

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



MÉMOIRE DE FIN DE CYCLE

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

Effet de l'insuline sur la capture de glucose par les spermatozoïdes et les globules rouges humains

Réalisé par : M^{lle}. SEMMANI Naima & M^{lle}. BOUGHANI Soraya

Sous l'encadrement de :

M. BEL MOUHOUB M.

Devant le jury :

M. IGUER-OUADA M.

Président

M^{me} MOUHOUB C.

Examinatrice

M^{me} BELHADJ-KEBBI M.

Examinatrice

Année universitaire 2012/2013

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur **Mr BELMOUHOU B M**, pour ses précieux conseils et son aide durant toute la période du travail.*

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

*à mes très chers parents qui m'ont fourni au
quotidien un soutien et une confiance sans faille
et de ce fait, je ne saurais exprimer ma
gratitude seulement par des mots. Que dieu vous
protège et vous garde pour nous.*

A ma sœur Karima ,

A mes frères

Que dieu vous protège

*A mes adorables amies, pour leur fidélité
A tous mes amis avec lesquels j'ai partagé mes
moments de
joie et de bonheur.*

*Je le dédie également à ma collègue de travail
SORAYA, qu'elle trouve ici mon respect le plus
profond.*

NAIMA

Dédicaces

Je dédie ce travail :

*à mes très chers parents qui m'ont fourni au
quotidien un soutien et une confiance sans faille
et de ce fait, je ne saurais exprimer ma
gratitude seulement par des mots. Que dieu vous
protège et vous garde pour nous.*

A mes sœurs Kahina , Zahia et Yasmine

A mes frères Mourad et Nordine

Que dieu vous protège

*A mes adorables amies, pour leur fidélité
A tous mes amis avec lesquels j'ai partagé mes
moments de
joie et de bonheur.*

*Je le dédie également à ma collègue de travail
NAIMA, qu'elle trouve ici mon respect le plus
profond.*

SORAYA

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction 1

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre I Généralité sur le diabète

I.1. Concept et historique	3
I.2. Définition du diabète sucré	3
I.3. Classification	4
I.3.1. Les diabètes primaires	4
I.3.1.1. Le diabète de type 1(TD1)	4
I.3.1.2. Le diabète de type 2(TD2)	4
I.3.1.3. Le diabète gestationnel	5
I.3.2. Les diabètes secondaires	5
I.4. Epidémiologie	6
I.5. Physiopathologie du diabète	8
I.5.1. Physiopathologie du diabète de type 1	8
I.5.2. Physiopathologie du diabète de type 2	9
I.6. Diagnostic et Symptômes du diabète	9
I.7. Traitement du diabète	10
I.7.1. Traitement de diabète de type 1	10

I.7.2. Traitement de diabète de type 2	11
I.7.2.1. Prise en charge non médicamenteuse	11
I.7.2.2. Les classe d'antidiabétiques oraux	11
I.8. Complications du diabète	13
I.8.1. Complications métaboliques aiguës	13
I.8.1.1. L'acidocétose diabétique	13
I.8.1.2. Le Coma hyperosmolaire	13
I.8.1.3. L'acidose lactique	14
I.8.1.4. L'hypoglycémie	14
I.8.2. Complications chroniques du diabète	14

Chapitre II Insuline

II.1. Historique	15
II.2. Définition	15
II.3. Structure chimique de l'insuline	15
II.4. Synthèse de l'insuline	16
II.5. Les différents types d'insulines	18
II.5.1. Les insulines à action rapide	18
II.5.2. Les insulines à action intermédiaire	18
II.5.3. Les insulines bi-phasiques, mixtes, pré-mélangées	18
II.5.4. Les insulines à action lente	18
II.6. Actions physiologiques de l'insuline	19
II.6.1. Action sur l'organisme	19

II.6.1.1. Effets sur le foie : métabolisme glucidique	19
II.6.1.2. Effets sur le tissu adipeux : métabolisme lipidique	19
II.6.1.3. Effets sur le muscle	19
II.6.1.4. Effets Généraux	19
II.6.2. Action cellulaire	20
II.7. Le transport du glucose et les différents types de GLUT	21

Chapitre III Les deux types cellulaires utilisés dans cette étude

III.1. Généralités sur le Sperme humain	25
III.2. Transport de glucose dans les spermatozoïdes	25
III.3. Effet de l'insuline sur la capture de glucose par les cellules germinales	26
III.4. Le globule rouge	26
III.5. La membrane de globule rouge	27
III.6. Le transport du glucose dans le globule rouge	27
III.7. Effet de l'insuline sur les globules rouge	27

Partie 2 : Etude expérimentale

Chapitre I Matériels & Méthodes

I. Matériel et méthodes	29
I.1. Matériels	29
I.1.1. Matériels biologiques	29
I.1.1.1. Spermatozoïdes humains	29
I.1.1.2. Globules rouges	29
I.1.2. Produits chimiques	29

I.1.3. Matériel d'analyse	29
I.2. Méthodes	30
I.2.1. Préparation des échantillons	30
I.2.1.1. Préparation des échantillons du sperme	30
I.2.1.2. Procédure expérimentale	30
I.2.1.2.1. Effet de la l'insuline sur les différents paramètres de mobilité	30
I.2.1.2.2. Effet de la l'insuline sur la capture de glucose par les spermatozoïdes	30
I.2.2. Préparation des échantillons du sang	31
I.2.2.1. Dosage de glucose	31
I.3. Analyse statistique	32

Chapitre II Résultats et Discussions

II. Étude de l'effet de l'insuline sue la mobilité des spermatozoïdes	33
III. Étude de l'effet de l'insuline sur les différents paramètres de mobilité des spermatozoïdes humains (VCL, VSL, VAP, ALH)	34
III.1. Effet de l'insuline sur la vitesse curviligne (VCL) des spermatozoïdes	34
III.2. Effet de l'insuline sur la vitesse de progression des spermatozoïdes (VSL)	35
III.3. Effet de l'insuline sur la VAP des spermatozoïdes	36
III.4. Effet de l'insuline sur la vitesse d'amplitudes du déplacement latéral de la tête (ALH) des spermatozoïdes	38
IV. Étude de l'effet de l'insuline sur la consommation de glucose par les spermatozoïdes humains	39
V. Étude de l'effet de l'insuline sur la consommation de glucose par les globules rouges ...	40

Conclusion et perspective 42

Références bibliographiques

Liste des tableaux

Tableau I : Comparaison DT1 et DT2 5

Tableau II: Les transporteurs de glucose (GLUT) 24

Liste des figures

Figure1: Estimation du nombre de personnes touchées par le diabète dans le monde en 2003 et évaluation du nombre attendu en 2025. [Chiffres de la Fédération Internationale du Diabète(FID)]	6
Figure 2 : Répartition des diabètes type 1- type 2	7
Figure 3 : Structure primaire de l'insuline humaine	16
Figure 4 : Synthèse de l'insuline	17
Figure 5 : Les effets métaboliques majeurs de l'insuline	20
Figure 6: Schéma représentant le mécanisme d'action de l'insuline sur le transport du glucose dans le tissu adipeux	20
Figure 7 : Représentation hypothétique de l'organisation bidimensionnelle des transporteurs du glucose à diffusion facilitée dans la membrane plasmique.....	22
Figure 8: Représentation des principaux transporteurs identifiés dans la membrane cytoplasmique de globule rouges humains	28
Figure 9: Sperm Class Analys	31
Figure 10: Histogramme représentant le pourcentage des spermatozoïdes mobiles en fonction du temps avec ou sans insuline	33
Figure 11: Histogramme représentant l'effet du glucose, glucose+insuline sur la vitesse curviligne des spermatozoïdes humain (VCL)	35
Figure 12: Histogramme représentant l'effet de l'insuline sur la vitesse de progression (VSL) des spermatozoïdes en fonction du temps	36
Figure 13 : Histogramme représentant l'effet de l'insuline sur la vitesse selon la trajectoire moyenne des spermatozoïdes humains (VAP) en fonction du temps	36
Figure 14: Histogramme représentant l'effet de l'insuline sur la vitesse d'amplitude du déplacement latéral de la tête des spermatozoïdes (ALH), en fonction du temps	38

Liste des figures

- Figure 15:** Histogramme représentant la consommation de glucose en présence et en absence de l'insuline par les spermatozoïdes humains 39
- Figure 16:** Histogramme représentant la consommation de glucose par les globules rouges en présence et en absence de l'insuline 41

Liste des abréviations

µl: Microlitre.

µu : Micro-unité.

AA: Acide Aminé.

ADA : Association Américaine du Diabète.

ADO : antidiabétiques oraux.

AG : Acide gras.

ALH: Amplitude of lateral head displacement.

Anti- IA2: anti-tyrosine phosphatase.

ARN: acide ribonucléique.

ATP : Adénosine triphosphate.

BCF: Beat-cross frequency.

CASA: Computer Assisted Sperm Analyzer.

DG: diabète gestationnel.

DID : Diabète insulino-dépendant.

DNID : Diabète non insulino-dépendant.

FID : Fédération Internationale du Diabète.

g : Gramme.

GAD: Glutamate acide décarboxylase.

GLUT : Glucose Transporter.

HbA1c : Hémoglobine glycosylée.

HDL: High density lipoprotein.

ICA: Islet cell antibody.

IMC : Indice de masse corporelle.

INS : Sécrétion insuffisante de l'insuline.

kDa : kilodalton.

Kg : kilogramme.

mg/L : Milligramme par litre.

MHD : Mesures Hygiéno-diététiques.

ml : millilitre.

mmol/L: milli-moles par litre.

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young.

NHA-NES III: National Health and Nutrition Examination Survey.

nm: Nanomètre.

NPH : Protamine Hagedorm.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

Ph: potentiel hydrogène.

PPAR- γ : Peroxysome proliferator Activated receptor γ .

Rpm: Rotation per minute (tour par minute).

SCA: Sperm Class Analyzer.

TD1 : Diabète de type 1.

TD2 : Diabète de type 2.

TZD: Thiazolidinediones.

VAP: Average path velocity.

VCL: Average of curvilinear velocity.

VSL: Straight line velocity.

xg: Times gravity.

Introduction générale

Le diabète sucré représente l'une des plus grandes menaces à la santé mondiale moderne. Son incidence est en augmentation rapide. En 2000, l'organisation mondiale de la santé (**OMS**) a indiqué que 177 millions de personnes ont été touchées par le diabète dans le monde entier, mais en 2025, ce chiffre devrait s'élever à plus de 347 millions (**OMS, 2011**). Des facteurs tels que l'obésité, la croissance démographique et le vieillissement sont en grande partie responsables de cette maladie (**Wild et al., 2004**).

Le diabète a été associé à des troubles de la reproduction chez les hommes et les femmes (**Amaral et al., 2008**). Des altérations de la reproduction mâles ont été largement signalées chez des personnes atteintes de diabète (**Scarano et al., 2006**). Environ 90% des patients diabétiques ont des troubles de la fonction sexuelle, y compris une diminution de la libido, l'impuissance et l'infertilité (**Cameron et al., 1990**).

Le diabète sucré peut affecter la fonction reproductrice mâle à plusieurs niveaux en raison de ses effets sur le contrôle endocrinien de la spermatogenèse, la spermatogenèse elle-même ou par l'altération de l'érection et l'éjaculation (**Agbaje et al., 2007**).

L'insuline est une hormone hypoglycémisante produite principalement par les cellules β du pancréas et elle est importante pour la promotion de la croissance, la différenciation et le métabolisme dans les cellules somatiques. De plus, il a été montré que l'insuline joue un rôle central dans la régulation de la fonction gonadique. Il a été montré que l'insuline pourrait jouer un rôle dans l'amélioration des paramètres de la mobilité du sperme humain, comme en témoigne l'augmentation de la mobilité totale et progressive ainsi que les caractéristiques de l'hyperactivation du sperme, VCL et ALH (**Lampiao et al., 2008**).

Chez les hommes touchés par le diabète insulino-dépendant, les spermatozoïdes ont des défauts structurels graves, la mobilité est significativement plus faible et la capacité est moindre à pénétrer les œufs (**Baccetti et al., 2002**). Il a été également démontré que les deux membranes plasmiques des spermatozoïdes et de l'acrosome représentent des cibles cytologiques de l'insuline (**Silvestroni et al., 1992**).

Une autre étude a démontré que le glucose améliore de manière significative la mobilité des spermatozoïdes et leurs capacitations (**Andrew et al., 2001**).

Aquila et ses collaborateurs (2005) ont montré que l'insuline est exprimée, est excrétée dans les spermatozoïdes de l'homme, ces derniers régulent d'une façon autocrine leur utilisation de glucose (**Aquila et al., 2005**).

L'objectif de la présente étude, est de démontrer l'effet de l'insuline sur les différents paramètres de mobilité des spermatozoïdes, ainsi que l'influence de cette hormone sur l'utilisation de glucose par les érythrocytes et les spermatozoïdes humains.

Chapitre I Généralité sur le diabète

I.1. Concept et historique

Les premiers signes du diabète ont été décrits il y a plus de 3 000 ans en Égypte par un scribe qui avait noté sur un papyrus que certaines personnes se mettaient subitement à boire et à uriner abondamment. Une centaine d'années avant notre ère, le nom de diabète fut pour la première fois prononcé par un médecin grec (Arretée de Cappadoce). Le terme de diabète qui vient du Grec diabète, « passer à travers », était destiné à caractériser des personnes ayant une maladie dramatique qui entraînait une mort rapide chez des sujets jeunes. Ainsi était décrite 100 ans avant Jésus-Christ (JC) une maladie qui est connue aujourd'hui comme étant le diabète de type 1 (**Monnier et al., 2010**). Ce n'est que 1 500 ans après JC qu'un médecin européen (Paracelsus) mit en évidence dans les urines des diabétiques une substance qui se présentait comme une poudre blanche. À cette époque, cette substance qui était du glucose fut confondue avec du sel. Cent ans plus tard (1600 après JC), on découvrit que les urines des diabétiques avaient un goût sucré. Le terme de diabète sucré (diabetes mellitus) fut utilisé pour la première fois (**Monnier L et al. 2010**). Il fallut une centaine d'années supplémentaires (1700 ans après JC) pour que Thomas Cawley découvre que la substance présente en abondance dans l'urine des diabétiques était un sucre. En 1800 après JC, Langerhans découvre en Allemagne les îlots pancréatiques qui porteront ultérieurement son nom. Au moment de la découverte de ces petites structures tissulaires dont la masse totale ne dépasse pas 2 g, soit l'équivalent du volume d'un demi-dé à coudre, Langerhans n'en identifia pas la fonction. Ce n'est que plusieurs décennies plus tard que Von Mering et Minkowski démontrèrent que l'exérèse totale du pancréas entraînait le diabète. En 1902, Eugène Opie découvre que les diabétiques sont porteurs d'une dégénérescence des îlots pancréatiques (**Monnier et al., 2010**).

I.2. Définition du diabète sucré

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à un défaut de la sécrétion d'insuline et/ou de l'action de l'insuline (**Association canadienne du diabète, 2008**).

L'hyperglycémie chronique due au diabète est associée à une atteinte et à un dysfonctionnement de plusieurs organes notamment les yeux, les reins, le cœur et les vaisseaux sanguins. L'hyperglycémie aiguë, quant à elle, est caractérisée par une symptomatologie incluant la polyurie, la polydipsie et la perte de poids associée parfois à une

polyphagie et à des troubles de la vision. Des troubles de la croissance et une susceptibilité à certaines infections peuvent également être observés chez certains diabétiques. Le syndrome hyperosmolaire et l'acidocétose sont les complications aiguës les plus graves (**Drouin et al., 1999**).

I.3. Classification

La classification du diabète a longuement été revue et révisée depuis sa première classification en 1979. Finalement, l'Association Américaine du diabète (**ADA**) a proposé de nouveaux critères de diagnostic ainsi qu'une nouvelle classification selon laquelle le diabète est primaire ou secondaire.

I.3.1. Les diabètes primaires

Les diabètes primaires sont classés en 3 types : **le diabète du type 1** (environ 5 à 10% de la population diabétique), **le diabète du type 2** (90 à 95%) et **le diabète gestationnel**.

I.3.1.1. Le diabète du type 1 (TD1) ou diabète insulino-dépendant (DID), représente environ 10% des cas de diabète mondiaux (**Peter Riesch et al., 2002**). Il apparaît le plus souvent chez l'enfant et le jeune adulte, c'est pourquoi il est aussi appelé « diabète juvéniles » (**Grimaldi et al., 2001**). C'est une maladie auto-immune conduisant à une destruction sélective et progressive des cellules β pancréatique, productrice de l'insuline (**Boitard, 2002 ; Thivolet, 2002**).

Cette destruction résulte de la production d'auto-anticorps dirigée contre les antigènes des cellules β , elle semble apparaître chez des sujets génétiquement prédisposés (**Boitard, 2002**). Ce processus de destruction entraîne une carence en insuline absolue et définitive responsable de l'apparition d'une hyperglycémie chronique permanente (**Grimaldi et al., 2001**).

I.3.1.2. Le diabète du type 2 (TD2) ou non insulino-indépendant (DNID) est de loin la forme de la maladie la plus fréquente puisqu'elle présente 90% des cas mondiaux (**King et al., 1998**). Le diabète du type 2 est aussi appelé « diabète mature » car il survient le plus souvent chez l'adulte (**Peter Riesch et al., 2002**).

Sa caractéristique principale est l'insulinorésistance des tissus cibles (diminution de l'action inhibitrice de la production endogène et de l'action stimulatrice de l'utilisation périphérique du glucose de l'insuline) qui entraîne une hyperinsulinémie réactionnelle (**Rigalleau et al., 2007**). Le diabète du type 2 touche principalement 4 principaux organes : le pancréas, le tissu adipeux, le foie et le muscle. Une dysfonction au niveau des cellules β engendre une sécrétion insuffisante de l'insuline (INS). Une altération au niveau du foie mène

à une surproduction du glucose hépatique. Au niveau des tissus adipeux, on remarque une activation de la lipolyse menant à un taux anormal des acides gras (AG). Une anomalie au niveau du muscle conduit à une diminution de l'absorption du glucose et de son utilisation. Tous ces facteurs mènent à une hyperglycémie (Stumvoll et al., 2005).

Tableau 1 : Comparaison DT1 et DT2 (Grimaldi et al., 2004)

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Patient type	Jeune < 20ans, maigre	> 40 ans
IMC	< 25 kg/m ²	> 27 surcharge pondérale
Présentation	Début brutal, syndrome	Découverte fortuite, Asymptomatique
Pathologie	Destruction auto-immune des cellules β (>80%) ou idiopathique (auto-anticorps absents)	Résistance à l'insuline, Baisse de la sécrétion Insulinique
Cétonurie	Modérée à importante	Négative à faible
Hérédité	Faible ou absente	Hérédité familiale

I.3.1.3. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est défini comme une intolérance au glucose qui survient ou qui est identifiée pour la première fois durant la grossesse. Ce type de diabète survient au cours de la grossesse, surtout pendant le 2e ou 3e trimestre où les besoins en insuline sont beaucoup plus importants qu'en temps normal. De plus, certains facteurs tels que les hormones de croissance et placentaires diminuent l'action de l'insuline (Landon et al., 2009)

I.3.2. Les diabètes secondaires

Les autres types de diabètes sont souvent appelés diabètes spécifiques, puisqu'ils sont liés à une cause bien définie. Ces causes peuvent être de nature génétique, comme le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes Of the Young), et affecter la fonction des cellules β . Le diabète secondaire peut aussi être découlée de l'évolution d'une autre maladie, tels que les

maladies endocrines (Syndrome de Cushing, hyperthyroïdie), les maladies du pancréas (pancréatite, cancer du pancréas) et les maladies du foie (cirrhose, hépatite C). Certains médicaments comme les corticoïdes peuvent aussi induire ce type de diabète (**Stumvoll et al., 2005**).

I.4. Epidémiologie

Le diabète représente un problème de santé publique majeur dont l'ampleur grandit d'année en année en raison de la transformation du mode de vie et de l'allongement de l'espérance de vie (**Lefèbvre, 2005**).

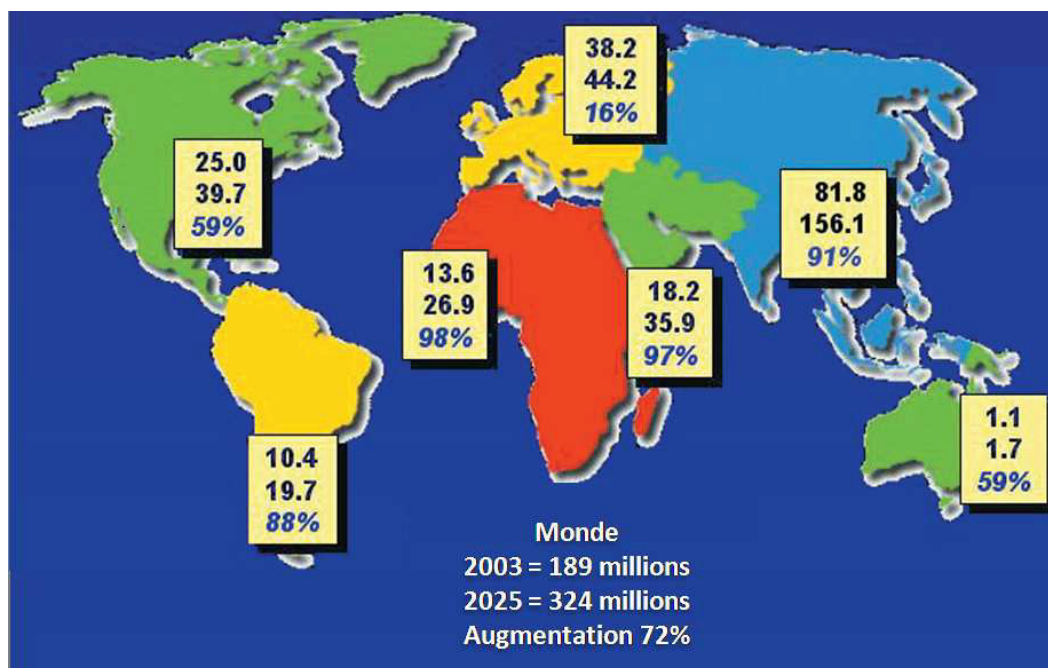


Figure 1 : Estimation du nombre de personnes touchées par le diabète dans le monde en 2003 et évaluation du nombre attendu en 2025. [Chiffres de la Fédération Internationale du Diabète(FID)] (**Lefèbvre, 2005**)

En 1980, on estime à environ 347 millions de personnes qui sont diabétiques dans le monde (**Danaei et al., 1980**).

L'Algérie n'échappe pas à l'épidémie du diabète, celle-ci répond pratiquement aux mêmes changements de conditions de vie constatées dans le monde. En effet, le changement de mode

de vie, l'importance de l'exode rural, la sédentarité et le changement du mode alimentaire, sont des facteurs favorisant l'augmentation de la prévalence du diabète.

L'estimation la plus récente indique que la prévalence serait de 7,4 % en 2010 pour la tranche d'âge 20-79 ans. Les études réalisées en Algérie sur des échantillons réduits, montrent des chiffres différents selon la région étudiée. Les résultats de l'étude réalisée entre 1997 et 1998, sur une population de la wilaya de Sétif dans l'Est algérien, portant sur un échantillon de 1457 sujets âgés entre 30 à 64 ans, montre une prévalence de diabète de 8,2 % dont 50 % de cas méconnus et sans différence selon le sexe, ni entre le milieu urbain (7,3 %) et rural (9,7%). La prévalence de l'intolérance au glucose était de 7,1 % (**Malek et al., 2001**). Une autre étude effectuée dans l'Ouest Algérien sur 7656 individus en 2004 et 2006, a révélé une prévalence de 10,5 % pour le diabète du type 2 et de 3,7 % pour le type 1. Cette prévalence globale est de 15,3 % en milieu urbain et de 12,9 % en milieu rural (**Zaoui et al., 2007**). Ces chiffres basés sur des petits échantillons sont une estimation parcellaire.

Il est essentiel de noter que la prévalence du diabète augmente avec l'âge et varie selon le sexe. De la même façon, d'après une étude Américaine **NHA-NES III**, la prévalence entre 20 et 39 ans est de 1,1 % et monte à 12,6 % entre 60 et 74 ans (**Sauvanet, 2007**).

Le terme de diabète recouvre en fait deux maladies bien distinctes :

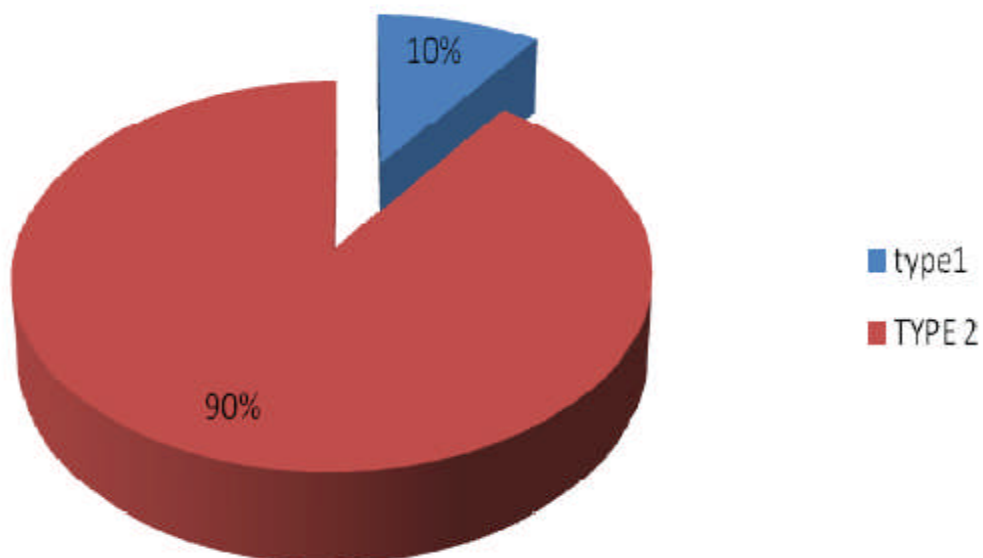


Figure 2: Répartition des diabètes type 1- type 2

Parmi les deux diabètes, le diabète du type 2 est celui qui suscite le plus d'inquiétude en terme de santé publique. Ce diabète est attribué, en grande partie, à une modification des habitudes alimentaires associée à une sédentarité croissante (mécanisation du travail et des transports, baisse des activités physiques de loisir). C'est pourquoi, l'Organisation Mondiale de la Santé (**OMS**), consciente de l'ampleur du phénomène, a lancé en octobre 2001 un vaste programme mondial de prévention préconisant une consommation accrue de fruits et de légumes, une augmentation de la fréquence des activités physiques, une diminution de la consommation d'alcool et une lutte contre le tabagisme (**Lefèbvre, 2005**).

I.5. Physiopathologie du diabète

La physiopathologie du diabète peut s'expliquer par l'apparition d'une ou de plusieurs anomalies dans le déroulement physiologique du pancréas endocrine, allant de la synthèse de l'insuline à ses effets cellulaires.

I.5.1. Physiopathologie du diabète du type 1

Le diabète du type 1 se caractérise par la destruction des cellules β pancréatiques (cellules insulino-sécrétrices) par un processus auto-immun conduisant à un déficit en insulino-sécrétion (**Tournant et al., 1998**).

L'hyperglycémie apparaît lorsque 80 à 90 % des cellules β ne sont plus fonctionnelles. Ce processus auto-immun se déroule sur plusieurs années avant l'apparition du diabète (5 à 10 ans). Cependant, il intervient sur un terrain génétique susceptible (au moins 10 gènes en cause) et souvent à la suite d'un facteur déclenchant.

La destruction des cellules β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper CD4 et des lymphocytes T cytotoxiques CD8. Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années. Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps n'ont pas en eux-même de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique (**Menon et al., 2011**).

Ces anticorps sont essentiellement au nombre de 4 :

- Les anticorps anti-îlots (islet cell antibody: ICA).
- Les anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase). Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire mais qui est exprimée au niveau pancréatique. Leur présence traduit l'existence d'un processus auto-immun dirigé contre les cellules B du pancréas.

- Les auto-anticorps anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant.
- L'anticorps anti-IA2 : c'est un anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules B (**Grimal, 2000**).

I.5.2. Physiopathologie du diabète du type 2

Maladie hétérogène, multifactorielle, où se conjuguent des facteurs héréditaires et environnementaux, le diabète du type 2, débute par une insulino-résistance (**Racah et al., 1999**). Cette insulino-résistance survient sur un terrain génétique, mais on ne connaît pas les gènes impliqués (**Menon et al., 2011**).

Parmi les principaux facteurs cliniques en cause dans l'insulino-résistance, on distingue l'obésité, la répartition abdominale sous-cutanée et encore viscérale des graisses. La sédentarité, quant à elle, multiplie le risque de diabète par 2 (**Bauduceau et al., 2009**).

On peut également tenir compte d'un facteur génétique. En effet, la répartition topographique du tissu adipeux et la variation typologique du tissu musculaire dépendraient de facteurs hormonaux et environnementaux comme le stress, l'alcool et le tabac. Le sujet âgé cumule lui aussi plusieurs facteurs d'insulino-résistance. Enfin, l'hypertension artérielle et l'augmentation des triglycérides et la baisse du HDL cholestérol apparaissent comme des conséquences de l'insulino-résistance et sont fréquemment associées au diabète du type 2 (**Bauduceau et al., 2009**).

De plus, après plusieurs années, le pancréas, fatigué de cette stimulation permanente, ne produit plus suffisamment d'insuline : c'est l'insulino-déficience (**Bauduceau et al., 2009**).

I.6. Diagnostic et symptômes du diabète

Une personne est diagnostiquée comme étant diabétique quand elle présente une glycémie à jeun de 1,26 mg/L ou 7,00 mmol/L. Le diagnostic de diabète peut être établi de trois façons différentes, qui, en l'absence d'une hyperglycémie évidente devront être confirmées par une deuxième mesure (**Drouin et al., 1999**).

Le diagnostic du diabète du type 1 (TD1) repose sur la mise en évidence, dans le sérum des sujets atteints, d'autoanticorps (anticorps anti-îlots de Langerhans [ICA, islet cell antibodies], anticorps anti-GAD [Anti-décarboxylase de l'acide glutamique], anti-IA2 [anti-tyrosine phosphatase]) (**Dussoix et al., 1997**).

Il est diagnostiqué par une glycémie élevée ainsi que par la présence d'auto-anticorps (contre les îlots pancréatiques et contre l'insuline) dans la circulation sanguine. Le diagnostic de la maladie doit se faire rapidement pour débiter l'insulinothérapie (injection d'insuline exogène) et préserver le maximum et le plus longtemps possible, le peu de cellules β restantes intactes (**Spinas et al., 2001**).

Le diabète du type 2 peut être variable d'une personne à l'autre. Le patient peut être asymptomatique et la découverte du diabète se fait alors à l'occasion d'un bilan de santé où une hyperglycémie ou une glycosurie peuvent être détectées. Le plus souvent, l'hyperglycémie modérée est insidieuse (**Chups diabétologie**).

Il y a quelques symptômes communs associés au diabète, incluant la polydipsie (soif excessive), polyurie (urines abondantes), polyphagie (faim excessive), fatigue, perte de poids inhabituel, infections vaginales pour les femmes atteintes de cette maladie, irritabilité, vision floue (**Canadian Diabetes Association, 2008**)

I.7. Traitement du diabète

Le traitement aura pour objectif d'augmenter l'espérance de vie en prévenant les complications grâce à un bon contrôle métabolique.

I.7.1. Traitement de diabète du type 1

Le diabète du type 1 réclame bien entendu un traitement par insuline. La crise acidocétosique, en plus d'un traitement intensif par de l'insuline ordinaire (action rapide), est une situation d'urgence et de réanimation hydro-électrolytique (**Hennen, 1996**).

Thérapie intensive se compose de trois ou plusieurs injections quotidiennes d'insuline ou d'un traitement avec la pompe à insuline externe, avec ajustement de la dose sur la base d'au moins quatre autosurveillance de mesure du glucose par jour. L'objectif de glycémie quotidienne était de 0,7 à 1,20 g par litre (3,9 à 6,7 mmol par litre) avant les repas et les niveaux de crête de moins de 180 mg par décilitre (10,0 mmoles par litre) après les repas (**Nathan et al., 2005**).

I.7.2. Traitement de diabète du type 2

Le traitement du diabète du type 2 (DT2) doit être précoce, comportant des mesures hygiéno-diététiques indispensables mais insuffisantes pour contrôler seules la dérivée glycémique (**Halimi et al., 2008**). Les patients diabétiques du type 2 sont d'abord traités par des mesures hygiéno-diététiques (MHD), qui doivent être poursuivis à toutes les étapes. Le

recours aux antidiabétiques oraux (ADO) a lieu lorsque les MHD ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6 % (**Haute Autorité de Santé, 2007**).

Des antidiabétiques oraux (ADO) et l'insuline ont fait la preuve d'une efficacité métabolique et de prévention des complications. Toutes les recommandations suggèrent la mise initiale sous metformine, puis le passage sans retard en bithérapie, voire trithérapie, avec les molécules existantes (sulfamides hypoglycémiantes d'abord, thiazolidinediones (TZD) ensuite), puis un passage à l'insuline (**Halimi et al., 2008**).

I.7.2.1. Prise en charge non médicamenteuse

Le traitement du diabète du type 2 chez la personne très âgée doit se faire de préférence de manière progressive: la première étape consiste à faire suivre au patient des mesures hygiéno-diététiques (exercices physiques, éducation et régime alimentaire). Cette intervention suffit pour pas mal des patients, les médicaments n'étant alors pas nécessaires (**Janssens et al., 2006**).

I.7.2.2. Les classes d'antidiabétiques oraux

Il existe plusieurs classes d'antidiabétiques oraux telles que: les inhibiteurs de l'alpha-glucosides, les biguanides, les sulfonyles, les méglitinides, les thiazolidinediones (TZD) etc. Les insulino-tropiques (sulfonyles et méglitinides) stimulent la sécrétion pancréatique d'insuline. Les biguanides et les TZD sont des insulino-sensibilisants, ils diminuent la résistance des tissus à l'insuline. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosides bloquent l'absorption intestinale des glucides (**Cheng et al., 2005**).

Les médicaments destinés à normaliser la glycémie dans le diabète du type 2 sont :

Les biguanides

La metformine et ses dérivés :

Ont un effet anti-hyperglycémiant. Ne stimule pas la sécrétion d'insuline. Réduit la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse.

Au niveau musculaire elle augmente la sensibilité à l'insuline. Au niveau intestinal, elle retarde l'absorption du glucose. Effet bénéfique sur le métabolisme lipidique (**Cheng et al., 2005 ; Grimaldi et al., 2007; Halimi et al., 2008**).

Les principaux insulinosécréteurs

Les sulfamides hypoglycémiantes (les sulfonyles) :

Diminue la glycémie par stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques. Diminue l'insulinorésistance par l'augmentation de la sensibilité tissulaire à l'insuline (Cheng et al., 2005 ; Grimaldi et al., 2007; Halimi et al., 2008).

✚ Les insulinosécréteurs non sulfamidés

Les glinides : ayant une action similaire aux sulfamides hypoglycémiant mais avec une durée d'action plus courte, stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β , en fermant les canaux potassiques, entraînant une ouverture des canaux calciques, ainsi l'entrée de calcium induit la sécrétion d'insuline (Cheng et al., 2005 ; Grimaldi et al., 2007; Halimi et al., 2008).

✚ Les inhibiteurs des α glucosidases (Acarbose et autres)

Agissent au niveau du tube digestif, en bloquant les enzymes (α -glucosidases) responsables de la dégradation des polysaccharides et ils ralentissent l'absorption des amidons. N'entraînent pas d'hyperinsulinémie (Cheng et al., 2005 ; Grimaldi et al., 2007; Halimi et al., 2008).

L'élévation glycémique postprandiale peut être réduite en agissant sur la motricité digestive, en particulier la vidange gastrique, la digestion des glucides ou l'absorption intestinale du glucose (Blicklé et al., 1999).

✚ Les glitazones ou thiazolidinediones (TZD)

Augmentent la sensibilité musculaire et hépatique à l'insuline, ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs PPAR- γ (Peroxyosome Proliferator Activated Receptor $-\gamma$). Diminue la production hépatique de glucose, et augmente l'utilisation tissulaire du glucose en cas d'insulinorésistance (Cheng et al., 2005 ; Grimaldi et al., 2007; Halimi et al., 2008).

✚ L'insulinothérapie

L'insuline est l'agent hypoglycémiant par excellence, et aucune dose maximale n'est imposée. L'insuline peut être introduite dans le traitement des diabétiques du type 2 répondants insuffisamment aux mesures hygiéno-diététiques et aux médicaments antidiabétiques orales (Perlemuter, 2002). Cette hormone exerce principalement son action dans le muscle squelettique. L'insuline est offerte en différents types de préparations à action rapide, intermédiaire ou prolongée. Il existe également des préparations prémélangées contenant une insuline à action rapide et une insuline à action intermédiaire dans des proportions variables. Ces insulines sont administrées à l'aide d'une seringue à insuline ou d'un stylo injecteur, ou par perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe à insuline (Buysschaert, 2006).

I.8. Complications du diabète

I.8.1. Complications métaboliques aiguës

Tout diabétique peut un jour présenter des désordres métaboliques graves, constituant une urgence thérapeutique. Les complications métaboliques aiguës peuvent émailler l'évolution d'un diabète, quel que soit son type.

I.8.1.1. L'acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est due à une carence totale ou partielle en insuline, ce qui provoque des troubles du métabolisme des glucides, des protéines et des lipides (**Brunner et al., 1998**).

Elle se manifeste principalement par: (1) la déshydratation; (2) la perte électrolytique; (3) l'acidose. Quand il y a carence en insuline, la quantité de glucose qui pénètre dans les cellules diminue, et le foie produit un excès de glucose. Ces deux facteurs provoquent l'hyperglycémie puis la polyurie, laquelle entraîne la déshydratation et la perte électrolytique. Les patients atteints d'acidocétose grave peuvent perdre en moyenne 6,5L d'eau par jour. L'acidocétose diabétique s'accompagne aussi d'une production excessive de corps cétoniques causée par l'absence de l'insuline. Les trois principales causes de l'acidocétose diabétique sont: (1) la réduction ou l'oubli d'une dose d'insuline; (2) une maladie ou une infection; (3) un diabète non diagnostiqué ou non traité (**Brunner et al., 1998**).

I.8.1.2. Le Coma hyperosmolaire

Rare, il s'observe presque toujours chez des sujets âgés habituellement porteurs d'un diabète du type 2. La cause la plus fréquente est une infection: broncho-pulmonaire, cutanée, urinaire... parfois, le facteur déclenchant est d'origine médicamenteuse (diurétiques).

Le coma hyperosmolaire est d'installation très progressive, accompagné d'un déséquilibre du diabète avec déshydratation majeure et tendance au collapsus (**Molinier et al., 2007**).

I.8.1.3. L'acidose lactique

L'acidose lactique est une situation rare et grevée d'une mortalité de 50%.

L'acidose lactique est une acidose métabolique organique due à une accumulation d'acide lactique par augmentations de sa production en diminution de son utilisation (**Ichai et al., 2011**).

I.8.1.4. L'hypoglycémie

Est la complication aiguë dont le patient diabétique est le plus souvent atteint. Les causes sont: excès d'utilisation de l'insuline ou de sulfamide, activité physique intense, interactions médicamenteuses, saut d'un repas etc.

Son installation peut être brutale ou progressivement marquée par des sueurs, palpitations, tremblements, sensations de faim, évoluant vers un coma agité avec des signes neurologiques focalisés (**Sarles, 1986**).

I.8.2. Complications chroniques du diabète

Pendant des années, l'excès de sucre dans le sang fait silencieusement son travail de destruction au niveau de toutes les artères. Les vaisseaux s'obstruent et les organes ne sont plus assez irrigués ce qui conduit à un dysfonctionnement des différents organes. L'atteinte des nerfs et des vaisseaux entraîne des complications.

Les complications chroniques du diabète sont de deux types, micros vasculaires et macros vasculaires (**Stratton et al., 2000**). Les complications micros vasculaires regroupent la néphropathie (reins), la rétinopathie (yeux) et la neuropathie (nerfs). Les complications macros vasculaires constituent la maladie cardiaque (cœur), l'accident vasculaire cérébral (cerveau) et la maladie artérielle périphérique (pieds et autres) qui est la principale cause de morbidité et de mortalité chez les diabétiques (**Marc Frère, 2011**).

Chapitre II Insuline

II.1. Historique

Les travaux de Langerhans et Minkowski ont permis d'identifier au XIX^{ème} siècle un facteur issu du pancréas (plus tard appelé insuline) comme étant impliqué dans le diabète. La présence d'enzymes digestives dans le pancréas exocrine entourant les îlots est certainement à l'origine des échecs des premières tentatives de purification de l'insuline, datant du XIX^{ème} siècle.

C'est au début de l'année 1921, que Banting et Best, associés à Macleod, commencent à purifier l'insuline. Ainsi, ils montrent les effets hypoglycémiantes d'extraits de pancréas injectés à un chien (**Banting et al., 1922**). En 1922, avec l'aide du chimiste Collip, ils réussissent à préparer l'insuline et l'utilisent pour soigner un jeune patient diabétique. Le rôle central de l'insuline dans le contrôle du métabolisme de l'organisme a donc ainsi été mis en évidence. Banting et Macleod recevront le Prix Nobel en 1923 pour leur découverte. Cette découverte a conduit à la production industrielle de l'insuline à partir de pancréas de bœuf et de porc dans un premier temps. Il aura fallu attendre 1953 pour que Sanger décrive la séquence primaire de cette protéine. L'identification de la structure de la protéine permettra ensuite de produire une insuline recombinante à partir des années 80 (**Banting et al., 1922**).

II.2. Définition

L'insuline est un polypeptide de taille plutôt modeste, d'un poids moléculaire d'environ 6 kDa. C'est un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. Dans la plupart des espèces, l'espèce humaine comprise, la chaîne A comporte 21 acides aminés et la chaîne B en comporte 30. Un pont disulfure intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A (**Magnan et al., 2005**).

II.3. Structure chimique de l'insuline

La séquence primaire en acides aminés (AA) de la molécule d'insuline a été établie en 1955 par le groupe de Sanger. Et c'est en 1969 que Hodgkin décrit sa structure tridimensionnelle (**Magnan et al., 2005**).

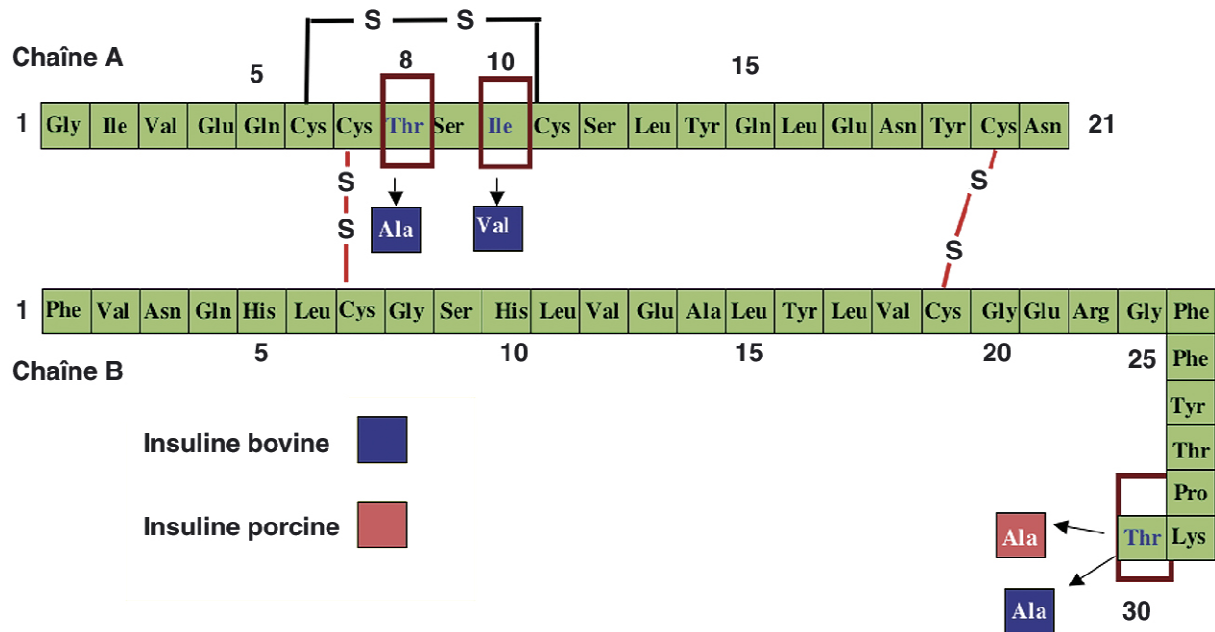


Figure 3 : Structure primaire de l'insuline humaine (Magnan et al., 2005).

La forme monomérique est la forme active de l'hormone, et c'est sous cette forme que se présente la molécule d'insuline dans des concentrations physiologiques. La molécule d'insuline peut se dimériser spontanément, trois dimères peuvent s'associer pour former des hexamères. Cette association nécessite la présence de deux atomes de zinc qui jouent le rôle de coordinateur. Les hexamères d'insuline représentent la forme majeure de stockage de l'hormone dans des granules de sécrétion. Cette capacité de polymérisation de l'insuline a été largement mise à profit pour la production d'insuline retard dans le traitement des diabétiques (Noel Cano et al., 2007).

II.4. Synthèse de l'insuline

L'insuline est une hormone peptidique synthétisée dans les glandulaire des îlots de Langerhans où cellules β . L'incapacité de ces cellules à produire suffisamment l'insuline, entraîne un diabète (Malaisse et al., 1982 ; Oberley, 1988).

La synthèse de l'insuline commence dans le noyau des cellules β pancréatiques par la transcription d'un gène porté par le bras court du chromosome 11, son parcours intracellulaire se poursuit dans le réticulum endoplasmique rugueux après la transcription en ARN du gène codant pour une molécule précurseuse de haut poids moléculaire de 11.5 kDa qui sont la pré-pro-insuline qui a une durée de vie courte (Read et al., 1993).

Sous l'action de nombreuses endopeptidases spécifique, la partie centrale de la proinsuline, peptide C, est clivée pour générer l'insuline mature : soit 51 acides aminés répartis en deux chaînes α et β reliées par des ponts disulfures (**Capeyau, 1999**).

L'insuline mature est incorporée dans des vésicules de sécrétion avec le peptide C au niveau de l'appareil de Golgi. Ces vésicules s'accumulent dans le cytoplasme jusqu'à ce qu'il y ait un signal pour sécréter l'insuline. On remarque un taux élevé du rapport de la proinsuline sur l'insuline mature chez les patients insulino-résistants, ce qui suggère qu'un dysfonctionnement au niveau du clivage du précurseur de l'insuline peut contribuer à cette pathologie (**Girard, 1999**).

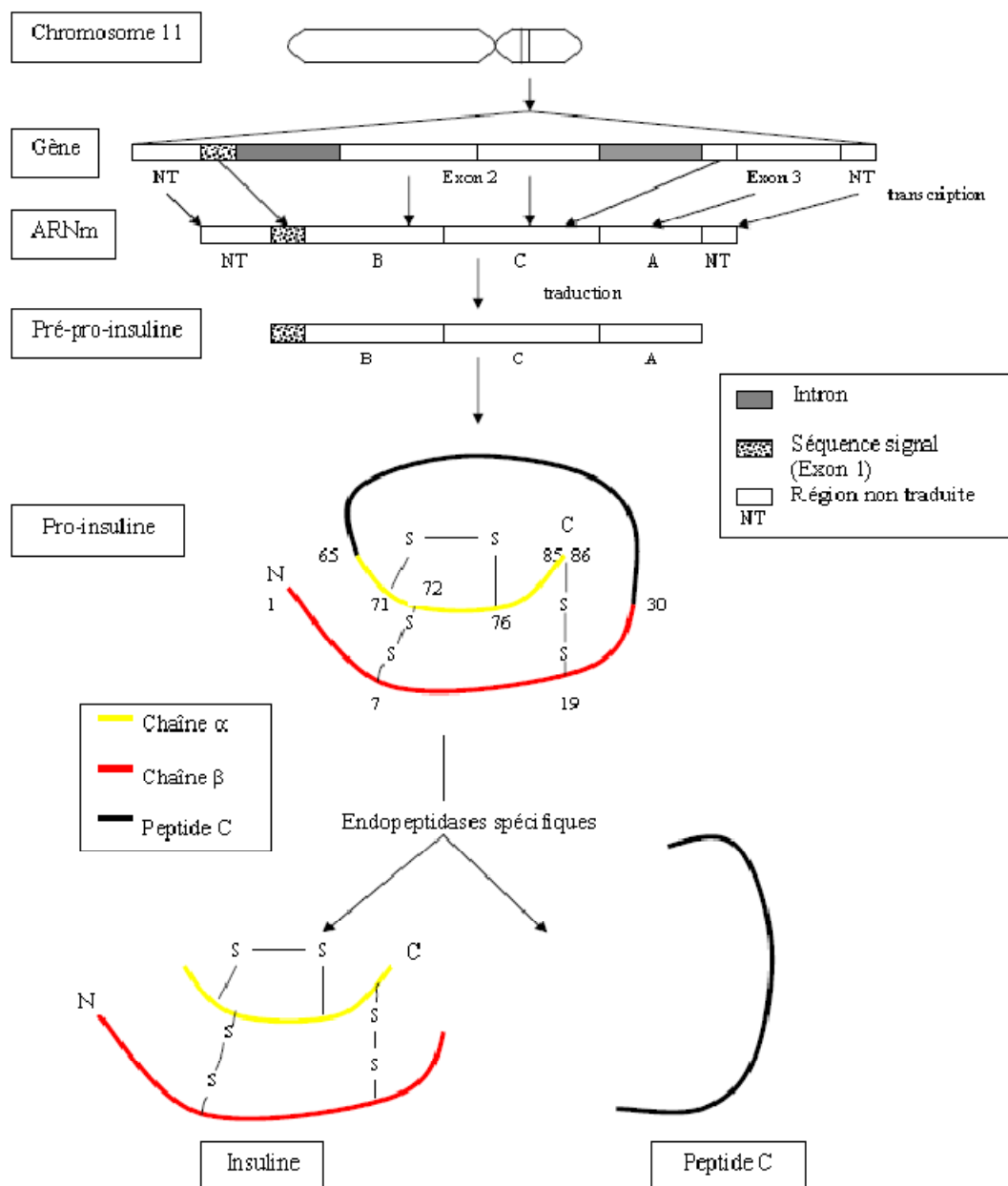


Figure 4 : Synthèse de l'insuline (**Bertolotti, 2001**).

II.5. Les différents types d'insulines

Les insulines disponibles sur le marché médicamenteux sont classées en fonction de leur durée d'action.

II.5.1. Les insulines à action rapide

Ce sont des insulines solubles d'action courte. Elles s'injectent avant le repas, dans le tissu sous-cutané sous forme d'hexamères avant de se dissocier lentement en dimères puis en monomères. Les hexamères et dimères pénètrent plus lentement dans les parois des vaisseaux capillaires que les monomères, d'où la nécessité d'une injection avant les repas, pour permettre la dissociation des hexamères (**Vialette, Raccah, 2006**).

II.5.2. Les insulines à action intermédiaire

Elles sont représentées par les insulines du type NPH pour Neutral Protamine Hagedorm (nom du chercheur Danois qui en 1935 a permis l'obtention d'une insuline d'action prolongée par combinaison de l'insuline avec la protamine). Ces insulines sont sous forme de suspension, par conséquent la voie intraveineuse est exclue.

La protamine est une protéine extraite de la laitance de poisson. Son adjonction à l'insuline à ph neutre, diminue sa solubilité et le complexe insuline-protamine précipitent. Ainsi, on obtient des insulines sous forme de suspension (**Gonard et al., 1986**).

Injecté en sous-cutané, le complexe subit une protéolyse enzymatique qui libère progressivement l'insuline.

II.5.3. Les insulines biphasiques, mixtes, prémélangées

Elles associent en proportion fixe une fraction d'insuline rapide en solution permettant une action initiale rapide et une fraction d'insuline intermédiaire en suspension assurant l'effet retard. La stabilité de la fraction rapide de ces insulines biphasiques n'est cependant pas parfaite. Leur aspect est laiteux après remise en suspension. En faisant varier les quantités respectives d'insuline rapide et d'insuline semi-lente, chaque laboratoire peut commercialiser toute une gamme d'insulines biphasiques (**Hlimi, 1994**).

II.5.4. Les insulines à action lente

Les insulines d'action lente sont représentées aujourd'hui seulement par la classe des analogues lents (insuline glargine et insuline détémir). En effet, le principe des préparations d'insuline lente ou ultra-lente reposait traditionnellement sur l'agent retardant comme le zinc et ne permettait pas d'obtenir un profil dénué de pic caractéristique de l'insuline endogène (**Gonard et al., 1986**).

II.6. Actions physiologiques de l'insuline

L'insuline stimule le processus anabolique et la mise en réserve de l'énergie. Elle agit essentiellement sur 3 organes cibles et sur le métabolisme glucidique et lipidique des divers tissus périphériques.

Les effets de l'insuline sont multiples car ils concernent à la fois le métabolisme (anabolisme) des trois familles de nutriments: glucides, lipides et protides essentiellement au niveau du foie, du tissu adipeux et du muscle (**Abraham, 2006**).

II.6.1. Action sur l'organisme

II.6.1.1. Effets sur le foie : métabolisme glucidique

Le foie est le siège de la néoglucogenèse. Le glucose y est produit à partir de précurseurs issus du catabolisme protidique et lipidique. L'insuline stimule la synthèse de la glucokinase, qui est une hexokinase spécifique du foie, favorisant la formation de G6P et sa transformation en glycogène (ce qui accroît son effet hypoglycémiant) ou son utilisation (glycolyse) (**Soman et al., 1977**).

II.6.1.2. Effets sur le tissu adipeux : métabolisme lipidique

Le tissu adipeux constitue le principal réservoir d'énergie de l'organisme et la source des acides gras (AGL). Par ailleurs, ces derniers, dont la diminution de concentration plasmatique est fortement corrélée à la suppression de la production hépatique de glucose, sont connus pour stimuler la gluconéogenèse (**Kempen et al., 2006**). Enfin l'insuline diminue la libération des acides gras (AGL) par le tissu adipeux en inhibant la lipolyse et favorisant la lipogenèse (**Mittelman et al., 2000**).

II.6.1.3. Effets sur le muscle

L'insuline augmente l'entrée de glucose, acides aminés, la synthèse du glycogène et la synthèse protéique dans la cellule musculaire. Elle augmente aussi l'entrée des cétones et l'entrée de K^+ . Elle diminue le catabolisme protéique et la libération des acides aminés (**Gannong, 2005**).

II.6.1.4. Effets généraux

L'insuline stimule la croissance cellulaire (**Gannong, 2005**).

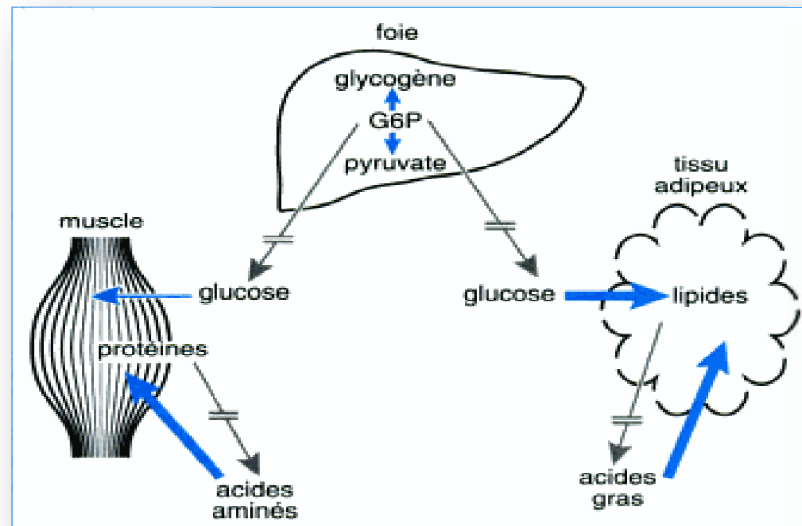


Figure 5 : Les effets métaboliques majeurs de l'insuline (Guénard, 2001)

II.6.2. Action cellulaire

La molécule clé qui transmet l'effet de l'insuline est son récepteur, présent sur toutes les cellules de l'organisme, mais en nombre très variable allant d'environ 200 000 par cellule sur les hépatocytes et les adipocytes à quelques milliers sur les fibroblastes et quelques dizaines sur les globules rouges (Capeau et al., 1996).

Au niveau de ses cellules-cibles, l'insuline se lie à son récepteur qui est un tétramère composé de deux sous-unités glycosylées α de 130 kDa, extracellulaires, liées par des ponts disulfures à des sous-unités β de 95 kDa (Guénard et al., 2001).

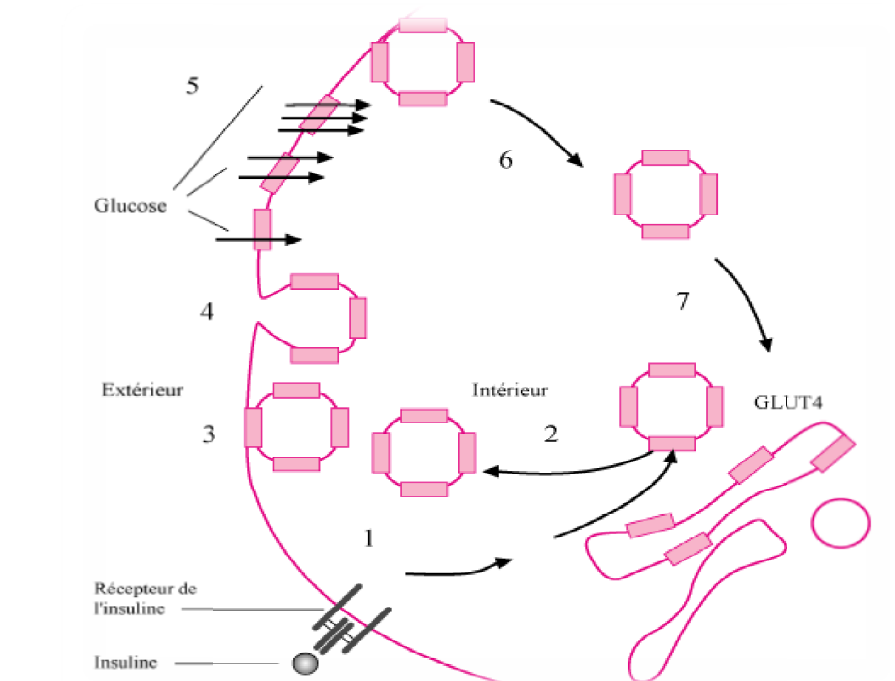


Figure 6 : Schéma représentant le mécanisme d'action de l'insuline sur le transport du glucose dans le tissu adipeux. (1) L'insuline se fixe à son récepteur membranaire ce qui engendre l'émission d'un signal, dans la cellule, qui va permettre le recrutement (2) des vésicules intracellulaires microsomales, contenant les transporteurs du glucose (GLUT4), et leur « translocation » vers la membrane plasmique par un processus d'exocytose. Les vésicules vont s'accoler à la membrane plasmique (3), puis fusionner (4) avec elle. Les transporteurs du glucose sont alors en contact avec l'extérieur de la cellule et augmentent le passage du glucose de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule (5). Puis, par un processus d'endocytose (6), il y a invagination d'une portion de la membrane plasmique contenant les transporteurs, formation de puits recouvert de clathrine et finalement de vésicules endosomales contenant les transporteurs (7), qui vont être réadressés et séquestrés dans une fraction microsomale intracytoplasmique en attendant le prochain message « insuline » (**Charron et al., 1989**).

II.7. Le transport du glucose et les différents types de GLUT

Le transport du glucose est une étape limitant du métabolisme cellulaire du glucose (**Foley, 1988 ; Fink et al., 1992**). Une famille de transporteurs des hexoses ou GLUT (*glucose transporter* des Anglo-Saxons) est impliquée dans cette étape, en permettant, par diffusion facilitée, le passage du glucose, molécule hydrophile, à travers la bicouche lipidique de la membrane plasmique (**Bell et al., 1990 ; Pessin et al., 1992**).

Il faut préciser qu'il existe une autre famille de protéines de transport qui Co-transportent le glucose et le sodium. Le Co-transport Na^+ /glucose est un transport actif secondaire et permet d'accumuler le glucose contre un gradient de concentration. Ce Co-transport Na^+ /glucose n'est exprimé que dans des structures cellulaires particulières : membrane apicale des entérocytes constituant le plateau strié de l'intestin grêle et membrane apicale des cellules épithéliales de la bordure en brosse du tubule proximal du rein (**Pessin et al., 1992**). Il joue un rôle majeur dans l'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire du glucose (**Bell et al., 1990**).

En revanche, la famille des protéines de transport du glucose par diffusion facilitée comporte plusieurs isoformes, lesquelles assurent le transport du glucose dans le sens du gradient de concentration. L'expression de ces transporteurs (GLUT) semble avoir une spécificité tissulaire, chaque tissu exprimant en général une isoforme de façon majoritaire (**Bell et al., 1993**). Certaines de ces isoformes sont ubiquitaires (GLUT1, GLUT3) tandis que d'autres sont spécifiques de certains tissus (GLUT2, GLUT4). Par ailleurs, plusieurs d'entre elles peuvent être exprimées dans un même tissu (GLUT1, GLUT4 et GLUT5 dans le tissu adipeux par exemple) (**Kayano et al., 1988**).

Un modèle hypothétique d'insertion de ces protéines dans la membrane plasmique est représenté sur la figure 5. L'ensemble de ces protéines a la particularité d'avoir une structure globale identique caractérisée par l'existence de douze segments transmembranaires, une boucle extracellulaire portant le site de glycosylation, une grande boucle intracellulaire, et des extrémités amino- et carboxy-terminales intracytoplasmiques. Leur masse moléculaire est de l'ordre de 50 kDa (Bell et al., 1990).

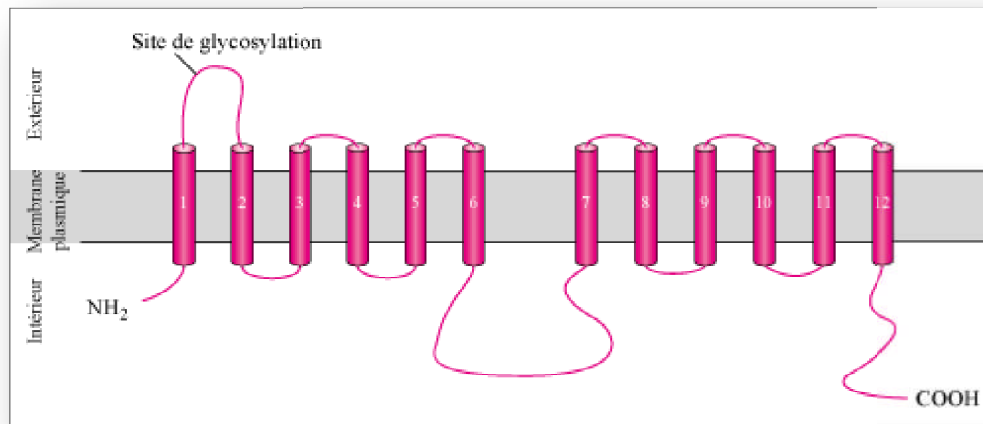


Figure 7 : Représentation hypothétique de l'organisation bidimensionnelle des transporteurs du glucose à diffusion facilitée dans la membrane plasmique.

Le GLUT1 est présent dans les tissus du fœtus et des adultes. Il est abondant dans les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins et qui forment une barrière entre le cerveau et le sang (Poortmans et al., 2003). Il a une forte affinité pour le glucose.

Le gène de GLUT2 est exprimé dans le foie (hépatocytes), le pancréas endocrine (cellules bêta des îlots de Langerhans), dans l'intestin grêle (entérocytes), et dans le rein (tube contourné proximal), (Bell et al., 1993). L'isoforme GLUT2 est localisée au niveau de la membrane plasmique et au pôle basal des cellules épithéliales. C'est le transporteur qui présente l'affinité la plus faible pour son substrat. Le rôle de cette isoforme semble différer selon les tissus dans lesquels elle s'exprime.

Le GLUT3 est fortement exprimé par les neurones. Cependant l'expression de GLUT3 serait ubiquitaire chez l'homme. Parmi les différentes isoformes, GLUT3 aurait la plus forte affinité pour le glucose.

Le gène de l'isoforme GLUT4, majoritairement présent dans les tissus où le transport du glucose est sensible à l'insuline (muscle strié squelettique, cœur, tissu adipeux blanc et tissu

adipeux brun), est exprimé « exclusivement » dans ces tissus. Il a une forte affinité pour le glucose (**Charron et al., 1989**).

Le GLUT 5 se retrouve essentiellement dans l'intestin grêle, dans le sperme et de façon moindre, dans les muscles striés, les tissus adipeux et le rein. Il transporte le fructose dans les cellules et son affinité pour le glucose est nulle (**Poortmans et al., 2003**).

Le GLUT 7 est présent au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique et permet un flux de glucose sortant à partir du lumen de cette organelle suite à l'action de la glucose-6-phosphatase sur le glucose-phosphate.

Il existe également d'autres GLUT (GLUT 6, GLUT 8, GLUT 9, GLUT 10, GLUT 11, GLUT 12)

Tableau: Les transporteurs de glucose (GLUT) (Wood et al., 2003).

Isoformes	Ancien Nom	Classe	Localisations Des Tissus	Sensibles à l'insuline	Caractéristiques Fonctionnelles (Transporteurs)
GLUT 1	—	I	Érythrocytes, cellules endothéliales, cerveau, placenta, muscle et tissu adipeux.	Non	Glucose
GLUT 2	—	I	Foie, Pancréas, Intestins, Reins.	Non	Glucose (faible affinité); Fructose
GLUT 3	—	I	Humain : cerveau, tissu adipeux, rein, foie, muscle Autres espèces : limitée au cerveau.	Non	Glucose (affinité élevée)
GLUT 4	—	I	Muscle squelettique et cardiaque, tissu adipeux blanc et brun.	Oui	Glucose (affinité élevée)
GLUT 5	—	II	Intestin, tissu adipeux, muscle, cerveau, rein.	Non	Fructose, glucose (très faible affinité)
GLUT 6	GLUT 9	III	Cerveau, Rate, Leucocytes.	Non	Glucose
GLUT 7	—	II	Membrane du Réticulum Endoplasmique.	—	—
GLUT 8	GLUT X1	III	Blastocytes, Testicules, muscle squelettique.	Non (Oui dans les blastocystes)	Glucose
GLUT 9	GLUT X	II	Leucocytes, Cerveau, Foie, Rein.	—	—
GLUT 10	—	III	Foie, pancréas.	Non	Glucose
GLUT 11	GLUT 11	II	Muscle squelettique et cardiaque.	Non	Glucose (faible affinité); Fructose (forme longue)
GLUT 12	GLUT 8	III	Muscle squelettique, tissu adipeux et petit intestin.	Oui	—

Chapitre III Les deux types cellulaires utilisés dans cette étude

III.1. généralités sur le sperme humain

Le sperme est un fluide organique expulsé du corps lors de l'éjaculation contenant les spermatozoïdes sécrétés par les organes sexuels mâles. L'éjaculation consiste en l'éjection du sperme en dehors des vésicules séminales par l'intermédiaire du pénis en érection notamment pendant les rapports sexuels grâce à la contraction des différents muscles lisses qui entourent les glandes et les conduits génitaux. Chaque éjaculation contient environ 3 à 7 ml de sperme en moyenne (**Girod et Czyba, 1997**).

Selon **Clos et Muller (1998)**, le sperme est le résultat de l'addition d'une phase liquide constituée par les sécrétions en provenance des différents segments du tractus génital masculin et d'une phase cellulaire, les spermatozoïdes issus des tubes séminifères.

III.2. Transport de glucose dans les spermatozoïdes

Une étude intéressante a pris en compte à la fois l'activité et la localisation des transporteurs de glucose sur la membrane des spermatozoïdes (GLUT8) (**Schürmann et al., 2002**). Ces auteurs ont trouvé ce transporteur dans les tissus humains (**Doege et al., 2000**) et ils ont remarqué qu'il est principalement exprimé dans le testicule. Ils ont également constaté que l'expression de GLUT8 pourrait être liée à l'activité gonadotrophines (**Doege et al., 2000**). **Schürmann et ses collègues** ont constaté que GLUT8 est présent en abondance dans la membrane acrosomique des spermatozoïdes de l'homme et de la souris, et en faible quantité dans la région poste acrosomal et le flagelle. D'autre part, **Gomez et ses collaborateurs (2006)** ont étudié à la fois l'expression et la localisation du même transporteur (GLUT8) chez la souris pendant la spermatogenèse, et ont confirmé les résultats de **Schürmann et al (2002)** concernant la localisation acrosomale de GLUT8 (**Gomez et al., 2006**).

La fertilité des cellules germinales est directement associée au métabolisme de glucose dans ces cellules, d'ailleurs la spermatogenèse est toujours perturbée dans le cas du diabète insulino-dépendant (DID), et cela à cause d'un déficit du transport de glucose dans les spermatocytes, ce qui provoque l'infertilité (**Lampiao et al., 2010**).

III.3. Effet de l'insuline sur la capture de glucose par les cellules germinales

La localisation intracellulaire des GLUT8 est semblable à celui des GLUT4 sensibles à l'insuline, en effet il a été décrit que l'insuline pourrait produire une translocation des GLUT8 à la membrane plasmique des blastocystes (**Carayannopoulos et al., 2000**).

Des études ont montré que le glucose est nécessaire au fonctionnement du spermatozoïde, il doit être métabolisé par ce dernier afin d'assurer la phosphorylation de la tyrosine qui se produit au cours de capacitation (**Urner et al., 2003**).

Le procédé de la capacitation des spermatozoïdes requiert une quantité importante d'énergie et le glucose semble être une source d'énergie importante nécessaire pour maintenir *in vitro* la capacitation des spermatozoïdes chez la souris et l'homme (**Lampiao et al., 2010**).

Cette étude a révélé que les GLUT8 sont exprimés d'une façon constitutive dans la pièce intermédiaire des spermatozoïdes humains matures. Cette étude est la première à rapporter une augmentation dans l'expression des GLUT8 dans la pièce intermédiaire lorsque les spermatozoïdes sont stimulés par l'insuline ainsi que leur translocation dans la région acrosomale. Il n'est pas encore clair pourquoi la translocation des GLUT8 a lieu dans la région acrosomale (**Pinto et al., 2002**).

Il a été suggéré que l'insuline par l'activation de ses récepteurs, induit la translocation et l'insertion des GLUT8 dans la membrane cellulaire. Ceci permet l'absorption de glucose, conduisant à une synthèse accrue de l'ATP nécessaire pour la motilité et la réaction acrosomiale (**Lampiao et al., 2010**).

III.4. Le globule rouge

Le sang est un tissu conjonctif fluide, d'aspect homogène, mais en réalité formé de multiples cellules en suspension. Les cellules sanguines représentent 45% du volume sanguin, elles comprennent les érythrocytes (globules rouges ou hématies), les leucocytes, et les plaquettes. La partie liquide représente 55% du volume sanguin (**Brooker, 2000**).

L'érythrocyte est particulièrement adapté à sa principale fonction de transport d'oxygène et de dioxyde de carbone. Au cours de sa différenciation dans la moelle osseuse, de grandes quantités d'hémoglobine, pigment respiratoire riche en fer, sont synthétisées. Les érythrocytes utilisent de l'énergie pour maintenir le gradient électrolytique normal à travers la membrane plasmique. En l'absence de mitochondrie, l'énergie nécessaire provient du métabolisme anaérobie du glucose (**Paul Richard et al., 2001**).

III.5. La membrane de globule rouge

La membrane érythrocytaire comporte des protéines et des lipides intriqués dans une structure complexe. Les protéines transmembranaires jouent un rôle essentiel dans les échanges du globule rouge avec le milieu extérieur. Les plus importantes sont les ATP_{ases} Na⁺ et K⁺ dépendantes qui permettent le transport actif des cations Na⁺ et K⁺, le ATP_{ases}, Ca⁺⁺ dépendante et les protéines permettant le transport des anions, de l'eau, du glucose (**Michel et al., 2009**).

III.6. Le transport du glucose dans le globule rouge

Le GLUT1 est peut-être le meilleur transporteur de glucose étudié dans les érythrocytes, qui fournissent une source riche de ce transporteur, comportant environ 3- 5 % des protéines de la membrane. L'isolement de cette protéine par **Lienhard et ses collègues** au début des années 80 représentaient une avancée majeure dans l'étude du transport de glucose (**Gwyn et al., 1993**). Le transport d'hexoses se fait par la diffusion facilitée par des transporteurs spécifiques (uni-port) qui permette le passage de solutés d'un côté à l'autre de la membrane.

III.7. Effet de l'insuline sur les globules rouges

Des études récentes suggèrent que des concentrations élevées de glucose affectent la phosphorylation du récepteur de l'insuline et de la kinase dans certains modèles cellulaires ainsi que les globules rouges. Le mécanisme exact par lequel la signalisation de l'insuline ou la fonction du système effecteur de transporteur de glucose sont douteuses et pas claire (**Klein et al., 2000**).

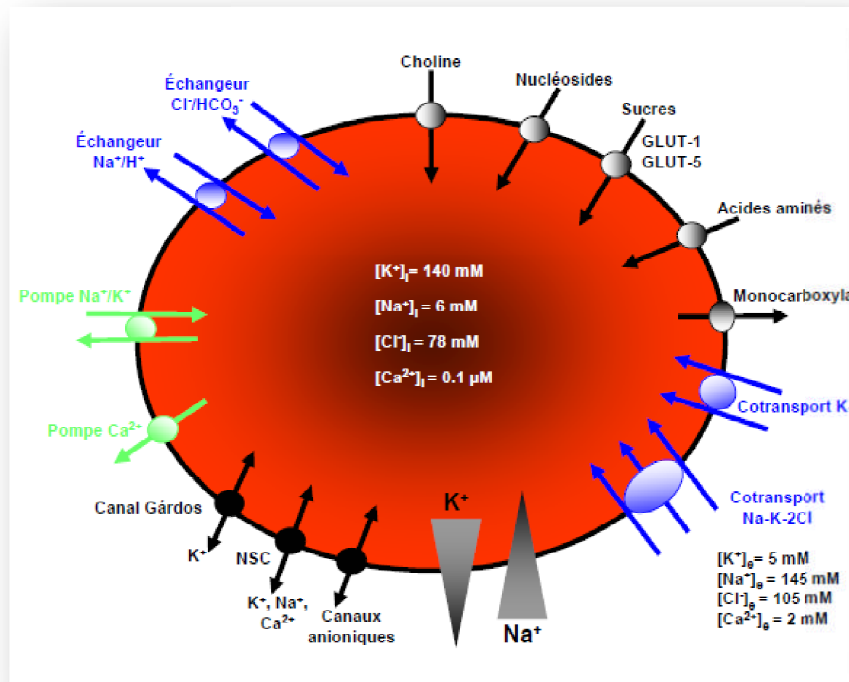


Figure 8 : Représentation des principaux transporteurs identifiés dans la membrane cytoplasmique de globules rouges humains.

Les érythrocytes ont toujours été considérés comme un excellent modèle pour l'étude des mécanismes de transports membranaires. C'est pourquoi leurs transporteurs sont parmi les plus étudiés à ce jour (**Lew et al., 1986; Nikinmaa, 1990**).

Ce type de cellule sert d'un modèle pour l'étude de l'effet antidiabétique de plusieurs molécules d'origine végétale, à savoir l'activation des GLUT1 pour le transport de glucose ainsi que leur inhibition (**Henry et al., 1996; Cok et al., 2011**).

Matériel et Méthodes

I. Matériel et méthodes

Notre travail consiste à étudier l'effet de l'insuline sur le transport de glucose par deux modèles cellulaires, à savoir le spermatozoïde et le globule rouge humains. Notre expérimentation a été réalisée dans le laboratoire de biologie animales (bloc12) au niveau de l'université Abderrahmane Mira de Béjaïa.

I.1. Matériels

I.1.1. Matériels biologiques

I.1.1.1. Spermatozoïdes humains

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

I.1.1.2. Globules rouges

Les échantillons du sang proviennent du même laboratoire d'analyses médicales, et prélevés généralement à partir des personnes matures.

I.1.2. Produits chimiques

L'insuline utilisée dans cette expérience, a été procurée d'une pharmacie à la ville de Bejaïa, est une insuline humaine à action rapide, provenant de l'usine Pharmal de Constantine, groupe SAIDAL.

Le réactif de dosage de glucose provenant de Spinreact, a été procuré de Farolab, un point de vente de produits chimiques au niveau de la ville de Bejaïa.

I.1.3. Matériel d'analyse

L'analyse des paramètres spermatiques a été réalisée par un analyseur informatique SCA (sperm class analyser).

Le dosage de glucose est basé sur une méthode colorimétrique en utilisant un spectrophotomètre.

I.2. Méthodes

I.2.1. Préparation des échantillons

I.2.1.1. Préparation des échantillons du sperme

Après 30 minutes de liquéfaction, le sperme a été dilué à 50% (v/v) par une solution isotonique (NaCl 0.9%), puis réparti sur plusieurs tubes secs. Différentes doses de l'insuline (3 et 6µm/ml) ont été ajoutées aux échantillons préparés. Par la suite un volume de 100µl de solution glucosée est ajouté à chaque échantillon, de telle sorte à obtenir une concentration finale de 1,6 mg/ml de glucose.

I.2.1.2. Procédure expérimentale

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

I.2.1.2.1. Effet de l'insuline sur les différents paramètres de mobilité

Immédiatement après l'ajout de la solution glucosée, une analyse des paramètres de mobilité spermatique a été réalisée à l'aide d'un analyseur informatique de sperme (Sperm Class Analyzer), puis l'analyse a été répétée chaque 30 minute. Pour chaque échantillon les paramètres suivant ont été analysés : le pourcentage de mobilité, la vitesse curvilinéaire en µm/s (VCL), la vitesse progressive en µm/s (VSL), la vitesse selon la trajectoire moyenne µm/s (VAP) et l'amplitude de déplacement latéral de la tête (ALH).

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

I.2.1.2.2. Effet de la l'insuline sur la capture de glucose par les spermatozoïdes

L'effet de la l'insuline sur la consommation de glucose par les spermatozoïdes, a été étudié en mesurant la quantité de glucose consommée par ces derniers. Pour cela, après chaque 30 minute de l'ajout de glucose, un volume de 200µl de chaque échantillon a été centrifugé à 400xg pendant 10 minutes.

Après centrifugation, 10µl du surnageant obtenu a été ajouté à un volume de 1ml de réactif de dosage de glucose (glucose oxydase). Après 15 minutes d'incubation à une température ambiante (25°C), la quantité de glucose consommée par les cellules a été détectée par mesure de l'absorbance du mélange réactionnel à 520nm.

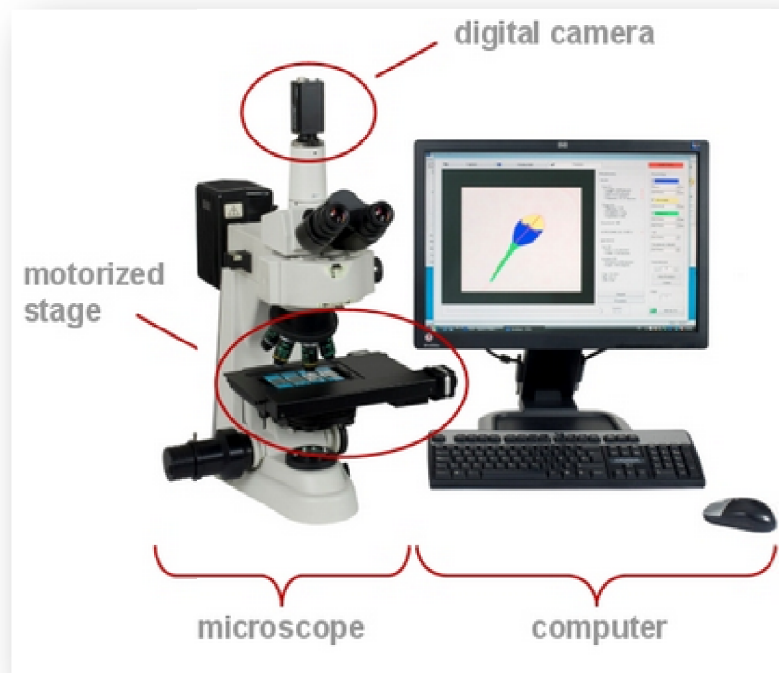


Figure 9: Sperm Class Analys

I.2.2. Préparation des échantillons du sang

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

L'échantillon du sang préparé a été réparti sur deux tubes secs. Une dose d'insuline (3 μ m/ml) a été ajoutée à l'un des échantillons préparés. Par la suite un volume de 100 μ l de solution glucosée est ajouté à chaque échantillon, de telle sorte à obtenir une concentration finale de 1mg/ml de glucose.

I.2.2.1. Dosage de glucose

La quantité de glucose consommée par les globules rouges, a été détectée par une méthode colorimétrique. Pour cela un volume du sang incubé de chaque échantillon, a été centrifugé à 600xg pendant 10 minutes. Puis nous avons procédé à la même méthode de dosage cité précédemment (consommation de glucose par le spermatozoïde).

I.3. Analyse statistique

En utilisant un logiciel de statistique Statview (5.0), les résultats des tests effectués dans ce travail sont exprimés en moyenne \pm écartypes ($p \leq 0.05$).

Résultats et discussions

II. Étude de l'effet de l'insuline sur la mobilité des spermatozoïdes

L'insuline est l'une des molécules clés intervenant dans la régulation de la glycémie dans l'organisme, ses effets sont beaucoup plus connus sur les tissus insulino-dépendants, tels que le tissu adipeux et le tissu musculaire. L'étude de l'effet de cette hormone sur la mobilité des spermatozoïdes humains s'avère cruciale à fin de reconnaître surtout le type des transporteurs de glucose (GLUT) majoritairement exprimés sur la membrane de la cellule spermatique d'une part, et l'utilisation de cette cellule dans l'étude d'éventuelles molécules antidiabétiques à effet insulinomimétique d'autre part.

La figure 10 montre l'effet de l'insuline sur la mobilité spermatique :

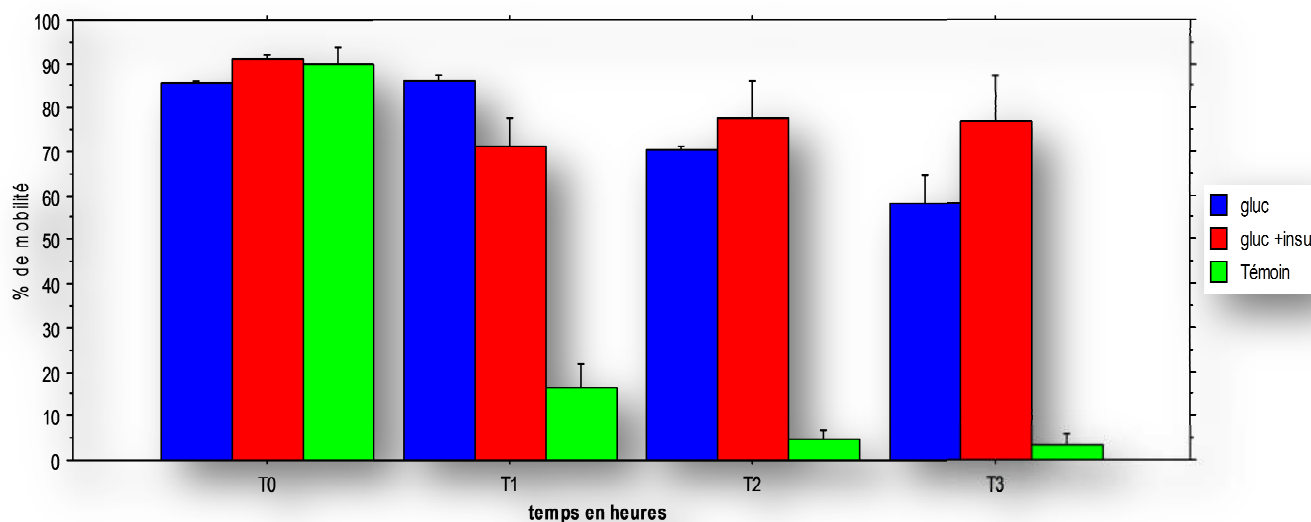


Figure 10: Histogramme représentant le pourcentage des spermatozoïdes mobiles en fonction du temps (T=30min) avec ou sans insuline.

Nous pouvons constater d'après ce résultat, qu'au début de l'expérience, le pourcentage des spermatozoïdes mobiles est presque le même pour les trois échantillons (85-90%), et plus en avançant dans le temps, le pourcentage de la mobilité diffère d'un échantillon à un autre.

Une diminution considérable et progressive a été observée dans la mobilité des spermatozoïdes de l'échantillon témoin, de 90% à 15% après une heure d'incubation, pour atteindre une valeur de 5% vers la fin de l'expérience (3 h). Tandis que, la mobilité des

spermatozoïdes traités par l'insuline (3 μ /ml), ont diminué légèrement après une heure d'incubation, pour augmenter après 2h, et persistent jusqu'à la fin de l'expérience.

Les spermatozoïdes traités seulement par une solution glucosée, ont connu une stabilité dans leur mobilité durant la première heure d'incubation, puis diminue d'une manière plus considérable que celle observée chez les spermatozoïdes traités par glucose/insuline.

D'après les résultats obtenus, nous pouvons suggérer que le glucose améliore la mobilité spermatique, en augmentant la synthèse de l'ATP par la voie de la glycolyse (Mahadevan, 1997; Fraser et Quinn, 1981).

L'augmentation tardive de la mobilité des spermatozoïdes traités par glucose/insuline, est due probablement à un effet lent de l'insuline sur le passage du glucose à l'intérieur des spermatozoïdes. L'insuline engendrerait la translocation des transporteurs de glucose, essentiellement les GLUT8, ce qui se traduit par une entrée massive de glucose dans la cellule amène ainsi à une synthèse accrue de l'ATP, utilisée principalement dans les mouvements du flagelle et qui se traduit par une mobilité meilleure des spermatozoïdes et qui persiste davantage.

Nos résultats sont confirmés par ceux obtenus par **Fanuel Lampiao et Stefans du Plessis en 2008**, où ils ont démontré le rôle de l'insuline dans l'amélioration de la mobilité des spermatozoïdes humains.

III. Étude de l'effet de l'insuline sur les différents paramètres de mobilité des spermatozoïdes humains (VCL, VSL, VAP, ALH)

Les différents paramètres de mobilité des spermatozoïdes VAP, VSL, VCL, ALH, ont été suivis durant cette étude à fin de déduire s'il existe une relation entre la mobilité et les différents types de vitesses des spermatozoïdes, tout en suivant l'effet de glucose sur l'évolution de ces paramètres en présence et en absence de l'insuline.

III.1. Effet de l'insuline sur la vitesse curviligne (VCL) des spermatozoïdes

La variation de la vitesse curviligne des spermatozoïdes (VCL), sous l'effet du glucose, couplé ou pas à l'action de l'insuline est illustrée sur la figure 11.

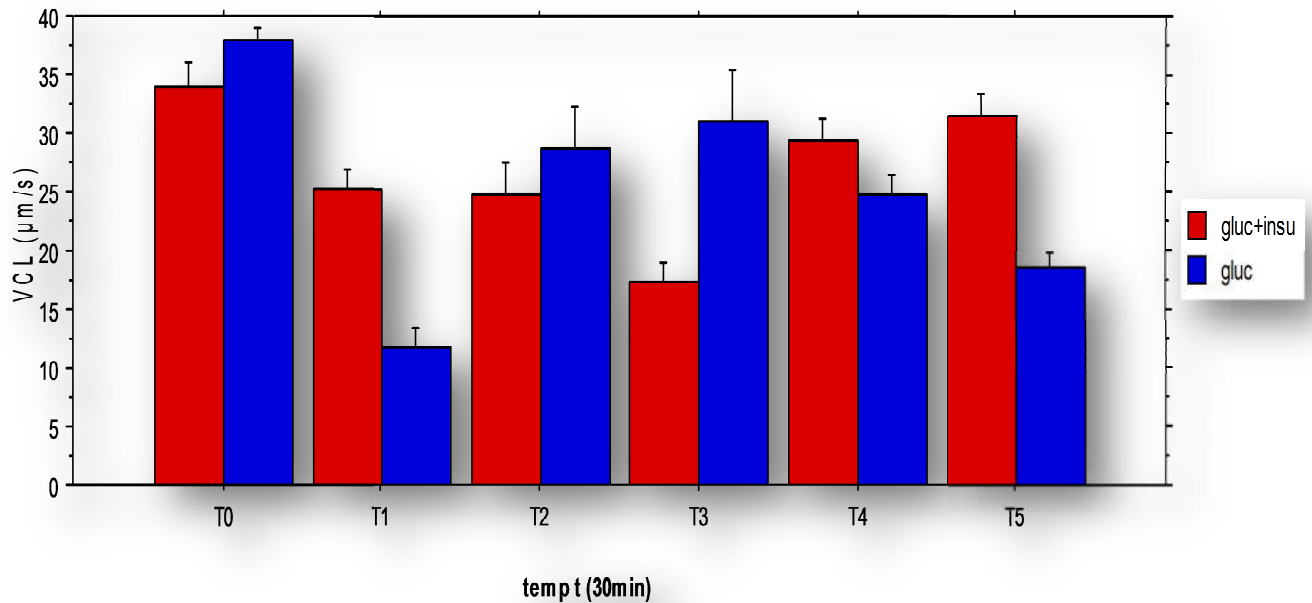


Figure 11: Histogramme représentant l'effet du glucose, glucose/insuline sur la vitesse curviligne des spermatozoïdes humains (VCL).

Nous constatons d'après cette figure, que dans les premiers temps d'incubation, l'insuline n'a pas vraiment d'effet sur la vitesse curvilinéaire (VCL). Après une heure et demie d'incubation, nous constatons une meilleure mobilité dans l'échantillon traité avec l'insuline (3µu/ml).

Après 2 heures d'incubation la VCL des spermatozoïdes traités avec l'insuline augmente considérablement par rapport à celle traitée uniquement avec du glucose.

III.2. Effet de l'insuline sur la vitesse de progression des spermatozoïdes (VSL)

La figure 12 représente les variations de la vitesse de progression (VSL) des spermatozoïdes en absence et en présence de l'insuline dans un milieu riche en glucose.

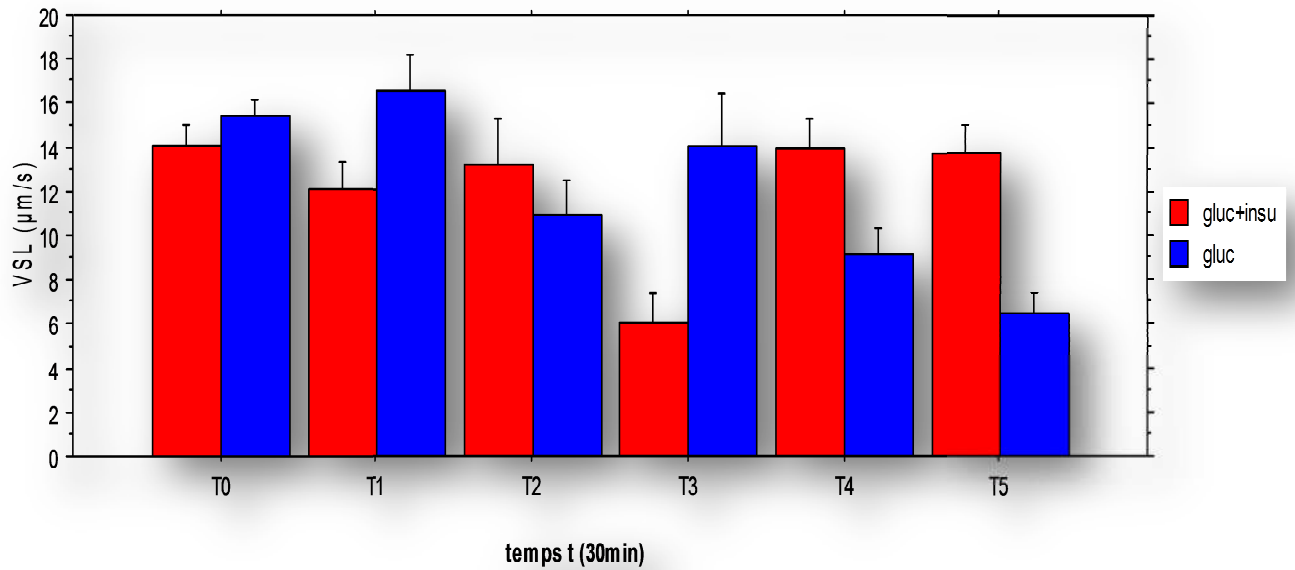


Figure 12: Histogramme représentant l'effet de l'insuline sur la vitesse de progression (VSL) des spermatozoïdes en fonction du temps.

Nous remarquons qu'à T0 et T1 l'insuline n'a pas vraiment d'effet sur la VSL des spermatozoïdes incubés dans un milieu glucosé. À la différence des spermatozoïdes incubés le glucose seul, où la VSL augmente considérablement pendant la première demi-heure.

À partir de 3 heures d'incubation, la valeur de la VSL augmente significativement dans l'échantillon traité avec l'insuline.

III.3. Effet de l'insuline sur la VAP des spermatozoïdes

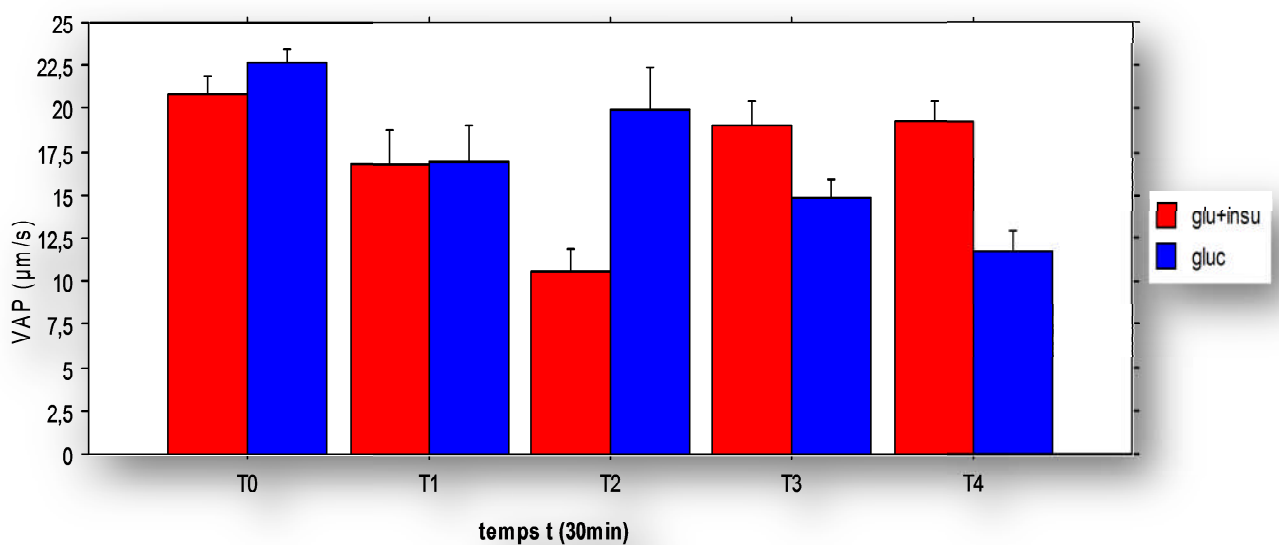


Figure 13 : Histogramme représentant l'effet de l'insuline sur la vitesse selon la trajectoire moyenne des spermatozoïdes humains (VAP) en fonction du temps.

D'après le résultat montré sur la figure 13, nous constatons que pendant la première heure d'incubation les spermatozoïdes traités avec l'insuline n'ont pas connu une amélioration dans leur VAP, tandis que ceux incubés dans le glucose seul ont montré une amélioration nette dans ce type de vitesse.

À partir de deux heures d'incubation, nous remarquons une augmentation de la vitesse selon la trajectoire moyenne (VAP) des spermatozoïdes traités avec de l'insuline (3 μ /ml).

Dans l'échantillon traité avec l'insuline, les différents types de vitesse, VCL, VSL, VAP, apparaissent faibles durant les premiers temps d'incubation (30min à 2h), puis augmentent progressivement après deux heures d'incubation.

La persistance des différents types de vitesses observés lors de cette expérience, reviendrait à une source d'énergie importante assurée essentiellement par le glucose existant dans le milieu d'incubation, aussi bien pour les spermatozoïdes traités par l'insuline/glucose que pour les spermatozoïdes traités par le glucose seul.

Malgré l'effet apparaît tardif (après 90min), les vitesses de l'échantillon contenant l'insuline, persistaient plus longtemps, cela reviendrait à l'effet de l'insuline, qui nécessite du temps pour agir.

Rappelant que l'insuline peut agir au niveau cellulaire par deux voies de signalisation différentes, voie rapide, qui a comme conséquence, la translocation des GLUT à partir des organites cellulaires à la surface de la membrane cytoplasmique, et par une voie tardive, dont les seconds messagers de l'insuline agissent au niveau nucléaire, où la cellule répond à cette demande par la transcription des gènes qui codent pour les GLUT ainsi que leur synthèse (**Magnan et al., 2005**).

Les deux voies en coopération, contribuent dans l'augmentation du nombre de transporteurs de glucose à la surface de la membrane du spermatozoïde, induisant ainsi une entrée massive de glucose à l'intérieur des spermatozoïdes. L'énergie libérée suite à la dégradation de glucose dans la cellule spermatique sera utilisée essentiellement dans les

différents mouvements du spermatozoïde, dont la vitesse est l'un des indicateurs majeurs de la qualité du mouvement.

III.4. Effet de l'insuline sur la vitesse d'amplitudes du déplacement latéral de la tête (ALH) des spermatozoïdes

La figure 14 illustre l'effet de l'insuline sur l'un des paramètres de mobilité qui est la vitesse d'amplitudes du déplacement latéral de la tête (ALH).

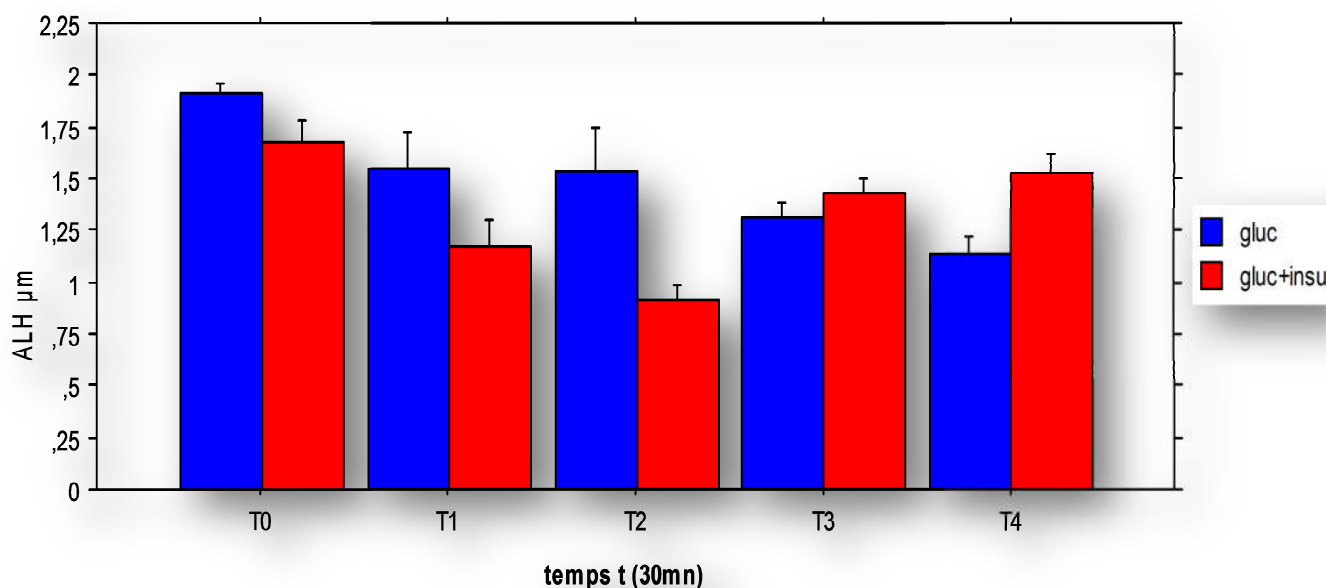


Figure 14: Histogramme représentant l'effet de l'insuline sur la vitesse d'amplitude du déplacement latéral de la tête des spermatozoïdes (ALH), en fonction du temps.

À T0, T1 et T2 (90min), nous constatons que l'ALH des spermatozoïdes traités par le glucose seul est nettement meilleure par rapport à celle des spermatozoïdes traités par glucose/insuline.

À partir de deux heures d'incubation, l'ALH s'améliore progressivement dans l'échantillon traité avec glucose/insuline, tandis qu'elle continue à diminuer dans l'échantillon traité avec le glucose seul.

D'après les résultats obtenus, nous pouvons déduire que les différents paramètres de la mobilité spermatique sont étroitement dépendants l'un de l'autre. En fait, les différents mouvements et vitesses du spermatozoïde, se déclenchaient au même temps, cela reviendrait au fait que l'importante utilisation de glucose par le spermatozoïde, cause une production accrue d'ATP qui améliore théoriquement toutes les fonctions vitales de la cellule, y'est

compris le pouvoir fécondant essentiellement la réaction acrosomique dans le cas de spermatozoïde (Williams et al., 2001).

IV. Étude de l'effet de l'insuline sur la consommation de glucose par les spermatozoïdes humains

La figure suivante (figure 15), représente l'effet de l'insuline sur l'utilisation de glucose par les spermatozoïdes humains. Les valeurs de l'absorbance (DO), sont inversement proportionnelles au degré de consommation de glucose par les spermatozoïdes.

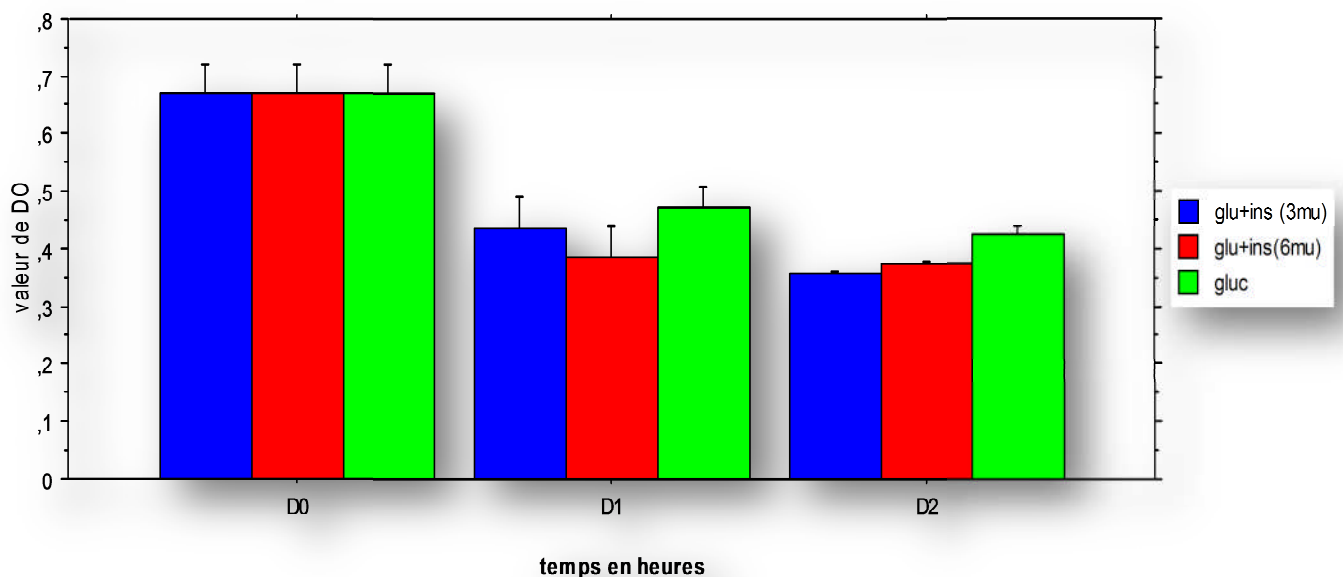


Figure 15: Histogramme représentant la consommation de glucose en présence et en absence de l'insuline par les spermatozoïdes humains.

Après une heure d'incubation dans un milieu glucosé, la consommation de glucose a été plus importante dans l'échantillon traité par une dose de 6mu/ml d'insuline, que dans l'échantillon traité par une dose de 3mu/ml. Après la même durée d'incubation (1h) par rapport aux échantillons traités avec l'insuline, les spermatozoïdes non traités ont montré une utilisation relativement faible de glucose.

Après deux heures d'incubation, la consommation de glucose par les deux échantillons traités par l'insuline est presque la même. À la différence des spermatozoïdes non traités, dont la consommation du glucose reste relativement réduite.

D'après les résultats obtenus, nous pouvons suggérer que l'insuline stimule la consommation de glucose par les spermatozoïdes, tels que son effet dans les cellules des

tissus insulino-dépendants. La relation dose/effet de l'insuline démontrée lors de cette expérience, consolide davantage nos suggestions sur la stimulation de l'utilisation de glucose par la cellule spermatique sous l'effet de l'insuline.

Schürmann et ses collaborateurs en 2002, ont démontré que l'insuline augmente l'expression des transporteurs de glucose sur la membrane du spermatozoïde, ils ont ajouté que les transporteurs de glucose exprimés sont du type GLUT8, dont leur réponse à l'insuline est similaire à celle observée avec les GLUT4 exprimés sur la membrane des adipocytes.

Autrement dit, les transporteurs de glucose exprimés sur la membrane des spermatozoïdes, sont dépendants de l'insuline.

Ce résultat peut expliquer le rôle de l'insuline dans l'amélioration de la mobilité des spermatozoïdes observés lors des tests précédents, et confirmer la relation entre insuline, glucose et mobilité. En effet l'insuline améliore la mobilité des spermatozoïdes ainsi que ses différents paramètres, en conditionnant une entrée massive de glucose dans la cellule via les transporteurs membranaires de glucose préalablement transloqués sur la membrane plasmique.

V. Étude de l'effet de l'insuline sur la consommation de glucose par les globules rouges

Dans le but de vérifier l'effet de l'insuline sur la consommation de glucose par les globules rouges, et démontrer l'éventuel effet de cette hormone sur les transporteurs de glucose majoritairement exprimés sur la membrane des érythrocytes, la figure 16 illustre l'utilisation de glucose par les érythrocytes humains, en présence et en absence de l'insuline.

Les valeurs de l'absorbance (DO), sont inversement proportionnelles avec la consommation de glucose par les cellules.

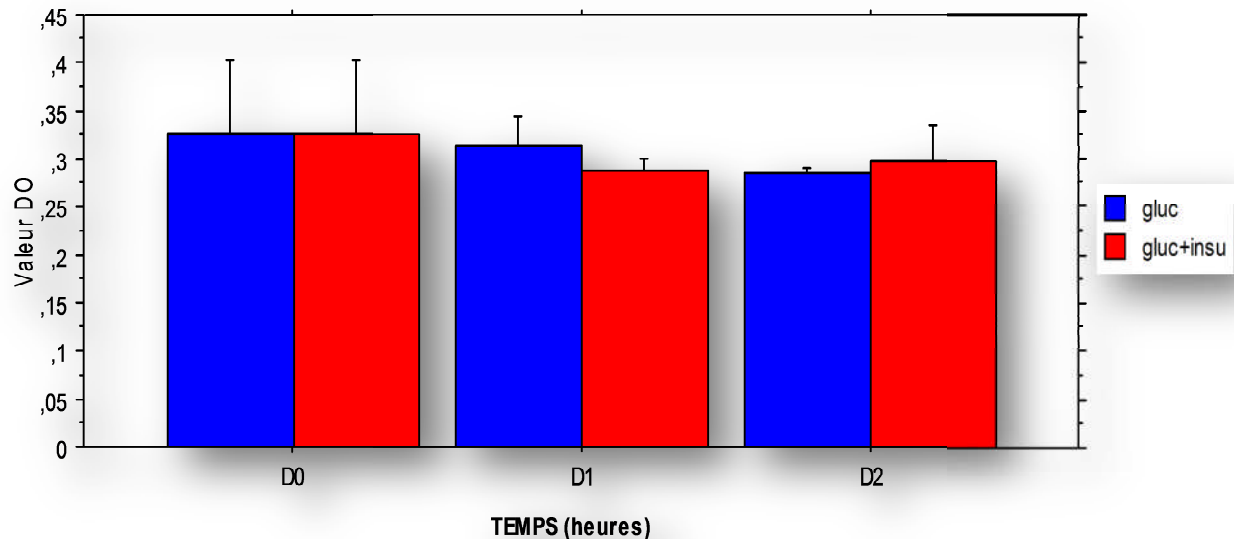


Figure 16: Histogramme représentant la consommation de glucose par les globules rouges en présence et en absence de l'insuline.

La figure 16 montre qu'après une heure d'incubation, la consommation de glucose par les érythrocytes humains soumis à l'effet de l'insuline, est légèrement supérieure à celle observée par les érythrocytes non traités. Après deux heures d'incubation, l'utilisation de glucose par les cellules n'est pas notable dans les deux milieux, soit en présence soit en absence de l'insuline.

Cette faible consommation de glucose enregistrée dans les deux milieux, s'expliquerait par le fait que l'insuline n'a aucun effet sur les transporteurs de glucose majoritairement exprimés sur la membrane des globules rouges (GLUT1). Comme il est rapporté dans la bibliographie, ces types de transporteurs sont indépendants de l'insuline (Wood et al., 2003)

Une autre suggestion pourrait expliquer ce résultat, c'est le fait que les érythrocytes n'ont pas besoin d'une grande quantité d'énergie pour survivre, ce qui se traduit par une utilisation réduite de glucose.

Conclusion et perspectives

Le diabète sucré est une maladie dont l'incidence risque d'augmenter d'une manière importante dans les prochaines années, en particulier chez les individus obèses, et peut ainsi affecter la fonction reproductrice mâle.

Les recherches expérimentales suggèrent que les paramètres spermatiques sont altérés chez les patients atteints de diabète sucré. Les mécanismes possibles impliqués dans l'apparition de ces altérations sont les changements hormonaux et les troubles de la fonction sexuelle. Concernant ce dernier aspect, seules des études futures précisent si le traitement avec l'insuline peut être utile pour prévenir les dommages de spermatozoïdes chez les patients atteints de diabète sucré.

Durant notre étude, nous avons constaté que l'insuline améliore la mobilité spermatique en conditionnant l'entrée massive de glucose dans la cellule.

L'effet de dose a été bien observé lors de cette étude, ce qui confirme l'effet de cette hormone sur l'utilisation de glucose par les spermatozoïdes humains.

Les différents paramètres de mobilité spermatique sont améliorés en présence de l'insuline, notamment les différents types de vitesse.

Et finalement lors du test concernant l'action de l'insuline sur la capture de glucose par le globule rouge, il s'est avéré que cette hormone n'a pas d'effet significatif sur la capture de glucose par ce type de cellule.

Nous pouvons conclure également, que les transporteurs de glucose exprimés sur la membrane des spermatozoïdes sont insulino-dépendants, à la différence de ceux exprimés sur la membrane des érythrocytes qui se sont montrés insensibles à l'insuline.

Cette étude ouvre des perspectives sur la recherche de molécules insulino-mimétiques, tout en étudiant leurs effets sur les deux modèles cellulaires utilisés lors de nos expériences.

Références bibliographiques

- **Agbaje, I. M., Rogers, D. A., McVicar, C. M., McClure, N., Atkinson, A. B., Mallidis, C., & Lewis, S. E. M.** (2007). Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Human Reproduction*, 22(7), 1871-1877.
- **André Grimaldi Agnès Heurtier, Frédéric Bosquet, Philippe Cornet, nathalie masseoeuf, marc popelier, claude sachon.** (2001a). Guide pratique du diabète, édition MMI. Paris, 1 – 368.
- **André GRIMALDI, Dominique SIMON, Pierre-Yves TRAYNARD, François BOURDILLON, Rémi GAGNAYRE.** (2004b) .Diabète de type 2. EMC-Endocrinologie. Elsevier SAS, Paris.
- **Aquila, S., Gentile, M., Middea, E., Catalano, S., & Andò, S.** (2005). Autocrine regulation of insulin secretion in human ejaculated spermatozoa. *Endocrinology*, 146(2), 552-557.
- **Baccetti, B., la Marca, A., Piomboni, P., Capitani, S., Bruni, E., Petraglia, F., & De Leo, V.** (2002). Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Human Reproduction*, 17(10), 2673-2677.
- **Banting, F. G., & Best, C. H.** (1922). Pancreatic extracts. *J Lab Clin Med*, 7(8), 3-11.
- **Bauduceau B., Bordier L., Dupuy O., Mayaudon H.** (2009). Diabète du sujet âgé. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10: 10-366.
- **Baughman, D. C., Hackley, J., Suddarth, D. S., & Brunner, L. S.** (1998). Soins infirmiers médecine et chirurgie: guide Brunner-Suddarth. DeBoeck Université.

- **Bell, G. I., Burant, C. F., Takeda, J., Gould, G. W., Pendino, K. J., Gardner, C. R., ... & Kuechler, E.** (1993a). Structure and function of mammalian facilitative sugar transporters. American Society for Biochemistry and Molecular Biology.
- **Bell, G. I., Kayano, T., Buse, J. B., Burant, C. F., Takeda, J., Lin, D., ... & Seino, S.** (1990b). Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes care*, 13(3), 198-208.
- **Bertolotti, A.** (2001). Le contrôle du déclenchement de la synthèse protéique contribue au réglage de la glycémie, 17, 7-1086.
- **Blicklé, J. F., Andrès, E., & Brogard, J. M.** (1999). Actualités dans les traitements du diabète de type 2. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases. *La Revue de médecine interne*, 20, 379s-383s.
- **Boitard, C.** (2002). The origin of type 1 diabetes: an autoimmune disease?. *Diabetes and Metabolism*, 28(4; CAHI 1), 263-266.
- **Brooker, C.** (2000). Le corps humain: Étude, structure et fonction. De Boeck Supérieur.
- **Buyschaert, M.** (2006). Diabétologie clinique. De Boeck Supérieur. ,75-77.
- **Cameron, D. F., Rountree, J., Schultz, R. E., Repetta, D., & Murray, F. T.** (1990). Sustained hyperglycemia results in testicular dysfunction and reduced fertility potential in BBWOR diabetic rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 259(6), E881-E889.
- **Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee.** (2008). Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Canadian Journal of Diabetes*, 32(1), 1-225.
- **Cano, N., Barnoud, D., & Schneider, S. M.** (2007). *Traité de nutrition artificielle de l'adulte nourrir l'homme malade*. Springer (3e éd.), 1189.

- **Capeau, J.** (2003a). Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulino-résistance Insulin signaling: mechanisms altered in insulin resistance. *Med Sci (Paris)*, 19, 834-839.
- **Capeau, J., Desbois-Mouthon, C., Magré, J., Caron, M., Vigouroux, C., Lascols, O., & Cherqui, G.** (1996b). Mécanismes moléculaires et cellulaires de l'action de l'insuline. Application à la physiologie et à la pathologie. *Nutrition clinique et métabolisme*, 10(4), 231-242.
- **Carayannopoulos, M. O., Chi, M. M. Y., Cui, Y., Pingsterhaus, J. M., McKnight, R. A., Mueckler, M., ... & Moley, K. H.** (2000). GLUT8 is a glucose transporter responsible for insulin-stimulated glucose uptake in the blastocyst. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(13), 7313-7318.
- **Charron, M. J., Brosius, F. C., Alper, S. L., & Lodish, H. F.** (1989). A glucose transport protein expressed predominately in insulin-responsive tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(8), 2535-2539.
- **Cheng, A. Y., & Fantus, I. G.** (2005). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 172(2), 213-226.
- **Chups diabétologie** web site- URL: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/index.html>.
- **Clos J. et Muller Y.** (1998). La reproduction, gestation lactation et maîtrise de la reproduction. Ed. Nathan, Paris, 5-6.
- **Cok, A., Plaisier, C., Salie, M. J., Oram, D. S., Chenge, J., & Louters, L. L.** (2011). Berberine acutely activates the glucose transport activity of GLUT1. *Biochimie*, 93(7), 1187-1192.
- **Danaei, G., Finucane, M. M., Lu, Y., Singh, G. M., Cowan, M. J., Paciorek, C. J., ... & Ezzati, M.** (2011). Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health

examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, 378(9785), 31-40.

- **Doege, H., Schürmann, A., Bahrenberg, G., Brauers, A., & Joost, H. G.** (2000). GLUT8, a novel member of the sugar transport facilitator family with glucose transport activity. *Journal of Biological Chemistry*, 275(21), 16275-16280.
- **Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B, Eschwege E, Guillausseau PJ, Plouin PE, Daninos JM, Balara N, Sauvanet JP.** (1999). Diagnosis and classification of diabetes mellitus: the new criteria. *Diabetes & metabolism*, 25(1), 72.
- **Durand, T., & Gonard, T.** (1986). Stratégies et ruptures technologiques: le cas de l'industrie de l'insuline. *Revue Française de Gestion*, 89-99.
- **Dussoix, P., Vaxillaire, M., Iynedjian, P. B., Tiercy, J. M., Ruiz, J., Spinass, G. A., ... & Philippe, J.** (1997). Diagnostic heterogeneity of diabetes in lean young adults: classification based on immunological and genetic parameters. *Diabetes*, 46(4), 622-631.
- **Fink, R. I., Wallace, P., Brechtel, G., & Olefsky, J. M.** (1992). Evidence that glucose transport is rate-limiting for in vivo glucose uptake. *Metabolism*, 41(8), 897-902.
- **Foley, J. E.** (1988). Mechanisms of impaired insulin action in isolated adipocytes from obese and diabetic subjects. *Diabetes/metabolism reviews*, 4(5), 487-505.
- **Fraser, L. R., & Quinn, P. J.** (1981). A glycolytic product is obligatory for initiation of the sperm acrosome reaction and whiplash motility required for fertilization in the mouse. *Journal of reproduction and fertility*, 61(1), 25-35.
- **Frère, M.** (2011). Diabète, physiopathologie et conséquences: Diabetes, pathophysiology and implications. *Kinésithérapie, la revue*, 11(118), 24-28.
- **Ganong, W.** (2005). *Physiologie médicale*. De Boeck Supérieur, 314-317.

- **Girard, J.** (1999). Fondements physiopathologiques du diabète de type 2: Diabète de type 2. *La revue du praticien*, 49(1), 22-29.
- **Girod, C., & Czyba, J. C.** (1977). *Biologie de la reproduction*. Simep, 109-110.
- **Gómez, O., Romero, A., Terrado, J., & Mesonero, J. E.** (2006). Differential expression of glucose transporter GLUT8 during mouse spermatogenesis. *Reproduction*, 131(1), 63-70.
- **Gould, G. W., & Holman, G. D.** (1993). The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochemical Journal*, 295(Pt 2), 329.
- **Guénard, H.** (2001). *Physiologie humaine*. Wolters Kluwer France, 469-470.
- **HA de Santé, H. A.** (2007). *Guide-Affection de Longue durée. Diabète de type, 2.*
- **HALIMI S.** (2003a) Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID). Corpus Médical site web: <http://www-sante.ujf-renoble.fr/sante/corpus/disciplines/endoc/diabeto/233b/leconimprim.pdf>
- **Halimi, S., Debaty, I., Villaret, L., & Muller, M.** (2008b). New therapies for type 2 diabetes: what place for incretin-based agents and rimonabant compared to the previous ones?]. *La Revue de médecine interne/fondée... par la Société nationale française de médecine interne*, 29(11), 881.
- **Hennen, G.** (1996). *Biochimie humaine: introduction biochimique à la médecine interne*. De Boeck Supérieur, P466-475.
- **Henry, C., Koumanov, F., Ghezzi, C., Morin, C., Mathieu, J. P., Vidal, M., ... & Fagret, D.** (1997). [¹²³I]-6-deoxy-6-iodo-d-glucose (6DIG): A potential tracer of glucose transport. *Nuclear medicine and biology*, 24(6), 527-534.
- **Ichai, C., Quintard, H., & Orban, J. C. (Eds.).** (2011). *Désordres métaboliques et réanimation: de la physiopathologie au traitement*. Springer Paris.

- **Janssens, W., Petrovic, M., Van Den Noortgate, N., Velghe, A. N. J. A., & Michielsen, W.** (2006). Diabetes bij de hoogbejaarde: richtlijnen voor glykemiecontrole en behandeling. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 62(8), 610.
- **Kayano, T., Fukumoto, H., Eddy, R. L., Fan, Y. S., Byers, M. G., Shows, T., & Bell, G. I.** (1988). Evidence for a family of human glucose transporter-like proteins. Sequence and gene localization of a protein expressed in fetal skeletal muscle and other tissues. *Journal of Biological Chemistry*, 263(30), 15245-15248.
- **Kierszenbaum, A. L.** (2006). *Histologie et Biologie Cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur, 564-565.
- **King, H., Aubert, R. E., & Herman, W. H.** (1998). Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes care*, 21(9), 1414-1431.
- **Klein, H. H., Muller, R., Drenckhan, M., Schutt, M., Batge, B., & Fehm, H. L.** (2000). Insulin activation of insulin receptor kinase in erythrocytes is not altered in non-insulin-dependent diabetes and not influenced by hyperglycemia. *Journal of endocrinology*, 166(2), 275-281.
- **Lampiao, F., & Du Plessis, S. S.** (2008a). Insulin and leptin enhance human sperm motility, acrosome reaction and nitric oxide production. *Asian journal of andrology*, 10(5), 799-807.
- **Lampiao, F., & Du Plessis, S. S.** (2010b). Insulin stimulates GLUT8 expression in human spermatozoa, *J Biosci Tech*, 1(2), 90-93.
- **Lampiao, F., Krom, D., & Plessis, S. S. D.** (2008c). The in vitro effects of *Mondia whitei* on human sperm motility parameters. *Phytotherapy Research*, 22(9), 1272-1273.
- **Landon, M. B., Spong, C. Y., Thom, E., Carpenter, M. W., Ramin, S. M., Casey, B., ... & Anderson, G. B.** (2009). Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A

multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*, 361(14), 1339-1348.

- **Lefebvre, P.** (2002). Le diabète hier, aujourd'hui et demain. L'action de la Fédération Internationale du Diabète. *Bulletin et mémoires de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, 157(10-12), 455-463.
- **Lew, V. L., & Bookchin, R. M.** (1986). Volume, pH, and ion-content regulation in human red cells: analysis of transient behavior with an integrated model. *The Journal of membrane biology*, 92(1), 57-74.
- **Magnan, C., & Ktorza, A.** (2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC-Endocrinologie*, 2(4), 241-264.
- **Mahadevan, M. M., Miller, M. M., & Moutos, D. M.** (1997). Absence of glucose decreases human fertilization and sperm movement characteristics in vitro. *Human reproduction*, 12(1), 119-123.
- **Malaisse, W. J., Malaisse-Lagae, F., Sener, A., & Pipeleers, D. G.** (1982). Determinants of the selective toxicity of alloxan to the pancreatic B cell. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79(3), 927-930.
- **Malek R, Belateche F, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Touabti A, Bendib W, Nechadi A, Mekideche F Z, Hanat S.** (2001). Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). 27, 164-171.
- **MENON, E., & RIBEIRO, C.** (2011). Les comas diabétiques, 1141-1146.
- **Michel Degenne & Christian Binet** (2009). Erythrocyte normal : morphologie, structure, composition chimique, métabolisme érythrocytaire, site web: fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A8-Erythrocyte-2009.pdf

- **Mittelman, S. D., & Bergman, R. N.** (2000). Inhibition of lipolysis causes suppression of endogenous glucose production independent of changes in insulin. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 279(3), E630-E637.
- **Molinier, A., & Massol, J.** (2007a). *Molinier: pathologie médicale et pratique infirmière* (Vol. 1). Wolters Kluwer France.
- **Monnier, L., & Colette, C.** (2010b). *Diététiques des états diabétiques*. Monnier L, éditeur. *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux: Masson-Elsevier, 101-18.
- **Nathan, D. M., Cleary, P. A., Backlund, J. Y., Genuth, S. M., Lachin, J. M., Orchard, T. J., ... & Zinman, B.** (2005). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*, 353(25), 2643.
- **Nikinmaa, M.** (1990). *Vertebrate red cells: adaptations of function to respiratory requirements*. Springer-Verlag.
- **Oberley, L. W.** (1988). Free radicals and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 5(2), 113-124.
- **Perlemuter, G.** (2002). *Endocrinologie, diabétologie, nutrition*. De Boeck Secundair 161-165.
- **Pessin, J. E., & Bell, G. I.** (1992). Mammalian facilitative glucose transporter family: structure and molecular regulation. *Annual review of physiology*, 54(1), 911-930.
- **Peter-Riesch, B., Philippe, J., & Stalder, H.** (2002). Découverte d'un diabète sucré. *Primary Care*, 2: 284 - 290.
- **Pinto, A. B., Carayannopoulos, M. O., Hoehn, A., Dowd, L., & Moley, K. H.** (2002). Glucose transporter 8 expression and translocation are critical for murine blastocyst survival. *Biology of reproduction*, 66(6), 1729-1733.

- **Poortmans, J. R., & Boisseau, N.** (2003). Biochimie des activités physiques. De Boeck Supérieur.
- **Racah, D., Janand-Delenne, B., & Vague, P.** (1999). Diabète non insulino-dépendant. La Revue du Praticien, 49, 629-634.
- **Ramalho-Santos, J., Amaral, S., & Oliveira, P. J.** (2008). Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. Current diabetes reviews, 4(1), 46-54.
- **Read, M. L., Clark, A. R., & Docherty, K.** (1993). The helix-loop-helix transcription factor USF (upstream stimulating factor) binds to a regulatory sequence of the human insulin gene enhancer. Biochemical Journal, 295(Pt 1), 233.
- **Grimaldi, A., & Halimi, S.** (2007). Les nouvelles recommandations du traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation de novembre 2006): en bref!. Médecine des Maladies Métaboliques, 1(1), 99-102.
- **Rigalleau, V., Lang, J., & Gin, H.** (2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. Encyclopédie Médico-Chirurgicale: Endocrinologie-Nutrition, Paris: Editions scientifiques et médicales Elsevier Masson SAS, 10-366.
- **Sarles H.** (1986). Contribution à l'étude des pancréatites. A propos de 4 cas. These, Médecine n° 98, Casablanca.
- **Sauvanet JP.** Dépistage de la rétinopathie diabétique. (2007). Paris, France : BD Médical-Unité Diabète ; URL : <http://www.bd.com/fr/diabetes>
- **Scarano, W. R., Messias, A. G., Oliva, S. U., Klinefelter, G. R., & Kempinas, W. G.** (2006). Sexual behaviour, sperm quantity and quality after short-term streptozotocin-induced hyperglycaemia in rats. International journal of andrology, 29(4), 482-488.

- **Schürmann, A., Axer, H., Scheepers, A., Doege, H., & Joost, H. G. (2002).** The glucose transport facilitator GLUT8 is predominantly associated with the acrosomal region of mature spermatozoa. *Cell and tissue research*, 307(2), 237-242.
- **Silvestroni, L., Modesti, A., & Sartori, C. (1992).** Insulin-sperm interaction: effects on plasma membrane and binding to acrosome. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 28(3), 201-211.
- **Soman, V., & Felig, P. (1977).** Glucagon and insulin binding to liver membranes in a partially nephrectomized uremic rat model. *Journal of Clinical Investigation*, 60(1), 224.
- **Spinas, G. A., & Lehmann, R. (2001).** Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. In *Forum Med Suisse* (Vol. 20, pp. 519-525).
- **Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A. W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., ... & Holman, R. R. (2000).** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*, 321(7258), 405-412.
- **Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & van Haeften, T. W. (2005).** Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, 365(9467), 1333-1346.
- **Thivolet, C. (2002).** Beta cells in type 1 diabetes: victims or activators of T cell response?. *Diabetes and Metabolism*, 28(4; CAHI 1), 267-271.
- **Tournant, F., Heurtier, A., Bosquet, F., & Grimaldi, A. (1998).** Classification diabète sucré. Critères diagnostics et dépistage. *Encyclopédie Médico-chirurgie. Éditions Scientifiques et Médicales. Elsevier SAS, Paris, Endocrinologie-Nutrition*, 10-366.
- **Urner, F., & Sakkas, D. (2003).** Protein phosphorylation in mammalian spermatozoa. *Reproduction*, 125(1), 17-26.

- **Van Kempen, A. A., van der Crabben, S. N., Ackermans, M. T., Endert, E., Kok, J. H., & Sauerwein, H. P.** (2006). Stimulation of gluconeogenesis by intravenous lipids in preterm infants: response depends on fatty acid profile. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 290(4), E723-E730.
- **Vialettes, B., & Raccah, D. (Eds.)**. (2006). *Les analogues de l'insuline*. John Libbey Eurotext.
- **Wheater, P. R., Young, B., & Heath, J. W.** (2001). *Histologie fonctionnelle*. De Boeck Supérieur, 47-48.
- **Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H.** (2004). Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*, 27(5), 1047-1053.
- **WILLIAMS, A. C., & FORD, W. C. L.** (2001). The role of glucose in supporting motility and capacitation in human spermatozoa. *Journal of andrology*, 22(4), 680-695.
- **Wood, I. S., & Trayhurn, P.** (2003). Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *British Journal of Nutrition*, 89(01), 3-9.
- **World Health Organization.** (2002). *Diabetes: the cost of diabetes* (Fact sheet No. 236).
- **Zaoui, S., Biémont, C., & Meguenni, K.** (2007). Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé*, 17(1), 15-21.

Résumé

L'insuline, une hormone sécrétée par les cellules β pancréatiques, joue un rôle-clé dans la régulation de la glycémie. L'utilisation de cette hormone dans l'étude du transport de glucose par deux modèles cellulaires, à savoir les spermatozoïdes humains et les globules rouges, nous aide à déduire le type de transporteurs exprimé sur la membrane des cellules.

Les spermatozoïdes sont des cellules mobiles qui assurent la fécondation de l'ovule. Leur déplacement s'effectue grâce aux battements du flagelle qui nécessite à l'échelle cellulaire une consommation accrue de l'ATP. Nos résultats montrent que l'insuline agit plus sur les transporteurs de glucose exprimés sur la membrane des spermatozoïdes que ceux exprimés sur la membrane des érythrocytes.

L'insuline pourrait jouer un rôle dans l'amélioration de la capacité de fécondation des spermatozoïdes humains.

Mot clés : Diabète, insuline, spermatozoïdes, globule rouge, capture glucose.

Abstract

Insulin, a hormone secreted by the cells β pancreatic, has a key function in the regulation of the glycemia. The use of this hormone in the study of the transport of glucose by two cellular models, namely the human spermatozoa and the red globules, helps us to deduce the type of carriers expressed on the membrane of the cells.

The spermatozoa are mobile cells which ensure the fecundation of the ovule. Their displacement is carried out thanks to the beats of whips which requires on a cellular scale an increased consumption of the ATP. Our results show that insulin operates more the carriers of glucose expressed on the membrane of the spermatozoïdes than those expressed on the membranes of the érythrocytes.

Insulin could play a rôle dans the improvement of the capacity of fecundation of the human spermatozoïdes.

Keywords: Diabetes, insulin, spermatozoa, erythrocyt, glucose.