

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ CONSTANTINE 3 SALAH BOUBNIDER



FACULTE DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Inutilité de travail:

FER, STRESS OXYDANT ET DIABÈTE GESTATIONNEL

Encadré par :

- Dr.ESMA FERAGA.

Elaboré et soutenu par :

- ARAAR Abir.
- BENAICHA Rayene.
- BECHIRI Sarra Imene.
- BIOUS Hania.

Les membres de jury :

- Dr. BOUKHELKHEL AMIRA.
- Dr. BENSaad SARA.

Année universitaire : 2021-2022

TABLES DE MATIERE

Liste des figures :	XIV
Liste des tableaux :	XV
Liste des abréviations	XVII
1.1 Définition et historique du diabète gestationnel	5
1.2 Prévalence du diabète gestationnel dans le monde	7
1.3 Physiopathologie du diabète gestationnel	8
1.3.1 Dysfonctionnement des cellules bêta	9
1.3.2 Résistance chronique à l'insuline	10
1.3.3 Réseaux neurohormonaux	12
1.3.4 Stockage d'énergie.....	15
1.3.5 Inflammation du tissu adipeux.....	15
1.3.6 Foie.....	16
1.3.7 Muscle squelettique et cardiaque	17
1.3.8 Microbiote intestinal.....	17
1.3.9 Stress oxydant	18
1.4 Dépistage du diabète gestationnelle	21
1.4.1 But du dépistage.....	21
1.4.2 Stratégies du dépistage du diabète gestationnel : qui, quand et comment ? Qui ? 21	
1.5 Complications	27
1.5.1 Retentissement de la grossesse sur le diabète	27
1.5.2 Retentissement du diabète sur la grossesse	28
1.6 Princesps du traitement.....	31
1.6.1 Prise en charge préconceptionnelle	31
1.6.2 Surveillance	32

1.6.3	Traitement obstétrical.....	32
2	CHAPITRE II : LE FER.....	37
2.1	Définition et généralité sur le fer	37
2.2	Origines et biodisponibilité du fer	38
2.3	Stockage et réserve en fer.....	40
2.3.1	Les réserves dans les tissus.....	40
2.3.2	Les réserves dans le plasma	41
2.4	Besoin physiologique en fer	42
2.5	Métabolisme et régulation du fer	43
2.5.1	Rôle de l'hépcidine.....	43
2.5.2	Rôle de l'érythroferrone	44
2.5.3	Le transport du fer	45
2.6	Exploration Bilan martiale	46
2.6.1	Evaluation du compartiment fonctionnel :	47
2.6.2	Evaluation du compartiment de transport :.....	48
2.6.3	Paramètres calculés	51
2.7	Besoins en fer au cours de la grossesse.....	52
2.8	La Carence martiale chez la femme enceinte	54
2.9	Complications maternelles et périnatales d'une anémie par carence martiale.	55
2.9.1	Versant maternel	55
2.9.2	Versant périnatal	56
2.10	Prévention de l'anémie par carence martiale chez la femme gestante :.....	57
2.10.1	Mesures diététiques	57
2.10.2	Place de la supplémentation.....	57
3	CHAPITRE 3. Fer et Diabète gestationnel	60
3.1	Bilan martial et DG.....	60

3.2	Surcharge en fer et DG.....	60
3.2.1	Surcharge en fer	60
4	CHAPITRE 4. Stress oxydant.....	63
4.1	Généralités et définition du stress oxydant.....	63
4.1.1	Biologie des espèces réactives	65
4.2	Espèces réactives, radicaux libre	69
4.2.1	Radicaux libres.....	69
4.2.2	Espèces réactives de l'oxygène :	70
4.2.3	Principales espèces réactive d'oxygène :.....	71
4.2.4	Formation des dérivés actifs de l'oxygène	75
4.2.5	Les cibles des dérivés actifs de l'oxygène.....	78
4.3	Systèmes de la défense antioxydant.....	80
4.3.1	Les antioxydants enzymatiques	81
4.3.2	Système antioxydant non enzymatique	83
4.4	Physiologie et pathologie	84
5	CHAPTITRE 5. STRESS OXYDANT, ORIGINES ET METHODES DE DETECTION.	86
5.1	Marqueurs de la peroxydation lipidique.....	87
5.1.1	Hydroperoxydes	87
5.1.2	Aldéhydes	87
5.1.3	Oxystérols	88
5.1.4	Isoprostanes	88
5.1.5	LDL oxydées.....	89
5.1.6	Anticorps anti - LDL modifies.....	89
5.2	Marqueurs de l'oxydation des protéines	89
5.2.1	Protéines carbonylées	89

5.2.2	Produits de glycation avancés	90
5.3	Marqueurs de l'oxydation des acides nucléiques	90
5.4	Evaluation du statu du stress oxydant	90
6	CHAPITRE 6. Stress oxydant et grossesse	92
6.1	Stress oxydant et grossesse.....	92
6.2	Stress oxydatif à l'interface mère-fœtus	92
6.2.1	Stress oxydatif et remodelage placentaire	93
7	CHAPITRE 7. FER, STRESS OXYDANT ET GROSSESSE	95
7.1	Le fer et le stress oxydant	95
7.2	Supplémentations en fer et stress oxydant chez la femme enceinte	96
8	CHAPITRE 8. STRESS OXYDANT ET DIABETE GESTATIONNEL	
	99	
8.1	Métabolisme du glucose et production des radicaux libres.....	99
8.1.1	L'activation de la voie des polyols.....	99
8.1.2	La glycation des protéines	100
8.1.3	L'auto-oxydation du glucose	101
8.2	Diabète gestationnel et stress oxydant : évidences épidémiologiques	101
8.3	Les risques de supplémentation en fer et le diabète.....	101
8.4	Supplémentation en fer et diabète gestationnel	103
1.	Matériels et méthodes	106
1.1.	Sélection des études	106
1.2.	Extraction des données et évaluation de la qualité	107
1.3.	LES CARACTERISTIQUES DE DIFFERENTES ETUDES.....	108
2.	LES RESULTATS	111
LA DISCUSSION.....		128

Conclusion	131
BIBLIOGRAPHIE	132
ABSTRACT	157
RESUME.....	158

ABSTRACT

Gestational diabetes, long underestimated and underdiagnosed, currently occupies an important place in diabetology because of its complications on mothers and newborns. Traditionally defined as glucose intolerance that develops or is first recognized during pregnancy (American Diabetes Association 2013). It is estimated that GDM affects approximately 3-14% of pregnant women, depending on the diagnostic test used and the population studied (American Diabetes Association 2013), being higher in the Asian population (Chawla et al. 2006; Ferrara et al. 2004).

Recent studies implicating iron as a risk factor for type II diabetes, due to its pro-oxidant properties by generating ROS due to its ability to alternate between oxidized and reduced forms. Gestation is characterized by a progressive increase in iron requirements and insulin resistance. These results led us to investigate the role of ferritin as a predictive factor of gestational diabetes risk and oxidative stress.

A correlation between ferritin concentration and the 2-hour oral glucose tolerance test (OGTT) has also been reported in pregnant women (Zein et al. 2015; Islam et al. 2012; Lao et al. 2001), so recent meta-analyses have suggested that elevated iron status in the first and third trimester is associated with an increased risk of GDM. In addition, higher hemoglobin or ferritin levels increase the risk of GDM by more than 50% and more than double, respectively. (Khambalia et al. 2015). (Khambalia et al. 2015; Fu et al. 2016). These findings could be due to the effect of excess iron on increasing oxidative stress (Aranda et al. 2016). (Aranda et al. 2016), which in turn has been associated with the risk of GDM (Qiu et al. 2011) and several key events related to disorders of glucose metabolism, such as insulin resistance and β -cell dysfunction (Fernández-Real et al. 2002).

Finally outside of any diagnosed anemia iron supplementation should be discussed because of the risk of oxidative stress and insulin resistance. A risk that justifies that martial supplementation should only be proposed in case of anemia, while, in the future, ferritin measurement in early pregnancy could become a marker of gestational diabetes risk.

Keywords: Gestational diabetes, glucose intolerance, insulin resistance, ferritin, oxidative stress, iron supplementation.

RESUME

Le diabète gestationnel longtemps sous-estimé et sous-diagnostiqué, occupe actuellement une place importante en diabétologie à cause de ses complications sur les mères et les nouveaux nés. Traditionnellement défini comme l'intolérance au glucose qui apparaît ou est reconnue pour la première fois pendant la grossesse (American Diabetes Association 2013). On estime que le DG affecte environ 3 à 14 % des femmes enceintes, selon le test de diagnostic utilisé et la population étudiée (American Diabetes Association 2013), étant plus élevé dans la population asiatique (Chawla et al. 2006 ; Ferrara et al. 2004).

Des études récentes impliquant le fer comme facteur de risque de diabète de type II, à cause de ses propriétés pro oxydantes en générant des ERO en raison de sa capacité à alterner entre formes oxydées et réduites. La gestation se caractérise par une augmentation progressive des besoins en fer et de la résistance à l'insuline. Ces résultats nous avons conduits à chercher à établir le rôle de la ferritine comme un facteur prédictif du risque de diabète gestationnel et du stress oxydant.

Une corrélation entre la concentration de ferritine et le test oral de tolérance au glucose (OGTT) de la glycémie sur 2 heures a également été rapportée chez les femmes enceintes (Zein et al. 2015 ; Islam et al. 2012 ; Lao et al. 2001), aussi des méta-analyses récentes ont suggérés qu'un statut en fer élevé au cours du premier et du troisième trimestre est associé à un risque accru de DG. De plus, des taux d'hémoglobine ou de ferritine plus élevés augmentent le risque de DG de plus de 50 % et de plus du double, respectivement. (Khambalia et al. 2015). (Khambalia et al. 2015 ; Fu et al. 2016). Ces résultats pourraient être dues à l'effet de l'excès de fer sur l'augmentation du stress oxydatif (Aranda et al. 2016). (Aranda et al. 2016), qui à son tour a été associé au risque de DG (Qiu et al. 2011) et à plusieurs événements clés liés aux troubles du métabolisme du glucose, tels que la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement des cellules β (Fernández-Real et al. 2002).

Enfin en dehors de toute anémie diagnostiquée la supplémentation en fer doit être discuter à cause du risque de stress oxydatif et insulino-résistance .Un risque qui justifie que la supplémentation martiale ne soit proposée qu'en cas d'anémie, alors, qu'à l'avenir, le dosage de la ferritine en début de grossesse pourrait devenir un marqueur de risque de diabète gestationnel.

Mots clés: Diabète gestationnel, intolérance au glucose, résistance à l'insuline, ferritine, stress oxydant, supplémentation en fer.