



**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**Université Saâd Dahlab, Blida 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie des Organismes**

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

Thème

**Etude des altérations cellulaires et
moléculaires de la spermatogenèse chez les
diabétiques.**

Présenté par :

soutenue le 13 juillet 2022.

✚ BOUSLAH Sirine.

✚ AIBOUT Amina.

Devant le jury :

✚ MAKHLOUF C

MCB, USDB Blida 1

Présidente

✚ BENMANSOUR N

MCB, USDB Blida 1

Examinatrice

✚ BEN AZOUZ F.

MAA, USDB Blida 1

Promotrice

Promotion 2021 /2022

Remerciement

Avant tout, nous remercions Allah le Tout Puissant de nous avoir guidé tout au long de notre vie, de nous avoir permis d'achever ce travail et de pouvoir le mettre entre vos mains aujourd'hui.

Tout d'abord, nous tenions à remercier notre promotrice Mme BENAZOUZ .F, qui a eu confiance en nous et qui a mis à notre disposition tous les moyens et les ressources nécessaires à sa réalisation. Nous vous remercions affectueusement pour votre disponibilité et vos précieux conseils et motivations.

Nous remercions par ailleurs vivement les membres du jury de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail.

Notre sincère gratitude s'adresse à Mme MAKHLOUF. C de nous avoir fait l'honneur de présider la soutenance de notre mémoire tout en lui adressant notre respectueuse considération.

Nous tenons à remercier l'examinatrice BENMANSOUR, N qui a aimablement accepté de faire partie de notre jury de soutenance. Sincères remerciements.

Nous tenons ensuite à remercier cordialement toutes les personnes qui nous ont apporté leur aide d'une manière ou d'une autre, pour mener à terme ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

*A ma très chère mère **NADIA**,*

Qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles. Tu m'as appris à être patiente dans la vie « Merci Mama ». Que Dieu te protège.

*A mon cher père **LAMINE**,*

Mille fois merci papa pour ton amour et tes efforts, pour que je puisse accomplir mon but. Que Dieu te garde.

*A mes chères sœurs **MARIA** et **BOUTHEINA**, je prie Dieu de vous garder pour moi, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite. Que Dieu vous garde.*

*A mon frère **BELKACEM**, merci pour votre aide qui a été précieuse lors du développement de ce travail. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de succès.*

*A mon fiancé **MAHDI DJENNANE**, l'homme qui a toujours su me soutenir, à qui j'adresse tous mes respects à lui et à sa famille.*

A toute ma famille du plus petit au plus grand.

*A la personne la plus précieuse à mon cœur, mon binôme et meilleure amie
AMINA.*

*Et à mes sœurs et mes très chère amies **HIBA** et **HADIL**.*

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés. Je vous souhaite à toute longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

A tous mes enseignants.

Et à moi-même.

SIRINE.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A ma très chère mère BENADOUANE Saida.

Tu as consenti de lourds sacrifices pour faire de nous ce que nous sommes aujourd'hui. Ton amour pour le prochain, ta simplicité, ta sympathie et ta gentillesse ont payé ce jour maman. Tu es une mère exemplaire qui a su être toujours à côté de nous dans les moments difficiles. Tu es aujourd'hui notre grande fierté.

Que Dieu t'accorde une longue vie.

A mon cher père Allah yarhmou

A mon seul frère Yahia .Que le bon Dieu nous laisse unis incha-Allah.

A mon cher oncle Yazid qui m'a dédommagé de l'absence de mon père.

A mon cher fiancé housseem.

A toute ma grande famille et à ma belle-famille.

A mon binôme Sirine, je n'oublierai jamais nos bons moments.

A tous mes enseignants.

A tous ceux qui m'ont aidé de quelque façon que ce soit.

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment.

AMINA.

Sommaire :

Introduction générale	1
Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle	2
I.1 Anatomie de l'appareil reproducteur male	3
I.1.1 Testicules	3
I.1.1.2. Voies spermatiques extra-testiculaires	4
I.1.1.3. Glandes annexes	5
I.1.2 Spermatogenèse	6
I.1.3 Spermiogénèse	8
I.1.3.1 Compaction nucléaire par pontages disulfure	8
I.1.3.2 Régulation de la spermatogenèse	10
I.1.4. Spermatozoïdes	11
I.2. Généralités sur le diabète.	18
I.2.1. Définition du diabète	18
I.2.2 Types de diabète	18
I.2.3 Stress oxydatif et diabète	22
I.3. Diabète et infertilité	23
I.3.1. Définition d'infertilité	23
I.3.2. Conséquences de diabète de type 1 et type 2 à l'échelle cellulaires et moléculaires sur l'infertilité masculine	24
Chapitre II : Matériel et Méthodes.	27
II.1 Matériel	28
II.1.1 Volet synthétique	28
Méthodes	28
L'ensemble des articles retenus dans notre étude sont soumis à des critères d'inclusion et d'exclusion qui sont	28
Critères d'inclusions	28
Chapitre III : Résultats et discussion	39

III.1 Répartition de cas selon l'espèce étudiée :	40
II.2 Effet de l'hyperglycémie sur les paramètres spermatiques :	40
III.3 Effet de l'hyperglycémie et stress oxydatif sur Les paramètres bio-fonctionnels :	47
III.3.1 Espèces réactives de l'oxygène (ROS), rapport statut antioxydants / total TAS/TOS et la peroxydation lipidique LP :	47
III.3.2 Potentionnel mitochondrial membranaire MMP :	48
III.3.3 Fragmentation d'ADN :	49
III.4 L'effet de l'hyperglycémie sur l'érection et l'éjaculation :	51
III.4.1 Dysfonction érectile :	51
Conclusion	55
Références bibliographiques	57

Liste des figures :

Figure	Page
Figure 01 : Structure de testicule	03
Figure 02 : Organes génitaux masculins	06
Figure 03 : schéma de la spermatogénèse.	07
Figure 04 (A et B) : Représentation	09
Figure 05 : schéma représentant la régulation hormonale de la fonction reproductrice	11
Figure 06 : schéma de la Morphologie des spermatozoïdes	13
Figure 07 : Schéma résumant les principaux facteurs impliqués dans la régulation	14
Figure 08 : Mécanismes locaux de l'érection	15
Figure 09 : Rôle de la guanylate cyclase soluble cytoplasmique dans la vasodilatation	16
Figure 10 : Représentation schématique des deux phases de l'éjaculation.	17
Figure 11 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 1	18
Figure 12 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 2	19
Figure 13 : Coupe anatomique du pancréas	20
Figure 14 : structure primaire du glucagon	21
Figure 15 : Représentation schématique d'une molécule d'insuline	22
Figure 16 : Dysfonction endothéliale induite par le diabète	25
Figure 17 : Pourcentages de la répétition des espèces utilisées dans l'étude.	40
Figure 18 : Représentation graphique de la moyenne du volume de liquide séminal chez les diabétiques de type1 et de type2 par rapport aux témoins.	41
Figure 19 : pourcentage des articles qui ont étudiés le paramètre de la concentration des spermatozoïdes chez les hommes.	42
Figure 20 : l'intervalle de la concentration des spermatozoïdes chez les diabétiques de type 1 et de type 2 par rapport aux témoins.	42
Figure 21 : représentation graphique des pourcentages des articles	43
Figure 22 : les valeurs de la concentration des spermatozoïdes en termes des articles.	43
Figure 23 : pourcentage des articles qui ont étudiés le paramètre de la motilité des spermatozoïdes chez l'homme en termes de types de diabète.	44
Figure 24 : pourcentages des intervalles de la motilité dans les différentes études citées sur les hommes diabétiques.	45
Figure 25 : pourcentage des articles qui ont étudiés le paramètre de la morphologie des spermatozoïdes chez l'homme en termes de types de diabète.	47
Figure 26 : Statut antioxydant total (TAS)/ μg	48
Figure 27 : Statut oxydant total (TOS)/ μg de protéine.	48
Figures 28 : Rapport TAS/TOS indiquant le stress oxydatif dans les testicules	48
Figure29 : fraction de sperme à haute densité	48
Figure 30 : représentation graphique des articles et le type de diabète qui est traité.	49
Figure 31 : Pourcentage des articles qui étudier la fragmentation de l'ADN chez l'espèce humaine.	49
Figure 32 : Pourcentage de la dysfonction érectile chez les patients âgés (> 60 âge).	51
Figure 33 : Le pourcentage de spermatozoïdes présentant une morphologie normale en injectant des différentes doses de STZ par rapport aux contrôles. diabétiques par rapport aux contrôles.	53

Liste des Tableaux :

Tableaux	Page
Tableau 01 : valeurs d'un spermogramme normal et pathologique (AUTEUR, Année).	12
Tableau 02 : tableau récapitulatif de critères des sélections des articles scientifiques.	28
Tableau 03 : tableau de résumé de résultat	30
Tableau 04 : différentes doses de streptozotocine selon les articles.	53

Liste des abréviations :

% : Pourcentage

ADN : Acide Désoxy Ribonucléique.

GnRH : Gonadotropin realizing hormone.

FSH : Follicule stimulating Hormone.

LH : Luteinizing Hormone.

SPZ : Spermatozoïde.

ABCD : Agénésie bilatérale des canaux déférents.

ADP : Adénosine Diphosphate.

AMPC : Adénosine Monophosphate Cyclique.

ATP: Adenosine Triphosphate.

Ca: Calcium.

Mg : Magnésium.

K : Potassium.

DS : diabète sucré

DT1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

DS1 : diabète sucré après 1 mois de l'induction

DS3 : diabète sucré après 3 mois de l'induction

DID : Diabète Insulino-Dépendant.

DNID : Diabète Non Insulino- Dépendant.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

STZ : Streptozotocine.

PARP1 : poly (ADP ribose) polymérase 1.

NO : monoxyde d'azote.

EOR : Espèces oxygénées réactives.

ROS : Espèces réactives de l'oxygène.

mm : millimètre.

S : second.

snGPX4 : sperm nucleus Glutathione Peroxidase 4.

(sEH) : Inhibition of soluble epoxide hydrolase.

Résumé :

Le but de notre étude est d'obtenir des informations théoriquement complètes sur l'effet du diabète sur les paramètres cellulaires et moléculaires des hommes en général.

Pour atteindre cet objectif, nous avons sélectionné des hommes et des rats en étudiant 14 articles.

Les auteurs ont découvert que le diabète de types 1 et 2 entraîne des anomalies de la spermatogenèse.

Elle entraîne une diminution des paramètres spermatiques (motilité, forme, vitalité et concentration des spermatozoïdes).

Il provoque également une diminution des paramètres bio-fonctionnel du sperme.

Le diabète provoque la dysfonction érectile en activant le stress oxydatif, avec une production réduite de NO et l'éjaculation peut provoquer une neuropathie autonome affectant les fibres sympathiques du plexus filamenteux supérieur qui médie normalement la contraction du sphincter urétral pendant l'éjaculation.

Il provoque également une production excessive de ROS, qui est la principale cause de stress oxydatif et donc de dysfonctionnement du système reproducteur.

À la fin de cette étude, il a été conclu que le diabète de types 1 et 2 peut causer l'infertilité masculine.

Mots clés : infertilité masculine, diabète sucré, spermatogenèse, stress oxydatif

التلخيص:

الهدف من دراستنا هو الحصول على معلومات شاملة نظريا حول تأثير مرض السكري على معايير التكاثر الخلوية والجزئية لدى الذكور بصفة عامة.

وللوصول الى هذا الهدف اخترنا الرجال والجرذان من خلال دراسة 14 مقالة.

وجد المؤلفون ان الإصابة بداء السكري من النوع 1 و2 تؤدي الى حدوث خلل اثناء تكوين الحيوانات المنوية.

وتؤدي الى انخفاض في معايير الحيوانات المنوية (حركة النطاف، شكلها، حيويتها وكذا تركيزها).

يتسبب ايضا في انخفاض معايير الوظائف البيولوجية للحيوانات المنوية.

ويتسبب مرض السكري في حدوث مشاكل في الانتصاب وذلك بتنشيط الإجهاد التأكسدي، مع تقليل إنتاج NO والقذف يمكن أن يسبب اعتلالاً عصبياً لا إرادياً يؤثر على الألياف المتعاطفة الناتجة عن الضفيرة الخيطية العلوية التي تتوسط عادة تقلص العضلة العاصرة للإحليل أثناء القذف.

كما يتسبب في إنتاج مفرط ل ROS وهو السبب الرئيسي في ظهور الاجهاد التأكسدي وبالتالي خلل في الجهاز التناسلي.

في نهاية هذه الدراسة تم الاستنتاج ان الإصابة بمرض السكري من النوع 1 و2 يمكن ان يسبب العقم عند الذكور.

الكلمات المفتاحية: العقم عند الرجال، داء السكري، تكوين الحيوانات المنوية، الإجهاد التأكسدي

Abstract:

The aim of our study is to obtain theoretically complete information on the effect of diabetes on the cellular and molecular parameters of men in general.

To achieve this goal, we selected men and rats by studying 14 articles.

The authors found that type 1 and 2 diabetes lead to abnormalities in spermatogenesis.

It causes a decrease in sperm parameters (motility, shape, vitality and concentration of sperm).

It also causes a decrease in the bio-functional parameters of sperm.

Diabetes causes erectile dysfunction by activating oxidative stress, with reduced production of NO and ejaculation can cause autonomic neuropathy affecting the sympathetic fibers of the superior filamentous plexus that normally mediates contraction of the urethral sphincter during ejaculation.

It also causes excessive production of ROS, which is the main cause of oxidative stress and therefore reproductive system dysfunction.

At the end of this study, it was concluded that type 1 and 2 diabetes could cause male infertility.

Keywords: male infertility, diabetes mellitus, spermatogenesis, oxidative stress

Introduction générale

Introduction Générale

Introduction générale

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'infertilité est définie comme étant l'absence de grossesse après au moins 12 mois de rapports sexuels réguliers et non protégés (OMS, 2000). Les données épidémiologiques indiquent qu'environ 50 millions de la population mondiale sont infertiles ou environ 15 % des couples en âge de procréer (Schlegel, 2009).

Le diabète sucré est un véritable problème de santé publique et il est considéré aujourd'hui comme une épidémie. Selon (FID), la prévalence de cette maladie chez les adultes (≥ 20 ans) à l'échelle mondiale était de 8.3% en 2011, soit 366 millions de personnes diabétiques. Cette prévalence est en constante croissance et devrait s'accroître à 9.9% l'année 2030, ce qui veut dire que le nombre de personnes diabétiques peut atteindre 552 millions (International Diabetes federation, 2011). Compte tenu des modifications du mode de vie, il n'est pas surprenant que plusieurs régions du monde soient affectées par cette maladie, y compris nos sociétés industrialisées et les pays en voie de développement.

Il est admis que le diabète cause des complications diverses touchant plusieurs organes et altérant des fonctions vitales. Plusieurs études épidémiologiques rapportent des problèmes de fertilité dans les couples où le mari est diabétique, dans certaines études il a même été rapporté des dysfonctionnements dans la production d'hormones de la reproduction.

Environ 90 % des patients diabétiques présentent des troubles de la fonction sexuelle, notamment une diminution de la libido, une impuissance et une infertilité, dans ce dernier cas en raison d'un dysfonctionnement testiculaire associé à une hyperglycémie soutenue.

Une complication importante du diabète est la perturbation du système reproducteur masculin. Le métabolisme du glucose est un événement important de la spermatogenèse. De nombreuses études chez l'homme et l'animal ont confirmé l'effet délétère du diabète sur les fonctions sexuelles, telles que les paramètres du sperme, le fragment d'ADN nucléaire et la qualité de la chromatine.

Pour atteindre cet objectif, nous avons fait une étude théorique, basée sur des articles, afin d'évaluer l'effet d'hyperglycémie sur les paramètres de la reproduction masculine chez l'espèce humaine et animale.

***Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil
reproducteur mâle***

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

I.1 Anatomie de l'appareil reproducteur male :

Pendant la vie fœtale, les testicules sont localisés dans l'abdomen. Avant la naissance ou immédiatement après, ils quittent leur position pour descendre dans les bourses car la température du corps est trop élevée pour permettre la production de spermatozoïdes. La localisation du scrotum donne une température entre 34 et 35 degrés. Sont situés dans les bourses, les testicules au nombre de deux sont des organes producteurs de spermatozoïdes. Ils sont aussi des glandes à sécrétion interne (**Blanc et al., 2002**).

I.1.1 Testicules :

Le testicule est la principale glande reproductrice mâle. Son but est de sécréter des hormones sexuelles et de produire du sperme. Le testicule a une forme ovale transversale, son long axe incliné vers le bas et vers l'arrière. Leur cohérence est très cohérente et régulière. Sa surface est lisse, bleu-bleu nacré (**Bailleul, 1991**). Le testicule mesure environ 4 cm de longueur, 2 cm d'épaisseur et 3 cm de diamètre antéro-postérieur. Il pèse de 14 à 20 g, il est surmonté sur son bord postéro supérieur par l'épididyme (**Sadiki, 2010**). On décrit aux testicules : deux faces ; une extrême et une intime, deux bords : l'un postéro supérieur et l'autre postéro inférieur. Le testicule entre en rapport immédiat avec la séreuse vaginale, l'épididyme, le déférent et les divers vaisseaux et nerfs (**Blanc et al, 2002**).

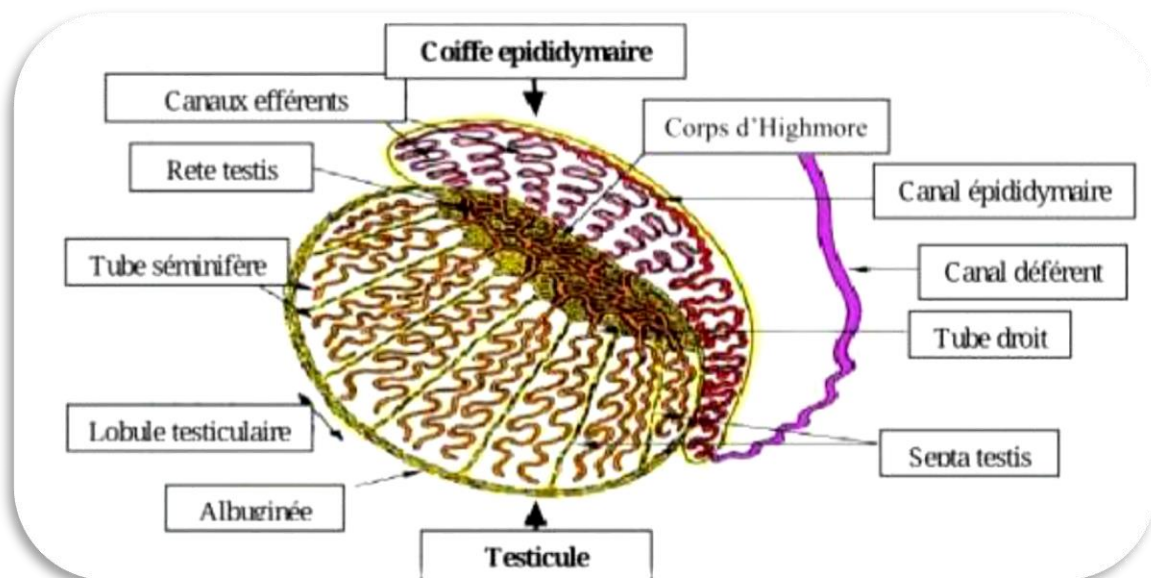


Figure 01 : Structure de testicule (**Blanc et al. 2002**)

Chapitre I : Anatomo-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

I.1.1.2. Voies spermatiques extra-testiculaires :

a. Cônes efférents :

Chaque canalicule efférent a une longueur d'environ 20cm mais il se tortille en un petit peloton conique de 2mm dont le sommet commence à la pointe du rete-testis et dont la base s'abouche dans le canal épидидymaire (**Langmen, 1984**).

b. Canal épидидymaire :

Long de 4 à 6m, sa lumière augmente de 150 Um à 400 Um, il commence au premier cône efférent et reçoit successivement tous les autres cônes (globes major) de l'épididyme puis le canal épидидymaire se pelotonne en une épaisse masse correspondant au corps de l'épididyme. Au-delà, il reste flexueux et se termine par le canal déférent (**Toure et al., 1996**).

c. Canal éjaculateur :

Long de 2cm sur 1 mm de diamètre, il s'étend du point d'abouchement de la vésicule séminale dans le canal déférent à l'urètre prostatique ; son calibre diminue de son origine à sa terminaison. C'est un simple conduit (**Langmen, 1984**).

Du point d'abouchement des vésicules séminales dans le déférent (**Koikana, 1998**). **d.**

Canal déférent :

Il fait suite à l'épididyme, remonte vers la racine de la verge et rentre dans l'abdomen pour déboucher dans l'urètre (**Cordonnier, 1998**). Il mesure environ 40cm de long pour un diamètre de 2mm ; partant de la queue de l'épididyme, il traverse le canal inguinal et la fosse iliaque, puis il se recourbe vers le bas fond vésical où il se continue par le canal éjaculateur. Il présente une dilatation allongée ; l'ampoule du canal déférent ou ampoule différentielle située au-dessus

e. Urètre :

Il sort de la vessie et se termine à l'extrémité de la verge, il a à la fois une fonction urinaire (élimination de l'urine contenue dans la vessie) et génitale (acheminement des spermatozoïdes provenant du déférent, au niveau du vagin) (**Belaish, et al., 2001**).

I.1.1.2.2. Voies spermatiques intra-testiculaires :

a. Tubes séminifères contournés :

Contient environ 40 tubes séminifères contournés qui atteignent dans le testicule mature un diamètre de 140 à 300 Um et à l'état déroulé une longueur de 30 à 60mm. (**Cohen, 1997**).

Chapitre I : Anatomo-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

b. Tubes séminifères droits :

Conduits de 1mm de long, sur le plan histologique le tube droit est tapissé d'un épithélium simple cubique ou aplati. (Cohen, 1997).

c. Rete-testis :

Ou réseau de HALLER, il constitue d'avantage des lacunes que des canaux creusés dans le corps d'Highmore. Sur le plan histologique, il est recouvert d'un épithélium cubique simple. (Terio et al., 2000).

I.1.1.3. Glandes annexes :

Elles sont représentées par trois glandes attachées aux voies excrétrices masculines

I.1.1.3.1. Vésicules séminales :

Ce sont les deux glandes débouchant dans la prostate située au voisinage de la vessie, produisent plus de la moitié du liquide séminal, mesurant 5 à 10 cm de long, pour un volume de 5 à 10 (Bailleul et al., 1991). Les vésicules séminales sécrètent un liquide alcalin de nature visqueuse et de coloration jaunâtre renfermant du fructose ainsi que de l'acide ascorbique. Les spermatozoïdes et le liquide séminal se mélangent dans le conduit éjaculateur puis pénètrent dans l'urètre et plus précisément dans sa partie prostatique à l'instant de l'éjaculation (Mauvais, 1986).

I.1.1.3.2. Prostate :

C'est un organe situé dans la partie antérieure du pelvis, elle entre en relation :

- ✓ En haut avec la vessie et l'aponévrose pelvienne.
- ✓ En bas avec l'aponévrose moyenne du périnée qui recouvre les muscles transverses profonds et le sphincter strié.
- ✓ En avant la symphyse pubienne par l'intermédiaire de l'espace pré-prostatique contenant le plexus veineux de Santorin. (Debre, 1988).
- ✓ Latéralement la partie antérieure des lames sacro recto-génitales-pubiennes contenant les veines latéro-prostatiques et le plexus nerveux hypogastrique. (Paulhac et al., 1990).

I.1.1.3.3 Glandes de Cowper :

Elles sont constituées de deux petites masses glandulaires de la taille de petites noisettes situées à la jonction de l'urètre spongieux dans l'épaisseur de l'aponévrose péniennne moyenne. Elles possèdent un canal excréteur relativement long chez l'homme adulte. Ce canal atteint 30 à 40mm de long et il s'ouvre sur la paroi postérieure de l'urètre pénien à niveau de la paroi antérieure du cul de sac du Bulbe (Blanc et al., 2002).

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

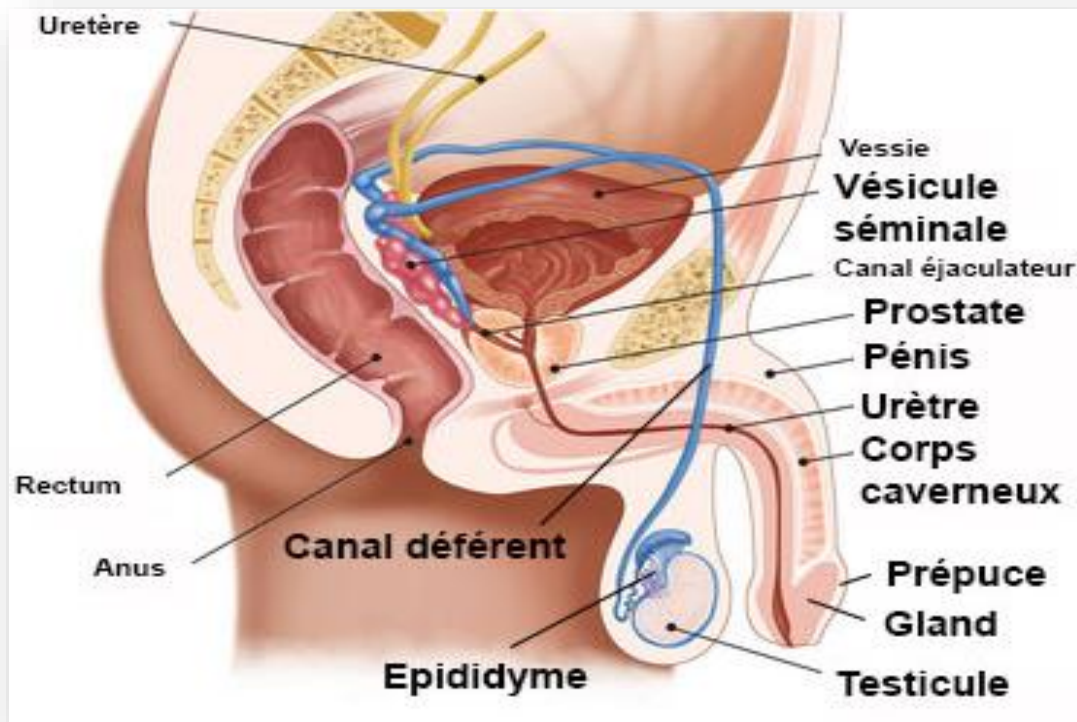


Figure 02 : Organes génitaux masculins. (Alain Potier, 2010)

I.1.2 Spermatogenèse :

La spermatogénèse désigne l'ensemble des divisions et des différenciations cellulaires qui conduisent, à partir d'une cellule-souche, à la production des spermatozoïdes.

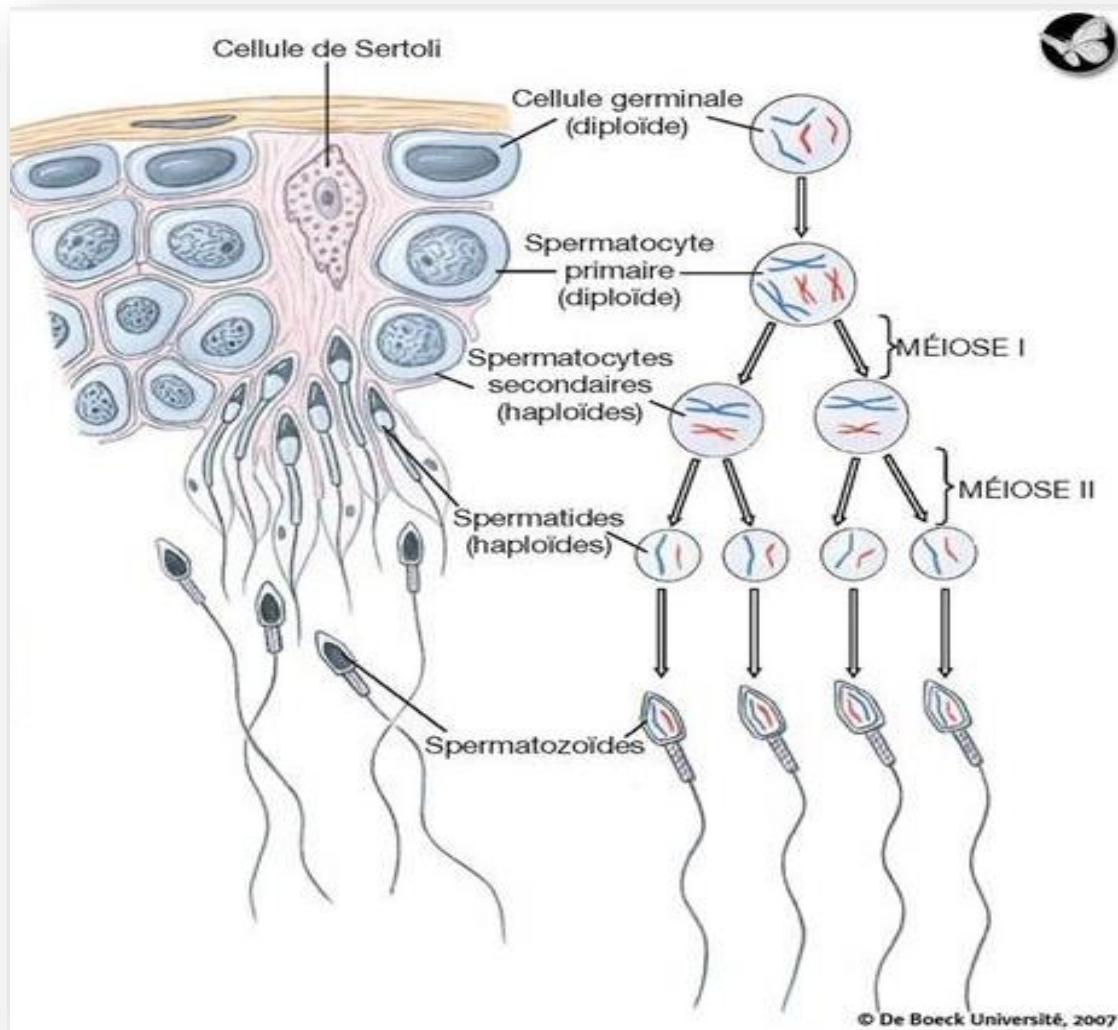


Figure 03 : schéma de la spermatogénèse. (De Boeck Université, 2007)

Ce processus se produit dans la membrane basale des tubes séminifères des testicules. L'ensemble du processus peut-être subdivisé en quatre étapes.

- ✓ **1^{ère} étape** : est la mitose des spermatogonies, cela produit des spermatocytes primaires.
- ✓ **2^{ème} étape** : la méiose 1, dans laquelle les spermatocytes secondaires sont produits à partir des spermatocytes primaires.
- ✓ **3^{ème} étape** : la méiose 2 d'où la spermatogénèse, donne naissance aux spermatides.
- ✓ **4^{ème} stade** : la spermiogénèse est la production des spermatozoïdes mobiles (O'donnell, 2014)

Chapitre I : Anatomo-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

I.1.3 Spermiogénèse :

Dernière étape de la spermatogénèse, est un processus de différenciation au cours duquel la cellule germinale acquiert, par des transformations cellulaires successives, ses spécificités. Ces transformations portent sur l'ensemble des constituants cellulaires, durent environ 24 jours et aboutissent à la libération du spermatozoïde à la surface des cellules de Sertoli, dans la lumière du tube séminifère (**Anonyme, 2010**), elle se déroule en quatre phases :

→ La phase de Golgi, la phase de coiffe, la formation de la queue et le stade de maturation.

La polarité des spermatides radialement symétriques est accrue dans la phase de Golgi. Une extrémité des spermatides devient la région de la tête.

L'appareil de Golgi produit des enzymes dans l'acrosome.

L'axonème est également produit à partir du centriole distal au cours de la phase de Golgi. C'est un rassemblement de mitochondries.

La condensation de l'ADN produit une chromatine inactive sur le plan de la transcription.

Au cours de la phase de coiffe, la coiffe acrosomiale est produite par la fermeture du noyau par l'appareil de Golgi. L'allongement d'un des centrioles de la cellule produit la queue du spermatozoïde.

Les queues des spermatozoïdes pointent vers le centre de la lumière. Ensuite, le cytoplasme en excès est phagocyté par les cellules de Sertoli lors de la maturation des spermatozoïdes.

La spermiation est la libération des spermatozoïdes matures dans la lumière des tubes séminifères. Les spermatozoïdes matures sont aussi appelés spermatozoïdes. Comme leurs queues sont constituées de longs flagelles, les spermatozoïdes sont mobiles.

I.1.3.1 Compaction nucléaire par pontages disulfure :

Un autre aspect important de la maturation épидидymaire des spermatozoïdes est l'accentuation de la compaction du noyau spermatique.

Cette condensation est initiée durant la phase finale de la spermatogénèse testiculaire via le remplacement des histones par les protamines (**Figure 04 A ; Sergerie et al, 2005**).

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

La condensation se poursuit durant le transit épидидymaire par une intense activité de pontage disulfure inter- et intra-protamines, au niveau des nombreux résidus cystéines portés par ces protéines nucléaires (Figure 04 B).

Cette activité de pontage disulfure est assurée par un variant spermatique de la glutathion peroxydase 4 (GPX4), la snGPX4 (**sperm nucleus GPX4**) présente dans le noyau spermatique (**Conrad et al, 2005**).

L'environnement luminal de la tête de l'épididyme fournit un contexte pro-oxydant suffisant pour que cette activité de pontage disulfure ait lieu, la snGPX4 utilisant les espèces oxygénées réactives. Cette compaction accrue du noyau spermatique sert deux finalités :

- 1) participer à la réduction générale de la taille de la tête de la cellule et ainsi contribuer à l'acquisition de la mobilité rectiligne optimale lors des mouvements flagellaires,
- 2) assurer la protection de l'intégrité du matériel nucléaire paternel contre d'éventuels effets mutagènes en limitant l'accès aux agresseurs potentiels, qu'ils soient d'origine physique (radiations ionisantes par exemple) ou chimique (**agents intercalants**) (**Nobla et al., 2011**).

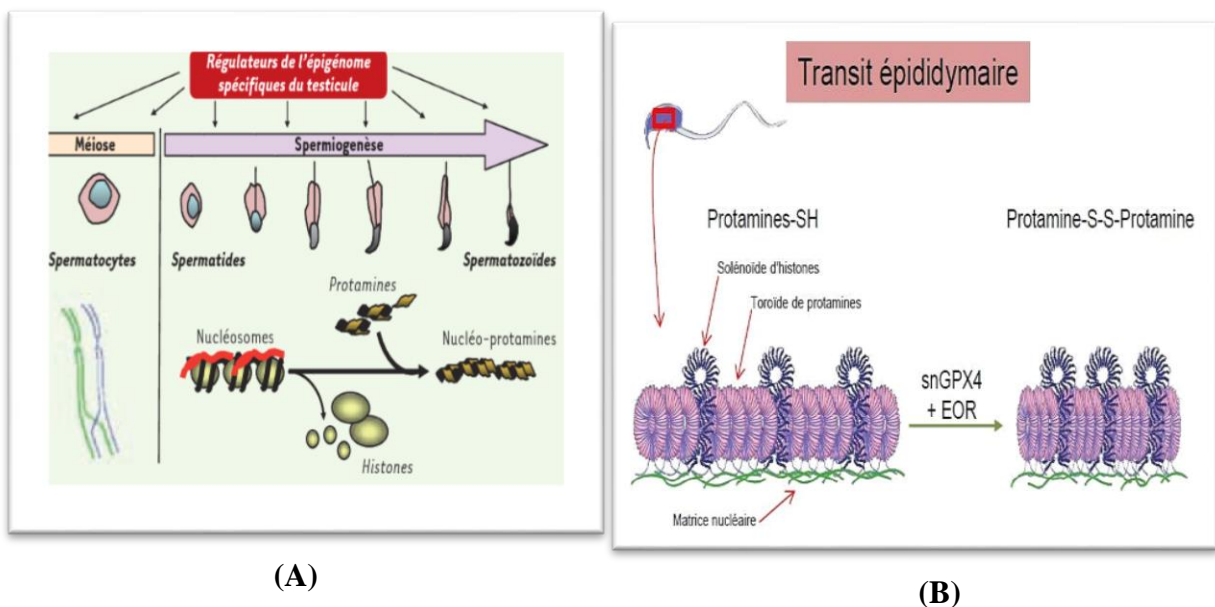


Figure 04 (A et B) : Représentation schématique des événements testiculaire et épидидymaire qui conduisent au remaniement de la chromatine spermatique. (**D'après Champroux et al, 2016**)

A) Au cours de la spermatogénèse, les histones sont progressivement remplacées par des protéines nucléaires de transition, elles-mêmes finalement remplacées par les protamines.

Chapitre I : Anatomo-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

A la fin de la spermiogénèse, l'ADN lié aux protamines prend une apparence de toroïde de 50 à 100 kb. A certains endroits, l'ADN reste lié à des histones persistantes et forme les solénoïdes.

B) Au cours du transit épидидymaire, l'ADN spermatique est à nouveau condensé par un intense pontage disulfure.

La snGPX4 utilise les EOR pour créer des ponts disulfure inter et intra-protamines.

I.1.3.2 Régulation de la spermatogénèse

La régulation de la fonction spermatogénétique est sous la dépendance non seulement de facteurs neuro-endocriniens mais aussi de facteurs locaux intra gonadiques. Par ailleurs, divers agents physiques, physiologiques ou pharmacologiques peuvent avoir un effet sur la production des spermatozoïdes. (**Adama, 2008**) La spermatogénèse dépend de l'action des hormones gonadotropes, FSH et LH élaborée par l'adéno-hypophyse. La LH agit sur les cellules de Leydig, en stimulant la production de testostérone. La FSH agit sur les tubes séminifères par l'intermédiaire des cellules de Sertoli pour assurer le bon déroulement de la spermatogénèse. En synergie avec la testostérone, elle stimule la synthèse de l'ABP. La liaison de l'ABP aux androgènes (testostérone, dihydrotestostérone) permet le maintien d'une concentration élevée d'androgène dans le tube séminifère. Les androgènes sont nécessaires à la poursuite de la méiose et de la spermatogénèse (**Coulibaly, 1996**). Le contrôle de la sécrétion des hormones gonadotropes est assuré par un décapeptide d'origine hypothalamique appelée la GnRH (GonadotropinReleasingHomone) à sécrétion pulsatile et de demi-vie courte. La GnRH est lui-même soumis à l'influence de l'épiphyse et du système nerveux. Deux mécanismes de rétrocontrôle sont mis en jeu. L'inhibine sécrétée par la cellule de Sertoli sous l'influence conjointe de la FSH et de la testostérone ; déprime la sécrétion hypophysaire de FSH. L'activine a un effet inverse. Le taux d'androgènes circulants et secondairement le taux d'œstrogènes produits par aromatisation ont une action inhibitrice sur la libération spontanée de la GnRH et au niveau de l'hypophyse, freine non pas la synthèse mais la libération de la LH induite par la GnRH.

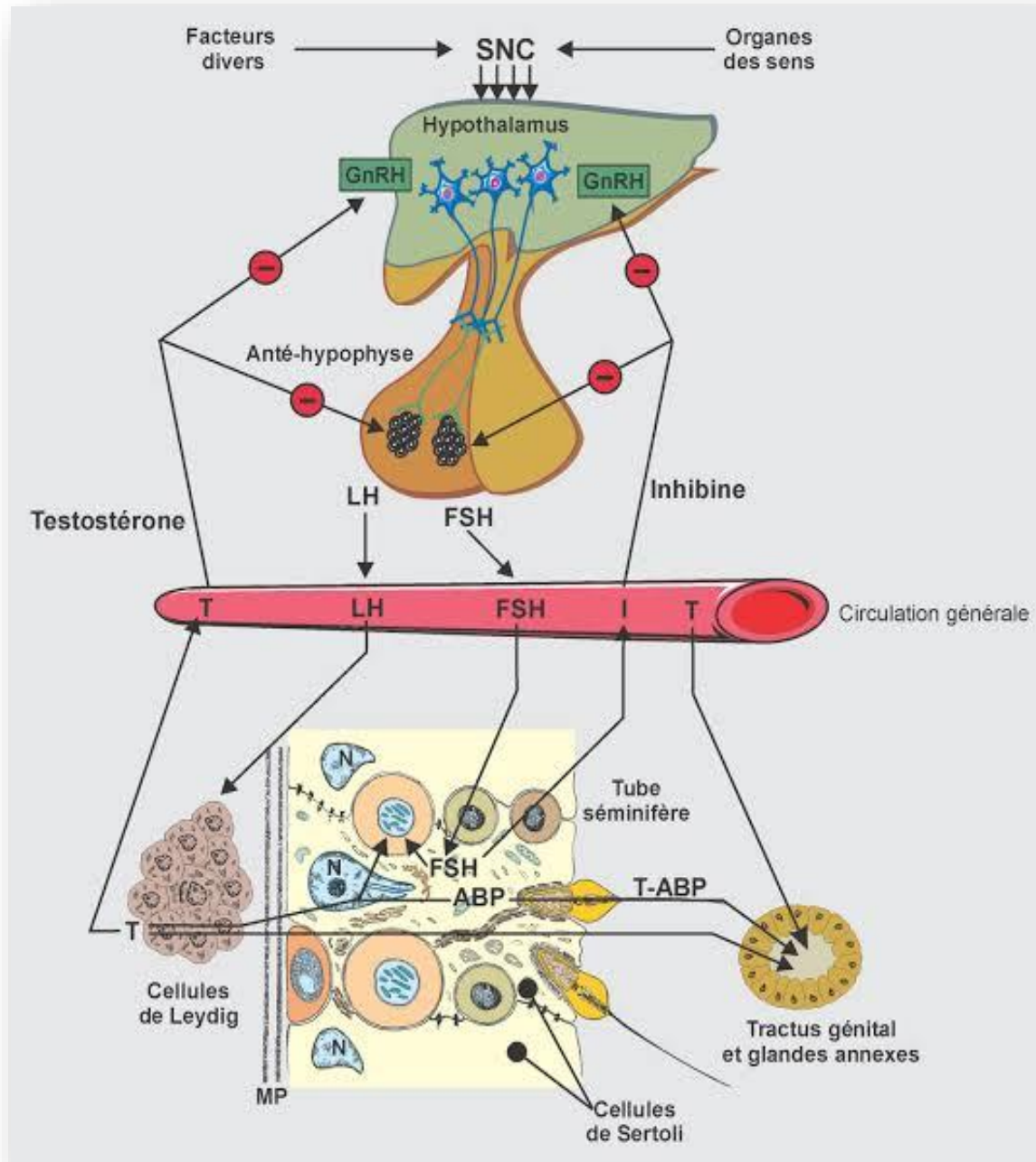


Figure 05 : schéma représentant la régulation hormonale de la fonction reproductrice masculine. (Lyon et coll, 2010)

I.1.4. Spermatozoïdes :

Un spermatozoïde est une cellule reproductrice (ou gamète) mâle mobile, intervenant dans la reproduction sexuée. Lors de la fécondation, le spermatozoïde s'unit à un ovule (gamète femelle) pour former une cellule-œuf, qui se développera ensuite en embryon pour donner un nouvel individu de la même espèce. (Adama, 2008)

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

Tableau 01 : valeurs d'un spermogramme normal et pathologique (Matumo, P et al., 2020).

Paramètres spermatiques	Valeur normale	pathologies
Volume de l'éjaculat	2 à 6 mL	Hypospermie ou hyperspermie
Concentration en spermatozoïdes	>2*10 ⁷ / mL	Oligospermie Azoospermie ; si absence.
Motilité normal à 1 heure	>60%	Asthénospermie
Pourcentage de formes mortes	< 30%	Nécrospermie
Pourcentage de formes anormales	< 70 %	Téatospermie
Autres	-	- Présence du sang : hémospémie. - Présence de pus : pyospermie.

a. Morphologie du spermatozoïde

- La tête : contient le noyau cellulaire haploïde et a une longueur de 3 à 5 Um vu d'en haut elle apparaît ovulaire, vu de profil elle a la forme d'une poire dont la partie effilée porte l'acrosome à la manière d'un capuchon.

- Le col : est court et réalise la jonction entre la tête et la pièce intermédiaire, il présente une articulation autour de laquelle les parties adjacentes sont mobiles, le col est l'origine du flagelle.

- La pièce intermédiaire : d'une longueur d'environ 6Um et relativement épaisse elle contient déjà le filament axial autour duquel s'enroule un filament spirale, des mitochondries et un cytoplasme (Dadoane, 2006).

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

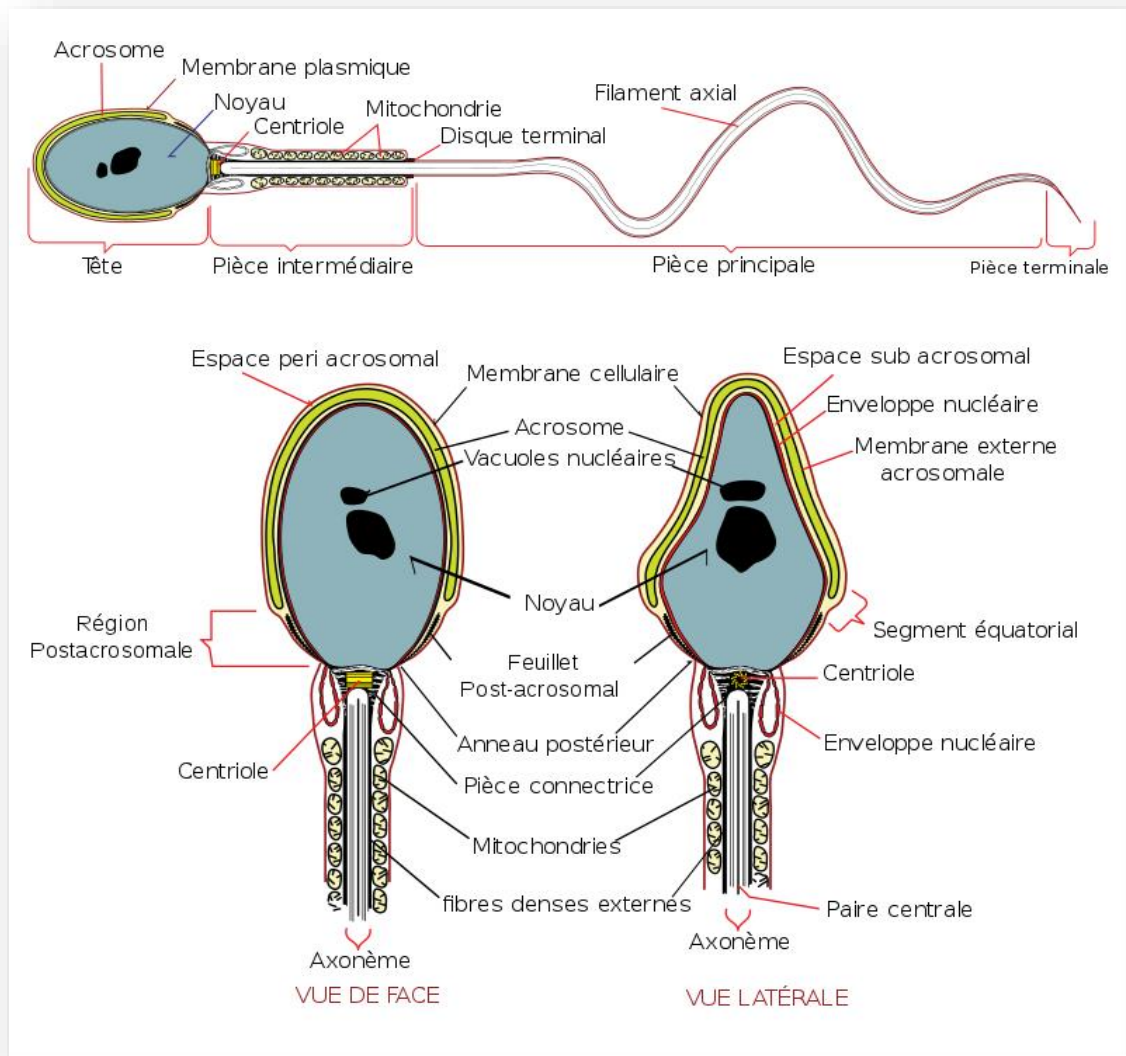


Figure 06 : schéma de la Morphologie des spermatozoïdes (Mariana Ruiz, 2006).

Motilité :

Les mouvements ioniques à travers la membrane plasmique permettent les modifications de pH et de concentration de calcium intracellulaires, qui règlent l'activité des systèmes de phosphorylation- déphosphorylation actifs sur les protéines axonémales, engendrant glissement inter tubulaire et courbure flagellaire. L'anion bicarbonate HCO_3^- , indispensable à l'hyperactivation du spermatozoïde, pourrait déstabiliser la membrane plasmique et activer l'adénylyl cyclase (AC), et ainsi la synthèse d'AMP cyclique qui, activant la phosphorylation de cibles, pourrait aussi augmenter l'entrée de calcium extracellulaire. Le pH intracellulaire (pHi), modulé par l'entrée de bicarbonate et par l'antiport sodium/proton, serait également un important régulateur du mouvement des spermatozoïdes, agissant sur le calcium

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

intracellulaire et la synthèse d'AMPC. Des récepteurs couplés aux protéines G (R7) existent au niveau des spermatozoïdes, par exemple de type GABA et récepteurs olfactifs. Ils pourraient être couplés aux canaux calciques et à l'adénylyl cyclase.

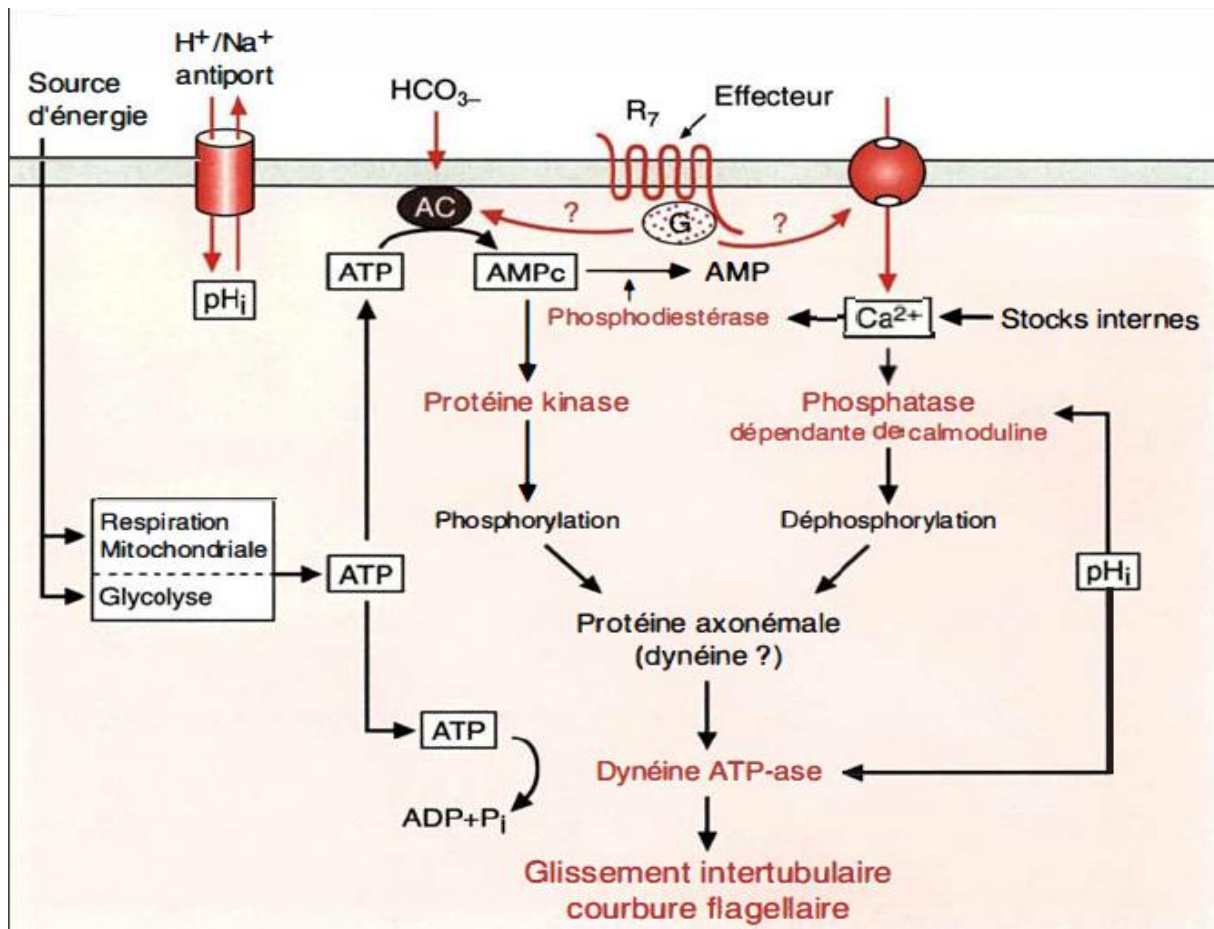


Figure 07 : Schéma résumant les principaux facteurs impliqués dans la régulation du mouvement flagellaire (Pierre Jouannet, 1995).

Erection :

- **Innervation pro érectile** s'appuie sur le système parasympathique et NANC (non adrénérique et non cholinergique : essentiellement nitreurgique [NO]). Il est d'origine sacrée S2-24.
- **Innervation sympathique** est d'origine thoraco-lombaire, représentée par le nerf splanchnique. À l'état flaccide, l'innervation sympathique adrénérique maintient le muscle lisse contracté limitant l'ouverture des espaces sinusoïdes. Lors de l'érection, les terminaisons parasympathiques libèrent l'acétyl choline qui inhibe la libération de noradrénaline et les terminaisons NANC libèrent le monoxyde d'azote (NO) qui permet la relaxation musculaire lisse et l'ouverture des espaces sinusoïdes. (Louise Alechinsky et Stéphane Droupy, 2014).

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

- **Innervation somatique pudendale** est sensitive et transmet les informations issues du gland par le nerf dorsal du pénis et des téguments permettant le déclenchement d'érections dites « réflexes ». Elle est également motrice, innervant les muscles périnéaux et notamment les muscles ischio-caverneux entourant la racine des corps caverneux et le muscle bulbo-spongieux.

La relaxation des fibres musculaires lisses des corps caverneux par diminution de la concentration de Ca^{++} intracellulaire est un mécanisme essentiel de l'érection.

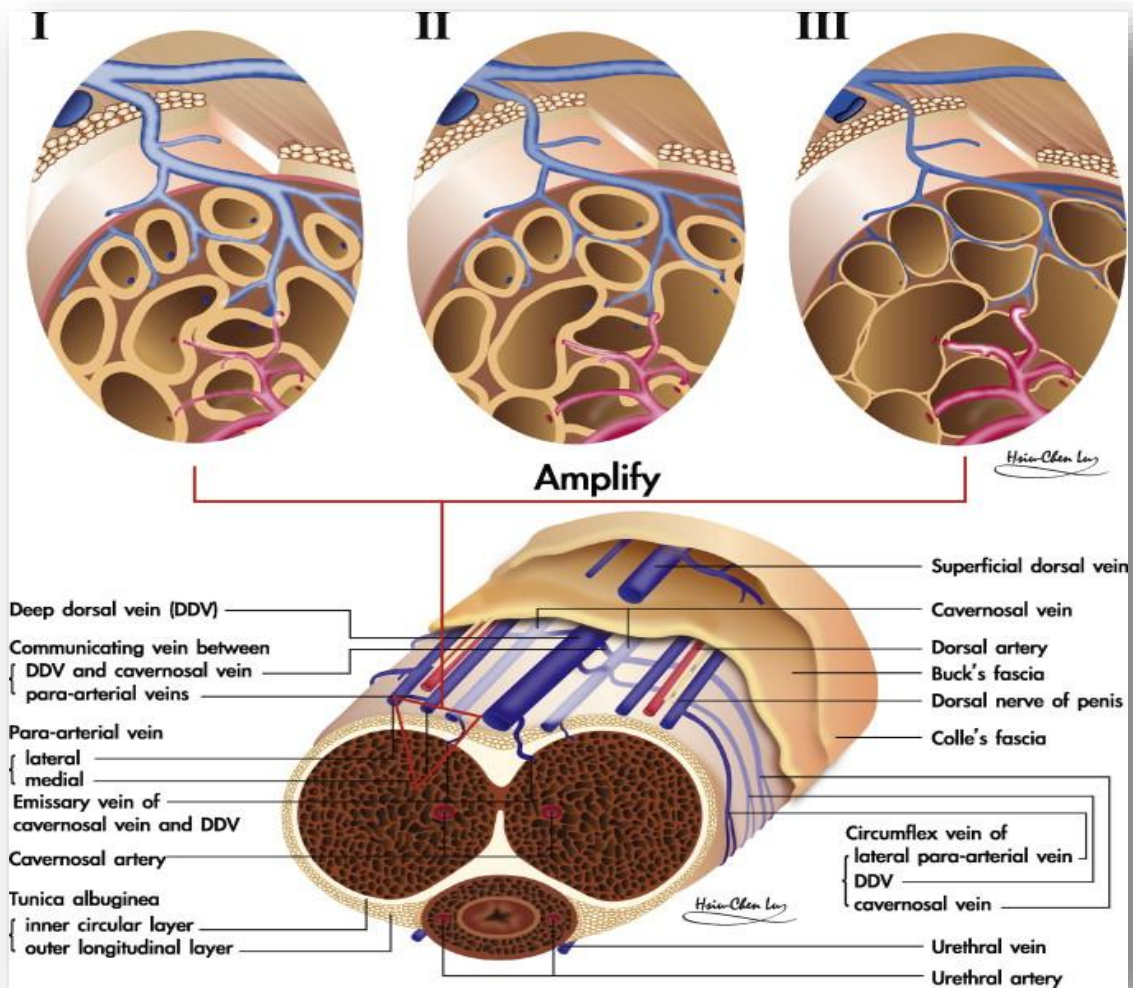
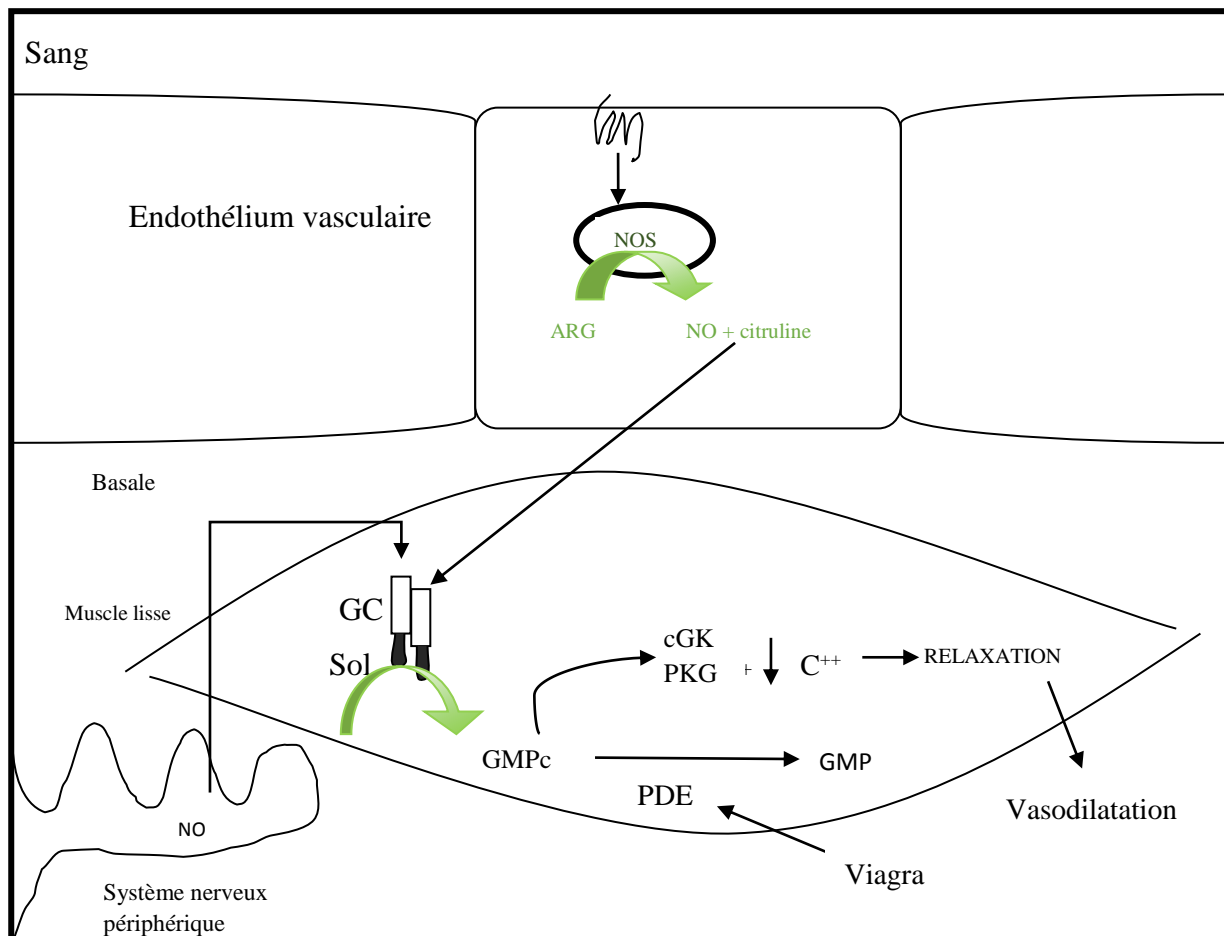


Figure 08 : Mécanismes locaux de l'érection (Molodysky, 2013).

Une autre molécule médiatrice agit via une guanylate cyclase et augmente la production de GMPc : il s'agit du monoxyde d'azote NO. L'enzyme cible du NO est une guanylate cyclase soluble cytoplasmique mais que l'on peut considérer comme un récepteur puisqu'elle lie un médiateur intercellulaire.

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

Le monoxyde d'azote est formé à partir de l'arginine par la NO synthétase qui est elle-même activée par la calmoduline (et donc par le calcium intracellulaire c'est principalement au niveau des cellules épithéliales des vaisseaux sanguins et de neurones du cortex cérébral, de l'hypothalamus mais aussi surrénaliens du plexus mésentérique que cette molécule est synthétisée. Le NO est également synthétisé et émis par les neurones périphériques du système parasympatique semble être un neuromédiateur à part entière. Il exerce son action sur les cellules musculaires des vaisseaux, sur divers neurones et sur des cellules surrénaliennes et intestinales. Pour agir, le monoxyde d'azote se lie à l'atome de fer de l'hème contenu dans la molécule de guanylate cyclase soluble cytoplasmique, déforme la structure de cet hème et stimule ainsi l'activité de l'enzyme. Le NO stimule donc la production de GMP cyclique qui lui-même est le médiateur de la relaxation des muscles lisses des vaisseaux sanguins. Au niveau des vaisseaux sanguins, des corps caverneux, cette voie NO > GMPc est responsable de l'érection. L'effet stimulant du viagra sur l'érection est dû à son inhibition de la phosphodiesterase dégradant le GMPc.



Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

Figure 09 : Rôle de la guanylate cyclase soluble cytoplasmique dans la vasodilatation des vaisseaux sanguins. Ce mécanisme intervient dans la vasodilatation des vaisseaux sanguins du corps caverneux conduisant ainsi à l'érection. Le Viagra agit en diminuant la dégradation du GMPc par la PDE5 (Yves Combarous, 2013).

Éjaculation :

L'éjaculation est un processus en deux phases : la phase d'émission ou d'accumulation et la phase d'expulsion.

- La phase d'accumulation est celle où le sperme se prépare : le sperme contenu dans les vésicules séminales s'accumule au niveau du sinus prostatique (dilatation intra prostatique de l'urètre), c'est-à-dire que les vésicules séminales se vident par contraction dans l'urètre prostatique. En même temps, le sphincter du col de la vessie se ferme pour s'opposer au reflux du sperme dans la vessie.
- Dans un deuxième temps, lors de la phase d'expulsion, le sperme est expulsé par 4-5 contractions synchrones des fibres musculaires lisses de la prostate et des muscles striés à la base du pénis aboutissant à l'éjaculation saccadée.
- Une fois enclenchée, l'éjaculation ne peut plus être arrêtée (Esther Hirsch, 2022).

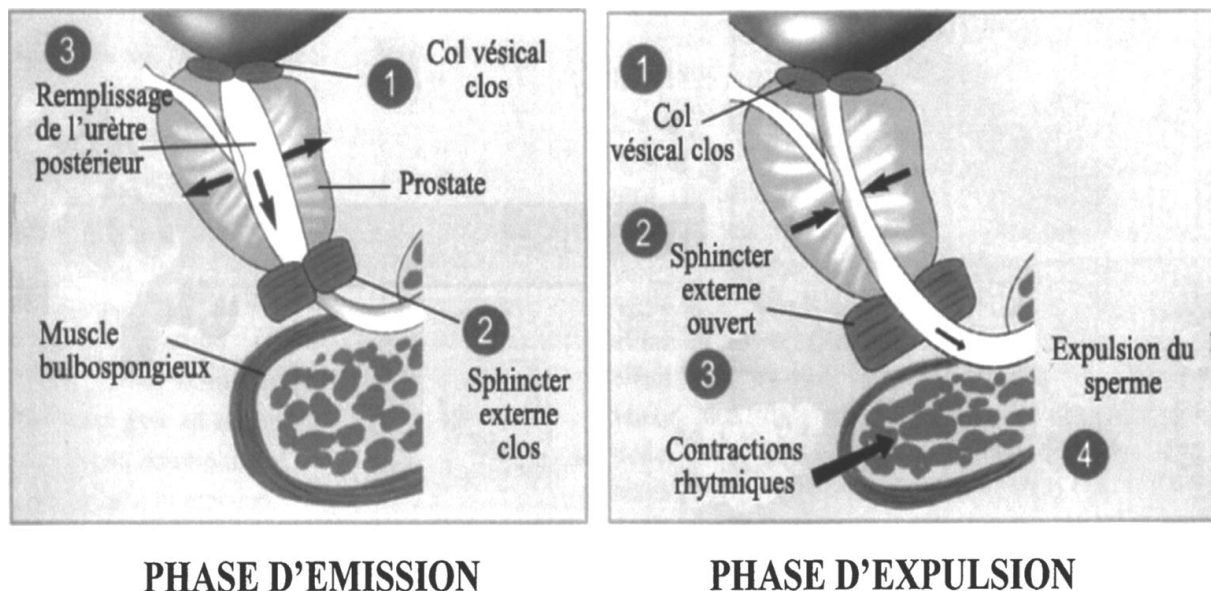


Figure 10 : Représentation schématique des deux phases de l'éjaculation. (Coura et al, 2012)

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

I.2. Généralités sur le diabète.

I.2.1. Définition du diabète :

Selon l'OMS, le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit.

I.2.2 Types de diabète :

Il existe deux principaux types de diabète :

- le diabète de type 1,
- et le diabète de type 2

a. Le diabète de Type 1 :

Anciennement appelé diabète insulino-dépendant (DID) ou encore juvénile car il touche le plus souvent l'enfant et l'adulte jeune de moins de 35 ans, mais on peut le trouver chez le sujet plus âgé, sa prévalence est faible ; elle est de l'ordre de 0,2 à 0,5% avec une fréquence entre 10 et 15% pour l'ensemble des diabétiques.

Le DID, comme son nom l'indique, si l'on est atteint de cette maladie, on devient dépendant d'un apport en insuline car le corps n'est plus capable d'en fabriquer. On doit donc s'injecter plusieurs fois par jour une dose précise d'insuline pour compenser la carence de l'organisme, le régime n'étant absolument pas suffisant pour contrôler la maladie.

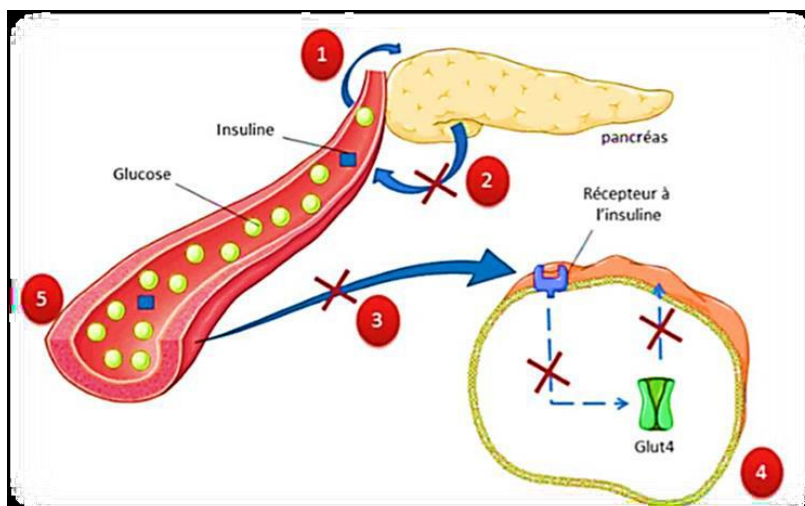


Figure 11 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 1 (Kharroubi et Darwish, 2015).

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

- 1) La présence de glucose va stimuler les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline.
- 2) Les cellules β du pancréas ne produisent pas ou très peu d'insuline.
- 3) Défaut de transduction du signal induit par l'insuline et défaut de la translocation du transporteur de glucose (GLUT4) ce qui conduit à un défaut de la captation du glucose par les cellules musculaires lisses, les adipocytes ou le foie.
- 4) Hyperglycémie résultant d'une accumulation de glucose dans le sang.

b. Le diabète de type 2 :

Autrefois appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) et parfois appelé « diabète gras » du fait de son lien étroit avec l'obésité. C'est le plus fréquent des diabètes puisqu'il constitue 85 à 90% de l'ensemble des diabétiques dans le monde. Il s'installe progressivement et est provoqué par une mauvaise alimentation et un manque d'exercice physique. Il apparaît généralement chez les personnes de plus de 40 ans (MIMOUNI-ZERGUINI, 2008).

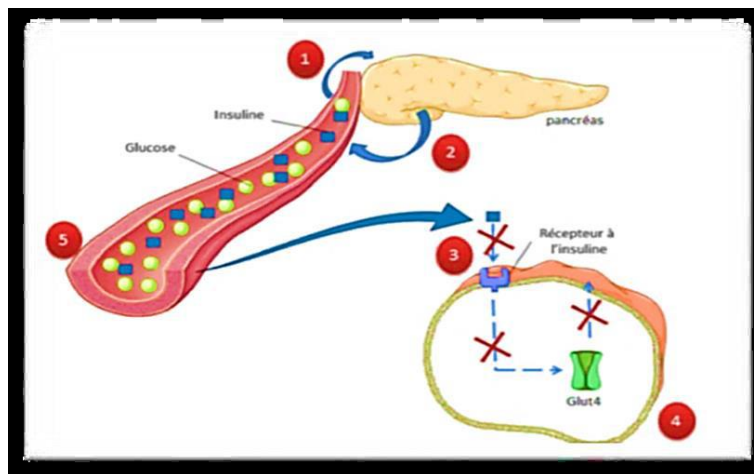


Figure 12 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 2 (Kharroubi et Darwish, 2015).

- 1) La présence de glucose va stimuler les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline.
- 2) Production d'insuline par les cellules β -pancréatiques.
- 3) L'insuline ne fonctionne pas correctement on a une défaillance de la transduction du signal induit par l'insuline, un défaut de la translocation du transporteur de glucose (GLUT4) ce qui conduit à une mauvaise captation du glucose par les cellules musculaires lisses, les adipocytes ou le foie.

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

4) Hyperglycémie résultant d'une accumulation de glucose dans le sang.

Le pancréas et l'insulino-sécrétion :

Bien que les apports de glucose soient très variables dans le temps, la glycémie reste toujours comprise entre 0.7 et 1,05 g/l (**Raccah, 2004**). Cette régulation est assurée par les sécrétions endocrines du pancréas qui pénètrent dans le courant sanguin par la veine mésentérique (**Buyschaert, 2006**). Le pancréas est une glande double, à la fois exocrine et endocrine, située dans une anse du duodénum. La glande endocrine est représentée par de petits îlots cellulaires disséminés dans le parenchyme exocrine, les îlots de Langerhans, dont le diamètre varie de 100 à 300 μ m et dont le total ne représente guère que 1% environ de la glande, soit un poids total de 1 à 2 g. Les sécrétions de l'insuline rejoignent la circulation sanguine via le foie. Le pancréas sécrète aussi plusieurs hormones (**Nelson et Cox, 2004**) (figure 13).

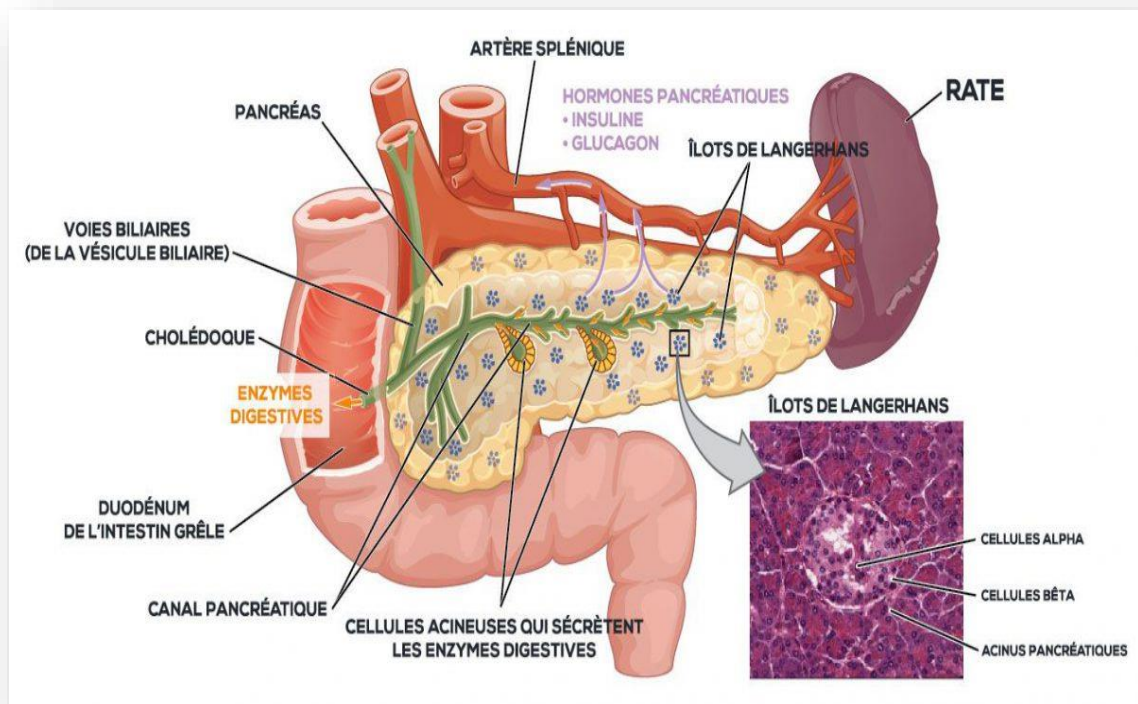


Figure 13 : Coupe anatomique du pancréas (anonyme, 2012)

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

1. Les hormones régulant la glycémie :

Glucagon :

Le glucagon est une hormone polypeptidique de 29 aminoacides

Est synthétisé par les cellules α du pancréas en cas de hypoglycémie, il est sécrété quand la glycémie est inférieure à 0.65g/L. Il déclenche une cascade de réaction enzymatique au niveau hépatique et musculaire, constituant la glycogénolyse. Le glycogène, molécule de réserve du glucose est dégradé en glucose-6-phosphate (G6P) puis en glucose qui va rejoindre la circulation sanguine. Il stimule par ailleurs la néoglucogenèse hépatique à partir du pyruvate.

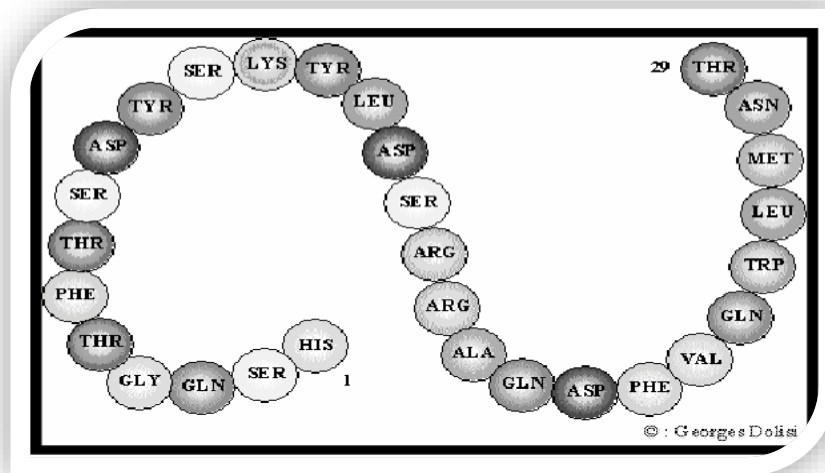


Figure 14 : structure primaire du glucagon (Laure Couaillet, 2015).

Insuline :

L'insuline est la principale hormone du pancréas. Elle est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme et est primordiale dans la régulation de la glycémie (Carip et al., 2004). C'est une hormone polypeptidique de 5808 (Da) (Guyton, 2003). Elle est constituée de 51 acides aminés, répartis en deux chaînes peptidiques une chaîne A de 21 acides aminés, une chaîne B 30 acides aminés, reliées entre-elles par des ponts disulfures (Castaing, 2002).

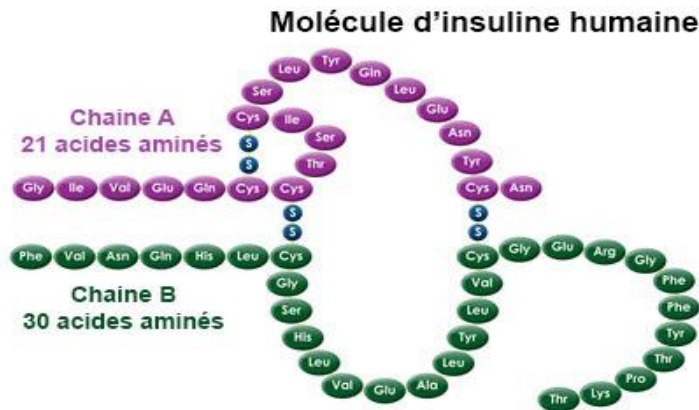


Figure 15 : Représentation schématique d'une molécule d'insuline (Clic, 2015)

I.2.3 Stress oxydatif et diabète

La notion de stress oxydatif dans les systèmes biologiques a été initiée suite aux connaissances obtenues sur l'activation de l'oxygène moléculaire (O₂) et son potentiel de toxicité. Le concept de stress oxydatif développé initialement a évolué et il est défini actuellement comme un déséquilibre entre les niveaux d'oxydants et antioxydants en faveur des oxydants pouvant causer des dommages. Un oxydant est défini comme toute molécule acceptant un ou plusieurs électrons, la molécule fournissant ce dernier passant alors d'un état réduit à un état oxydé. Les deux états (réduit et oxydé) d'une même molécule forment un couple redox qui croit avec le pouvoir oxydant de l'espèce oxydée du couple (Sies, 1985).

a. Radicaux libres

Un radical est un atome, une molécule ou une espèce chimique contenant un ou plusieurs électrons non appariés. Généralement transitoire, ce déséquilibre structural est comblé par l'acceptation d'électrons venant d'autres molécules vers une autre molécule. Les électrons libres augmentent sensiblement la réactivité des molécules et les rendent instables. Les réactions d'acceptation et de transfert des électrons dépendent de l'instabilité du radical libre considéré : lorsque modérée, l'instabilité va favoriser l'acceptation d'électrons alors que le transfert d'électrons se produira en cas de grande instabilité. De plus, la spécificité du radical va diminuer avec l'importance de son instabilité. C'est ainsi qu'en raison de leur manque de spécificité réactionnelle, les radicaux libres sont susceptibles de réagir avec de nombreuses molécules biologiques (ADN, protéine, lipides, glucides...) pour les oxyder et retrouver alors un état énergétique plus stable (Yoshikawa, 2000).

c. Mécanismes d'action du stress oxydatif dans le diabète

Il est admis que le stress oxydatif est incriminé dans la genèse de diverses pathologies chroniques et leurs complications dégénératives (athérosclérose, cancers, maladies d'Alzheimer, arthrite rhumatoïde, emphysème, insuffisance rénale, hypertension artérielle). Dans les diabètes de type 1 ou de type 2, l'activation de la glycolyse liée à l'hyperglycémie chronique, est responsable d'un stress oxydatif. Ce stress oxydatif est caractérisé par un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène ou ROS (reactive oxygen species) et les systèmes de défense anti-oxydante. L'équilibre glycémique joue un rôle important dans cette balance. Le stress oxydatif est suspecté dans l'aggravation de l'état d'insulino-résistance dans le diabète de type 2 et dans son évolution dans le diabète d'insulino-requérant par apoptose de la cellule bêta pancréatique (**Lenzen, 2008**). Plusieurs mécanismes semblent intervenir dont les effets délétères, tant au niveau cellulaire que moléculaire trouvent leur impact au niveau mitochondrial. En outre, les ROS jouent un rôle important dans la genèse des macros et micro-angiopathies du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) par glycation des protéines de la matrice extracellulaire avec formation de produits de glycation avancés ou AGEs (Advanced Glycation End Products). Les AGEs diminuent la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) et par conséquent la relaxation endothéliale, ce qui est l'une des causes dans l'émergence de l'hypertension chez les diabétiques (**Reddy, 2009**).

I.3. Diabète et infertilité :

I.3.1. Définition d'infertilité :

L'infertilité masculine, encore appelée stérilité masculine, s'agit de l'impossibilité pour un homme d'assurer une procréation du fait d'une défaillance qualitative ou quantitative de semence. L'infertilité masculine est à l'origine de plus d'un tiers des infertilités du couple. Elle est en relation avec une altération quantitative et/ou qualitative du sperme d'origine congénitale ou acquise (**Pontonier et al, 1996**).

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

I.3.2. Conséquences de diabète de type 1 et type 2 à l'échelle cellulaires et moléculaires sur l'infertilité masculine :

L'hyperglycémie peut nuire la fertilité masculine en plusieurs sortes, que ce soit micro ou macro-angiopathiques, nous citons quelques conséquences :

a. hyperglycémie et stress oxydatif :

Dans de nombreuses études, il est suggéré que le stress oxydatif joue un rôle dans la modulation des effets du diabète avec l'offre simultanée d'autres approches thérapeutiques possibles. Étant donné que les changements physiologiques induits par le diabète ont une portée étendue et une nature multifactorielle, diverses cibles de recherche sont créées pour étudier les dommages causés par le diabète aux gamètes et aux gonades causés par une production plus élevée d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) chez les personnes souffrant de modifications de la fonction érectile et des réponses endocriniennes (**Amaral et Ramalho-Santos 2014**). Les antioxydants, y compris les antioxydants endogènes et les antioxydants alimentaires, protègent les spermatozoïdes contre l'action destructrice des ROS avec un rôle majeur dans la réduction du stress oxydatif chez les hommes (**Wroblewski et al. 2003 ; Wei et al. 2014 ; Shoorei et al. 2019**)

Fragmentation D'ADN au moment de la spermiogénèse :

La Vignera et al. ont suggéré que le DS pouvait modifier les paramètres conventionnels du sperme et ont révélé une association directe entre l'histologie anormale de l'épididyme, le dysfonctionnement de la spermatogenèse et l'apoptose des cellules germinales chez ces patients (**La Vignera et al. 2012**). Les indices de condensation de la chromatine et le taux d'apoptose des spermatozoïdes, qui ont été évalués par les colorations AB et CMA3 et le test TUNEL, ont présenté une augmentation significative du pourcentage de spermatozoïdes présentant un excès d'histones, un déficit en protamine et une apoptose, respectivement, chez les hommes diabétiques par rapport au groupe témoin. Étant donné que le test AB indique la présence d'histone supplémentaire et que le test CMA3 indique la présence d'une carence en protamine lors du remplacement de l'histone par la protamine dans la phase testiculaire et la formation de condensation de la chromatine du sperme (**Talebi et al. 2018**), on peut affirmer que ce stade de la spermatogenèse est affecté par le diabète (**Ding et al. 2015**).

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

Zhang et al. ont montré que des niveaux accrus d'histones peuvent être dus à un défaut de transmission de la nucléo-histone à la nucléo-protamine, entraînant une empreinte anormale des spermatozoïdes et une protection réduite de la chromatine paternelle (**Zhang et al. 2006**).

Hyperglycémie et dysfonction érectile :

Un diabétique sur deux souffre de troubles de l'érection dans la tranche d'âge 50 à 65 ans, versus un sur cinq dans la population générale. Toutes les étapes de la réaction érectile peuvent être altérées du fait du diabète. L'hyperglycémie est importante et il a été clairement démontré que le taux d'HbA1c est significativement plus élevé lorsque la fonction érectile diminue (**H Awad et al., 2010**).

Une glycémie élevée entraîne une augmentation de la genèse des produits finaux de glycation avancée, la glycation des fibres élastiques et le développement de complications macro et micro-vasculaires qui induisent toutes d'autres voies pathogènes responsables de l'altération de la fonction érectile (**J. J. Cartledge, 2001**).

Les niveaux plus élevés de produits finaux de glycation avancée dans le corps caverneux peuvent contribuer à générer des radicaux libres d'oxygène, qui induisent des dommages cellulaires oxydatifs et diminuent la production de monoxyde d'azote (NO), aboutissant à une diminution du GMP cyclique (GMPc) et empêchant le relâchement des muscles lisses caverneux.

Il est également supposé que le diabète entrave l'activité de la guanyl cyclase, diminuant ainsi directement la production de GMPc (**Vrushali S et al., 2011**).

L'échec de la relaxation des muscles lisses du pénis par le NO fait partie du dysfonctionnement endothélial global chez les hommes diabétiques. Dans plusieurs études humaines, une diminution significative de la relaxation vasculaire endothéliale a été constatée chez les hommes diabétiques atteints de dysfonction érectile (**L. De Angelis et al., 2001**).

Chapitre I : Anatomie-physiologie de l'appareil reproducteur mâle

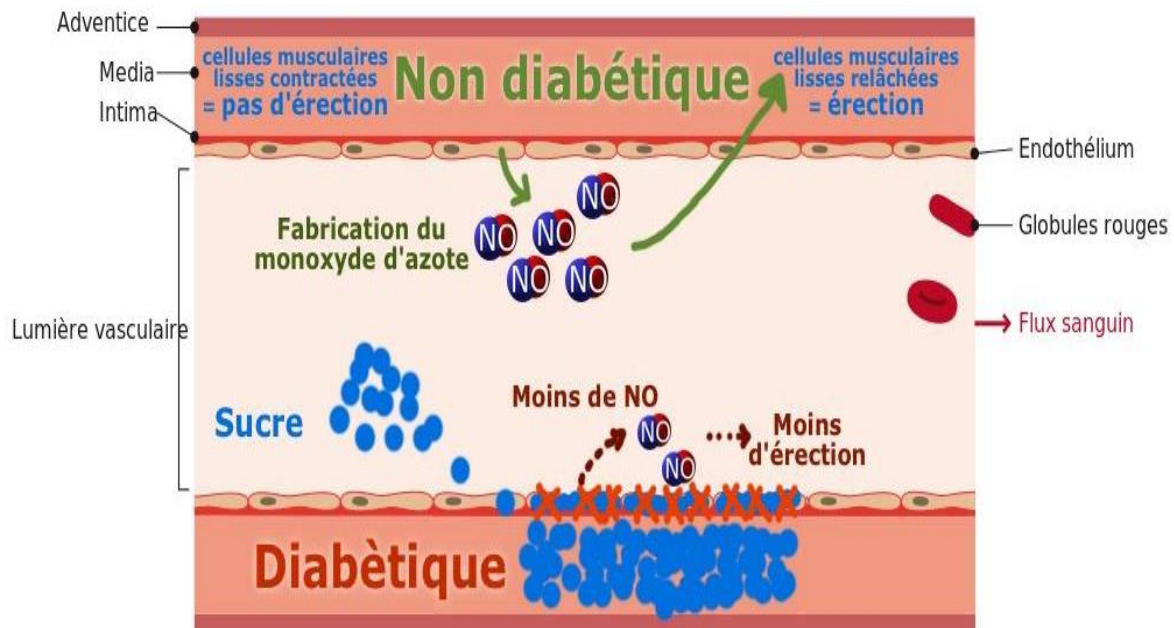


Figure 16 : Dysfonction endothéliale induite par le diabète (Arnaud ZELER, 2020).

Hyperglycémie et éjaculation rétrograde :

Le diabète peut entraîner chez l'homme une éjaculation rétrograde. Au moment de l'éjaculation, le sperme, au lieu de sortir par l'urètre, remonte dans la vessie. Certains hommes parlent d'éjaculation « sèche », mais c'est un terme inadapté, puisque le sperme est présent, même s'il ne suit pas la trajectoire habituelle. Ce phénomène d'éjaculation rétrograde est dû au fait que le verrou fermant le bas de la vessie perd de son efficacité. L'éjaculation entraînant un jet de sperme puissant, réussi à forcer ce verrou et le sperme remonte dans la vessie. Par la suite, quand cet homme va uriner, du sperme est mêlé à l'urine. Cela peut entraîner des problèmes d'infertilité. Un mauvais contrôle du diabète et une neuropathie (atteinte des nerfs) peuvent être à l'origine de ce trouble de l'éjaculation. Dans certains cas, un médicament renforçant le tonus du verrou de la vessie peut se révéler efficace. Notons que la sensation de plaisir liée à l'éjaculation ne change pas chez un homme souffrant d'éjaculation rétrograde, même s'il est souvent gêné psychologiquement par l'absence de sperme visible.

Chapitre II : Matériel et Méthodes.

Chapitre II : Matériel et méthodes.

II.1 Matériel :

II.1.1 Volet synthétique :

A- Analyse d'article :

Dans le but de répondre à notre problématique abordée dans notre étude, nous avons réalisé une étude à base d'articles. Il s'agit de 14 articles traités théoriquement et qui ont été sélectionnés entre les années 2012 - 2021, téléchargés par Google scholar, science direct, Pub Med...etc. à base de mots clés suivants et en anglais « Complications of hyperglycemia in spermatozoa » « Diabetes mellitus alterations on sperm parameters » « Diabetic rats sperm parameters » (Tableau 03).

B- Nature des données :

Toutes les publications traitant l'impact du diabète sur la reproduction ont été sélectionnées selon les critères proposées dans le tableau ci- dessous.

Tableau 02 : tableau récapitulatif de critères des sélections des articles scientifiques.

Sites de téléchargement.	Mots clés	Langues utilisées	Année d'articles.	Nombre d'articles.
- Google scholar. - Science direct. - Pub med. - Wiley online library.	- Complications of hyperglycemia in spermatozoa. - Diabetic rats sperm parameters. - Diabetes mellitus alterations on sperm parameters. - "retrograde ejaculation" men with diabetes mellitus.	- ANGLAIS.	- entre 2012 et 2021.	- 14 articles.
(Original, 2022)				

Méthodes :

L'ensemble des articles retenus dans notre étude sont soumis à des critères d'inclusion et d'exclusion qui sont :

Critères d'inclusions :

- Lien avec la reproduction : nous avons ciblé les articles qui traitent le lien avec l'exposition à cette maladie et la reproduction masculine.
- Selon l'espèce : Les articles qui ont étudié l'effet du diabète sur les mammifères (hommes, rats).

Chapitre II : Matériel et méthodes.

- Pour élargir notre étude nous avons inclus les articles qui traitent le coté cellulaire et moléculaire ; degré de compactage de la chromatine, la fragmentation d'ADN et l'apoptose, des mitochondries endommagées, les défauts de la spermiogénèse, la dysfonction érectile, l'éjaculation rétrograde, les niveaux de (Zn) et de (Mg)

C- Critères d'exclusions :

Ils sont basés sur tous qui ne convient pas à notre thématique ou objectif du travail.

- Comme les espèces qui diffère aux mammifères (insectes, espèces aquatiques...)
- Les études qui ne parlent pas d'effets sur la reproduction.

Selon ces derniers nous avons synthétisé les indices de choix dans le tableau suivant :

(Tableau 03)

Chapitre II : Matériel et méthodes.

Tableau 03 : tableau de résumé de résultat

Num	Article.	Espèce. Sexe.	Nombre. Age.	Dose STZ. Durée.	Type du diabète.	Objectif.	Référence.
01	La dysfonction érectile chez le diabétique de type2.	Humaine. Male.	200 patients. 59,3 ans ± 11,2 ans.		DT2	d'évaluer la dysfonction érectile chez le diabétique de type 2. Nous avons constaté que 22% des patients n'avaient pas de troubles d'érection ; les troubles d'érection étaient notées chez 78% et le plus souvent de stade léger. Les facteurs significativement associés à la DE étaient : l'âge, l'HbA1c et la neuropathie.	Dr NDOUR Michel Assane. (2020)Vol. 7(2) :35 - 40.
02	Les dommages à l'ADN induits par le diabète et l'apoptose sont associés à l'inhibition de la poly (ADP ribose) polymérase 1 dans les testicules de rat.	Rats Sprague Dawley. Males.	6 rats. Agés de 10 à 12 semaines.	55 mg/kg dans du tampon citrate 0,1 M, pH 4,5. / (injection intrapérito néal unique)		examiné le stress oxydatif, la modification des bases de l'ADN en fonction du stade et l'expression de la poly (ADP ribose) polymérase 1 (PARP1) dans les testicules de rats diabétiques induits par la streptozotocine.	Narayana Kilarkaje,H eba Al- Hussaini, Maie M Al-Bader. (2014)Vol. 737 :29 - 40
03	Paramètres du sperme,	Humaine.	60homme ; 30 sains, 30		DT2	comparé l'effet du DM sur les paramètres du sperme, la qualité de la chromatine et	M. Imani, A. R.

Chapitre II : Matériel et méthodes.

	intégrité de l'ADN et expression de la protamine chez les patients atteints de diabète de type II.	Male.	atteints. Atteints : 33,5 ± 1,1, Sains : 34,1 ± 1,5.			l'apoptose, ainsi que le profil d'expression des gènes de la protamine chez les hommes avec et sans DM à l'aide de tests moléculaires et cytochimiques. En revanche, des corrélations positives significatives ont été trouvées entre la quantité de transcrits P1 et P2 ($r = 0,944$, $p < 0,001$). Les données ont indiqué que le DM a non seulement causé une diminution de la qualité des paramètres du sperme, mais a également affecté le processus de maturation du sperme en augmentant les implications substantielles dans les niveaux d'ADN/chromatine du sperme des patients atteints de DM.	Talebi, F. Fesahat, T. Rahiminia, S. M. Seifati, F. Dehghan pour. (2020)Vol. 41 : 1-8
04	Effet du diabète sucré sur la qualité et la teneur en cytokines du sperme humain.	Humaine. Male.	60 échantillons ; 30 cas atteints (âgés de 21 à 49 ans), 30 cas normaux.		DT1 DT2	Identifier les effets du diabète sucré (DM) sur la qualité et les niveaux de cytokines du sperme humain. Le pourcentage de motilité progressive et la vitalité des spermatozoïdes, le taux de survie et le taux de morphologie normale des spermatozoïdes, le volume de sperme et le pH et la densité du sperme des mâles DM étaient significativement inférieurs à ceux des mâles normaux ($p < 0,05$). De plus, les niveaux d'interleukine (IL)-17 et d'IL-18 du sperme chez les hommes DM étaient significativement plus élevés que ceux des hommes normaux ($p < 0,05$) et étaient positivement corrélés avec le niveau de glucose sanguin et l'indice de fragmentation	Xiaosheng Lu, Yonggan Huang, Huina Zhang, Junzhao Zhao. (2017)Vol. 123 : 1-2

Chapitre II : Matériel et méthodes.

						de l'ADN du sperme. Le DM a augmenté la glycémie, induisant par conséquent l'expression anormale d'IL-17 et d'IL-18. L'expression anormale de ces cytokines dans le sperme a diminué la qualité du sperme et pourrait conduire à l'infertilité masculine.	
05	Analyse comparative des protéomes entre les spermatozoïdes humains diabétiques et normaux : aperçu des effets du diabète sur la reproduction masculine sur la base de la régulation des protéines liées aux mitochondries. Reproduction et développement moléculaires.	Humaine. Male.	6 patients. Agés de 35 à 50 ans.		DT2	<p>identifier les sources de la baisse de fertilité des hommes atteints de diabète sucré de type 2. Des réductions significatives du volume de sperme, de la concentration de spermatozoïdes et du nombre total de spermatozoïdes ont été observées chez les personnes diabétiques, tandis que la microscopie électronique à transmission a révélé que la structure des mitochondries dans la queue des spermatozoïdes des patients diabétiques était endommagée.</p> <p>Selon l'enrichissement de l'ontologie des gènes et les analyses des voies, bon nombre de ces protéines exprimées de manière différentielle sont associées à la fonction des spermatozoïdes, y compris la liaison des spermatozoïdes à la zone pellucide et à la fonction du protéasome ; Fait particulièrement intéressant, la moitié de ces protéines étaient liées au métabolisme mitochondrial. Les réseaux d'interactions protéiques ont révélé qu'une diminution de la cystatine C et de la dipeptidyl peptidase 4 dans les mitochondries peut être à l'origine de la diminution de la motilité des</p>	<p>Tian Ana, Yue-Fen Wangb, Jia-Xian Liuc, Yan-Yun Pana, Yu-Fei Liud, Zhong-Chen Hee, Fang-Fang Moa, Jun Lie, Li-Hua Kange, Yu-Jie Gua, Bo-Han Lva, Si-Huan Gaoa, Guang-Jian Jianga.</p> <p>(2017)Vol.</p>

Chapitre II : Matériel et méthodes.

						spermatozoïdes chez les patients diabétiques.	
06	Diabète sucré - induction : effet de différentes doses de streptozotocine sur les paramètres de reproduction masculine.	Wistar mâles	15 rats adultes (240 à 290 g)	30 mg/kg ou de 60 mg/kg selon le poids corporel. après 8 semaines une surdose de pentobarbitol sodique (160 mg/kg de poids corporel).	DT2	Valider qu'une seule injection parentérale de < 40 mg/kg de streptozotocine (STZ) est inefficace pour l'ablation des cellules β pancréatiques et la création d'un modèle de rat pour étudier l'effet du DM sur le système reproducteur masculin. une concentration de STZ de 30 mg/kg, bien inférieure aux 40 mg/kg rapportés, a des effets néfastes sur le système reproducteur masculin via son effet diabétogène et peut donc être utilisée pour étudier l'impact du DM sur l'homme. la fertilité.	Temidayo S. Omolaoye, Bongekile T. Skosana, Stefan S. du Plessis. (2017)Vol. 120(2) : 103 - 109
07	Taux plasmatiques séminaux de zinc et de magnésium et leur relation avec les paramètres des spermatozoïdes dans le sperme d'hommes diabétiques.	Humaine. Male.	25 hommes diabétiques d'un âge moyen de $35,84 \pm 8,89$ (type 1, n = 15 ; type 2, n = 10), et 25 non diabétiques d'un moyen de $32,58 \pm$		DT1 DT2	étudier les niveaux de zinc et de magnésium dans le sperme de patients diabétiques et de rechercher s'il existe une association entre les éléments traces et les paramètres du sperme chez ces sujets diabétiques.	Hassan Ghasemi, Jamshid Karimi, Mohammad Taghi Goodarzi, Iraj Khodadadi, Heidar Tavilani, Heresh Moridi,

Chapitre II : Matériel et méthodes.

			5,68 ans.				Nejat Kheiripour. (2015)Vol. 36(1) : 34-39.
08	Diabète sucré et infertilité : Différents effets physiopathologiques dans le type 1 et le type 2 sur Fonction Spermatozoïde.	Humaine. Male.	38 patients DT1. 55 patients DT2 atteints de antécédents d'infertilité >12 mois. 100 sujets fertiles en bonne santé. Les patients DT1 ont été divisés en trois groupes selon la durée de la maladie (<5 ans, entre 5 à 10 ans et > 10 ans). Les patients		DT1 DT2	<p>évaluer si la maladie diabétique peut être considérée comme un facteur de risque d'infertilité compte tenu des différences étiopathogéniques entre DM1 et DM2 sur la fonction des spermatozoïdes.</p> <p>une évaluation andro-logique a été réalisée chez les patients DM1 et DM2 par rapport aux témoins. Les patients diabétiques présentait un risque plus élevé de devenir stériles et les mécanismes physiopathologiques des dommages étaient différents dans la DM1 et la DM2. Les paramètres spermatiques conventionnels des patients diabétiques sont moins bons que ceux des témoins ($p < 0,05$).</p> <p>Le DM2 a provoqué un état inflammatoire avec un stress oxydatif accru entraînant une diminution de la vitalité des spermatozoïdes et une augmentation de la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes.</p> <p>La DM1 a altéré la miction épидидymaire provoquant un faible volume d'éjaculat et des dommages mitochondriaux entraînant une diminution de la motilité des spermatozoïdes.</p>	Rosita A. Condorelli, Sandro La Vignera, Laura M. Mongioi, Angela Alamo and Aldo E. Calogero. (2018)Vol. 9 ,268_

Chapitre II : Matériel et méthodes.

			DT2 n'ont pas été subdivisés pour éviter les biais liés à l'âge maladie.				
09	Fonction de reproduction chez l'homme patients atteints de diabète de type 1 sucré.	Humaine. Male.	32 atteints de DT1 sucré. 20 saints fertiles âgés de 18 à 35 ans.		DT1	<p>évaluer les paramètres conventionnels et certains des principaux paramètres biofonctionnels des spermatozoïdes, les hormones gonadiques sériques et les caractéristiques échographiques didymo-épididymaires chez les patients atteints de diabète sucré de type 1 (DM1).</p> <p>Les patients atteints de DM1 avaient un pourcentage plus faible de spermatozoïdes avec une motilité progressive, une fonction mitochondriale altérée et un dysfonctionnement épидидymaire post-éjaculatoire. Ces résultats peuvent expliquer pourquoi les patients atteints de DM1 éprouvent des troubles de la fertilité.</p>	La Vignera, S. Condorelli, RA; Di Mauro, M.; Lo Presti, D.; Mongiù, LM; Russo, G.; Calogero, (2015) Vol 3 (6), 1082-1087
10	Impact du diabète sur la fonction sexuelle masculine chez les rats diabétiques induits par la	Wistar. Male. Femelle.	24 rats males sexuellement actifs. un nombre égal de rats femelles.		DT1	<p>Etudier l'effet de l'inhibiteur de l'époxyde hydrolase soluble pour restaurer la fonction sexuelle mâle chez le rat diabétique.</p> <p>Le diabète avait un effet négatif sur la fonction sexuelle masculine, le poids des organes sexuels et la production de sperme avec une diminution parallèle du niveau de</p>	Nathani Minaza, Rema Razdana, Bruce D. Hammock, Somdutt Mujwarc,

Chapitre II : Matériel et méthodes.

	streptozotocine : rôle protecteur de l'inhibiteur de l'époxyde hydrolase soluble		(250 ± 5,00) g			testostérone. Le sEHI, t-TUCB, a significativement préservé la fonction sexuelle et minimisé une augmentation du taux de glucose sanguin chez les rats diabétiques. Il a également empêché une diminution du niveau de testostérone et de sperme chez les rats diabétiques, par rapport aux rats témoins diabétiques.	Sumanta Kumar Goswamia, (2019)Vol. 115,
11	Éjaculation rétrograde : un symptôme rare de type 1 Diabète sucré	Humaine. Male.	Un jeune de 19 ans		DT1	L'éjaculation rétrograde dans le diabète est associée à une neuropathie autonome et est une caractéristique tardive de la maladie. Ce cas est unique, <u>l'éjaculation rétrograde étant le principal symptôme de présentation du diabète sucré de type 1.</u>	Kam, Jonathan, Tsang, Venessa H, Chalasani, Venu. (2017).Vol 10(), 9–10
12	Éjaculation rétrograde et dysfonction sexuelle chez les hommes atteints de diabète sucré : une étude prospective contrôlée.	Humaine. Male.	27 hommes atteints de DS parmi eux, 26 ont délivré un éjaculat		DT2	L'éjaculation rétrograde (ER) et la dysfonction érectile peuvent être causées par le diabète sucré (DM), mais la prévalence de l'ER chez Les patients DM sont inconnus. L'ER ne pouvait pas être associée à l'IMC, au tour de taille, à la pression artérielle, à l'hémoglobine A1c (HgbA1c), au cholestérol HDL des lipoprotéines de haute densité, aux triglycérides, à la glycémie à jeun ou à la s-testostérone. Les diabétiques souffrant d'ER présentaient plus fréquemment une dysfonction érectile que les non-diabétiques et les diabétiques sans ER, et ce dernier groupe encore plus fréquemment que les témoins.	J. Fedder,2M. D. Kaspersen, 3I. Brandslund and4A. Højgaard. Pages : 5 2013

Chapitre II : Matériel et méthodes.

13	Dysfonction sexuelle chez les hommes atteints de diabète de type II.	Humaine. Male.	350 hommes patients. population d'hommes mariés âgés de 20 à 70 ans		DT2	<p>étudier la dysfonction sexuelle chez les hommes atteints de diabète de type II.</p> <p>La période moyenne pendant laquelle les patients étaient confrontés au diabète était de $3,65 \pm 5,75$ ans. Le score moyen IIEF était égal à $16,98 \pm 43,79$. La dysfonction érectile (DE) était également évidente chez 152 patients (62,2%). De plus, l'augmentation de l'âge avait significativement diminué les scores IIEF ($p < 0,001$). Le risque d'être affecté par la dysfonction érectile chez les patients diabétiques de plus de 50 ans était 11,21 fois plus élevé que chez ceux de moins de 50 ans (odds ratio (OR) : 11,21, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 6,40-19,62).</p>	<p>Adele Bahar (MD) 1, Forouzan Elyasi (MD) 2, Mahmood Moosazadeh (PhD) 3, Ghasem Afradi (MD) 4, Zahra Kashi (MD), Caspian J Intern Med.</p> <p>(2020)Vol. 11(3) :295-303</p> <p>pages : 9</p>
14	Signalisation de l'apoptose des spermatozoïdes chez les hommes diabétiques.	Humaine male	45 échantillons ; 18 donneurs fertiles en bonne santé 27 donneurs		DT1 DT2	<p>évaluer la signalisation de l'apoptose et le rôle de la fragmentation de l'ADN dans le sperme de patients atteints de diabète de type I et de type II afin de mieux comprendre la physiopathologie de l'hypofertilité liée au diabète chez les hommes.</p> <p>Les résultats montrent que les éjaculats des</p>	<p>Claudia Roessner a, Uwe Paasch a, Jürgen Kratzsch b, Hans-Jürgen</p>

Chapitre II : Matériel et méthodes.

			atteints de diabète de : type I (n = 13) type II (n = 14)		hommes diabétiques contiennent des concentrations significativement ($P < 0,05$) plus élevées de spermatozoïdes avec un potentiel mitochondrial transmembranaire perturbé, une caspase 3 activée, des espèces réactives de l'oxygène et un ADN fragmenté par rapport aux donneurs fertiles sains. L'effet est plus prononcé chez les hommes atteints de diabète de type II. Tous les paramètres mesurés étaient inversement corrélés avec le potentiel de fécondation des spermatozoïdes, indiquant un mécanisme possible de sous-fertilité chez les hommes diabétiques.	Glander a, Sonja Grunewald a, 2012 8 pages
--	--	--	---	--	--	---

Chapitre III : Résultats et discussion

Chapitre III : Résultat et discussion.

III.1 Répartition de cas selon l'espèce étudiée :

Les espèces utilisées dans les différentes publications sont l'homme et le rat. Les taux par espèce sont représentés dans la figure ci-dessous.

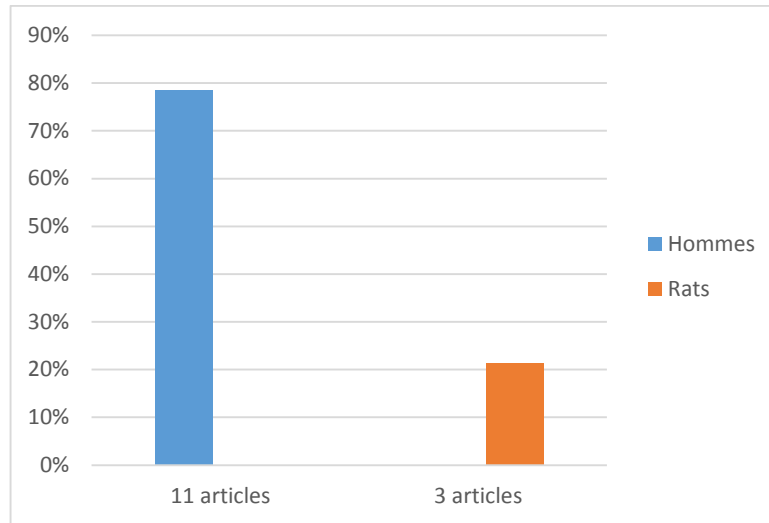


Figure 17 : Pourcentages de la répétition des espèces utilisées dans l'étude.

a-Interprétation :

Sur 14 articles, 79% des articles ont étudié l'espèce humaine (11 articles), alors que 21% ont traité l'espèce animale.

b- Volet analytique :

Les résultats sont représentés sous forme d'une étude analytique extraite à partir des données des articles, et à travers l'ensemble de ces résultats nous avons répartis notre étude en plusieurs titres et plusieurs paramètres.

II.2 Effet de l'hyperglycémie sur les paramètres spermatiques :

Espèce humaine :

a- Le volume de liquide séminal :

- Sur 11 articles, 4 articles (36%) ont traité le paramètre du volume de liquide séminal.
- Les résultats dans l'ensemble des articles étaient représentatifs, nous avons marqué une diminution du volume de liquide séminal.
- On se basant sur le volume de liquide séminal des hommes témoins (4 ml) dans l'article, on trouve qu'il y a une différence entre le volume de liquide séminal des hommes témoins et les patients atteints du diabète

Chapitre III : Résultat et discussion.

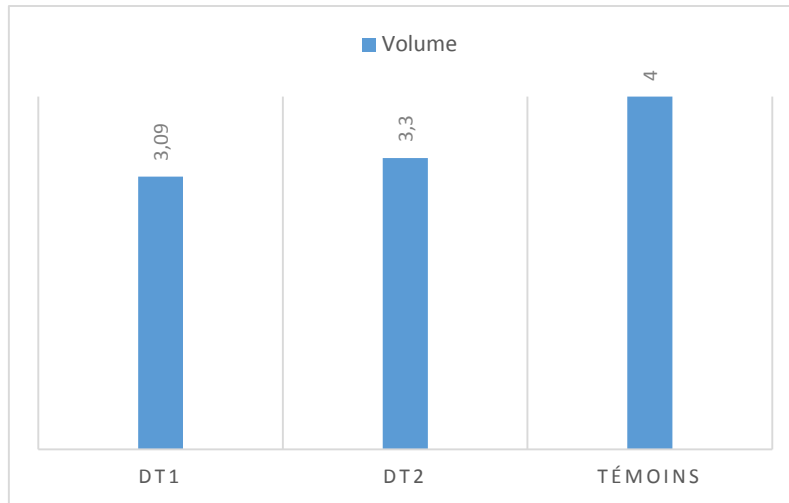


Figure 18 : Représentation graphique de la moyenne du volume de liquide séminal chez les diabétiques de type1 et de type2 par rapport aux témoins.

Les résultats de cette étude ont montré que les patients diabétiques en âge de procréer présentent des altérations des paramètres conventionnels du sperme par rapport aux témoins non diabétiques. Le volume de sperme était plus faible chez les patients atteints de DT1 bien que la différence n'atteigne pas la signification statistique, contrairement aux données publiées précédemment (**Ali ST et al, 1993**). Cet écart peut être lié au fait que les patients atteints de DT2 recrutés par Ali et ses collègues (**Ali ST et al, 1993**) avaient des valeurs de testostérone inférieures à celles du groupe témoin. Cette légère réduction du volume des spermatozoïdes peut toutefois représenter le début d'un processus qui pourrait s'aggraver à un âge plus avancé. Au lieu de cela, les patients DT1 ont montré un volume de liquide séminal inférieur en présence de concentrations normales d'androgènes circulant dans le sang. Les patients de notre étude ont des diamètres de tête et de queue épидидymaires après éjaculation plus importants que les témoins, suggérant une altération de la fonction contractile épидидymaire. Ce phénomène, révélateur d'un dysfonctionnement de la capacité mictionnelle de l'épididyme, peut être à l'origine de la diminution du volume de liquide séminal observée chez ces patients.

b- Concentration des spermatozoïdes :

- 45% des travaux effectués sur l'homme ont étudié ce paramètre (5 articles).
- Parmi les 5 articles 1 article qui traite les 2 types de diabète.

Chapitre III : Résultat et discussion.

- Donc dans 50 % des articles effectués sur le DT1 nous avons remarqué une diminution de la concentration des spermatozoïdes qui étaient entre [45-98] million/ml et dans les 50 % restant la diminution était entre [38-71] million/ml sur le DT2.

- Alors que chez les patients DT2 a montré une diminution statistiquement significative de la concentration de sperme par rapport aux témoins, comme ils avaient une légère concentration de sperme inférieure à celle des patients DT1.

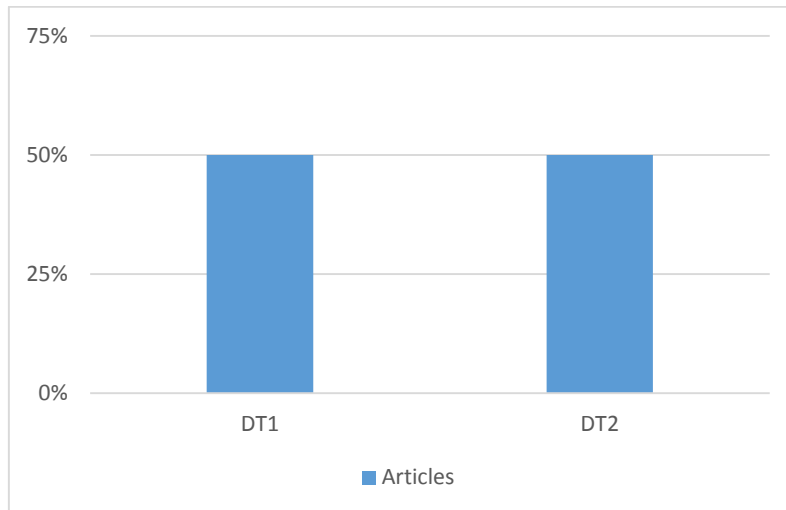


Figure 19 : pourcentage des articles qui ont étudiés le paramètre de la concentration des spermatozoïdes chez les hommes.

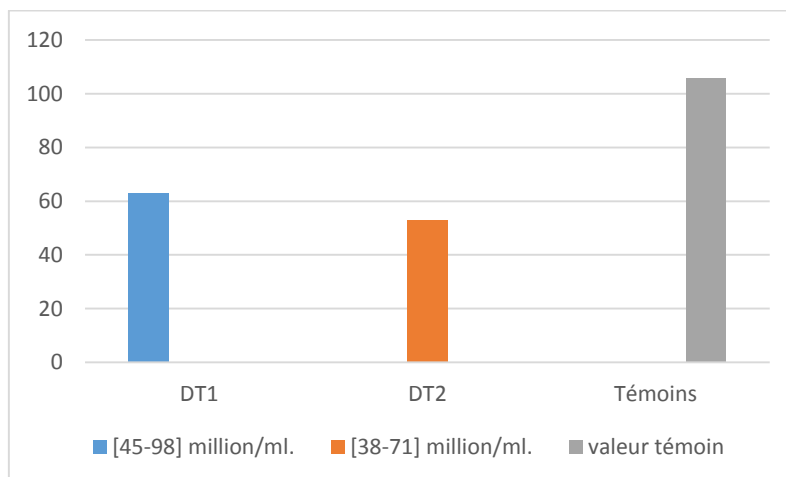


Figure 20 : l'intervalle de la concentration des spermatozoïdes chez les diabétique de type 1 et de type 2 par rapport aux témoins.

Les patients atteints de DT1 ou DT2 ont montré une diminution statistiquement significative de la concentration des spermatozoïdes par rapport aux témoins et les patients DT2 avaient une concentration des spermatozoïdes légèrement inférieure à celle des patients DT1.

Chapitre III : Résultat et discussion.

Fuse et al. et Atig et al. ont trouvé une corrélation positive entre la teneur en Zn et la concentration des spermatozoïdes (Fuse H et al, 1999) (Atig F et al, 2012). Wang et al. ont démontré une corrélation significative entre le Mg dans le plasma séminal et la concentration des spermatozoïdes (Wong WY et al, 2001).

c- La vitalité des spermatozoïdes :

- Une diminution du pourcentage des spermatozoïdes vivants a été remarquée dû à l'effet du diabète dans 27% des travaux (3 articles).
- une diminution de 52,7% et de 62,13% dans 67% des articles (2 articles) qui traitent le diabète de type 2, et d'une diminution de 57,63% dans l'article restant qui traite le diabète de type 1.

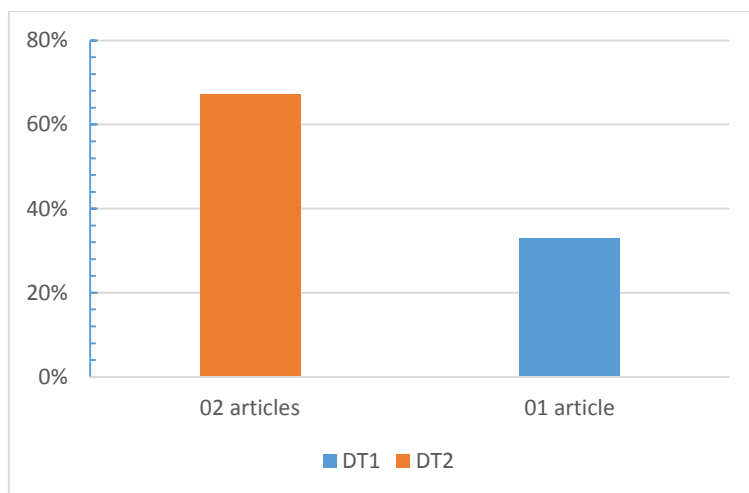


Figure 21 : représentation graphique des pourcentages des articles qui ont étudiés le paramètre de la vitalité des spermatozoïdes chez l'homme en termes de types de diabète.

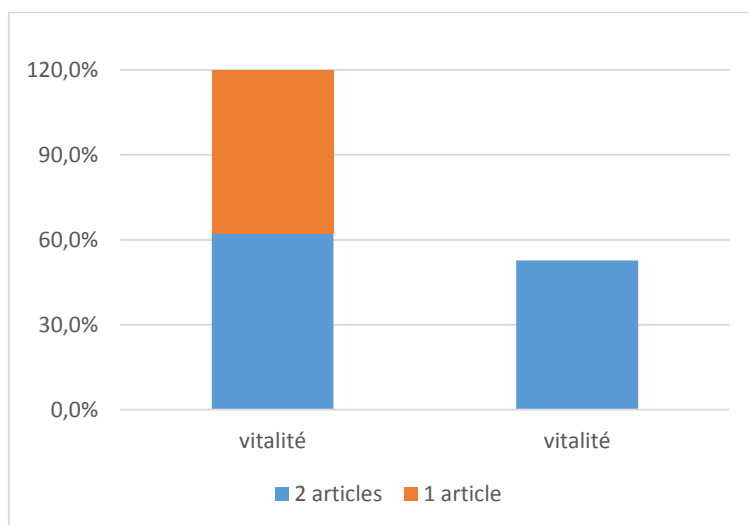


Figure 22 : les valeurs de la vitalité des spermatozoïdes en termes des articles.

Chapitre III : Résultat et discussion.

Nos résultats ont confirmé que l'hyperglycémie peut réduire la vitalité des spermatozoïdes. La protéine CST3 est abondante dans les testicules et a des implications importantes dans la reproduction masculine étant donné que sa réduction diminue la vitalité des spermatozoïdes (Whelly et al., 2014). CST3 a été déprimé dans le sperme des patients diabétiques, ce qui pourrait expliquer la motilité des spermatozoïdes plus faible observée - un indicateur de vitalité plus faible qui a été en outre étayé par la régulation à la hausse du facteur induisant l'apoptose AIFM1.

d- Motilité des spermatozoïdes :

- Ce paramètre a été étudié par 55% de l'ensemble des travaux effectués sur l'homme soit 6 articles.
- Une diminution du pourcentage de la motilité des spermatozoïdes a été remarquée dû à l'effet du diabète.
- Dans 67 % des articles (4 articles), la différence de diminution varie entre 40,1% et 63,84%, elle est presque 5 fois plus forte que chez les 33% des articles (2 articles) restant d'une différence varie entre 9,67% et 20% (figure).

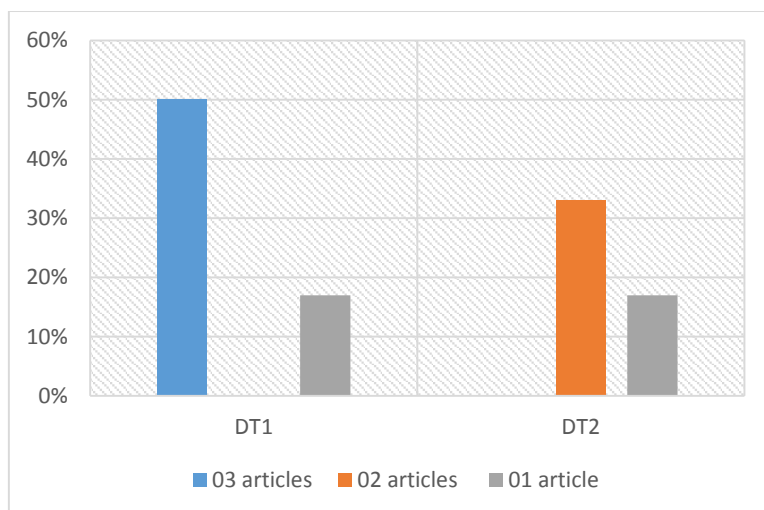


Figure 23 : pourcentage des articles qui ont étudiés le paramètre de la motilité des spermatozoïdes chez l'homme en termes de types de diabète.

Chapitre III : Résultat et discussion.

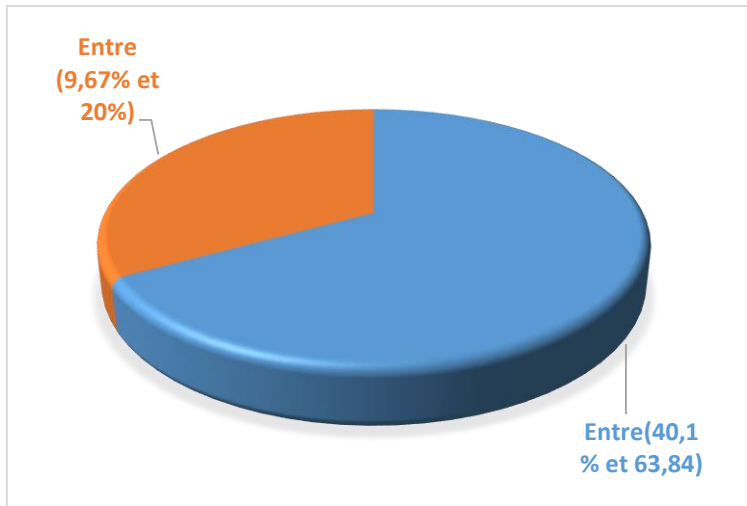


Figure 24 : pourcentages des intervalles de la motilité dans les différentes études citées sur les hommes diabétiques.

L'hyperglycémie a diminué le pourcentage de motilité progressive des spermatozoïdes. Les dommages aux mitochondries des spermatozoïdes, qui sont les centres du métabolisme cellulaire (Yoon et al., 2011) et fournissent l'énergie nécessaire à la motilité des spermatozoïdes, suggèrent qu'une source majeure d'infertilité liée au diabète chez les hommes est le mouvement inapproprié des spermatozoïdes. L'analyse protéomique soutient cette hypothèse, basée sur l'abondance élevée de diverses protéines dans le sperme masculin diabétique qui sont associées à des troubles métaboliques mitochondriaux, telles que AIFM1, sous-unité alpha de l'ATP synthase, mitochondriale (ATP5A1), sous-unité bêta de l'ATP synthase, mitochondriale (ATP5B), Sous-unité gamma de l'ATP synthase, mitochondriale (ATP5C1), sous-unité 5B du cytochrome c oxydase, mitochondriale (COX5B) et NADH déshydrogénase (ubiquinone) protéine fer-soufre 3, mitochondriale (NDUFS3).

Nous supposons donc que l'abondance anormale de ces protéines du métabolisme mitochondrial pourrait être responsable de la baisse de la fertilité masculine associée au diabète sucré.

L'analyse des voies a en outre révélé une signalisation défectueuse qui pourrait affecter le métabolisme des spermatozoïdes (Dias et al., 2014). La voie ubiquitine-protéasome (UPP), par exemple, joue un rôle important dans le contrôle de la qualité des protéines mitochondriales, la progression du cycle cellulaire et l'apoptose (Bragoszewski et al., 2017). Des études antérieures ont montré que l'UPP est essentielle pour réguler la biogenèse de l'acrosome et de la queue pendant la spermatogenèse chez l'homme et l'animal (Lianhua et

Chapitre III : Résultat et discussion.

al., 2016); en effet, les déficiences de la fonction UPP au cours de la spermatogenèse ont réduit la motilité des spermatozoïdes et provoqué divers degrés d'infertilité (Hou et al., 2013). Ainsi, le diabète sucré peut altérer l'UPP, entraînant une réduction de la fertilité masculine.

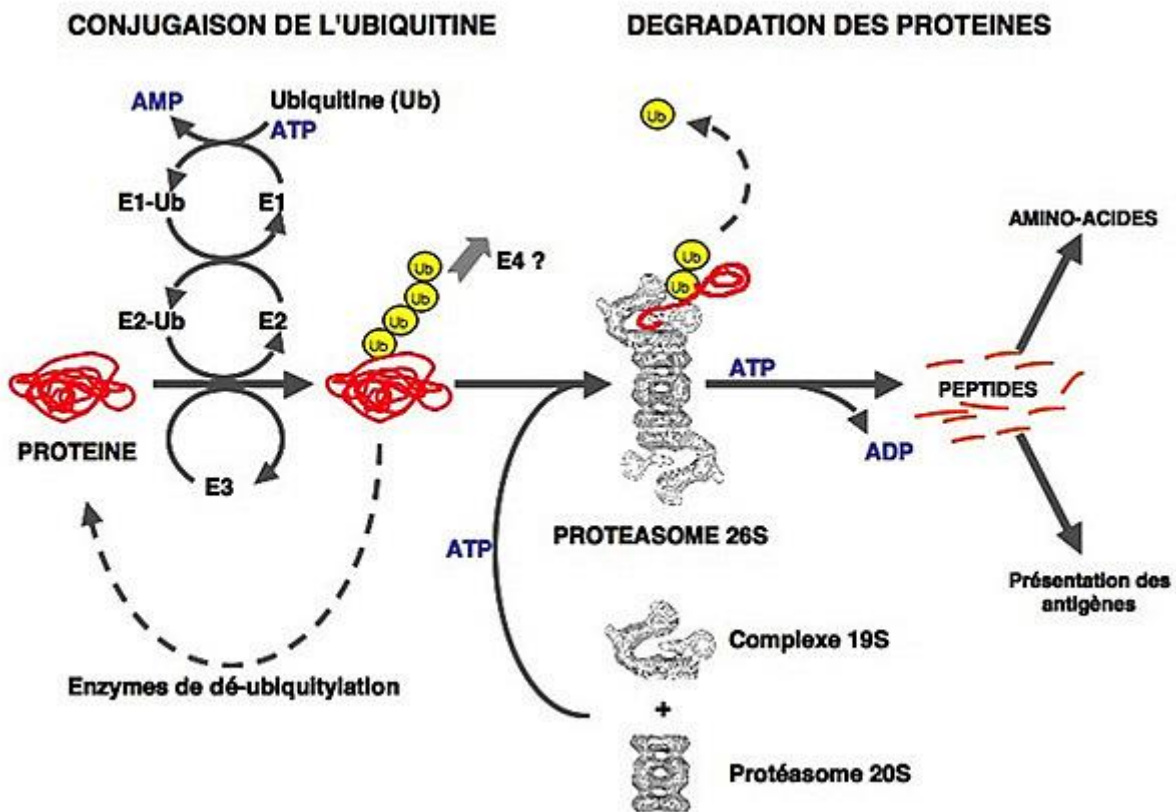


Figure 24 : Le système ubiquitine-protéasome (Coux et al, 1996).

Baccetti et al. ont démontré des structures de liaison au zinc dans le sperme humain et ont révélé le rôle du Zn dans la motilité des spermatozoïdes (Baccetti B et al, 1976). Par contre Wang et al. ont démontré qu'il n'y a aucune corrélation significative entre le Mg et la motilité (Wong WY et al, 2001).

e-Morphologie des spermatozoïdes :

- 45% des articles (5 articles) ont traité le paramètre de la morphologie des spermatozoïdes chez des hommes diabétiques de type 1 et de type 2.
- Les résultats dans l'ensemble des articles étaient représentatifs, nous avons marqué une diminution de la forme normale des spermatozoïdes.
- Dans 60% des articles étudié (3 articles) qui traitent le diabète de type 1 la différence varie entre [7,66% - 57,17%], elle est beaucoup plus importante que chez les articles restant.

Chapitre III : Résultat et discussion.

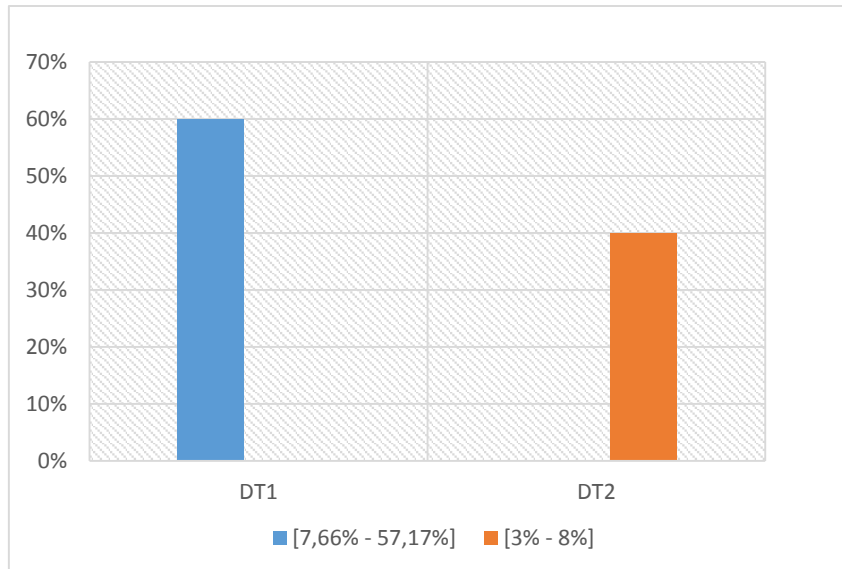


Figure 25 : pourcentage des articles qui ont étudiés le paramètre de la morphologie des spermatozoïdes chez l'homme en termes de types de diabète.

Des diminutions remarquables des pourcentages de tous les paramètres du sperme, tels que la morphologie normale, chez les patients DS par rapport au sperme des hommes du groupe témoin.

Nous avons montré une corrélation significativement positive entre les niveaux de Mg dans le plasma séminal des hommes diabétiques et la morphologie normale, même résultats avec celle de **Abdul-Rashid** qui a rapporté que le magnésium plasmatique séminal était corrélé de manière significative et positive avec la morphologie des spermatozoïdes du groupe oligo-zoo-spermique par rapport au groupe témoin.

III.3 Effet de l'hyperglycémie et stress oxydatif sur Les paramètres bio-fonctionnels :

III.3.1 Espèces réactives de l'oxygène (ROS), rapport statut antioxydants / total TAS/TOS et la peroxydation lipidique LP :

- 27% des articles ont étudié ce paramètre (3 articles).
- une superproduction de ROS chez les patients diabétiques.
- Le TAS a diminué et le TOS a augmenté dans les deux groupes de diabétiques de manière dépendante du temps. Ces changements ont entraîné une diminution du rapport TAS / TOS dans les groupes diabétiques, ce qui indiquait un état de stress oxydatif dans les testicules.

Chapitre III : Résultat et discussion.

- une augmentation de la production de la peroxydase lipidique chez les patients ayant une hyperglycémie.

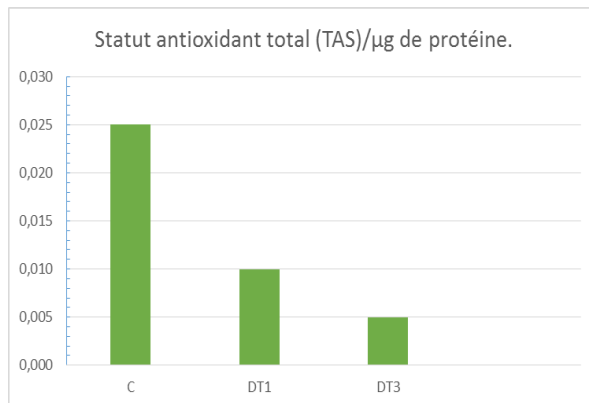


Figure 26 : Statut antioxydant total (TAS)/µg de protéine.

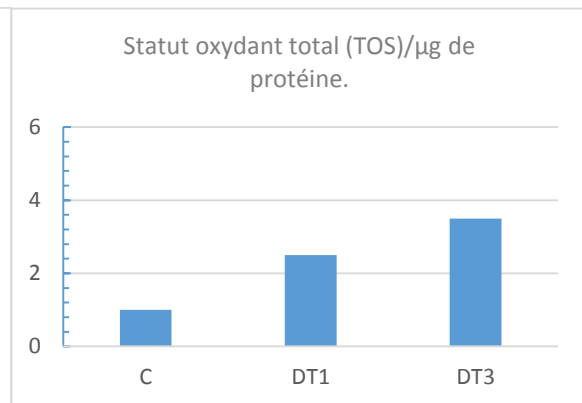
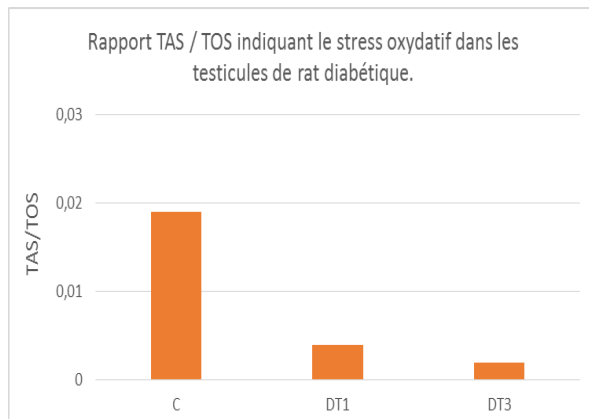


Figure 27 : Statut oxydant total (TOS)/µg de protéine.



Figures 28 : Rapport TAS/TOS indiquant le stress oxydatif dans les testicules.

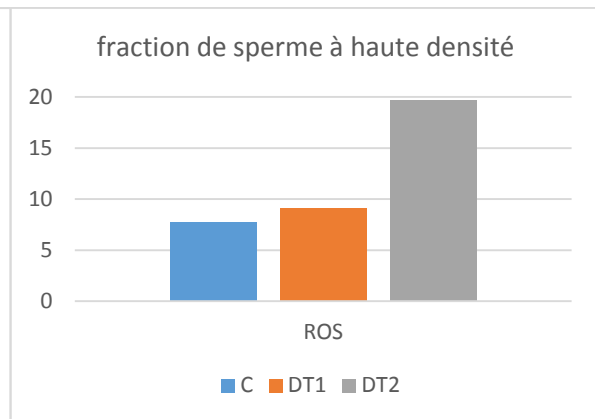


Figure29 : fraction de sperme à haute densité des diabétiques par rapport aux contrôles.

III.3.2 Potentiel mitochondrial membranaire MMP :

- Parmi 11 articles qui traitent l'homme, 27% des articles ont étudié ce paramètre (3 articles).

- Nous avons remarqué une diminution d'une différence qui varie entre [49% - 63%] chez les articles qui traitent le diabète de type 1.

- Alors que les articles qui traitent le diabète de type 2 ont montré une différence qui varie entre [56% - 59%].

Chapitre III : Résultat et discussion.

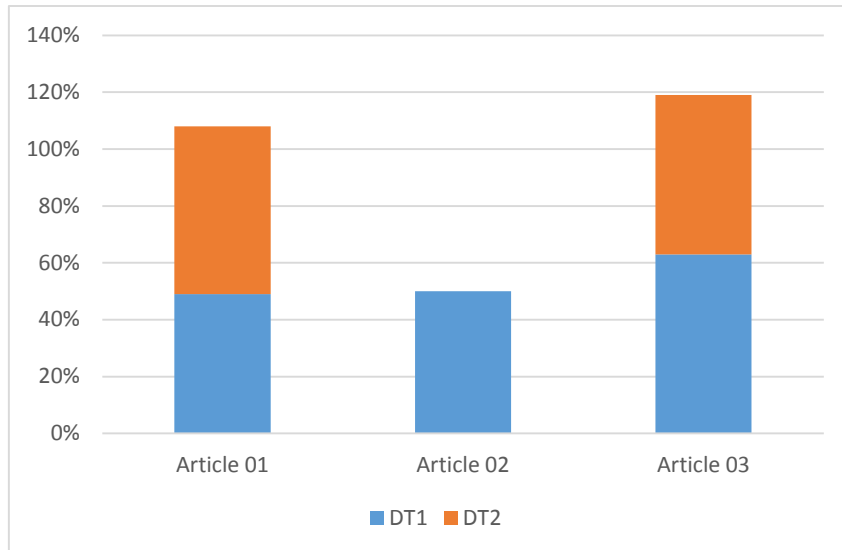


Figure 30 : représentation graphique des articles et le type de diabète qui est traité.

III.3.3 Fragmentation d'ADN :

- 27% des articles étudiés (3articles), on a vu une augmentation de la fragmentation de l'ADN chez les hommes.

- Chez l'ensemble des articles on a remarqué une augmentation de la fragmentation de l'ADN presque 2 fois plus importante dans les articles qui traitent le diabète de type 2 que dans les articles qui traitent le diabète de type 1.

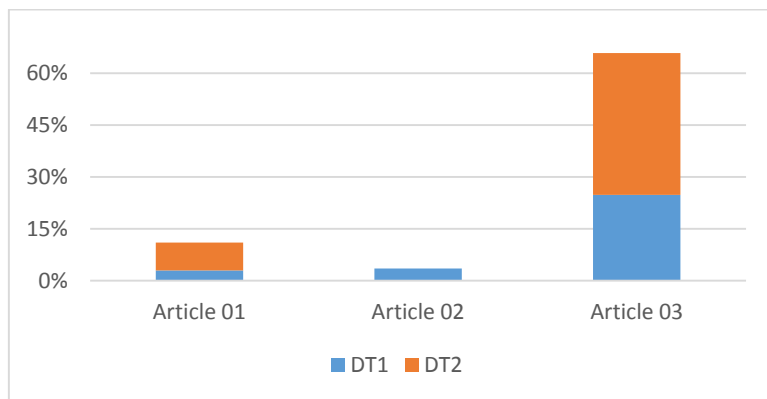


Figure 31 : Pourcentage des articles qui étudier la fragmentation de l'ADN chez l'espèce humaine.

La surproduction de ROS, affectée par des sources exogènes ou endogènes, provoque des dommages à l'ADN, conduisant à l'apoptose (Shokoohi et al. 2019).

Nos résultats ont montré une augmentation du stress oxydatif comme indiqué par une diminution du rapport TAS/TOS. À notre connaissance, aucune donnée sur les effets du

Chapitre III : Résultat et discussion.

diabète sur le TAS et le TOS dans les testicules n'est disponible, bien que des diminutions des antioxydants enzymatiques individuels et des augmentations de la peroxydation lipidique aient été largement rapportées (**Shrilatha et Muralidhara, 2007a; 2007b; Bal et al., 2011**).

La diminution des rapports TAS/TOS suggère l'induction d'un état de stress oxydatif dans les testicules de rats diabétiques.

L'augmentation des oxydants dans notre étude pourrait avoir provoqué une peroxydation lipidique dans les testicules. La peroxydation lipidique des acides gras polyinsaturés produit des composés carbonylés réactifs tels que le 4-hydroxyl-trans 2-nonéanal (4-HNE), l'acroléine et le malondialdéhyde (**MDA ; Jaganjac et al., 2013**). Le 4-HNE agit comme un second messenger et manipule de nombreuses voies de signalisation intracellulaires, ce qui entraîne une résistance à l'insuline et la pathogenèse des maladies associées au diabète (**Cohen et al., 2013**).

En ce qui concerne les indices de stress oxydatif, la concentration en anion superoxyde mitochondrial s'est avérée plus élevée chez les patients DT2 que chez les patients DT1. En effet, la LP n'augmente que chez les patients DT2, notamment en relation avec la plus forte concentration en leucocytes du liquide séminal de ce groupe de patients. Chez les patients DT2, l'augmentation de la LP et de l'anion superoxyde mitochondrial peut diminuer la MMP et par conséquent être responsable d'une baisse de la motilité des spermatozoïdes plus importante que dans la DT1.

D'autres études ont montré que les altérations ultrastructurales mitochondriales sont associées à une diminution de la motilité des spermatozoïdes (30, 31) (**Amaral A et al, 2013**) (**Pelliccione F et al, 2011**). Chez les patients atteints de DT1, l'altération de la fonction mitochondriale est devenue évidente chez les patients dont la durée de la maladie variait entre 5 et 10 ans, tandis que les altérations de la motilité progressive des spermatozoïdes devenaient significatives chez les patients dont la durée de la maladie était supérieure à 10 ans. Par conséquent, l'altération mitochondriale semble anticiper la diminution subséquente et physiologique de la motilité des spermatozoïdes. Les niveaux d'ADN fragmenté et concentrations de ROS intracellulaires et le pourcentage de spermatozoïdes avec TMP perturbé et Les quantités correspondantes de spermatozoïdes avec caspase 3 active ils étaient significativement augmentés dans les fractions de sperme à faible densité par rapport aux fractions à haute densité correspondantes.

Chapitre III : Résultat et discussion.

Les éjaculats de patients atteints de diabète de type I et de type II contiennent des pourcentages significativement plus élevés de spermatozoïdes avec TMP perturbé et caspase 3 active. Les deux paramètres sont des points clés dans la cascade de signalisation de l'apoptose. Une diminution de l'intégrité du TMP provoque une ouverture des pores mitochondriaux et par la suite une libération de facteurs pro-apoptotiques (**Ravagnan et al., 2002**). Elle est directement corrélée à une perte de motilité des spermatozoïdes (**Grune-wald et al., 2008**). L'activation de la caspase 3 entraîne une dégradation apoptotique cellulaire terminale lorsqu'elle est activée (**Thornberry et Lazebnik, 1998**).

Une augmentation impressionnante du taux de fragmentation de l'ADN chez les hommes diabétiques de type I par rapport aux donneurs. Dans les spermatozoïdes d'hommes diabétiques de type II, le taux de fragmentation de l'ADN était encore plus élevé par rapport aux spermatozoïdes d'hommes diabétiques de type I. Cela peut être dû à une hyperglycémie à long terme ou à l'augmentation de l'âge et de l'IMC des patients atteints de diabète de type II (**Agbaje et al., 2007, 2008**).

III.4 L'effet de l'hyperglycémie sur l'érection et l'éjaculation :

III.4.1 Dysfonction érectile :

- Ce paramètre a été étudié par 18% des articles fait sur des diabétiques de type 2.
- Dans 50% des articles qui traitent ce paramètre on a trouvé la dysfonction érectile avait également augmenté de 9,7 % chez les 20 à 30 ans à 43,3 % chez les patients âgés de plus de 60 ans.
- Alors que dans les articles restant les patients ayant un âge > 60 ans représentaient 53%.

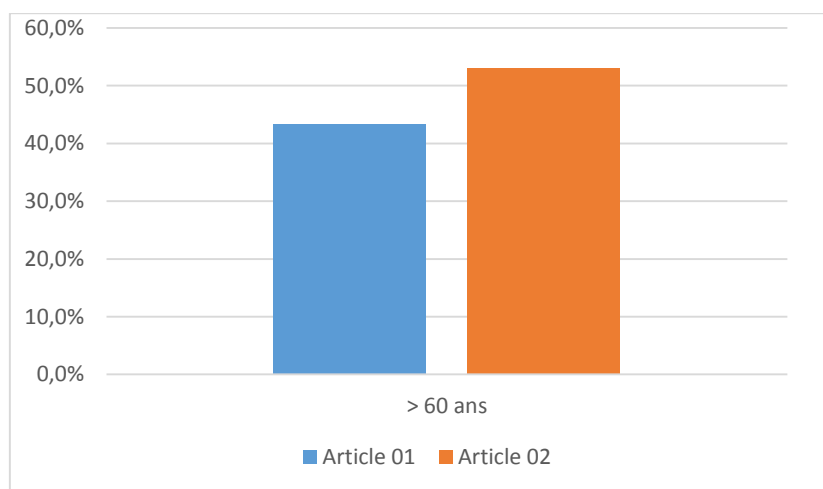


Figure 32 : Pourcentage de la dysfonction érectile chez les patients âgés (> 60 âge).

Chapitre III : Résultat et discussion.

a- Éjaculation rétrograde :

- Ce paramètre a été étudié par 18% des articles (2 articles) fait sur des diabétiques de type 1.
- Dans 50% des études (1 article), faite sur un jeune de 19 ans s'est présentée avec une diminution progressive du volume de l'éjaculat sur 2 semaines, suivie d'une absence totale d'émission d'éjaculat. Un échantillon d'urine post-éjaculatoire a montré des spermatozoïdes confirmant un diagnostic d'éjaculation rétrograde.
- Alors que dans l'article restant nous avons remarqué une diminution de l'éjaculat délivré, ce qui confirme l'éjaculation rétrograde.

Comme nous, plusieurs auteurs ont rapporté le fait que la fréquence de la dysfonction érectile (DE) augmentait avec la durée d'évolution du diabète. Cette dernière est par ailleurs fortement corrélée au risque de développer des complications (**Baldé NM et al, 2006**), ainsi que, le mauvais équilibre métabolique était l'un des paramètres les plus fortement corrélés au risque de survenue d'une DE (**Baldé NM et al, 2006**).

Il n'existe pas de consensus quant à la définition de l'éjaculation rétrograde sous la forme du nombre de spermatozoïdes dans l'urine post-éjaculatoire ou du pourcentage de spermatozoïdes éjaculés dans l'urine (nombre de spermatozoïdes dans l'urine post-éjaculatoire sur le nombre total de spermatozoïdes extraits de l'éjaculat et de l'urine post-éjaculatoire). peut être aussi les hommes diabétiques peuvent avoir une athérosclérose vasculaire/calculifications et une neuropathie plus étendues, augmentant le risque d'impuissance/dysfonction érectile (**Creager et al., 2003**).

La véritable prévalence de l'ER dans la population générale est inconnue, bien qu'une absence complète d'éjaculation ait été signalée chez jusqu'à 5 % des hommes âgés de 50 à 80 ans (**Gaunay G et al, 2013**). L'ER est fortement associée au diabète, mais l'ER et la neuropathie autonome se présentent rarement symptômes du diagnostic de diabète (**Ralph DJ et al, 2005**). Dans une petite étude cas-témoins, la prévalence de l'éjaculation rétrograde a été estimée à environ 34 % chez les hommes diabétiques âgés de 35 à 55 ans, bien que d'autres études sur de jeunes hommes diabétiques aient estimé L'ER et les EI ne sont présents que chez 6 % des patients.

Chapitre III : Résultat et discussion.

b- Espèce animale (rats) :

Tableau 04 : différentes doses de streptozotocine selon les articles.

	Article 01	Article 02	Article 03	
Doses de STZ	55 mg/kg	52 mg/kg	60 mg/kg	30 mg/kg

- 100% des articles étudiés (3 articles), les rats sont injectés par des doses différentes du streptozotocine (STZ) selon le poids corporel pour induire un diabète sucré (DT1).

- Dans 2 articles (67%), la dose de streptozotocine est de 52 mg/kg et 55 mg/kg.

- Alors que dans le reste nous avons trouvé deux doses différentes de streptozotocine ; 60 mg/kg et 30 mg/kg.

c- Motilité et morphologie des spermatozoïdes :

- 67% des articles (02 articles) ont étudié la motilité et la morphologie normale des spermatozoïdes.

- Dans 50% des articles qui étudier ces 2 paramètres, on a remarqué qu'il y a une légère diminution de la motilité et de la morphologie en injectant une dose insuffisante de streptozotocine 30mg/kg, en revanche il y a une diminution plus importante dû à une injection suffisante (60mg/kg).

- alors que dans l'article restant on a trouvé qu'après 3 mois de l'induction par la streptozotocine d'une dose suffisante 55 mg/kg, une diminution plus forte qu'après 1 mois seulement chez les 2 paramètres étudié.

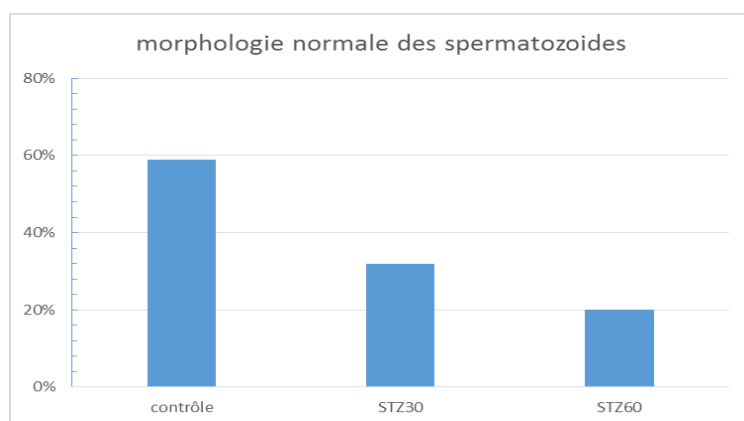


Figure 33 : Le pourcentage de spermatozoïdes présentant une morphologie normale en injectant des différentes doses de STZ par rapport aux contrôles.

Chapitre III : Résultat et discussion.

En ce qui concerne l'effet d'une dose plus faible de STZ sur les paramètres du sperme chez les rats, nos résultats ont montré une diminution de la motilité totale des spermatozoïdes et une réduction de la motilité progressive. Par rapport à une dose efficace connue, la motilité totale des spermatozoïdes et la motilité progressive ont été plus négativement affectées. Il a été suggéré qu'une dose puissante connue de STZ (≥ 40 mg / kg) affecte négativement la motilité des spermatozoïdes (**Mangoli et al., 2013; Vignera et al., 2012**) en raison de diverses altérations physiologiques telles que les changements hormonaux, l'amélioration du stress oxydatif et comme ainsi que le développement de la neuropathie, tous causés par l'hyperglycémie. On observe également l'augmentation de la morphologie anormale des spermatozoïdes des spermatozoïdes STZ30 et une anomalie plus élevée de la morphologie des spermatozoïdes STZ60. Ce résultat concorde avec les résultats rapportés par **Murray et al. (1985) et Mangoli et al. (2013)**. Les spermatozoïdes sont connus pour subir différentes phases de spermiogénèse (phase de Golgi, phase de coiffe, phase d'acrosome et phase de maturation) pour le développement normal de la structure morphologique. Cependant, nous avons observé l'absence de phases II et III de la spermatogénèse dans STZ30 et STZ60, ce qui indique que certains tubules n'ont même pas subi de spermiogénèse. Ce résultat suggère que l'absence de ces phases positionne la formation des structures morphologiques testiculaires pour des anomalies. De plus, à notre connaissance, il s'agit de la première étude rapportant l'effet indésirable d'une dose de STZ relativement faible (30 mg/kg) sur les paramètres de reproduction mâles et que les effets observés sont modérés par rapport à une dose de STZ plus élevée (60 mg/kg) . L'effet indésirable modéré observé peut être associé à l'ablation incomplète des cellules β pancréatiques, ce qui pourrait permettre un fonctionnement partiel et la sécrétion d'insuline par ces cellules.

Les anomalies de la forme des spermatozoïdes indiquent les effets de l'hyperglycémie sur la spermatogénèse. À notre connaissance, il s'agit du premier rapport à classer différents types de spermatozoïdes anormaux chez les rats diabétiques. Il semble que durant les premiers jours du diabète, les anomalies du sperme augmentent, en particulier les défauts de la jonction céphalo-caudale, indiquant une glucotoxicité sévère sur la spermiogénèse. Cependant, une hyperglycémie prolongée ne confère pas un effet toxique aussi grave sur la spermatogénèse, car dans la DS3, l'incidence des anomalies du sperme a diminué par rapport à celle de la DS1. Ces anomalies du sperme peuvent être dues aux effets de l'hyperglycémie sur le matériel génétique ou à la métamorphose des cellules germinales (**Narayana et al., 2002 ; 2005**).

Conclusion

Conclusion

Conclusion :

Au terme de ce travail portant sur l'effet de diabète de type 1 et de type 2 sur fertilité masculine chez l'espèce humain et animales (hommes/rats), nous pouvons conclure que :

Les patients diabétiques de type 1 ont un faible volume d'éjaculat en raison à une absence de contraction épидидymaire physiologique associée à dommages mitochondriaux qui anticipent le déclin ultérieur de motricité progressive des spermatozoïdes.

Avec une association à une augmentation du stress oxydatif qui peut également altérer d'autres paramètres spermatiques, ou bien nuire à le bon déroulement d'une des étapes que ce soit de l'érection ou l'éjaculation, bien que dans une moindre mesure que dans le diabète de type 2.

Il a induit une réduction des paramètres bio-fonctionnels à cause de la synthèse excessive de la génération des ROS (par influence de Diabète sucré) ainsi qu'une augmentation de peroxydation lipidique.

Enfin, on peut suggère qu'en injectant l'inhibiteur de sEH (t-TUCB) et des antioxydants naturels ou bien pharmaceutiques, améliore la dysfonction sexuelle diabétique en minimisant une diminution du niveau de testostérone et en préservant l'architecture du tissu pénien, et réduire les dommages causés par le stress oxydatif. Cet inhibiteur peut être utilisé pour atténuer la dysfonction sexuelle masculine due au diabète.

Bien que nous soyons conscient des risques liés à l'hyperglycémie et de ses effets sur la fertilité, nous devons également savoir que le simple contrôle du taux normal réduiront la survenue des risques susmentionnés et permettront une grossesse en toute sécurité menant à la naissance d'un bébé en bonne santé.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

Adama, K. (2008-2009). Étude de la stérilité masculine Au service d'urologie du CHU de point : 1-31

Anonyme, coupe anatomique du pancréas, 2012

Voisin, Allison, 2018/11/09, Physiologie de la réponse et de la tolérance immunes dans l'épididyme murin

Alain portier, 2010, APPAREIL GÉNITAL DE L'HOMME

Ali ST, Shaikh RN, Siddiqi NA, Siddiqi PQ. Semen analysis in insulin- dependent/non-insulin-dependent diabetic men with-without neuropathy. Arch Androl (1993) 30:47–54. doi:10.3109/01485019308987744.

Atig F, Raffam, Habib BA, Kerkeni A, Saad A, Ajina M. Impact of seminal trace element and glutathione levels on semen quality of Tunisian infertile men. BMC Urol. 2012;12:6.

Abdul-Rasheed OF. Association between seminal plasma copper and magnesium levels with oxidative stress in Iraqi infertile men. Oman Med J. 2010;25(3):168–72.

Asmat U, Abad K, Ismail K. 2016. Diabetes mellitus and oxidative stress a concise review. Saudi Pharmaceutical Journal 24:547–553.

Amaral A, Lourenço B, Marques M, Ramalho-Santos J. Mitochondria functionality and sperm quality. Reproduction (2013) 146:163–74. doi:10.1530/ REP-13-0178.

Agbaje, I.M., Rogers, D.A., McVicar, C.M., McClure, N., Atkinson, A.B., Mallidis, C., Lewis, S.E., 2007. Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function. Hum. Reprod. 22, 1871–1877.

Agbaje, I.M., McVicar, C.M., Schock, B.C., McClure, N., Atkinson, A.B., Rogers, D., Lewis, S.E., 2008. Increased concentrations of the oxidative DNA adduct 7,8-dihydro-8-oxo-2-deoxyguanosine in the germ-line of men with type 1 diabetes. Reprod. Biomed. Online 16, 401–409.

Agbaje IM, Rogers DA, Mevicar CM, McClure N, Atkinson AB, Mallidis C, et al. 2007. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Human Reproduction* 22:1871–1877.

Aitken RJ, De Iuliis GN, McLachlan R. 2009. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *International Journal of Andrology* 32:46–56.

Antoine Campeau-Péloquin, Sophie Roy, Gilles Chabot, 2019, Cellules souches et spermatogénèse

B

Blanc, B., Bazon, M. (2002). Stérilité collection stratégie Diagnostique et thérapeutique en gynécologie .Édition amettè : 19 –462.

Bailleul, J.P., Mairoy, B (1991) Anatomie du testicule des voies spermatique et des bourses : EMC urologie .70: 1-31

Belaish, A.J. (2001). Pour quoi choisir l'insémination intra-utérine en premier dans la plupart des situations. 29 :

Bragoszewski P, Turek M. Control of mitochondrial biogenesis and function by the ubiquitin–proteasome system. *Open Biology* 2017; 7(4):170007.

Baccetti B, Pallini V, Burrini AG. The accessory fibers of the sperm tail. II Their role in binding zinc in mammals and cephalopods *J Ultrastruct Res.* 1976;54(2):261–75.

Bal R, Türk G, Tuzcu M, Yilmaz O, Ozercan I, Kuloglu T, Gür S, Nedzvetsky VS, Tykhomyrov AA, Andrievsky GV, Baydas G, Naziroglu M. Protective effects of nanostructures of hydrated C(60) fullerene on reproductive function in streptozotocin-diabetic male rats. *Toxicology* 2011; 282: 69-81.

Baldé NM, Diallo AB, Baldé MC, Kaké A, Diallo MM, Diallo MB, Maugendre D. Dysfonction érectile et diabète à Conakry (Guinée) : fréquence et profil clinique à partir de 187 observations, *Ann. Endocrinol.*, 2006 ; 67 (4) : 338-342.

C

Coulibaly, S. (1996) .Contribution à l'étude de la stérilité masculine (à propos de 60 cas).
Thèse méd. Bamako : 280-301.

Cordonnier, M. (1998). Vingt ans après le point sur l'assistance médicale à la procréation:
dipl. sage femme Nancy I :- 119

Cohen, J. (1997) .Les stérilités et hypofertilités masculines .Paris-Masson.(4): 230-245.

Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC), 2010-2011, La fécondation dans l'espèce humaine

F. Coura, S. Droupy, A. Faix, C. Methorst, F. Giuliano, Anatomie et physiologie de la sexualité, 2012

Coux O, Tanaka K, Goldberg AL (1996) Structure and Functions of the 20S and 26S Proteasomes. Annual Review of Biochemistry 65 : 801-847

Cohen G, Riahi Y, Sunda V, Deplano S, Chatgililoglu C, Ferreri C, Kaiser N, Sasson S. Signaling properties of 4-hydroxyalkenals formed by lipid peroxidation in diabetes. Free Radic Biol Med. 2013 Dec;65:978-87.

Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F & Beckman JA (2003) Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. Circulation 108, 1527–1532.

D

Dadoune, J., Hadjisky, P., Siffroi, J.P., et al. (2000). Histologie de la biologie à la chimique .2ème éditions : 229-246.

Dr. Louise Alechinsky, Interne des Hôpitaux de Paris, Pr. **Stéphane Droupy**, PU PH, université Montpellier 1, CHU de Nîmes, 2014, troubles de l'érection, Université Médicale Virtuelle Francophone

DIABÈTE ET SEXUALITÉ PAR LE PROFESSEUR MICHEL PINGET, Été 2013 -
Lettre n°7 <http://ceed-diabete.org/blog/diabete-et-sexualite-par-le-professeur-michel-pinget/>

Diabète Québec Le diabète et l'homme Institut de ressources médicales en hypogonadisme

acquis et andropause (IRMHAA).

Dias T R, Alves M G. Sperm glucose transport and metabolism in diabetic individuals. *Molecular & Cellular Endocrinology* 2014; 396:37-45.

Ding G-L, Liu Y, Liu M-E, Pan J-X, Guo M-X, Sheng J-Z, et al. 2015. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian Journal of Andrology* 17:948.

Dehghanpour F, Tabibnejad N, Fesahat F, Yazdinejad F, Talebi A, Medicine ER. 2017. Evaluation of sperm protamine deficiency and apoptosis in infertile men with idiopathic teratozoospermia. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine* 44:73–78.

E

Esther Hirsch, L'éjaculation : phases d'émission et d'expulsion, 2022.

F

Fuse H, Kazama T, Ohta S, Fujiuchi Y. Relationship between zinc concentrations in seminal plasma and various sperm parameters. *Int Urol Nephrol.* 1999;31(3):401–8.

G

Grunewald, S., Said, T.M., Paasch, U., Glander, H.J., Agarwal, A., 2008. Relationship between sperm apoptosis signalling and oocyte penetration capacity. *Int. J. Androl.* 31, 325–330.

Grunewald, S., Said, T.M., Paasch, U., Glander, H.J., Agarwal, A., 2008. Relationship between sperm apoptosis signalling and oocyte penetration capacity. *Int. J. Androl.* 31, 325–330.

Gaunay G, Nagler HM, Stember DS. Reproductive sequelae of diabetes in male patients. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2013;42(4):899e914.

H

Haidara, A. (2012) .Étude des causes génétique de l'infertilité masculine chez les hommes azoospermie et oligo –asthèno spermie –tètratozoospermie . Sévères dans le service de bamako: 189-226.

HOSPICES CIVILS DE LYON, INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE, INSTITUT NATIONAL DU CANCER, FRANCIM, INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. Avril **2010**.

Hou C C, Yang W X. New insights to the ubiquitin-proteasome pathway (UPP) mechanism during spermatogenesis. *Molecular Biology Reports* 2013; 40(4):3213-3230.

H Awad et al., « Erectile Function in Men with Diabetes Type 2: Correlation with Glycemic Control », *International Journal of Impotence Research* 22, n° 1 (janvier 2010): 36-39, <https://doi.org/10.1038/ijir.2009.39>

I

Yves Combarous, Communications et signalisations cellulaires, 2013

J

Jaganjac M, Tirosh O, Cohen G, Sasson S, Zarkovic N. Reactive aldehydes--second messengers of free radicals in diabetes mellitus. *Free Radic Res.* 2013 Aug;47 Suppl 1:39-48.

J. J. Cartledge, I. Eardley, et J. F. Morrison, « Advanced Glycation End-Products Are Responsible for the Impairment of Corpus Cavernosal Smooth Muscle Relaxation Seen in Diabetes », *BJU International* 87, n° 4 (mars 2001): 402-7, <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.00067.x>

K

Kosower NS, Katayose H, Yanagimachi R. 1992. Thiol-disulfide status and acridine orange fluorescence of mammalian sperm nuclei. *Journal of Andrology* 13:342–348.

L

Langmen, J. (1984). Développement normal et pathologique .Edition Masson embryologie médicale.(2): 46-66.

Laure Couaillet, Le stress oxydant au cours du diabète de type 2. Application à la détermination de l'excrétion urinaire de 8-isoprostane chez le patient diabétique, 2015

LENZEN, S. (2008). Oxidative stress : the vulnerable beta-cell. Biochem. Soc. Trans ; 36 : 343-347.

Lianhua D, Maoliang R. The role of ubiquitin-proteasome pathway in spermatogenesis. Yi chuan = Hereditas / Zhongguo yi chuan xue hui bian ji 2016; 38(9):791.

La Vignera, S., Condorelli, R.A., Vicari, E., D'Agata, R., Salemi, M., Calogero, A.E., 2012a. High levels of lipid peroxidation in semen of diabetic patients. Andrologia 44, 565–570.

La Vignera, S., Condorelli, R., Vicari, E., D'Agata, R., Calogero, A.E., 2012b. Diabetes Mellitus and Sperm Parameters. J. Androl. 33, 145–153.

L. De Angelis et al., « Erectile and Endothelial Dysfunction in Type II Diabetes: A Possible Link », Diabetologia 44, n° 9 (1 septembre 2001): 1155-60, <https://doi.org/10.1007/s001250100616>

M

Molodysky, Eugen, Liu, Shi-Ping, Huang, Sheng-Jean, Hsu, Geng-Long, 2013/09/01SP-254–266, Penile vascular surgery for treating erectile dysfunction: Current role and future direction Vol; 11DO - 10.1016/j.aju.2013.05.001JO - Arab Journal of UrologyER –

MIMOUNI-ZERGUINI Safia « le diabète sucré », a l'usage des étudiants en médecine et des médecins praticiens, 2008, P14

Mangoli, E., Talebi, A.R., Anvari, M., Pouretezari, M., 2013. Effects of experimentally induced diabetes on sperm parameters and chromatin quality in mice. Iran. J. Reprod. Med. 11 (1), 53.

Murray, F.T., Cameron, D.F., Orth, J.M., Katovich, M.J., 1985. Gonadal dysfunction in the spontaneously diabetic BB rat: alterations of testes morphology, serum testosterone and LH. *Horm. Metab. Res.* 17 (10), 495–501.

Muratori M, Marchiani S, Tamburrino L, Tocci V, Failli P, Forti G, et al. 2008. Nuclear staining identifies two populations of human sperm with different DNA fragmentation extent and relationship with semen parameters. *Human Reproduction* 23:1035–1043.

Muratori M, Piomboni P, Baldi E, Filimberti E, Pecchioli P, Moretti E, et al. 2000. Functional and ultrastructural features of DNA-fragmented human sperm. *Journal of Andrology* 21:903–912.

Matumo, P., Bunduki, G., Kamwira, I. S., Sihalikyolo, J., & Bosunga, K. (2020). Anomalies du spermogramme en consultations prénuptiales et dans les couples infertiles à Butembo, République Démocratique du Congo. *Pan African Medical Journal*, 37.

N

Narayana K, D'Souza UJ, Seetharama Rao KP. Ribavirin-induced sperm shape abnormalities in Wistar rat. *Mutat Res* 2002; 513: 193-6.

O

O'Donnell, Liza. «Mécanismes de la spermiogenèse et de la spermiation et comment ils sont perturbés.» *Spermatogenèse*, Taylor & Francis, 2014, disponible ici. Consulté le 2 oct. 2017.

Oda SS., El-Maddawy ZK. Protective effect of vitamin E and selenium combination on deltamethrin-induced reproductive toxicity in male rats. *Exp Toxicol Pathol* 2012;64:813-9.

P

Pierre Jouannet et Catherine Serres, hôpital Cochin-Port-Royal, 1 23, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France. m/s n • 4, vot. L i, avril 95

PONTONNIER, F., MANSAT, A., MIEUSSET, R., BUJAN, L. (1996). Infertilité masculine, *Encycl. Med. Chir. (Paris-France). Néphrologie-Urologie* ; 18-603-A20.

DONATH, M.Y., EHSES, A.J. (2006). Type 1, type 1-5, and type 2 diabetes : NOD the diabetes we thought it was. Proc Natl Acad Sci USA. Vol 103 : 12217-12218.

Pelliccione F, Micillo A, Cordeschi G, D'Angeli A, Necozone S, Gandini L, et al. Altered ultrastructure of mitochondrial membranes is strongly associated with unexplained asthenozoospermia. Fertil Steril (2011) 95:641–6. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.07.1086

R

Rommerts, F . (1998) An overview of biosynthesis, transport, metabolism and nongenomic actions. Testosterone: 1-31

REDDY, V.P., ZHU, X., PERRY, G. and SMITH, M.A. (2009). Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease. J Alzheimer's Dis ; 16 :763-774.

Ravagnan, L., Roumier, T., Kroemer, G., 2002. Mitochondria, the killer organelles and their weapons. J. Cell Physiol. 192, 131–137.

Ralph DJ, Wylie KR. Ejaculatory disorders and sexual function. BJU Int. 2005;95(9):1181e1186.

S

Singh, R.R., Kumar .(2006). Steroid hormone receptor signaling in tumorigenesis. J cell biochem 96(3) :490-505 .

Sinha-Hikim, Taylor.(2004). Estrogen-the endocrine disrupting chemicals on freshwater fish and amphibians: endocrine health perspective. 118(1) :20-32

SIES, H. and CADENAS, E. (1985). Oxidative stress : damage to intact cells and organs. Philos, Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci ; 311 : 617-631.

Seshadri S, Flanagan B, Vince G, Lewis-Jones DJ. Detection of subpopulations of leucocytes in different subgroups of semen sample qualities. Andrologia (2012) 44:354–61. doi:10.1111/j.1439-0272.2011.01189.x

Shokoohi M, Khaki A, Shoorei H, Khaki A, Moghimian M, Abtahi-Eivary SH. 2019. Hesperidin attenuated apoptotic-related genes in testicle of a male rat model of varicocele. Andrology 8:249–258.

Shrilatha B, Muralidhara. Early oxidative stress in testis and epididymal sperm in streptozotocin-induced diabetic mice: Its progression and genotoxic consequences. *Reprod Toxicol* 2007a; 23: 578-87.

Shrilatha B; Muralidhara. Occurrence of oxidative impairments, response of antioxidant defences and associated biochemical perturbations in male reproductive milieu in the Streptozotocin-diabetic rat. *Int J Androl* 2007b; 30: 508-18.

T

Terio, P., Barry, C., Langlois, D. (2000) .Anatomie de l 'appareil génital masculin. *Anatomie du corps humain* :9-15.

Thornberry, N.A., Lazebnik, Y., 1998. Caspases: enemies within. *Science* 281, 1312–1316.

Talebi A, Ghasemzadeh J, Khalili M, Halvaei I, Fesahat F. 2018. Sperm chromatin quality and DNA integrity in partial versus total globozoospermia. *Andrologia* 50:e12823.

V

Vrushali S. Thorve et al., « Diabetes-Induced Erectile Dysfunction: Epidemiology, Pathophysiology and Management », *Journal of Diabetes and Its Complications* 25, n° 2 (mars 2011): 129-36, <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2010.03.003>

W

Wong WY, Flik G, Groenen PM, Swinkels DW, Thomas CM, Copius-Peereboom JH, et al. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *Reprod Toxicol.* 2001;15(2):131–6.

Wolf FI, Trapani V. Cell (patho) physiology of magnesium. *Clin Sci (Lond).* 2008;114(1):27–35.

Whelly S, Serobian G. Fertility defects in mice expressing the L68Q variant of human cystatin C: a role for amyloid in male infertility. *Journal of Biological Chemistry* 2014; 289:7718-7729.

Witkin SS. Mechanisms of active suppression of the immune response to spermatozoa. *Am J Reprod Immunol Microbiol* (1988) 17:61–4. doi:10.1111/j.1600-0897.1988.tb00204.x

Y

YOSHIKAWA, T., YAMMATO, Y., NAITO, Y. (2000). Free radicals in chemistry. Biology and Medicine, Ed. Oica International, Londres.

Yoon Y, Galloway C A. Mitochondrial dynamics in diabetes. Antioxidants & Redox Signaling 2011; 14:439-457.

Z

Zhang X, Gabriel MS, Zini A. 2006. Sperm nuclear histone to protamine ratio in fertile and infertile men: evidence of heterogeneous subpopulations of spermatozoa in the ejaculate. Journal of Andrology 27: 414–420.

