gestationnel</b>
<b>MERE</b>			
Cholestérol (g/L)	1,76 ± 0,23	2,63 ± 0,24 *	2,73 ± 0,22 *
Triglycérides (g/L)	1,33 ± 0,16	1,77 ± 0,15 * +	2,44 ± 0,16 **
<b>Nouveau-né</b>			
Cholestérol (g/L)	0,44 ± 0,05	0,41 ± 0,03	0,51 ± 0,06
Triglycérides (g/L)	0,35 ± 0,03	0,62 ± 0,04 * +	0,93 ± 0,05 **
<b>Placenta</b>			
Cholestérol (mg/g)	20,23 ± 2,27	24,36 ± 2,78 ++	40,23 ± 2,35 **
Triglycérides (mg/g)	43,11 ± 2,38	56,27 ± 2,33 * ++	70,25 ± 2,41 **

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

Groupe diabète type 1 ou diabète gestationnel comparé au groupe témoin: \* P<0,05; \*\* P<0,01.

Groupe diabète type 1 comparé au groupe diabète gestationnel: + P<0,05; ++ P<0,01.

**Tableau A2. Marqueurs du statut oxydant du placenta.**

<b>Paramètres</b>	<b>Mères témoins</b>	<b>Mères diabétiques Type 1</b>	<b>Mères diabétiques gestationnel</b>
<b>Placenta partie maternelle</b>			
Malondialdéhyde ( $\mu\text{mol/g}$ )	2,03 $\pm$ 0,41	3,54 $\pm$ 0,33 *	3,98 $\pm$ 0,32 *
Protéines carbonylées ( $\mu\text{mol/g}$ )	1,14 $\pm$ 0,11	2,23 $\pm$ 0,10 *	2,31 $\pm$ 0,12 *
<b>Placenta partie fœtale</b>			
Malondialdéhyde ( $\mu\text{mol/g}$ )	2,48 $\pm$ 0,27	3,91 $\pm$ 0,23 * +	4,38 $\pm$ 0,26 **
Protéines carbonylées ( $\mu\text{mol/g}$ )	2,48 $\pm$ 0,23	3,70 $\pm$ 0,18 *	3,62 $\pm$ 0,25 *

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

Groupe diabète type 1 ou diabète gestationnel comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

Groupe diabète type 1 comparé au groupe diabète gestationnel: +  $P < 0,05$ .

**Tableau A3. Marqueurs du statut antioxydant du placenta.**

<b>Paramètres</b>	<b>Mères témoins</b>	<b>Mères diabétiques Type 1</b>	<b>Mères diabétiques gestationnel</b>
<b>Placenta partie maternelle</b>			
Glutathion réduit ( $\mu\text{mol/g}$ )	$2,46 \pm 0,22$	$1,66 \pm 0,16$ * +	$1,35 \pm 0,14$ **
Catalase (U/g)	$51,43 \pm 2,61$	$42,35 \pm 2,14$ *	$43,28 \pm 2,25$ *
<b>Placenta partie fœtale</b>			
Glutathion réduit ( $\mu\text{mol/g}$ )	$3,83 \pm 0,23$	$2,41 \pm 0,12$ * +	$1,88 \pm 0,26$ **
Catalase (U/g)	$42,87 \pm 2,11$	$33,20 \pm 2,15$ *	$30,62 \pm 2,27$ *

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

Groupe diabète type 1 ou diabète gestationnel comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

Groupe diabète type 1 comparé au groupe diabète gestationnel: +  $P < 0,05$ .