



جامعة بجاية
Tasdawit n Bgayet
Université de Béjaïa

Université Abderrahmane Mira de Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie



جامعة بجاية
Tasdawit n Bgayet
Université de Béjaïa

Département des Sciences Biologiques de l'Environnement

Réf :

Mémoire de Fin de Cycle

En vue de l'obtention du diplôme de Master
En sciences biologiques
Option : Biologie Animale

Thème

**Investigation de l'impact des antibiotiques sur les
paramètres de mobilité spermatique *in-vitro***

Présenté par : **BOUMENIR Mourad et MERZOUK Youghourta**
Soutenu le : 20 juin 2018

Devant le jury composé de :

- | | | | |
|---------------------|------------|------|--------------|
| • Mr AYAD A.H | Professeur | UAMB | Président |
| • Mr NAIT-MOULOUD M | MCB | UAMB | Examineur |
| • Mr IGUER-OUADA M | Professeur | UAMB | Promoteur |
| • Mme MEZHOUD H | MCB | UAMB | Co-Promoteur |

2017/2018

« Remerciements »

A DIEU, le Tout Puissant

De nous avoir donné la foi, la force, et la patience pour réaliser ce modeste travail.

Au Professeur IGUER-QUADA M., Promoteur

Pour la confiance qu'il nous a accordée en acceptant d'être notre promoteur,
Pour ses précieux conseils, son aide, son orientation, sa gentillesse, sa générosité et sa
modestie,

Mais aussi, Pour son dévouement à notre formation tout au long de notre cursus
universitaire où le plaisir d'apprendre n'a pas fait défaut.

Au Docteur MEZHOUD H., Co-promoteur

Pour sa disponibilité, ses conseils, son soutien et son encouragement qui nous ont permis de
mener à terme ce travail. On la remercie aussi pour le temps qu'elle nous a accordé malgré
ces engagements multiples.

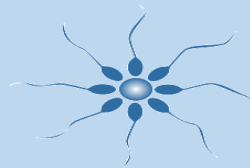
Au Professeur AYAD A. H., Président du jury

De nous avoir fait l'honneur de présider le jury

Docteur NAIT MOULOUD M., Examineur

D'avoir accepté de consacrer son temps pour l'évaluation du présent travail.

**À Toute l'équipe du laboratoire de recherche associé en écosystèmes marins et aquacoles
ainsi qu'à toute personne ayant contribué de prêt ou de loin à la réussite de ce travail**



Mourad, Youghourta

« Dédicaces »

Je dédie le présent travail à :

Mes parents,

Ma mère qui est l'être le plus cher au monde et mon père qui m'a transmis des valeurs universelles que tout être humain devrait connaître et m'a appris à être autonome.

Ma famille,

mes frère Idir et Mokrane ainsi que mes sœurs

Mes amis d'une manière générale et à Soufiane Aïssanou et Mounir Achour en particulier et enfin,

Tous ceux qui m'aiment Et que j'aime



Mourad Boumenir

« Dédicaces »

Je dédie le présent travail

A

*Mon grand-père Merzouk Rabah qu'il repose en paix et que Dieu met
dans son vaste paradis*

Et ma grand-mère maternelle Merzouk Fatima

Mon cher père, Merzouk Mensour :

Tu m'as appris que le travail est un trésor. Tu es toujours là, tu

M'encourages et tu me soutiens quelques soient les difficultés. Ce

Travail est aussi le tien. Merci beaucoup papa.

Ma très chère maman, Merzouk ouiza

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer mon respect, et ma
considération*

*Pour tes sacrifices, ton amour, tendresse, et ton soutien tout au long de mes
études. Je t'aime mère.*

Mes frères Amar, Nadjib, Rabah et Amine. Et mes amis.

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et
le fruit de votre soutien infailible,*

Merci d'être toujours là pour moi.

Youghourta Merzouk

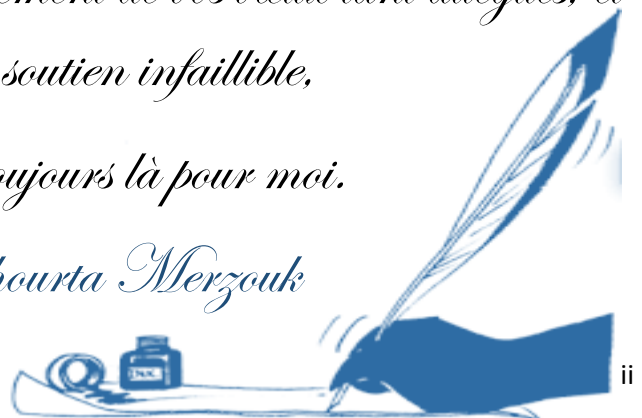


Table des matières

Tables des matières

INTRODUCTION GENERALE	1
-----------------------------	---

1^{ière} partie : Revue Bibliographique

Chapitre 01 : Généralités sur la cellule spermatique

1. Physiologie de la reproduction masculine	3
1.1. Fonction testiculaire	3
1.2. Spermatogenèse	4
1.2.1. Spermacytogenèse	4
1.2.2. Spermiogenèse	5

Chapitre 02 : Généralités sur les antibiotiques

1. Définition	6
2. Historique	6
3. Utilisation des antibiotiques	7
4. Mode d'action des antibiotiques	7
4.1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	8
4.2. Inhibition de la réplication de l'ADN	8
4.3. Inhibition de la synthèse des protéines	8
4.4. Destruction de la membrane cytoplasmique	8
5. Classification des antibiotiques	9
5.1. Bétalactamines	9
5.2. Aminosides	9



5.3. Tétracyclines (Cyclines).....	9
5.4. Glycopeptides	10
5.5. Macrolides	10
5.6. Sulfamides	10
5.7. Autres familles	10
6. Devenir des antibiotiques dans l'organisme	10
6.1. Toxicocinétique	10
6.1.1. Exposition / administration	11
6.1.2. Absorption / résorption	11
6.1.3. Distribution	11
6.1.4. Biotransformation / métabolisation	11
6.1.5. Excrétion	11
6.2. Toxicodynamique	12

Chapitre 03 : Effet toxique des antibiotiques sur la cellule spermatique

1. Interactions directes entre spermatozoïdes et bactéries.....	13
2. Toxicité induite par les antibiotiques	13

2^{ème} Partie : Partie expérimentale

Chapitre 04 : Matériel et méthodes

1. Matériels	15
1.1. Matériel biologique	15
1.2. Antibiotiques	15



1.3. Matériel de laboratoire	16
1.4. Système C A S A.....	16
1.5. Consommable	18
1.6. Produits chimiques	18
1.7. Autres	18
2. Méthodes.....	18
2.1 Préparation des solutions d'antibiotiques	18
2.2 Collecte du sperme épидидymaire	19
a. Isolation de l'épididyme et du canal différent	19
b. Collecte proprement dite	19
2.3 Test de toxicité	20
2.4 Analyse statistique	21

Chapitre 05 : Résultats et discussion

1. Résultats	22
2. Discussion	29
2.1. Amélioration des paramètres de mobilité spermatique.....	29
2.2. Altération des paramètres de mobilité spermatique.....	30
2.3. Agglutination tête-à-tête des spermatozoïdes.....	30
2.4. Comparaison des résultats du test de toxicité des antibiotiques sur le sperme du bélier avec ceux d'autres espèces	31
Conclusion	32
Références bibliographiques	34

Annexes

Résumé



Liste des tableaux et des figures

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Tableau I : Liste des antibiotiques utilisés durant l'étude	16
Tableau II : Groupes d'antibiotiques	20

Liste des figures

Figure 01 : Schéma des différentes composantes de l'axe hypothalamo-hypophysotesticulaire	04
Figure 02 : De la spermatogonie au spermatozoïde. Schéma des caractéristiques morphologiques des cellules tout au long du processus de spermatogenèse et de la spermiogenèse	05
Figure 03 : Schéma explicatif du mécanisme d'action des antibiotiques.....	08
Figure 04 : Diagramme montrant le rôle du métabolisme d'un antibiotique dans le mécanisme de survenue d'un effet toxique.....	12
Figure 05 : Testicule d'ovin récupérée au niveau de l'abatoir de la commune de Bejaia	15
Figure 06 : Système C A S A	17
Figure 07 : Schéma explicatif des paramètres de mobilité spermatique analysés par le CASA	17
Figure 08 : Préparation des solutions d'antibiotique à l'intérieur d'une hotte microbiologique.....	18
Figure 09 : Epididyme et canal déférent isolés du reste du testicule.....	13
Figure 10 : Etapes de la collecte du sperme épидидymaire.....	20
Figure 11 : schéma récapitulatif du protocole expérimental.....	21
Figure 12 : évolution de la VCL durant la période de co-incubation des spermatozoïdes avec les antibiotiques	23
Figure 13 : courbes d'évolution de la VSL des spermatozoïdes co-incubés avec les antibiotiques en fonction du temps	23
Figure 14 : évolution de la VAP des spermatozoïdes co-incubés avec les antibiotiques.....	24
Figure 15 : évolution de la ALH des spermatozoïdes co-incubés avec les antibiotiques.....	24
Figure 16 : évolution du pourcentage de linéarité.....	25
Figure 17 : évolution de la BCF en fonction du temps	25
Figure 18 : évolution du pourcentage des spermatozoïdes progressifs moyens	26
Figure 19 : évolution du pourcentage des spermatozoïdes progressifs rapides	26

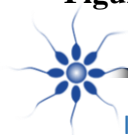


Figure 20 : évolution du pourcentage des spermatozoïdes mobiles et statiques	27
Figure 21 : évolution du pourcentage des spermatozoïdes rapides.....	28
Figure 22 : agglutination des spermatozoïdes exposés à la rifampicine et à la colistine.....	28



Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ALH : Amplitude Lateral Head (Amplitude du déplacement latéral de la tête).

AMC : Amoxicilline-acide clavulanique.

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.

ARN : L'acide ribonucléique.

ATP : Adénosine triphosphate.

BCF : Beat Cross Frequency (la fréquence de battement de tête).

Ca²⁺ : Calcium

CASA : Computer-Assisted-Semen-Analysis.

CIP : Ciprofloxacine

CMI : La concentration minimale inhibitrice

CT : Colistine

CTX : Céfotaxime

Cu²⁺ : Cuivre

DO : Doxycycline

E : érythromycine

ENR : Enrofloxacin

ETP : Ertapénème

FDA : Food and drug Administration

FEP : Céfépime

FIV : Fécondation in vitro

FOX : Céfoxitine

FSH : Follicle Stimulating Hormone= Hormone Folliculostimulante.

GN : Gentamycine

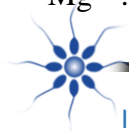
GNRH : Gonadotrophin Releasing Hormone= Gonadolibérine.

IGAM : Infections des glandes accessoires males

LH : Luteinizing Hormone (Hormone Lutéinisante).

LIN : Linearity (la linéarité).

Mg²⁺ : Magnésium



Mn²⁺ : Manganèse

Na-Cl : Chlorure De Sodium

OMS : Organisation mondiale de la santé

RD : Rifampicine

SCA : Sperm Class Analyser.

SMX : Sulfaméthoxazole

STR : La rectitude

SXT : Co-trimoxazol

TE : Tétracycline

TOB : Tobramycine

VAP : Velocity Straight Pathway (la vitesse moyenne de trajectoire).

VCL : Velocity Curved Line (la vitesse curviligne).

VSL : Velocity Straight Line (la vitesse linéaire).

WOB : wobble (oscillation).



INTRODUCTION

GENERALE





Introduction générale

Le désir d'avoir des enfants est un besoin naturel chez l'homme et une fonction innée chez les différentes espèces animales, cette reproduction indispensable à la perpétuation des espèces et intimement liée à la « fertilité » (De Kretser, 1997).

Toutefois, même si concevoir un enfant peut sembler naturel, des difficultés, induisant une infertilité, sont régulièrement rencontrées, notamment ces dernières années. L'infertilité est définie comme l'absence de conception après douze mois de rapports sexuels non protégés (Organisation mondiale de la santé [OMS], 2000). Contrairement à la stérilité, l'infertilité désigne des atteintes éventuellement réversibles qui diminuent considérablement la fécondité sans pour autant la réduire à néant (De Kretser, 1997). Selon l'OMS (2000), 80 millions de couples sont concernés à travers le monde. Dans 45 % des cas, elle est d'origine féminine, alors que l'origine masculine représente 25 % des cas rencontrés. Les cas restants, sont dus à des infertilités de couples ou non identifiés (OMS, 2000).

Les connaissances actuelles sur la reproduction indiquent que l'infertilité masculine peut se manifester par des dysfonctionnements et/ ou des atteintes au niveau : pré-testiculaire, testiculaire et post-testiculaire (De Kretser, 1997). Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de ces anomalies. Le facteur héréditaire, qui représente 10 % des cas rencontrés (Jungwirth *et al.* 2012), le facteur infectieux (Purvis, et Christiansen, 1993) et enfin, le facteur environnemental (Onyije, 2012). Ce dernier est étroitement lié à une exposition à différentes substances toxiques tels que : les pesticides (Fody et Walker, 1985), le tabac (Kumar et Gautam, 2006), l'alcool (Martini *et al.*, 2004) et les médicaments (Ding *et al.*, 2017). La spermatotoxicité des médicaments a fait l'objet de plusieurs études scientifiques et la FDA (Food and Drug Administration) américaine a publié en 2017 un article comportant une liste de 254 médicaments reconnus comme spermatotoxiques (Ding *et al.*, 2017). Cette liste inclue : des médicaments anticancéreux, des traitements psychotropes ainsi que des antibiotiques.

Les antibiotiques attirent, particulièrement, toute l'attention des scientifiques quant à leur potentiel toxique en raison de leur large utilisation dans les différentes catégories d'âge. Il est aujourd'hui quasiment impossible de trouver un être humain qui n'a pas été en contact avec des antibiotiques au moins une fois dans sa vie. Cependant, aujourd'hui encore, très peu d'études existent sur l'effet sur la fertilité concernant un grand nombre d'antibiotiques utilisés à plusieurs fins thérapeutiques.





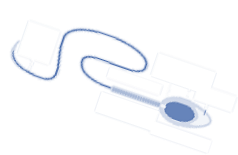
En effet, les études *in-vitro* n'ont exploré que sept antibiotiques : les nitrofuranes (Albert *et al*, 1975), la Gramicidine (Bourinbaiar et Chi-Hyun, 1996), la co-trimoxazole, l'érythromycine, la tétracycline, la chloroquine et l'amoxicilline (Hargreaves, 1998). Ces études ont révélées la présence d'une altération significative des paramètres de mobilité spermatique par la nitrofuranes, la chloroquine, la Gramicidine, la co-trimoxazole, l'érythromycine et la tétracycline. Cependant, l'amoxicilline s'est avérée n'avoir aucun effet néfaste. Par ailleurs, d'autres études se sont intéressées à la spermatotoxicité des antibiotiques *in-vivo* et ont concerné une gamme plus large d'antibiotiques à l'image de la Co-Trimoxazole, la Tétracycline, la Doxycycline, la Ciprofloxacine, la Gentamycine, Erythromycine, l'Enrofloxacin et l'Ofloxacin (Aral *et al*, 2007 ; Narayana, 2008 ; khaki *et al* 2008 ; yadav *et al*, 2012). Les résultats de ces études indiquent la présence d'une altération des paramètres de mobilité spermatique, des atteintes tissulaires des testicules, une diminution de la concentration des spermatozoïdes, une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux, une diminution de la viabilité des spermatozoïdes et un arrêt de la spermatogénèse. Le sperme utilisé durant ces études provient de l'homme (Hargreaves *et al.*, 1998) ou d'animaux tel que le rat (Salarkia *et al.*, 2017 ; Ebenezer *et al.*, 2008) et la souris (Elzeinová *et al.*, 2013) .

L'objectif du présent travail est, dans un premier temps, l'étude de l'impact *in vitro* des antibiotiques qui n'ont jamais été explorés, notamment ceux qui sont fréquemment prescrits pour le traitement des infections de l'appareil urogénital male. Dans un deuxième temps, notre objectif est d'étudier *in vitro* l'impact d'antibiotiques testés exclusivement *in vivo*.

La première partie de ce mémoire est une synthèse bibliographique abordant des généralités sur la cellule spermatique, les antibiotiques, et l'effet toxiques des antibiotiques sur la cellule spermatique.

La seconde partie représente le matériel et les techniques utilisés, les résultats générés et leur discussion. L'ensemble est terminé par une conclusion.





1^{ière} partie :



Revue bibliographique



CHAPITRE 01:

GENERALITES SUR LA CELLULE SPERMATIQUE





Chapitre 01 : Généralités sur la cellule spermatique

Les spermatozoïdes sont présents en suspension dans un milieu liquide appelé plasma séminal, le tout est appelé sperme. Les spermatozoïdes sont produits par les testicules et le plasma séminal par les glandes annexes (OMS, 1987).

1. Physiologie de la reproduction masculine

1.1. Fonction testiculaire

La fonction testiculaire est régulée en grande partie par l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire. L'hypothalamus libère la GnRH qui agit en se liant à des récepteurs spécifiques situés dans l'hypophyse antérieure donnant le signal de sécréter l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) (Figure 1).

La FSH, de concert avec la testostérone (androgène principal sécrété par les testicules), stimule le processus de la spermatogenèse. Un des nombreux effets de la FSH sur les cellules de Sertoli est d'entraîner la libération du lactate (substrat préféré au glucose par les spermatocytes de type 1) permettant de fournir l'énergie nécessaire aux cellules germinales en développement. La LH agit sur les cellules de Leydig pour stimuler la biosynthèse de la testostérone (Liu et Handelsman, 2003).

La testostérone assure le maintien de la spermatogenèse *via* son action sur les cellules de Sertoli. Les cellules de la lignée germinale contiennent des récepteurs spécifiques et fonctionnels aux androgènes. Cependant, certaines études ont démontré que l'expression de ces récepteurs est spécifique à l'état de développement des cellules germinales. Des techniques comme l'immunofluorescence ont permis de détecter la présence de récepteurs aux androgènes sur les spermatozoïdes (De Krester, 2007 ; Kerr *et al.*, 2009).

La testostérone exerce également un feedback en inhibant la sécrétion de LH et de GnRH par l'hypophyse et l'hypothalamus, respectivement. L'inhibine, une protéine sécrétée par les cellules de Sertoli, exerce un rétrocontrôle négatif sur les cellules de l'hypophyse antérieure pour diminuer la sécrétion de la FSH (De Krester, 2007).



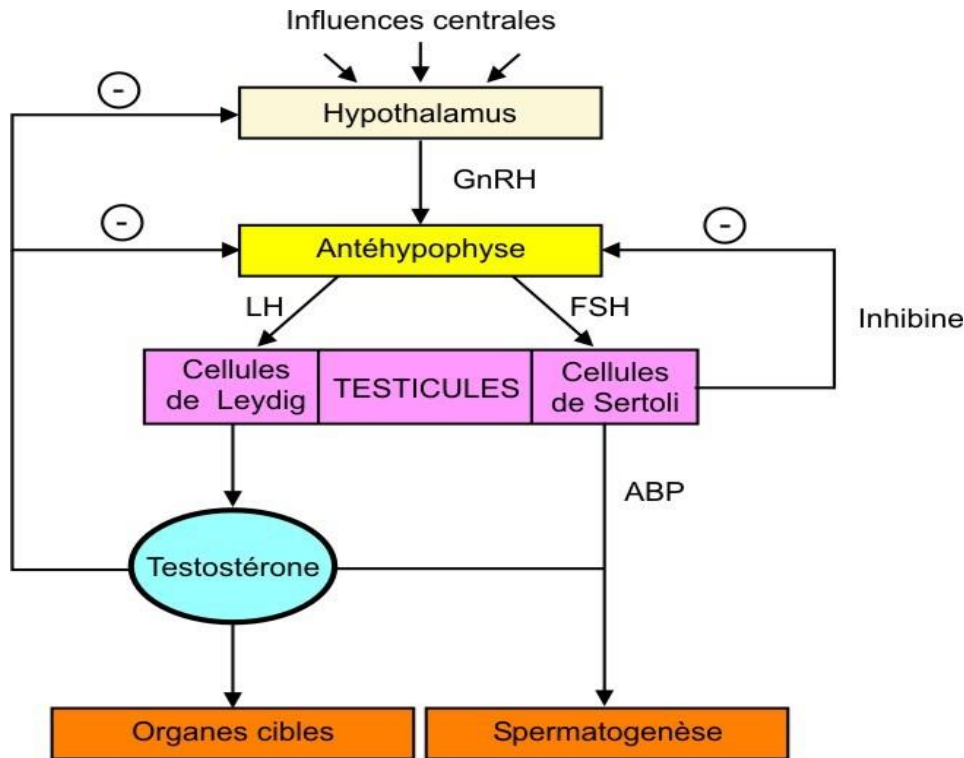


Figure 1 : Schéma des différentes composantes de l'axe hypothalamo-hypophysaire-testiculaire (Harel et Poirot, 2010).

1.2. Spermatogénèse

La spermatogénèse est un processus physiologique qui comporte la prolifération cellulaire, la division méiotique et la maturation cellulaire qui aboutira à la formation des spermatozoïdes matures ; lesquels acquerront leur pouvoir fécondant dans l'épididyme (Clermont 1972, Kerr *et al.*, 2006). Ce processus s'opère dans les tubules séminifères à l'intérieur desquels, les cellules de Sertoli, par le biais de leurs extensions cytoplasmiques, assurent un support au développement des cellules germinales (Volg, 1988). La spermatogénèse comprend deux étapes : la spermacytogenèse et la spermiogénèse.

1.2.1. Spermacytogenèse :

Elle est à l'origine des spermatides (figure 02). Elle commence au niveau de la couche basale de l'épithélium des tubes séminifères par la prolifération des spermatogonies et leur différenciation en spermatocytes I pendant la 1ère phase mitotique. Les spermatocytes I subissent par la suite deux divisions méiotiques pour se transformer en spermatocytes II puis en spermatides rondes haploïde (Kerr *et al.*, 2006).





1.2.2. Spermiogénèse

La spermiogénèse (Figure 2) est le processus par lequel les spermatides subissent une étape de différenciation caractérisée par une morphogénèse complexe qui les transforme en spermatozoïdes allongés puis en une structure ultra organisée qui est le spermatozoïde. Cette étape ne comporte aucune division cellulaire, mais concerne plutôt la morphogénèse de l'acrosome, la condensation nucléaire, le développement du flagelle, la réduction du cytoplasme, la réorganisation des organites et la spermiation (Kerr et *al.*, 2006 ; de Krester 2007).

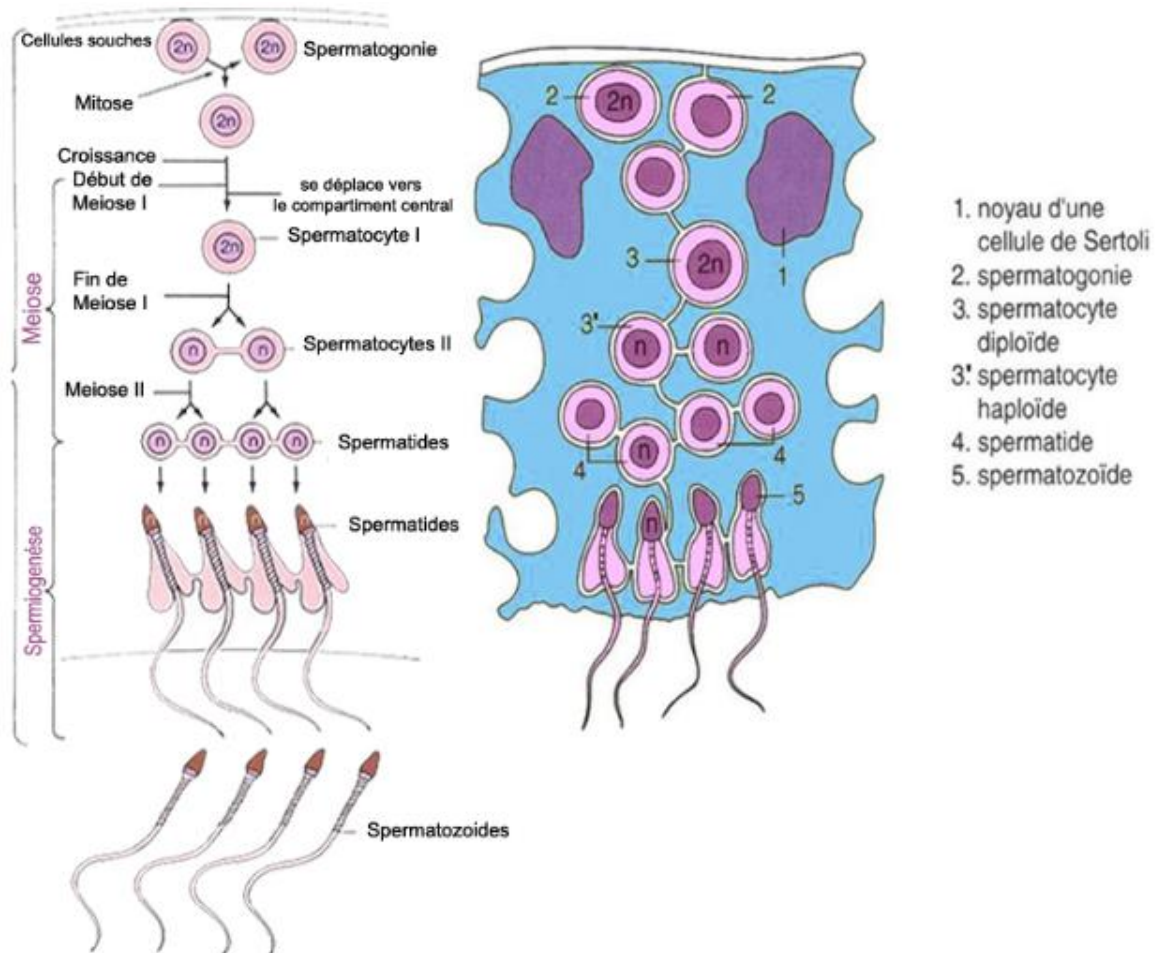


Figure 2 : De la spermatogonie au spermatozoïde. Schéma des caractéristiques morphologiques des cellules tout au long du processus de spermatogénèse et de la spermiogénèse (Harel et Poirot, 2010).



Chapitre 02 :
Généralités sur les antibiotiques



Chapitre 02 : Généralités sur les antibiotiques

Avant 1942, le taux de mortalité due aux infections bactériennes a atteint 25% des cas enregistrés dans le monde. Depuis, ce taux a connu une régression remarquable. Cette régression est le résultat de la découverte d'un nouveau médicament ayant des propriétés antibactériennes, c'est l'antibiotique (Duval et Soussy, 1990).

1. Définition

Les antibiotiques, du grec *anti* « contre », et *bios* « la vie », sont des molécules capables d'inhiber la croissance des bactéries (antibiotique dit bactériostatique) ou de les tuer (antibiotique dit bactéricide). Les antibiotiques peuvent être des substances naturelles, produites par des micro-organismes comme les champignons ou les bactéries ou des produits élaborés synthétiquement par semi-synthèse ou synthèse totale (Duval et Soussy, 1990).

2. Historique

La connaissance empirique de certains faits, ayant une relation avec l'antibiose, remonte à l'antiquité. En effet, Dioscorides, le célèbre médecin et botaniste du 1^{er} siècle de notre ère, recommandait les levures pour le traitement des blessures purulentes. Pour lui, la plante *Polyporus officinalis* est une véritable panacée (Desiderio, 1954), actuellement nous savons que cette dernière possède réellement des propriétés antimicrobiennes. De même, Pline, le grand encyclopédiste romain, s'aperçoit que la toile d'araignée a des vertus curatives en empêchant l'infection des blessures (Desiderio, 1954).

Cependant, ces connaissances empiriques n'ont pas suffi pour faire diminuer considérablement le taux de mortalité. Cette effet n'est rendue possible qu'après l'avènement des antibiotiques considéré comme le tournant majeur de la lutte contre les infections bactériennes, et l'une des plus grande avancée dans la médecine ces cent dernières années (Desiderio, 1954).

La découverte revient au Dr Fleming en 1928 qui observa que ses cultures bactériennes de staphylocoque, dans des boîtes de Pétri, avaient été contaminées par des colonies de moisissures d'un champignon microscopique, le *Penicillium notatum*, et qu'autour des colonies de moisissure, la bactérie ne s'était pas développée. Il émit l'hypothèse qu'une substance sécrétée par le champignon était responsable de ce phénomène et lui donna le nom de pénicilline (Fleming, 1929).





Toutefois, l'utilisation médicale de la pénicilline ne fut possible qu'en 1939 grâce aux travaux du pharmacologiste Howard Florey et du biochimiste Ernst Chain. La pénicilline commença à être produite par l'industrie pharmaceutique américaine en 1942 et était disponible dans toutes les pharmacies à partir de 1945 (Howard, 1945). Depuis, plusieurs autres substances à activité antibactérienne ont été découvertes et le nombre d'antibiotiques présents en clinique n'a cessé d'augmenter.

De nos jours, l'utilisation des antibiotiques est largement répondeue à travers le monde. Néanmoins, cette utilisation s'avère abusive et irrationnelle avec des antibiorésistances croissantes et des effets toxiques variés (Hameed et *al.*, 2016).

3. Utilisation des antibiotiques

Les traitements antibiotiques ont pour objectifs la maîtrise des maladies, la restauration ou le maintien du bien-être humain et animal, et la prévention de la transmission des agents pathogènes aux autres animaux voir à l'Homme. Les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire appartiennent aux mêmes familles, à l'exception de quelques sous familles spécifiques à la médecine humaine.

On peut utiliser les antibiotiques à titre prophylactique ou thérapeutique (Page et Beloui, 1999). L'antibiothérapie curative est justifiée en cas d'infection bactérienne prouvée chimiquement ou bactériologiquement. L'antibiothérapie préventive est instaurée en prévention d'une infection bactérienne précise dans des circonstances définies (Portier et *al.*, 1999).

Pour pouvoir dire qu'un antibiotique est actif, il doit être en mesure d'atteindre sa cible bactérienne, de ne pas être inactivé (suite à l'interaction avec l'organisme) et être capable de se lier à sa cible. Néanmoins, pour qu'un antibiotique soit utilisé en clinique, il est exigé qu'il n'interagisse pas avec les cellules eucaryotes et conduisant à un effet toxique sur l'organisme du patient (Duval et *al.*, 1990).

4. Mode d'action des antibiotiques

L'activité antibactérienne peut se manifester sous deux formes : l'activité bactériostatique (inhibition de la croissance bactérienne) ou l'activité bactéricide (entraîne la mort de la bactérie).

Selon Gaudy et Buxeraud (2005) les antibiotiques agissent sur les bactéries par quatre mécanismes.

4.1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne





Les antibiotiques perturbent la biosynthèse du peptidoglycane, glycoprotéine complexe de la paroi, induisant la perte de la viabilité cellulaire, voire la lyse de la cellule bactérienne (Figure 3).

4.2. Inhibition de la réplication de l'ADN

De nombreuses erreurs dans la synthèse de l'ADN bactérien s'obtiennent par l'inhibition de l'ARN polymérase par les rifamycines, l'inhibition de l'ADNgyrase avec les fluoroquinolones, ou par l'inhibition de la synthèse des purines par les sulfamides et le cotrimoxazole. Les nitroimidazolés et nitrofuranes agissent également sur le génome bactérien selon des mécanismes moins bien connus.

4.3. Inhibition de la synthèse des protéines

Le ribosome bactérien est la cible supramoléculaire de nombreux antibiotiques, provoquant l'arrêt plus ou moins brutal de la synthèse protéique.

4.4. Destruction de la membrane cytoplasmique

En dénaturant les phospholipides de la membrane interne, les agents polycationiques (polymyxines, colistine) ou polyéniques (nystatine, amphotéricine B) provoquent la fuite fatale de composés intracellulaires par rupture de la perméabilité cellulaire.

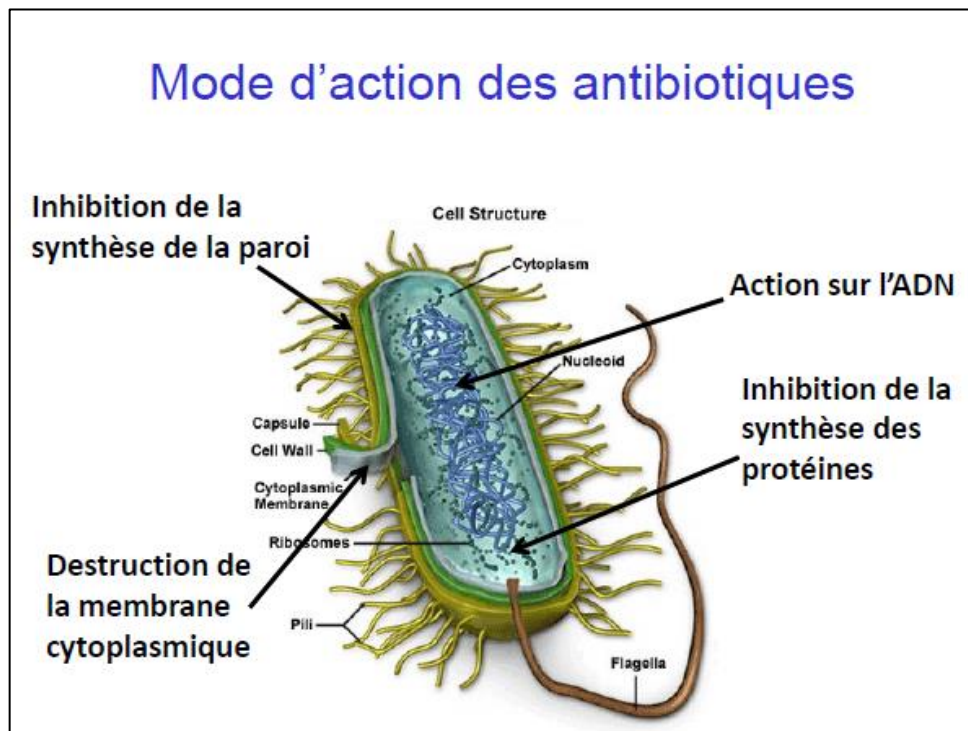


Figure 3: Schéma récapitulatif des mécanismes d'action des antibiotiques (Duval et al., 1990)





5. Classification des antibiotiques

L'abondance des molécules d'antibiotiques a rendu nécessaire leur classification en familles et en sous-familles. Les antibiotiques possèdent en commun un certain nombre de propriétés telles que l'activité antimicrobienne, la toxicité sélective et l'activité en milieu organique (la bonne absorption et la bonne diffusion dans l'organisme), mais diffèrent sur d'autres propriétés et caractéristiques telles que : la structure chimique, l'origine de la molécule, le mode d'action et le spectre d'activité.

En tenant compte de tous ces éléments de ressemblances et de différences, une classification a été mise en point par les scientifiques. Ainsi, l'ensemble des antibiotiques connus jusqu'à présent sont réparties en douze familles (Annexe 01). Les principales familles sont:

5.1. Bêta-lactamines

Les bêtalactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, aussi bien par leur indication en thérapeutique qu'en prophylaxie des infections bactériennes (Caravallo et *al.*, 2004). Cette famille se caractérise par un élément structural commun : le noyau β -lactame (azitidin-2-one). Ce dernier est essentiel pour l'activité biologique et gouverne toute la chimie des antibiotiques de cette famille (Gaudy et Buxeraud, 2005).

5.2. Aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques élaborés par des micro-organismes de la famille des actinomycètes (Streptomyces) ou micromonospora (François et Serge, 1986). Ils se distinguent entre eux par la nature de la génine, la nature des oses et le mode d'enchaînement génine-ose.

5.3. Tétracyclines (les cyclines)

Les tétracyclines constituent un large groupe de médicament ayant en commun leur structure chimique naphta cène-carboxamide, structure à 4 cycles hexagonaux et leur activité. Selon leur origine, les tétracyclines sont subdivisées en deux sous-groupes. Les tétracyclines de la première génération, qui sont des produits d'origine naturelle et les tétracyclines de la deuxième génération qui sont toutes des produits de synthèse.





5.4. Glycopeptides

Les glycopeptides sont des molécules volumineuses et de poids moléculaires élevées. Ce sont des heptapeptide dont la structure de base est très voisine. Cinq des sept acides aminés sont conservée chez tous les glycopeptides (Gandy et Buxerand, 2005).

5.5. Macrolides

Les macrolides sont des antibiotiques formés d'un noyau lactonique comportant une chaîne de 12 à 19 atomes de carbone liés à des amino-sucres par des ponts osidiques (Cohen et Jacqyot, 2001). Le premier macrolide à avoir vu le jour est l'érythromycine isolée en 1952 d'une souche de *Streptomyces erythreus* (Carbon, 1995).

5.6. Sulfamides

Les sulfamides, aussi appelés sulfonamides, furent les premiers agents antibactériens efficaces à être utilisés chez les humains en 1932 (Beaulieu et Lambert, 2010), ils sont des analogues structuraux de l'acide p-aminobenzoïque.

5.7. Les quinolones

Les quinolones forment une classe d'antimicrobiens qui a pris une expansion considérable depuis le tout premier agent, l'acide nalidixique. De la couverture des infections urinaires aux infections respiratoires (antimicrobien de troisième génération) ou aux infections intra-abdominales (trovafloxacin), plusieurs molécules ont été synthétisées avec chacune leurs particularités (Larouche, 2001).

5.8. Autres familles

D'autres familles moins répandant sont aussi utilisées en clinique à l'image des lincosamides, des mitronidazoles et des streptogramines...

6. Devenir des antibiotiques dans l'organisme (toxicocinétique et toxicodynamique)

6.1. Toxicocinétique

La toxicocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme depuis l'administration jusqu'à l'élimination tout en passant par l'absorption, la distribution, et le





métabolisme ou la biotransformation (Lüllmann et *al.*, 2001). Ceci signifie que toute molécule du principe actif issue d'une forme pharmaceutique (galénique) parcourt un long cheminement dans l'organisme depuis le site d'administration du médicament jusqu'à son site d'action et d'élimination. Néanmoins, la complexité de ce cheminement dépend de la voie d'administration, et des obstacles parcourus.

6.1.1 . Exposition / administration

La voie d'administration d'un antibiotique est conditionnée principalement par la localisation anatomique de sa cible. On peut citer à titre d'exemple la voie orale, la voie intraveineuse, la voie intramusculaire et la voie sous-cutanée.

6.1.2 Absorption / résorption

La résorption correspond au passage, sans modification du principe actif, du site d'administration à la circulation générale.

6.1.3 La distribution

La distribution correspond à la phase de diffusion du principe actif depuis le secteur vasculaire vers les tissus de l'organisme. La distribution est assurée par le sang et les liquides interstitiels.

6.1.4 Biotransformation (métabolisation)

La biotransformation correspond à l'ensemble des modifications de la structure chimique des antibiotiques subit lors du passage dans l'organisme. Le foie est le principal site de biotransformation de l'organisme. Ces modifications surviennent suite à deux types de réactions:

- **Les réactions de la phase I :** sont des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Elles sont généralement catalysées par des complexes enzymatiques appelés les mono-oxygénase dont les plus essentielles sont les cytochromes P450.

- **Les réactions de la phase II :** sont des réactions de conjugaison où une molécule endogène est greffée sur un groupement de médicament formant un complexe très soluble dans l'eau.

6.1.5 Excrétion

L'excrétion du principe actif ou son élimination de l'organisme, s'effectue par voie rénale (Exemples : pénicillines, céphalosporines, aminosides, chloramphénicol), par voie biliaire (ampicilline, dérivés et analogues, rifamycines, macrolides) et par d'autres voies secondaires telles que la salive et les sécrétions (macrolides) (Goirand et Bardou, 2011).





6.2 Toxicodynamique :

La phase toxicodynamique fait référence à l'interaction des toxiques (molécules, ions, colloïdes) avec des sites spécifiques d'action à la surface ou à l'intérieur des cellules (récepteurs) responsables de l'effet toxique ultérieur et les conséquences physiologiques et biochimiques conduisant à des effets indésirables (Lüllmann et *al.*, 2001). Les effets indésirables des médicaments sont à l'origine de 1 000 000 de décès par an aux états unis d'Amérique (Rouveic et Giroud, 2001).

Durant ces dernières décennies, plusieurs médicaments sont retirés du marché en raison de leur toxicité avérée. Les antibiotiques ne font pas l'exception : la témafloxacin, la sparfloxacine et la trovafloxacine sont des exemples d'antibiotiques interdits actuellement à la commercialisation vu leur toxicité (Hengzhuang et *al.*, 2014). Cette dernière peut se manifester au niveau de l'ADN, du cytoplasme et/ou au niveau membranaire (figure 4) (Rouveic et Giroud, 2001).

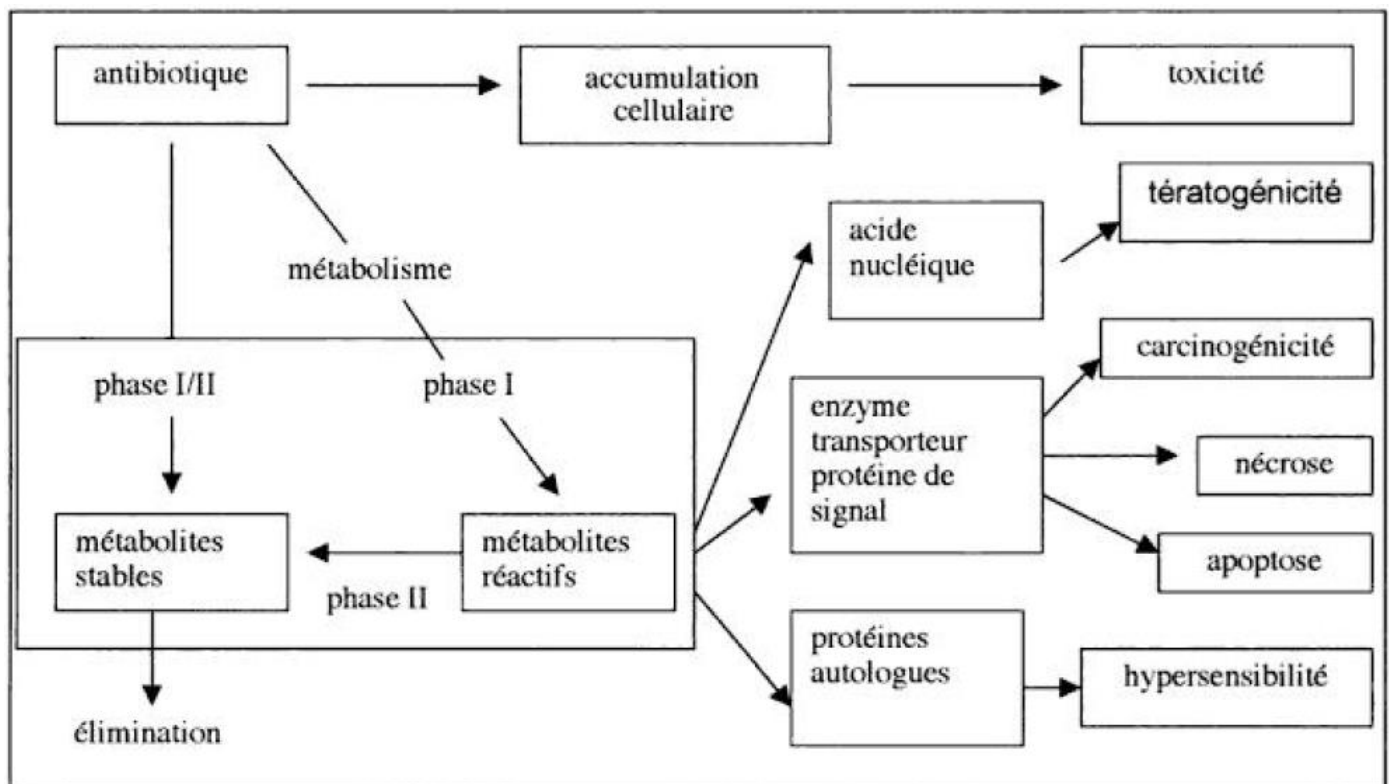


Figure 4: Diagramme montrant le rôle du métabolisme d'un antibiotique dans le mécanisme de survenue d'un effet toxique (Rouveic et Giroud, 2001).



Chapitre 03 :

Effet toxique des antibiotiques sur la cellule spermatique



Chapitre 3 : Effet toxique des antibiotiques sur la cellule spermatique

1. Interactions directes entre spermatozoïdes et bactéries

Des microorganismes et/ou leurs produits de sécrétion peuvent interagir directement avec les spermatozoïdes, favorisant l'interaction des infections du tractus uro-génital et des infections des glandes accessoires males (IGAM) avec la fonction spermatique. Une grande variété d'espèces bactériennes pathogènes peut être isolée du sperme de patients féconds et inféconds (Tajjour et Weidner, 2006). Pour combattre ces infections bactériennes, des antibiotiques sont fréquemment prescrits chez les patients.

2. Toxicité induite par les antibiotiques

Des tests de toxicité pour la reproduction sont exigés par la FDA pour presque tous les nouveaux médicaments au cours du développement, il est particulièrement conseillé que l'étude de la toxicité pour la reproduction soit appréciée d'une manière pertinente pour estimer la probabilité de risque pour les humains (Ding et *al.*, 2017).

En général, l'effet toxique des antibiotiques se traduit par une motilité réduite, une diminution du nombre, un dysfonctionnement de la maturation des spermatozoïdes, un trouble gonadotoxique et, en fin, par un effet immunosuppresseur (Onyije, 2012).

Selon Hargreaves et *al.* (1998), des antibiotiques comme l'amoxicilline et la tétracycline sont fréquemment prescrits pour le traitement de la majorité des infections bactériennes. La co-trimoxazole et l'érythromycine sont couramment utilisés par les urologues et les spécialistes de la fertilité pour traiter les infections bactériennes survenant avant le traitement de fécondation *in vitro* (FIV), ou lorsque des concentrations élevées de leucocytes sont présentes dans le sperme de ces patients, indépendamment des preuves microbiologiques d'infection.

Des études *in vitro* ont démontré une réduction importante des paramètres de mobilité spermatique pour ces médicaments à l'exception de l'amoxicilline (Hargreaves et *al.*, 1998)

La perfloxaciné produit un effet toxique avéré sur la fonction testiculaire chez les animaux (Onyije, 2012).





Les macrolides utilisés pour le traitement des infections dentaires comme l'érythromycine et la tylosine, administrés à des doses thérapeutiques, réduisent la fréquence de la division mitotique chez les rats mais avec des effets réversibles après un certain temps d'arrêt du traitement (Salarkia et *al.*, 2017). L'exposition à court terme des spermatozoïdes de l'homme, du taureau et du lapin à des doses élevées de macrolides et de leurs apparentés s'avère spermicide (Schlegel et *al.*, 1991). Par contre, l'exposition à long terme à des concentrations médicamenteuses cliniquement admises n'a pas d'effets notables, à l'exception sur les spermatozoïdes de volailles (Schlegel et *al.*, 1991). Actuellement, des informations disponibles sur l'impact des macrolides sur la fertilité masculine humaine sont insuffisantes. Cependant, en se basant sur des données obtenues chez l'animal et de la capacité de nombreux macrolides à inhiber la synthèse des protéines mitochondriales humaines, il est probable que ces agents altèrent la fertilité chez l'homme, au moins pendant la période du traitement (Schlegel et *al.*, 1991).

En général, les aminoglycosides tels que la gentamicine et la néomycine semblent affecter négativement la spermatogenèse en bloquant la méiose au stade des spermatocytes primaires, avec une augmentation des spermatocytes primaires anormaux au niveau des testicules. Cependant, ils ont des effets négligeables, voire inexistantes, sur les spermatozoïdes matures. Nous pouvons retenir, que cette classe d'antibiotiques n'a pratiquement aucun effet direct sur la viabilité et/ou la motilité des spermatozoïdes *in vitro*, ainsi, la streptomycine est retenue pour les diluants du sperme pour la cryoconservation (Schlegel et *al.*, 1991).

Les tétracyclines se lient avidement aux spermatozoïdes des mammifères, y compris les spermatozoïdes humains. La forte adsorption des tétracyclines sur la partie supérieure des spermatozoïdes a été utilisée pour étudier la réaction de l'acrosome, la fusion de la membrane plasmique et la coiffe acrosomique des spermatozoïdes avant et après la capacitation (Kharche et *al.*, 2017).

Les effets des pénicillines sur la spermatogenèse humaine sont peu étudiés, mais la plupart des pénicillines semblent avoir des effets minimes sur la fonction des spermatozoïdes *in vitro*. L'innocuité relative apparente des pénicillines pour les spermatozoïdes a aussi conduit à l'acceptation de l'utilisation de la pénicilline (souvent en combinaison avec la streptomycine) dans les milieux de conservation des spermatozoïdes animaux (Schlegel et *al.*, 1991).



2^{ième} partie :
Partie expérimentale

Chapitre 04 :
Matériel et méthodes



Chapitre 04 : Matériel et méthodes

1. Matériel

1.1 Matériel biologique

Le sperme utilisé dans la présente étude a été collecté à partir des testicules frais du bélier récupérés au niveau du l'abattoir de la commune de Bejaia (Figure 5). Les testicules ont été transportés de l'abattoir au laboratoire dans une glacière afin d'éviter toute altération de la qualité du sperme à cause de la température.



Figure 5 : testicule d'ovin récupéré au niveau du l'abattoir de la commune de Bejaia

1.2 Les antibiotiques

Dans cette étude, un ensemble de 16 antibiotiques ont été testé. Ces derniers sont choisis selon quatre critères de sélection :

- Les antibiotiques testés *in vivo* et non testés *in-vitro* (Enrofloxacin, Gentamycine et la doxycycline).
- Les antibiotiques les plus prescrits pour le traitement des infections de l'appareil urogénital (Doxycycline, Ciprofloxacin, Amoxicilline acide clavulanique)
- les antibiotiques fréquemment prescrits en clinique chez l'Homme et non testés ni *in-vivo* ni *in-vitro* (Céfoxitine, Cifotaxime, céfépime, Ertapénème, Tobramycine, Rifampicyne, sulfaméthoxazole, Colistine)
- Les antibiotiques testés *in-vivo* et *in-vitro* chez des espèces autres que le bélier (sulfaméthoxazole -triméthoprime, Tétracycline, Erythromycine)





Tableau I: liste des antibiotiques utilisés durant l'étude.

Famille	Antibiotique	abréviation	marque	Dose (CMI*) en µg/ml (www.eacast.org)
Bêtalactamines	Amoxicilline + acide clavulanique	AMC	OXOID CT0223B	30
	Céfoxitine	FOX	Liofilchem	30
	Cefotaxime	CTX	Liofilchem	30
	Céfépime	FEP	OXOID CT0771B	30
	Ertapémém	ETP	Bio-Rad F-92430	10
Quinolones	Ciprofloxacine	CIP	Liofilchem	05
	Enrofloxacin	ENR	Liofilchem	05
Aminosides	Gentamicine	GN	Liofilchem	10
	Tobramycine	TOB	Liofilchem	10
Macrolides	Erythromycine	E	Liofilchem	15
	Rifampicine	RD	Liofilchem	05
Sulfamides	Co-trimoxazole	SXT	Liofilchem	25
	sulfaméthoxazole	SMX	Liofilchem	50
Polypeptides	Colistine	CT	OXOID CT0664B	50
Cyclines	Tétracycline	TE	Liofilchem	30
	Doxycycline	DO	Titab biotechbltd	30

* : Concentration Minimale Inhibitrice

1.3 . Matériel de laboratoire

a. Système CASA

Ce système comporte un microscope lié à une caméra digitale, le tout est associé à un ordinateur doté d'un logiciel d'analyse informatique des paramètres spermatiques (Sperme class Analyzer ; SCA Version 5.4, microptic S.L. Viladomat 321, 6 – 4 08029 – Barcelona, Spain) (Figure 6).



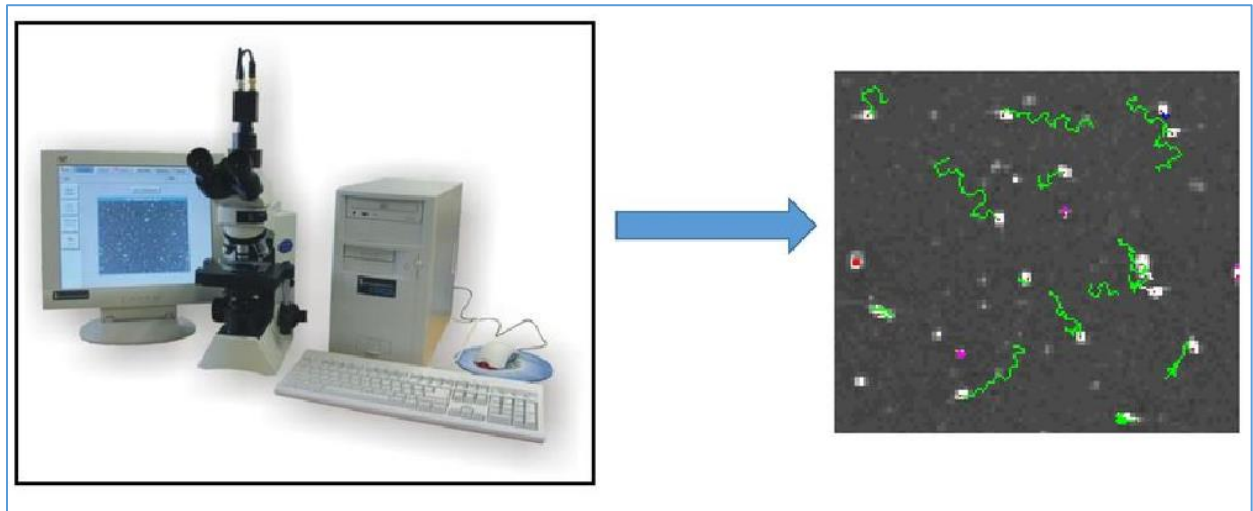


Figure 6: système CASA (<https://www.micropticsl.com>).

Cet outil sert à réaliser une analyse automatique des vidéos de spermatozoïdes en mouvement et générer des valeurs objectives des paramètres de mobilité suivants : la vitesse curviligne ou (VCL) (Curvilinear Velocity), la vitesse moyenne de trajectoire ou VAP (Average Path Velocity), la vitesse linéaire ou VSL (Straight-Line Velocity), l'ALH (Amplitude of Lateral Head displacement), la fréquence de battement de tête ou BCF (beat cross frequency),

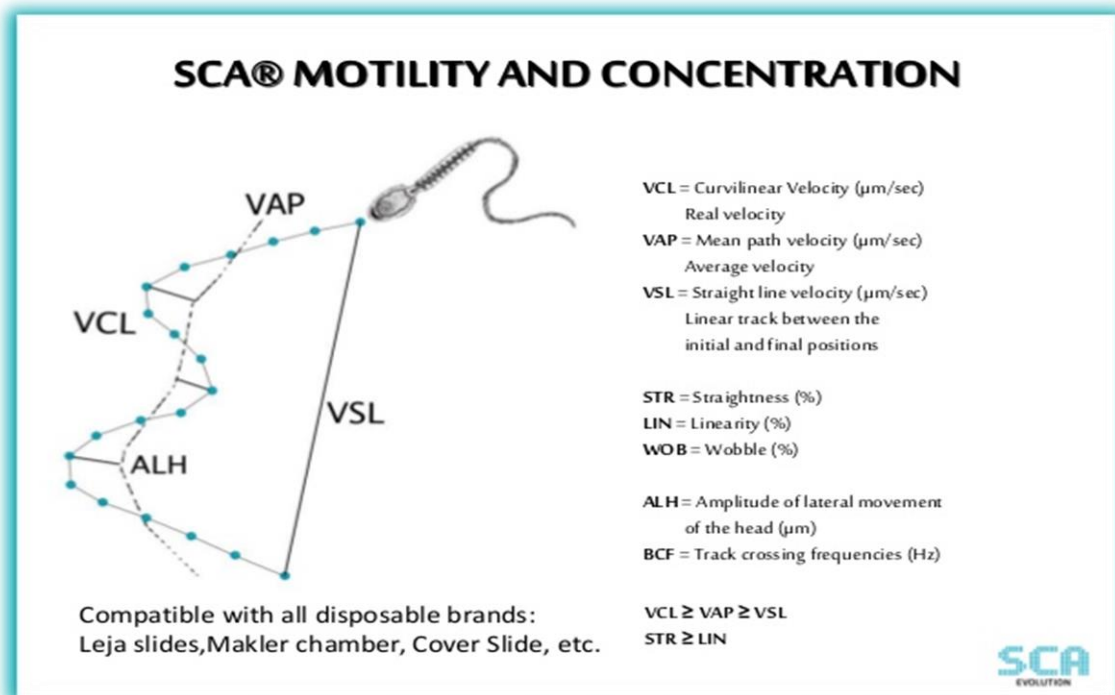


Figure 7: schéma explicatif des paramètres de mobilité spermatique analysés par le CASA (<https://www.micropticsl.com>)





la rectitude (STR) et la linéarité (LIN) (Figure 7). Les données sont récupérées sous forme d'un fichier Excel.

b. Consommable

Lames de bistouri, seringues de 5 mL et de 1 mL, papiers aluminium, papiers absorbant, gants en latex, embouts bleus et jaunes stériles (1 mL et 200 μ L), tubes à essai stériles, eppendorfs stériles, compresses stériles.

c. Produits chimiques

Eau physiologique stérile, Alcool chirurgicale (70%).

d. Autres

Pinces, micropipette, portoirs, autoclave, bec Bunsen.

2. Méthodes

Les manipulations effectuées durant l'expérimentation se sont déroulées dans des conditions d'asepsie afin d'éviter toute contamination microbienne risquant d'altérer les résultats obtenus.

2.1 Préparation des solutions d'antibiotiques

Pour chaque antibiotique testé, une solution contenant un volume de 10 mL a été préparée. Pour ce faire, 10 disques sont introduits dans un tube à essai remplis de 10 mL d'eau physiologique stérile. De cette manière, la concentration minimale inhibitrice (CMI) des antibiotiques est conservée. Pour éviter toute contamination bactérienne, les manipulations ont eu lieu à l'intérieur d'une hotte aspirante (Figure 8).

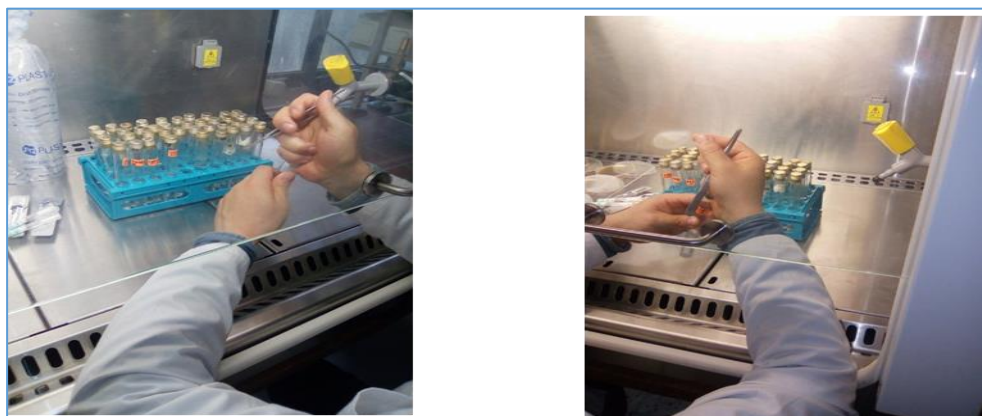


Figure 8: Préparation des solutions d'antibiotiques à l'intérieur d'une hotte aspirante microbiologique.





2.2 Collecte du sperme épидидymaire

Le sperme épидидymaire a été collecté par la méthode rétrograde flushing (Martinez-Pasteur et *al.*, 2006) suivant les étapes citées ci-dessous (Figure 9):.

a) Isolation de l'épididyme et du canal déférent :

Cette première étape consiste à séparer l'épididyme, lieu de stockage des spermatozoïdes, et le canal déférent du reste du testicule. Dans un premier temps, nous avons effectué un lavage du testicule avec l'eau du robinet pour éliminer les souillures éventuellement présentes. Dans un deuxième temps, nous avons retiré la tunique vaginale, enveloppe externe du testicule, puis, isoler soigneusement l'épididyme et le canal déférent du testicule à l'aide d'une lame de bistouri. Ensuite, nous avons mis en évidence le canal déférent tout en éliminant l'épithélium qui l'enrobe. Nous avons ensuite effectué un rinçage à l'eau physiologique puis une désinfection à l'alcool chirurgical de l'épididyme. Une série de ponctions est réalisée sur la queue épидидymaire dans le but d'éliminer le sang contenu dans les veines et éviter ainsi la contamination de la semence lors de la collecte. En fin, un deuxième rinçage est effectué avec de l'eau physiologique et la queue épидидymaire est tamponnée à l'aide du papier absorbant pour un meilleur nettoyage.

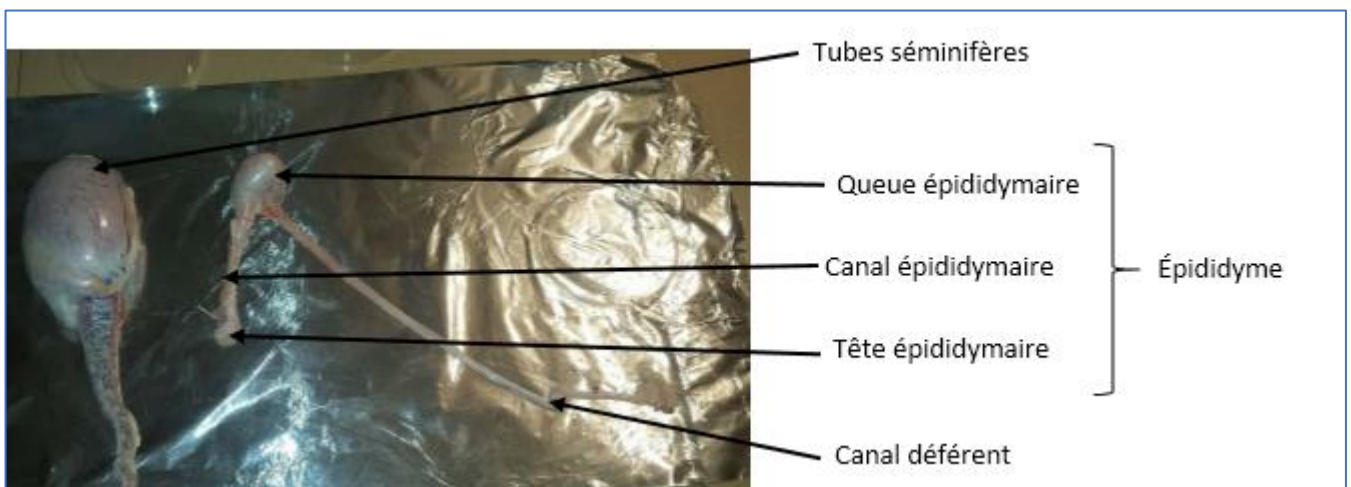


Figure 9: Epididyme et canal déférent isolés du reste du testicule.

b) Collecte proprement dite

Le principe de cette étape (Figure 10) est d'exercer une pression sur le sperme pour le récupérer du canal déférent. Pour ce faire, une incision profonde est réalisée, préalablement, dans la queue de l'épididyme, en prenant le soin d'éviter les vaisseaux sanguins. Ensuite, une seringue, contenant 1mL d'eau physiologique et remplie d'air, est introduite dans la lumière du canal déférent et injecté. Sous pression, le sperme jaillit du lieu d'incision. Ce dernier est





récupéré dans un tube eppendorf. La couleur de ce dernier est appréciée à l'œil nu. Une goutte est placée dans la chambre de Makler et analysée en vue d'évaluer la motilité massale. Seuls les échantillons présentant une bonne motilité massale sont retenus pour la présente étude. La concentration moyenne de l'ensemble du sperme utilisé durant l'étude est de $4 \cdot 10^9$ spermatozoïdes/mL.

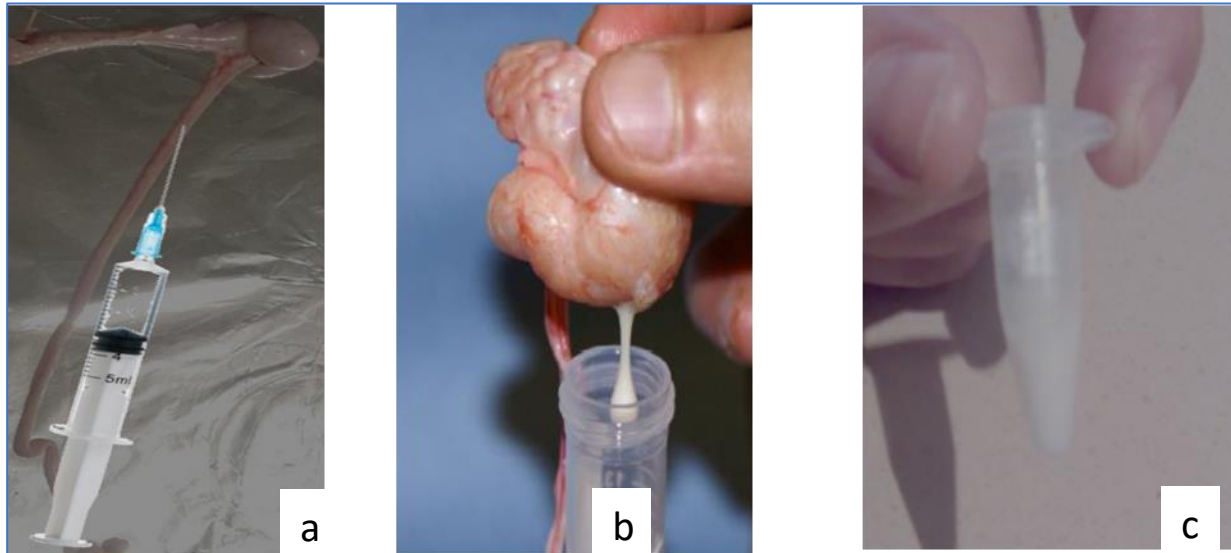


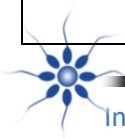
Figure 10: Etapes de la collecte du sperme épидидymaire. a: réalisation d'une incision profonde au niveau de la queue et injection de l'air et de 1 ml d'Na Cl à 0.9%. b: récupération du sperme dans un eppendorf. c: sperme dans un eppendorf.

2.3. Test de toxicité :

Vu le nombre important des antibiotiques à tester, il a été procédé à la formation de trois groupes d'antibiotiques, en plus de la doxycycline (étudiée toute seule), où le test de toxicité a été réalisé séparément pour chaque groupe. Les groupes ainsi formés sont représentés dans le tableau II.

Tableau II: Groupes d'antibiotiques testés.

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
AMC	CIP	E
CT	ENR	ETP
CTX	GN	FEP
SXT	RD	FOX
TOB	TE	SMX
		DO





Dans un premier temps, 980 μL de chaque solution d'antibiotique sont introduits dans des tubes Eppendorf. Un tube Eppendorf contenant 980 μL de la solution du Na Cl à 0.9% est parallèlement préparé pour servir de contrôle. Dans un deuxième temps, 20 μL du sperme collecté sont ajoutés à chaque tube Eppendorf, le mélange est homogénéisé à l'aide de la micropipette. La dilution obtenue au final est de 1 : 50 (2%). Aussitôt le sperme dilué, une goutte est placée dans la chambre de Makler puis analysée par le système CASA, trois champs ont été capturés à chaque fois. Cette première analyse correspond à t_0 , l'analyse est ensuite reproduite à $t = 30 \text{ min}$; $t = 1 \text{ heure}$, $t = 2 \text{ heures}$ et $t = 4 \text{ heures}$. Au final, un total de six (06) répétitions ont été réalisées (figure 11).

Les données de l'analyse sont récupérées à partir du CASA sous forme de fichiers Excel.

2.4. Analyse statistique :

Les données récupérées du système CASA sont d'abord traitées par l'Excel 2013. Ce premier traitement consiste à regrouper l'ensemble des données collectées sur un même fichier puis à l'enregistrer sous le format « CSV, séparateur point-virgule ».

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel de statistiques StatView (version 4.55). Les données de base sont mises en forme en graphes (courbe et diagramme en bâtons) avec l'exécution d'un test ANOVA.

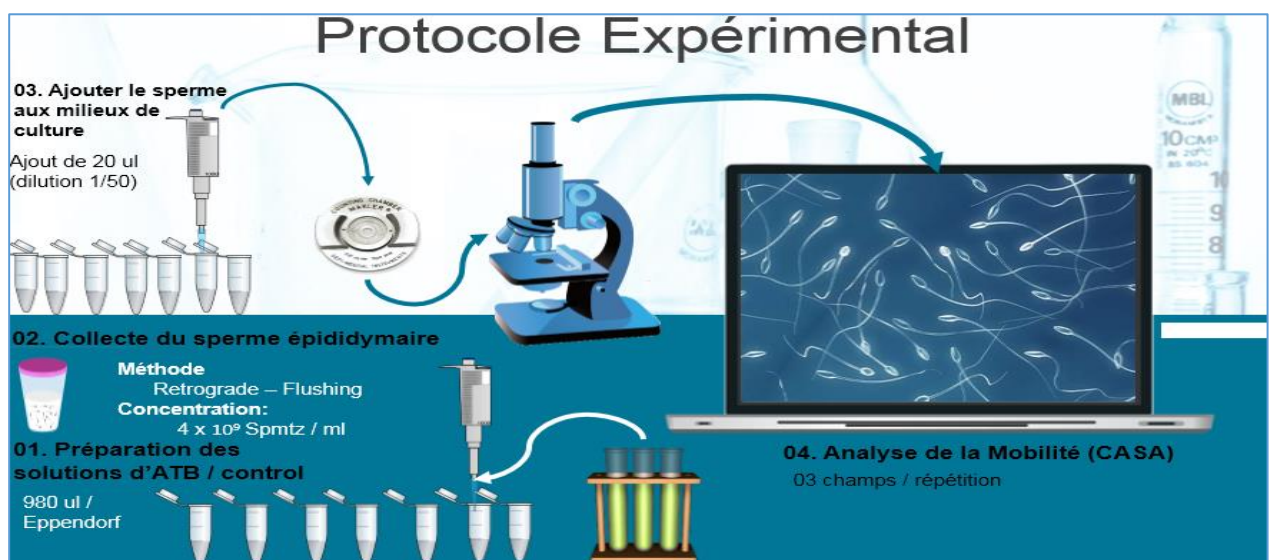


Figure 11: Schéma récapitulatif du protocole expérimental.



Chapitre 05 :
Résultats et discussion



Chapitre 05 : Résultats et discussion

1. Résultats

La présente étude s'est intéressée à la toxicité *in vitro* de 16 antibiotiques utilisés à des concentrations minimales inhibitrices sur les spermatozoïdes épидидymaires du bélier. Un total de six répétitions a été effectué et un control formé de sperme dilué avec de l'eau physiologique a été préparé.

L'évolution dans le temps du control, utilisé durant cette étude, a connu une baisse progressive et régulière des paramètres de mobilité spermatique durant l'incubation (de t 0 à t 240) (figure 12-21).

Les antibiotiques testés ont démontré des effets variables sur la motilité des spermatozoïdes. En effet, l'analyse des résultats obtenus par cette étude a révélé l'existence d'un effet améliorant les paramètres de mobilité spermatique avec certains antibiotiques et d'un effet spermicide avec d'autres.

L'incubation du sperme avec AMC, CT, CTX, SXT, TOB, CIP, ENR, GN, RD, E, ETP, FEP, FOX, et SMX a induit un effet améliorant sur la VCL (figure 11), la VSL (figure 12), VAP (figure 13), ALH (figure 14), la BCF (figure 20) et la LIN (figure 15) d'une manière significative ($*P \leq 0.0001$). Cet effet améliorant s'est accentué à t 120, où un pic est observé, pour les paramètres de mobilité suivant : la VCL (figure 11), la VSL (figure 12), VAP (figure 13), ALH (figure 14). Comparé au control, des différences hautement significatives sont enregistrées ($**P \leq 0.0001$).

Le pourcentage de spermatozoïdes mobiles est également amélioré suite à l'exposition à ces antibiotiques. Cependant, cette amélioration n'est significative qu'à partir de t 120 ($*P \leq 0.0001$) (figure 19). Comme pour les autres paramètres, le pourcentage de spermatozoïdes progressifs rapides et progressifs moyens a également connu une augmentation significative par rapport au control ($*P \leq 0.0001$) (figures 17 et 18).

La tétracycline et la doxycycline se sont avérés significativement toxiques ($*P \leq 0.0001$) sur la totalité des paramètres de mobilité spermatique analysés. Cet effet spermicide est immédiat : il apparaît à t 0 où 61 % des spermatozoïdes sont statiques suite à l'exposition à la TE (figure 11-20).

Il est aussi important de signaler que les spermatozoïdes incubés avec la colistine et la rifampicine présentent des agglutinations de type tête-à-tête remarquables. Cette observation attribuée à ces deux antibiotiques un pouvoir agglutinogène (figure 22).



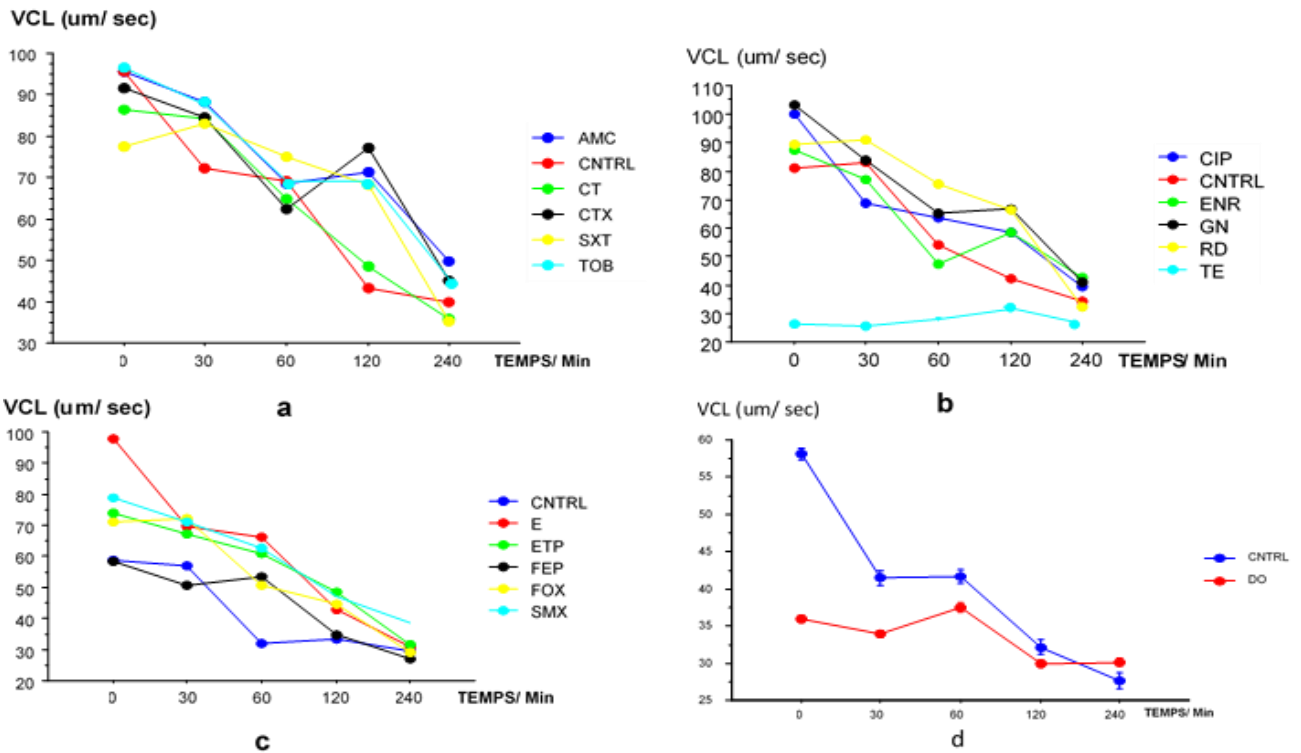


Figure 12: Evolution de la VCL durant la période de co-incubation des spermatozoïdes avec les antibiotiques. a: groupe 1; b: groupe 2; c: groupe 3; d: doxycycline.

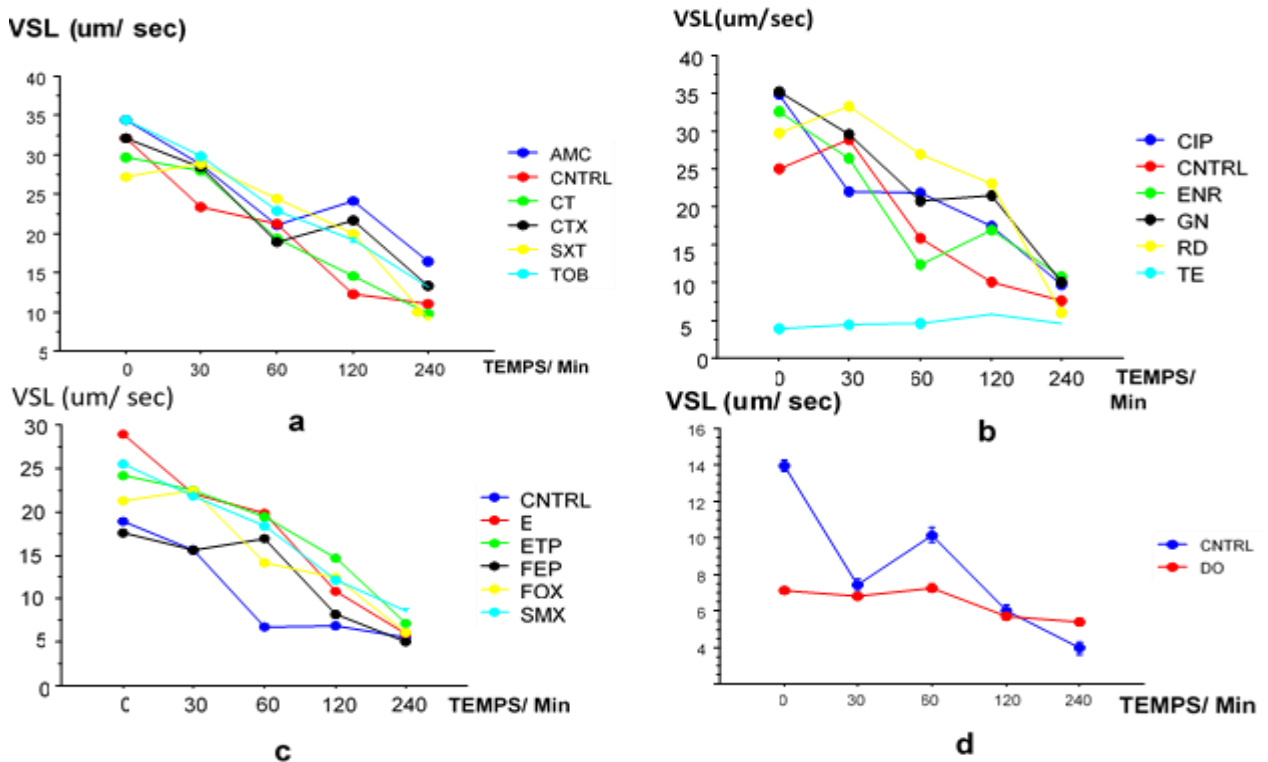


Figure 13: Courbes d'évolution de la VSL des spermatozoïdes co-incubés avec les antibiotiques en fonction du temps. a: groupe d'antibiotiques 01, b: groupe d'antibiotiques 02, c: groupe d'antibiotiques 03, d: la doxycycline.



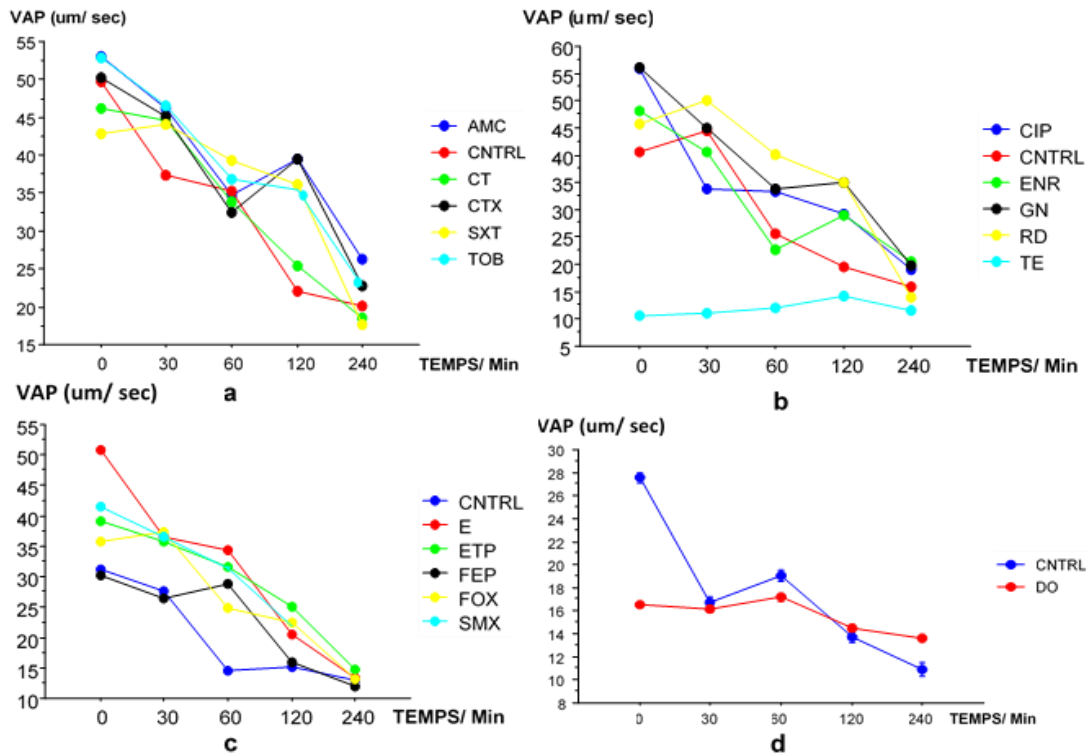


Figure 14: Evolution de la VAP des spermatozoïdes co-incubés avec les antibiotiques en fonction du temps. a: groupe d'antibiotiques 01, b: groupe d'antibiotiques 02, c: groupe d'antibiotiques 03, d: la docyclyne.

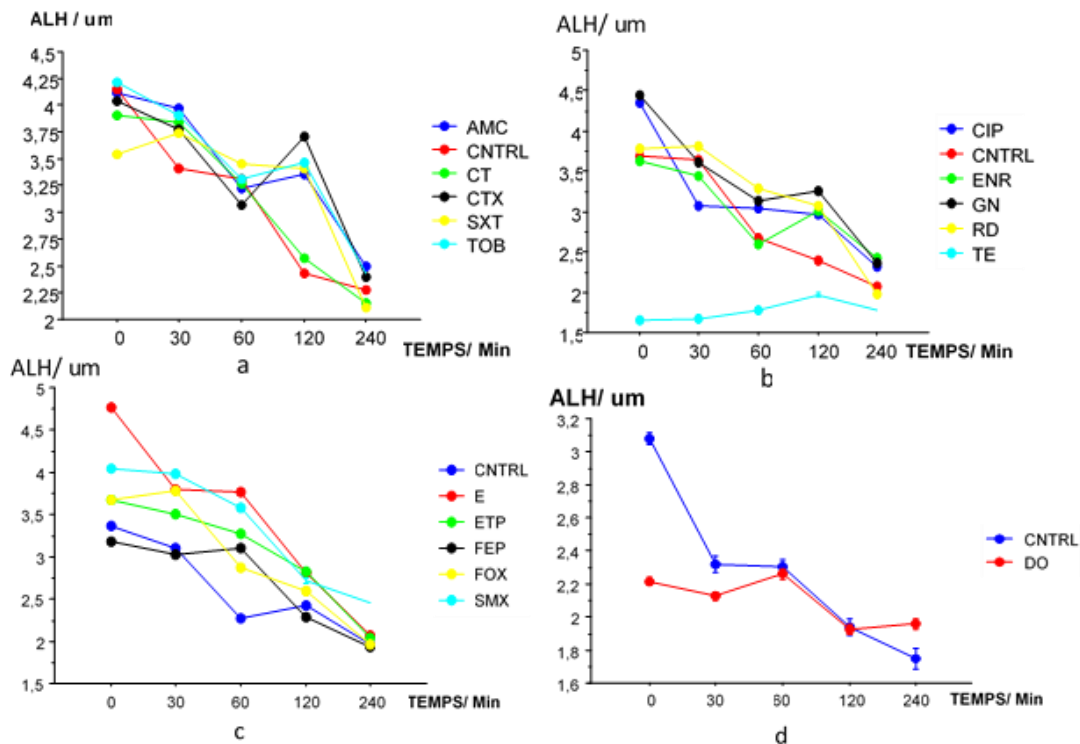


Figure 15: Evolution de la ALH des spermatozoïdes co-incubés avec les antibiotiques en fonction du temps. a: groupe d'antibiotiques 01, b: groupe d'antibiotiques 02, c: groupe d'antibiotiques 03, d: la docyclyne.



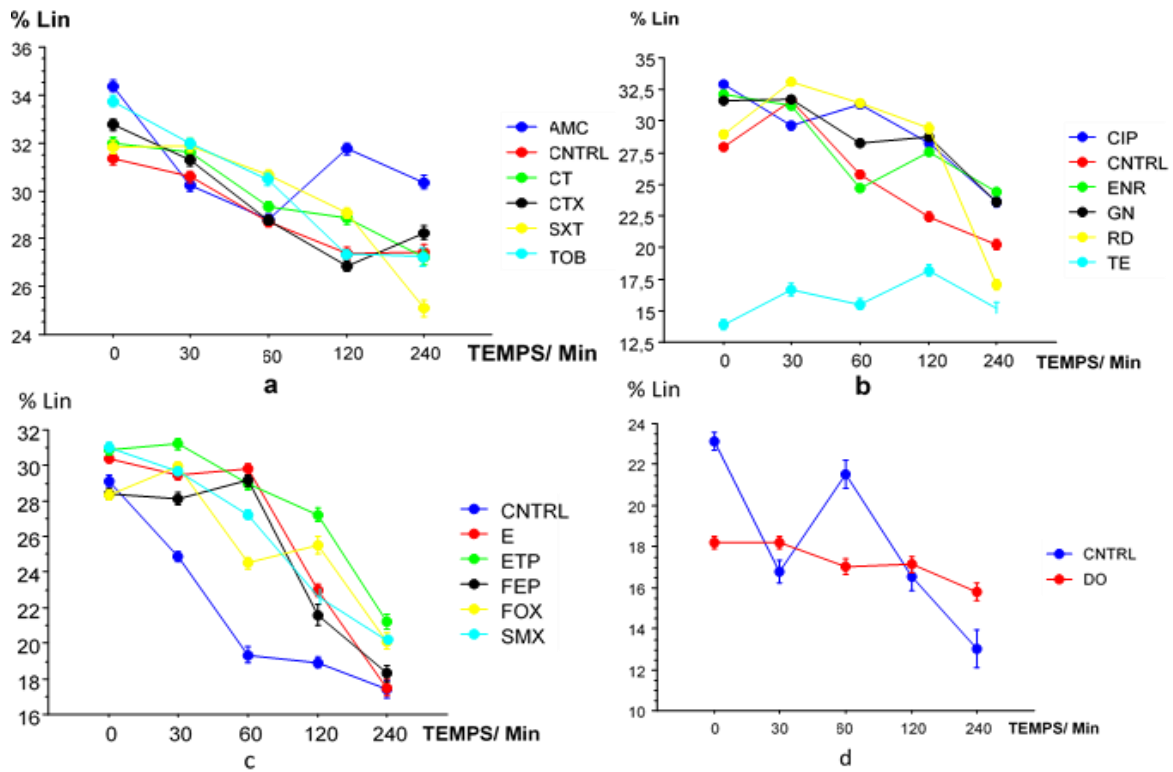


Figure 16: Evolution de la linéarité des spermatozoïdes co-incubés avec les antibiotiques en fonction du temps. a: groupe d'antibiotiques 01, b: groupe d'antibiotiques 02, c: groupe d'antibiotiques 03, d: la doxycycline.

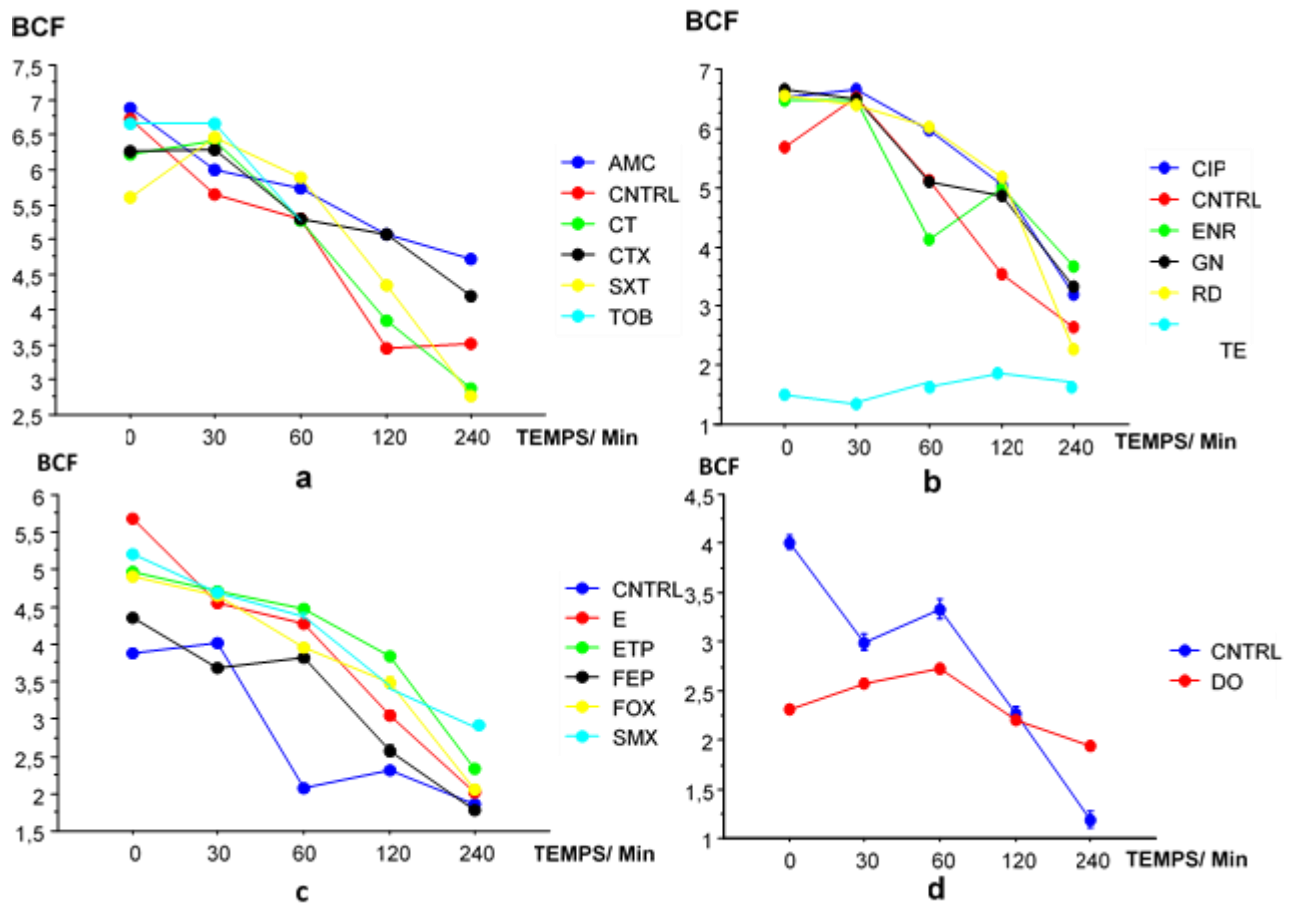


Figure 17: Evolution de la BCF en fonction du temps. a: groupe 1, b: groupe 2, c: groupe 3, d: la doxycycline.

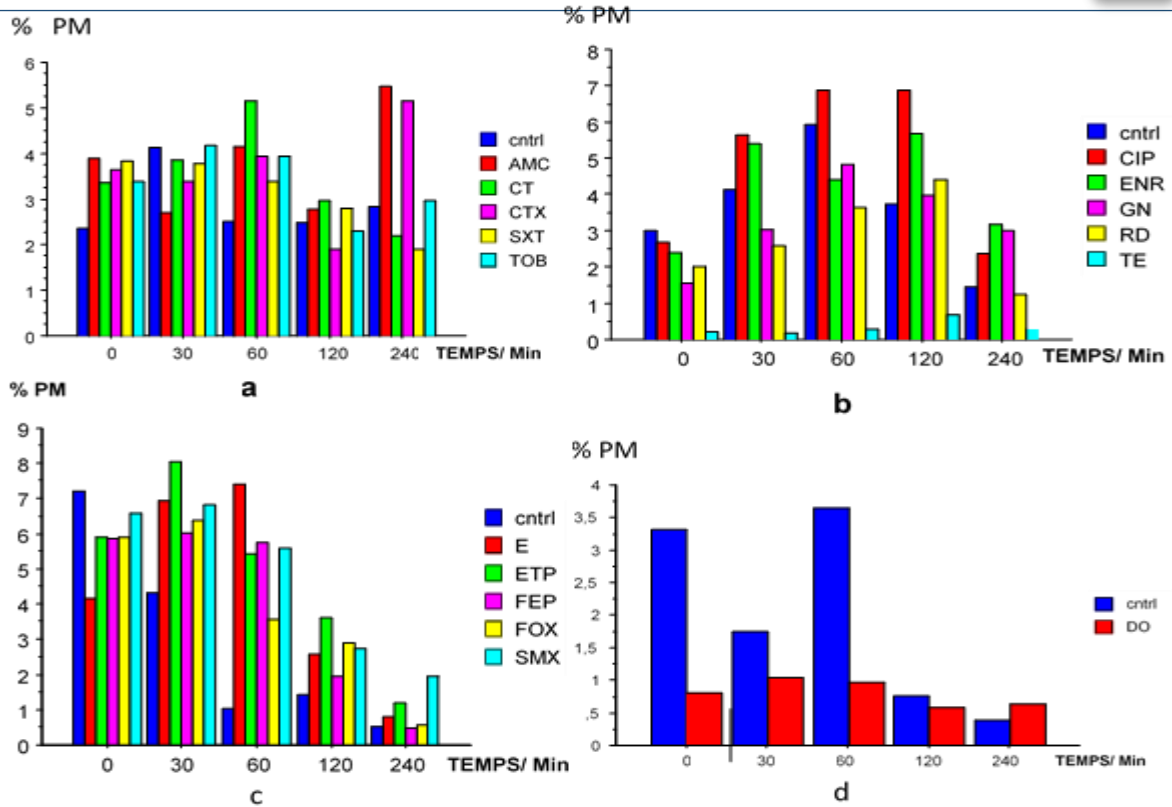


Figure 18: Evolution du pourcentage des spermatozoïdes progressifs moyens co-incubés avec les antibiotiques en fonction du temps. a: groupe d'antibiotiques 01, b: groupe d'antibiotiques 02, c: groupe d'antibiotiques 03, d: la doxycycline.

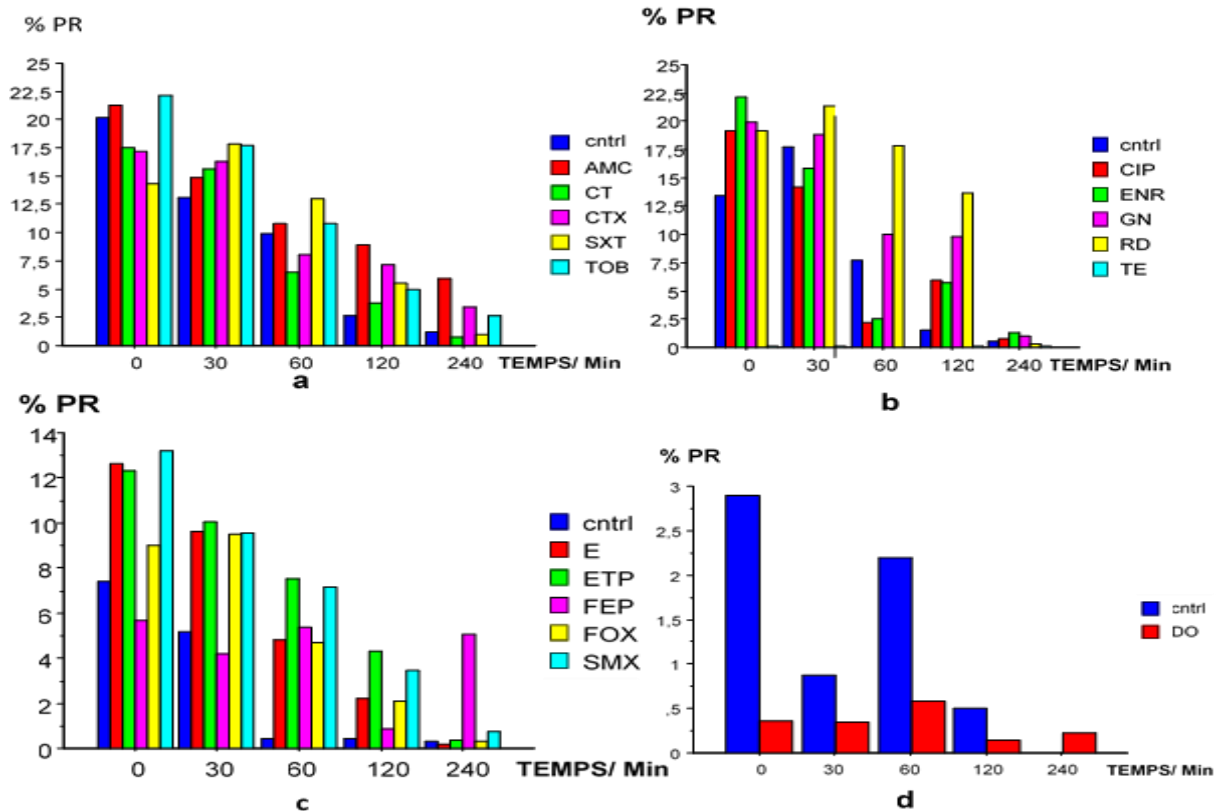


Figure 19: Evolution du pourcentage des spermatozoïdes progressifs rapides co-incubés avec les antibiotiques en fonction du temps. a: groupe d'antibiotiques 01, b: groupe d'antibiotiques 02, c: groupe d'antibiotiques 03, d: la doxycycline.



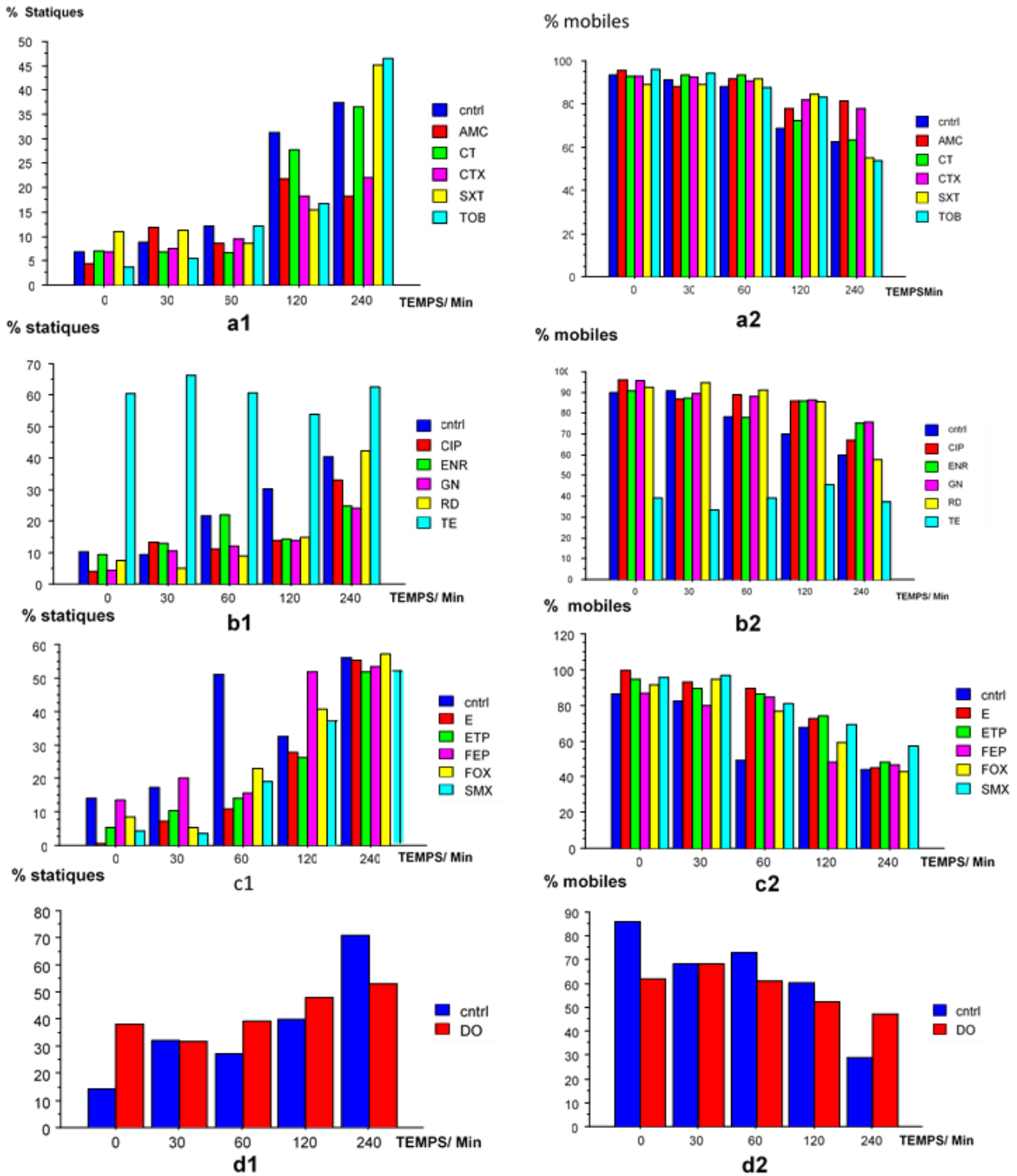


Figure 20: Evolution du pourcentage des spermatozoïdes mobiles et des spermatozoïdes statiques en fonction du temps. a: groupe 1, b: groupe 2, c: groupe3, d: la doxycycline.



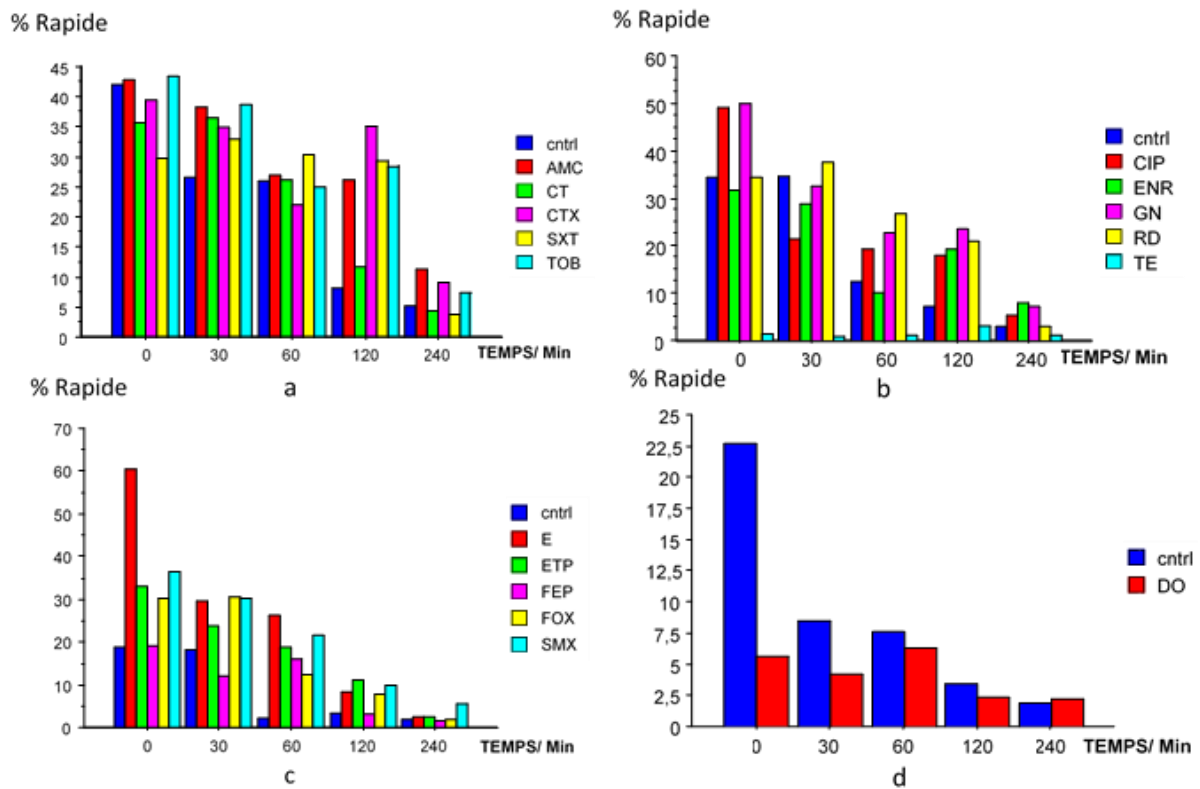


Figure 21: Evolution du pourcentage des spermatozoïdes rapides co-incubés avec les antibiotiques en fonction du temps. a: groupe d'antibiotiques 01, b: groupe d'antibiotiques 02, c: groupe d'antibiotiques 03, d: la doxycycline.

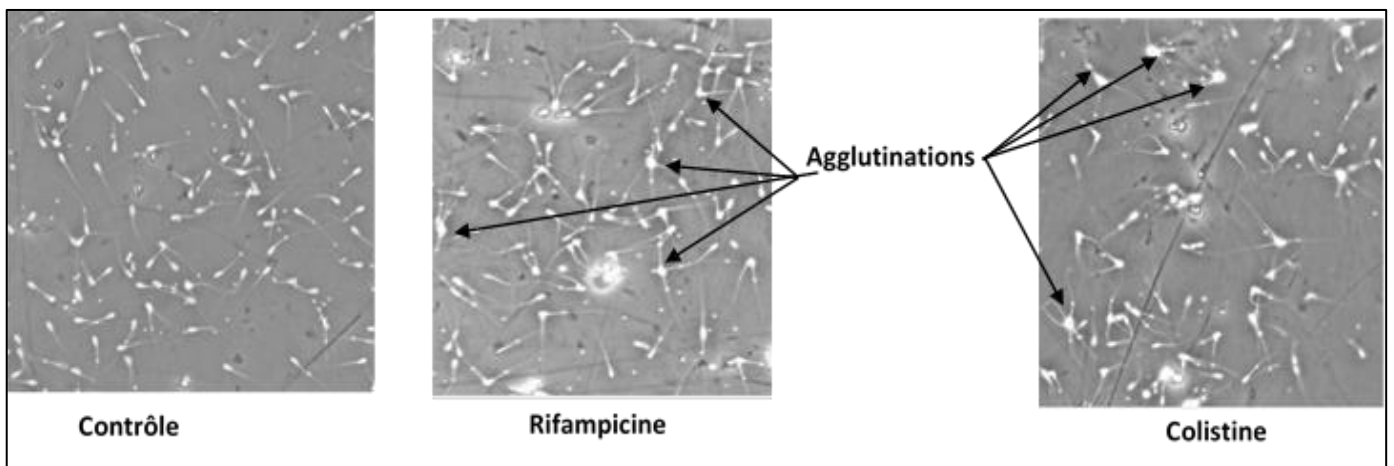


Figure 22: Agglutination des spermatozoïdes exposés à la rifampicine et à la colistine.





2. Discussion

L'infertilité, définie comme l'absence de conception après 12 mois de rapports sexuels non protégés, touche 15 à 20 % des couples dans le monde. Dans 25 % des cas, cette infertilité est d'origine masculine. Parmi les causes de cette dernière plusieurs facteurs sont incriminés tels que : l'alcool, le tabac, les traitements anticancéreux, les traitements psychotropes et enfin, les antibiotiques. Quelques études antérieures, menées *in-vivo* et *in-vitro*, ont démontré que les antibiotiques affectent significativement la fertilité masculine. Cependant, ces études ne sont pas exhaustives : elles ne touchent pas la totalité des antibiotiques présents sur le marché. C'est dans ce contexte que la présente étude s'est intéressée, dans un premier temps, à l'investigation de l'impact *in-vitro* des antibiotiques omis par les études antérieures ainsi que ceux étudiés exclusivement *in-vivo* sur les paramètres de mobilité spermatiques. Dans un deuxième temps, cette étude vient explorer la similitude des résultats générés sur le sperme d'autres espèces comparativement au sperme du bélier.

Globalement, les résultats obtenus par la présente étude ont montré que le traitement des spermatozoïdes avec les antibiotiques a induit aussi bien une amélioration qu'un effet toxique sur la mobilité des spermatozoïdes. Des agglutinations tête-à-tête ont été aussi observées suite à l'exposition des spermatozoïdes à la colistine et à la rifampicine.

2.1. Amélioration des paramètres de mobilité spermatique

L'amélioration des paramètres de mobilité spermatique pourrait être expliquée par une hyperactivation précoce des spermatozoïdes induite par la chélation des cations du zinc extracellulaire exercée par les antibiotiques en question. Ce pouvoir chélateur a été démontré par Andrews et Bavister (1989). En effet, le zinc extracellulaire, présent en quantité dans le sperme, joue un rôle très important dans la réduction du stress oxydatif en empêchant la génération des anions superoxydes (Zago et *al.*, 2001 ; Gavella et Lipovac, 1997). Ces anions sont directement impliqués dans le processus de l'hyperactivation des spermatozoïdes et dans la réaction acrosomique (Griveau et Lannou, 1997). Selon Turgut et *al* (2003), il existe une corrélation négative entre quantité du zinc extracellulaire et mobilité des spermatozoïdes.

L'exposition *in vitro* des spermatozoïdes aux CMI de la GN (10 µg/mL) et ENR (5 µg/mL) a induit une amélioration significative de leur mobilité. Cependant, les études réalisées par Narayana (2008) et Aral et *al.* (2008) *in vivo* ont montré une altération significative de la mobilité et une diminution de la viabilité à de fortes doses (de 1 à 5 mg/kg ; 150 mg/kg) et à





longue durée d'exposition (35 jours/ 15 jours) à ces derniers. Cette divergence de résultats peut être expliquée par la différence entre les concentrations utilisées et la longue durée d'exposition à ces toxiques dans l'étude *in vivo*.

La co-incubation des spermatozoïdes avec la FOX (30 µg/ mL), la CTX (30 µg/ mL), la FEP (30 µg/ mL), la ETP (10 µg/ mL), la TOB (10 µg/ mL), la SMX (25 µg/ mL), la RD (05 µg/ mL) et la CT (50 µg/ mL) semble avoir le même effet que celui obtenu avec l'Erythromycine (Hargreaves et *al.*, 1998). En effet, ces antibiotiques montrent une amélioration significativement la mobilité des spermatozoïdes. La présente étude est la première à s'intéresser à la spermatotoxicité de ces antibiotiques.

Le même effet améliorant est enregistré avec la ciprofloxacine (05 µg/ mL) et l'amoxicilline acide clavulanique (30 µg/ mL) qui sont des antibiotiques fréquemment prescrits pour le traitement des infections de l'appareil urogénital male. Ces derniers n'ont, à ce jour, fait l'objet d'aucune étude de toxicité. Toutefois, l'étude réalisée par Hargreaves et *al.* (1998) sur l'amoxicilline seule n'a démontrée aucun effet notable sur la mobilité.

2.2. Altération des paramètres de mobilité spermatique

L'effet délétère de la tétracycline sur la mobilité spermatique est bien documenté dans la littérature. Cet antibiotique est responsable de l'inhibition de la capacitation des spermatozoïdes et de la réaction de l'acrosome. En effet, sa capacité à chélater le calcium peut être très pertinente car le calcium n'est pas seulement impliqué dans l'initiation du mouvement des spermatozoïdes des mammifères matures, mais il est également crucial pour l'hyperactivation (Yanagamachi, 1994). En plus, ce médicament est un fluorophore : il se lie avidement au spermatozoïde humain. Cette liaison peut présenter, en réalité, une obstruction physique à la motilité (Ericsson et Baker, 1967). D'autres études ont également montré que la dose thérapeutique de la TE provoque un effet spermatotoxique et testiculaire chez les rats males par l'induction du stress oxydatif (Ebenezer et *al.*, 2008). Etant donné que la doxycycline et la tétracycline appartiennent à la même famille d'antibiotique, leurs effets sur les spermatozoïdes semblent être similaires, nous supposons que leurs mécanismes d'action sont aussi similaires.

2.3. Agglutination tête-à-tête des spermatozoïdes

La CT et RD ont induit une agglutination remarquable des spermatozoïdes leur attribuant ainsi un pouvoir agglutinogène. Cette agglutination est de type tête-à-tête (figure 22).





Le phénomène d'agglutination a été observé et étudié par plusieurs auteurs. Ces derniers ont démontré que l'agglutination des spermatozoïdes peut entraîner une diminution de la mobilité, une mauvaise pénétration de la glaire cervicale, une influence sur la sélection au niveau du tractus génital, une entrave à une capacitation et enfin, une inhibition de la fécondation de l'ovule (De Muylder et *al.*, 1984). Cependant, le mécanisme d'apparition de ces agglutinations reste jusqu'à présent non élucidé à l'exception des agglutinations d'origine immunologiques. Néanmoins, de nombreuses suggestions ont été émises à l'instar d'une possible réaction de surface ATP-dépendante activée par des cations divalents (Cu^2 , Ca^2 , Mn^2 , Mg^2) ou par la formation d'AMPc qui active une voie de signalisation médiée par le système de protéines kinases, ou encore l'élimination des antiagglutinines de la surface du sperme qui masquent les sites membranaires d'interaction spermatozoïdes- spermatozoïdes (Lindahl et Sjöblom, 1981 ; Harayama et *al.*, 2000 ; Leahy et *al.*, 2016). (voir annexe II).

Dans notre cas, l'agglutination induite par l'exposition des spermatozoïdes à la colistine, qui est un antibiotique polycationique (présente plusieurs charges positives) agissant sur la paroi des bactéries, pourrait être expliquée par l'oxydation des cystéines, acide aminé présent sur la membrane acrosomique des spermatozoïdes et qui présente des molécules de soufre à leur surface. Ceci entraînerait la formation de ponts disulfures ce qui favorise la formation de liaisons spermatozoïdes- spermatozoïdes comme c'est le cas suite à l'exposition aux cations divalents du cuivre (Cu^2) comme proposé par Leahy et *al.*, (2016).

2.4.Comparaison des résultats du test de toxicité des antibiotiques sur le sperme du bélier avec ceux d'autres espèces

Les résultats obtenus avec la tétracycline, la co-trimoxazol et l'érythromycine concordent avec les résultats de plusieurs auteurs et chez de nombreuses espèces incluant, l'homme (Hargreaves et *al.*, 1998), rat (Salarkia et *al.*, 2017 ; Ebenezer et *al.*, 2008) et la souris (Elzeinová et *al.*, 2013). Cela laisse supposé que la cellule spermatique répond de la même manière indépendamment de l'espèce animale. Ceci ouvre une opportunité intéressante à exploiter le sperme épидидymaire, facile à obtenir, dans les études de toxicité en général, et celle des antibiotiques en particulier.



Conclusion



Conclusion

Le présent travail s'est fixé comme objectif principal l'investigation de l'impact des antibiotiques sur les paramètres de mobilité spermatique *in-vitro*. Pour ce faire, treize antibiotiques ont été choisis selon trois critères de sélection et ont été testés. L'objectif secondaire du présent travail était de voir si la cellule spermatique du bélier allait répondre de la même manière que celles des autres espèces telles que : le rat, la souris, le hamster et l'humain. A cet effet, trois antibiotiques, dont l'effet *in-vivo* et *in-vitro* sur les paramètres de mobilité spermatiques sont connus et bien documentés, sont testés.

La présente étude est la première à avoir testé l'impact d'un ensemble de 10 antibiotiques qui n'ont jamais été testés *in vivo* et *in vitro*, et trois antibiotiques qui n'ont été évalués qu' *in-vivo*.

Les résultats de cette étude indiquent que les bêtalactamines, les quinolones, les aminosides, la rifampicine, la sulfamethoxazole et la colistine testés durant l'étude ont amélioré significativement les paramètres de mobilité spermatique. Cependant, cette amélioration peut être le résultat d'une hyperactivation précoce des spermatozoïdes ce qui pourrait nuire à la reproduction. Par ailleurs, la doxycycline qui est l'antibiotique de première intention pour le traitement des infections de l'appareil urogénital male, a provoqué l'effet inverse, les paramètres de mobilité spermatique ont été significativement altérés. Ces résultats nous laissent supposer que l'usage de ces derniers peut constituer potentiellement une des causes de l'infertilité masculine. A cet effet, leur prescription en thérapeutique devrait se faire avec précaution si la fonction du sperme doit être maintenue.

La cellule spermatique du bélier a répondu de manière similaire à celle du rat, de la souris et de l'humain aux antibiotiques concernant la tétracycline, l'érythromycine et la cotrimoxazole. Ce résultat met en évidence que la cellule spermatique répond d'une manière similaire à l'action des antibiotique, et place le sperme épидидymaire comme modèle d'étude des toxicités *in vitro*, car moins contraignant que le sperme collecté directement sur animaux vivants.





En perspectives, il est intéressant d'entreprendre d'autres études plus approfondies pour confirmer les présents résultats et déterminer le mécanisme d'action de ces antibiotiques. En effet, l'étude *in vitro* du statut oxydatif du sperme en présence d'antibiotiques ainsi que de l'induction de la capacitation des spermatozoïdes pourraient être d'excellentes voies de recherche. Aussi, la co-incubation du sperme et des antibiotiques dans un milieu riche en antioxydants tels que les huiles essentiels pourrait être envisagé. Enfin, des études de fertilité après insémination pourraient venir confirmer les résultats *in-vitro*.



Références bibliographiques



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

Albert P S, David T, Mininberg et Joseph E.D. (1975). The nitrofurans as sperm immobilising agents: their tissue toxicity and their clinical application. *British journal of urology*, 47, 459-462.

Andrews, J.C, et Bavister, B.D. (1989) Capacitation of hamster spermatozoa with the divalent cation chelators D-penicillamine, L-histidine, and L-cysteine in a protein-free culture medium. *Gamete Res.*, 23, 159–170.

B

Bourinbaiar A S, et Chi-Hyun L. (1996). Synergistic effect of gramicidin and EDTA in inhibiting sperm motility and cervical mucus penetration in vitro. *Elsevier Science* .54. 367-372.

C

Clermont Y. (1972). Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiological reviews.*; 52(1): 198-236.

D

De Kretser D M, Bake H W. (1999). Infertility in men: recent advances and continuing controversies. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. Volume 84. Issue 10. Pages 3443–3450.

De Kretser D M. (1997). Male infertility. *the lancet*. 349. 787–790.

De Kretser D.M. (2007) *Endocrinology of the male reproductive system*. Chapter 1, Endotext.com.

Desiderio P. (1954). Histoire des antibiotiques. *Revue d'histoire des sciences et de leurs applications*. n°2. pp.124-138.

Ding J, Shang X, Zhang Z, Jing H, Shao j, Fei Q, Elizabeth R R, et Haibo L. (2017). Médicaments approuvés par la FDA qui nuisent à la spermatogenèse humaine. *Oncotarget*, 7; 8 (6): 10714-10725.

E





Ebenezer O, Farombi M C. Ugwuezunmba , Teclar T. Ezenwadu , Matthew O. Oyeyemi et Martins E.(2008). Toxicité sur la reproduction induite par la tétracycline chez les rats mâles: effets de la vitamine C et de la N- acétylcystéine. Pathologie expérimentale et toxicologique. Volume 60, Numéro 1, Pages 77-85.

Ericsson R.J, et Baker, V.F. (1967) Binding of tetracycline to mammalian spermatozoa. Nature, 214, 403–404.

Eucast. (2018). Clinical Breakpoint- Bactéria (v.8.1). http://www.eucast.org/clinical_breakpoints. Consulté le 07-06-2018.

Faruk A, Karac F, et Baba F C. (2008). The effect of enrofloxacin on sperm quality in male mice. Research in Veterinary Science .84. 95–99.

F

Fleming A. (1929). On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with Special reference to their use in the isolation of B. influenzae. Br J Exp Pathol.; 10(3): 226–236.

Fody E et Walker F. (1985). Effects of drugs on the male and female reproductive systems. Annals Of Clinical And Laboratory Science, Vol. 15, No. 6, 451- 458.

G

Gavella M et Lipovac V. (1998). In vitro effect of zinc on oxidative changes in human semen. ANDROLOGIA 30, 317-323 p.

Griveau JF et Le Lannou D. (1997). Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. Ed: Blackwel Science. International journal of andrology. 20: 61-69.

H

Hameed A, Naveed S, Qamar F, Alam T, Abbas SS. (2016). Irrational use of antibiotics, in different age groups of karachi: A wakeup call for antibiotic resistance and future infections. J Bioequiv Availab 8. 242-245.

Harel S et Poirot C. (2010). Prise en charge de la fécondité chez les patients traités pour un lymphome de Hodgkin. Hématologie. 16(2):162-169. doi:10.1684/hma.2010.0441.

Hargreaves C.A., Rogers S., Hills F., Rahman F., Howell R. J.S, et Homa S.T. (1998). Effects of co-trimoxazole, erythromycin, amoxycillin, tetracycline and chloroquine on sperm function in vitro. Human Reproduction vol.13 no.7 pp.1878–1886.





Howard W F. (1945). Use of micro-organisms for therapeutic purposes. Br Med J. 10; 2(4427):635–642.

Hengzhuang W, Høiby N, et Ciofu O. (2014). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in Biofi lm infections of pseudomonas aeruginosa in vitro and in vivo. Ed: Springer Science+Business Media New York.

J

Jungwirth A, Aleksander G B, Herman T C, Thorsten D, Zsolt K E, Gert D F, Csilla K G. (2012). European association of urology guidelines on male infertility: update. European Urology .62. 324 – 332.

K

Kerr J.B., Loveland K.L., O’Byran M.K, et de Krester D.M. (2006) The cytology of the testis and intrinsic control Mechanisms. Knobil and Neill’s Physiology of Reproduction (3rd edition).Éditeur: Jimmy D Neill. Elsevier, 827-948.

Khaki A, Marefat G N, khaki A A, Nouri M, Sanati E et Nikmanesh M.(2008). Comparative study of the effects of gentamicin , neomycin, streptomycin et ofloxacin . antibiotics on sperm parameters and apoptosis in rats. Pakistan journal of biological sciences. 11(13). 1683-1689.

Kharche, S. D, Agarwal, S,et Bhatiya, A. K.(2017). Study of TALP and TRIS citrate medium on caprine sperm capacitation and subsequent in vitro embryo production. Iranian Journal of Veterinary Research, vol 18. No 4 .274-278.

Kumar R. and Gautam G. (2006) Tobacco chewing and male fertility. Indian j Urol;22:161-2

L

Larouche G. (2001). Les quinolones : des années soixante à aujourd’hui. pharmactuel. Vol. 34, N° 2

Liu P.Y. et Handelsman D.J. (2003) The present and future state of hormonal treatment for male infertility. Human Reproduction Update.; 9(1): 9-23.

Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A. (2001). Atlas de poche de pharmacologie. Ed: Flammarion. ISBN 2-257-12119-8. 357p.





M

Martinez-Pasteur, F., Garcia-Macias, V., Alvarez, M., Chamorro, C., Herraez, P., Paz, P., et Anel, L. (2006). Comparison of two methods for obtaining spermatozoa from the cauda epididymis of Iberian red deer. *Theriogenologie*, 65(3), 471–485.

Martini M.C. Infertility. In: **Pernoll M.I.** (1991). *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. Reproductive endocrinology and infertility*. 7th ed. Norwalk (CT): Appleton & Lange. 1025-1036.

Microptics. (2014). SCA Motility and concentration. <https://www.micropticsl.com/products/sperm-class-analyzer-casa-system/main-modules/sca-motility-concentration/> . consulté le 07/06/2018.

N

Narayana k. (2008). An aminoglycoside antibiotic gentamycin induces oxidative stress, reduces antioxidant reserve and impairs spermatogenesis in rats .the journal of toxicological sciences .vol 33.no 1, 85-96.

O

Onyije F.M. (2012). Drug: a major cause of infertility in male. *asian journal of medical and pharmaceutical researches*. 2(2): 30-37.

Organisation mondiale de la santé. (1987). Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl*. 7. 1–53

P

Page C P, Curtis M J, Walker M J, Sutter M C. (1999). *Pharmacologie intégrée*, 1999, 1ere édition, édition de boeck universite s.a. de boeck. paris. pages : 606. isbn : 9782744500152.

Portier H, Grappin M. (1999). *Thérapeutique pour le pharmacien*. édition masson

Purvis K, et Christiansen E. (1993). Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl*. 16. 1–13.

R

Rouveic B, Giroud JP. (2001). *Actualité dans l'évolution de la sensibilité des antibiotiques.. médicaments antibiotiques: nouveauté dans l'évolution de l'utilisation*. Springer- verlay France. Paris. Pp 39- 50.





S

Schlegel P N., Thomas M.D, Chang S K, Fray F, et Marshall M D. (1991). Antibiotics: potential hazards to male fertility. fertility and sterility. vol. 55, No.2, 235-242.

T

Tajjour M, Et Weidner W. (2006). infections génito-urinaires et infécondité masculine, conséquences, diagnostique et traitement .andrologie.16.n :2.109-124.

Turgut G, Abban G, Turgut S, et al. Effect of overdose zinc on mouse testis and its relation with sperm count and motility. Biol Trace Elem Res 2003 ; 96 : 271-279.

V

Volg A.W. (1988). Changes in the distribution of microtubules in rat Sertoli cells during spermatogenesis. The Anatomical Record; 222: 34-41.

Y

Yadav B, Sinha C, Yadav S, et Singh K. (2012). Effects of enrofloxacin administration on semen quality of barbari bucks . journal of advanced veterinary research, volume 2, 179-183.

Yanagamachi, R. (1994) Mammalian fertilization. in knobil, e. and neill j.d. (eds), the physiology of reproduction, 2nd edn. raven press, new york, pp. 317-318.

Z

Zago MP, Oteiza P.I. (2001). The antioxidant properties of zinc: interactions with iron and antioxidants. Free Radic Biol Med 2001 ; 31 : 266-274.



ANNEXES



Annexes I: tableau représentant la liste des antibiotiques utilisés en thérapeutique chez l'humain classés selon le mode d'action et la structure chimiques.

Mécanisme D'action	Classes	Familles	Sous-familles	Antibiotiques	
Inhibiteurs de la synthèse des enveloppes bactériennes	Bêta-Lactamines	Pénicillines	Pénicillines du groupe A	<ul style="list-style-type: none"> Amoxicilline Amoxicilline + Acide clavulanique Ampicilline Ampicilline + Sulbactam 	
			Pénicillines du groupe G ET V	<ul style="list-style-type: none"> Benzathine benzylpenicilline Benzathine pénicilline (forme long retard) Benzathine phenoxymethylpenicilline Pénicillines G = benzylpénicilline sodique Pénicilline V 	
			Pénicillines du groupe M	<ul style="list-style-type: none"> Cloxacilline Oxacilline 	
			Carboxypénicillines	<ul style="list-style-type: none"> Ticarcilline Ticarcilline + Acide clavulanique 	
			Uréidopénicillines	<ul style="list-style-type: none"> Pipéracilline Pipéracilline + Tazobactam 	
			Aminidopénicillines	<ul style="list-style-type: none"> Pivmécillinam 	
			Témocilline	<ul style="list-style-type: none"> Témocilline 	
		Carbapénèmes	<ul style="list-style-type: none"> Ertapénem Imipénem + Cilastatine Méropénem 		
		Monobactame	<ul style="list-style-type: none"> Aztréonam 		
		Céphalosporines	Céphalosporines de 1ère génération (C1G)	<ul style="list-style-type: none"> Céfaclor Céfadroxil Céfalexine Céfalotine Céfazoline Céfradine 	
			Céphalosporines de 2ème génération (C2G)	<ul style="list-style-type: none"> Céfixime Cefpodoxime proxétil Céfodiam hexétil 	
			Céphalosporines de 3ème génération C3G orales	<ul style="list-style-type: none"> Céfépime Céfotaxime Cefpirome Ceftazidime Ceftriaxone 	
			C3G injectables	<ul style="list-style-type: none"> Fosfomycine Fosfomycine trométamol 	
		Fosfomycine			<ul style="list-style-type: none"> Fosfomycine Fosfomycine trométamol
		Glycopeptides			<ul style="list-style-type: none"> Teicoplanine Vancomycine



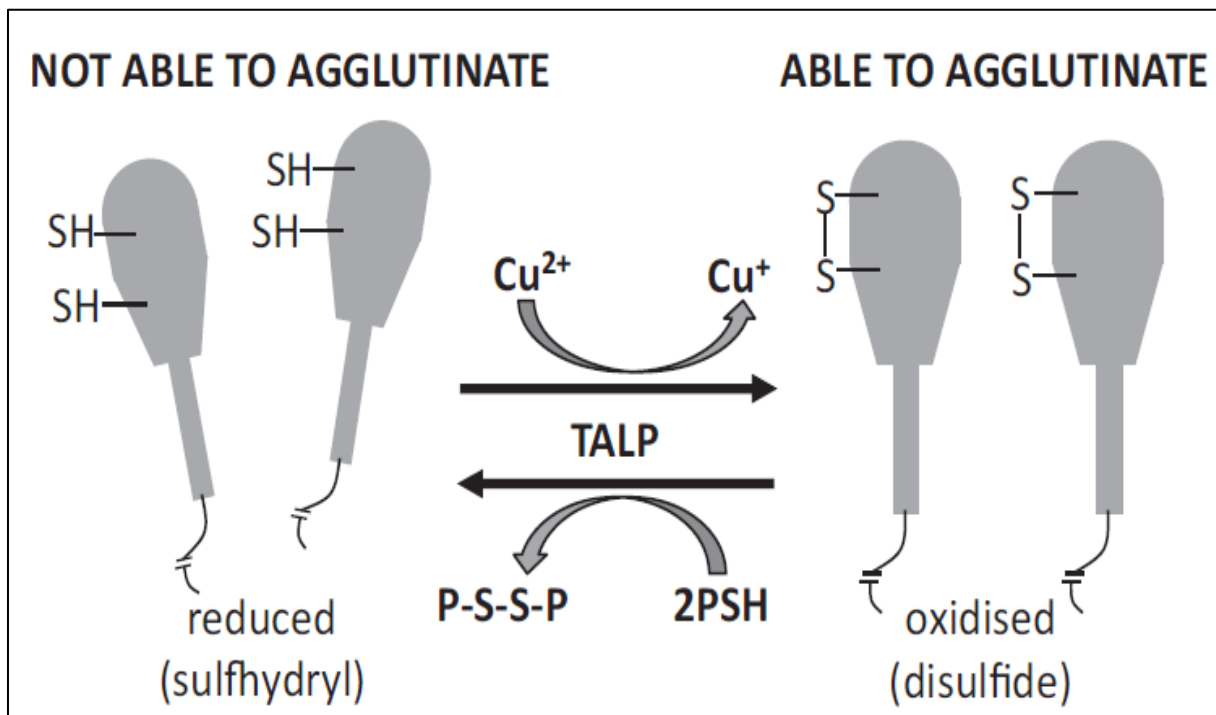
	Lipopeptide			• Daptomycine	
	Polymyxines			• Polymyxine E ou colistine	
Inhibiteurs de la synthèse des protéines	Aminosides			• Amikacine sulfate • Gentamicine • Neomycine (associée) • Nétilmycine • Spectinomycine • Streptomycine • Tobramycine	
	Macrolides Et Apparentés	Macrolides Vrais			• Amphotericine B • Azithromycine • Clarithromycine • Érythromycine • Josamycine • Midécamycine • Roxithromycine
		Lincosamides			• Clindamycine • Lincomycine
		Kétolides			• Télithromycine
		Synergistines			• Pristinamycine
	Phénicoles			• Thiamphénicol	
	Cyclines			• Chlortetracycline • Doxycycline • Lymécycline • Méthylèncycline • Minocycline • Tigécycline	
Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques	Acides Fusidiques			• Acide fusidique	
	Oxazolidinones			• Linézolide • Tedizolid	
	Quinolones	Q. Urinaires	Quinolones 1 ^{ère} génération	• Acide pipémidique • Fluméquine	
			Fluoroquinolones	• Énoxacine • Loméfloxacine • Norfloxacine	
		Q. Systémiques	Fluoroquinolones	• Ciprofloxacine • Ofloxacine • Péfloxacine	
		Q. Anti-pneumococciques	Fluoroquinolones	• Lévofloxacine • Moxifloxacine	
	Quinoléines			• Hydroxyquinoléine	
	Mupirocine			• Mupirocine	
Autres			• Rifamycine		
Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique	Sulfamides			• Sulfadiazine • Sulfadiazine + Pyriméthamine • Sulfaméthizol • Sulfafurazole + Érythromycine • Sulfaméthoxazole + Triméthoprime (Cotrimoxazole)	
Mécanismes Complexes Ou Méconnus	Produits Nitrés	Nitrofuranes		• Nitrofurantoïne • Nifuroxazide	
		Nitro-Imidazoles		• Métronidazole • Ornidazole • Tinidazole	
	Antituberculeux			• Éthambutol • Isoniazide • Isoniazide + Rifampicine	



		<ul style="list-style-type: none"> • Pyrazinamide • Pyrazinamide + Isoniazide + Rifampicine • Rifabutine • Rifampicine
--	--	---

■ Antibiotiques utilisés durant la présente étude

Annexe II: schéma explicatif du mécanisme de l'agglutination induite par les cations du cuivre (Cu^{2+})



Résumé

L'objectif du présent travail est d'étudier l'impact de 16 antibiotiques sur les paramètres de mobilité spermatisques *in vitro*. Des solutions d'antibiotiques à des concentrations minimales inhibitrices sont préparées. Le sperme utilisé est collecté par la méthode rétrograde à partir de testicules de bélier frais puis dilué à 1 : 50 avec les solutions d'antibiotiques. La mobilité est analysée à t0, T 30 min, t 60 min, t120 min et t240 min à l'aide du système CASA. La Co-incubation de ces médicaments avec le sperme a montré une toxicité marquée avec la tétracycline et la Doxycycline tout au long de la durée de l'incubation. Par contre, un effet améliorant la mobilité est enregistré avec les bêta-lactamines, aminosides, polypeptides et les macrolides. Cependant, cette amélioration peut être expliquée par une hyperactivation précoce des spermatozoïdes ce qui pourrait être néfaste à la reproduction. La colistine et la rifampicine ont induit une agglutination des cellules spermatisques. La cellule spermatisque du bélier a montré une réponse similaire à celle d'autres mammifères incluant l'espèce humaine. En conclusion, la présente étude a révélé l'existence d'un effet spermatotoxique des antibiotiques d'où l'importance de prendre des précautions compte à leur utilisation.

Mots clé : sperme, antibiotiques, toxicité, mobilité, amélioration, bélier

Abstract

The objective of this study was to investigate the impact of 16 antibiotics *in vitro* on sperm mobility parameters. Antibiotic solutions at minimal inhibitory concentrations were prepared. The sperm used was collected by retrograde method from fresh ram testicles and then diluted 1:50 with the antibiotic solutions. Mobility was analyzed at t0, t 30 min, t 60 min, t120 min and t240 min using the CASA system. The results showed a marked toxicity when using tetracycline and Doxycycline. On the other hand, a mobility enhancing effect was recorded with betalactamines, aminoglycosides, polypeptides and macrolides. This motility enhancement could be related to an early gametes hyperactivation with probable negative impacts on fertility outputs. Colistin and rifampicin induced apparent gametes head to head agglutination. Ram sperm cell showed a similar compared to other mammals including the human species. In conclusion, the present study showed a spermatotoxic effect of different antibiotics revealing the potential impact on fertility outputs, both in human and animal species. In conclusion, the present study revealed the existence of a spermatotoxic effect of antibiotics hence the importance of taking careful precautions to their use.

Keywords: sperm, antibiotics, toxicity, mobility, improvement, ram

