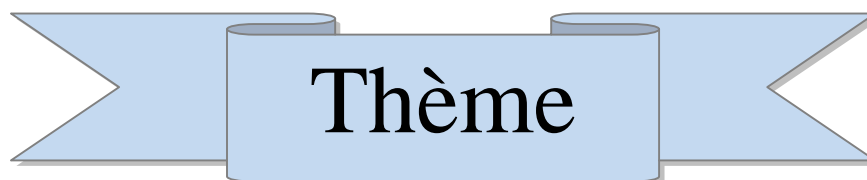


République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Biologiques de l'Environnement

Mémoire de Master

En vue de l'obtention du Diplôme de Master en Biologie et Physiologie
Animale Comparée.

Option : Biotechnologies de la Reproduction Animales



Effet des polyphénols totaux de *Rosmarinus officinalis* sur l'amélioration de la reproduction chez des souris mâles rendus diabétiques par la stréptozotocine

Réalisé par :

M^{elle} DJERMOUNE Souhila

M^{elle} KHANOUCHE Silya

Membre de jury :

Président : M^r AYAD A.

Promoteur : M^r BELMOUHOUB M.

Co promoteur : M^r IGUER OUADA M.

Examineurs : M^{me} ZABBOUDJ A.

M^r AISET L.

Année universitaire

2013/ 2014

A decorative curved line in a light gray color, positioned below the year text.

Remerciements

Nous remercions le bon Dieu tout puissant de nous avoir incarné le courage et la foi afin de réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier notre promoteur Mr BELMOUHOUB. M. pour avoir accepté de nous encadrer ainsi que pour ses conseils et ses orientations.

Nous souhaitons remercier notre Co-promoteur Mr IGUER OUADA M. professeur à l'université de Bejaia, pour avoir éveillé notre intérêt pour la discipline valorisée par sa disponibilité et son aide précieuse et ainsi, nous permettre de mener à terme notre travail.

Nous tenons à remercier vivement :

Mr AYAD A. de présider ce présent jury.

Mr AISSET L. et M^{me} ZABBOUDJ A. pour avoir accepté d'examiner notre travail.

Nos vifs remerciements à M^{me} CHABOT pour son aide et d'avoir accepté de travailler dans son laboratoire, sans oublier la technicienne M^{me} HALLAL A. qui a contribué en grande partie pour que ce travail puisse voir le jour.

Nous remercions également l'ensemble des enseignants ayant contribué à notre formation durant notre cycle d'étude.

Nos remerciements les plus sincères et les plus chaleureux vont, également, à toutes les personnes qui ont cru en nous et qui nous ont aidés de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

Grace a dieu tous puissant et en signe de reconnaissance à tous les sacrifices consentis pour ma réussite et la volonté pour mener a bien ce modeste travail que je dédie :

Aux prunelles de mes yeux, mes parents .Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me combler.

Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mes frères walid et farid à qui je souhaite beaucoup de réussite.

A ma très chère sœur Kahina.

A toutes mes copines, mes très chaires Dahia,, Nesrine, Nawel, Karima, , Dilia, Malia, , Katiba, louiza, Soulef et leurs familles.

A ma binôme Souhila ainsi que toute sa famille.

A toute la promotion RBA

A Zakia, Wassila, sabrina, rbiha avec qui j'ai passé des très bons moments au laboratoire et à tous ceux qui mon aidé pour réaliser ce travail.



Silya KH.

Dédicaces

Grâce a dieu tous puissant et en signe de reconnaissance à tous les sacrifices consentis pour ma réussite et la volonté pour mener a bien ce modeste travail que je dédie :

Aux prunelles de mes yeux, mes parents .Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler.

Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mon petit frère Sofiane à qui je souhaite beaucoup de réussite.

A mes deux adorables petites sœurs Assia et Yasmina.

A mon oncle Kamel et toute sa famille.

A toutes mes copines, mes très chères Karima, Salima, Samira, Dilia, Malia, Chafia, Soraya, Safia, Naima, Lamia et leurs familles.

A ma binôme Silya ainsi que toute sa famille.

A toute la promotion RBA en particulier Allaeddine.

Un grand merci à Zami Athmane et Radouane pour leur aide.

A mes collègues de travail en particulier Toufik et toute sa famille.

A Zakia, Wassila, sabrina, rbiha avec qui j'ai passé des très bons moments au laboratoire et à tous ceux qui mon aidé pour réaliser ce travail.



Souhila D.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Partie bibliographique

Chapitre I : Matériel végétal

I.1. Généralités sur les plantes médicinales..... 3

1.2. La plante *Rosmarinus officinalis* 3

I.2.1. Etymologie 3

I.2.2. Historique 4

I.2.3. Classification 4

I.2.4. Description morphologique 4

I.2.5. Description géographique et habitat 5

I.2.6. Composition chimique du *Rosmarinus officinalis* 5

I.2.7. Propriétés du romarin 6

Chapitre II : Généralités sur le diabète

II.1. Généralités sur le diabète 9

II.1.1. Définition 9

II.1.2. Historique 9

II.1.3. Épidémiologie 10

II.2. Classification de diabète 10

II.2.1. Diabète insulino-dépendant (DID ou type I) 10

II.2.2. Diabète non insulino-dépendant (DNID ou type II) 11

II.2.3. Diabète gestationnel (DG) 11

II.2.4. Autres types de diabète 11

II.3. Facteurs influençant l'apparition du diabète 12

II.3.1. Facteurs génétiques 12

II.3.2. Facteurs environnementaux 12

II.3.3. Facteurs immunitaires 13

II.4. Phytothérapie du diabète 13

Chapitre III : Généralités sur l'appareil génital masculin

III.1. L'appareil génital masculin	14
III.1.1. Le testicule	14
III.1.1.1. Anatomie	14
III.1.1.2. Fonction	14
III.1.1.2.1. Stéroïdogénèse : (fonction endocrine).....	14
III.1.1.2.2. Spermatogénèse : (fonction exocrine).....	15
III.1.2. Régulation des fonctions testiculaires	15
III.1.2.1. Régulation neuroendocrine	15
III.1.2.2. Régulation locale	16
III.1.3. L'épididyme	16
III.1.3.1. Anatomie et fonction	16
III.1.4. Les glandes annexes	17
III.1.4.1. Les vésicules séminales	17
III.1.4.2. La prostate	17
III.1.5. Description générale de la structure pénienne	17
III.1.5.1. La fonction érectile	18
III.1.5.1.1.Mécanisme de l'érection	18
III.2. Comportement sexuel de la souris	18
III.2.1. Rôle des Androgènes	19
III.2.1.1. Effets métaboliques	19
III.3. Impuissance et diabète	20
III.3.1. Dysfonctionnement érectile	20
III.3.2. Effet de diabète sur l'impuissance sexuel	21

Partie pratique

Chapitre I : Matériel et méthodes

I.1. Matériel biologique	22
I.1.1. Matériel végétal	22
I.1.2. Réactifs chimiques	22
I.1.3. Choix des animaux	22
I.2. Méthodes	22
I.2.1. Extraction des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i>	22
I.2.2. Induction du diabète	23

I.2.3. Répartition et traitement des animaux	23
I.3. Effet des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur quelques paramètres biochimiques ...	24
I.3.1. Effet hypoglycémiant des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i>	24
I.3.2. Effet des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur le taux de cholestérol plasmatique	25
I.4. Étude de l'évolution pondérale	25
I.5. Évaluation des propriétés aphrodisiaques des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i>	25
I.5.1. Effet des poly-phénols totaux sur le comportement sexuel	25
I.5.1.1. Test de motivation	25
I.6. Prélèvement et pesée des testicules	26
I.7. Effet des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur la mobilité des spermatozoïdes	26
I.8. Étude de l'effet protecteur des poly-phénols totaux du romarin contre l'effet dégénératif de l'hyperglycémie chronique	27
I.8.1 Fixation des organes (testicules)	27
I.8.2. la confection des coupes	27
I.8.2.1. Désalcoolisation et éclaircissement	27
I.8.2.2. Inclusion	27
I.8.3. Coupage et étalement des coupes	27
I.8.4. Déparaffinage des coupes	28
I.8.5. Coloration des coupes	28
I.8.6. Observation au microscope optique	28

Chapitre II : Résultats et discussion

II.1. Dosage des paramètres biochimiques des animaux	29
II.1.1. Evolution de la glycémie	29
II.1.2. Effet des poly-phénols de <i>R.officinalis</i> sur la cholestérolémie	30
II.2. Effet des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur l'évolution pondérale des souris	31
II.3. Effet des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur le poids des testicules	32
II.4. Effets des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur les propriétés aphrodisiaques	34
II.4.1. Effets des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur l'orientation des mâles vers la femelle	34
II.4.2. Effets des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur le nombre de lèches des souris ..	35
II.4.3. La fréquence des montes	36

II.4.4.Effets des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur la motivation sexuelle des souris...	36
II.5. Effet des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur la mobilité des spermatozoïdes.....	38
II.6. Effets protecteurs des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> contre l'effet dégénératif du diabète	40
II.6.1. Histologie testiculaire	40
Conclusion	43

Références bibliographiques

Annexes

Glossaire

Résumé

Liste des abréviations

- °C : Degré Celsius
- ABP : Androgen binding protein
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
- AR : Androgen Receptors
- ATP : Adénosine Triphosphate
- CASA : Computer Assistance Analyse Semence
- cm : Centimètre
- CNTL : Diabétique Non Traités
- DE : Dysfonctionnement Erectile
- DG : Diabète Gestationnel
- DID : Diabète Insulinodépendant
- DNID : Non-insulinodépendant
- EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique
- ER α : Estrogènes Récepteurs
- ES : Erreur Standard.
- FSH : Follicule Stimulating Hormone
- FSHR : Follicule Stimulating Hormone récepteur
- g : Gramme
- GMPc: Guanosine Monophosphate Cyclique
- GnRH : gonadotrophine - releasing hormone
- HLA : Human leucocyte antigen
- IDF : International Diabet Federation
- kg : kilogramme
- l : litre
- LCAT : Lecithin Cholesterol Acyl Transferase
- LH : Luteinizing Hormone
- M : Molaire
- mg : milligramme

- ml : millilitre
- NaCl : Chlore de Sodium.
- nm : Nanomètre
- NO : Nitric Oxide
- NOR : Souris Normale
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PT : Diabétiques traités par les polyphénols totaux
- *R.officinalis* : *Rosmarinus officinalis*
- r.p.m : rotation par minute.
- SIDA : Syndrome d'immunodéficience humaine acquis
- STZ : Stréptozotocine
- T : Température
- V : Volume
- EDTA : acide éthylène diamine rétraacétique

Liste des figures

Figure 1 : Photo des feuilles, et des fleurs du romarin.....	5
Figure 2 : Axe neuro-endocrine <i>hypothalamo-hypophyso-gonadique</i>	16
Figure 3 : Anatomie pénienne.....	17
Figure 4 : injection de la stréptozotocine par voie intrapéritonéale.....	23
Figure 5 : Administration de l'extrait aux souris par voie orale.....	24
Figure 6 : Dosage de la glycémie.....	24
Figure 7 : prélèvement des testicules.....	26
Figure 8 : Evolution de la glycémie chez des souris traitées par les poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i>	29
Figure 9 : Effet des polyphénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur le taux cholestérol.....	31
Figure 10 : Evolution pondérale de souris diabétiques traitées par les poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i>	32
Figure 11 : Evaluation de rapport poids organe/poids corporel.....	33
Figure 12 : Effets des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur l'orientation des mâles vers la femelle.....	34
Figure 13 : Effets des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur le nombre de lèches ou le mâle lèche les museaux de la femelle.....	35
Figure 14 : Effets des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur la motivation sexuelle des souris normaux et des souris diabétiques et diabétiques non traitées.....	37
Figure 15 : Effets des poly-phénols totaux de <i>R.officinalis</i> sur la mobilité des spermatozoïdes à l'issu d'un traitement de 20 jours.....	39
Figure 16 : Testicule d'une souris de groupe normale.....	40

Figure 17 : Testicule d'une souris diabétique à t0.....	41
Figure 18 : Testicule d'une souris diabétique à (t5).....	41
Figure 19 : Testicule d'une souris diabétique non traitée	41
Figure 20 : Testicule d'une souris diabétique traitée par les polyphénols totaux (800mg/kg).....	42

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classement de *Rosmarinus officinalis*4

Tableau 2 : effets des polyphénols totaux de *R.officinalis* sur la fréquence des montes.....36

L'utilisation de plantes et herbes médicinales a été récemment augmentée dans le monde entier pour le maintien et l'amélioration de la santé et pour le traitement de diverses maladies. D'ailleurs, la médecine actuelle remet de plus en plus en honneur les plantes médicinales, après avoir établi de façon scientifique les notions de jadis, purement empiriques et partant d'une observation plus ou moins rigoureuse, comme l'ont montré de récentes découvertes (**Olabinri et al, 2009**).

Parmi, ces plantes, le romarin (*Rosmarinus officinalis*), arbuste vivace à feuilles persistantes cultivé dans de nombreuses régions du monde et la plus utilisée dans la médecine traditionnelle pour ses effets bénéfiques dans le traitement de différentes maladies, telles que les troubles respiratoires, les problèmes d'estomac et des maladies inflammatoires, utilisé dans la médecine populaire traditionnelle turque pour le traitement de l'hyperglycémie, est largement reconnue comme l'une des plantes médicinales à la plus forte activité antioxydante. D'après la bibliographie, cette espèce est douée de plusieurs propriétés médicinales, qui sont attribuées à leur richesse en différents principes actifs, parmi eux figurant les composés phénoliques (**Bakirel et al., 2008**).

Le diabète sucré est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie), résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline. L'hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux (**Rodier, 2001**).

Le diabète sucré a des effets néfastes sur les fonctions sexuelles et reproductrices mâles. L'impuissance sexuelle est plus fréquente chez les patients diabétiques que dans la population normale, cela est dû à des complications du diabète, qui endommagent le paquet vasculo-nerveux requis pour la fonction normale des organes sexuels (**kambouche et al., 2009**).

L'étude des paramètres associés aux complications liées au diabète, notamment l'atteinte de l'appareil génital mâle, est une étude très vaste et multifactorielle. Plusieurs facteurs interviennent dans la progression de cette pathologie qui représente la première cause d'infertilité dans le monde.

La présente étude consiste à étudier l'effet protecteur des polyphénols totaux de *Rosmarinus Officinalis* contre l'infertilité causée par une hyperglycémie chronique chez des souris rendues diabétiques par la streptozotocine.

I.1. Généralités sur les plantes médicinales

L'utilisation des plantes médicinales à des fins thérapeutiques est une pratique aussi vieille que l'histoire de l'humanité.

La définition d'une plante médicinale est très simple. En fait il s'agit d'une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Selon OMS (Organisation Mondiale de la Santé) plus de 80% de la population mondiale ont recours à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de la santé (**Farnsworth *et al.*, 1986**). En effet 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**).

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. On considère les plantes et leurs effets en fonction de leurs principes actifs. La recherche des principes actifs extraits des plantes est d'une importance capitale car elle a permis la mise au point de médicaments essentiels.

Aujourd'hui les plantes sont de plus en plus utilisées par l'industrie pharmaceutique, il est impossible d'imaginer le monde sans la quinine qui est employée contre la malaria ou sans la prescription contre les rhumes (**Iserin *et al.*, 2001**).

1.2. La plante *Rosmarinus officinalis*

I.2.1. Etymologie

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.

On a affirmé que cette interprétation est un produit d'étymologie traditionnelle, mais probablement le nom original est dérivé du grec "*rhops*" arbuste et "*myron*" baume.

(**Heinrich *et al.*, 2006**).

I.2.2. Historique

Le romarin fait l'objet de très nombreuses mentions historiques et légendaires. Les Anciens Grecs lui vouaient une grande vénération. On s'en servait généreusement dans toutes les fêtes, qu'il s'agisse de cérémonies nuptiales, funéraires ou de célébrations profanes. On mettait aussi des brins de romarin sous les oreillers pour chasser les mauvais esprits et les cauchemars. Les étudiants grecs s'en confectionnaient des couronnes, qu'ils portaient durant les examens pour stimuler leur mémoire. L'histoire veut aussi que la reine de Hongrie, qui souffrait de rhumatismes chroniques, ait été délivrée de ses problèmes grâce à un remède à base de romarin lorsqu'elle était âgée de 72 ans (**Romano et al., 2009**).

I.2.3. Classification

. **Tableau 1** : classement de *Rosmarinus officinalis* (**Quezel et Santa, 1963**)

Règne	Plantes
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceas
Genre	<i>Rosmarinus</i>
Espèce	<i>Rosmarinus officinalis L.</i>

I.2.4. Description morphologique

Le romarin est un arbrisseau dont la tige pouvant atteindre deux mètres, est couverte d'une écorce grisâtre. Elle se divise en nombreux rameaux opposés, tortueux. Les fleurs sont hermaphrodites, visibles de janvier en mai. Elles sont groupées à l'extrémité des rameaux, à la base des feuilles. Les feuilles opposées décussées insérées sur une tige à section carrée, étroites, lancéolées, linéaires, à bords roulés en dessous, sont vertes foncé et luisantes à la face supérieure. Le fruit, ovoïde, est entouré par un calice persistant, sec est constitué de quatre akènes (tetrakène). Il attire les insectes (entomophiles) pour assurer la pollinisation (entomogame). (**Boudy, 1948 ; Grégory, 1988**).



Figure 1 : Photo des feuilles, et des fleurs du romarin

I.2.5. Description géographique et habitat

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 même au Sahara. 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, où il est abondant, mais il devient rare et ne se manifeste que dans quelques stations isolées en Égypte, en Israël, Liban, à Chypre, il réapparaît en Turquie, en Grèce et en Italie (**Granger et al., 1976**).

I.2.6. Composition chimique du *Rosmarinus officinalis*

L'usage traditionnel de romarin comme épice, ainsi que les propriétés thérapeutiques, à laisser plusieurs groupes de recherche à étudier la composition de la plante et les constituants responsables de ces activités qui sont citées ci-dessous :

I.2.6.1. L'huiles essentielles

L'huile essentielle de romarin est un liquide incolore ou jaunâtre dont l'odeur est fortement camphrée, pénétrante de saveur très aromatique, les sommités fleuries fournissent plus de 10 à 25 ml/Kg (**Jean brineton, 1992**). La teneur en huile essentielle dans le romarin varie en fonction de l'origine géo-climatique de la plante, plus de 50 composantes monoterpéniques rentrent dans la composition chimique d'huile essentielle de romarin dont les constituants principaux sont :

Camphre (15-25%), α - Pinène (19,6 %), Bornéol libre et estérifié (10,0%), 1,8 Cinéol (15-50%), Limonène (3,6%) (Albert *et al.*, 1996; Deans *et al.*, 1998 ; boukhalfa *et al.*, 1995).

I.2.6.2. Composition phénolique

Les composés phénoliques ou les polyphénols sont des produits du métabolisme secondaire des plantes, ils sont d'ailleurs de plus en plus utilisés en thérapeutique.

I.2.6.2.1. Les acides phénoliques

Les acides phénoliques présents dans les romarins et à des teneurs importantes sont (Clavier *et al.*, 1998): L'acide rosmarinique, L'acide caféique, L'acide Néo-chlorogénique, L'acide vanillique

I.2.6.2.2. Flavonoides

Plus de dix flavonoïdes sont isolés et identifiés dans le Romarin, la plus part d'entre eux sont des dérivés de flavone parmi eux nous citons : l'apégénine, le gondwanien, le 6-méthoxy genkwanine, ect (Clavier *et al.*, 1996).

I.2.6.2.3. Ditérpenes

Actuellement, plus de douze diterpènes isolés et identifiés dans le Romarin, ils sont responsables à l'activité anti-oxydante de la plante, à titre d'exemple : l'acide Carnosique, la carnosol, le 12- acide méthoxy carnosique, le rosmanol, l'épirosmanol, ect (Paris *et al.*, 1998 ; Karin *et al.*, 1992; Inatani *et al.*, 1983 ; Clavier *et al.*, 1996 ; Hiroygki *et al.*, 1995) L'acide carnosique est le constituant majoritaire dans cette fraction phénolique, il a une teneur plus de 0,35% (Naktani *et al.*, 1983).

I.2.7. Propriétés du romarin

Le romarin est une herbe médicinale bien connue et considérablement évaluée, largement répandue dans les produits pharmaceutiques et la médecine traditionnelle. Elle est très appréciée pour ses propriétés aromatiques, anti-oxydantes, antimicrobiennes et anti-tumorales.

I.2.7.1. Activité antibactérienne

Plusieurs auteurs ont rapporté que certains composés présents dans les extraits du romarin possèdent des propriétés antibactériennes (**Georgantelis et al., 2007**).

I.2.7.2. Activité antifongique

La biosynthèse de l'aflatoxine a été inhibée totalement par l'huile essentielle du romarin. Selon les auteurs les résultats indiquent le potentiel de cette huile essentielle en tant que préservatif naturel contre *l'Aspergillus parasiticu*. (**Rasooli et al., 2008**).

I.2.7.3. Activité antivirale

Carnosol du romarin possède une activité antivirale contre le virus du SIDA (HIV) (**Aruoma et al., 1996**) alors que l'acide carnosique a un effet inhibiteur très puissant contre la protéase de HIV-1 (**Paris et al., 1993**).

I.2.7.4. Activité anti-oxydante

L'activité anti-oxydante du romarin est connue depuis environ 30 années (**Nassu et al., 2003**). En raison de ses propriétés anti-oxydantes, le romarin est largement accepté en tant qu'épice qui a l'activité anti-oxydante la plus élevée (**Wang et al., 2008**).

I.2.7.5. Effet anti-carcinogène

Grâce à certains composants (carnosol, rosmaridiphénol, rosmanol et l'acide rosmarinique), le romarin est considéré comme une thérapie contre le cancer (**Atik bekkara et al., 2007**).

L'étude élaborée par (**Singletery, 1996**) a démontré que l'extrait commercial du romarin et le carnosol sont des inhibiteurs des tumeurs mammaires.

I.2.7.6. Effet anti -hyperglycémiant

Les observations après l'administration orale de différentes doses de l'extrait ethanologique du romarin, à 3 groupes de lapins (lapins ayant une glycémie normale, lapins ayant une hyperglycémie provoquée par l'administration orale du glucose, lapins diabétiques d'alloxane) ont clairement montré que cet extrait exerce une activité hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant remarquable à une dose de 200 mg /kg (**Bakirel et al., 2008**).

I.2.8. Autres effets

- L'extrait éthanolique des pièces aériennes du romarin possèdent une activité anti-nociceptive et anti-inflammatoire très importante, ce qui renforce l'utilisation médicinale traditionnelle de cette plante. (**Gonzalez-Trujano *et al.*, 2007**).
- L'extrait hydro-éthanolique du romarin a une activité diurétique et un effet considérable sur l'excrétion urinaire d'eau et des électrolytes (Na^+ , K^+ et Cl^-) (**Haloui *et al.*, 2000**).

II.1. Généralités sur le diabète

Le diabète est une maladie fréquente, connue depuis fort longtemps, très répandue en ce début de XXI^{ème} siècle. Est une maladie complexe tant par ses mécanismes physiopathologiques que par son déterminisme génétique et ses multiples complications.

II.1.1. Définition

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. (**kambouche et al., 2009**), il est défini par un désordre métabolique d'étiologies diverses ; caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique lorsque la glycémie dans le sang mesurée à jeun est supérieur à 1.26g/l ou supérieur à 2g/l. accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, et des signes cliniques (amaigrissement, soif, intense, fatigue..) (**Chevenne et al., 2001; Rodier, 2001**).

II.1.2. Historique

Le diabète a existé depuis l'histoire de l'humanité, des signes de l'existence du diabète remontent en Egypte ancienne (plus de 1500 ans avant J-C). Le terme de diabète a proprement dit est attribué à Demetrios d'Apnée (275 avant J-C). Il provient du grec dia-baino qui signifie « passer au travers » (**Langlois, 2008**).

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

Durant le 18^{ème} siècle les médecins constatèrent que les symptômes régressent lorsque les maladies diminuent la consommation du sucre à la fin du 18^{ème} siècle, on s'aperçoit que le pancréas est responsable du contrôle du sucre, il a été découvert ensuite une molécule appelée «insuline» responsable de la régularisation du sucre dans le sang. (**Langlois, 2008**).

Les canadiens Frédéric Granbating et Harles Herbert Best ont réussi à isoler des extraits pancréatiques pour la production d'insuline en 1921, ce qui leur a valu en prix Nobel. C'est au 11/01/1922 que l'insuline fut injectée à Léonard Thompson un garçon de 14 ans en acidocétose, l'insuline lui sauva la vie et depuis ce jour des milliers de malades sont traités à l'insuline.

Après l'apparition du traitement, on s'aperçoit que des complications à long terme apparaissent au niveau oculaire, rénal et cardio-vasculaire. (**Amarouche, 2006**).

II.1.3. Épidémiologie

Le diabète est un problème majeur de sante publique qui touche l'ensemble de la population mondiale et dont l'incidence est en augmentation. Et concerne principalement le diabète de type 2 qui représente environ 80% de l'ensemble des diabétiques et le type 1 environ 15 %, les autres formes étant plus rare ou exceptionnelles.

La prévalence de ces types de diabète varie considérablement dans le monde car elle est liée à des facteurs génétiques et environnementaux variables (**Chevenne et al., 2001**). En effet, en 2001 l'IDF (International Diabet Federation) la estimé à 177 millions de diabétique a l'échelle mondiale, et de son coté, l'organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit une population de 366 millions de diabétiques pour 2030. (**wild et al., 2004**)

En Algérie, le diabète de type2 occupe la quatrième place parmi les maladies non transmissibles. D'après le registre national du diabète de l'année 2005, l'incidence du diabète de type1 chez les enfants et les adolescents est de 9 pour 100 000 et quelques cas de diabète de type 2 commencent à être recensés chez les enfants (**Bouziane et Touhami, 2006 in « Boudiba, 2008 »**).

Le nombre de décès attribués au diabète se situe aux alentours de quatre millions par an, soit 9% de la mortalité totale, l'OMS prévoit que ces décès vont augmenter de plus de 50% au cours des dix prochaines années (**Bernheim, 2008**).

En 2010, le nombre de décès dus au diabète à travers le monde était de 3,96 millions de personnes chez les 20-79 ans (**Roglic, 2010**).

II.2. Classification de diabète

L'OMS distinguait deux principaux types de diabètes : le diabète insulino-dépendant (DID) et le diabète non insulino-dépendant (DNID) ; bien que d'autres types, peuvent être inclus. Il s'agit du diabète gestationnel, le diabète lié à la malnutrition, l'intolérance au glucose.

II.2.1. Diabète insulino-dapendant (DID ou type I)

Est aussi appelé diabète « maigre » ou « juvénile » (**Perlemuter et al., 2000**), est une maladie qui détruit les cellules productrices d'insuline du pancréas (cellules β), La conséquence est un déficit en insuline (**Boudera, 2008**) . Elle représente 3-5% de toutes les personnes atteintes du

diabète dans le monde. Il se développe le plus souvent chez les enfants et les jeunes adultes, mais peut survenir à tout âge. (Nugent *et al*, 2009).

II.2.2. Diabète non insulino-dépendant (DNID ou type II) :

Appelé aussi diabète « gras », Il résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline. L'insuline est soit basse ou soit élevée (insulino-résistance prédominante ou insulino-pénie prédominante) (Calop *et al.*, 2008 ; Racciah, 2004). Ce type de diabète résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs d'environnement, et s'accompagne comme le diabète de type 1 d'un risque de complications microvasculaire et rénale notamment, mais sa gravité tient surtout à la survenue de complications cardiovasculaire. Ces dernières, sont la principale cause de décès des patients diabétiques de type 2 (Bush *et Pignet*, 2001).

Il représente plus de 90% de tous les diabètes dans le monde. Il survient le plus souvent chez les personnes d'âge moyen et plus âgées, mais affecte de plus en plus les enfants, adolescents et jeunes adultes en surpoids (Nugent *et al.*, 2009).

II.2.3. Diabète gestationnel (DG)

Est une intolérance au glucose qui apparaît lors de la grossesse. Il touche environ 1 grossesse sur 25 dans le monde. Non diagnostiqué ou maltraité, le diabète gestationnel peut conduire à des bébés plus gros que la normal et à des taux de mortalité maternelle et infantile et de malformations fœtales supérieurs à la normal. Les femmes ayant un diabète gestationnel et leurs bébés sont plus à risque de développer un diabète de type 2 plus tard dans la vie. (Nugent *et al.*, 2009).

II.2.4. Autres types de diabète

Les autres types moins fréquents tels que le déficit génétique altérant la fonction des cellules β des îlots de langerhans, les déficits génétiques altérant l'action de l'insuline, les maladies du pancréas exocrine, les endocrinopathies, les diabètes induits par des médicaments ou des toxiques, les diabètes de cause infectieuse et les diabètes rentrant dans le cadre de syndromes génétiques (Aurelien, 2010).

II.3.Facteurs influençant sur le diabète

II.3.1. Facteurs génétiques

Plusieurs gènes sont impliqués dans la prédisposition à développer un diabète de type 1, notamment les gènes codant pour les antigènes HLA DR3 ou DR4 du système HLA de classe II (**Abner, 2002**). Le risque pour une mère DID d'avoir un enfant diabétique est environ 2% alors que le risque est de 4 à 5 % lorsque c'est le père qui est diabétique ID (**Raverot, 2005**). Pour le diabète de type 2 ; La place des facteurs génétiques est soulignée par les études familiales. La concordance se situe selon les études entre 60 et 100% pour les jumeaux monozygotes. Le risque pour les apparentés au premier degré des sujets diabétiques de type 2 de développer à leur tour un DNID est d'environ 40 %. Toutes les études convergent pour affirmer que le diabète de type 2 est une maladie polygénique ; il existe sans doute un très grand nombre de gènes de prédisposition au diabète de type 2 (**Simonis-Bik et al., 2010**).

II.3.2.Facteurs environnementaux

Pour le diabète de type 1 les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'apparition et l'expression clinique de la maladie. Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes au cours de la période d'enfance, limite la maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité à développer une maladie auto-immune (**Kukreja et Maclaren, 2002**).

Le rôle de l'infection virale dans certaines formes de diabète de type 1 a été prouvé par des études dans les quelles des particules ou auto-immunes des cellules β , ont été isolées du pancréas. Plusieurs virus ont été impliqués (**Dubois et Tsimsit., 2000; Boudera, 2008**).

le stress peut avancer le développement du diabète de type 1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, et possiblement en modulant l'activité immunologiques (**Violettes et al., 2006 ; Friedman et al., 1996**).

La suralimentation, en particulier en association à l'obésité et à la sous activité, est associée au développement du diabète de type 2. L'obésité agit probablement comme facteur diabéto-gène (**Hasslett et al., 2005**). Pendant la grossesse, la sensibilité à l'insuline est diminuée par l'action d'hormones placentaires, et cela affecte une hyperglycémie permanente. Des grossesses répétées

peuvent accroître le risque de développer un diabète permanent en particulier chez les femmes obèses (**Hasslett *et al.*, 2005**).

II.3.3.Facteurs immunitaires :

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune lente médiée par les lymphocytes T. Des études familiales ont prouvé que la destruction des cellules β par le système immunitaire se fait sur nombreuses années (**Langlois, 2008**). L'hyperglycémie et les signes classiques du diabète n'apparaissent que quand 80% des cellules β ont été détruites (**Dubois, 2010**). Le diabète de type 1 peut être associé à d'autres affections auto-immunes dont des maladies thyroïdiennes, la maladie cœliaque, et certaines formes d'anémies (**Carneiro *et Dumont*, 2009**).

II.4.Phytothérapie du diabète :

La phytothérapie est une pratique médicale très ancienne, fondée sur l'utilisation d'extraits de plantes et de principes actifs naturels. Il existe plusieurs plantes utilisées en médecine traditionnelle contre le diabète de type 2 qui ne sont pas à retenir dans un traitement moderne. Les études en laboratoire montrent souvent des extraits de plantes agissant sur l'hyperglycémie, ou aussi agissant sur un diabète provoqué chez l'animal par la streptozotocine ou l'alloxane. Des études récentes ont permis de découvrir un certain nombre de plantes qui agissent dès le tube digestif sur l'absorption du sucre au niveau de la barrière intestinale (**Goetz P, 2007**).

III.1. L'appareil génital masculin

L'appareil génital masculin est constitué de différentes structures et organes qui permettent la production, le transport, la maturation, le stockage et l'expulsion des gamètes mâle. Elle est constitué par les deux testicules, le tractus génital, les glandes annexes telles que les vésicules séminales, l'épididyme, la prostate et le tractus uro-génital constitué par l'urètre (prostatique, périnéal et pénien) (**Mauvais Jarvis, 1984 ; Dadoune, 2006**).

III.1.1. Le testicule

III.1.1.1. Anatomie

Le testicule est un organe pair, situé dans la bourse, qui mesure 5 cm de long, 2.5cm d'épaisseur. Il est coiffé par l'épididyme qui s'étend tout au long de son bord dorsocrânial. Il est formé de nombreux lobules qui contiennent les tubes séminifères. L'albuginée présente un épaississement, localisé à la partie ventrale du bord dorsocrânial : le mediastinum testis qui contient le rete testis (**champetier et al., 2010**). Le testicule contient alors la lignée germinale, destinée à produire les spermatozoïdes (fonction exocrine), en étroite interaction avec la lignée somatique, destinée à fournir le tissu de soutien, les composants nourriciers et sécréteurs d'hormones de la gonade (fonction endocrine). À ce stade embryonnaire, la production hormonale du testicule va permettre la régression des canaux de Müller, les réarrangements des tubes mésonéphrotiques et du canal de Wolff, et la différenciation masculine des organes sexuels externes (**schlosser et al., 2007**).

III.1.1.2. Fonction

III.1.1.2.1. Stéroïdogenèse : (fonction endocrine)

La cellule de Leydig synthétise et libère des androgènes, qui sont responsables de la différenciation embryonnaire des voies génitales mâles puis de l'apparition des caractères sexuels secondaires. Cette cellule synthétise la testostérone à partir du cholestérol. La biosynthèse de la testostérone est LH-dépendante. En effet, la LH se lie à un récepteur spécifique couplé aux protéines G sur la membrane Leydigienne, entraînant une production d'AMPc qui permet le transport du cholestérol à l'en utilisant les gammes d'étalonnage. Intérieur des mitochondries où il sera alors transformé en prégénolone puis, par l'action de plusieurs enzymes, en testostérone (**De Kretser and Kerr, 1998**).

III.1.1.2.2. Spermatogenèse : (fonction exocrine)

Au cours de la mitose, qui se déroule dans le compartiment basal du tube séminifère, les spermatogonies de type A subissent des divisions successives. Une partie de ces cellules cesse de se multiplier et se différencie en spermatogonie de type B. la division mitotique finale des spermatogonies de type B donne naissance au spermatocyte primaires préleptotènes, qui vont traverser la barrière hémato-testiculaire et entrer dans le compartiment adluminal afin de subir la méiose dans le compartiment adluminal. Lors de cette phase chaque spermatocyte primaire donne naissance à deux spermatocytes secondaires, qui entament la deuxième division méiotique, aboutissant ainsi à quatre cellules haploïdes appelées spermatides. Les spermatides vont se différencier en spermatozoïdes quittent l'épithélium séminifère. **(De Kretser and Kerr, 1998; Sharpe, 1994)**

III.1.2. Régulation des fonctions testiculaires

Les fonctions testiculaires (stéroïdogénèse et spermatogénèse) sont régulées par deux systèmes différents: régulation neuroendocrinienne et régulation locale **(Sodoillet et Guathéron, 1992)**.

III.1.2.1. Régulation neuroendocrine

La fonction des testicules est dirigée par le système nerveux central et la glande hypophysaire. L'hypothalamus secrète et synthétise la gonadotrophine - releasing hormone (GnRH) qui rejoint l'hypophyse antérieure par le système porte, La liaison de la GnRH à des récepteurs dans l'hypophyse conduit à la libération de FSH (Follicule Stimulating Hormone) et de LH (Luteinizing Hormone). LH stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig tandis que la FSH qui est le principal déterminant de la taille des testicules adultes, agit sur les cellules de Sertoli et responsable de l'initiation et du maintien de la spermatogenèse. En effet, dans la cellule de sertoli, la FSH stimule la synthèse de son propre récepteur (FSHR) et active la sécrétion d'une protéine liant les androgènes (ABP). La cellule de sertoli secrète également l'hormone peptidique inhibine, qui inhibe la sécrétion de FSH. Dans la cellule de leydig, la LH stimule la sécrétion de testostérone qui va agir dans la cellule de sertoli en se liant à la protéine (ABP). La testostérone circulant dans le sang inhibe en retour la sécrétion de LH par un rétrocontrôle négatif. Des systèmes de rétro-contrôle négatif agissent sur le système hypothalamo-hypophysaire par le biais de la production de testostérone et d'inhibine par les testicules **(john et Amory, 2003)**.

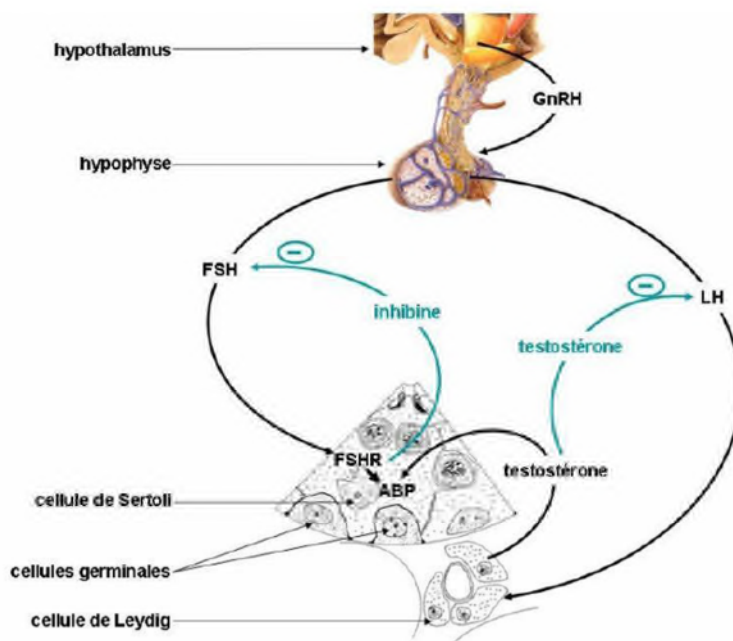


Figure 2 : Axe neuro-endocrinien hypothalamo-hypophysaire

III.1.2.2. Régulation locale

Il existe un contrôle local résultant des interactions entre les différentes populations cellulaires de la gonade mâle (**Benahmed, 1996**). Paracrine ou autocrine, par des molécules intragonadiques. Dans le système nerveux central, la testostérone peut agir directement ou via ses métabolites la 5α -dihydrotestostérone et l'oestradiol. La testostérone et la 5α dihydrotestostérone activent le récepteur des androgènes (AR), alors que l'oestradiol agit via les récepteurs des estrogènes $ER\alpha$. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires (**Sordoillet C. et Guatheron D, 1992**).

III.1.3. L'épididyme

III.1.3.1. Anatomie et fonction

Dérivé des tubes mésonéphrotiques (canaux efférents et tête épидидymaire) et du canal de Wolff (corps et queue épидидymaires), cet organe androgéno- et thermodépendant concentre le sperme, permet au spermatozoïde de condenser sa chromatine, d'acquies sa mobilité et son pouvoir fécondant. Le transit épидидymaire des spermatozoïdes est d'environ 15 jours. La carnitine libre, l'alpha 1-4 glucosidase, la glycérophosphorylcholine sont les marqueurs biochimiques habituellement dosés et spécifiques de l'épididyme. (**Schlosser et al., 2007**)

III.1.4. Les glandes annexes

III.1.4.1. Les vésicules séminales

Les vésicules séminales, sont des organes pairs et généralement très symétriques. Ce sont des glandes profondes, plaquées en arrière de la vessie. Les sécrétions des vésicules séminales sont basiques, riches en fructose et en prostaglandines (**Jean H. et Florence B, 2010**).

III.1.4.2. La prostate

La glande prostatique s'organise en 4 zones entourant l'urètre dans son trajet vertical depuis le col vésical jusqu'au sphincter strié (**Seisen et al., 2012**). La prostate est responsable d'une sécrétion acide riche en acide citrique, phosphatases acides, zinc et magnésium. (**Khallouk et al., 2010**).

III.1.5. Description générale de la structure pénienne

La verge (ou pénis) est formée essentiellement de l'urètre pénien constituant l'axe central des corps érectiles (corps caverneux et corps spongieux situé au dessus) qui lui donnent la rigidité lors de l'érection. L'extrémité de la verge est représentée par le gland. La vascularisation des organes érectiles est assurée par l'artère honteuse interne qui naît du tronc postérieur de l'artère hypogastrique. Le retour veineux se fait par deux voies à savoir : la veine dorsale superficielle qui draine le corps spongieux et la veine dorsale profonde tributaire des corps caverneux. Au niveau des veines, il existe des espèces de sphincters qui, lors des stimuli, empêcheront la circulation de retour, entraînant l'engorgement (**Coulonval, 2010**).

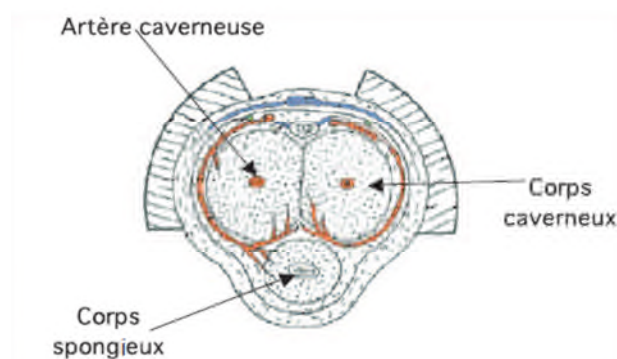


Figure 3 : Anatomie pénienne (Carpentier et al., 2004)

Le pénis reçoit l'innervation motrice des systèmes sympathique et parasympathique, qui constituent le système nerveux autonome. L'innervation sympathique provient de la moelle épinière dorsolombaire (thoracolombaire chez le rat) (**Giuliano et Rampin, 2004**).

III.1.5.1. La fonction érectile

Dans les corps caverneux, les travées de tissu conjonctif, limitant les espaces trabéculaires interconnectés entre eux à la manière d'une éponge, sont recouvertes de cellules musculaires lisses. L'érection est un phénomène de réflexe complexe déterminée par l'état de relâchement de ces cellules.

III.1.5.1.1. Mécanisme de l'érection

Le mécanisme de l'érection est sous le contrôle d'une part de neuromédiateurs du système nerveux autonome sympathique et parasympathique (noradrénaline, acétylcholine) et d'autre part de substances vasoactives secrétées par l'endothélium telles que le NO.

Le NO est à la base de la cascade vasodilatatrice, véritable moteur de l'érection. : Une fois synthétisée au niveau des cellules neuronales par la NO synthase, le NO libéré active localement l'enzyme guanylate- cyclase soluble et induit une augmentation de la concentration intracellulaire de guanosine monophosphate cyclique (GMPc).

GMPc dépend certes de sa production mais aussi de son catabolisme, lui-même régulé par les phosphodiésterases (PDE) cycliques. C'est l'accumulation de GMPc qui est à l'origine d'une activation de certaines protéines kinases aboutissant *in fine* à l'ouverture de canaux potassiques, à une hyperpolarisation cellulaire et à un blocage de l'influx calcique par inhibition des canaux calciques voltagedépendants. La chute de la tension intracellulaire de calcium est responsable de la relaxation de la musculature lisse (myorelaxation), de la vasodilatation et de l'augmentation considérable du flux artériel pénien. De cette façon, les corps caverneux se gorgent de sang et deviennent progressivement rigides (**Carpentier et al., 2004**).

III.2. Comportement Sexuel

Le comportement sexuel mâle est variable en regard du type d'intromission (pénétration du pénis dans le vagin), des poussées pelviennes (mouvements rythmiques des pattes arrière causant les frictions génitales) et de l'éjaculation (émission de la semence).

Rencontre une femelle réceptive, il passe du temps à la sentir, à renifler et à lécher ses parties génitales, à la monter et à engager des mouvements pelviens. Il la montera plusieurs fois effectuant la plupart des fois une intromission. Après 8 à 15 intromissions en une minute environ, chacune durant $\frac{1}{4}$ de seconde, le mâle éjaculera. Au moment de l'éjaculation il fait une profonde poussée pelvienne puis se rejette brutalement en arrière.

Le comportement copulatoire de la souris est similaire, même plus dramatique. Lors de l'intromission finale, le mâle ne repose plus ses pattes sur le sol, restant de tout son poids sur le dos de la femelle. A la fin de l'éjaculation, il se laisse tomber sur le côté (parfois la femelle tombe avec lui).

La souris mâle (comme la plupart des mammifères mâles) est plus attentif à une femelle en œstrus (en "chaleur") qu'à une autre (**Carlson *et al.*, 1986**).

III.2.1. Rôle des Androgènes

Chez l'homme, les androgènes sont classiquement à l'origine des caractères sexuels secondaires tels que la pilosité, la voix et le développement de la masse musculaire assurent le développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires. Les androgènes provoquent l'accroissement de la taille de la verge, le développement et la pigmentation du scrotum. Ils contribuent à l'augmentation de volume du testicule et de l'épididyme. Enfin, ils agissent de façon majeure au niveau de la prostate. Ils permettent le maintien de la spermatogénèse à condition que celle-ci ait été initiée par l'action de la FSH (**Hazard *et al.*, 1989**). De plus, les androgènes conditionnent le comportement du mâle dans le sens de l'agressivité.

III.2.1.1. Effets métaboliques

Les androgènes sont de très puissants anabolisants protéiques comme en témoignent la diminution de l'excrétion azotée urinaire et l'augmentation du taux d'incorporation des acides aminés dans les protéines tissulaires surtout squelettiques, musculaires, rénales. Les androgènes stimulent la croissance mais provoquent une accélération de la soudure des cartilages de conjugaison. Les androgènes augmentent l'utilisation des graisses et favorisent leur stockage au niveau des muscles de la partie supérieure du corps. De plus, les androgènes favorisent le stockage du glycogène musculaire (**Hazard *et al.*, 1989**).

III.3. Impuissance et diabète

III.3.1. Dysfonctionnement érectile

Dans le contexte vasculaire de la dysfonction érectile, le NO joue un rôle important, ce neuromédiateur est le principal responsable de la relaxation des muscles lisses du pénis, En situation physiologique, le capital antioxydant des cellules et la production de radicaux libres sont équilibrés, mais un déséquilibre en faveur de ces derniers peut apparaître, altérant le NO dans son identité et son rôle biologique et menant ainsi à la dysfonction érectile. Les facteurs impliqués dans la survenue de la DE sont :

- **Origine psychogène**

Elle implique surtout les phénomènes de stress, d'angoisse ou de dépression.

- **Origine hormonale**

Cette composante concerne principalement les problèmes thyroïdiens, l'hypotestostéronémie.

- **Origine médicamenteuse**

Les plus importants groupes de médicaments impliqués sont les antihypertenseurs, les psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, somnifères), les antiépileptiques, les anticholinergiques.

- **Origine neurologique**

Les lésions de la moelle épinière, la sclérose en plaques, certaines formes d'épilepsie peuvent entraîner des processus dégénératifs au niveau des corps caverneux.

- **Origine vasculaire**

Ce groupe est majoritaire et comprend environ 80 % des cas. Sont impliquées toutes les pathologies qui réduisent le flux artériel dans le pénis telles que l'athérosclérose, hypertension, et diabète (**Carpentier *et al.*, 2004**).

En France, les études épidémiologiques montrent que la prévalence de la DE est estimée entre 11% et 44%, selon que l'on considère des tranches d'âge différentes ou des niveaux de dysfonctions érectiles d'intensité légères, modérées ou sévères (**Costa *et al.*, 2003**).

III.3.2. Effet de diabète sur l'impuissance sexuelle

Le diabète sucré touche des millions de personnes dans le monde, il a des effets bien documentés sur la sexualité, il est la principale cause physiologique de l'impuissance et de l'insuffisance érectile (**Ann Muir Thomas, 1994**). Il produit chez les insulino-dépendants et non insulino.

Le lien entre l'impuissance et le diabète a été suspectée depuis les années 1700, mais seulement dans les dernières décennies qu'il a été scientifiquement étudié et confirmés.

Selon (**Bruce W et Carlin, 1988**), sur cinq millions d'hommes diabétiques aux États-Unis, 30% à 60% souffrent d'impuissance et la prévalence semble augmenter avec l'âge.

Altérations de la reproduction de sexe masculin ont été largement rapportées chez les personnes atteintes de diabète, tels que la diminution de la production de testostérone testiculaire. Cette diminution peut être due à la diminution du nombre total de cellules de Leydig. (**Ballester, 2004**).

Selon (**Hutson et al., 1983 ; Sudha et al., 1999**), le diabète affecte également la spermatogenèse, des résultats indiquent que le diabète insulino-dépendant modifie la spermatogenèse, principalement par un mécanisme lié à FSH. Le manque d'insuline chez des rats diabétiques par l'induction de la stréptozotocine n'a pas affecté la spermatogenèse via un effet direct sur l'épithélium des tubes séminifères, mais plutôt par une altération dans les niveaux sériques de FSH. Cependant, ces perturbations sont moins cohérentes que celles qui affectent la fonction des cellules de Leydig. Études morphométriques ont montré des différences significatives dans le diamètre des tubes séminifères chez les personnes diabétiques.

I. Matériel et méthodes

Le travail consiste à étudier l'effet des poly-phénols de *Rosmarinus officinalis* sur l'amélioration de la fertilité des souris males rendus diabétiques par l'effet diabétogène de la Stréptozotocine.

I.1. Matériel biologique

I.1.1. Matériel végétal

La plante de *Rosmarinus officinalis* a été récoltée au mois du septembre 2012, dans la région de Tazmalt, wilaya de Bejaia. Après sa récolte, la plante a été séchée à l'ombre, puis conservée à l'abri de la lumière et de l'humidité. Les feuilles de la plante ont été finement broyées à l'aide d'un broyeur électrique, la poudre obtenue a été conservée jusqu'à son utilisation.

I.1.2. Réactifs chimiques

Les solvants utilisés pour l'extraction des poly-phénols sont tous de la marque Biochemie Chemopharma. La stréptozotocine (STZ) provient de Sigma (SIGMA ALDRICH CHEMICAL).

Les réactifs de dosage des paramètres biochimiques (glucose, cholestérol, triglycérides) proviennent de Spinreact, et ont été procurés de Faprolab, un point de vente des réactifs chimiques à Bejaia.

I.1.3. Choix des animaux

La présente étude a été réalisée sur des souris mâle de genre *swiss albinos* adultes âgé (10 semaines), dont le poids varie entre 20 et 30g, obtenues auprès de la faculté de médecine de l'université de Constantine. Avant l'expérience, les souris ont été réparties dans des cages standards en polypropylène pour une période d'acclimatation de 15 jours avec accès libre à l'eau et à la nourriture. Durant la période expérimentale, la température variait entre 18 et 23°C, l'aération était suffisante,

I.2. Méthodes

I.2.1. Extraction des poly-phénols totaux de *R.officinalis*

L'extraction des poly-phénols de *R.officinalis* a été réalisée suivant la méthode de (Markham, 1982) avec une légère modification. Brièvement : L'extraction des poly-phénols du romarin a été effectuée par 3 macérations successives sous agitation à 50°C, en utilisant

des solvants organiques, tout en respectant un rapport de 85/15 de : solvant (V) /poudre (M). La première et la deuxième macération ont été réalisées par un solvant constitué d'un mélange Méthanol/Eau, dont le rapport est de 80/20 (v/v) ; durant 24 heures sous agitation pour chaque macération. La troisième macération a été réalisée par un solvant constitué de 50% méthanol et 50% eau pour une durée de 24 heures sous agitation. Après filtration, les extraits ont été complètement séchés, puis conservés à basse température (4°C) pour éventuelle utilisation.

I.2.2. Induction du diabète

L'induction de diabète a été réalisée selon la méthode de (**He-Lin Tian *et al*, 2010**). Après avoir solubilisé la streptozotocine (STZ) dans un tampon citrate (0.1M, pH 4.5), elle a été injectée aux souris laissées à jeûne pendant 16 heures. L'administration de la STZ s'est effectuée par voie intra péritonéale à une dose de 110mg/kg du poids corporel. Le diabète a été confirmé chez les souris après 72 heures de l'injection de la STZ, les animaux ayant connu une glycémie supérieur à 2g/l ont été considérés comme étant diabétiques et ont été sélectionnés pour la suite de l'étude.



Figure 4 : Injection de la streptozotocine par voie intrapéritonéale

I.2.3. Répartition et traitement des animaux

Pour évaluer les effets aphrodisiaque et androgénique de l'extrait étudié, les souris ont été réparties selon l'homogénéité de leur glycémie en 3 lots expérimentaux :

Lot 1 : Souris diabétiques non traitées (DNT)

Lot 2 : Souris diabétiques traitées par une dose de 800mg/kg de poly-phénols totaux (PT).

Lot 3 : Souris non diabétiques ou normales (NOR).

L'extrait testé lors de cette étude a été solubilisé dans de l'eau physiologique (NaCl 0.9%) avant son administration aux souris par voie orale à l'aide d'une sonde gastrique.



Figure 5 : Administration de l'extrait aux souris par voie orale

I .3. Effet des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur quelques paramètres biochimiques

I.3.1. Effet hypoglycémiant des poly-phénols totaux de *R.officinalis*

Pour suivre l'évolution de la glycémie chez les souris durant toute la période du traitement, un dosage du taux de glucose sanguin a été réalisé chaque 5 jour. Les souris ont été laissées à jeun à chaque veille de dosage (durant 16 heures environ), le sang a été prélevé à partir de la veine de la queue, et la mesure a été réalisée à l'aide d'un glucomètre (One Touch Active).



Figure 6: dosage de la glycémie

I.3.2. Effet des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur le taux de cholestérol plasmatiques

Après 20 jours d'étude, les souris ont été sacrifiées après 16 heures de jeûne, le sang de chaque souris a été immédiatement recueilli dans des tubes à EDTA, centrifugé à 1500 r.p.m pendant 10 min, le taux de cholestérol et des triglycérides plasmatiques a été déterminé par mesure de l'absorbance à 505nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

Le principe de dosage des triglycérides et de cholestérol plasmatique est rapporté en annexe.

I.4. Étude de l'évolution pondérale

Le poids corporel est l'un des paramètres cruciaux qui détermine l'état d'un diabétique. Pour pouvoir suivre la variation pondérale des animaux durant cette étude, la moyenne du poids de chaque groupe de souris a été mesurée avant l'induction du diabète et après chaque 5 jour à partir du jour de l'apparition du diabète.

I.5. Évaluation des propriétés aphrodisiaques des poly-phénols totaux de *R.officinalis*

L'évaluation des propriétés de l'extrait étudié sur le comportement sexuel a été réalisée suivant le protocole de (Mbongué, 2003) avec de légères des modifications.

I.5.1. Effet des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur le comportement sexuel

Trois souris de chaque lot étaient utilisées dans cette étude, elles ont été placées dans des cages pendant 10 minutes pour acclimatation, avant d'induire une femelle et surveillé le comportement de chaque mâle pour une durée de 15 minutes. Durant ce temps, les paramètres de copulation ont été enregistrés, à savoir :

- Faire des petites lèches sur le museau.
- Orientation des mâles vis-à-vis des femelles
- Fréquence de monte qui correspond au nombre de montes au cours de temps d'observation

I.5.1.1. Test de motivation

Le teste s'est déroulé au sein d'une cage d'observation divisée en deux compartiments (A et B) par une grille, visible au travers, chaque trois souris mâle des différents groupes(NOR,DNT,PT) étaient introduites dans le compartiment A, après 10 minutes

d'acclimatation, une femelle était introduite dans le compartiment B. le nombre de fois ou le mâle essayait de franchir la grille était relevé, les observation se sont déroulées pendant 30 minutes, dans une atmosphère silencieuse.

I.6. Prélèvement et pesée des testicules

Après 20 jours du traitement, 3 souris de chaque groupe expérimental ont été sacrifiées, les testicules de chaque souris ont été prélevés, débarrassés du tissu adipeux, pesés, ensuite fixés dans le formol à 10% pour une subséquente étude histologique.



Figure 7 : Prélèvement des testicules

I.7. Effet des polyphénolstotaux de *R.officinalis* sur la mobilité des spermatozoïdes,

Pour étudier l'effet de l'extrait du romarin sur la mobilité des spermatozoïdes, l'épididyme de chaque testicule gauche prélevé à partir des souris sacrifiées (paragraphe précédent), a été minutieusement isolé, dilacéré puis incubé à 37°C dans 1 ml de NaCl à 0.9%. La mobilité spermatique a été analysée après 1 heure et après 3 heures d'incubation en utilisant un analyseur informatique du sperme, (CASA : Computer Assistance Analyse Semence).

I.8. Étude de l'effet protecteur des poly-phénols totaux de *R.officinalis* contre l'effet dégénératif de l'hyperglycémie chronique

Cet effet a été évalué en relisant une étude histopathologique sur les testicules isolés à partir des souris des différents groupes expérimentaux. En effet, pour obtenir le résultat de cette étude, des différentes étapes ont été suivies.

I.8.1. Fixation des organes (testicules)

Cette étape a pour but la conservation des structures et durcissement des tissus ce qui permet de garder les structures tissulaires. Les organes récupérés, et immédiatement immergés dans un liquide fixateur qui est le formol (10%).

I.8.2. La confection des coupes

Cette étape a pour but la réalisation des coupes histologiques et pour cela, les prélèvements fixés sont lavés (lavage) à l'eau courante pendant 30 minutes ou plus, afin d'éliminer l'excès de fixateur, passant ensuite à l'étape de déshydratation qui se fait d'une façon automatique à l'aide d'un appareil de traitement de tissus. Celui-ci est réglé sur un cycle de 18 heures et réalise trois étapes successives.

I.8.2.1. Désalcoolisation et éclaircissement

Les prélèvements sont ensuite plongés dans trois bacs de xylène pour éliminer d'une part toute trace d'éthanol utilisé à la déshydratation et d'autre part, pour éclaircir les pièces.

I.8.2.2. Inclusion

Les pièces passent par 2 bacs de paraffine liquide pour la faire pénétrer aussi intimement que possible dans le tissu à étudier et à l'échelle cellulaire, ce qui facilite la réalisation de l'étape des coupes au microtome.

Après l'inclusion, les échantillons ont été incubés dans le réfrigérateur jusqu'à refroidissement et durcissement de la paraffine.

I.8.3. Coupage et étalement des coupes

Les coupes du bloc de paraffine ont été réalisées avec un microtome permettant d'obtenir des tranches de section (coupes histologiques) de 4 à 5 microns d'épaisseur. Les coupes sont recueillies sur des lames de verre à partir d'un bain marin et étalées à l'aide d'une solution d'eau gélifiée, puis laissées sécher dans l'étuve pendant une nuit à 37°C.

I.8.4. Déparaffinage des coupes

Avant la coloration, les coupes doivent être débarrassées de la paraffine, les lames sont baignées dans 2 bains successifs de xylène pendant 15 minutes chacun suivi de 3 bains successifs d'éthanol de degrés décroissant (100%, 90%, 70%) pendant 3 minutes chacun, puis rincées à l'eau distillée pendant 1 minute

I.8.5. Coloration des coupes

La méthode de coloration a pour but de reconnaître différents éléments du tissu (structures ou composants). La plus courante est celle de l'hématoxyline et éosine.

I.8.6. Observation au microscope optique

L'observation a été faite à des grossissements G10 et G20. La prise des photos a été effectuée avec un appareil photos numérique (SONY DIGITAL STILL CAMERA).

II. RESULTATS ET DISCUSSION

II.1. Dosage des paramètres biochimiques des animaux

II.1.1. Evolution de la glycémie

La glycémie, est un paramètre biochimique primordial qui nous renseigne sur l'évolution de l'état d'un sujet diabétique. **La figure 8** illustre l'évolution de la glycémie chez les souris diabétiques traitées par les poly-phénols totaux de *R.officinalis* (800 mg/kg/jour) pendant 20 jours.

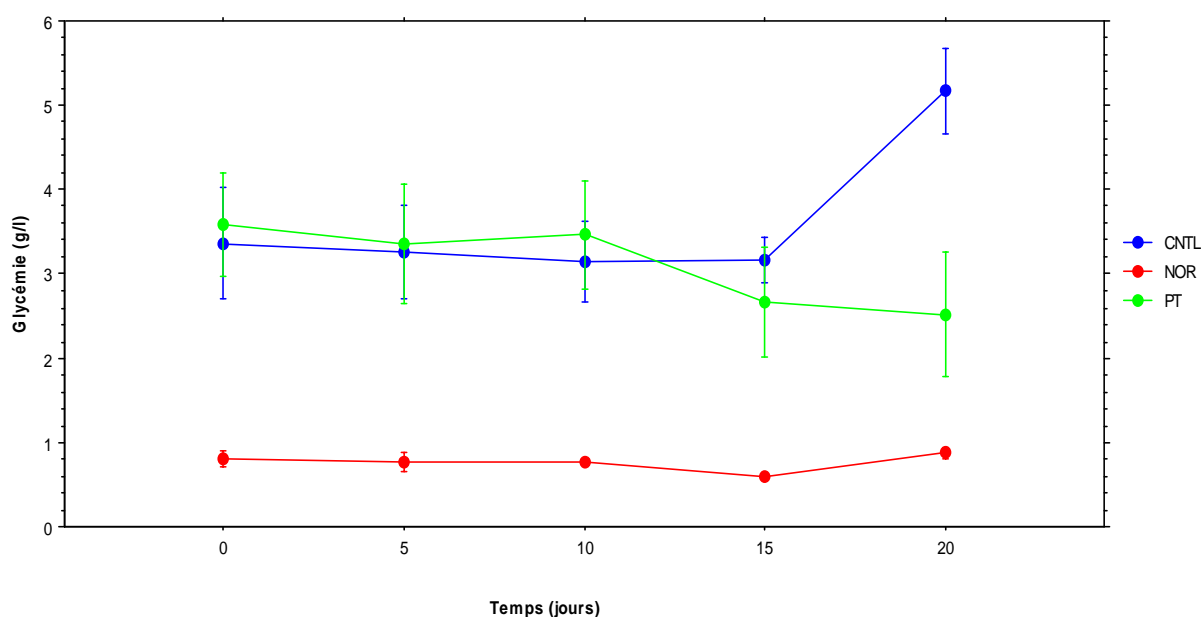


Figure 8 : Evolution de la glycémie chez des souris traitées par les poly-phénols totaux de *R.officinalis*

NOR=souris normales (non diabétiques) ; *CNTL*=souris diabétiques non traitées ;

PT= souris diabétiques traitées par les poly-phénols totaux (800mg/kg).

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ES.

D'après le résultat, nous constatons une diminution de taux de glucose sanguin après 15 jours de traitement chez les souris traitées par les polyphénols totaux de *R.officinalis* (2.8g/l contre 3.16g/l chez le groupe CNTL). Après 20jours de traitement, une diminution plus importante de la glycémie a été marquée chez les souris traitées (2.5g/l contre 5.16g/l CNTL), avec une réduction de 51% de la glycémie par rapport au groupe de souris diabétiques non traitées.

La diminution de la glycémie chez le groupe traité par les poly-phénols totaux de *R.officinalis*, reviendrait à plusieurs mécanismes d'action par lesquels cet extrait peut agir, tels que l'amélioration de la sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatique, augmentation de la consommation de glucose par les tissus, augmentation du stockage de glucose sous forme de glycogène dans le foie (glycogénogenèse) et régénération des cellules β pancréatique. L'extrait peut cibler un seul site d'action, comme il peut agir sur plusieurs organes simultanément.

L'effet hypoglycémiant des polyphénols totaux de *R.officinalis* observé dans cette étude, est consolidé par le travail publié par **Ayaz en 2012**, ou il a montré que l'extrait de romarin réduit la glycémie des rats diabétiques.

II.1.2. Effet des polyphénols de *R.officinalis* sur la cholestérolémie

La cholestérolémie est l'un des paramètres biochimique qui varie en fonction de l'état physiologique de l'individu (obésité, diabète, syndromes métabolique...), la mesure du taux de cholestérol sanguin des diabétiques peut nous renseigner de l'état de malade, car sa concentration augmente avec la diminution de l'insulinémie.

La figure 9 illustre la concentration du cholestérol plasmatique, chez les différents groupes de souris, diabétique traité, non diabétique et diabétique non traité, après 20 jours du traitement.

Les résultats obtenus montrent que le taux de cholestérol plasmatique chez le groupe traité diminue légèrement, en comparant avec le groupe diabétique non traité. Le taux de cholestérol plasmatique le plus faible a été noté chez le groupe des souris normales (non diabétiques).

L'effet des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur la diminution du taux de cholestérol plasmatique, est du probablement à sa stimulation de la sécrétion de l'insuline, ce qui a comme résultats : l'augmentation de l'utilisation du cholestérol par les cellules (catabolisme), et activation de certaines enzymes responsables du transfert du cholestérol libre en cholestérol estérifié tels que la LCAT (Lecithin Cholesterol Acyl Transferase) (**Vergès, 2007**)

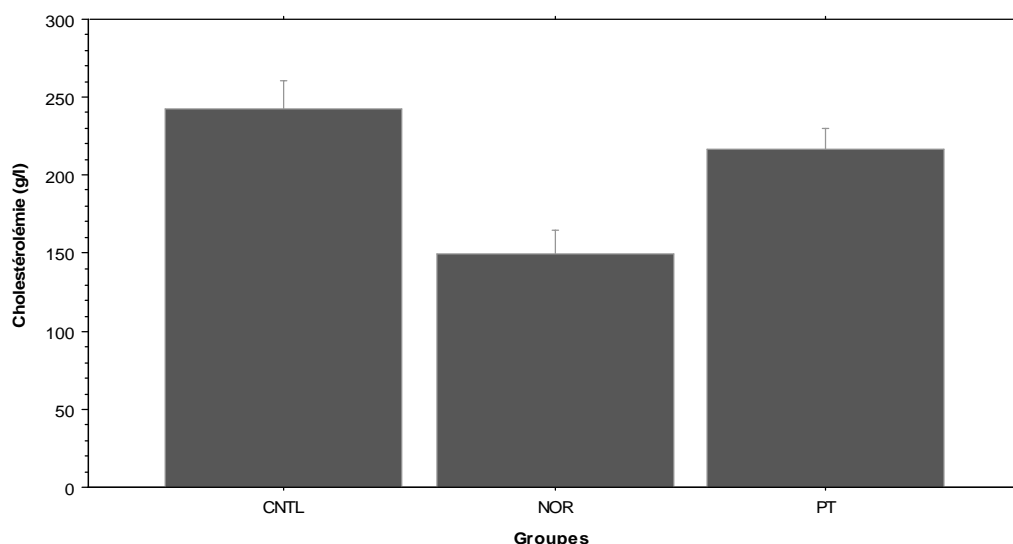


Figure 9 : Effet des polyphénols totaux de *R.officinalis* sur le taux de cholestérol (mg/dl)

NOR=souris normales (non diabétiques) ; *CNTL*=souris diabétiques non traitées ;

PT= souris diabétiques traitées par les poly-phénols totaux (800mg/kg).

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ES.

II.2. Effet des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur l'évolution pondérale des souris.

Ce paramètre est en relation directe avec l'hyperglycémie. En fait l'apparition du diabète s'accompagne souvent d'un amaigrissement et perte considérable du poids. La **figure 10** montre l'évolution pondérale des souris étudiées pendant toute la période expérimentale.

Nous constatons que le poids du groupe des souris non diabétiques (NOR), reste presque stable durant toute la période du traitement, tandis que celui du groupe des souris diabétiques non traités (DNT) a connu une légère diminution après 5 jours de l'installation de diabète (23.5g à 21g), puis le poids reste presque stable durant toute la période de l'étude. Le poids des souris traitées par les polyphénols totaux diminue tout au long de cette étude.

La perte du poids est du probablement à la destruction quasi-totale du pancréas induite par l'injection de la STZ, qui provoque une hypo-insulinémie sévère. En faite, la lipolyse s'accélère pour compenser le besoin des cellules en énergie (Swanston-Flat *et al.*, 1990).

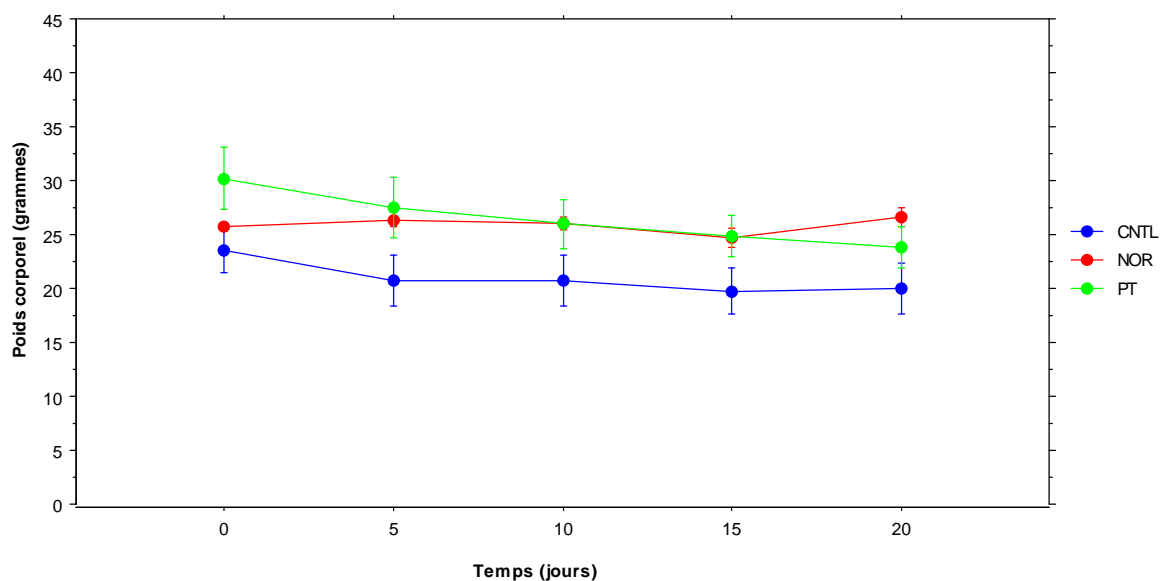


Figure 10: Evolution pondérale de souris diabétiques traitées par les poly-phénols totaux de *R.officinalis*

NOR=souris normales (non diabétiques) ; *CNTL*=souris diabétiques non traitées ;

PT= souris diabétiques traitées par les poly-phénols totaux (800mg/kg).

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ES.

II.3. Effet des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur le poids des testicules

L'un des paramètres auquel nous nous sommes intéressés durant ce travail, **La figure 11** illustre le rapport : poids des testicules/poids corporel en (%).

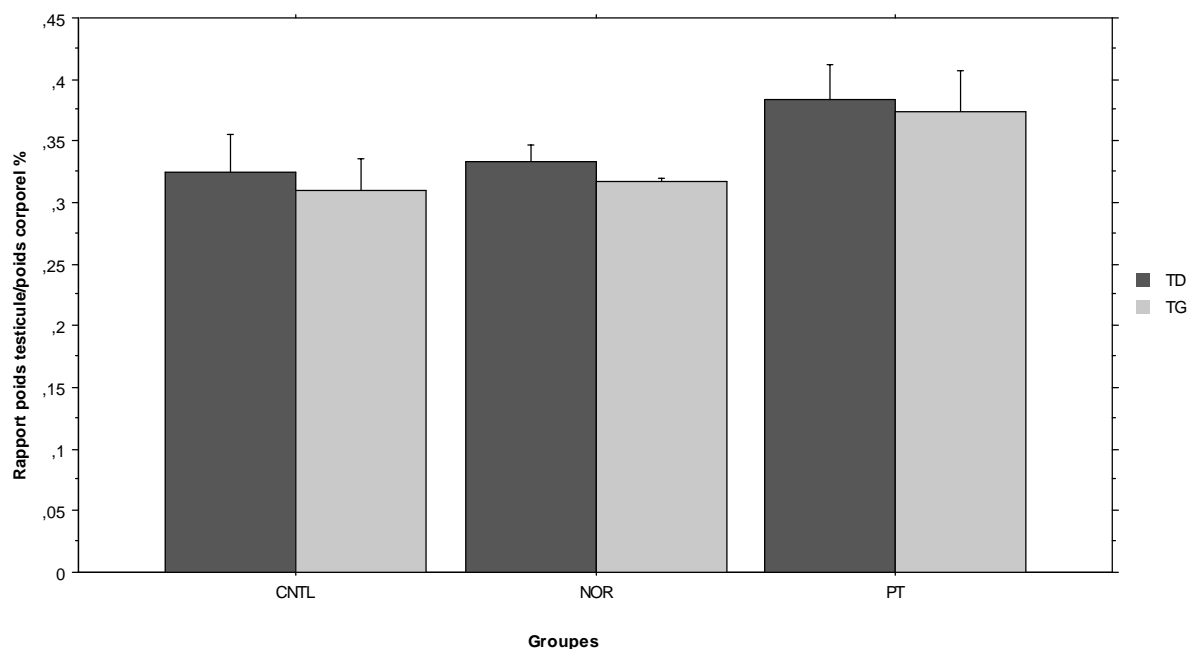


Figure 11 : évaluation de rapport poids organe/poids corporel

NOR=souris normales (non diabétiques) ; *CNTL*=souris diabétiques non traitées ;

PT= souris diabétiques traitées par les poly-phénols totaux (800mg/kg).

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ES.

Dans cette étude, aucune variation importante n'a été observée dans le poids des testicules chez les groupes de souris diabétiques et les souris non diabétiques, à la différence du poids des testicules des souris traitées, où une légère augmentation a été notée.

L'augmentation du poids des testicules observée lors de cette étude chez les souris traitées, est du probablement à l'effet des polyphénols de *R.officinalis* sur la maturation des tubes séminifères, l'accroissement du volume des testicules ainsi que l'augmentation de la spermato- et la stéroïdogénèse. Ce résultat oppose ce qui a démontré par **Salah El-Din et al., 2012**, où ils ont confirmé qu'une dose de 500mg/kg de l'extrait de *R.officinalis* altère la fonction des gonades chez des rats mâles, et détériore la structure des cellules sexuelles.

Notant aussi que **Griffeth et ses collaborateurs en 2013** ont montré que l'insuline améliore le poids des testicules et l'activité des cellules de sértoli et de leydig, ce qui serait à l'origine de résultat obtenu dans cette étude.

II.4. Effets des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur les propriétés aphrodisiaques

Après une semaine du traitement par les polyphénols totaux de *R.officinalis*, l'effet de cet extrait a été testé sur le comportement sexuel des souris mâles des différents groupes expérimentaux.

II.4.1. Effets des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur l'orientation des mâles vers les femelles

La **figure 12** illustre l'effet du traitement par l'extrait étudié sur d'orientation des mâles vers la femelle.

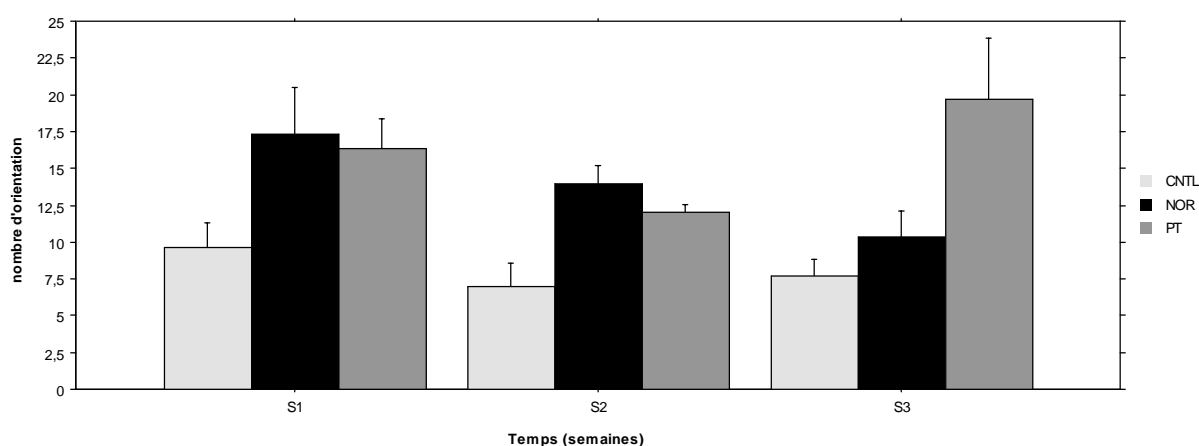


Figure 12: Effets des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur l'orientation des mâles vers les femelles

NOR=souris normales ; **CNTL**=souris diabétiques non traités ;

PT= souris diabétiques !traitées par les poly-phénols totaux (800mg/kg).

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ES.

Le résultat montre que les poly-phénols totaux de *R.officinalis*, ont provoqué dès la première semaine du traitement une augmentation du nombre d'orientation des souris mâles vers les femelles (16 fois), à la différence des souris diabétiques non traitées, où ce comportement n'a pas été considérablement noté (9 fois). Les souris normales (non diabétiques), ont montré plus d'orientations vers les femelles par rapport aux deux autres groupes (17 fois).

Durant la deuxième semaine du traitement, les souris traitées ont montré toujours une orientation vers les femelles, beaucoup plus importantes par rapport aux souris diabétiques non traitées (13fois contre 6 fois). Pendant la troisième semaine du traitement, nous avons constaté une augmentation importante du nombre d'orientations chez le groupe traité (20 fois) par rapport au deux autres groupes expérimentaux (11 fois chez le groupe NOR et 8 fois pour le groupe DNT).

II.4.2.Effets des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur le nombre de lèches des souris

La figure 13 montre l'impact de traitement des souris diabétiques par les poly-phénols totaux de *R.officinalis* (800 mg\ Kg), sur l'index des lèches ou le mâle lèche le museau de la femelle.

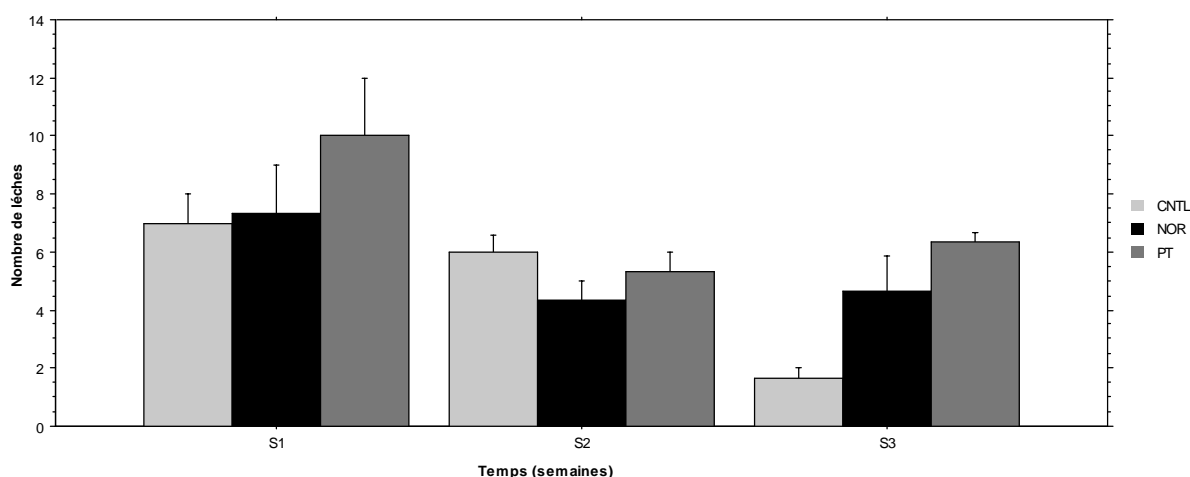


Figure 13: Effets des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur le nombre de lèches ou le mâle lèche les museaux de la femelle

NOR=souris normales ; **CNTL**=souris diabétiques non traités ; **PT**= souris diabétiques traitées par les poly-phénols totaux (800mg/kg).

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ES.

Nous avons constaté dès la première semaine du traitement, une augmentation importante du nombre de lèches chez le groupe traité comparativement au groupe CNTL (11 fois contre 7 fois) ainsi que par rapport au groupe normal (8 fois).

Pendant la deuxième semaine du traitement, une diminution du nombre de lèches pour les trois groupes expérimentaux a été marquée. Vers la troisième semaine, le nombre de lèches notées chez le groupe traité remonte à nouveau, contrairement à ce qui a été observé chez le groupe CNTL (9 fois contre 2 fois).

II.4.3. La fréquence des montes

Les huit jours d'observation sont enregistrés dans le **tableau 1**

	Jour 1	Jour 2	Jour3	Jour 4	Jour 5	Jour 6	Jour 7	Jour 8
Groupe DNT	-	-	-	-	-	-	-	-
Groupe NOR	++	+++	-	-	+	-	+	+
Groupe PT	+++	+	-	-	-	++	-	-

Tableau 2 : effets des polyphénols totaux de *R.officinalis* sur la fréquence des montes

NOR : Souris normale ; **DNT** : diabétique non traités ;

PT : diabétiques traités par les polyphénols totaux (800mg/kg).

+ =1, ++ de 1 à 3, +++ ≥ 3

Globalement, la fréquence de monte notée durant cette expérience est plus importante chez les souris non diabétiques, suivie par celle des diabétiques traitées par les polyphénols de *R.officinalis*, par contre les souris diabétiques non traitées n'ont montré aucune monte sur les femelles durant toute la période expérimentale.

II.4.4. Effets des polyphénols totaux de *R.officinalis* sur la motivation sexuelle des souris

La **figure 14** illustre l'impact de traitement des souris diabétiques par les polyphénols totaux de *R.officinalis* (800 mg/Kg) sur l'index de motivation sexuelle des mâles vers la femelle.

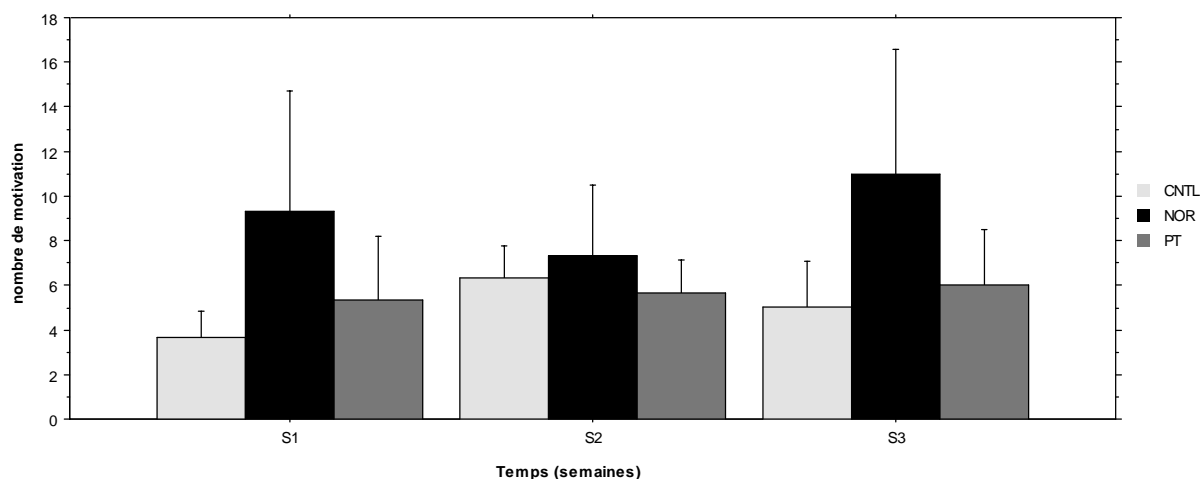


Figure 14: Effets des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur la motivation sexuelle des souris

NOR=souris normales ; **CNTL**=souris diabétiques non traités ; **PT**= souris diabétiques traitées par les poly-phénols totaux (800mg/kg).

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ES.

Nous avons constaté durant la première semaine du traitement, une augmentation de l'index de motivation chez le groupe de souris traitées, comparativement au groupe CNTL (5 fois contre 3 fois), l'index de motivation est plus important chez les souris non diabétiques NOR (9 fois) durant cette semaine.

Cependant, vers la deuxième semaine du traitement, l'index de motivation chez le groupe de souris traitées (5 fois), a réduit légèrement par rapport au groupe CNTL (7 fois). Vers la troisième semaine une augmentation modérée dans l'index de motivation a été notée chez les souris traitées (7 fois) par rapport au contrôle (5 fois), tandis que l'index de motivation des souris normales reste le plus important durant toute la période de l'expérimentation.

Les résultats obtenus (figure 12,13,14) et (tableau 2), confirment que les polyphénols de *R.officinalis* possèdent un effet aphrodisiaque sur des souris rendues diabétiques par la streptozotocine. En effet, l'hyperglycémie chronique est l'une des causes majeures de l'apparition d'une impuissance sexuelle (Scarano *et al.*, 2006)

Connue chez les diabétiques, le glucose en taux élevé agit soit en inhibant la synthèse des hormones sexuelles (testostérone) qui est le résultat de l'altération des enzymes responsables (glycation non enzymatique des protéines), soit par la dégénérescence des neurones, connue sous le nom de neuropathie diabétique. Le déficit dans la synthèse des

hormones sexuelles a un effet sur l'organisation et l'activation des organes sexuels internes puis sur les caractères sexuels secondaires. Evidemment tous ces effets influencent le comportement sexuel d'une personne. Ces hormones affectent aussi le comportement en interférant directement avec le système nerveux (Neil *et al.*, 1986).

Par conséquent, il est possible que les polyphénols de *R.officinalis*, puissent exercer leur effet aphrodisiaque par divers mécanismes d'action, le plus probable serait la protection des cellules sexuelles (Leydig et Sertoli) contre l'effet dégénératif du diabète. L'augmentation du taux de l'insuline plasmatique induite par cet extrait, peut aussi être la cause principale des effets observés. Notant que l'insuline joue un rôle capital dans la synthèse des hormones sexuelles, en stimulant l'entrée du cholestérol dans les cellules responsables (**figure 09**), d'où une augmentation de la synthèse de ces hormones.

II.5. Effet des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur la mobilité des spermatozoïdes

La mobilité des spermatozoïdes, est l'un des paramètres qui nous renseigne sur la qualité de sperme d'un sujet diabétique. La mobilité des spermatozoïdes chez les différents groupes de souris, après 20 jours du traitement est représentée sur la **figure 15**.

Après 1 heure d'incubation du sperme des souris dans le NaCl à 0.9%, nous avons constaté une augmentation importante de la mobilité des spermatozoïdes chez le groupe traité par rapport au contrôle (80% contre 25%).

Après 3 heures, une diminution dans la mobilité des spermatozoïdes des deux groupes de souris a été notée, avec une mobilité spermatique plus au moins importante dans le groupe traité.

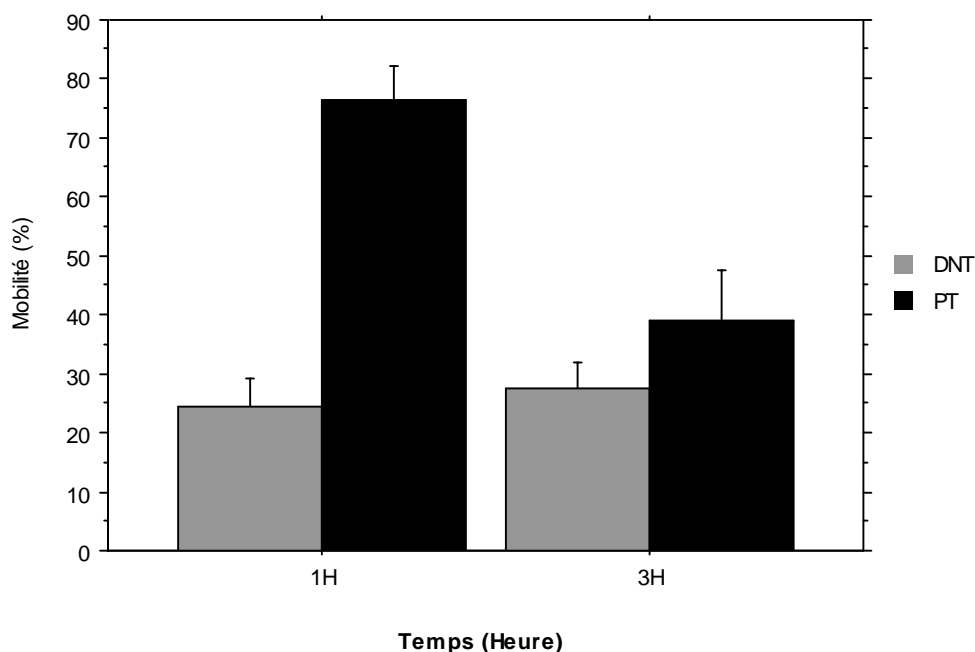


Figure 15: Effets des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur la mobilité des spermatozoïdes à l'issu d'un traitement de 20 jours

DNT=souris diabétiques non traités ; **PT**= souris diabétiques traitées par les polyphénols totaux (800mg/kg).

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ES.

La mobilité spermatique a diminué considérablement chez le groupe de souris diabétiques non traitées, cela reviendrait au stress oxydatif généré par l'hyperglycémie chronique, qui contribue énormément dans l'apparition des complications du diabète. À l'échelle cellulaire le stress oxydatif est à l'origine d'une peroxydation lipidique, ce qui détériore les lipides membranaires des spermatozoïdes, d'où la diminution de la fonction de cette cellule. Outre la peroxydation des lipides, un excès dans l'auto-oxydation du glucose conduit à la formation de radicaux libres, dont les principaux radicaux libres qui se produisent dans cet état pathologique sont les radicaux hydroxyles (OH^\cdot) et l'anion superoxyde (O^\cdot). Ces derniers peuvent tous jouer un rôle dans les dommages de l'ADN, à côté du blocage de plusieurs réactions enzymatiques, un épuisement de l'ATP intracellulaire et à une diminution de phosphorylation des protéines, ce qui provoque un arrêt total de mobilité (**Lamirande *et al.*, 1995**).

Les propriétés antioxydantes de *R.officinalis* ont été bien étudiées, plusieurs chercheurs ont démontré que l'acide carnosique comme le principal phénolique diterpénoïde présent dans les feuilles du romarin, a un puissant pouvoir antioxydant (**Hamed Heidari-Vala et al., 2013**). Le potentiel antioxydant élevé des poly-phénols totaux de *R.officinalis* (**Marquis, 2012**), serait probablement la cause principale de l'augmentation de la mobilité des spermatozoïdes chez les souris traitées.

II.6. Effets protecteur des polyphénols totaux de *R.officinalis* contre l'effet dégénératif du diabète

II.6.1. Histologie testiculaire

Cette partie de l'étude s'avère plus importante, et son résultat est le plus rassurant concernant l'effet de l'extrait administré aux souris. L'observation microscopique des coupes histologiques des testicules montre une différence structurelle entre les trois groupes expérimentaux.

Nous constatons que les testicules des souris témoin présentent une architecture normale avec une morphologie régulière des tubes séminifères et une spermatogenèse normale et complète. De même pour les testicules de la souris diabétique juste après installation du diabète. Dans les testicules des souris diabétiques à 20 jours, la structure des tubes séminifères est perturbée, absence de spermatozoïdes qui est due à l'échec de la spermatogenèse. Le nombre de cellules spermatiques chez les souris diabétiques traités par les polyphénols totaux de *R.officinalis* a été augmenté et les tubes séminifères sont pleins de spermatozoïdes par rapport au groupe diabétique.

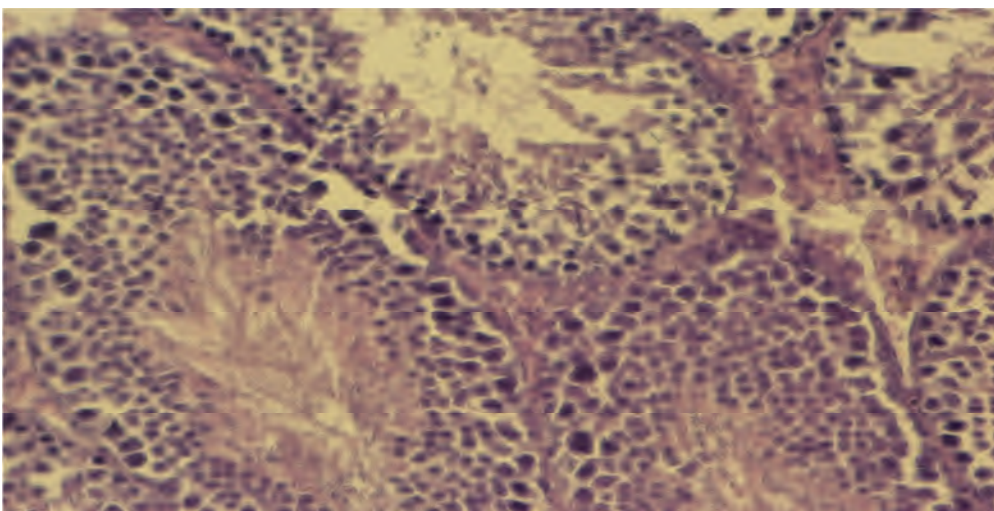


Figure 16 : Testicule d'une souris de groupe normale

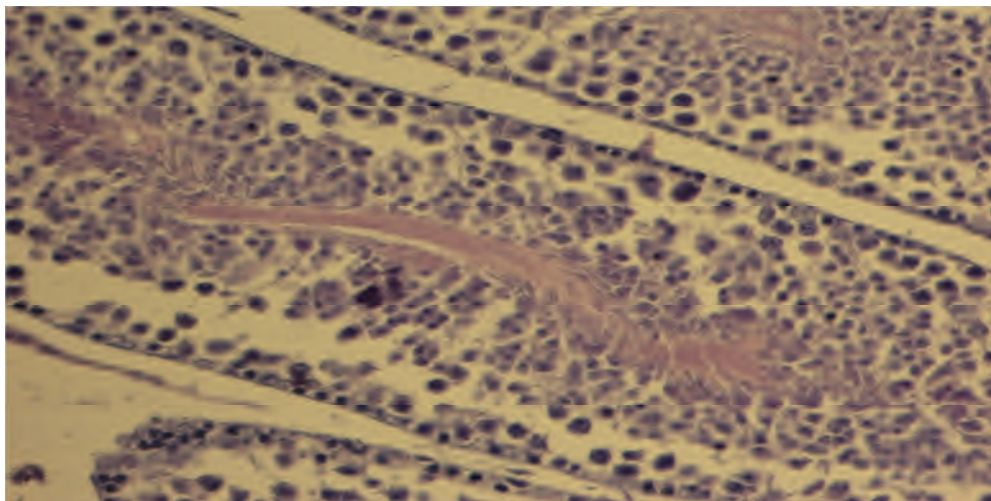


Figure 17 : Testicule d'une souris diabétique à t0

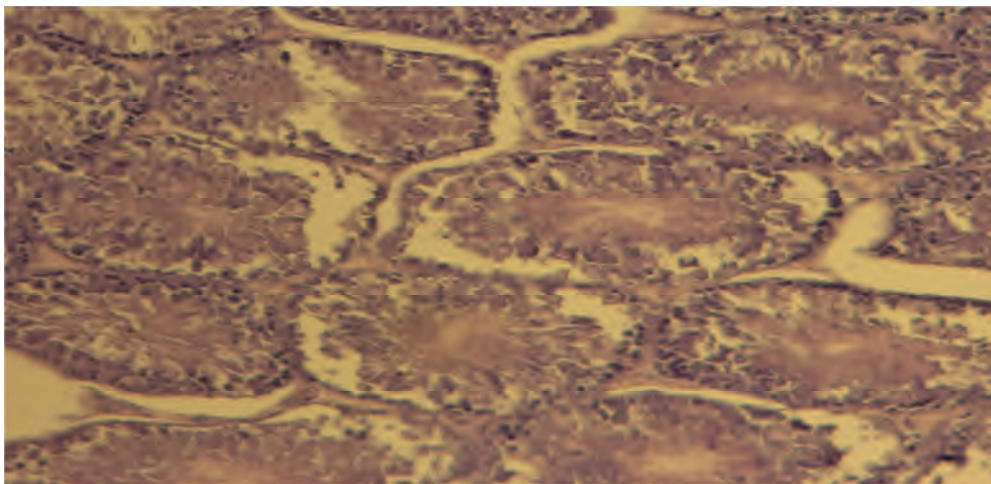


Figure 18: Testicule d'une souris diabétique à (t5)

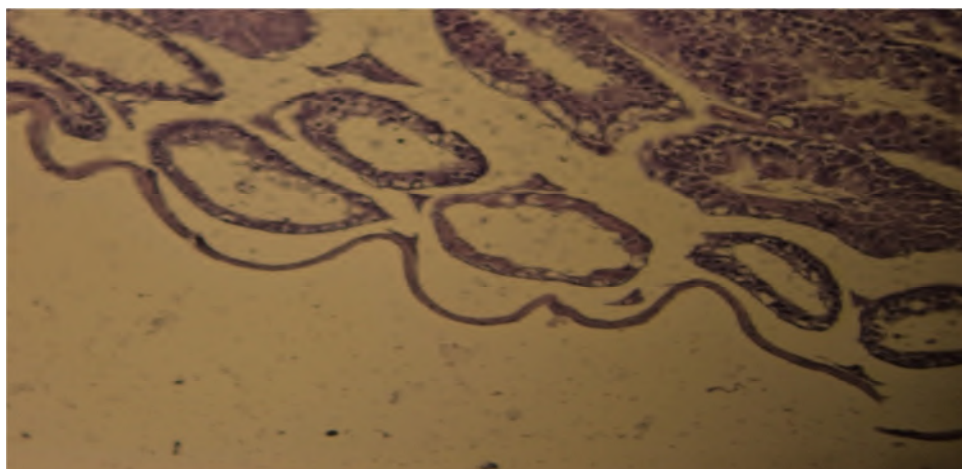


Figure 19 : Testicule d'une souris diabétique non traitée

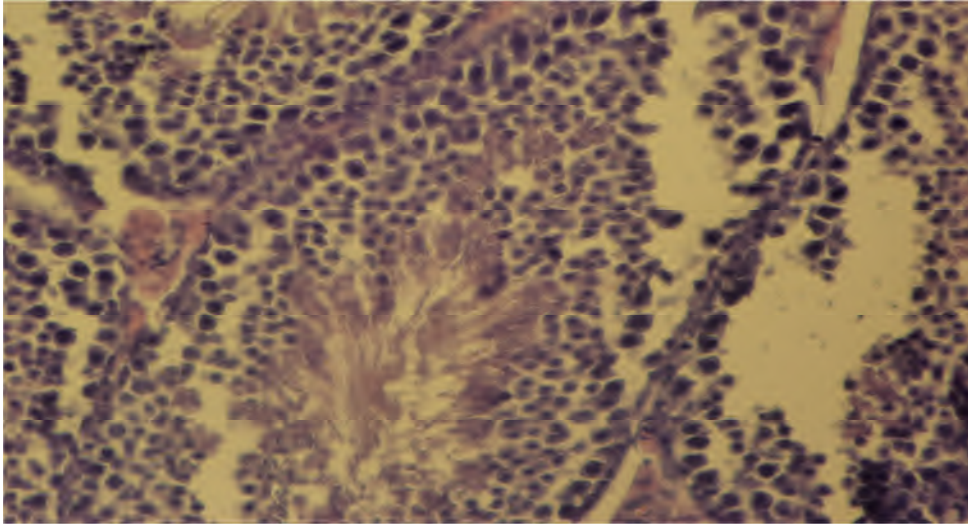


Figure 20 : Testicule d'une souris diabétique traitée par les polyphénols totaux (800mg/kg)

Ce résultat confirme que le diabète provoque une altération dans la structure des testicules, ce qui conduit à un dysfonctionnement de cette glande. Comme il a été signalé précédemment, l'hyperglycémie chronique, par la glycation des protéines et la libération des radicaux libre, est à l'origine de cette altération structurelle et fonctionnelle. L'administration des polyphénols totaux de *R.officinalis* à amélioré ces déficits structurels et fonctionnels en offrant une protection contre cette attaque par les molécules oxydantes.

L'extrait de *R.officinalis* protège contre la dépréciation dans la fonction des tubes séminifères et la baisse significative de la spermatogenèse dans les testicules, probablement par d'autres mécanismes d'action qui ne sont pas encore totalement dévoilés.

Conclusion et perspectives

L'étude de l'effet hypoglycémiant des poly-phénols de *R.officinalis* a révélée qu'avec une dose de 800 mg/kg/jour, cet extrait agit en diminuant la glycémie des souris diabétiques, ce résultat pourrait être du à la régénération des cellules β pancréatiques, la sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatique, augmentation de la consommation de glucose par les tissus, augmentation du stockage de glucose sous forme de glycogène dans le foie (glycogénogenèse).

L'impact des poly-phénols totaux de *R.officinalis* sur la diminution du taux de cholestérol plasmatique, a été aussi démontré lors de cette étude. Cela est du probablement à sa stimulation de la sécrétion de l'insuline, et activation de certaines enzymes responsables du transfert du cholestérol libre.

Les poly-phénols totaux de *Rosmarinus officinalis*, n'ont pas empêché la chute du poids corporel durant cette expérience. La perte du poids est due probablement à la destruction quasi-totale du pancréas induite par l'injection de la STZ, qui provoque une hypo-insulinémie sévère.

Les polyphénols de *R.officinalis* ont contribué dans l'augmentation du poids des testicules et l'amélioration de la spermatogenèse chez les souris diabétiques traitées.

Les poly-phénols de *R.officinalis* semblent présenter un intérêt réel et potentiel par leurs activités des propriétés aphrodisiaques chez les souris diabétiques, une augmentation de la motivation sexuelle, du nombre de montes et d'orientation ainsi l'index de motivation sexuelle.

Les polyphénols entraînent un impact bénéfique sur la fertilité des souris mâles. En effet, une augmentation importante de la densité et de la mobilité des spermatozoïdes est observée.

En guise de perspectives, ces études ouvrent la voie à d'autres études en ce qui concerne l'effet des poly-phénols totaux de *Rosmarinus officinalis* pour lutter contre les dysfonctionnements testiculaires et les problèmes liés à la fertilité, L'identification des principes actifs de *Rosmarinus officinalis* et leur mode d'action.

A

- **A, Khallouk., M.F, Tazi., M.J EL, Fassi., MH, Farih.** 2010. l'infertilité masculine .physiopathologie bilan et prise en charge. *Service d'Urologie.* 17. N° 170.
- **Abner, L.N.** 2002. Immunologic and genetic factors in type 1 diabetes. *Biol Chem.*277, 43545-43548.
- **AM Robinson, REJ Ryder.** 1997. Impuissance et diabète. Volume 8, Numéro 3, Pages 98 101.
- **Amarouche, M.** 2006. Understanding diabetes, *Novo Nordisk Media Prize.* 25-31.
- **Aruoma O. I., Spencer J. P., Rossi R., Aeschbach R., Khan A., Mahmood N., Munoz A., Murcia A., Butler J. et Halliwell B.** 1996. An evaluation of the antioxidant and antiviral action of extracts of rosmariny and provençal herb. *Food and Chemical Toxicology,* 34 (5). 449 456.
- **Atik bekkara, F., Bousmaha, L., Taleb bendiab, S.A., Boti, J.B., Casanova J.** 2007. Composition chimique de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* L poussant à l'état spontané et cultivé de la région de Tlemcen. *Biologie & Santé,* 7: 6-11.
- **Ayaz, N.O.** 2012. Antidiabetic and renoprotective effects of water extrat of *Rosmarinus officinalis* in streptozotocin-induced diabetic rat. *African Journal of Pharmacy and pharmacology* Vol. 6(37), pp.2664-2669.

B

- **B. M, Olabinri., J. A. Adebisi, O. F. Odesomi, P. F. Olabinri and G. E. Adeleke.** 2009. Experimental classification of the antioxidant capacity of the leaf, stem and root barks of *Magnifera indica* and *Azadirachta indic.* *African Journal of Biotechnology* Vol. 8 (13), pp. 2968-2972.
- **Bakirel, T., Bakirel, U., Ustuner Keles, O., Gunes Ulgen, S., Yardibi, H.** 2008. *in vivo* assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol.* **116:** 64-73.
- **Benahmed, M.** 1996. Growth factors and cytokines in the testis. In *Male infertility: Clinical investigation, cause, evaluation and treatment.* Ed. F. H. Comhaire. pp. pp 55-96.

- **Bernheim, P., Bastard J-C., Brack, Mi., Carrare, I., Fanton, B., Giusti, V., Pampurik, J., Philippe, J., von der Weid, N., Ceriello, A., Colagiuri, S.** 2008. Essentielles, le magazine de la pharmacie principale. numéro 47.
- **Boudera, Z.** 2008. Le diabète de type 1 chez l'enfant, généralités diagnostic et traitement. 5^{ème} Cours régional de FMC, Diabète et maladies métaboliques. Sétif. Algérie.
- **Boudy P.** 1948. Economie forestière Nord-africain, Tome I : Milieu physique et milieu humain. Paris Ve, Edition Larose, p 125-216.
- **Bouziane, K., Touhami, M.** 2006. Aspects cliniques et génétiques du diabète de type 1 chez l'enfant de l'ouest Algérien, 3^{ème} congrès Maghrébin d'endocrinologie diabétologie Alger. In (Boudiba A., Mimouni Z.S. 2008 .Améliorer la prévention et les soins du diabète, *Diabetes Voice*.Vol. 53, No, 2 : 19-21.
- **Busch, B.M.S., Pignet, M.** 2001. Le diabète de type 2. Médecine Nucléaire. Imagerie fonctionnelle et métabolique. Vol.25. (2) :103-14.

C

- **C. Champetier, E. Gross, Y. Pointreau , A. Zaccariotto , T. Dubergé , C. Guerder , C. Ortholan , B. Chauvet.** 2010. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: Testicles. *Cancer / Radiothérapie*. Volume 14, n° 4-5. pages 376-378.
- **Calop, J., Limat, S., Frnandez, C.** 2008. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} Ed. Masson. *Elsevier Masson*. Paris.417-427.
- **Charlier,T. D., Balthazart, J.** 2005 .Modulation of hormonal signaling in the brain by steroid receptor coactivators. *Review of Neuroscience*, 16:33957.
- **Carneiro M., Dumont C.** 2009. Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Archive de Pediatrie*. Vol.16 (4): 357-59.
- **Chevenne, D., Fonfrède, M.** 2001. Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète. *Immunoanal. Biol. Spec.* 16 : 215-229.
- **Coulonval, L.**2010. Physiologie de l'acte sexuel masculin. *Santé mentale au Québec*, vol 5, 2: 128-136.

D

- **Dadoune, J.P.** 2006. Biologie de la reproduction humaine. Edition Ellipses, pages 25-50.

- **De Kretser., D. M., and Kerr.,J. B.** 1998. The cytologie of the testis. In *The physiology of reproduction*, vol. 1, pp. 837-932.
- **Dubois, L.D.** 2010. Progrés physiopathologiques dans le diabète de type1. *Revue du praticien*. Vol.60 :165-69.
- **Dubois L.D., Timsit J.** 2000. Diabète de type 1 et environnement. *Médecine/Sciences* ; 16 :1045-50.

E

- **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.
- **Eve de Lamirande., Claude Gagnon.** 1995. Dérivés actifs de l'oxygène et fonctions du spermatozoïde. *médecine/sciences*; 11 : 564-9

F

- **Friedman S, Villa G., Christine M.** 1996. Diabète insulinodépendant, stress et troubles psychiatrique. *Encycl. Med. Chir. EMC. Psychiatrie*. 37-665 : A10.
- **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.

G

- **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.
- **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.
- **Granger R, J.Passet, G. Arbousset .**1976. Activité optique de l'essence de Romarin *Rosmarinus officinalis* – L. La France et ces parfums N°67, 62.
- **Gregory C.,** 1988. Encyclopédia Universalis, Aolto Anabaptisme, Corpus 1, France S.A.
- **P. Goetz.** 2007. Phytothérapie du diabète. *Phytothérapie clinique*. 5 :212-217 .

- **Griffeth, R.J., Carretero, J., Burks, D.J.** 2013. récepteur de l'insuline substrat 2 est nécessaire pour testiculaire développement. *journal.pone.0062103*.
- **Grimaldi A.** 2000. Questions d'internat, Diabétologie. *Faculté de médecine Pierre Marie Curie* .Paris. France. p: 15-19

H

- **Haloui M., Louedec L., Michel J.-B. et Lyoussi B.** 2000. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaureum erythraea*. *J. Ethnopharmacol.*, Vol.71, p : 465 – 472.
- **Hamed Heidari-Vala ., Reza Ebrahimi Hariry., Mohammad Reza Sadeghi ., Mohammad Mehdi Akhondi., Marefat Ghaffari Novin ., et Mahnaz Heidari.** 2013. Évaluation d'un extrait hydro-éthanolique de *Rosmarinus officinalis* (romarin) pour son activité sur la fonction hormonale et cellulaire des testicules à l'âge adulte Homme Rat. *Iran J Pharm Res. Spring; 12 (2): 445-451.*
- **Hasslett C., Edwin R., Boon N., Colledj N.R., Hunter J.A.A.** 2005. Davidson, Médecine interne, principe et pratique, traduit de la 19e édition anglaise. Edition Maloine. ISBN.2-224-02789-3. p : 578-682.
- **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.
- **He-Lin T., Li-Shun W., Zhong-Xin X., Ru-Tong Z., Dong-Ling J et Jin-Sheng G.** 2010. Correlation between blood Glucose Level and Diabetes Sings in streptozotocin Induced Diabetic Mice. *Global Journal of pharmacology* 4(3): 111-116
- **Hiroygki. Haraguchi et al.** 1995. Inibtion of Lipid Peroxydation and Superoxide Génération by Diterpenoids from *Rosmarinus Officinalis*. *Planta Med.* 61. P 333.
- **Hutson, J.C., Stocco, D.M., Campbell, G.T., J, Wagoner .**1983. Fonction des cellules de Sertoli dans les diabétiques, insulino-traités diabétique, et les rats semi-faim. *Diabète.* 1983 ; 32 : 112 – 116 .

I

- **Inatani. R., N. Nakatani, H.H.Fuwa , and h Seta.** 1983. Structure of a New Antioxidants Phenolic Diterpens Isolated from r Rosmary (*Rosmarinus officinali. L.*). *Agric Biol Chem.*, 46. P 1661.

- **Iserin, P., Masson M., Restellini J. P., Ybert E., De Laage de Meux A., Moulard F., Zha E., De la Roque R., De la Roque O., Vican P., Deesalle –Féat T., Biaujeaud M., Ringuet J., Bloth J. et Botrel A.** 2001. Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins. Ed Larousse. P10-12.

J

- **J, Schlosser., I, Nakib., F, Carré., Pigeon, F., Staerman.** 2007. Male infertility: definition and pathophysiology *Annales d'Urologie*, Volume 41, Issue 3, Pages 127–1
- **Jean Hermabessière., Florence Brugnon.** 2010. incidence sur la fertilité masculine. *médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie*. Volume 12, Numéro 3, 201-7, 2010
- **Joan Ballester., M, Carmen Muñoz., Jorge Domínguez., Teresa Rigau., Joan,J., Guinovart., Joan, E., Rodríguez-Gil.** 2004. Diabète insulino-dépendant affecte la fonction des testicules par des mécanismes FSH et de LH-liés. Volume 25, Numéro 5. Pages 706-719
- **John K., Amory et William, J., Bremner.** 2003. Règlements de la fonction testiculaire chez les hommes: implications pour le développement de la contraception hormonale masculine. *Le Journal de stéroïdes biochimies et de biologie moléculaire*. Volume 85, Issues 2-5, pages 357-361.

K

- **Kambouche, N., Merah, B., Derdour, A., Bellahouel, S., Benziane, M.M., Younos, C.** 2009. Etude de l'effet antidiabétique des saponines extraites d'*Anabasis articulata* (Forssk) Moq, plante utilisée traditionnellement en Algérie. *Phytothérapie*. 7: 197–201.
- **Karin Schwarz and Waldemar Ternes.** 1992. Isolation and formation of other Phenolique Diterpens, *Z, Lebenson unter frsch*, .Vol 195.P99.
- **Khaki A., Fathiazad F., Nouri M., Khaki A. A., Khameneki H. J., Hamadeh M.** 2009. Evaluation of androgenic activity of *Allium cepa* on spermatogenesis in the rat. *Folia Morphology*, Vol. 68, 1: 45 – 51.
- **Kurkeja A., Maclaren N.K.** 2002. NKT cells and type-1 diabetes and the « hygiene hypothesis » to explain the rising incidence rates diabetes. *Technology and therapeutics.*, 4 (3) :323-33 .

L

- **Langlois, A.** 2008. Optimisation de la revascularisation des flots pancréatiques au cours de la transplantation, approche génétique ou pharmacologique. Thèse Doctorat en sciences de la vie et santé. Université Louis Pasteur. Strasbourg. France.

M

- **M, Carpentier., S, Sahpaz., F, Bailleul.** 2004. Plantes et dysfonction érectile. *Phytothérapie* numéro 3: 66-71.
- **Markham K.R.** 1982. Technics of flavonoids identification. *Academic Press* (London) 2: 1-113
- **Marquis, A.** 2012. Propriétés antibactérienne, anti adhérence, anti-inflammatoire et anti-protéase de deux coumarins, l'auraptène et de le lacinartin. Thèse postdoctorale. Université Laval. 81p.
- **Mauvais., Jarvis, P .**1984. Médecine de la reproduction masculine. Editions Flammarion médecine/sciences. Pages 15-24.
- **Mbongue F. G. Y.** 2003. Etude des propriétés et des effets de certaines plantes de la flore camerounaise sur le comportement sexuel des rats adultes .*Thèse de Doctorat PhD.* Université de Yaoundé I, Cameroun. 222.
- **Mehmet Kanter., Cevat Aktas., Mustafa Erboga.** 2012. Les effets protecteurs de la quercétine contre l'apoptose et le stress oxydatif chez les diabétiques testicule de rat induit par la streptozotocine. *Alimentation and Chemical Toxicology.* Volume 50, Pages 719-725

N

- **Nassu, R.T., Guaraldo Goncalves, L.A., Azevedo Pereira da Silva, M.A., Beserra, F.J.** 2003. Oxidative stability of fermented goat meat sausage with different levels of natural antioxidant. *Meat Science.* **63**: 43-49.
- **Neil, R., CARLSON., Allyn and Bacon.** 1986. Physiology of behavior. chapitre 10. Third edition. pp. 369-419.
- **Nienke V.D., Frans G.H., Kroese J., Jan Luck H.** 2006. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res.* 2006; 23: 169-183.
- **Nugent, R.A., Feigl, A.B.** 2009. Donor Response to Chronic Diseases in Developing Countries. *Center for Global Development. Washington DC.*

O

- **Olabinri, J. A., Adebisi, O. F., Odesomi, P. F., Olabinri and G. E., Adeleke.** 1999. Experimental classification of the antioxidant capacity of the leaf, stem and root barks of *Magnifera indica* and *Azadirachta indica*. *Department of Biochemistry, College of Health Sciences, Ladoko Akintola University of Technology, Ogbmoso, Oyo State, Nigeria.*

P

- **Paris A., Strukelj B., Renko M., Turk V., Pukl M., Umek A. et Korant B. D.** 1993. Inhibition effects of carnosic acid on HIV-I protease in cell free assays. *Journal of natural products.*, **56** (8) : 1426-1430.
- **Paris et al.** 1993. effect of carnosolic Acid Products. Vol56.N°8.P1426.
- **Perlemuter, L., Collin de l'Hortet, G., Sélam, J.L.** 2003. Diabète et maladies métaboliques. 3ème édition. Paris.
- **Peter-Riesch, B., Philippe, J., Stalder, H.** 2002. Decouverte d'un diabete sucre. *PrimaryCare*, **2**:284–290.
- **Pierre Costa., Christophe Avances., Laurent Wagner.** 2003. Dysfonction érectile : connaissances, souhaits et attitudes. *Progrès en Urologie*. 13, 85-91
- **Pintor, G., Marchetti, M., Chessa, M., Sechi, B., Scanou, N., Mangano, G Tirillini, B.** 2009. *Rosmarinus officinalis L.* Chemical modifications of the essential oil and evaluation of antioxidant and antimicrobial activity. *Nat Prod Commun* 4: 1685-90.

Q

- **Quezel, P., Santa, S.** 1963. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tome II. C.N.R.S. (Ed). Paris, 565p.

R

- **Raccah, D.** 2004. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. 29–42.
- **Rania, A., Salah El-Din., Abd El-Rahman, El-Shahat & Rasha Ahmed Elmansy ,EL.** 2012. An Electron Microscopic Study of the Antifertility Potential of Rosemary (*Rosmarinus officinalis L.*) in Male Albino Rats. *Int. J. Morphol.*, **30**(2):666-672.

- **Rasooli, I., Fakoor, M.H., Yadegarinia, D., Gachkar, L., Allameh, A., Rezaei, M.B.** 2008 Antimycotoxigenic characteristics of *Rosmarinus officinalis* and *Trachyspermum copticum* L.essential oil. *International J of Food Microbiology*.122:135-139.
- **Raverot, G.** 2005. Diabète sucre de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Hippocrate. Paris.6 20.
- **Rodier M.** 2001. Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique*. 25 (2) : 91-93
- **Roglic G, Unwin N.** 2010. Mortality attributable to diabetes: estimates for the year. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 87(1) : 15-9.
- **Romano, C.S., AbadiB K., Repettov., Vojno, A.A. et Moreno, S.** 2009. Synergistic antioxidant and antibacterial activity of rosemary plus butylated derivatives. *Food Chem.*, Vol. 115, p p : 456-461.

S

- **Scarano , W.R., Messias, A.G., Oliva, S.U., Klinefelter, G.R & Kempinas WG.** 2006. Sexual behaviour, sperm quantity and quality after short-ter streptozotocin induced hyperglycaemia in rats. *International Journal of Andrology* 29 482–488.
- **Sharpe, R.M.** 1994. Regulation of spermatogenesis. In *The Physiology of Reproduction*. vol1. pp 1363-1434.
- **Simonis-Bik, A.M.C., Eekhoff, E.M.W., Moor, M.H.M., Kramer, M.H.H., Boomsma, D.I., Heine R.J.** 2010. Génétique du diabète de type 2 : comment évaluer l'heritabilité de la capacité sécrétoire de la cellule B.2, 11-12.
- **Singletary, K., MacDonald, C., Wallig, M.** 1996. Inhibition by rosemary and carnosol of 7,12- dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced rat mammary tumorigenesis and in vivo DMBA-DNA adduct formation.*Cancer Letters*. **104**: 43-48.
- **Sordoill et Catherine., Guatheron Danielle.**1992. Regulation of the steroidogenic function of cultured porcine Leydig cells: actions and sites of action of growth factors. N° : 92 LYO1 0052, 148p.
- **Sudha,S., G,Valli ., Julie P Mary , J. Arunakaran , Govindarajulu P. , K. Balasubramanian.**1999. Influence du diabète et l'insuline traitement induit par la streptozotocine sur l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire pendant la maturation sexuelle chez les rats. *Endocrinol diabète*. 107 : 14 - 20 .

- **Swanston-Flat S.K., Day C., Bailey C.J., Flatt P.R.** 1990. Traditional plant treatment for diabetes: studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologie* 33, 462-464.

T

- **T, Seisen., M, Rouprêt., A, Faix., S, Droupy .**2012. *Progrès en Urologie* The prostate gland: a crossroad between the urinary and the seminal tracts. Volume 22, Supplement 1. Pages S2-S6
- **Tülay Bakirel., Utku Bakirel., Oya Üstüner Keleş. , Sinem Güneş Ülgen., Hasret Yardibi.** 2008. *Journal d'Ethnopharmacologie* : Évaluation in vivo des activités antidiabétiques et antioxydants de romarin (*Rosmarinus officinalis*) chez les lapins alloxane diabétique. Volume 116, Pages 64-73

V

- **Violettes B., Atlan C., Conte-D., Raccach D., Simonin G.** 2006. Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. *Endocrinologie nutrition. Faculté de médecine de Marseille.*1-45
- **Vergés B.** 2007. Physiologie de la dyslipidémie du syndrome du métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition clinique et métabolisme* ; 21 :9-16.

W

- **W, Bruce., Carlin.** 1988. Impuissance et diabète. 1988. *Métabolisme.*Volume 37, Numéro 2, pages 19-21
- **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.
- **Wild, S., Roglic, G., Green, A., et al. Global.** 2004. Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 27: 1047-1053.

Annexe I

Les appareils utilisés lors des différentes manipulations sont :

- Agitateur (VELP scientifica),
- Spectrophotomètre (UNICO),
- Bain-marré (BUNSEN),
- Etuve (MMM- groupe),
- Balance de précision (RADWAG),
- CASA (Computer Assistance Analyse Semence),
- L'automate (STP120),
- Distributeur de paraffine,
- Réfrigérateur,
- Microtome (Leica RM 2125RT),
- Plaque chauffante,
- Sonde,
- Glucomètre (One Touch Ultra, LIFESCAN, Milpitas, CA 95035 USA),
- Appareil photos numérique (SONY DIGITAL STILL CAMERA),
- Microscope optique,

Annexe II

Principe de dosage de cholestérol

Le cholestérol plasmatique a été dosé, après hydrolyse enzymatique puis oxydative (méthode enzymatique). 10µl du plasma ont été ajoutés à 1ml du réactif de dosage de cholestérol, et après agitation et incubation à température ambiante (37°C/15 à 25°C) pendant 5 à 10 minutes, l'absorbance a été mesurée à 505nm par spectrophotométrie. Le cholestérol a été dosé selon les réactions suivantes (**SPINREACT, 2014**) :



La concentration de l'échantillon en cholestérol a été calculée selon la formule suivante:

$$X = (\text{A échantillon} / \text{A standard}) \times 200 = \text{mg/dl de cholestérol dans l'échantillon}$$

Le facteur de conversion = mg /dl x 0, 0258 = m mol/L

Glossaire botanique

- **Spermaphytes ou spermatophytes** : Plante à graines.
- **Dicotylédones** : Plantes angiospermes (plantes à fleurs) dont la graine contient deux cotylédones.
- **Lamiales** (Labiales) : Ordre des plantes de la classe des dicotylédones, comprenant la sauge, le romarin...etc.
- **Lamiacées (labiée)** : Famille de plantes dicotylédones de l'ordre des lamiales.

Glossaire médical

- **Antirhumatismal** : Traite certaines affections rhumatologiques les rhumatismes qui sont des affections douloureuse, aiguë ou chroniques (s'étalant dans le temps), se traduisant par des symptômes survenant au niveau des articulations.
- **Activité anti-oxydante** : Lutte contre le stress oxydatif, protège la cellule d'une oxydation par les radicaux libres et empêche l'altération des composés organiques.
- **Anti-carcinogène** : **Anticancéreux** : se dit d'un procédé, d'un médicament, voire d'un produit alimentaire utilisé pour la prévention ou le traitement du cancer.
- **Antifongique** : médicament actif contre les champignons.
- **Anti-inflammatoire** : Traiter une réaction inflammatoire et les maladies qui en résultent telles que les manifestations rhumatismales, les fractures, les stomatites et les lésions génitales et urinaires.
- **Antivirale** : médicament utilisé pour lutter contre les maladies dus au virus comme la grippe.
- **Artérite** : Ce terme regroupe toutes les lésions artérielles (inflammations), quel qu'en soit le mécanisme.
- **Glycémie** : Taux de glucose dans le sang. Grâce à plusieurs mécanismes de régulation, la glycémie est maintenue sensiblement constante (autour de 1 gramme par litre) afin d'apporter aux organes et aux tissus des quantités constantes de glucose sanguin.
- **Hyperglycémie** : Augmentation anormale de la glycémie (taux de glucose dans le sang) au-dessus de 1,1g, soit 6 millimoles, par litre.

- **Hypoglycémie :** est une concentration en sucre dans le sang (glycémie) anormalement basse, associée à des symptômes témoignant du fonctionnement anormal du cerveau, la neuroglucopénie.
- **Vasodilatatrice :** substance qui augmente le diamètre des vaisseaux sanguins.
- **L'insulino-résistance :** c'est la réduction de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles
- **Glycogénogenèse :** voie métabolique qui permet, dans le foie et le muscle, la synthèse de glycogène à partir du glucose. Son but principal est la mise en réserve du glucose issu d'une alimentation riche en glucides.

Résumé :

Rosmarinus officinalis communément appelée romarin, connue pour ses effets anti-oxydant et anti-inflammatoire dans la médecine traditionnelle.

La présente étude consiste à étudier l'effet protecteur des polyphénols totaux de *Rosmarinus officinalis* contre l'infertilité causée par une hyperglycémie chronique chez des souris rendues diabétiques par la streptozotocine.

L'étude a été réalisée sur des souris mâles « Swis albinos » rendues diabétiques par la streptozotocine. basée sur différents testes : paramètres généraux de copulation, d'androgénicité et de fertilité

A l'issue de ce travail, ces résultats indiquent un potentiel androgénique pro-sexuel des poly-phénols chez les souris mâles et justifient l'utilisation empirique de *Rosmarinus officinalis* dans le traitement des dysfonctions testiculaires et des problèmes de fertilité chez les hommes.

Mots clés : Diabète, poly-phénols, *Rosmarinus officinalis*, testicules, spermatozoïdes, comportement sexuele

Abstract:

Rosmarinus officinalis commonly known as rosemary, known for its anti-oxidant and anti-inflammatory in traditional medicine

This study is to investigate the protective effect of total polyphenols of *Rosmarinus officinalis* against infertility caused by chronic hyperglycemia in mice made diabetic by streptozotocin.

The study was performed on male mice "Swis albino" made diabetic by streptozotocine. basée on different tested: general parameters of copulation and fertility of androgenicity

Following is working, these results indicate a pro-sexual androgenic potential of polyphenols in male mice and justify the empirical use of *Rosmarinus officinalis* in the treatment of testicular dysfunction and fertility problems in men.

Keywords : Diabetes, poly-phenols, *Rosmarinus officinalis*, testicles, sperm behavior sexuele

Introduction

Partie bibliographique

Chapitre I
Matériel végétal

Chapitre II
Généralités sur le diabète

Chapitre III
Généralités sur l'appareil
génital

Partie pratique

Chapitre I
Matériel et méthodes

Chapitre II
Résultats et discussion

Conclusion

Références bibliographiques



Annexes

Glossaire