

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Béjaïa
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Biologiques de l'environnement



MÉMOIRE DE FIN DE CYCLE

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Reproduction
et Biotechnologie Animales

Thème

*Effet des polyphénols de Rosmarinus officinalis sur
la consommation de glucose par les spermatozoïdes
et les globules rouges humains*

Réalisé par :

BACHIRI Fouzia

ZEMOUR Adila

Devant le jury :

Président : Mr. IGUER-OUADA. M.

Promoteur : Mr. BELMOUHOU. M.

Examineurs : Mr. BOUGAHAM. A.

Mme MOUHOUB. C.

Année universitaire 2012/2013

Remerciements

Tout d'abord, On tient à remercier le Bon Dieu de nous avoir donné le courage et la force d'aller au bout de nos fins, pour terminer notre travail.

Notre profonde gratitude va à notre promoteur M. Belmouhoub M., pour ses précieux conseils, ses orientations, merci d'avoir été si disponible, d'avoir été si gentil et compréhensif, de nous avoir toujours encouragés et rassurés sur la qualité de notre travail.

On tient également à exprimer nos sincères remerciements à M. IGUEROUADA M., professeur à l'université de Bejaia d'avoir accepté de présider le jury et de juger notre travail.

Monsieur BOUGAHAM.A. Et madame MOUHOUB.C., maîtres de conférences à l'université de Bejaia d'avoir acceptés d'examiner notre travail.

L'ensemble de personnel du laboratoire.

Nos sincères remerciements également à tous ceux qui ont contribué de près où de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mes parents qui m'ont enseigné la persévérance dans mes études, qui m'ont toujours été d'un grand secours par leur soutien et leur encouragement pendant les moments difficiles.

A mes frères et ma sœur.

A tous mes amis.

A tout ma famille.

A tous mes collègues de la promotion de Reproduction et Biotechnologies Animales.

Je le dédie également à ma copine de travail Fouzia, qu'elle trouve ici mon respect le plus profond.

Adila

Dédicaces

*Je dédie ce mémoire, étant le point finale de nombreuses années
d'études à :*

*Mes parents, les deux personnes sans lesquelles se travailler
n'aurais pas pu être réalisé.*

Mes chères frères et sœurs.

A tous mes amis.

A tout ma famille.

*A ma chère amie et sœur yasmine pour son amour et
encouragement.*

*Je le dédie également avec un grand respect à ma collègue de
travail Adila.*

Fouzia

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction..... 1

Partie théorique

Chapitre I : Diabète

I.1. Historique	3
I.2. Définition du diabète	3
I.3. Classification	4
I.3.1. Diabètes primaires	4
I.3.1.1. Diabète type 1	4
I.3.1.2. Diabète type 2	4
I.3.1.3. Diabète gestationnel	4
I.3.2. Diabètes secondaires	5
I.3.2.1. Le diabète MODY	5
I.3.2.2. Diabètes pancréatiques	5
I.3.2.3. Diabètes endocriniens	5
I.3.2.4. Diabètes iatrogènes	5
I.3.2.5. Autres types	5
I.4. Etiologie du diabète	5
I.4.1. Diabète type 1	6
I.4.2. Diabètes type 2	6
I.5. Physiopathologie du diabète	6
I.5.1. Diabète type 1	6
I.5.2. Diabète Type 2	7

I.5.2.1. Insulinorésistance.....	7
I.5.2.2. Insulinodéficience.....	7
I.6. Symptômes et diagnostique.....	8
I.7. Complications du diabète.....	8
I.7.1. Complications aiguës.....	8
I.7.1.1. Hypoglycémie.....	8
I.7.1.2. Acidocétose diabétique.....	8
I.7.1.3. L'Acidose lactique.....	8
I.7.1.4. Coma hyperosmolaire.....	9
I.7.2. Complications chroniques.....	9
I.7.2.1. Microangiopathie.....	9
I.7.2.1.1. Neuropathie.....	9
I.7.2.1.2. Rétinopathie.....	9
I.7.2.1.3. Néphropathie.....	9
I.7.2.2. Macroangiopathie.....	10
I.8. Traitement du diabète.....	10
I.8.1. Diabète type 1.....	10
I.8.2. Diabète type 2.....	11
I.8.2.1. Règles hygiéno-diététiques.....	11
I.8.2.2. Traitement médical.....	11
I.8.2.2.1. Les sulfamides hypoglycémiantes.....	11
I.8.2.2.2. Les biguanides.....	11
I.8.2.2.3. Les inhibiteurs des α -glucosidases.....	12
I.8.2.2.4. Les thiazolidinediones.....	12
I.8.2.2.5. Les glinides.....	12
I.8.2.2.5.1. Indications thérapeutiques.....	13
I.8.2.2.5.2. Mécanisme d'action.....	13
I.9. Diabète et infertilité.....	14

Chapitre II : Régulation de la glycémie

II.1. Homéostasie du glucose.....	15
II.2. La régulation de la glycémie.....	15
II.3. Maintien de la glycémie.....	15

II.4. Régulation hormonale de la glycémie.....	16
II.4.1. Hormone hypoglycémiante.....	16
II.4.1.1. Insuline.....	16
II.4.2. Hormones hyperglycémiantes.....	17
II.4.2.1. Glucagon.....	17
II.4.2.2. L'adrénaline.....	17
II.4.2.3. Le cortisol.....	17
II.4.2.4. Hormone de croissance.....	17
II.4.2.5. Somatostatine.....	18
II.5. Les organes responsables du maintien de la glycémie.....	18
II.5.1. Le foie.....	18
II.5.2. Pancréas.....	19
II.5.3. Muscle squelettique.....	19
II.5.4. Tissus adipeux.....	19
II.6. Mécanisme du transport de glucose à travers la membrane plasmique.....	20
II.6.1. Les SGLTS.....	20
II.6.2. Les GLUTS.....	20
II.7. Transport du glucose via la membrane plasmique des spermatozoïdes et des globules rouges.....	22
II.7.1. Au niveau des spermatozoïdes.....	22
II.7.2. Au niveau des érythrocytes.....	22

Chapitre III : Généralités sur la plante

III.1. Les plantes et la médecine.....	23
III.2. <i>Rosmarinus officinalis</i>.....	23
III.2.1. Historique.....	23
III.2.2. Généralités.....	24
III.2.3. Classification botanique.....	24
III.2.4. Répartition géographique.....	24
III.2.5. Composition phénolique.....	25
III.2.6. Utilisation.....	25
III.2.7. L'effet thérapeutique de la plante.....	26

Partie expérimental

Chapitre I : Matériel et méthodes

I. Matériel et méthodes	27
I.1. Matériels	27
I.1.1. Matériels biologiques	27
I.1.1.1. Spermatozoïdes humains	27
I.1.1.2. Globules rouges	27
I.1.2. Produits chimiques	27
I.1.3. Matériel végétale	27
I.1.4. Matériel d'analyse	28
I.2. Méthodes	28
I.2.1. Préparation des échantillons	28
I.2.1.1. Préparation des échantillons du sperme	28
I.2.1.2. Procédure expérimentale	28
I.2.1.2.1. Effet de répaglinide et de l'extrait de <i>R.officinalis</i> sur les différents paramètres de mobilité	28
I.2.1.2.2. Effet de répaglinide et l'extrait de <i>R.officinalis</i> sur la capture de glucose	29
I.2.2.2. Préparation des échantillons du sang	29
I.2.2.2.1. Effet de répaglinide et l'extrait de <i>R.officinalis</i> sur la capture de glucose	29
I.3. Analyse statistique	30

Chapitre II : Résultats et discussions

II. Résultats et discussions	31
II.1. Effet de répaglinide sur la mobilité des spermatozoïdes	31
II.2. Effet de l'extrait de <i>Rosmarinus officinalis</i> sur la mobilité des spermatozoïdes	32
II.3. L'effet de l'extrait de <i>Rosmarinus officinalis</i> sur les différents types de vitesses	33
II.4. L'effet de répaglinide et de l'extrait de <i>Rosmarinus officinalis</i> sur les différents types de vitesses	34

II.5. Effet du répaglinide et de l'extrait de <i>Rosmarinus officinalis</i> sur la capture du glucose par les spermatozoïdes humains.....	35
II.6. Effet du répaglinide sur la capture du glucose par les globules rouges.....	36
II.7. Effet de l'extrait de <i>Rosmarinus officinalis</i> sur la capture du glucose par les globules rouges.....	38
Conclusion et perspectives	39
Références bibliographiques	
Annexes	

Liste des abréviations

DID: diabetes insulino-dépendant.

DNID: diabetes non insulino-dépendant.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

MODY: Maturity Onset Diabetes of the young.

CMH : le complexe majeur d'histocompatibilité.

IR: insulino-résistance.

SUR: sulfonyle urea receptor.

ATP: Adenosine Triphosphate.

KATP: Canal potassique sensible à l'ATP.

GHRH: growth hormone releasing hormone.

GHIH: growth hormone inhibiting hormone.

GLUT: Glucose transporter.

TA: tissu adipeux.

SGLT: sodium glucose co transporter.

SCA: Sperm Class Analyzer.

NaCl: Chlorure de sodium.

ml: millilitre.

µl : microlitre.

µm: micromètre.

nm: nanomètre.

mM: mil mol.

mn: minute.

mg: milligram.

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de répaglinide.....	12
Figure 2 : Mécanisme d'action des glinides.....	13
Figure 3 : Sécrétion de l'insuline en réponse au glucose par les cellules β du pancréas.....	16
Figure 4 : La régulation hormonale de la glycémie.....	18
Figure 5 : Topologie membranaire des transporteurs facilités de glucose chez les mammifères.....	20
Figure 6 : <i>Rosmarinus officinalis</i>.....	24
Figure 7 : Histogramme représentant l'effet de répaglinide sur la mobilité spermatique.....	31
Figure 8 : Histogramme représentant l'effet des polyphénols de <i>Rosmarinus officinalis</i> sur la mobilité des spermatozoïdes.....	32
Figure 9 : Histogramme représentant l'effet de l'extrait de <i>Rosmarinus officinalis</i> sur les différents types de vitesses des spermatozoïdes humains.....	33
Figure 10 : Histogramme représentant la variation des vitesses sous l'effet de l'extrait de <i>Rosmarinus officinalis</i> et de répaglinide.....	35
Figure 11 : Histogramme représentant l'effet de répaglinide et l'extrait de <i>Rosmarinus officinalis</i> sur l'utilisation de glucose par les spermatozoïdes humains.....	36
Figure 12 : Histogramme représentant l'effet de répaglinide sur la consommation de glucose par les érythrocytes humains.....	37
Figure 13 : Histogramme représentant l'effet de l'extrait de <i>Rosmarinus officinalis</i> sur la capture du glucose par les globules rouges.....	38

Liste des tableaux

Tableau I : Familles des transporteurs facilités du glucose (GLUT).....	21
--	----

Introduction générale

Le diabète est une maladie métabolique considéré par l'OMS comme une épidémie, c'est une maladie métabolique grave menaçant d'une manière croissante la santé publique dans le monde. Elle touche environ 4% de la population mondiale et on s'attend à une augmentation de 5.4% en 2025 (**Wild et al., 2004**).

Le diabète est une anomalie de la tolérance glucidique (désordre au niveau de la régulation du métabolisme des glucides), qui entraîne une hyperglycémie chronique, résultante d'un défaut de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de cette hormone (**Rodier, 2001**).

Les complications du diabète sont connues par, l'insuffisance rénale, la neuropathie, l'artériopathie des membres inférieurs (25 à 35 %), des accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus de myocarde (**Stratton et al., 2001**). Bien que l'infertilité masculine, basé sur l'impuissance sexuelle, l'éjaculation rétrograde, et hypogonadisme, elle n'est pas largement reconnu pour être l'un d'entre eux, en raison de la rareté des études et des incohérences en ce qui concerne l'impact de diabète sur la qualité du sperme (**Sandro et al., 2012**).

Actuellement, grâce à l'introduction de nouveaux médicaments, la stratégie thérapeutique est mieux adaptée aux besoins du patient. Le répaglinide est l'un de ces antidiabétiques de la classe des glinides qui est connu par son effet insulinosécrétagogue (**Inzucchi, 2002**).

La phytothérapie antidiabétique connaît aussi un essor important du fait de la découverte de plus en plus croissante d'extraits de plantes efficaces dans le traitement du diabète (**Jayakar, 2003 ; Suresh, 2003**). Parmi les plantes qui sont connues par leur effets antidiabétiques, *Rosmarinus officinalis*, une plante médicinale très répandue dans le bassin méditerranéen (**Sardans et al., 2005**). elle possède plusieurs effets thérapeutiques tels que l'effet anti inflammatoire (**Cheung et Tai, 2007**), antioxydant (**Wang et al., 2008**), anti diurétiques (**Souza et al., 2008**), et antidiabétique (**Khalil et al., 2012**).

Le but de la présente étude consiste à évaluer l'effet de l'extrait de *Rosmarinus officinalis* et de répaglinide (antidiabétique), sur l'utilisation du glucose par les spermatozoïdes et les globules rouges humains, dont l'objectif final est de développer d'éventuelles molécules antidiabétiques, qui agissent surtout en augmentant la capture de glucose par les tissus périphériques.

Rares, sont les recherches sur l'effet d'extraits de plantes sur l'amélioration de la mobilité spermatique, et nouvelles seront les études sur l'utilisation du spermatozoïde humain comme indicateur de l'effet hypoglycémiant de molécules bioactives.

I.1. Historique

Le diabète a existé depuis l'histoire de l'humanité, il a été décrit dans un ancien égyptien «papyrus Ebers» à partir de 1500 avant JC. Le terme de diabète proprement dit est attribué à Démétrios d'Apnée (275 avant J-C). Il provient du grec dia-baino qui signifie « passer au travers » (**Langlois, 2008**).

Les médecins de cette époque pensaient qu'il existait un lien entre le tube digestif et la vessie qui explique le besoin fréquent de boire et d'uriner. Puis les médecins hindous, avaient décrit cette maladie en notant que les personnes qui urinent beaucoup avaient des urines sucrées et développaient une maladie incurable avec mort certaine (**Audet, 2001**).

Au 17^{ème} siècle Dr Thomas Willis a décrit le diabète sucré en constatant des urines très sucrées à l'opposé du diabète salé (diabète insipide) ou les urines ont un goût salé.

À la fin du 18^{ème} siècle, on s'aperçoit que le pancréas est responsable du contrôle du sucre, les chercheurs ont noté que l'ablation du pancréas des chiens entraîne le diabète (**Delloye, 1985**), il a été découvert ensuite une molécule appelée «insuline» responsable de la régularisation du sucre dans le sang (**Ryan et al., 2005**).

I.2. Définition du diabète

Le diabète sucré est un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène des troubles métaboliques (lipidique, glucidique, et protéique) se manifeste par des niveaux anormalement élevés de glucose dans le sang (**Rodier, 2001**).

L'hyperglycémie est le résultat d'une carence de sécrétion d'insuline provoquée par un dysfonctionnement des cellules β pancréatique ou de résistance à l'action de l'insuline dans le foie et le muscle, ou une combinaison de ceux-ci (**Brian et al., 2007**).

Le diabète est défini par une glycémie plasmatique à jeun 1,26 g/l ou > 2g/l quelque soit l'heure du prélèvement en présence de symptômes cliniques (**Orban, 2006**).

On peut distinguer deux types de diabètes :

Diabète insulino-dépendant (DIN): survenant le plus souvent avant l'âge de 20 ans, représente 5 à 10 % des diabètes. Il est lié à un déficit en insuline (**Buyschaert, 1999**).

Diabète non insulino-dépendant (DIND): survenant le plus souvent après l'âge de 40 ans, représente 90 à 95 % des diabètes. Il résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline (**Buyschaert, 1999**).

I.3. Classification

Dans l'ancienne classification de l'organisation mondiale de la santé OMS (1980), était prise en compte des notions thérapeutiques et l'on parlait de diabète insulino-dépendant (DID) ou non insulino-dépendant (DNID). Dans la nouvelle classification, le diabète sucré est désormais défini selon son étiologie et la gravité de son hyperglycémie (**Drouin et al., 1999 ; Nafti, 2005**).

I.3.1. Diabètes primaires

I.3.1.1. Diabète type 1

Diabète type 1, ou diabète insulino-dépendant (diabète juvénile), il représente 10% des diabètes, il est maintenant largement considéré comme une maladie auto-immune spécifique d'organe, qui est dû à une carence en insuline à la suite de la destruction des cellules β pancréatiques (**Notkins et Lernmark, 2001**). Il est caractérisé par une hyperglycémie en présence d'insulinopénie, et nécessite un traitement à vie avec de l'insuline pour survivre (**Tom et al., 2007**).

I.3.1.2. Diabète type 2

Diabète type 2, ou diabète d'âge mur. Cette forme a été définie au préalable comme diabète non insulino-dépendant, c'est la forme la plus fréquente (80% des cas). Les patients diabétiques de type 2 ont une résistance à l'insuline, qui modifie l'utilisation de l'insuline produite de manière endogène dans les cellules cibles. La production d'insuline est augmentée, ce qui entraîne une hyperinsulinémie (**Brian et al., 2000**).

I.3.1.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel se définit par une intolérance au glucose survenant pour la première fois pendant la grossesse ou après la grossesse (**Trivin et al., 2003**). Il s'agit d'une insulino-résistance; résultant de l'action des hormones placentaires. Il est associé à une augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle et d'un taux de césarienne plus élevé (**Danet et al., 2005**).

I.3.2. Diabètes secondaires

I.3.2.1. Le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the young)

Le diabète MODY se définit par la découverte d'un diabète non insulino-dépendant avant l'âge de 25 ans survenant dans un contexte familial compatible avec une hérédité autosomale dominante. L'ensemble des types de MODY se caractérise par une déficience d'insulinosécrétion d'importance variable (**Grimaldi *et al.*, 2005**).

I.3.2.2. Diabètes pancréatiques

Le diabète se déclare à la suite d'une atteinte du pancréas endocrine lorsque plus de 80% des îlots pancréatiques ont été détruits. Il peut s'agir de pancréatite chronique calcifiante, cancer du pancréas, pancréatectomie partielle ou totale, hémochromatose, pancréatite fibrocalcifiante tropicale ou nutritionnelle, mucoviscidose (**Bah traore, 2007**).

I.3.2.3. Diabètes endocriniens

De nombreuses endocrinopathies peuvent entraîner un diabète lié à l'hypersécrétion d'hormones qui s'opposent à l'action de l'insuline. Parmi elles, on peut citer : l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie, le syndrome de Conn, le phéochromocytome, le stromatostatinome et les tumeurs carcinoïdes (**Perlemuter *et al.*, 2000**).

I.3.2.4. Diabètes iatrogènes

Ils correspondent aux hyperglycémies provoquées par certains médicaments tels que, les glucocorticoïdes, les contraceptifs oraux, ou encore, les antirétroviraux, ou les interférons alpha (α) (**Attard *et al.*, 1999**).

I.3.2.5. Autres types

Relativement rares, ils sont dus à la cirrhose du foie, à l'insuffisance rénale terminale, au syndrome d'acanthosis nigricans sans obésité, à la trisomie 21 (ou mongolisme), aux maladies de mitochondrie.

I.4. Etiologie du diabète

On peut diviser le diabète en deux principaux types, type 1 et 2 qui ont de très différentes causes, et ont des niveaux de glucose sanguins élevés communs (hyperglycémie) qui peut entraîner des complications de santé graves (**Recep, 2008**).

I.4.1. Diabète type 1

Le diabète de type 1 est la conséquence de la destruction auto-immune progressive des cellules β des îlots de Langerhans (**Agnès, 2012**). La maladie s'établit sous l'influence de nombreux facteurs tels que la prédisposition génétique qui est contrôlée par une région génomique, le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui code pour les HLA de classe I et II et joue un rôle central dans les réactions auto-immunes (Les molécules HLA sont en effet indispensables à la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T et conditionnent par la même la réponse immunitaire de type cellulaire) et des facteurs environnementaux tels que, une infection virale, une toxicité alimentaire, ou des virus, sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire (**Dubois, 2001**).

I.4.2. Diabète type 2

L'étiologie du diabète de type 2 est multifactorielle qui est causée par une combinaison de facteurs génétiques liés à la sécrétion d'insuline et les facteurs environnementaux tels que l'obésité, la boulimie, le manque d'exercice et le stress, ainsi que le vieillissement (**kaku, 2010**).

La contribution génétique est importante, de nature polygénique et multi génique ce qui cadre bien avec l'hétérogénéité phénotypique de la maladie.

On estime que le risque de développer un diabète est d'environ 30% si l'on a un parent diabétique, et approche les 70% si les 2 parents sont diabétiques.

Il ne fait aucun doute que l'obésité, est le plus puissant facteur prédisposant au diabète de type 2 et près de 80% des sujets diabétiques présentent un excès pondéral. L'effet diabéto-gène de l'obésité est lié à sa capacité d'induire ou d'aggraver l'insulinorésistance de ces sujets (**Fery et Paquot, 2005**).

I.5. Physiopathologie du diabète

I.5.1. Diabète type 1

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules β . L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules β fonctionnelles (**Diana et Simoni, 2012**).

Le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète). Cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique dont le principal gène se situe sur le

chromosome 6 au niveau des gènes ou du système HLA de classe II à la suite de facteurs déclenchant (**Dubois, 2007**).

Plusieurs mécanismes contribuent à la destruction des cellules β pancréatiques : Premièrement, les lymphocytes T réagissent contre certains antigènes des cellules β et les endommagent. Ces cellules T incluent les cellules TCD4+.

Le deuxième mécanisme par lequel les cellules β peuvent être endommagées est l'action des cytokines qui sont produites localement, parmi lesquelles on peut citer l'IFN- γ produite par les cellules T, le TNF et l'IL-1 produites par les macrophages qui sont activés lors du processus immunitaire.

Finalement, les auto-anticorps dirigés contre les îlots sont détectés dans le sang de 70% à 80% des patients (**Kumar et al., 2005**).

I.5.2. Diabète Type 2

Sur le plan physiopathologique, le développement du DT2 résulte de la coexistence entre une insulino-résistance (IR) et un développement progressif d'un déficit de l'insulinosécrétion.

I.5.2.1. Insulino-résistance

La grande majorité des patients diabétiques de type 2 présentent une résistance plus ou moins sévère à l'action de l'insuline sur les tissus insulinosensibles : le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux. Elle se manifeste par une augmentation de la production hépatique de glucose par le foie et une diminution des capacités de captation musculaire de glucose (qui est compensée par l'hyperglycémie) et une lipolyse exagérée avec élévation du taux d'acides gras libres plasmatiques (**Halimi, 2003**).

I.5.2.2. Insulinodéficience

Dans le diabète de type 2, l'élévation de la glycémie à jeun témoigne d'une défaillance de la cellule bêta engendrant une production d'insuline insuffisante par rapport aux besoins, la production hépatique de glucose n'est plus alors suffisamment contrôlée et augmente, contribuant ainsi à l'élévation de la glycémie. Le défaut de l'insulinosécrétion est la conséquence soit d'une dysfonction des îlots soit d'une diminution de leur nombre, soit de l'association des deux (**Guillausseau et al., 2003**).

I.6. Symptômes et diagnostique

Les symptômes évocateurs du diabète sont l'existence d'un syndrome polyuro-polydypsique, c'est-à-dire l'apparition d'une soif importante liée au fait que le patient urine fréquemment, en particulier la nuit, l'existence d'une hypertension. Cependant, ces symptômes ne se manifestent que quand le sucre apparaît dans les urines, par analyses de sang, d'urine ou de sécrétion d'insuline adaptées. En pratique, cela veut dire que la glycémie est largement au-delà de 2g/l. Lorsque ces symptômes sont visibles souvent s'associe à un amaigrissement. Ainsi, le diagnostic est déjà très tardif. Il faut donc insister sur le fait que ce n'est pas sur les symptômes directement liés au diabète qu'il faut évoquer la maladie (**Drouin, 1999**).

I.7. Complications du diabète

I.7.1. Complications aiguës

I.7.1.1. Hypoglycémie

On parle d'hypoglycémie quand s'associe un malaise évocateur et une glycémie inférieure ou égale à 3,3 mmol/l (0,6 g/l). Des facteurs déclenchants tels que des erreurs de régime alimentaire et du traitement ou un traumatisme sont souvent en cause (**Ardigo et Philippe, 2008**).

I.7.1.2. Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est due à une carence absolue en insuline qui a pour conséquence une hyperglycémie et une lipolyse générant les corps cétoniques. Elle peut révéler un diabète de type 1 ou le passage du diabète de type 2 au stade insulino-réquant (**Orban, 2006**).

I.7.1.3. L'Acidose lactique

C'est un accident métabolique rare et grave, provoqué par l'accumulation excessive des lactates provenant d'une hypoxie cellulaire ou d'une inhibition de la néoglucogenèse hépatique. Il s'observe surtout chez un sujet âgé traité par les biguanides et/ou insuffisant rénal, hépatique ou cardiaque (**Orban, 2006**).

I.7.1.4. Coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire représente 5 à 10% des comas métaboliques des diabétiques. Il se caractérise par une déshydratation massive. Il se définit par une osmolarité supérieure à 350 mmol/l due à une hyperglycémie majeure et à une hypernatrémie (**Grimaldi, 2000**).

I.7.2. Complications chroniques

Les complications sont liées à l'hyperglycémie chronique et aux facteurs de risque cardio-vasculaires associés. Elle sont nombreuses et touchent plusieurs organes, suite à une micro, ou macro-angiopathie (**Stratton *et al.*, 2001**).

I.7.2.1. Microangiopathie

La microangiopathie diabétique résulte de la glycation des protéines des capillaires aboutissant à leur fragilité, une augmentation de perméabilité ou à leur occlusion (**Vichova *et al.*, 2009**).

I.7.2.1.1. Neuropathie

Une des complications très fréquentes, caractérisée par une atteinte du système nerveux périphérique. Elle prédomine au niveau des membres inférieurs en raison d'une grande fragilité des fibres longues sensibles peu myélinisés (**Gourdi *et al.*, 2011**).

I.7.2.1.2. Rétinopathie

Cette pathologie correspond à une atteinte de la microcirculation rétinienne et choroïdienne due à l'hyperglycémie chronique. En effet, l'hyperosmolarité causée par l'hyperglycémie chronique du diabète occasionne une hyperhydratation cellulaire qui fragilise les cellules de la rétine et entraîne leur nécrose. La rétinopathie diabétique est associée à deux types d'anomalies physiopathologiques principales :

- Modifications de la paroi des capillaires (plus épaisse, plus fragile, plus perméable).
- Augmentation de la viscosité sanguine (hyperagrégabilité plaquettaire et érythrocytaire)

(**Fong *et al.*, 2004**).

I.7.2.1.3. Néphropathie

La néphropathie touche environ 40% des personnes diabétiques. Elle résulte d'un épaissement de la membrane glomérulaire associé à une atteinte des artères afférentes, qui vont perturber la fonction de filtration du rein. La néphropathie évolue en différents stades

d'albuminurie et aboutit à une insuffisance rénale, nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale (**Gross et al., 2005**). Le diagnostic de néphropathie chez les sujets diabétiques est associé à une augmentation du risque de mortalité, principalement d'origine cardiovasculaire (**Valmadrid et al., 2000**).

I.7.2.2. Macroangiopathie

Par opposition à la microangiopathie qui touche la microcirculation, la macroangiopathie diabétique, est l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jus'qu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200µm (**Grimaldi, 2000**).

La macroangiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes :

- d'une part, l'athérosclérose qui est une altération générale moins bien caractérisée des artères, affectant leur structure et leur fonction (**Grimaldi et Heurtier, 1999**). C'est l'hyperglycémie qui est à l'origine de cette athérosclérose. Celle-ci est aggravée par l'insuffisance rénale et d'autres facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension, hyperlipidémie, tendance thrombogène) (**Capron, 1996**).

-D'autre part, l'artériosclérose, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence du média aboutissant à la médiocalcose.

I.8. Traitement du diabète

Le traitement du diabète a pour objectif d'éviter ou de retarder les complications liées à l'évolution de la maladie en contrôlant la glycémie et en évitant l'hyperinsulinisme. Le traitement médical à lui seul n'est pas suffisant, une hygiène de vie est également nécessaire (**Lengua, 2005**).

I.8.1. Diabète type 1

Les moyens actuels de traitement du diabète de type 1 consistent en des injections régulières d'insuline, à la pratique d'une activité physique fréquente et à une alimentation restreinte en glucose. Un équilibre glycémique, un régime strict et une thérapie appropriée avec de l'insuline diminue l'occurrence et la progression des complications reliées à la maladie.

Deux types d'insulines peuvent être utilisés au cours de l'insulinothérapie :

- les insulines humaines: comparables à l'hormone humaine native.
- les analogues de l'insuline: leur structure diffère de l'insuline humaine, et le choix de leur utilisation doit être réalisé en concertation avec le patient (**Michaliszyn, 2009**).

I.8.2. Diabète type 2

I.8.2.1. Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques sont indispensables et constituent la première étape du traitement lors de la phase initiale du diabète de type 2. Elles sont toujours appliquées par le patient même sous traitement antidiabétique oral ou insuline d'où l'importance de l'éducation thérapeutique du patient. Les exercices physiques et les régimes de restriction calorique sont les moyens les plus simples et les plus efficaces pour réduire l'hyperglycémie, l'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance (**Baudet et al., 2012**).

I.8.2.2. Traitement médical

Lorsque les règles hygiéno-diététiques ne sont pas suivies ou insuffisantes, un traitement médicamenteux peut devenir nécessaire.

Les principales classes d'antidiabétiques oraux sont les sulfamides hypoglycémiantes, les biguanides et les inhibiteurs des alpha-glucosidases. Et les nouvelles classes récemment introduites sur le marché sont les glinides et les glitazones (**Inzucchi, 2002**).

I.8.2.2.1. Les sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfamides appartiennent chimiquement à la famille des sulfonurées. Leur mécanisme d'action est de diminuer la glycémie par stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques en se liant à des récepteurs spécifiques appelé SUR « sulfonyl urea receptor », et elle diminue l'IR par augmentation de la sensibilité tissulaire à l'insuline. Leurs effets indésirables sont la prise de poids et les hypoglycémies et les insuffisants rénaux. Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association à un autre antidiabétique oral ou à l'insuline (**Grimaldi, 2000**).

I.8.2.2.2. Les biguanides

Le seul biguanide encore commercialisé comme antidiabétique est la metformine, qui est utilisée depuis 1957 pour traiter l'hyperglycémie du diabétique de type 2 (**Kirpichnikov et al., 2002**). Elle est considérée comme un traitement de l'insulinorésistance. La metformine réduit la résistance à l'insuline en ralentissant la production de glucose par le foie et en améliorant l'absorption du glucose par les muscles. Elle freine la prise de poids, ne provoque pas d'hypoglycémie significative, et réduit les complications cardio-vasculaires chez les patients obèses (**Lancet, 1998**).

I.8.2.2.3. Les inhibiteurs des α -glucosidases

Les inhibiteurs de α -glucosidases sont des pseudotetrasaccharides d'origine bactériennes. Ils sont représentés par l'acarbose et le miglitol. Les glucides absorbés sont dégradés par l'amylase salivaire et pancréatique en disaccharides puis par les α -glucosidases en monosaccharides. En effet seuls les monosaccharides peuvent franchir la barrière intestinale. Les inhibiteurs des α -glucosidases inhibent le dernier stade de la digestion des sucres (Goke et Herrmann, 1998).

I.8.2.2.4. Les thiazolidinediones

Les thiazolidinediones ou glitazones sont des antidiabétiques oraux utilisé dans le traitement du diabète type2. Représentées par deux molécules rosiglitazone et pioglitazone. Leur effet sur la glycémie passe par une sensibilisation des tissus périphériques à l'action de l'insuline (Blicklé, 2004).

I.8.2.2.5. Les glinides

Les glinides sont représentés par une seule molécule, le répaglinide et une spécialité commercialisée en France : NOVONORM ® 0,5mg, 1mg ou 2mg. Le répaglinide est le premier membre d'une nouvelle classe (carbamoyleméthyl famille de l'acide benzoïque) des sécrétaguogues de l'insuline disponibles pour un traitement clinique dans le diabète de type2, et utilisé comme agent de régulation de la glycémie postprandiale (Kolendorf *et al.*, 2004).

Le répaglinide est rapidement absorbé et sa concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit sa prise. Il est métabolisé par le foie et excrété principalement par la bile. Par rapport aux sulfamides, l'action est plus rapide mais la durée d'action est plus courte (Tankova *et al.*, 2003).

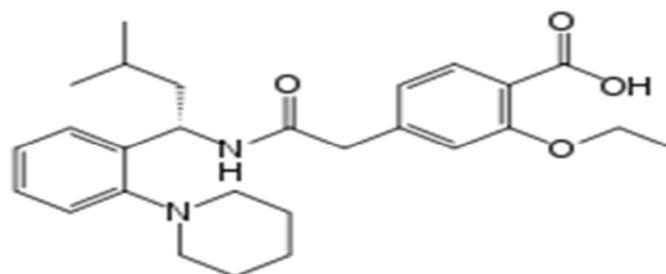


Figure 1 : Structure chimique de répaglinide (Ruzilawati *et al.*, 2010).

I.8.2.2.5.1. Indications thérapeutiques

Le répaglinide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 ou diabète sucré non insulino-dépendant, lorsque le contrôle glycémique ne peut être obtenu de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids.

Le répaglinide est aussi indiqué en association avec la metformine chez les diabétiques de type 2 qui ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par la metformine seule.

Le traitement doit être débuté conjointement à la poursuite du régime et de l'exercice physique afin de diminuer la glycémie en relation avec les repas (Bolen *et al.*, 2007).

I.8.2.2.5.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme moléculaire d'action des glinides est de découverte récente. Ces molécules stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, en se liant à un récepteur membranaire spécifique, exprimé sur la membrane plasmique des cellules β des îlots de Langerhans. Ce récepteur est associé à un canal potassique dépendant de l'ATP (KATP). Les canaux KATP couplent le métabolisme cellulaire et le potentiel membranaire. La fixation aux récepteurs des glinides ferme les canaux KATP et entraîne la dépolarisation de la membrane plasmique, l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, l'intrusion du calcium, l'exocytose des vésicules et la libération d'insuline (Fuhendorff *et al.*, 1998) (figure 2).

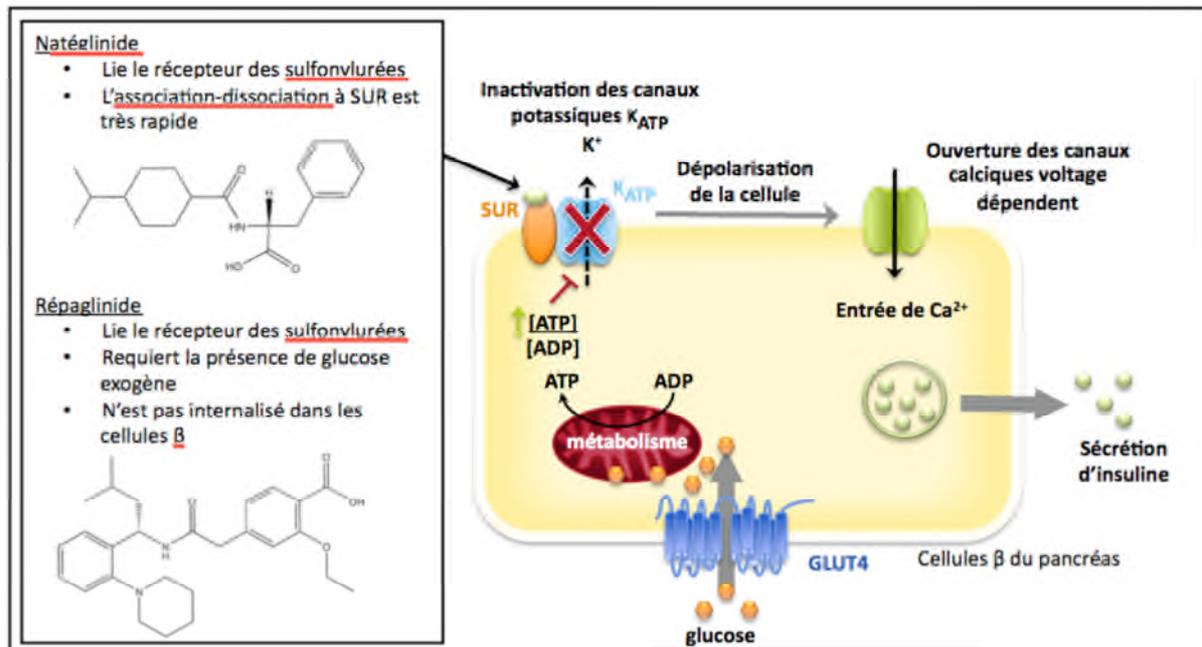


Figure 2 : Mécanisme d'action des glinides (karam, 2007).

I.9. Diabète et infertilité

Le diabète est souvent associé à une déficience de la reproduction, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, il peut affecter la fonction reproductrice mâle à plusieurs niveaux en raison de ses effets sur le contrôle endocrinien de la spermatogenèse, la spermatogenèse elle-même ou par l'altération de l'érection et de l'éjaculation (**Agbaje et al., 2007**).

Environ 90% des patients diabétiques ont des troubles de la fonction sexuelle, y compris une diminution de la qualité du sperme, causant ainsi une infertilité relative engendrée essentiellement par une l'hyperglycémie prolongée (**Amaral et al., 2006**).

De nombreuses études ont mis en évidence des anomalies de la fonction testiculaire et la spermatogenèse chez les patients diabétiques (**Kim et Moley, 2008**). En outre, les hommes diabétiques ont un taux très faible en testostérone sérique en raison de la fonction des cellules interstitielles du testicule avec facultés affaiblies. Il est largement connu que la fertilité des cellules germinales est directement associé avec le métabolisme du glucose de ces cellules (**Shrivastav et al., 1989**).

Les analyses de sperme révèlent une certaine diminution de la motilité des spermatozoïdes et de la densité, de la morphologie anormale et généralement une augmentation des anomalies plasmatiques de sperme chez les hommes diabétiques (**Baccetti et al., 2002**). Fait intéressant, une étude publiée récemment a montré que, même si les hommes diabétiques présentent des paramètres du sperme normaux, il ya un niveau élevé de dommages à l'ADN nucléaire et mitochondrial de sperme, par rapport à ce qui est constaté chez les sujets sains (**Agbaje et al., 2007**). En outre, il a été montré que l'insuline, qui est relativement absente chez les diabétiques, joue un rôle central dans la régulation de la fonction gonadique en améliorant probablement les paramètres de la mobilité du sperme humain (**Lampiao et al., 2008**).

II.1. Homéostasie du glucose

L'homéostasie est par définition un équilibre dynamique au sein d'un organisme.

Le métabolisme de l'organisme est basé sur sa balance énergétique qui rend compte des dépenses et des apports en énergie. Le glucose est l'une des sources majeures d'énergie pour l'organisme et de ce fait, sa régulation est essentielle au maintien de l'homéostasie (**Jeejee *et al.*, 1976**). L'homéostasie du glucose correspond donc aux mécanismes de régulation de la quantité du glucose dans le sang, appelée glycémie. Celle-ci, essentielle à la fonction des différents organes, et est régulée par l'action conjointe des systèmes nerveux et hormonale (**Gould, 1991**).

Les principaux organes impliqués dans l'homéostasie du glucose sont le cerveau, le pancréas, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le foie et les récepteurs sensibles au glucose dans l'espace hépatoportal (**Laurie, 1998**).

II.2. La régulation de la glycémie

Tout les organes ont besoin de sucre pour fonctionner, le cerveau et le plus consommateur (environ 100g/jour). Le glucose est la source d'énergie principale des cellules. Il est métabolisé dans la plupart des cellules du corps pour former des molécules d'adénosine triphosphate (ATP), nécessaires à de nombreux processus cellulaires (**Seematter, 2009**).

Les molécules de glucose sont distribuées aux cellules via la circulation sanguine. Il est donc essentiel que la glycémie soit maintenue à des niveaux relativement constants se situant entre 4 et 7 mM (valeur à jeun) (**Ichai *et al.*, 2009**).

L'utilisation du glucose dans les tissus varie selon les conditions physiologiques (jeûne court ou long, exercice musculaire) et selon l'apport nutritionnel (**Ichai *et al.*, 2009**).

II.3. Maintien de la glycémie

Une des fonctions importante de l'organisme est de réguler la glycémie à 1g/l soit 5mmol/l, lorsque la glycémie est supérieure a 1g/l, suite à un repas, une hormone hypoglycémiant, l'insuline, synthétisée par le pancréas est activée et permet au glucose de rentrer directement dans les cellules, ou d'être stocké sous forme de glycogène (**Wang *et al.*, 1997**).

En revanche lorsque la glycémie est trop basse (inférieur a 1g/l), notamment après un effort, une hormone hyperglycémiant, le glucagon, synthétisé également par le pancréas, va permettre de déstocker les réserves de glycogène situé dans le foie et le muscle (Wang *et al.*, 1997).

II.4. Régulation hormonale de la glycémie

II.4.1. Hormones hypoglycémiantes

II.4.1.1. Insuline

L'insuline joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie glucidique. Cette hormone est produite par les cellules β des ilots de Langerhans du pancréas, en réponse à une élévation de la concentration en glucose sanguin. Elle est donc l'hormone post prandiale, son absence se traduit par hyperglycémie (Magnan et Ktorza, 2001).

L'insuline, la seule hormone hypoglycémiant de l'organisme, agit par différents moyens pour baisser la glycémie. Globalement, elle favorise le stockage ou l'utilisation du glucose par différents organes en stimulant le passage du glucose circulant dans le sang vers les cellules cibles. Elle stimule la glycogénogenèse et la glycolyse dans les cellules musculaires et hépatocytes. En contrepartie, elle empêche dans les mêmes cellules la production de glucose par l'inhibition de la glycogénolyse. De plus, elle bloque la néoglucogenèse dans les cellules du foie et du rein. L'insuline favorise aussi le stockage du glucose par les cellules adipeuses sous forme de glycérophosphate (Bosco *et al.*, 2002).

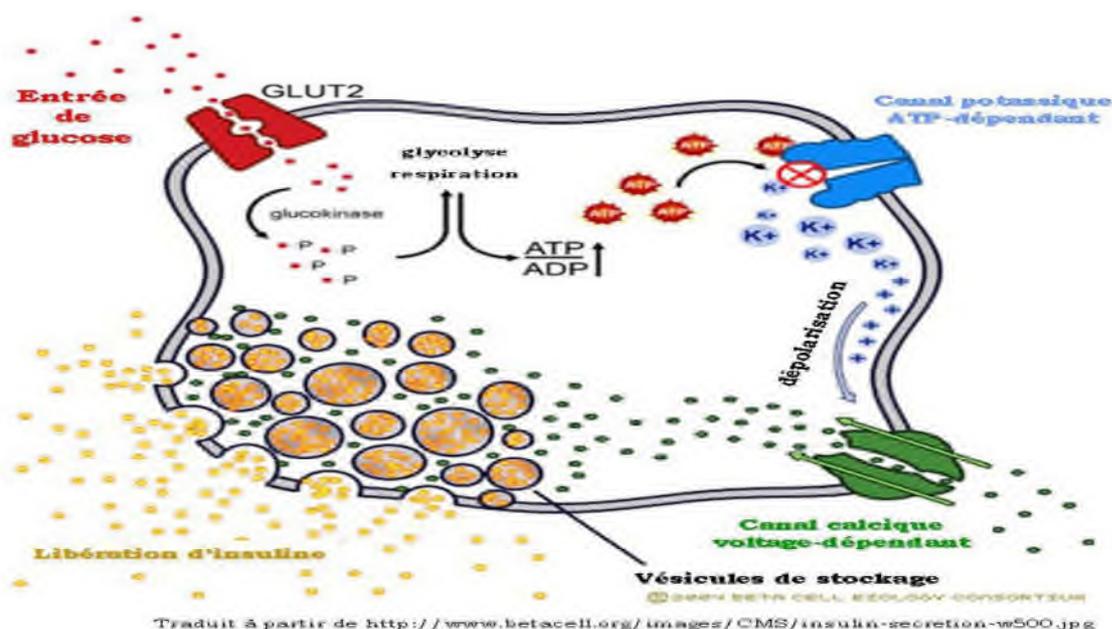


Figure 3 : Sécrétion de l'insuline en réponse au glucose par les cellules β du pancréas

II.4.2. Hormones hyperglycémiantes

II.4.2.1. Glucagon

Le glucagon est une hormone polypeptidique, produite par les cellules alphas des îlots de Langerhans, responsable d'une élévation de la glycémie, dont le stimulus le plus important est l'abaissement de la glycémie après une période de jeûne, et l'exercice physique (**Grimaldi, 2005**).

Son action se fait en se liant sur ses récepteurs spécifiques au niveau du foie. Elle stimule la glycogénolyse et la néoglucogenèse pour libérer le glucose vers la circulation sanguine et ainsi augmenter la glycémie (**Liang, 2012**).

II.4.2.2. L'adrénaline

L'adrénaline est sécrétée par les glandes médullosurrénales sous contrôle nerveux, et est considéré comme l'hormone de stress. Elle est la première hormone neuromédiateur à être sollicitée en cas d'hypoglycémie en urgence. L'adrénaline possède des récepteurs dans :

- Le foie : stimulation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse.
- Le tissu adipeux : stimulation de la lipolyse : libération d'acide gras libre dans le sang.
- Le pancréas : stimulation de la sécrétion de glucagon (**Camelot, 2008**).

II.4.2.3. Le cortisol

Le cortisol ou hormone glucocorticoïde, est une hormone stéroïdienne dérivée du cholestérol, et est sécrété par les glandes corticosurrénales. Il stimule la néoglucogenèse hépatique et fournit à la fois les précurseurs nécessaires en stimulant la lipolyse (libération du glycérol) et la protéolyse (libération d'acides aminées). Elle est considérée comme l'hormone du jeûne (**Camelot, 2008**).

II.4.2.4. Hormone de croissance

L'hormone de croissance est une hormone protéique formée d'acide aminée active sur l'ensemble des tissus de l'organisme, sa sécrétion est régulée par deux hormones hypothalamiques, la somatocrinine (GHRH) et somatostatine (GHIH).

C'est une hormone hyperglycémiant, diminue l'entrée du glucose dans certain tissus, augmente la libération hépatique du glucose et elle pourrait aussi réduire la liaison de l'insuline aux tissus (**William, 2009**).

II.4.2.5. Somatostatine

La somatostatine est une hormone peptidique, on la trouve dans les neurones du système nerveux central et périphérique et les cellules D de l'intestin et le pancréas. La somatostatine agit comme un neurotransmetteur, un facteur tissulaire local, et une hormone.

Sa sécrétion à partir du pancréas inhibe la libération d'insuline, glucagon et les enzymes pancréatiques. Elle retarde l'absorption du glucose et des acides aminés gastro-intestinaux (Steiner, 1987).

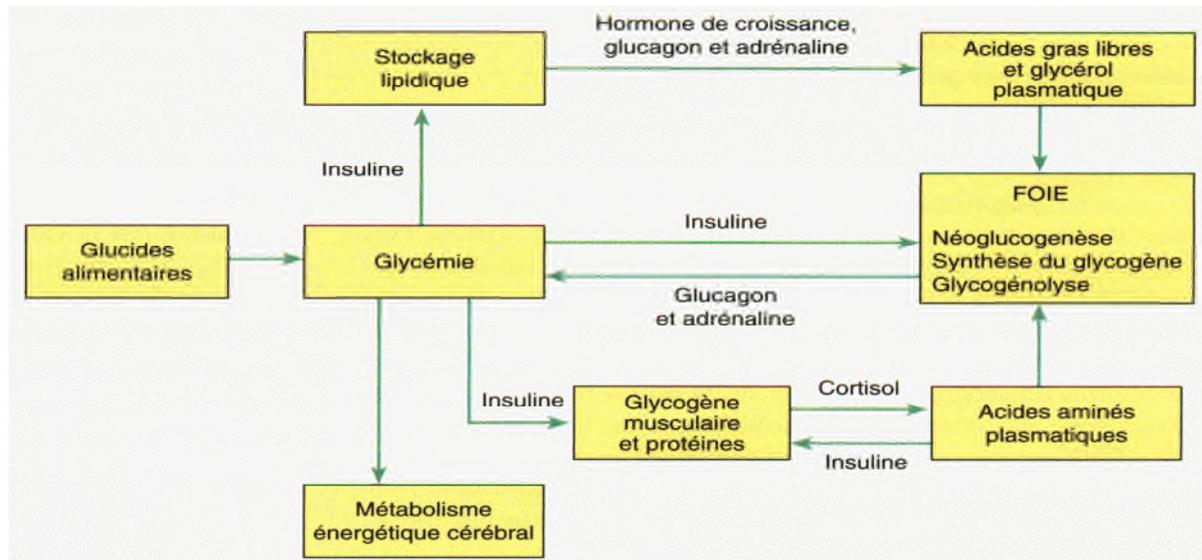


Figure 4 : La régulation hormonale de la glycémie

II.5. Les organes responsables du maintien de la glycémie

II.5.1. Le foie

Le foie est l'organe principal dans la régulation de la glycémie (organe de réserve et de production du glucose), par sa localisation, il est le premier organe à recevoir le glucose absorbé par l'intestin, et il l'emmagasine sous forme de glycogène (glycogénogenèse). Cela permet de prévenir les fluctuations de la glycémie sanguine suite à une prise alimentaire. D'autre part, lorsque la glycémie baisse durant le jeûne, par exemple, le foie produit du glucose soit à partir du glycogène (glycogénolyse), soit par la synthèse de novo à partir des composés non glucidiques (néoglucogenèse) (Baynes, 2004).

Dés que ces capacités de stockage sont atteintes, le glucose pourra être utilisé pour la synthèse de triacylglycérols (ou triglycérides) stockés en une partie dans le foie (Postic, 2004).

II.5.2. Pancréas

Les cellules endocrines représentent moins de 2% du tissu pancréatique, elles sont impliquées dans la régulation du métabolisme des nutriments et de l'homéostasie du glucose. Ces îlots, sont composés de cinq sous-types de cellules, chacun sécrète une hormone endocrines : α sécrète le glucagon, β l'insuline, δ somatostatine, ϵ la ghréline, et pp sécrètent les hormones polypeptidiques pancréatiques. L'insuline et le glucagon ont un acte coordonné pour maintenir l'homéostasie glycémique en régulant le stockage, le métabolisme et la néogenèse de sucre (**Adrian, 1978**).

II.5.3. Muscle squelettique

Le muscle squelettique représentant 40 à 60% de la masse totale du corps humain est le site majeur de l'utilisation de glucose où il est responsable de 85% de l'absorption de glucose postprandial (**Lauritzen, 2010**). Le glucose circulant utilisé ou métabolisé est capté par les muscles squelettiques. Cette captation est assurée par l'activité des GLUT4 qui sont mobilisés sous l'action de l'insuline et de la contraction musculaire (**Aledo et al., 1997**).

Les muscles squelettiques, peuvent également effectuer la glycogénogenèse à partir du glucose circulant (250 à 300g) si celui-ci est en excès, à l'inverse, en période d'hypoglycémie, les muscles pourront effectuer une glycogénolyse mais ne possèdent pas la glucose-6-phosphate, ils sont incapables de libérer de glucose dans la circulation ; celui-ci ne peut donc qu'être utilisé en tant que substrat pour la glycolyse à des fins énergétiques (**Vaubordole, 2007**).

II.5.4. Tissus adipeux

Le tissu adipeux (TA) joue un rôle important dans le contrôle de l'homéostasie du glucose. Il est principalement composé d'adipocytes de cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes), de pré adipocytes et de cellules endothéliales (**Schenk, 2008**). Lorsque les apports glucidiques sont excédentaires, le tissu adipeux va effectuer la lipogenèse. Ses capacités de stockage sont particulièrement importantes. À partir de ses réserves il pourra en période de jeûne, libérer les acides gras et du glycérol dans la circulation, c'est la lipolyse (**Camelot, 2008**).

II.6. Mécanisme du transport de glucose à travers la membrane plasmique

Avant d'être utilisé, le glucose doit pénétrer dans les cellules. La bicouche lipidique des membranes cellulaires étant imperméable à cette molécule hydrophile, son passage vers l'intérieur de la cellule nécessite la présence de protéines de transport spécialisées qui vont lui permettre de traverser la membrane plasmique. Les transporteurs d'hexoses appartiennent à deux familles distinctes de protéines: les SGLT (sodium glucose cotransporter) assurant un transport actif secondaire et les GLUT (glucose transporter) assurant sa diffusion facilitée (Wood, 2003).

II.6.1. Les SGLTS

Les SGLT Co transporteur du glucose et du sodium, constituent une famille complexe de protéines comportant 12 domaines transmembranaires, ils font entrer simultanément dans les cellules une molécule de glucose et un ion Na^+ , qui ont chacun un site de reconnaissance sur la protéine. Les SGLT ne sont exprimés qu'au niveau de l'intestin grêle et du rein et ont un rôle spécifique dans l'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire rénale du glucose. Ce type de transport appartient au transport actif de glucose (Borel, 1997).

II.6.2. Les GLUTS

Les GLUT sont des protéines transmembranaires facilitant la diffusion intracellulaire de glucose. Ces transporteurs font partie d'une famille de protéines intrinsèques de la membrane plasmique, on leur connaît douze domaines transmembranaires, leur domaines extracellulaires contiennent le site de liaison du glucose (Philippe, 2001).

La famille des protéines de transport des hexoses comporte plusieurs isoformes dont les gènes ont été clonés chez l'homme (GLUT1 à GLUT12), dont 7 qui sont impliqués dans le transport du glucose (Wood, 2003) (tableau I).

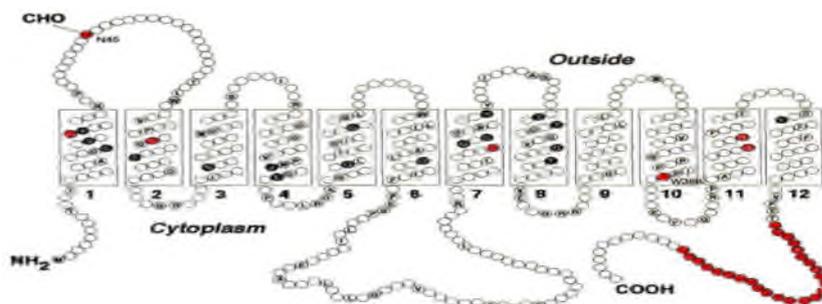


Figure 5 : Topologie membranaire des transporteurs facilités de glucose chez les mammifères (Bell *et al.*, 1993).

Tableau I : Familles des transporteurs facilités du glucose (GLUT).

GLUT	Affinité (mM)	Localisation	Fonction	La dépendance à l'insuline	Références
1	5-7 mmol	Erythrocytes, tissu fœtal, placenta, colon, cerveau,	transport de glucose dans tissus fœtal, transport basal, barrière d'échange entre sang et tissu.	Indépendant	Mueckler et al., 1985 ; Gould et al., 1991. Doege et al., 2001.
2	7-20 mmol	Foie, cellules beta du pancréas, rein,	facilite l'entrée du glucose dans le sang.	Indépendant	Mueckler et al., 1985 ; Gould et al., 1991. Doege et al., 2001.
3	2 mmol	Cerveau, rein, intestin, sperme humain (pièce intermédiaire).	transporteur à haute affinité, transport primaire de glucose dans les neurones.	Indépendant	Gould et al., 1991. Doege et al., 2001.
4	5 mmol	Adipocytes, cœur, muscle strié.	Régulation par insuline.	Dépendant	Mueckler et al., 1985.
7		Foie, cellules beta du pancréas, rein.	Transport du glucose 6-phosphate dans le réticulum endoplasmique.	Indépendant	Charles et al., 2009
8	2 mmol	blastocytes, testicules, muscle squelettique, cœur, intestin, rate, prostate, cerveau, spermatozoïdes (acrosome).	Cellules germinales mâles pour synthèse d'ADN transport du glucose insulinosensible au niveau des blastocystes.	Dépendant	Schürmann et al., 2002
12		Cœur, prostate.	Transport de glucose	Indépendant	Charles et al., 2009

II.7. Transport du glucose via la membrane plasmique des spermatozoïdes et des globules rouges

II.7.1. Au niveau des spermatozoïdes

Les spermatozoïdes ont besoin d'énergie pour se déplacer, car il est le principal objectif de leur condition de vie, en effet ils utilisent les sucres comme source d'énergie tels que le glucose, le mannose, le fructose (**Eddy *et al.*, 2003 ; Ford, 2006**).

Le transport du glucose au niveau des spermatozoïdes s'effectue via des GLUT tels que GLUT1, 2, 3, 8. Le GLUT1 est localisé principalement dans la région de l'acrosome et l'embout de la queue. Le GLUT2 a montré un modèle de distribution similaire, tandis que GLUT3 se trouve essentiellement dans la pièce intermédiaire (**Doege *et al.*, 2001**).

Au cours de ces dernières années, une nouvelle protéine de transport du glucose GLUT8 a été découverte dans les spermatozoïdes humains, et quel est principalement situé à l'intérieur de la tête des spermatozoïdes matures dans la région de l'acrosome (**Schürmann *et al.*, 2002**).

II.7.2. Au niveau des érythrocytes

Le glucose est la principale source d'énergie pour les organismes vivants, et son transport chez les vertébrés est une propriété universellement conservée. De toutes les lignées cellulaires, les érythrocytes humains expriment le plus haut niveau du transporteur de glucose GLUT1 avec plus de 200000 molécules par cellule (**Maques *et al.*, 2000**). En outre, il représente 2% des protéines de la membrane plasmique de ces cellules, leur Km est de 1.5 Mm, à cette concentration, environs la moitié des transporteurs dont les sites de liaison font face à l'extérieur de la cellule auront un glucose lié et le transport se déroulera à 50% de la vitesse maximale (**Lodish *et al.*, 2005**).

La perméabilité à l'hexose élevé de globules rouges peut être nécessaire pour la livraison adéquate du glucose dans certaines régions du cerveau humain. Et le transport du glucose rapide dans ces cellules est peu probable d'être une conséquence directe des exigences biochimiques des érythrocytes eux-mêmes, puisque la capacité de transport des hexoses dans les érythrocytes dépasse largement les demandes métaboliques de cette cellule (**Holland *et al.*, 2001**).

III.1. Les plantes et la médecine

On appelle plante médicinale toutes plantes renfermant un ou plusieurs principes actifs capables de prévenir, soulager ou guérir des maladies (**Farnsworth et al., 1986**).

Des plantes médicinales ont été employé pendant des siècles comme remède pour les maladies humaines parce qu'elles contiennent des composants de valeurs thérapeutique.

La recherche des principes actifs extraits de plante est d'une importance capitale car elle permet la mise au point de médicaments essentielles (**Nostro et al., 2000**).

Environ 35000 espèces de plantes sont employées par le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne (**Elqaj et al., 2007**).

III.2. Généralités sur *Rosmarinus officinalis*

III.2.1. Historique

Au XVIème siècle Prosper Alpin a découvert des rameaux de romarin dans un tombeau de l'Egypte ancienne (2000 ans avant .I.C.). Le romarin apparaît parmi d'autres plantes alimentaires sur des papyrus et des peintures murales à Louxor (vers 1400 avant .J.C.) (**Delaveau, 1987**).

Au XVIème siècle, le romarin était utilisé contre la jaunisse et il guérissait la paralysie et toutes sortes de maladies cérébrales. A la fin du XVIème siècle le romarin est cité comme une herbe de la mémoire.

Le romarin était cultivé en Angleterre avant la conquête des Normands (XIe siècle), et son emploi est recommandé dans un herbier anglo-saxon de cette époque (**Girre, 1985**).

À la fin du XIIème siècle, Arnould de Villeneuve, médecin et alchimiste catalan qui étudia l'alcool obtient le premier l'essence de romarin en solution.

Au XVème siècle, John Philip de Liguamine reconnaît le romarin comme condiment ordinaire des viandes salées (**Girre, 1985**).

Le romarin est cité en médecine islamique comme étant bon pour le mal de tête, les abcès, les piqûres de scorpion et pouvant expulser le pus des ulcères.

III.2.2. Description

Le nom latin *rosmarinus* est habituellement interprété, comme dérivé "ros" de la rosée et "marinus" d'appartenir à la mer, bien qu'elle se développe habituellement loin de la mer. Mais probablement le nom original est dérivé du grec "rhops" arbuste et "myron" baume. (Heinrich *et al.*, 2006).

Rosmarinus officinalis est un arbrisseau de la famille des lamiacées très répandu sur les terrains calcaires autour du bassin méditerranéen. Il présente un système racinaire assez superficiel et est parfois dominant (Sardans *et al.*, 2005). Il peut atteindre un mètre cinquante de hauteur, parfois plus en culture, et possède des feuilles (aiguilles) persistantes couleur vert sombre et très odorante. Il pousse généralement entre le niveau de la mer et 650 mètres d'altitude et sa période de floraison s'étend de mars à juin (Gonzalez *et al.*, 2007).

III.2.3. Classification botanique

Embranchement : Spermaphytes.

Sous-embranchement : Angiospermes.

Classe: Dicotylédones.

Sous-classe : Gamopétales.

Ordre: Tubiflorales.

Sous-ordre : Lamiales.

Famille : Lamiacée.

Genre : *Rosmarinus*.

Espèce : *officinalis*.



Figure 6 : *Rosmarinus officinalis*

III.2.4. Répartition géographique

L'Algérie fait partie des pays méditerranéens, par sa diversité climatique et sa richesse en couvert végétale, le Romarin fait partie des espèces végétales qui se présentent à l'état sauvage dans les zones littorales pas trop loin de la mer, les lieux secs et arides (Aurès) même au Sahara (Beniston, 1982).

Donc l'aire géographique du Romarin est spécifiquement méditerranéenne, il est répandu dans les pays européens, en France, en Espagne, au Portugal. De l'autre côté de Gibraltar on le retrouve au Maroc, en Algérie, en Tunisie et en Libye; mais qu'il est abondant,

il devient rare et ne se manifeste que dans quelques stations isolées en Egypte, en Israël, Liban, a Chypre, il réapparaît en Turquie, en Grèce et en Italie (**Granger, 1976**).

III.2.5. Composition phénolique

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires végétaux. Ils peuvent être définis comme des molécules indirectement essentielles à la vie des plantes.

Donc ces composés jouent un rôle essentiel dans l'équilibre et l'adaptation de la plante au sein de son milieu naturel (**Macheix et al., 2005**).

D'un point de vue appliqué, ces molécules constituent la base des principes actifs que l'on trouve chez les plantes médicinales (**Macheix et al., 2005**).

Tels que :

Les acides phénoliques : principalement présents dans le romarin et a des teneurs importantes sont : l'acide rosmarinique, l'acide caféique, l'acide néo-chlorogénique, l'acide vanillique (**Stavros et Vassilis, 2003**). Et d'autres comme l'acide carnosique, carnosol, Ils ont une grande action antimicrobienne qui change d'une variété à une autre du romarin. Ce qui témoigne du changement de la teneur en polyphénols (**Moreno, 2006**).

Les flavonoïdes : Les flavonoïdes sont impliqués dans de nombreuses interactions des plantes avec les conditions biotiques et abiotiques de leur environnement (**Hutzler et al., 1998**). Ces substances sont présentes dans toutes les parties des végétaux supérieurs : racines, tiges, feuilles, fruits, graines, bois, pollens.

Plus de dix flavonoïdes sont isolés et identifiés dans le romarin, la plus part d'entre eux sont des dérivés de flavone (**Verhoeven et al., 2002**).

Le romarin contient d'autres classes de polyphénols tels que les anthocyanidine, les tanins et autres.

III.2.6. Utilisation

Le romarin est connu à l'échelle mondiale comme plante aromatique et médicinale. Il est très utile aux apiculteurs produisant, tout au long de l'année des fleurs il génère un miel très parfumé.

Grâce à ses propriétés antioxydantes, le romarin est utilisé dans l'industrie de fabrication des produits à base de viande. Ses huiles essentielles entrent dans la fabrication des parfums, des shampoings et des produits insecticides (**Wang et al., 2008**).

III.2.7. L'effet thérapeutique de la plante

L'action de la phytothérapie sur l'organisme dépend de la composition des plantes, depuis XVIIIème siècle, au cours duquel des savants ont commencé à extraire et à isoler les substances chimiques qu'elles contiennent.

Le romarin était déjà cité en médecine arabe classique pour ses propriétés hépatotrope, diurétique et emménagogue qui sont dues aux présences des flavonoïdes en synergie avec les acides phénoliques (**Lemonica, 1996**).

Les feuilles de romarin sont utilisées dans la phytomédecine, pour brûlures d'estomacs et thérapie d'appui, des maladies rhumatismales, en usage externe pour les problèmes de circulation, en bains, l'herbe est utilisé comme stimulant externe pour l'accroissement sanguin fourni à la peau, c'est aussi un bon excitant de cuir chevelu (**Albert, 1996**).

Les diterpènes phénoliques présentant dans le romarin, tel que l'acide canonique et le carnosol ont des effets d'inhibition contre des virus de HIV-1 et certains cancers et d'autres entrants cette fraction ont un effet carcinologique (**Deans et al., 1998**).

Le romarin stimule le fonctionnement de la vésicule biliaire. Également, il calme les spasmes d'origine digestive par son action spasmolytique sur les intestins et l'estomac. Il est également prescrit, en médecine traditionnelle sous forme d'infusions de feuilles ou des sommités fleuries, comme cholagogue et cholérétiques. Il s'emploie contre les céphalées et la dyspepsie sous forme de teinture homéopathique ou d'alcoolat. Les feuilles sont appliquées contre les gonflements articulaires et les rhumatismes (**Georgantelis et al., 2007**). Plusieurs auteurs ont rapporté que certains composés présents dans les extraits du romarin possèdent des propriétés antibactériennes (**Georgantelis et al., 2007**).

L'extrait de *Rosmarinus officinalis* ramène la glycémie et aussi augmente le niveau d'antioxydants, ce qui montrent que *Rosmarinus officinalis* a une activité hypoglycémiant (**khalil et al., 2012**).

I. Matériel et méthodes

La recherche de molécules antidiabétiques d'origine végétale ne cesse pas de prendre ampleur dans le domaine de phytothérapie et de pharmacognosie, et divers modèles expérimentaux sont actuellement utilisés pour l'étude du diabète et les complications qu'il engendre. L'objectif de notre travail consiste à étudier l'effet de répaglinide (antidiabétique) et de l'extrait de *Rosmarinus officinalis* sur la capture du glucose par deux modèles cellulaires, spermatozoïdes humains et globules rouges.

Notre étude est réalisée sur un total de 11 personnes.

I.1. Matériels

I.1.1. Matériels biologiques

I.1.1.1. Spermatozoïdes humains

Les spermatozoïdes utilisés dans cette expérience sont obtenus à partir des hommes désirants effectuer des analyses sur la qualité de leur sperme, dont l'abstinence sexuelle est de trois jours. Les échantillons du sperme frais proviennent d'un laboratoire d'analyses médicales dans la ville de Bejaia.

I.1.1.2. Globules rouges

Les échantillons du sang proviennent aussi du même laboratoire, prélevés généralement à partir des personnes matures.

I.1.2. Produits chimiques

L'antidiabétique NovoNorm, dose 1mg utilisé lors de cette étude, a été procuré d'une pharmacie dans la ville de Bejaia (Algérie), provient de Danemark.

Le kit de dosage de glucose (glucose oxydase), provenant de Spinreact (Espagne), a été procuré de FAPROLAB, un point de vente de produits chimiques dans la ville de Bejaia.

Les autres réactifs chimiques tels que le NaCl, glucose et autres, sont obtenus auprès de Chemopharma.

Les autres appareils et matériels utilisés lors de cette étude sont rapportés en annexes.

I.1.3. Matériel végétale

Les polyphénols de *Rosmarinus officinalis* utilisés dans cette étude, sont extraits par macération, suivie par plusieurs lavages avec des solvants organiques. La procédure

d'extraction avec ces différentes étapes, a été réalisée par d'autres étudiants au niveau des laboratoires de l'animalerie de l'université Abderahmane Mira de Bejaia.

I.1.4. Matériel d'analyse

L'analyse des paramètres spermatiques a été réalisée par un analyseur informatique SCA (Sperm Class Analyser).

Le dosage de glucose est basé sur une méthode colorimétrique en utilisant un spectrophotomètre (UNICO 1200).

I.2. Méthodes

I.2.1. Préparation des échantillons

I.2.1.1. Préparation des échantillons du sperme

Après 30 minutes de liquéfaction, le sperme a été dilué à 50% (v/v) avec l'eau physiologique NaCl (0,9%), ce qui permet de conserver les spermatozoïdes. Puis réparti en plusieurs échantillons selon la dose du médicament ajoutée (25µg/, 37µg, 50µg/ml) et de l'extrait de *R.officinalis* (50, 75, 100µg/ml), ensuite un volume de 100µl d'une solution glucosée a été ajouté dans chaque échantillon, de telle façon à obtenir une concentration finale de 2,5mg/ml de glucose.

I.2.1.2. Procédure expérimentale

Les différents paramètres spermatiques ainsi que le glucose consommée par les spermatozoïdes, ont été mesurés chaque une heure pendant cette expérience.

I.2.1.2.1. Effet de répaglinide et de l'extrait de *Rosmarinus officinalis* sur les différents paramètres de mobilité

Immédiatement après l'ajout de la solution glucosée, une analyse des paramètres de mobilité spermatique a été réalisée à l'aide d'un analyseur informatique de sperme (Sperm Class Analyser), l'examen a été fait à un grossissement de 20x. Et a été répétée chaque 1 heure.

Pour chaque échantillon les paramètres suivant ont été analysés : le pourcentage de mobilité, la vitesse curvilinéaire en µm/s (VCL), la vitesse progressive en µm/s (VSL), la vitesse selon la trajectoire moyenne µm/s (VAP).

Les échantillons ont été incubés à une température ambiante pendant toute la durée de l'expérience.

I.2.1.2.2. Effet de répaglinide et l'extrait de *Rosmarinus officinalis* sur la capture de glucose

L'effet de répaglinide et l'extrait de *R.officinalis* sur la consommation de glucose par les spermatozoïdes, a été étudié en mesurant la quantité de glucose consommée par ces derniers. Pour cela, après chaque une heure de l'ajout de glucose, un volume de 200µl de chaque échantillon préparé précédemment a été centrifugé à 400xg pendant 10 minutes afin de récupérer le surnageant.

Un volume de 5µl du surnageant obtenu a été ajouté à un volume de 1ml de réactif de dosage de glucose (glucose oxydase), et après agitation et incubation à une température ambiante pendant 15 à 20min, l'absorbance a été mesurée à 520nm par spectrophotométrie.

L'intensité de la couleur obtenue (rouge), est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans le milieu.

I.2.2.2. Préparation des échantillons du sang

Les échantillons du sang ont été préparés à partir du sang frais. En ce fait, le sang a été centrifugé à 3000rpm pendant 10 minutes, puis le sérum a été éliminé et remplacé par une solution isotonique (Nacl 0.9%).

Une solution glucosé a été ajoutée à l'échantillon du sang, de telle manière à obtenir une concentration finale de 2,5mg/ml. Plusieurs échantillons ont été créés à partir de l'échantillon mère, dont chacun contient la concentration désirée du médicament (25, 37,50µg/ml) ou de l'extrait de *R.officinalis* (50, 75, 100µg/ml).

I.2.2.2.1. Effet de répaglinide et l'extrait de *R.officinalis* sur la capture de glucose

L'effet de répaglinide et l'extrait de *R.officinalis* sur la consommation de glucose par les globules rouges, a été étudié en mesurant la quantité de glucose consommée par ces derniers. Pour cela, après chaque une heure de l'ajout de glucose, un volume de 200µl de chaque échantillon préparé précédemment a été centrifugé à 3000rpm pendant 10 minutes afin de récupérer le surnageant.

Un volume de 10µl du surnageant obtenu a été ajouté à un volume de 1ml de réactif de dosage de glucose (glucose oxydase), et après agitation et incubation à une température ambiante pendant 15 à 20min, l'absorbance a été mesurée par spectrophotométrie à 520nm.

I.3. Analyse statistique

En utilisant un logiciel de statistique Statview (5.0), les résultats des tests effectués dans ce travail sont exprimés en moyenne \pm écartypes ($p \leq 0.05$). La comparaison des résultats a été effectuée par l'analyse de la variance (ANOVA).

II. Résultats et discussions

Les résultats suivants représentent l'effet des polyphénols de *Rosmarinus officinalis* comparé à celui de répaglinide (antidiabétique), sur l'utilisation de glucose par deux types de cellules, le spermatozoïde et le globule rouge humain.

II.1. Effet de répaglinide sur la mobilité des spermatozoïdes

Le répaglinide est un antidiabétique oral de la classe des glinides, connu beaucoup plus par son effet insulinosécrétagogue. La figure 7 représente la variation de la mobilité spermatique sous l'effet de répaglinide en fonction du temps.

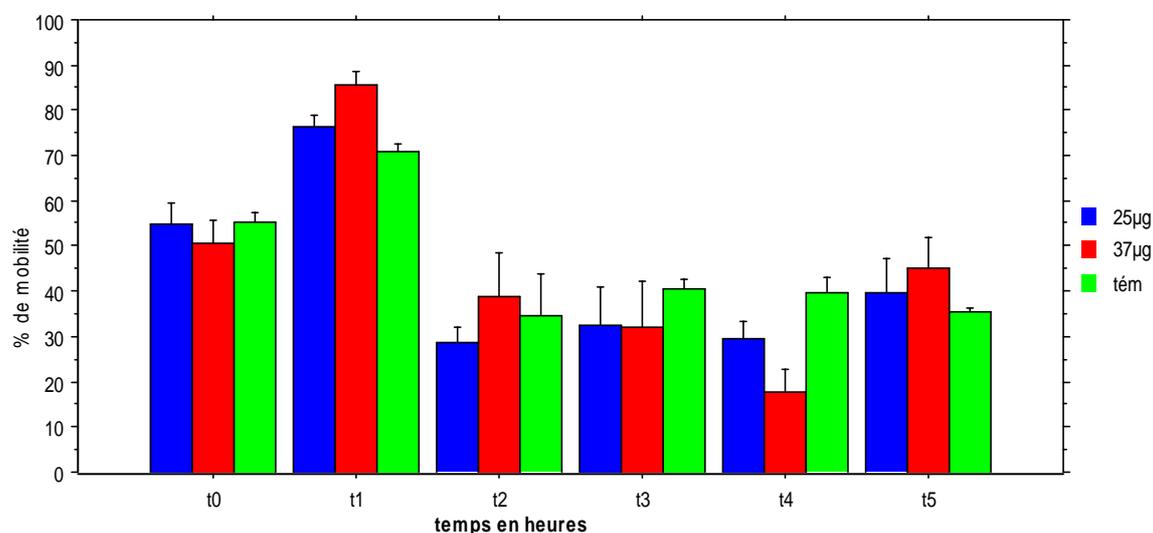


Figure 7 : Histogramme représentant l'effet de répaglinide sur la mobilité spermatique

Nous constatons d'après la figure, qu'après 1 heure d'incubation, le pourcentage de la mobilité spermatique a augmenté significativement, aussi bien dans les échantillons traités par le répaglinide/glucose, que dans l'échantillon traité par le glucose seul.

Après 2h d'incubation, le pourcentage de la mobilité spermatique diminue progressivement dans tous les échantillons et la mobilité reste stable et réduite jusqu'à la fin de l'expérience.

L'amélioration de la mobilité spermatique observée après une heure d'incubation dans les différents milieux, reviendrait à la présence du glucose, ce dernier sert d'un substrat énergétique très utilisé par tous les types cellulaires. Après sa capture par le spermatozoïde via des transporteurs spécialisés (GLUT), le glucose sera complètement dégradé pour fournir au

spermatozoïde l'ATP nécessaire au battement du flagelle, et qui se traduit par une amélioration dans la mobilité.

Quant au médicament utilisé dans cette expérience, il n'a pas montré d'effet significatif sur l'amélioration de la mobilité, cela reviendrait au mode d'action de répaglinide qui agit beaucoup plus sur la sécrétion de l'insuline, que sur l'utilisation de glucose par les tissus périphériques.

II.2. Effet de l'extrait de *Rosmarinus officinalis* sur la mobilité des spermatozoïdes

L'amélioration de la mobilité spermatique sous l'effet des polyphénols de *Rosmarinus officinalis* est illustrée sur la figure 8.

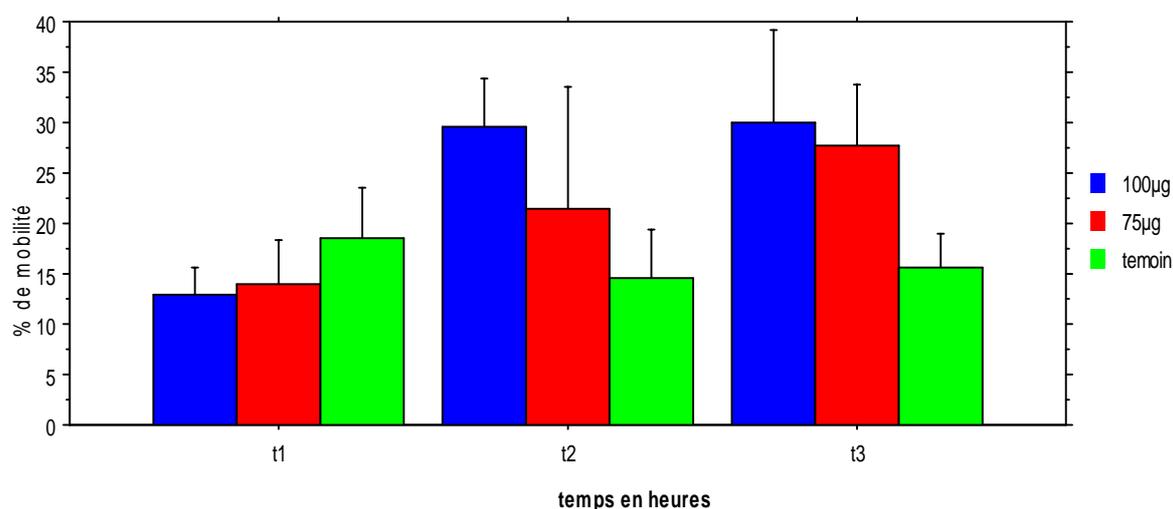


Figure 8 : Histogramme représentant l'effet des polyphénols de *Rosmarinus officinalis* sur la mobilité des spermatozoïdes.

Nous constatons d'après la figure, que le pourcentage de la mobilité des spermatozoïdes traités par l'extrait de *R. officinalis* à une dose de 100µg/ml, évolue significativement après une heure d'incubation (12%,30%), et persiste jusqu'à la fin de l'expérience (30%). L'échantillon de spermatozoïdes traités par une dose de 75µg/ml a montré une amélioration progressive dans la mobilité tout au long de l'expérience (12%,20%,27%), dont le pourcentage de mobilité est un peu inférieur à celui montré par les spermatozoïdes traités avec une dose de 100µg/ml de l'extrait. Tandis que la mobilité des

spermatozoïdes non traités (glucose seul), reste relativement faible (18%), et persiste jusqu'à la fin du test.

D'après le résultat obtenu, nous pouvons déduire que les polyphénols de *Rosmarinus officinalis* améliorent la mobilité des spermatozoïdes humains. La relation dose/effet observée lors de cette expérience confirme notre résultat.

Divers, sont les mécanismes d'action par lesquels l'extrait de *R. officinalis* peut agir, citant le plus probable, qui est l'augmentation de l'utilisation de glucose par le spermatozoïde.

L'entrée massive de glucose à l'intérieur de la cellule spermatique, génère une grande quantité d'ATP, qui est utilisée essentiellement dans la mobilité.

Des études ont montré que les facteurs physiologiques tels que le calcium, l'ATP, l'AMPC et le glucose sont essentiels au maintien d'une motilité hyperactive (Suarez et Ho, 2003).

II.3. L'effet de l'extrait de *Rosmarinus officinalis* sur les différents types de vitesses

La figure 9 montre l'effet de l'extrait de *R. officinalis* sur les différents types de vitesses, **VCL** (average of curvilinear velocity) la vitesse curvilinéaire, **VSL** (straight line velocity) la vitesse progressive, **VAP** (average path velocity) vitesse selon la trajectoire moyenne.

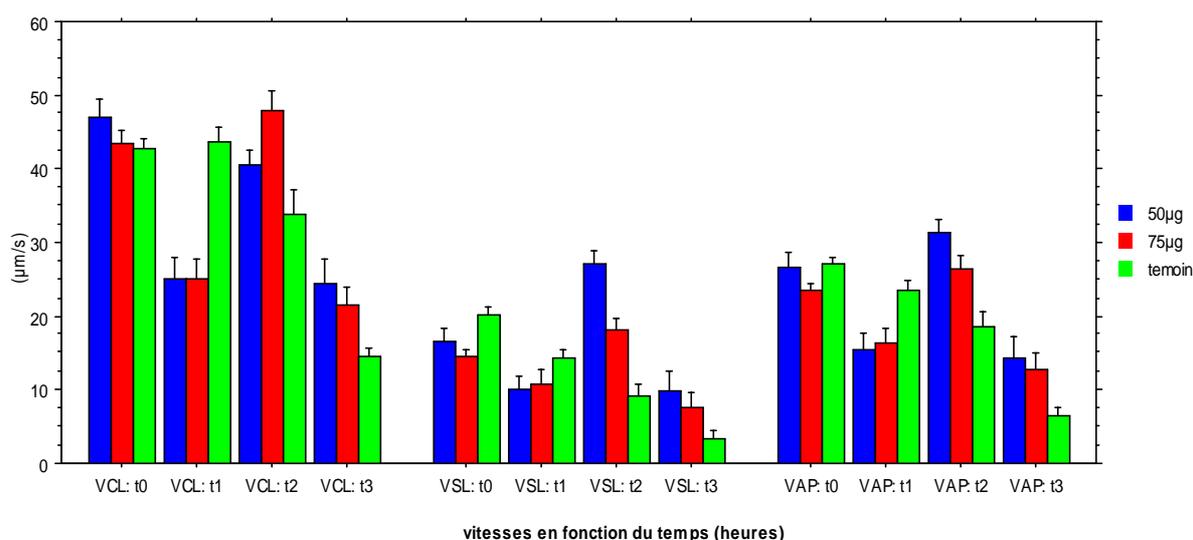


Figure 9 : Histogramme représentant l'effet de l'extrait de *Rosmarinus officinalis* sur les différents types de vitesses des spermatozoïdes humains.

Nous constatons d'après la figure, que les valeurs des différents types de vitesses (VCL, VSL, VAP), diminuent après 1 heure d'incubation dans les échantillons traités par l'extrait, tandis que l'échantillon qui contient seulement le glucose, les valeurs des vitesses sont relativement stables.

Après 2 heures, les spermatozoïdes traités par l'extrait (*R.officinalis*) ont connu une grande amélioration dans leurs vitesses, à la différence de l'échantillon non traité, dont les vitesses des spermatozoïdes diminuent progressivement jusqu'à la fin de l'expérience.

Vers la fin du test, les spermatozoïdes traités par l'extrait ont exprimé des vitesses relativement élevées par rapport à celles des spermatozoïdes non traités.

L'amélioration dans les vitesses des spermatozoïdes traités par l'extrait, reviendrait à une hyperactivation des spermatozoïdes par ce dernier, ce qui se traduit même par une amélioration dans le pourcentage de la mobilité observée lors des tests précédents.

Cette hyperactivation des spermatozoïdes serait le résultat d'une entrée massive de glucose dans la cellule, ce qui engendre une synthèse accrue de l'ATP nécessaire aux différents mouvements du spermatozoïde. La stimulation de l'utilisation de glucose induite par l'extrait pourrait avoir plusieurs mécanismes d'action, amélioration de la fonction des transporteurs de glucoses (GLUT), augmentation du nombre de GLUT sur la membrane spermatique (translocation) et accélération de la dégradation de glucose dans la cellule.

L'effet tardif de l'extrait sur l'amélioration des vitesses des spermatozoïdes (après 2 heures), reviendrait à une action intracellulaire des composés actifs de cet extrait, cela pourrait être confirmé aussi par la persistance de l'effet.

II.4. L'effet de répaglinide et de l'extrait de *Rosmarinus officinalis* sur les différents types de vitesses

La figure 10 montre l'effet de l'extrait de *R. officinalis* comparé à celui de répaglinide sur les différents types de vitesses, **VCL** (average of curvilinear velocity) la vitesse curvilinéaire, **VSL** (straight line velocity) la vitesse progressive, **VAP** (average path velocity) vitesse selon la trajectoire moyenne.

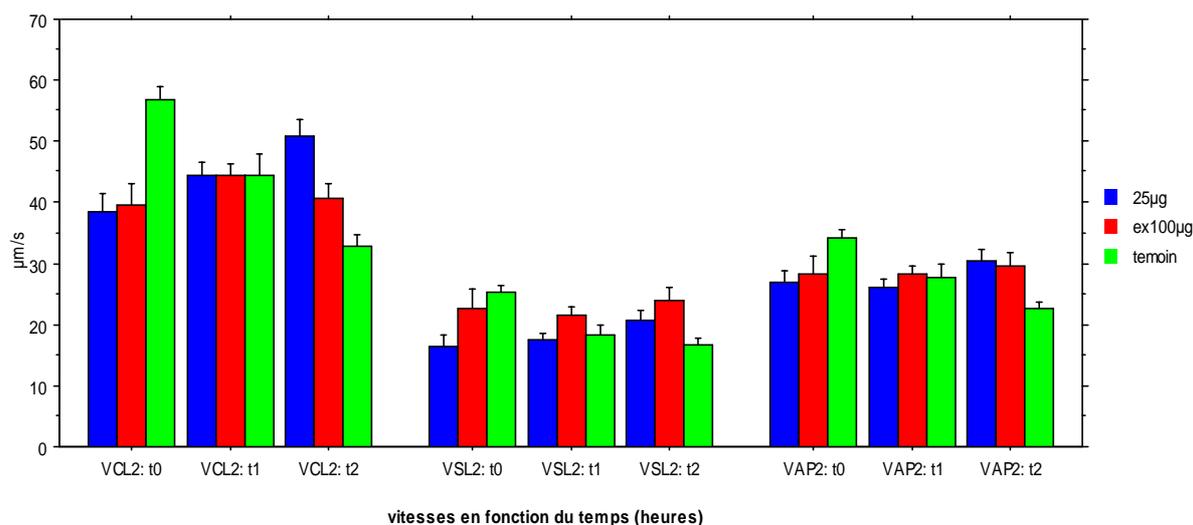


Figure 10 : Histogramme représentant la variation des vitesses sous l'effet de l'extrait de *Rosmarinus officinalis* et de répaglinide

L'amélioration des vitesses a été notée vers la fin du test (après 2heures), aussi bien pour l'extrait que pour le médicament. Les spermatozoïdes qui ne sont pas soumis à un traitement ont montré une diminution progressive dans leurs vitesses.

Le répaglinide a montré un effet positif sur l'amélioration des vitesses, notamment sur les VCL, dont l'effet est plus important à celui observé avec l'extrait. Cependant l'extrait de *R. officinalis* semble avoir plus d'effet sur les VSL et les VAP.

Globalement, les deux échantillons testés lors de cette expérience ont montré un effet sur les vitesses des spermatozoïdes, bien que l'extrait de *R. officinalis* améliore beaucoup plus les VSL, cette dernière est impliquée surtout dans le déplacement rapide du spermatozoïde.

II.5. Effet du répaglinide et de l'extrait de *Rosmarinus officinalis* sur la capture du glucose par les spermatozoïdes humains

L'utilisation de glucose par les cellules de l'organisme, est l'un des paramètres clés qui nous renseigne essentiellement sur l'effet glucophage des molécules bioactives. En effet, l'action de répaglinide et les polyphénols de *R. officinalis* sur la consommation de glucose par les spermatozoïdes humains est montrée sur la figure 11.

Les valeurs de l'absorbance sont inversement proportionnelles à la quantité de glucose consommée par les cellules.

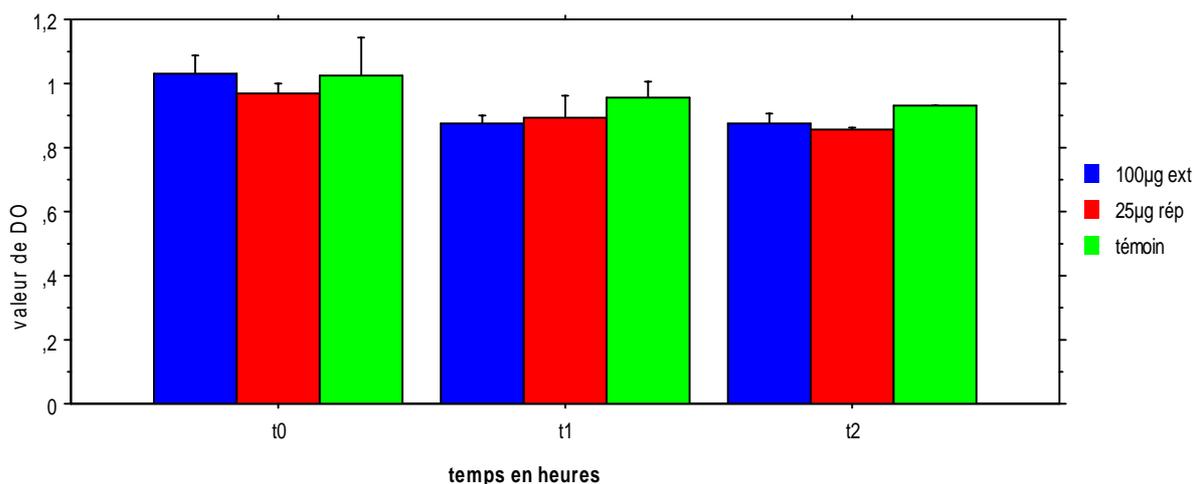


Figure 11 : Histogramme représentant l'effet de répaglinide et l'extrait de *Rosmarinus officinalis* sur l'utilisation de glucose par les spermatozoïdes humains

Nous constatons d'après la figure 11, que la diminution des valeurs de l'absorbance n'est pas significative dans les trois milieux (glu/100µg ext, glu/25µg rép et glu seul). Notant qu'une légère différence dans les valeurs de l'absorbance a été observée entre les échantillons traités et non traités, après 1 heure et 2 heures. Ces valeurs de l'absorbance qui représentent la quantité de glucose présente dans le milieu, sont révélatrices de la quantité de glucose consommée par les spermatozoïdes.

D'après ce résultat nous pouvons suggérer que les polyphénols de *R. officinalis* améliorent la mobilité des spermatozoïdes, via un mécanisme indépendant de la consommation de glucose par la cellule. L'effet pourrait être attribué aux molécules activatrices de la mobilité contenues dans les polyphénols testés.

Notant que les tests effectués lors de cette études ne dévoilent pas les mécanismes d'action probables par les échantillons testés, exempt celui exercé via la consommation de glucose.

II.6. Effet du répaglinide sur la capture du glucose par les globules rouges

Sur la figure 12, il est illustré l'effet de répaglinide sur le transport de glucose par les érythrocytes humains. Les valeurs de l'absorbance sont inversement proportionnelles à la quantité de glucose consommé par les cellules.

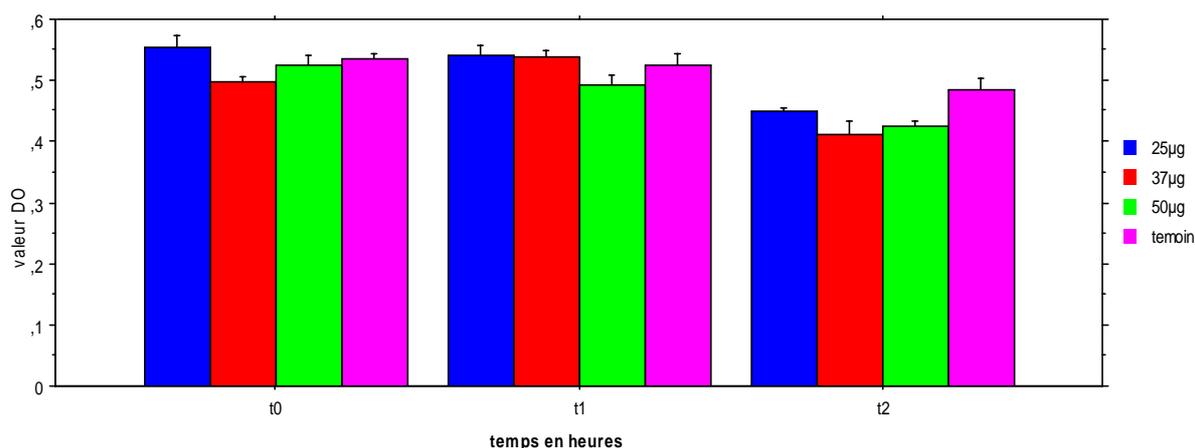


Figure 12 : Histogramme représentant l'effet de répaglinide sur la consommation de glucose par les érythrocytes humains

Une légère différence dans les valeurs de l'absorbance a été notée entre les échantillons traités et les échantillons non traités surtout vers la fin de l'expérience (après 2 heures).

Cette différence dans les valeurs de l'absorbance reviendrait à une différence dans la quantité de glucose consommée par les cellules. Notant aussi que l'échantillon de cellules traité par la dose la plus élevée du médicament a compris une consommation relativement importante.

Ce résultat, nous laisse suggérer que le répaglinide pourrait avoir un effet positif sur l'utilisation de glucose par les globules rouges, et cela par l'activation des transporteurs de glucose majoritairement exprimés sur la membrane des érythrocytes (GLUT1)

La relation dose/effet observée lors de ce test, consolide nos suggestions.

II.7. Effet de l'extrait de *Rosmarinus officinalis* sur la capture du glucose par les globules rouges

La figure 13 représente l'effet de l'extrait de *R. officinalis* sur la consommation de glucose par les érythrocytes.

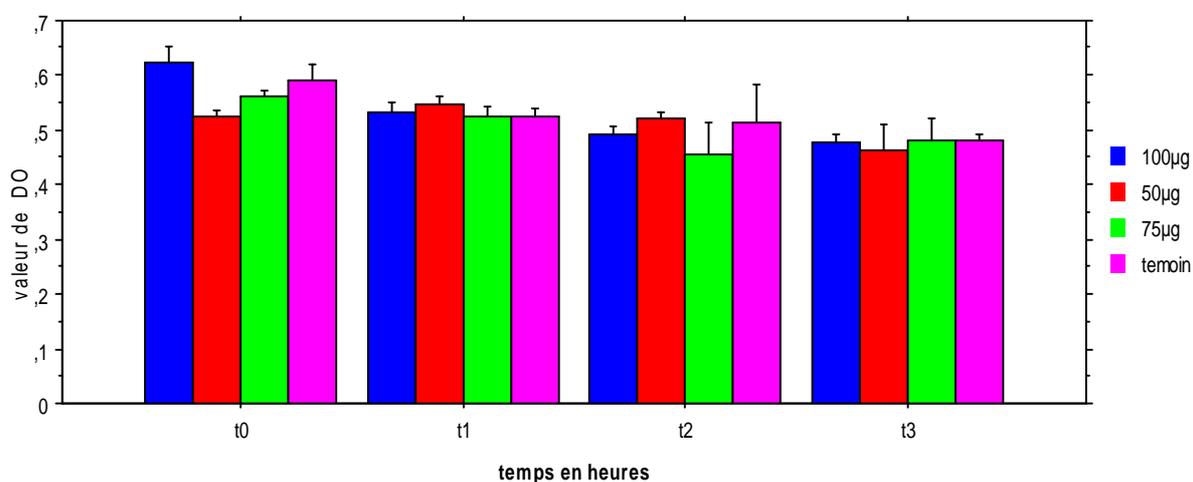


Figure 13 : Histogramme représentant l'effet de l'extrait de *Rosmarinus officinalis* sur la capture du glucose par les globules rouges

Le résultat montre que les polyphénols de *Rosmarinus officinalis* n'ont pas d'effet significatif sur l'utilisation de glucose par les globules rouges humains, bien qu'après 2 heures d'incubation, une légère différence dans la consommation de glucose a été observée avec la dose la plus élevée de l'extrait.

Ce résultat reviendrait au fait que les polyphénols de *R. officinalis* n'augmentent pas l'utilisation de glucose par les transporteurs de glucose majoritairement exprimés sur les érythrocytes (GLUT1).

Notant à l'occasion que ce type de transporteur est ubiquitaire, autrement dit, il est exprimé sur la majorité des tissus de l'organisme avec des proportions différentes d'un type cellulaire à un autre, ce qui rend sa stimulation par des molécules bioactives ouvre des perspectives pour le développement d'un puissant antidiabétique.

Conclusion et perspectives

Le glucose sert d'un substrat énergétique très utilisé par tous les types cellulaires. Après sa capture par le spermatozoïde via des transporteurs spécialisés (GLUT), il sera complètement dégradé pour fournir au spermatozoïde l'ATP nécessaire au battement du flagelle, et qui se traduit par une amélioration dans la mobilité.

Le répaglinide utilisé dans cette expérience, n'a pas montré d'effet significatif sur l'amélioration de la mobilité, cela reviendrait au mode d'action de répaglinide qui agit beaucoup plus sur la sécrétion de l'insuline, que sur l'utilisation de glucose par les tissus périphériques

Les spermatozoïdes traités par les polyphénols de *Rosmarinus officinalis* ont présenté une amélioration dans leur mobilité. La relation dose/effet observée lors de cette expérience confirme notre résultat.

L'amélioration dans les vitesses des spermatozoïdes traités par l'extrait, reviendrait à une hyperactivation des spermatozoïdes par ce dernier. L'extrait de *Rosmarinus officinalis* améliore la mobilité spermatique par un mécanisme d'action mal compris. Cela de fait que cet extrait n'a pas augmenté l'utilisation de glucose par les spermatozoïdes.

Le répaglinide pourrait avoir un effet positif sur l'utilisation de glucose par les globules rouges humain, à la différence des polyphénols de *R. officinalis* qui n'ont pas d'effet significatif sur l'utilisation de glucose par ce type de cellule.

L'ensemble de ces résultats obtenus ne constituent qu'une première étape dans l'évaluation de l'effet glucophage de molécules bioactives.

Il serait très intéressant d'utiliser le spermatozoïde et le globule rouge humain comme modèles cellulaires à côté des autres modèles existant utilisés dans l'étude de diabète et les molécules bioactives à effet hypoglycémiant.

Des études très approfondies seraient nécessaires pour dévoiler les mécanismes d'action avec lesquels les molécules antidiabétiques agissent sur le transport de glucose.

Références bibliographiques

- **Adrian TE, Bloon R, Hermansenk, Iversen J. (1978).** Pancreatic polypeptide, glucagon and insulin secretion from the isolated perfused canine pancreas. *Diabetologia*; 14:413-7.
- **Agbaje IM, Rogers D.A, Vicar C.M. (2007).** Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod*, 22:1871-1877.
- **Albert y. L, Foster S. (1996).** Encyclopedia of common Naturel Ingradients used in foods, Drung, And Cosmetics, 2éme edition, Awrley-interscience publication, P445.
- **Aledo J, Lavoie L, Volchuk A, Keller, SR, Klip A, and Hundal HS. (1997).** Identification and characterization of two distinct intracellular GLUT4 pools in rat skeletal muscle: evidence for an endosomal and an insulin- sensitive GLUT4 compartment. *Biochem J*; 325:727-32.
- **Amaral S, Moreno A. J, Sancha M. S , Seic R , Joaõ Ramalho-Santos. (2006).** Effects of hyperglycemia on sperm and testicular cells of Goto-Kakizaki and streptozotocin-treated rat models for diabetes, *Theriogenology*, 66 2056–2067.
- **Ardigo S, Philippe J. (2008).** Hypoglycémie et diabète. *Revue médicale suisse*. Vol. 4, 160, pp. 1376-1382.
- **Attard N., V. Ciais, S. Nouvellet, M.F. Miranda, V. Quenee, M. Alazia. (1999).** Les urgences médicamenteuses et iatrogènes. Consensus d'actualisation SFAR - Médecine d'urgence.
- **Audet R. (2001).** Diabète. Centre Hospitalier des Baie des chaleurs. 419, boulevard perron, Maria (Québec) canada.
- **Baccetti B, La Marca A, Piomboni P, Capitani S, Bruni E, Petraglia F, De Leo V. (2002).** Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Human Reproduction*, 17, 2673-2677.

- **Bah T. (2007).** Problématique de la prise en charge des néphropathies diabétiques, dans le service de Néphropathie et d'hémodialyse d'hôpital du Point G au Mali. Thèse, Méd,: 1-36.
- **Baudet M, Daugareilb C, Ferrieres J. (2012).** Prévention des maladies cardiovasculaires et règles hygiéno-diététiques. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 61 93–98.
- **Baynes J. DM. (2004).** Glucose homeostasis and fuel metabolism. *Medical Biochemistry*; 2 ed.:243-66.
- **Bell, G.I, Burant C.F, Takeda, J. & Gould, G.W. (1993)** Structure and function of mammalian facilitative sugar transporters. *The Journal of Biological Chemistry*. 268 (26):19161-19164
- **Beniston B. (1982).**Fleurs d'Algérie – E.N.A. 2 p 47.
- **Blicklé J.F . (2004).** Place des thiazolidinediones dans le traitement du diabète de type 2. *Volume 33, Issue 15, Pages 1034–1040.*
- **Bolen S, Feldman L,Vassy J,Wilson L,Yeh HC, Marinopoulos S. (2007).** Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*;147:386–99.
- **Borel J. P et al. (1997).** *Biochimie dynamique*, Paris. 289P.
- **Bosco D, Armanet M, Morel P, Niclauss N, Sgroi A, Muller YD, Giovannoni L, Parnaud G, Berney T. (2010).** Unique arrangement of alpha- and beta-cells in human islets of Langerhans. *Diabetes*, 59(5): 1202- 1210.
- **Brian L. Mealey & Gloria L. Ocampo. (2007).** Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology* 2000, Vol. 44 , 127–153.
- **Buyschaert M., Vandeleene B., Parus I., Hermans MP. (1999).** Le diabète sucré d'une réalité d'aujourd'hui à un défi de demain. *Louvain Med*.118: S189-S195.

- **Camelot. S, Mesguich. L, Vasina.B. (2008).** Concours d'entrée masseur kinésithérapeute.Ed. Elsevier Masson, 2-7P.
- **Capron L. (1996).** Atherosclerosis and cardio-vascular complications of diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)*, 57(3): 161-5.
- **Charles A. S, Howell E. A, Zhang Y, and Deling Y. (2009).** Insulin-Stimulated Translocation of Glucose Transporter (GLUT) 12 Parallels That of GLUT4 in Normal Muscle. *J Clin Endocrinol Metab.* September; 94(9): 3535–3542.
- **Danet S., Dosquet P., Blondet E., Bazi R. (2005).**Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. HAS. France. p. 07.
- **Deans. (1998).** Chémical composition, Antibactériel, and Antioxydantive Activity of Laurel, Sage, rosmarin, Oregano and Coriander essential Oils. *J.Essent. Oil Res.*, 10, p618.
- **Delaveau P. (1987).** Les épices, Histoire, description et usage des différents épices, Aromates et condiments, PARIS : Ed Albin Michel, 371p.
- **Delloye Damient B.(1985).** Diabète et nutrition. Ed; VIGOT ; 33-130.
- **Diana J, Simoni Y. (2012).** Le rôle des cellules immunitaires innées dans le développement du diabète de type 1, Inserm.
- **Doerge H, Bocianski A, Scheepers A, Axer H, Eckel J, Joost HG, Schürmann A. (2001).** Characterization of human glucose transporter (GLUT) 11 (encoded by SLC2A11), a novel 498 sugar-transport facilitator specifically expressed in heart and skeletal muscle. *Biochem J.*499, 359 (Pt 2):443-449.
- **Drouin P, Blicke J.F, Charbonnel B, Eschwege E, Guillausseau P.J, Plouin P.F, Daninos J.M, Balarac N, Sauvanet J.P. (1999).** Diagnostic et classification du diabète sucré. les nouveaux critères ; *Diabetes & Metabolism*, 25 :72-83.

- **Drouin, P., Blickle, J.F., Charbonel, B., Eschwege, E., Guillausseau, P.J., Plouin, P. F., Duchateau, J., Schereyen, H., Dorechy, H. (1992).** Intermediate and long-acting insuline preparation without protamine sulphate are complement activators in vitro. *diabète Metab*, 18:272-276.
- **Dubois D. (2007).** Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. Elsevier Masson SAS.
- **Elqaj M, Ahami A, et Belghyti D. (2007).** La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires. Journée scientifique "ressources naturelles et antibiotiques". Maroc.
- **Farnsworth N. R, Akerele O, Bingel A. S, Soejarto D. D. et Guo Z. (1986).** Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé*, 64 (2) : 159-164.
- **Fery F., Paquot N. (2005).** Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2, *Rev Med Liege* , 60 : 5-6 : 361-368.
- **Fong, D. S., Aiello, L. P., Ferris, F. L., 3rd and Klein, R. (2004).** Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 27(10): 2540-53.
- **Fuhendorff J, Rorsman P, et al. (1998).** Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes*, 47: 345-51.
- **Fukumuto H, Seino S, Imura H, Seino Y, Eddy, R.L, Fukushima Y, Byers M.G, Shows T.B. & Bell, G.I. (1988).** Sequence, tissue distribution, and chromosomal localization of mRNA encoding a human glucose transporter-like protein. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 85: 5434-5438.
- **Georgantelis D, Ambrosiadis I, Katikou P, Blekas G, Georgakis, S A. (2007).** Effect of rosemary extract, chitosan and α -tocopherol on microbiological parameters and lipid oxidation of fresh pork sausages stored at 4 °C. *Meat Science*. 76: 172-181.
- **Girre L. (1985).** Nouveau guide des vieux remèdes naturels. Rennes, *Ed ouest France*, 314p.

- **Goke B, Herrmann-Rinke C. (1998).** The evolving role of alpha-glucosidase inhibitors. *Diabetes Metab Rev*, 1:S31-S38.
- **Gonzalez-Trujano M.E, Pena E.I, Martinez A.L, Moreno J, Guevara-Fefer, P, Deciga-Campos, M., Lopez-Munoz, F.J. (2007)** Evaluation of the antinociceptive effect of *Rosmarinus officinalis L.* using three different experimental models in rodents. *J Ethnopharmacol.* **111**: 476-482.
- **Gould GW, Holman GD. (1993).** The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific. expression. *biochem*, 295:329-341.
- **Gould G.W, Thomas H.M, Jess T.J. & Bell G.I. (1991).** Expression of human glucose transporters in *Xenopus* oocytes: Kinetic characterization and substrate specificities of the erythrocyte, liver, and brain isoforms. *Biochemistry.* 30: 5139-5145.
- **Gourdi P. (2011).** Diabète de type 2 et insuffisance rénale : une situation a haut risque cardiovasculaire. *Médecine des maladies métaboliques* vol.05 suppl. 1: 31-37.
- **Granger R, Passet J, Arbousset G. (1976).** Activité optique de l'essence de Romarin – *Rosmarinus officinalis – L.* La France et ces parfums N°67, 62.
- **Grimaldi A. (2005).** Traité de diabétologie. Glucagon. Paris: Flammarion,; pp. 67-89.
- **Grimaldi A. (1999).** Diabétologie Questions d'internat Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière -2000 ; 8-92.
- **Grimaldi, A. and Heurtier, A. (1999)** Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes. *Diabetes Metab.* 25 Suppl 3: 12-20.
- **Grimaldi A., Hartemann-Heurtier A., Jacqueminet S. et al. (2005).** Guide pratique du diabète. Edition Masson, Paris, page 44.
- **Gross, J. L., de Azevedo, M. J., Silveiro, S. P., Canani, L. H., Caramori, M. L. and Zelmanovitz, T. (2005).** Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*, 28(1): 164-76.

- **Halimi S. (2003).**Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) (223b) Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble.
- **Heinrich M, Kufer J, Leonti M, Pardo-de-Santayana M. (2006).** Ethnobotany and ethnopharmacology-Interdisciplinary links with the historical sciences. *J Ethnopharmacol.* 107: 157-160.
- **Holland C, Givens V, Smoller B.R. (2001).** Expression of the human erythrocyte glucose transporter glut-1 in areas of sclerotic collagen in necrobiosis lipidica. *Journal of Cutaneous Pathology*, Volume 28, Number 6, July, pp. 287-290(4).
- **Hutzler P, Fishbach R, Heller W, Jungblut T. P, Reuber S, Schmitz R, Veit M., Weissenböck G. et Schnitzler J. P. (1998).** Tissue localisation of phenolic compounds in plants by confocal laser scanning microscopy. *Journal of experimental botany.* 49 (323): 953- 965.
- **Ibberson M, Uldry M, Thorens B. (2000).** GLUTX1, a novel mammalian glucose transporter expressed in the central nervous system and insulin-sensitive tissues. *Journal of Biological Chemistry.* 275, 4607-4612.
- **Ichai C., Cariou A., Léone M, B. Veber, D. (2009).** Contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie réanimation. 18, 470-476.
- **Inzucchi S. (2002).** Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA*; 287: 360-72.
- **Jannetta PJ, Hollihan L. (2004).** Type 2 diabetes mellitus, etiology and possible treatment: preliminary report. *Surg Neurol*; 61: 422–8.
- **Jeejee h .K, Anderson GH, Nakhooda AF, Greenberg GR, Sanderson I, Marliss E.B. (1976).** Metabolic studies in total parenteral nutrition with lipid in man. Comparison with glucose. *J. Clin. Invest.* 57(1): 125-136.
- **Kaku K. (2010).** Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy *JMAJ* 53(1): 41–46, Vol. 53, No. 1.

- **Khalil O.A, Kholoud S. Ramadan, E.N. Danial, Hanan S. Alnahdi and Najla O. Ayaz. (2012).** Antidiabetic activity of *Rosmarinus officinalis* and its relationship with the antioxidant property. African Journal of Pharmacy and Pharmacology Vol. 6(14), pp. 1031 – 1036.
- **Kim S. T and Moley K. H . (2008).** Paternal effect on embryo quality in diabetic mice is related to poor sperm quality and associated with decreased glucose transporter expression. Reproduction, 136 313–322.
- **Kolendorf K , Eriksson J, Birkeland K. I., Kjellström T, Hreidarsson A. B. (2004).** Dose titration of repaglinide in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 64 33–40.
- **Kumar V, Collins T. (2005).** Robbins SL. Pathologic basis of disease. Saunders.
- **Lampiao F, Stefan S. (2008).** Insulin and leptin enhance human sperm motility, acrosome reaction and nitric oxide production. Asian J Androl, 10 (5): 799–807.
- **Langlois A. (2008).** Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation, approche génétique ou pharmacologique ? Thèse Doctorat en sciences de la vie et santé. Université Louis Pasteur. Strasbourg. France
- **Laurie J. Goodyear, PhD Barbara B. Kahn. (1998).** exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. Annu. Rev. Med. 49:235.61.
- **Lauritzen H.P, Schertzer J.D. (2010).** Measuring GLUT4 translocation in mature muscle fibers. Am J Physiol Endocrinol Metab, Aug; 299(2):E169-79.
- **Lemonica I. P., Damasceno D. C. et Di-Stasi L. C. (1996).** Study of the embryotoxic effects of an extract of Rosmary (*Rosmarinus officinalis*). Brazilian journal of medical and biological research, 29 (2), 223-227.
- **Liang X, Wang Q, and Wang S. (2012).** Intra-islet glucagon secretion and action in the regulation of glucose homeostasis. Front Physiol, 3: 485.
- **Lodish H, Berk A, latsudaira P, Kaiser A, Darnell J. (2005).** Biologie moléculaire de la cellule, 3éme édit. Paris.250P.

- **Macheix J.J, Fleuriet A. et Jay-Allemand C. (2005).** Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. *Ed Presses polytechnologiques et universitaires romandes*, p4-5.
- **Magnan C, Ktorza A. (2005).** Production et secretion de l'insuline par la cellule b pancréatique; *EMC-Endocrinologie 2*: 241-264.
- **Marques F, Maria E. Crespo b , Zelinda I,Silva B, Bicho M . (2000).** Diabetes Insulin and high glucose modulation of phosphatase and reductase enzymes in the human erythrocytes: a comparative analysis in normal and diabetic states .*Research and Clinical Practice*, 47 191–198
- **Moreno S, Scheyer T, Romano C.S, Nojnov R. (2006).** Antioxydant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition. *Free Rad Res*: 40(2): 223-31.
- **Mueckler, M. (1994).** Facilitative glucose transporters. *Eur. J. Biochem.* 219, 713–725.
- **Mueckler, M., Caruso, C., Baldwin, S.A., Panico, M., Blench, I., Morris, H.R., Allard, W.J., Lienhard, G.E. & Lodish, H.F. (1985).** Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science.* 229: 941-945.
- **Nostro A, Germano M.P, D'angelo V, Marino A et Cannateli M.a. (2000).** Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Lettre en microbiologie appliqué.* 30 (05), P379.
- **Notkins AL, Lernmark A. (2001).** Autoimmune Type 1 diabetes: resolved and unresolved issues.*J Clin Invest*, 108, 1247-1252.
- **Orban. J.-C, D. Lena, M. Bonciu, D. Grimaud, C. Ichai. (2006).** Complication métaboliques du diabète. *Les Essentiels*, p. 471-480.
- **Perlemuter L, Collin G, Selam JL. (2000).** Abrégés de diabète et maladies métaboliques. 3^e éditions. Paris : Masson ; 67-73,257-280.

- **Philippe B. (2001).** Endocrinologie, 1ère édit. 106P.
- **Postic C, Dentin R, Girard J. (2004).** Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis *Diabetes. Metab*, 30,398-408.
- **Quezel, P., Santa, S. (1963).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tome II. C.N.R.S. (Ed). Paris, 565p.
- **Recep,O, Sera,S. Zerrin,O,Fahri,K.Meltem,C. (2008).** The influence of type-1 diabetes mellitus on dentition and oral health in children and adolescents. *Yonsei Med J.*Vol 49:357-365.
- **Rodier. M. (2001).** Diabète de type 1. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 25 (2) :95-101.
- **Ruzilawati A.B, Suhaimi M. Wahab, Imran A, Zabidah I, Siew Hua Gan. (2007).** Method development and validation of repaglinide in human plasma by HPLC and its application in pharmacokinetic studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43 1831–1835.
- **Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. (2005).** Fiveyear follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*; 54(7):2060-9.
- **Sardans, F. Roda, J. Penuelas. (2005).** Effects of water and a nutrient pulse supply on *Rosmarinus officinalis* growth, nutrient content and flowering in the field, *Environmental and Experimental Botany*, 53, pp. 1-11.
- **Schenk S, Saberi M, Olefsky J.M. (2008).** Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest.* 118: 2992–3002.
- **Schürmann A, Axer H, Scheepers A, Doege H, Joost H. (2002).** The glucose transport facilitator GLUT8 is predominantly associated with the acrosomal region of mature spermatozoa. *Cell Tissue Research*, 307, 237-242.

- **Seematter G, Chiole'ro R, Tappy L. (2009).** Métabolisme du glucose en situation physiologique. e175–e180. .
- **Shrivastav P, Swann J, Jeremy JY, Thompson C, Shaw RW & Dandona. (1989).** Sperm function and structure and seminal plasma prostanoid concentrations in men with IDDM. *Diabetes Care*, 12 742–744.
- **Spinaci M, Bucci D Tamanini C, Mari G, Zambelli D, Galeati G. (2008).** Immunodetection of hexose transporters in mammalian spermatozoa. *Vet Res Commun* 32, 119-121
- **Stavros Lalas, et Dourtoglou V. (2003).** Use of Rosemary Extract in Preventing Oxidation During Deep-Fat Frying of Potato Chips, *JAOCS*, Vol. 80, no. 6.
- **Steiner G, Seeling W, Schusdziarra V. (1987).** Effects and side effects of somatostatin. *Dec*, 36(12):669-76.
- **Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J., Turner R.C. (2001).** UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis : *Diabetologia*. 44: 713-22.
- **Suarez, S.S. et Ho, H.C. (2003).** Hyperactivation of mammalian sperm. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* 49:351-356.
- **Tankova T, Koev D, Dakovska L, Kirilov G. (2003).** The effect of repaglinide on insulin secretion and oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 59 43_ 49.
- **Tiihonen, Nikinmaa M, and Lappivaara J.(1995).** glucose transport in carp erythrocytes: individual variation and effects of osmotic swelling, extracellular ph and Catecholamines. *The Journal of Experimental Biology*, 198, 577–583.
- **Thorens B, H. G. (2001).** The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: Nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). *Mol. Membr. Biol.* 18:247–256.

- **Tom L, Belle V, Coppieters K. T, Matthias G. Herrath V. (2011).** Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies. The American Physiological Society.
- **Trivin F, Chevenne D, Haute couverture M. (2003).** Bioclinique et biopathologie du diabète sucré gestationnel. *Revue Française des Laboratoires*; 357: 25-29.
- **Valmadrid, C. T., Klein, R., Moss, S. E. and Klein, B. E. (2000).** The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 160(8): 1093-100.
- **Vaubordole.M. (2007)** .Biochimie hématologie. 3^{ème} édition. Wolters Kluwer SA.101-115.
- **Verhoeyen M. E., Bovy A., Collins G., Muir S., Robinson S., De Vos C. H. R. et Colliver S. (2002).** Increasing antioxidant levels in tomatoes through modification of the flavonoid biosynthesis pathway. *Journal of experimental botany*, 53 (377): 209 -210.
- **Vichova Z., B. Delannoy, J.M. Robert, J.J. Lehot, T. Quadiri. (2009).** Sujet à risque diabétique. Elsevier Masson SAS. 3-760-A-05.
- **Wang Y, Kole HK, Montrose-Rafizadeh C, Perfetti R, Bernier M, Egan JM. (1997).** Regulation of glucose transporters and hexose uptake in 3T3-L1 adipocytes: glucagon-like peptide-1 and insulin interactions. *J Mol Endocrinol.* ;19(3):241-8.
- **Wang, W., Wu, N., Zu, Y.G., Fu, Y.J. (2008).** Antioxidative activity of *Rosmarinus officinalis L.* essential oil compared to its main components. *Food Chem.* 108: 1019-1022.
- **William G. (2005).** Physiologie Médicale. 2^{ème} edit, paris, 331P.
- **Wood I. S and Trayhurn P. (2003).** Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins *British Journal of Nutrition* 89, 3–9.

Annexes

Matériels utilisé lors de l'expérimentation

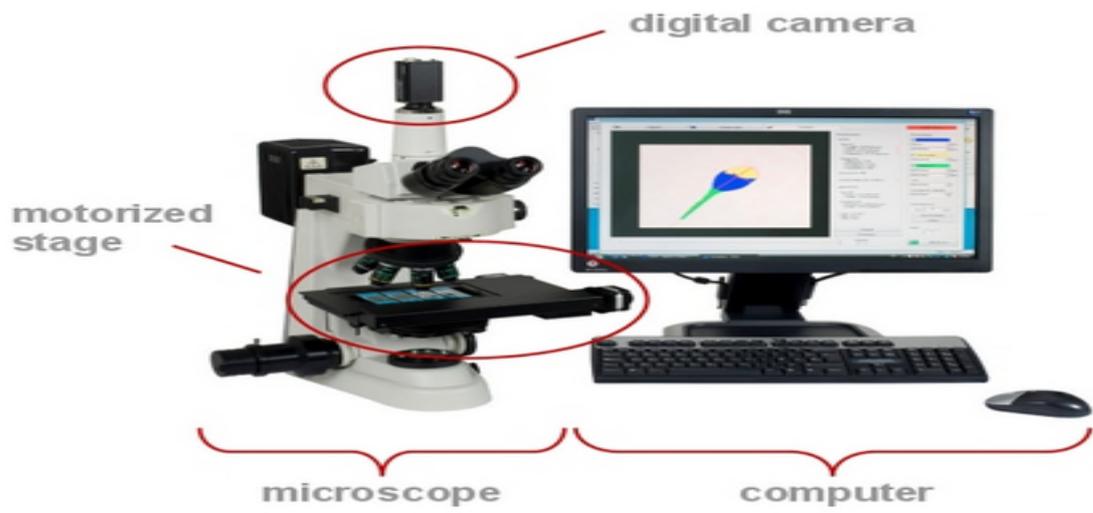
- Microscope assisté par ordinateur SCA (Sperm Class Analyzer).
- Cellule de Makler.
- Micropipette (10, 200, 1000 μ l).
- Embouts de pipettes en polypropylène.
- Répaglinide NOVONORM.
- Extrait de plante (Romarin).
- Eau physiologique (Nacl).
- Réactif (glucose oxydase).
- Tube Eppendorf.
- Centrifugeuse (SIGMA 1-14).
- Spectrophotomètre (UNICO 1200).
- Agitateur.
- Chronomètre.



Centrifugeuse SIGMA 1-14



Spectrophotomètre UNICO 1200



Sperm Class Analyzer

Résumé

Le diabète est une véritable pandémie mondiale, une maladie endocrinienne regroupant un ensemble de troubles métaboliques et se caractérise par un taux de sucre élevé dans le sang (hyperglycémie) résultant de défaut de la sécrétion ou de l'action de l'insuline. Cette hyperglycémie contribue à long terme à l'apparition de deux types de complications micro et macrovasculaires. En effet, ces dernières représentent l'essentiel de la gravité de cette pathologie.

Parmi les antidiabétiques oraux, nous citons le répaglinide qui est connu par son effet hypoglycémiant en stimulant la sécrétion de l'insuline par les cellules β du pancréas.

Rosmarinus officinalis est utilisé depuis plusieurs siècles contre diverses pathologies humaines, tel que le diabète. Dans ce présent travail nous avons testé l'effet de répaglinide et des polyphénols de *Rosmarinus officinalis* sur deux modèles cellulaires, les spermatozoïdes et les globules rouges humains, afin de démontrer l'effet de ces molécules sur l'activité des transporteurs de glucose (GLUT), dont l'objectif final est de développer de nouvelles molécules antidiabétique.

Mots clés : Diabète, *Rosmarinus officinalis*, spermatozoïdes, globules rouges.

Abstract

Diabetes true global pandemic, an endocrine disorder involving a group of metabolic disorders characterized by high levels of blood sugar (hyperglycemia) resulting from defects in the secretion or action of insulin, hyperglycemia contributes to this long term appearance of the micro-and macro vascular complications. Indeed, they represent the essence of the seriousness of this disease.

Among the oral antidiabetic agents, we include repaglinide, which is known by its hypoglycemic effect by stimulating the secretion of insulin from pancreatic β cells.

Rosmarinus officinalis has been used for centuries against various human diseases, such as diabetes. In the present work we tested the effect of repaglinide and *Rosmarinus officinalis* polyphenols on two cellular models, sperm and human red blood cells, to demonstrate the effect of these molecules on the activity of glucose transporters (GLUT), whose ultimate goal is to develop new antidiabetic molecules.

Keywords: Diabetes, *Rosmarinus officinalis*, sperm, red blood cells.