

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université SAAD DAHLAB - Blida 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie



Département de biologie

Faculté des sciences de la nature et de la vie Département de biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de master dans le domaine SNV filières sciences biologiques

Option : Biologie et physiologie de reproduction

Thème

Stress oxydatif et fragmentation d'ADN spermatique dans l'infertilité masculine

Soutenu le mercredi 16 juillet 2025

Présenté par

M^{lle} Sidi Moussa Karima

Devant le jury :

Mr Bessaad .M

MCA/USDB1

Président

Mme Kanane.AMCA / USDB1

Examinatrice

Mme Benazouz.FMCA / USDB1

Promotrice

Promotion 2024-2025

Remerciement

Tout d'abord, je souhaite exprimer ma gratitude envers le Tout-Puissant « Allah », pour m' avoir donné la force, le courage, la volonté et la patience nécessaire à l'accomplissement de ce travail et de m' avoir éclairé le chemin de la réussite.

Je tiens à remercier tout d'abord Mme Benazzouz.F d' avoir accepté mon encadrement. Votre dévouement, professionnalisme et passion ont été remarquable tout au long du projet, et je suis extrêmement reconnaissante de vous avoir eu comme partenaire dans ce projet. Votre capacité à anticiper les défis et à trouver des solutions créatives étaient remarquables et ont grandement contribué à la réussite de ce projet. Je désire exprimer ma profonde gratitude et souligner, votre excellente communication et votre disponibilité tout au long du processus. Enfin votre souci du détail et votre recherche constante de l'excellence ont permis de livrer un mémoire de haute qualité qui répond pleinement à mes attentes.

Par ailleurs je remercie le membre de jury Mr Bessaad .M pour avoir bien voulu accepter de présider le jury de ce mémoire. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines

Mes sincères remerciements s'adressent à mme Kanane. Ad' avoir consacré un temps pour lire et examiner ce mémoire. Je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers vous en tant qu'examinatrice pour votre précieuse contribution et votre évaluation attentive lors de mon examen.

Dédicace

En tout premier lieu, je souhaite exprimer ma gratitude envers le Bon Dieu, qui m'a accordé la volonté et m'a guidé tout au long de mon parcours afin d'atteindre mon objectif

Je prie pour que ce travail puisse être utilisé pour apporter du bien et de la valeur à ceux qui le découvriront, et que cela puisse contribuer à Sa gloire

Je dédie ce modeste travail à mon cher père **Abderrazek** et ma chère mère **Wahiba** qui ont consacré leurs vies à me soutenir et à m'encourager dans mes études. Leur amour inconditionnel, leur sagesse et leur patience ont été une source d'inspiration constante pour moi.

A celle qui a été le soutien indéfectible dans les moments de détresse, le secret de ma patience et ma force. Ma chère sœur **HAKIMA**.

A mes chers frères **Youcef** et **Rafik**.

A ma très chère tante **Acyle** et mon neveu **Karim**.

A ma plus chère amie **Hanaa** qui a été ma confidente et mon pilier dans les moments difficiles, merci pour votre amitié.

A toute ma famille, mes amis particulièrement **Amira, Mimi, Rihab, Hanen** mes chères cousines **wahiba, chahinez; Medina imene** et à toutes les personnes qui ont cru en moi-même dans les moments de doute.

A moi-même **karima** pour chaque pas en avant, chaque échec surmonté et chaque rêve poursuivi.
merci d'avoir cru en moi

Karima



Résumé

La fertilité masculine repose en grande partie sur l'intégrité génétique et structurale des spermatozoïdes. Parmi les facteurs susceptibles d'altérer cette intégrité, le stress oxydatif occupe une place centrale. Ce phénomène résulte d'un déséquilibre entre la production d'**espèces** réactives de l'oxygène (ROS) et les mécanismes de défense antioxydants. Lorsque la concentration de ROS dépasse les capacités de neutralisation du système antioxydant, il en résulte des dommages cellulaires importants, notamment au niveau de l'ADN spermatique.

La fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes est reconnue comme un biomarqueur clé de la qualité spermatique et de la fertilité masculine. Elle peut compromettre la fécondation naturelle ou assistée, le développement embryonnaire et même augmenter le risque de pathologies chez la descendance. Plusieurs études ont mis en évidence un lien étroit entre un excès de ROS et la survenue de cassures simple et double brin de l'ADN spermatozoïdien.

Ce mémoire vise à examiner les mécanismes par lesquels le stress oxydatif induit des altérations de l'ADN spermatique, en s'appuyant sur les données récentes de la littérature scientifique. Elle permettra également d'évaluer les implications cliniques de ces altérations et les stratégies potentielles de prévention ou de traitement, notamment à travers l'usage d'antioxydants.

Mots-clés : Stress oxydatif , Fragmentation d'ADN spermatique , infertilité masculine , ERO

Abstract

Male fertility largely depends on the genetic and structural integrity of spermatozoa. Among the factors that can compromise this integrity, oxidative stress plays a central role. This phenomenon results from an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the antioxidant defense mechanisms. When the concentration of ROS exceeds the neutralizing capacity of the antioxidant system, significant cellular damage occurs, particularly at the level of sperm DNA.

Sperm DNA fragmentation is recognized as a key biomarker of sperm quality and male fertility. It can impair both natural and assisted fertilization, embryonic development, and even increase the risk of diseases in the offspring. Several studies have demonstrated a strong correlation between excessive ROS levels and the occurrence of single- and double-strand breaks in sperm DNA.

This thesis aims to examine the mechanisms through which oxidative stress induces alterations in sperm DNA, drawing on recent scientific literature. It will also assess the clinical implications of these alterations and explore potential prevention or treatment strategies, particularly through the use of antioxidants.

Keywords: Oxidative stress, Sperm DNA fragmentation, Male infertility, ROS (Reactive Oxygen Species)

الملخص

تعتمد الخصوبة الذكرية إلى حد كبير على السلامة الجينية والبنوية للحيوانات المنوية. ويُعدّ الإجهاد التأكسدي من العوامل الرئيسية التي يمكن أن تُلحق ضرراً بهذه السلامة. ينجم هذا الظاهرة عن اختلال التوازن بين إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) وآليات الدفاع المضادة للأكسدة. وعندما تتجاوز تركيزات ROS قدرة النظام المضاد للأكسدة على المعادلة، فإن ذلك يؤدي إلى حدوث أضرار خلوية جسيمة، لا سيما على مستوى الحمض النووي للحيوانات المنوية

تُعدّ تجزئة الحمض النووي للحيوانات المنوية مؤشراً بيولوجياً رئيسياً لجودة السائل المنوي والخصوبة الذكرية. وقد تؤدي هذه التجزئة إلى التأثير سلباً على الإخصاب الطبيعي أو المساعد، وعلى تطور الجنين، بل وقد تزيد من خطر الإصابة ببعض الأمراض لدى النسل. وقد أظهرت العديد من الدراسات وجود علاقة وثيقة بين ارتفاع مستويات ROS وحدوث كسور أحادية أو مزدوجة في سلسلة الحمض النووي للحيوانات المنوية.

يهدف هذا البحث إلى دراسة الآليات التي من خلالها يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى إحداث تغييرات في الحمض النووي للحيوانات المنوية، وذلك بالاستناد إلى أحدث المعطيات في الأدبيات العلمية. كما سيتناول هذا البحث التبعات السريرية لهذه التغيرات والاستراتيجيات الممكنة للوقاية أو العلاج، خاصة من خلال استخدام مضادات الأكسدة.

الكلمات المفتاحية : الإجهاد التأكسدي، إتلاف الحمض النووي المنوي، العقم الذكري، ROS

Liste de abréviations

AGPI : Acides gras polyinsaturé
ADN : acide désoxyribonucléique
ATP : Adénosine triphosphate
BRDT : bromodomain testis-specificprotein
DSB : cassures double brin
ERO : espèces réactives de l'oxygène
FDS : fragmentation *d'ADN spermatique*
FIV : fécondation in vitro
GPx : la glutathion peroxydase
H1t : histone1 testis
H3t : histone 3 testis
ICSI : injection intracytoplasmique de spermatozoïde
MDA : malondialdéhyde
Os : stress oxydatif
O₂ : Oxygène
O₂⁻ : anionsuperoxyde
TAC : capacité antioxydante totale
TH2B : testis-histone H2B
TP : protéine de transition
TopoII_s : Topo isomérase-II_s
PARP : poly(ADP)ribose polymerases
PRM : protamine
PMA : procréation médicalement assisté
SOD : superoxyde dismutase
SPAG4 : Sperm associated antigen 4

Liste des figures

Figure 01 : Le nucléosome (Pearson Education, 2012).....	03
Figure02 :Observation au microscope électronique a transmission de la structure en.....	
« collier de perles » Modifiée d’après(Woodcock <i>et al.</i> , 2006).....	04
Figure03 : Résolution de la structure du nucléosome par cristallographie aux rayons X.....	04
Figure04 : Structure d’ADN(Alberts <i>et al.</i> , 2022).....	05
Figure05 :Diagramme PRISMA illustrant le processus de sélection des études incluses dans la revue systématique (original).....	23

Liste des tableaux

Tableau01 :tableau récapitulatif des MPTvariants des hitones	06
Tableau 02 : : tableau récapitulatifModifications post-tradicuionnelle.....	08
Tableau03 :L'acronyme PIC	21
Tableau 04 :la structure PICO.....	21
Tableau05 :Résultats principaux des études sur l'impact de stress oxydatif sur la condensastion de l'ADN spermatique	26
Tableau 06 :Resultas principaux des études surl'impact de stress oxydatif sur fragmentation d'ADN spermatique.....	29
Tableau 07 :Résultas principaux des études de traitement des anti-oxydant	30

Références bibliographiques

Table des matières

Remerciement.....	
Dédicace	
Résumé	
Abstract.....	
Liste de abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux.....	
INTRODUCTION	1
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	1
I. Généralités sur la chromatine	3
I.1 Le nucléosome : unité fondamentale de la chromatine.....	3
I.1.1- <i>Acide désoxyribonucléique</i>	4
I.1.2- <i>Les histones</i> :	5
I.2. <i>Remodelage de la chromatine au cours de la spermiogenèse</i>	6
I.2.1 Variantes d'histones :	6
I.2.2 Modifications post-traductionnelles des histones	8
I.2.3 Les cassures d'ADN.....	9
I.2.4 Les protéines de transition	10
I.2.5 Les protamines.....	10
II. <i>Les alterations de l'organisation de la chromatine spermatique et infertilité masculine</i>	11
II .1 l'infertilité masculine :	11
II.2 Stress oxydatif :	11
II.2.1 Type des ROS :	12
II.2.2 Sources des ROS :	12
II.2.3 Méthodes d'évaluation du stress oxydatif (SOS) et de la fragmentation de l'ADN spermatique (SDF) :	14
II.3 LES Altérations de stress oxydatif :	15
II.3.1 L'oxydation des protéines	15
II.3.2 La peroxydation lipidique	15
II.3.3 L'oxydation des acides nucléiques.....	16
III. Système antioxydant :	16
III .1 Antioxydants enzymatiques	17
III .2 Antioxydants non enzymatiques	17

Matériel et Méthodes	1
I Objectifs de la revue :	20
2/ types d'études :	20
Résultats et discussion	37
<i>III.1. Résultats : l'impact t de stress oxydatif sur la condensastion de l'ADN spermatique.</i>	<i>26</i>
Resultats 1.1 :	26
III.1.2Discussion :	27
III.2: l'impact de stress oxydatif sur la fragmentation d'ADN spermatique :	29
Resultats .2.1:	29
III.2.1 Discussion :	30
III.3 L'impact des antioxydants chez les hommes atteints de stress oxydatif :	32
III.3.1 Résultats :	32
III.3.2 Discussion :	35
Conclusion	26
Références bibliographique	43

INTRODUCTION

Introduction

La fertilité masculine repose sur la production de spermatozoïdes sains, tant sur le plan morphologique que fonctionnel, ainsi que sur l'intégrité de leur matériel génétique (Agarwal et al., 2014). Au cours des dernières décennies, un intérêt croissant a été porté sur la fragmentation de l'ADN spermatique (SDF - *Sperm DNA Fragmentation*), qui s'est révélée être un biomarqueur sensible de la qualité spermatique et un facteur prédictif important de la fertilité masculine, même lorsque les paramètres spermatiques classiques sont normaux (Evenson et al., 2002 ; Simon et al., 2017).

Parmi les causes majeures de la fragmentation de l'ADN spermatique, le **stress oxydatif** occupe une place centrale (Aitken & De Iuliis, 2007). Ce dernier résulte d'un déséquilibre entre la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la capacité du système antioxydant à les neutraliser (Sakkas & Alvarez, 2010). Les ROS, à faibles concentrations, sont nécessaires à certaines fonctions spermatiques, telles que la capacitation ou la réaction acrosomique. Toutefois, à fortes concentrations, ils entraînent des dommages aux lipides, aux protéines, mais surtout à l'ADN, provoquant des cassures simple ou double brin, la formation de bases oxydées comme la 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG), et des altérations épigénétiques (Aitken et al., 2010 ; Wright et al., 2014).

Ces altérations génétiques peuvent compromettre la fertilisation, le développement embryonnaire précoce et même la santé des générations futures (Zini & Sigman, 2009). Une meilleure compréhension de la relation entre stress oxydatif et fragmentation de l'ADN spermatique est donc cruciale pour améliorer le diagnostic, la prise en charge de l'infertilité masculine, et orienter les stratégies thérapeutiques antioxydantes.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Généralités sur la chromatine

Dans les cellules eucaryotes, l'ADN présent dans le noyau est associé à des protéines structurales, pour former une structure nucléoprotéique appelée chromatine.

I.1 Le nucléosome : unité fondamentale de la chromatine

Le nucléosome est l'unité structurale de la chromatine. Il est formé par environ 146 paires de bases d'ADN enroulées autour d'un octamère d'histones (H2A, H2B, H3 et H4) (*Luger et al., 1997*). Les nucléosomes sont reliés entre eux par l'ADN « linker », associé à l'histone H1, ce qui favorise la compaction et l'organisation de la fibre chromatinienne (*Fyodorov et al., 2018*).

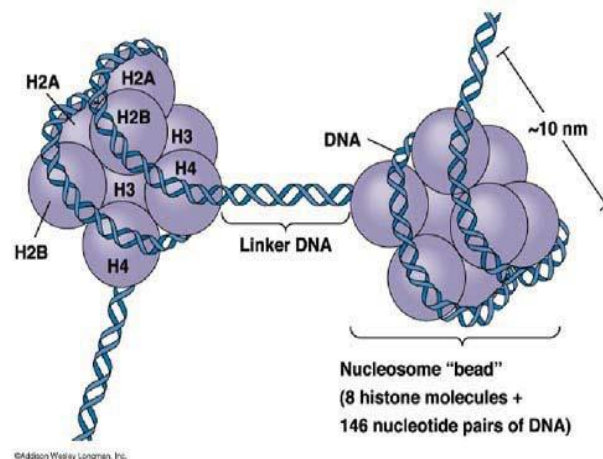


Figure 01 : . Le nucléosome (Pearson Education, 2012).

- La microscopie électronique permet de révéler la structure de la chromatine « en collier de perles » (figure 02) (*Oudet et al., 1975*).

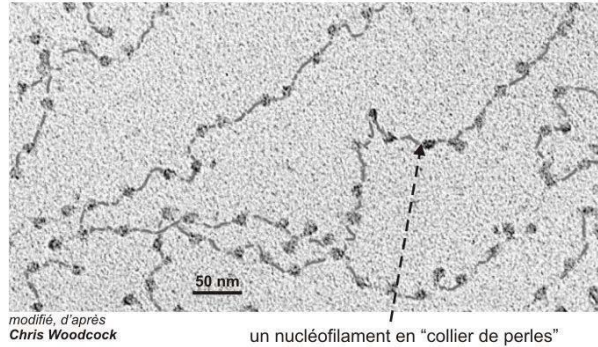


Figure02 : Observation au microscope électronique a transmission de la structure en « collier de perles » Modifiée d'après(**Woodcock et al., 2006**).

- . La structure du nucléosome a été déterminée par cristallographie aux rayons X (Luger et al., 1997) (Richmond and Davey, 2003).



Figure 03 : Résolution de la structure du nucléosome par cristallographie aux rayons X.(**Luger et al., 1997**)

I.1.1- Acide désoxyribonucléique

L'ADN C'est une longue molécule linéaire d'environ deux mètres. Elle est composée de quatre bases azotées classées en deux groupes selon leur configuration chimique, les purines contenant la guanine (G) et l'adénine (A) et les pyrimidines avec la cytosine (C) et la thymine (T). Chacune des bases est liée a un sucre, le désoxyribose formant ainsi un nucléoside relie par un groupement phosphate pour donner des nucléotides. L'ADN étant une molécule a double hélice, chaque base s'associe a sa base complémentaire sur l'autre brin, la guanine s'apparie avec la

cytosine et la thymine avec l'adénine. (Watson and Crick, 1953)

L'ADN est une molécule chargée négativement étant donné sa richesse en groupements phosphates. (Alberts, B et al 2014).

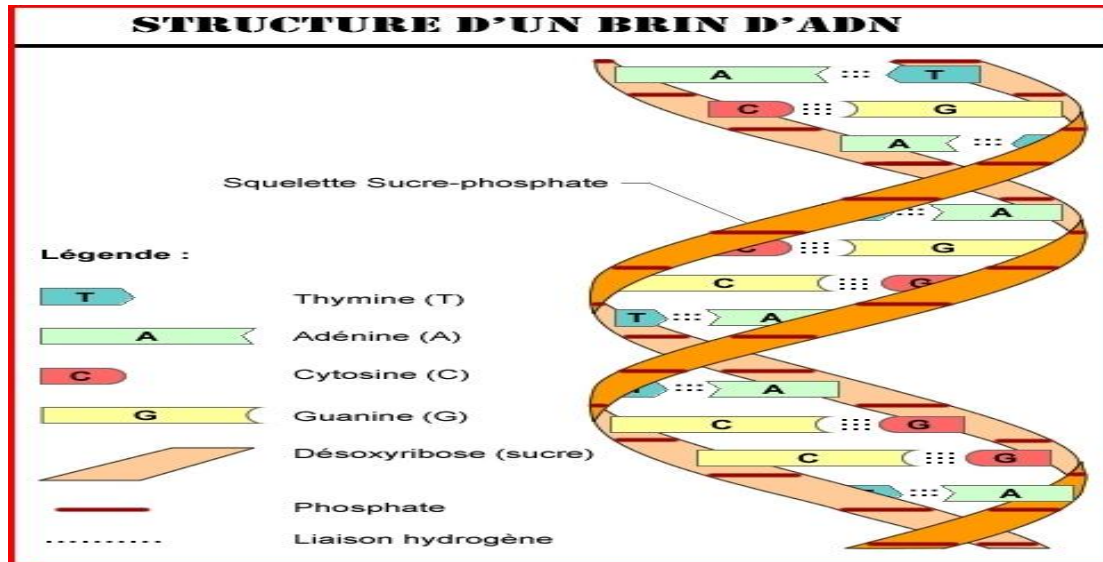


Figure 04 : structure de l'ADN (Alberts et al., 2022)

I.1.2- Les histones :

Les histones sont de petites protéines basiques, particulièrement riches en acides aminés lysine et arginine (Luger et al., 1997). On distingue :

- **Histones de cœur** (H2A, H2B, H3, H4) : assemblées en octamère, elles constituent la base du nucléosome.
- **Histone H1** : dite « histone de liaison », elle stabilise l'ADN linker entre les nucléosomes et participe à la **compaction supérieure** de la chromatine (Fyodorov et al., 2018).

Les histones dites canoniques — H2A, H2B, H3 et H4 — présentent un poids moléculaire compris entre 11 et 14 kDa. Hautement conservées au cours de l'évolution, elles possèdent une structure composée d'un domaine globulaire central et d'une extrémité amino-terminale non structurée. Cette queue N-terminale constitue le principal site des modifications post-traductionnelles, qui influencent le comportement des histones dans la chromatine

I.2. Remodelage de la chromatine au cours de la spermiogenèse

La spermiogenèse constitue la phase finale de la spermatogenèse, au cours de laquelle les spermatides rondes subissent une différenciation complexe pour donner naissance aux spermatozoïdes matures.

Au cours de cette étape un profond remaniement de la chromatine nucléaire s'opère. Les histones somatiques sont d'abord majoritairement remplacées par des variantes spécifiques des testicules. Par la suite, les protéines de transition (TP) s'intègrent au niveau du noyau des spermatides, avant d'être elles-mêmes remplacées, dans les stades tardifs, par les protamines (PRM). Ces dernières assurent un conditionnement très compact du génome dans le noyau du spermatozoïde (*Rathke et al., 2014 ; Bao et Bedford, 2016*). La phase de transition entre histones et protamines est étroitement régulée par l'action des variantes d'histones et des modifications post-traductionnelles spécifiques de ces dernières. Ces mécanismes contribuent de manière déterminante à la compaction de la chromatine et à l'organisation de sa structure *tridimensionnelle* (*Boskovic et Torres-Padilla, 2013 ; Bao et Bedford, 2016 ; Hada et al., 2017 ; Hao et al., 2019*). Cette condensation extrême de l'ADN a pour but principal de préserver l'intégrité du matériel génétique paternel jusqu'à la fécondation .

I.2.1 Variantes d'histones :

Tableau01 :tableau récapitulatif des variants des histones

Histones	Variants	Expression	Fonction	Références bibliographique
	H1T1	Spermatocyte à spermatide allongée.	Facilite la relaxation de la chromatine pendant la méiose et la transition vers les protéines de transition .	(Li et al., 2022; Govin et al., 2021.)

H1	H1T2	Spermatide rond et allongée	Essentielle pour la compaction terminale de l'ADN.	(Tanaka et al., 2020).
	HILS1	Spermatide allongée.	Associée à la transition histone-protamine.	(Ueda et al., 2017).
H2A	TH2A	Spermatocyte à spermatide allongée.	Favorise la plasticité de la chromatine et la recombinaison.	(Bao et Bedford, 2016).
	H2A.B	Spermatocyte et spermatide ronde.	La ségrégation des chromosomes et l'incorporation des protéines de transition	(Soboleva et al., 2017).
H2B	TH2B	Spermatide ronde et allongée.	Facilite le remplacement progressif des histones par les protéines de transition	(Montellier et al., 2013),(Guo et al., 2022)

Remarque : Il n'existe a ce jour aucun variant connu pour l'histone H4.

I.2.2 Modifications post-traductionnelles des histones

Tableau02 :tableau récapitulatif des MPT.

Type de modification.	Acide aminée ciblée .	Enzymes.	Effet fonctionnel .	Références bibliographique.
Acétylation	Lysine (K)	HAT/HADC	Neutralise la charge positive relâchement de la chromatine activation transcriptionnelle. Répression si désacétylation	(Kouzarides, 2007) ,(Bannister et al, 2011)
Méthylation	Lysine (K) Arginine (R)	HMT/HDM	Contribue à la compaction de la chromatine et à la stabilité génomique de sperme	(Luense LJ et al. 2016).
Phosphorylation	Sérine(S). Thréonine(T). Tyrosine (Y) .	Kinases/ Phosphatases	marque les cassures doubles brins durant la recombinaison méiotique facilite la condensation	(Lu et al., 2019).(Yan et al., 2023)

			chromosomique	
Ubiquitinylation	Lysine (K)	E1/E2/E3 ligases	Remodelage de la chromatine, réparation de l'ADN, transition histones protamines.	(Baarends et al., 2019), (Wang et al., 2022).
SUMOylation	Lysine (K)	SUMO ligases	Stabilisation de la chromatine et régulation transcriptionnelle lors de la spermiogenèse.	(Vigodner et al., 2020).

I.2.3 Les cassures d'ADN

Ce processus est facilité par l'action enzymatique de la topoisomérase II β (TopoII β), qui induit volontairement des cassures double brin (DSB) au sein de la molécule d'ADN. Ces cassures ont pour but de détendre la structure de la chromatine et d'alléger les tensions topologiques, permettant ainsi l'évacuation des histones et la réorganisation de la chromatine en une structure plus dense et stable (**Laberge & Boissonneault, 2005**). Ces DSB, bien que programmées, doivent être rapidement réparées afin d'éviter une instabilité génomique. C'est dans ce contexte que les poly(ADP-ribose) polymérases, PARP1 et PARP2, jouent un rôle essentiel. Elles sont capables de détecter les cassures d'ADN et d'activer des voies de signalisation et de réparation spécifiques, garantissant le maintien de l'intégrité du génome spermatique au cours de cette transition délicate (**Gómez et al., 2011**).

*A la suite de ces différents événements de modifications des histones, la majorité des histones canoniques ou variants est remplacée par des protéines dites de transition

I.2.4 Les protéines de transition

Les protéines de transition jouent un rôle clé dans la réorganisation de la chromatine lors de la spermiogenèse. Elles constituent une étape intermédiaire essentielle entre l'élimination des histones et l'incorporation définitive des protamines, garantissant ainsi la condensation maximale de l'ADN spermatique et sa protection contre les agressions environnementales (**Balhorn, 2020**). Chez les mammifères, deux protéines principales ont été identifiées : TNP1 et TNP2. Ces protéines, riches en acides aminés basiques comme la lysine et l'arginine, possèdent une forte affinité pour l'ADN et remplacent progressivement les histones nucléosomiques dans les spermatides en cours de maturation. Cette substitution permet une déstructuration transitoire de la chromatine, rendant l'ADN plus accessible aux protamines qui assureront la compaction finale (**Kocer et al., 2019**).

I.2.5 Les protamines

Les protamines sont des protéines nucléaires hautement basiques qui jouent un rôle fondamental dans la condensation terminale de l'ADN au cours de la spermiogenèse (**Balhorn, 2007**). Elles remplacent les histones et les protéines de transition pour permettre une compaction extrême et définitive du génome spermatique. De faible poids moléculaire (50 à 60 acides aminés), elles sont particulièrement riches en résidus d'arginine (50 à 70 %) et en cystéine, ce qui leur confère une charge fortement positive (**Oliva, 2006**). Cette caractéristique facilite leur interaction électrostatique avec les groupes phosphates de l'ADN, neutralisant ainsi les charges négatives et réduisant les répulsions inter-brins. Il en résulte un enroulement très serré de l'ADN sous forme de structures toroidales (**Balhorn, 2007 ; Ward, 2010**), conduisant à une organisation chromatinienne environ six à dix fois plus compacte que dans les cellules somatiques. Chez l'homme, deux types de protamines sont exprimés : la protamine 1 (PRM1), largement conservée entre espèces, et la protamine 2 (PRM2), spécifique à certaines espèces, dont l'homme (**Aoki et al., 2005**). La synthèse des protamines débute dans les spermatides rondes, mais leur incorporation à l'ADN ne se produit qu'après la dégradation des histones et le passage transitoire par les protéines de transition (**Meistrich et al., 2003**). Une fois associées à l'ADN, les protamines forment également des ponts disulfures entre résidus cystéine, renforçant la stabilité

de la chromatine. Cette compaction protaminique protège efficacement le matériel génétique contre les agressions oxydatives, les endonucléases et les stress environnementaux (**Shaman et al., 2007 ; Sakkas& Alvarez, 2010**), assurant ainsi la préservation de l'intégrité génomique du spermatozoïde tout au long de son transit.

*A la fin de la spermatogenèse, le spermatozoïde possède une chromatine totalement différente de celle de la spermatogonie initiale.

II. Les alterations de l'organisation de la chromatine spermatique et infertilité masculine

II.1 l'infertilité masculine :

L'infertilité masculine se définit comme l'incapacité d'un homme à féconder naturellement un ovocyte après une période de rapports sexuels réguliers non protégés d'au moins 12 mois (**WHO, 2021**). Elle représente environ 40 à 50 % des cas d'infertilité dans les couples (**Agarwal et al., 2015**). Les causes peuvent être multiples : prétesticulaires (troubles hormonaux, pathologies endocriniennes), testiculaires (altérations de la spermatogenèse, varicocèle, anomalies génétiques comme la microdélétion du chromosome Y ou le syndrome de Klinefelter) ou posttesticulaires (obstruction des voies génitales, anomalies de l'éjaculation). Des facteurs environnementaux et comportementaux comme l'exposition aux pesticides, le tabac, l'alcool, le stress oxydatif ou encore les infections urogénitales peuvent également impacter négativement la qualité spermatique (**Esteves et Agarwal, 2017**).

II.2 Stress oxydatif :

Le stress oxydatif (SO) est aujourd'hui reconnu comme l'un des principaux mécanismes impliqués dans l'infertilité masculine idiopathique (**Agarwal et al., 2014**). Il résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les capacités antioxydantes du sperme. À faibles doses, les ROS jouent un rôle physiologique dans la capacitation et la réaction acrosomique. En revanche, en excès, ils endommagent les membranes cellulaires, les protéines et surtout l'ADN spermatique (**Sakkas et Alvarez, 2010**).

II.2.1 Type des ROS :

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) constituent un ensemble de molécules dérivées de l'oxygène, produites au cours du métabolisme cellulaire. Elles se classent en deux catégories principales :

A/Radicaux libres, caractérisés par la présence d'un électron non apparié dans leur orbitale externe, ce qui les rend instables et hautement réactifs :

- **L'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$)** : il est généré principalement dans la chaîne respiratoire mitochondriale par la fuite d'électrons au niveau des complexes I et III (*Murphy, 2009*).
- **Le radical hydroxyle ($\bullet OH$)** : considéré comme le ROS le plus réactif, produit via la réaction de Fenton ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH$). Il provoque des cassures simple et double brin de l'ADN (*Cooke et al., 2003*).
- **Le radical peroxyde ($ROO\bullet$) et alkoxyle ($RO\bullet$)** : générés lors de la peroxydation lipidique, ils amplifient les dommages oxydatifs.
- **Le peroxynitrite ($ONOO^-$)** : dérivé réactif issu de la réaction entre l'anion superoxyde et l'oxyde nitrique ($NO\bullet$), capable de nitrer les résidus tyrosine des protéines et d'altérer l'ADN (*Radi, 2018*).

B/Molécules non radicalaires, bien que dépourvues d'électron célibataire, elles participent activement au stress oxydatif :

- **Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)** : relativement stable, il traverse facilement les membranes biologiques et agit comme messenger intracellulaire. Toutefois, en présence d'ions métalliques (Fe^{2+} , Cu^{2+}), il génère des radicaux hydroxyles extrêmement délétères (*Sies & Jones, 2020*).
- **L'oxygène singulet (O_2)** : produit par excitation photochimique de l'oxygène moléculaire, il réagit avec les acides gras insaturés et les bases nucléiques.

II.2.2 Sources des ROS :

Les sources de ROS sont multiples et proviennent de processus endogènes (les spermatozoïdes eux même),et exogènes.

A/ Sources endogènes :

- **Mitochondries** : principale source de ROS dans les spermatozoïdes. Les fuites d'électrons au niveau des complexes I et III de la chaîne respiratoire entraînent la formation de $O_2^{\bullet-}$, ensuite dismuté en H_2O_2 par la superoxyde dismutase (**Murphy, 2009**). Une dysfonction mitochondriale entraîne une production excessive de ROS, réduisant la mobilité et la viabilité des spermatozoïdes (**Agarwal et al., 2021**).
- **Enzymes oxydatives** :
 - Les **NADPH oxydases (NOX)** génèrent $O_2^{\bullet-}$ lors de la phosphorylation oxydative et participent à la régulation du signal redox.
 - La **xanthine oxydase**, présente dans le liquide séminal, contribue à la production de superoxyde et de H_2O_2 (**Aitken, 2017**).
 - Le **cytochrome P450** et les **peroxysomes** génèrent du H_2O_2 comme sous-produit de leurs réactions métaboliques.
- **Leucocytes du sperme (surtout neutrophiles et macrophages)** : lors de l'inflammation ou d'infections génitales, ils produisent de grandes quantités de ROS par le ***burst oxydatif*** (**Ochsendorf, 1999**). Ces leucocytes représentent parfois une source plus importante de ROS que les spermatozoïdes eux-mêmes.

B/ Sources exogènes :

Divers facteurs environnementaux et habitudes de vie accentuent la production de ROS :

- **Tabagisme** : riche en radicaux libres et métaux pro-oxydants, il augmente la peroxydation lipidique du sperme et altère l'ADN (**Sharma et al., 2016**).
- **Métaux lourds** (cadmium, plomb, mercure) : favorisent la production de ROS en catalysant des réactions redox délétères (**Bisht et al., 2017**).

II.2.3 Méthodes d'évaluation du stress oxydatif (SOS) et de la fragmentation de l'ADN spermatique (SDF) :

II.2.3.1. Évaluation du stress oxydatif spermatique

L'évaluation du stress oxydatif (SOS) dans le sperme repose sur la mesure de l'équilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la capacité antioxydante totale (TAC).

Plusieurs approches ont été développées :

- **Mesure directe des ROS** : réalisée par chimiluminescence à l'aide de sondes comme le luminol ou la lucigénine, cette méthode permet de quantifier en temps réel les ROS produits par les spermatozoïdes vivants (**Aitken et al., 2016**).
- **Tests colorimétriques globaux** : le test d'oxydo-réduction (ORP), mesuré par le dispositif MiOXSYS, évalue le potentiel redox total, reflétant à la fois les niveaux de ROS et la capacité antioxydante (**Agarwal et al., 2017**).
- **Dosage des marqueurs de peroxydation lipidique**, tels que le malondialdéhyde (MDA), par réaction au thiobarbiturate (TBARS), indique les dommages oxydatifs subis par les membranes riches en acides gras polyinsaturés.
- **Évaluation de la capacité antioxydante totale (TAC)** : par les tests FRAP (Ferric Reducing Ability of Plasma), DPPH ou ABTS, reflétant la puissance globale du système antioxydant séminal.

II.2.3.2. Évaluation de la fragmentation de l'ADN spermatique (SDF)

La fragmentation de l'ADN spermatique (SDF) constitue un biomarqueur majeur de la qualité du génome paternel. Plusieurs méthodes standardisées sont disponibles :

- **TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling)** : technique de référence détectant les cassures simple et double brins par incorporation de nucléotides fluorescents (**Gorczyca et al., 1993**).
- **SCSA (Sperm Chromatin Structure Assay)** : mesure la susceptibilité de l'ADN dénaturé à l'acridine orange à l'aide d'un cytomètre de flux, exprimée par l'indice de fragmentation de l'ADN (DFI) (**Evenson et al., 2002**).

- **Comet assay (essai des comètes)** : après électrophorèse, les brins d'ADN fragmentés migrent formant une "queue de comète", dont la longueur est proportionnelle au degré de fragmentation.
- **SCD (SpermChromatin Dispersion test)** : basé sur la dispersion de la chromatine après dénaturation acide ; les spermatozoïdes intacts présentent un halo de décondensation large, contrairement aux spermatozoïdes fragmentés (**Fernández et al., 2005**).

II.3 LES Altérations de stress oxydatif :

II.3.1 L'oxydation des protéines

Les EOR peuvent endommager les protéines et les rendre moins actives, par différentes réactions entraînant une modification de leur conformation spatiale (en générant des liaisons entre les chaînes peptidiques ou bien en les déstructurant) et de leurs propriétés physico-chimiques.

Les chaînes latérales de tous les acides aminés peuvent réagir avec les EOR, bien que celles contenant un cycle aromatique (phénylalanine, tryptophane, tyrosine), du soufre (cystéine, méthionine) ou du sélénium (sénocystéine) soient plus susceptibles de réaliser ce type de réactions.

II.3.2 La peroxydation lipidique

Les EOR réagissent avec les lipides, notamment avec ceux présentant des doubles liaisons ou insaturations tels que les acides gras polyinsaturés libres, associés à des lipoprotéines ou sous forme de phospholipides, et les stérols.

Les spermatozoïdes qui ont une membrane enrichie en acides gras polyinsaturés et en stérols après leur maturation durant le trajet dans l'épididyme, sont particulièrement sensibles à la peroxydation lipidique. Elle provoque une augmentation de la rigidité de la membrane plasmique spermatique, une perte de la fluidité membranaire et donc une baisse de la mobilité du spermatozoïde (Aitken and Clarkson, 1987). Le traitement de spermatozoïdes humains par des molécules et enzymes augmentant la concentration en EOR dans le milieu d'incubation,

entraîne une augmentation de la peroxydation lipidique et une perte de leur mobilité (Gomez et al., 1998). La présence d'un des dérivés de la peroxydation lipidique, le malondialdéhyde, est corrélée négativement avec les paramètres spermatiques (mobilité, morphologie du spermatozoïde ; Benedetti et al., 2012 ; Dorostghoal et al., 2017).

Associés avec les dommages aux protéines, ceci peut générer une perte de fonction des protéines membranaires (enzymes, récepteurs) et gravement altérer les processus indispensables pour la reconnaissance gamétique ou la fécondation tels que la capacitation, la réaction acrosomique et la fusion gamétique (Aitken et al., 1989 ; Tsunoda et al., 2012).

II.3.3 L'oxydation des acides nucléiques

Au niveau de l'ADN, les bases azotées peuvent être la cible de l'oxydation. Des liaisons covalentes inter- et intra-brins ainsi qu'avec les protéines chromatiniques, peuvent être mises en place et des cassures de l'ADN (simple et double brins) peuvent survenir (Jena, 2012).

Les EOR peuvent réagir avec toutes les bases (A, T, G, C) bien que la guanine soit leur cible privilégiée du fait de son plus faible potentiel d'oxydoréduction (plus fort pouvoir réducteur). Le produit le plus fréquent de l'oxydation de la guanine est le 7,8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine (ou 8-OHdG), même s'il existe d'autres formes de guanine oxydée (Kino et al., 2017).

Dans les cellules somatiques, ces différentes lésions de l'ADN, que ce soient des bases modifiées (oxydation, site abasique), de la fragmentation ou des liaisons covalentes anormales, peuvent entraîner une modification de la conformation du filament d'ADN et bloquer les processus de réplication et de transcription. Ces dommages sont potentiellement néfastes pour la cellule et seront donc réparés rapidement par différentes voies selon le type de lésion.

III. Système antioxydant :

Le système antioxydant représente l'ensemble des mécanismes de défense mis en œuvre par l'organisme pour contrer les effets délétères des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Chez l'homme, il joue un rôle fondamental dans la préservation de la fonction spermatique, en protégeant les membranes riches en acides gras polyinsaturés, les protéines et l'ADN du spermatozoïde contre l'oxydation (Agarwal et al., 2014; Dutta et al., 2019).

Ce système est constitué d'antioxydants enzymatiques et non enzymatiques, dont l'action conjointe assure le maintien de l'équilibre rédox.

III.1 Antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques représentent la première ligne de défense contre les ROS. Ils permettent la transformation de ces espèces en composés moins réactifs, empêchant ainsi les réactions en chaîne oxydatives.

- **Superoxyde dismutase (SOD) :**

La SOD catalyse la conversion de l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), réduisant ainsi la toxicité du superoxyde généré au cours du métabolisme cellulaire. On distingue la Cu/Zn-SOD (cytosolique) et la Mn-SOD (mitochondriale). Ces enzymes sont cruciales dans le spermatozoïde, particulièrement vulnérable à la production mitochondriale de ROS (Agarwal et al., 2014).

- **Catalase (CAT) :**

Elle décompose le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène, prévenant la formation du radical hydroxyle ($\bullet OH$), l'un des plus puissants oxydants biologiques. La CAT agit en synergie avec la SOD pour maintenir la concentration de H_2O_2 à un niveau non toxique (Alahmar, 2019).

- **Glutathion peroxydase (GPx) :**

Utilisant le glutathion réduit (GSH) comme cofacteur, la GPx convertit le peroxyde d'hydrogène et les hydroperoxydes lipidiques en composés inoffensifs. Elle est particulièrement abondante dans le liquide séminal et protège la membrane plasmique spermatique contre la peroxydation lipidique (Dutta et al., 2019). Le sélénium constitue un cofacteur essentiel de cette enzyme.

III.2 Antioxydants non enzymatiques

Les antioxydants non enzymatiques proviennent majoritairement de l'alimentation et complètent l'action des enzymes antioxydantes. Ils neutralisent directement les ROS ou régénèrent les formes oxydées d'autres antioxydants.

- **Vitamine E (α -tocophérol) :**

Antioxydant liposoluble majeur des membranes, la vitamine E interrompt la propagation des réactions de peroxydation lipidique. Plusieurs travaux ont montré qu'une supplémentation en vitamine E améliore la mobilité, la viabilité et la morphologie des spermatozoïdes (Agarwal et al., 2014; Alahmar, 2019).

- **Vitamine C (acide ascorbique) :**

Hydrosoluble, elle neutralise divers ROS et régénère la vitamine E oxydée. Sa concentration élevée dans le plasma séminal protège efficacement l'ADN spermatique contre les cassures et les mutations oxydatives (Dutta et al., 2019).

- **Glutathion (GSH) :**

Ce tripeptide intracellulaire joue un rôle central dans la défense antioxydante en réduisant les peroxydes et en maintenant les groupements thiols des protéines dans un état réduit. Le glutathion agit aussi comme substrat de la GPx.

- **Coenzyme Q10 (ubiquinone) :**

Présente dans les membranes mitochondriales, elle participe à la fois à la production d'énergie et à la défense antioxydante. Elle protège la mitochondrie spermatique contre l'oxydation et améliore la motilité des spermatozoïdes (Alahmar, 2019).

- **Micronutriments (zinc, sélénium, caroténoïdes) :**

Ces éléments jouent un rôle indirect dans la défense antioxydante. Le zinc stabilise les membranes et les protéines, le sélénium est un cofacteur de la GPx, tandis que les caroténoïdes neutralisent les radicaux libres lipophiles (Bisht et al., 2020).

Matériel et Méthodes

I Objectifs de la revue :

Cette revue vise à :

- **Identifier les principales sources de stress oxydatif** dans le système reproducteur masculin (exogènes et endogènes).
- **Décrire les espèces réactives de l'oxygène (ROS)** impliquées et leur rôle physiopathologique.
- **Analyser les mécanismes moléculaires de dommages oxydatifs** à l'ADN : cassures simple/double brin, modifications des bases, altération des protéines (histones, protamines...).
- **Évaluer la vulnérabilité de l'ADN à différentes étapes de la spermatogenèse** (surtout durant la spermiogenèse).
- **Explorer les outils de détection de la fragmentation de l'ADN** (TUNEL, SCSA, Comet assay...).
- **Discuter des stratégies thérapeutiques possibles**: antioxydants, hygiène de vie, interventions cliniques.

2/ types d'études :

La présente études consiste en une revue systématique de la littérature ayant pour objectif d'étudier le lien entre le stress oxydatif et la fragmentation d'ADN spermatique.

Ce travail s'appuie sur une méthodologie rigoureuse et transparente, conformément aux recommandation de la déclaration PRISMA , les résultats sont synthétises de manière descriptive et narrative.

3/ Questions de recherche (modèle PICO)

Dans le cadre de cette revue systématique, la question de recherche a été formulée selon le modèle PICO. Ce modèle est couramment utilise comme outil d'organisation des questions de recherche clinique lors de la réalisation de synthèses des prévues, notamment les revues systématique, Le Manuel Cochrane des revues systématiques d'intervention recommande l'utilisation du modèle PICO pour formuler une question de revue , afin de garantir

l'identification précise des éléments pertinents de la question.

C'est sans conteste le modèle le plus couramment employé pour élaborer des questions cliniques, Son utilisation vise trois buts principaux :

1. Il force l'individu qui pose la question à se focaliser sur ce que le patient ou le client comme étant le souci et l'issue les plus cruciaux.
2. Il simplifie la prochaine phase du processus, qui consiste à effectuer une recherche sur ordinateur, en encourageant l'individu à choisir le langage ou les mots-clés qui seront employés lors de la recherche
3. Il conduit l'individu à définir précisément le problème, l'intervention et les résultats associés aux soins spécifiques fournis à un patient. **(Eriksen&Frandsen,2018).**

Tableau 03 : L'acronyme PICO correspond à (McGraw Hill.2008.)

P	I	C	O
Patient/problème	Intervention ou Exposition	Comparaison	Résultat(Outcme)
Qui sont les patients ? Quel est le problème ?	Quelle est l'intervention principale étudiée ? A quoi sont-ils exposés ?	Avec quoi comparons-nous l'intervention ?	Que se passe -t-il ? Quel est le résultat observé ?

Après avoir structuré la question de recherche à l'aide du modèle PICO, il est pertinent d'identifier le type de question posé, afin de mieux orienter les critères d'inclusion et d'analyse .dans cette étude, la question de recherche relève principalement du type étiologique.

Tableau 04 : Dans cette étude , la structure PICO est la suivante :

Elément	Description
Population (P)	Hommes .
Exposition (I)	Des hommes atteints de stress oxydatif.
Comparaison (C)	Population général (hommes saines).

Outcomes (O)	facteur de risque, influence des traitements, mécanismes physiopathologiques
--------------	---

Stratégie de recherche :**Bases de données consultées :**

La recherche bibliographique a été menée dans les bases de données scientifiques suivantes, choisies pour leur couverture étendue en sciences médicales, psychologiques et sociales :

- PubMed
- sciencDirect
- ResearchGate
- Open Alex

La période de publications ciblée s'étend de 2009 à 2025 pour intégrer des données récentes et représentatives de l'évolution des connaissances dans le domaine ,Seuls les articles en anglais ou en français ont été inclus.

Mots clés et opérateurs booléens :

une combinaison de mots-clés a été utilisée à l'aide de l'opérateur booléen « AND » pour croiser des concepts distincts .Les termes ont été sélectionnées en lien avec la question de recherche, formulée selon le modèle PICO : Stress oxydatif, fragmentation d'ADN spermatique, infertilité masculine, **espèces réactives de l'oxygène (ROS)**, noyau spermatique , les cassures d'ADN .

critères de sélection des études**critères d'inclusion :**

- Etudes originales (transversales, cas-témoins, cohortes)
- Population : hommes infertiles
- Articles publiés en anglais ou français
- Etudes en textes intégral

Critères d'exclusion :

- Etudes portant uniquement sur des populations pédiatriques ou non humaines .
- Articles non accessibles en texte intégral.
- Etudes ne fournissant pas de données exploitables.

Processus de sélection des études :

Le processus de sélection s'est déroulé en plusieurs étapes :

- **Identification** : recherche initiale dans les bases des données
- **Dédoublonnage** : suppression des doublons.
- **Criblage** : lecture des titres et résumés pour exclure les études non pertinentes.
- **Eligibilité** : lecture intégrable des textes retenus.
- **Inclusion** : les études répondant à tous les critères ont été intégrées dans l'analyse .

Ce processus a été résumé dans un organisme PIRISMA : les directives PRISMA

(Preferred Reporting Items for Reviews and Meta-analyses) a été développées par un groupe international d'experts afin d'améliorer la transparence , la précision et l'exhaustivité dans la documentation des protocoles et rapports de revues systématiques et de méta-analyses (**Moher et al.,2009**).

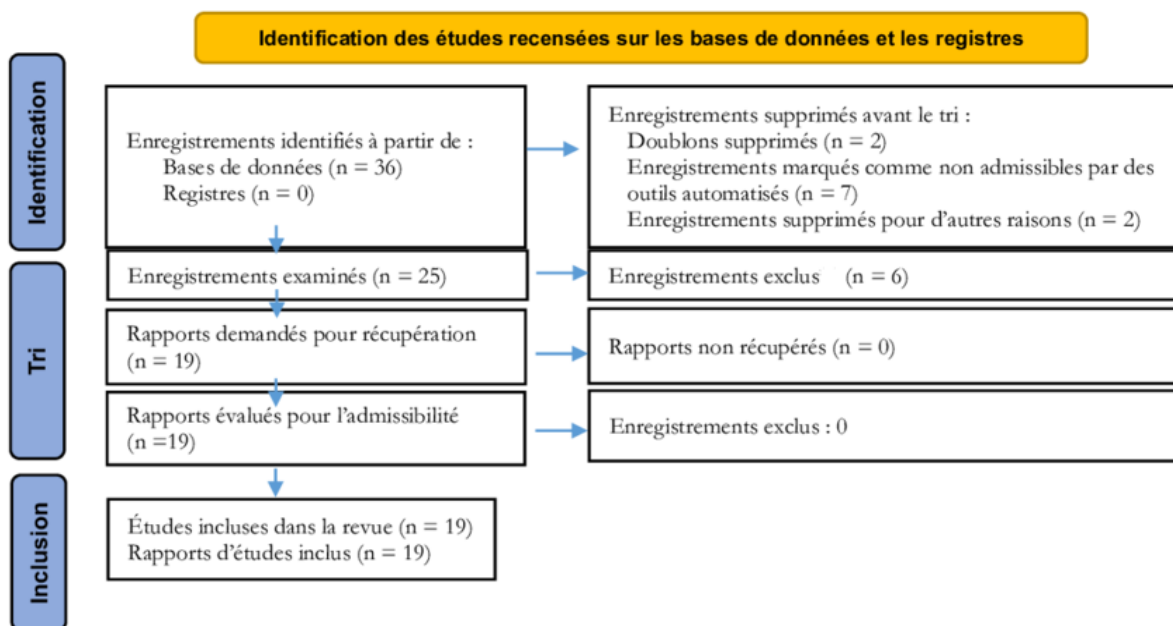


Figure 5: Diagramme PRISMA illustrant le processus de sélection des études incluses dans la

revue systématique (original).

Extraction et synthèse des données :

L'extraction des données dans une revue systématique est le processus constant à identifier, collecter et enregistrer de manière systématique les informations pertinentes provenant des études ,inclus selon des critères préétablis, afin de permettre l'analyse qualitative ou quantitative (méta-analyse)des résultats, elle permet de garantir la cohérence, la transparence et la reproductibilité des synthèses, tout en minimisant les erreurs et les biais.

Elle comprend généralement :

- Les caractéristiques des études (auteurs, année, pays).
- Les caractéristiques des participants .
- Les interventions et comparateurs.
- Les résultats mesures (**johnwiley&Sons ,2019**)

Les données ont été extraites à l'aide de tableaux standardisés, construits spécifiquement pour répondre aux objectifs de la revue systématique .ces tableaux ont permis de recueillir, pour chaque étude incluse, les information pertinentes relatives aux variables suivantes :

- Auteurs.année de publication ,pays d'origine.
- Type d'études et population étudiée.
- Objectif d'étude.
- Principaux résultats qui incluent les points suivants :
 - ✓ le stress oxydatif (SO) représente un facteur déterminant dans les anomalies de condensation de la chromatine spermatique.
 - ✓ Les ROS oxydent les bases nucléiques (formation de 8-OHdG), entraînant des cassures simple et double brin.
 - ✓ la supplémentation en antioxydants joue un rôle clé dans laprévention et la correction des dommages oxydatifs affectant les spermatozoïdes

Résultats et discussion

III.1. Résultats : l'impact t de stress oxydatif sur la condensastion de l'ADN spermatique.

Résultats 1.1 :

Tableau 05: Résultats principaux des études sur l'impact de stress oxydatif sur la condensastion de l'ADN spermatique.

Etude.	Type d'étude et nombre d'échantillons .	Objectif de l'étude.	Résultats principaux.
Pavuluri R. et al. (2024) UK	Révue systématique, 120 études	Déterminer la contribution du stress oxydatif aux anomalies de la spermatogenèse et à la fragmentation de l'ADN spermatique.	Confirme mécanismes OS → défaut protamination → décondensation/fragmentation ADN
Arévalo L. et al. (2022) Espagne.	Etude expérimentale in vivo sur modèle murin (souris), Environ 24 souris mâles	Déterminer l'Impact de la perte du domaine clivé de protamine 2	Transition histone → protamine altérée, condensation ADN défectueuse, vulnérabilité oxydative accrue
Ribas-Maynou J. & Benet J. (2021) Espagne.	Revue comparative.	Comparer les différences inter-espèces de condensation chromatinienne et leur impact sur la vulnérabilité au stress oxydatif	Faible protamination ↔ forte sensibilité ROS et fragmentation ADN

Schneider S. et al. (2020) Allemagne	Étude expérimentale in vivosur modèle murin transgénique 30 souris male adultes	Évaluer rôle de Protamine-2 et stress oxydatif sur la compaction	Déficiencia en Prm2 → condensation incomplète, excès ROS, fragmentation ADN élevée
Dutta S. et al. (2019) Inde	Revue systématique	Rôle des ROS dans la fertilité masculine	Confirme lien direct ROS → défauts de protamination, décondensation ADN et infertilité
Agarwal A. et al. (2014)USA	Étude analytique observationnelle humaine comparative sur 87 hommes.	Évaluer corrélation ROS-ADN fragmentation	ADN spermatique protégé par protamines ; OS endommage la compaction → instabilité chromatinienne

Ce tableau présente une synthèse des résultats issus de six études publiées entre 2014 et 2024, réalisées dans différents contextes géographiques (Royaume-Uni, Espagne, Allemagne, Inde et États-Unis). S'appuyant sur des méthodologies variées — revues systématiques, études analytiques et comparatives — ces travaux explorent l'impact du stress oxydatif sur la décondensation de l'ADN spermatique. Dans l'ensemble, les résultats convergent vers une conclusion commune : le stress oxydatif (SO) représente un facteur déterminant dans les anomalies de condensation de la chromatine spermatique et, par extension, dans la perte d'intégrité du génome paternel. L'interaction entre les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la structure protaminique du noyau apparaît ainsi comme un élément central de la physiopathologie de l'infertilité masculine.

III.1.2Discussion :

Les revues de synthèse d'(Agarwal et al. 2014) et de (Dutta et al. 2019) constituent les références fondamentales décrivant le mécanisme moléculaire reliant stress oxydatif et anomalies de condensation. Agarwal et collaborateurs ont démontré que le spermatozoïde, dépourvu d'outils enzymatiques de réparation de l'ADN et riche en acides gras polyinsaturés, est particulièrement vulnérable aux dommages oxydatifs .

Les ROS, produits par les leucocytes, les mitochondries ou les cellules de Sertoli, peuvent rompre les ponts disulfures assurant la stabilité du complexe ADN-protamine. Ces lésions entraînent un relâchement de la structure chromatinienne et une exposition accrue du génome spermatique aux agressions exogènes.

De manière concordante, **(Dutta et al. 2019)**, dans une revue systématique regroupant plus d'une centaine d'études cliniques, ont confirmé qu'un taux élevé de ROS ou une capacité antioxydante totale (TAC) diminuée sont systématiquement associés à une augmentation du taux de décondensation nucléaire et de fragmentation de l'ADN. Ces résultats confirment que la perturbation du rapport PRM1/PRM2 ainsi que la rétention d'histones sont des événements précoces de la désorganisation chromatinienne induite par le stress oxydatif, formant un cercle vicieux où la décondensation favorise à son tour l'agression oxydatif de genome.

Les études expérimentales viennent étayer cette relation causale. **(Schneider et al. 2020)**, à travers un modèle murin déficient en PRM2, ont mis en évidence que la perte de cette protamine conduit non seulement à une altération de la condensation nucléaire, mais également à une élévation des ROS, une fragmentation massive de l'ADN et une infertilité complète . Cette étude démontre que les anomalies de protamination ne sont pas uniquement une conséquence du stress oxydatif, mais peuvent aussi en être la cause, via une dérégulation du métabolisme mitochondrial et une altération de l'homéostasie redox.

Dans le même sens, **(Arévalo et al. 2022)** ont montré que la délétion du domaine P2 de la protamine 2 (PRM2) chez la souris empêche une incorporation correcte des protamines et provoque une rétention de protéines de transition, une condensation incomplète du noyau et une dégradation accrue de l'ADN .Ces anomalies s'accompagnent d'une infertilité irréversible. Ces travaux démontrent de manière mécanique que l'intégrité de la PRM2 est indispensable à la compaction optimale de l'ADN, et que toute altération structurale ou oxydative du processus de protamination augmente la vulnérabilité du génome spermatique.

Ces observations expérimentales corroborent la proposition d'Agarwal selon laquelle une protamination défectueuse fragilise la structure chromatinienne, rendant le génome plus sensible aux ROS, créant ainsi un cycle auto-entretenu de dégradation du matériel génétique.

La revue de(**Ribas-Maynou et Benet 2021**) apporte une perspective comparative précieuse . Ces auteurs ont démontré que la susceptibilité du génome spermatique au stress oxydatif varie d'une espèce à l'autre, principalement en fonction de la proportion et du type de protamines (PRM1 et PRM2).

Chez l'homme, le rapport PRM1/PRM2 est d'environ 1:1, alors qu'il diffère considérablement chez la souris ou le bétail. Cette différence structurelle explique la variabilité inter-espèces dans la résistance à la décondensation et la fragmentation de l'ADN.

Les auteurs insistent sur la prudence à avoir lors de l'extrapolation de résultats expérimentaux animaux à la physiologie humaine, mais reconnaissent la convergence des mécanismes fondamentaux liant la protamination, le stress oxydatif et l'intégrité du génome.

III.2: l'impact de stress oxydatif sur la fragmentation d'ADN spermatique :

Resultats .2.1:

Etude	Type d'étude et nombre d'échantillons	Objectifs de l'étude	Résultats principaux
(Wang et al., 2025),chine	Revue systématique et méta-analyse	Évaluer l'oxydation des bases nucléiques et ses liens avec l'infertilité	L'oxydation des bases (8-OHdG) est fortement associée à la fragmentation de l'ADN et à une baisse des taux de fécondité.
(Evenson, 2022),USA	Revue méthodologique	Évaluer les méthodes de mesure de la fragmentation de l'ADN (SCSA, TUNEL, Comet assay)	Le SCSA est la méthode la plus fiable et reproductible, mais coûteuse. Toutes les méthodes confirment l'association ROS–fragmentation ADN.
(Bisht et al., 2020),INDE	Revue narrative	Décrire les bases moléculaires de la	Les ROS oxydent les bases nucléiques (formation de 8-

		fragmentation de l'ADN	OHdG), entraînant des cassures simple et double brin. Impact direct sur le développement embryonnaire.
(Dutta et al., 2019), Malaisie, Qatar, USA	Revue systématique, 30 études incluses	Examiner la relation entre ROS et fragmentation de l'AND	Corrélation positive entre taux élevés de ROS et SDF. Suggèrent la SDF comme biomarqueur prédictif d'infertilité masculine.
(Alahmar, 2019), Irak	Revue narrative	Étudier le rôle du stress oxydatif dans l'infertilité	Augmentation significative des ROS et du biomarqueur 8-OHdG chez les patients infertiles. Corrélation directe avec la fragmentation de l'ADN.

Ce tableau rassemble six études publiées entre 2019 et 2025, issues de différents contextes géographiques (chine, USA, Inde, Irak) , et utilisant des méthodologies variées : méta-analyses, revues systématiques, études observationnelles méthodologique , ces etudes confirme de manière cohérente et robuste que le stress oxydatif constitue un mécanisme central de l'infertilité masculine, notamment en raison de son rôle direct dans la fragmentation de l'ADN spermatique (SDF). L'ensemble des données recueillies met en évidence que l'excès d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) provoque des dommages biomoléculaires multiples : peroxydation lipidique, altération des protéines, et surtout cassures de l'ADN nucléaire. Ces altérations compromettent à la fois la fonction fécondante du spermatozoïde et la stabilité du matériel génétique transmis à l'embryon.

III.2.1 Discussion :

1. Corrélation entre stress oxydatif et fragmentation de l'ADN

L'étude de (Wang et al. 2025) réalisée en Chine constitue une démonstration expérimentale claire de cette corrélation. En quantifiant simultanément les ROS et la SDF, les auteurs ont

observé une augmentation parallèle des deux paramètres chez les hommes infertiles, en particulier dans les cas d'oligoasthénotératospermie. Ces résultats confirment que l'excès de ROS agit directement sur la structure de l'ADN, induisant des cassures simples et doubles brins. Cette observation rejoint la conclusion de **(Dutta et al. 2019)**, selon laquelle le stress oxydatif constitue un mécanisme universel expliquant la majorité des anomalies spermatiques, notamment la décompaction de la chromatine et la perte de l'intégrité génétique. La convergence de ces résultats entre populations asiatiques et moyen-orientales confirme le caractère transversal de ce phénomène, indépendamment des facteurs environnementaux ou ethniques.

2. Mécanismes moléculaires : de la peroxydation lipidique aux lésions de l'ADN

Les travaux de **(Bisht et al. 2020)** apportent un éclairage essentiel sur le mécanisme biochimique sous-jacent. L'élévation du biomarqueur 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG) dans l'ADN spermatique des hommes infertiles traduit une oxydation directe des bases guanine. Ce processus provoque des mésappariements et une instabilité de la double hélice, rendant l'ADN plus vulnérable aux cassures.

Parallèlement, l'étude de **(Alahmar2019)** en Irak montre que les patients infertiles présentent une baisse significative des enzymes antioxydantes (SOD, catalase, GPx) et une augmentation du malondialdéhyde (MDA), marqueur de la peroxydation lipidique. Cette peroxydation altère les membranes spermatiques riches en acides gras polyinsaturés, entraînant une perte de fluidité membranaire, une diminution de la mobilité, et une pénétration accrue des ROS vers le noyau. Ainsi, ces deux études illustrent deux niveaux de l'action oxydative : membranaire (via le MDA) et nucléaire (via le 8-OHdG), montrant que le stress oxydatif attaque simultanément les structures périphériques et centrales du spermatozoïde.

3. Vulnérabilité particulière du spermatozoïde

Les analyses de **Dutta et al. (2019)** rappellent que le spermatozoïde humain est particulièrement sensible au stress oxydatif pour plusieurs raisons :

- sa membrane plasmique est très riche en acides gras polyinsaturés, facilement oxydables ;
- il ne dispose que de très faibles réserves cytoplasmiques d'enzymes antioxydantes ;

- et surtout, il est dépourvu de mécanismes efficaces de réparation de l'ADN après la spermiogenèse.

Cette vulnérabilité explique pourquoi une augmentation modérée des ROS, physiologique lors de la capacitation, peut devenir délétère lorsqu'elle dépasse les capacités antioxydantes du sperme. Les lésions qui en résultent se traduisent par des cassures irréversibles de l'ADN, à l'origine d'une baisse du potentiel fécondant, d'une altération de la morphologie embryonnaire et d'un risque accru de fausse couche.

4. Importance clinique de la SDF

L'étude d'**Evenson (2022)** confirme la valeur clinique et diagnostique de la fragmentation de l'ADN spermatique. En comparant plusieurs techniques (SCSA, Comet, TUNEL), Evenson démontre que la SDF est significativement plus élevée chez les hommes infertiles, et qu'elle prédit mieux les échecs de FIV et d'ICSI que les paramètres spermatiques conventionnels. Cette observation a une portée clinique majeure : elle suggère que la SDF représente un biomarqueur fonctionnel de la qualité spermatique, reflétant les dommages oxydatifs cumulatifs que ne peut révéler le spermogramme classique. L'intégration du dosage de la SDF dans le bilan d'infertilité masculine pourrait ainsi améliorer le diagnostic et guider les stratégies thérapeutiques, notamment l'indication des techniques de PMA.

III.3 L'impact des antioxydants chez les hommes atteints de stress oxydatif :

III.3.1 Résultats :

Tableau 07: L'impact des antioxydants

Étude	Type d'étude et nombre d'échantillons	Objectifs de l'étude	Résultats principaux
(Wang et al.,	Étude contrôlée, 100 patients	Déterminer	Amélioration de la

2025) Chine.	infertiles sous traitement antioxydant pendant 12 semaines	l'impact de la supplémentation en vitamine E et zinc sur la qualité spermatique et la fragmentation de l'ADN	concentration et de la mobilité spermatiques, réduction du taux de fragmentation de l'ADN, augmentation de l'activité enzymatique antioxydante (SOD, GPx).
(Pavuluri et al., 2024),UK	Étude clinique prospective, 90 hommes infertiles	Évaluer les effets de la supplémentation en CoQ10 sur les dommages oxydatifs et la qualité de l'ADN spermatique	Diminution significative du stress oxydatif (ROS et MDA), amélioration du TAC et de la compaction de la chromatine, baisse du taux de fragmentation de l'ADN.
(Bisht et al., 2020), Inde	Étude observationnelle + méta-analyse (15 études, 1 600 hommes)	Étudier le lien entre le stress oxydatif, la fragmentation de l'ADN et l'effet des antioxydants	Corrélation positive entre ROS et fragmentation de l'ADN ; les antioxydants réduisent les ROS et améliorent la stabilité chromatinienne et

			les paramètres spermatiques.
Dutta et al., 2019 (Malaisie, Qatar, USA)	Étude clinique randomisée, 120 hommes infertiles avec stress oxydatif	Évaluer l'effet d'une supplémentation combinée (vitamines C, E, L-carnitine, zinc) sur les paramètres spermatiques et la fragmentation de l'ADN	Amélioration significative de la motilité et de la morphologie spermatiques, diminution du taux de fragmentation de l'ADN (TUNEL et SCSA), baisse des niveaux de MDA et augmentation du TAC.
(Alahmar, 2019 ,Irak	Étude interventionnelle, 60 hommes infertiles oligoasthénotérazoospermiques	Évaluer l'effet d'un traitement antioxydant (vitamine C, E, CoQ10 et zinc) pendant 3 mois	Diminution du stress oxydatif et du MDA, amélioration du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes, réduction du taux de fragmentation de l'ADN.
(Agarwal et al., 2014),USA	Revue systématique (29 études cliniques, > 2 000 participants)	Synthétiser les effets des antioxydants sur la fertilité masculine et les dommages oxydatifs	Les antioxydants réduisent la peroxydation lipidique, améliorent la protamination et la

		spermatiques	qualité de l'ADN, augmentent les taux de grossesse clinique et de fécondation in vitro.
--	--	--------------	---

Ce tableau rassemble six études publiées entre 2014 et 2025, issues de différents contextes géographiques (Chine, USA, Inde, Malaisie, Qatar, Irak), et utilisant des méthodologies variées : méta-analyses, revues systématiques, études interventionnelles. Ces études confirment que la supplémentation en antioxydants joue un rôle clé dans la prévention et la correction des dommages oxydatifs affectant les spermatozoïdes.

III.3.2 Discussion :

L'étude de (Dutta et al. 2019) démontre de manière convaincante que la combinaison de vitamines C et E, de L-carnitine et de zinc permet d'améliorer significativement la motilité, la morphologie et la vitalité des spermatozoïdes chez les hommes infertiles souffrant d'un stress oxydatif élevé. Ces résultats peuvent être expliqués par les rôles complémentaires des différents antioxydants :

- la vitamine E (α -tocophérol) agit comme un antioxydant liposoluble, neutralisant les radicaux libres au niveau des membranes riches en acides gras polyinsaturés ;
- la vitamine C (acide ascorbique) régénère la vitamine E oxydée et piège directement les radicaux superoxydes ;
- la L-carnitine favorise le métabolisme énergétique mitochondrial, réduisant la production de ROS ;
- le zinc, élément essentiel de la protamine, participe à la stabilisation de la chromatine et à la compaction du noyau spermatique.

Ces actions convergent vers une diminution des marqueurs de peroxydation lipidique tels que le malondialdéhyde (MDA) et une élévation de la capacité antioxydante totale (TAC), témoignant d'un rééquilibrage redox favorable.

De façon concordante, (**Alahmar ,2019**) a rapporté une amélioration du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes, accompagnée d'une baisse significative du taux de fragmentation de l'ADN après trois mois de supplémentation en antioxydants (vitamines C, E, zinc et CoQ10). Ces résultats confirment que l'action antioxydante ne se limite pas à la neutralisation directe des ROS, mais implique aussi une stimulation des systèmes enzymatiques endogènes tels que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (GPx). Cette observation souligne l'importance d'une approche combinée agissant à la fois sur la neutralisation des radicaux libres et sur le renforcement des défenses internes.

Les études de **Bisht et al. (2020)** et **Agarwal et al. (2014)** ont mis en évidence que la thérapie antioxydante ne se contente pas de réduire les ROS, mais contribue également à restaurer la compaction de la chromatine et la protamination du noyau spermatique. Ce phénomène peut s'expliquer par la réduction de l'oxydation des groupements sulfhydryles (-SH) des protamines, nécessaire à la formation de ponts disulfures (-S-S-) responsables de la compaction finale de l'ADN.

Le stress oxydatif, en altérant ces ponts, conduit à une chromatine décondensée, donc plus vulnérable aux cassures et aux agents mutagènes. L'apport d'antioxydants contribue à réduire cette sensibilité, favorisant une meilleure intégrité du génome paternel. Ces observations sont particulièrement pertinentes pour les patients présentant un indice de décondensation élevé, suggérant que la supplémentation antioxydante pourrait être envisagée comme une approche corrective ciblée dans ce profil d'infertilité.

Les résultats de (**Pavuluri et al. 2024**), portant sur la supplémentation en coenzyme Q10, confirment ce mécanisme. Cette molécule, localisée dans la membrane mitochondriale interne, améliore le fonctionnement énergétique du spermatozoïde tout en réduisant la génération de radicaux libres. Après trois mois de traitement, une amélioration significative de la compaction nucléaire et une diminution du taux de fragmentation de l'ADN ont été observées, prouvant que l'effet antioxydant se traduit par une meilleure protection du matériel génétique.

L'étude récente de (**Wang et al. 2025**) met en lumière un autre aspect crucial : la stimulation des enzymes antioxydantes endogènes. Le traitement combiné en vitamine E et zinc pendant douze

semaines a conduit à une augmentation notable de l'activité de la SOD et de la GPx, enzymes clés dans la neutralisation du superoxyde et du peroxyde d'hydrogène. Ce renforcement enzymatique contribue à un meilleur contrôle du stress oxydatif chronique, réduisant la fragmentation de l'ADN et améliorant la mobilité et la concentration des spermatozoïdes.

Ces observations rejoignent la théorie selon laquelle le spermatozoïde, naturellement dépourvu d'un système complet de réparation de l'ADN, dépend largement de la prévention des dommages oxydatif plutôt que de leur correction. Ainsi, l'apport exogène d'antioxydants constitue une stratégie préventive essentielle pour protéger le génome spermatique avant la fécondation.

L'ensemble des études présentées souligne que la réduction du stress oxydatif par les antioxydants s'accompagne d'une amélioration globale du potentiel fécondant. Les travaux d'(Agarwal et al. 2014) ont notamment montré une augmentation des taux de fécondation in vitro et de grossesse clinique après traitement antioxydant. Ce résultat suggère que la protection de l'ADN spermatique ne se limite pas à la qualité du spermatozoïde, mais se répercute sur la qualité embryonnaire et la viabilité du développement embryonnaire précoce.

Ces observations soutiennent l'idée que le stress oxydatif exerce ses effets délétères dès le niveau nucléaire, compromettant la transmission d'un génome intact à l'embryon. Ainsi, la réduction de la fragmentation de l'ADN par les antioxydants pourrait contribuer à diminuer les risques d'échec d'implantation, de fausses couches précoces et d'anomalies embryonnaires. Les résultats de ces travaux mettent en évidence le potentiel thérapeutique majeur des antioxydants dans la prise en charge de l'infertilité masculine associée au stress oxydatif. Cependant, plusieurs études soulignent la variabilité des réponses selon la dose, la durée du traitement, et le profil métabolique des patients. La nature multifactorielle du stress oxydatif (tabagisme, obésité, infections, varicocèle, exposition environnementale) impose une approche personnalisée.

De plus, bien que les résultats soient encourageants, la standardisation des protocoles reste nécessaire pour définir la combinaison optimale d'antioxydants, leurs doses et la durée du traitement. Les futures recherches devraient inclure des essais randomisés à large échelle intégrant des marqueurs moléculaires précis (8-OHdG, 4-HNE, SCSA) afin de mieux quantifier l'efficacité antioxydante.

Conclusion

Conclusion

L'infertilité masculine représente un enjeu majeur de santé publique, affectant près de 50 % des cas d'infertilité de couple. Parmi les nombreux facteurs impliqués, le stress oxydatif et la fragmentation de l'ADN spermatique se démarquent par leur rôle central dans la détérioration de la qualité du sperme. Ce mémoire a permis de mettre en évidence le lien étroit entre la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les dommages oxydatifs causés à l'ADN des spermatozoïdes, compromettant ainsi leur intégrité génomique, leur fonctionnalité et leur pouvoir fécondant.

Nos analyses ont montré que les déséquilibres entre les mécanismes antioxydants et pro-oxydants au niveau du tractus reproducteur masculin favorisent l'oxydation des bases nucléotidiques, l'apparition de cassures simple et double brin, ainsi qu'une fragmentation significative de l'ADN. Ces altérations sont fortement corrélées à une diminution des paramètres spermatiques classiques (concentration, mobilité, morphologie), mais aussi à un échec de la fécondation naturelle ou assistée.

Les résultats présentés soulignent l'importance d'intégrer les marqueurs de stress oxydatif et de fragmentation de l'ADN dans le diagnostic de l'infertilité masculine, en complément des analyses conventionnelles du sperme. Ils ouvrent également la voie à de nouvelles approches thérapeutiques, basées sur la modulation du stress oxydatif (notamment via les antioxydants), susceptibles d'améliorer la qualité du sperme et les chances de procréation.

Références bibliographique

- Aitken, R.J., & De Iuliis, G.N. (2007). *Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome in male infertility*. Reproductive Biomedicine Online, 15(3), 300-306.
- Aitken, R.J., & Clarkson, J.S. (1987). *Significance of reactive oxygen species and antioxidants in defining the efficacy of sperm preparation techniques*. Journal of Andrology, 8(6), 338-348.
- Aitken, R.J., et al. (2010). *Mechanisms of sperm DNA damage in male infertility: role of oxidative stress*. Human Reproduction, 25(3), 648-658.
- Aitken, R.J. (2017). *The role of oxidative stress in sperm dysfunction*. Asian Journal of Andrology, 19(1), 31-36.
- Alahmar, A.T. (2019). *Impact of oxidative stress on male infertility and the potential therapeutic role of antioxidants*. Andrologia, 51(8), e13243.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., et al. (2014). *Molecular Biology of the Cell* (6th ed.). New York: Garland Science.
- Agarwal, A., et al. (2014). *Role of oxidative stress in male infertility*. Reproductive Biology and Endocrinology, 12, 54.
- Agarwal, A., et al. (2015). *Infertility in men: etiology, diagnosis, and management*. Fertility and Sterility, 103(6), 1321-1330.
- Agarwal, A., et al. (2017). *Use of MiOXSYS system for measurement of oxidative stress in sperm*. Andrology, 5(4), 789-796.
- Bao, J., & Bedford, M.T. (2016). *Epigenetic regulation of chromatin during mammalian spermatogenesis*. Nature Reviews Genetics, 17(9), 594-607.
- Balhorn, R. (2007). *The protamine family of sperm nuclear proteins*. Genome Biology, 8, 227.
- Balhorn, R. (2020). *Sperm chromatin: structure and function*. Annual Review of Biochemistry, 89, 1-22.
- Bannister, A.J., & Kouzarides, T. (2011). *Regulation of chromatin by histone modifications*. Cell Research, 21, 381-395.
- Baarends, W.M., et al. (2019). *Ubiquitination in spermatogenesis*. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 7, 101.
- Benedetti, S., et al. (2012). *Correlation of lipid peroxidation with sperm quality in infertile men*. Andrology, 44(2), 237-244.

- Boskovic, A., & Torres-Padilla, M.E. (2013). *Chromatin dynamics in the regulation of early embryogenesis*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 14, 452-464.
- Cooke, M.S., et al. (2003). *Oxidative DNA damage: mechanisms and implications*. Environmental and Molecular Mutagenesis, 41, 69-79.
- Dutta, S., et al. (2019). *Oxidative stress and male infertility: a systematic review*. Reproductive Biology and Endocrinology, 17, 12.
- Dorostghoal, M., et al. (2017). *Effect of oxidative stress on sperm parameters*. Andrologia, 49(6), e12746.
- Evenson, D.P. (2002). *Sperm chromatin structure assay (SCSA): method and applications*. Methods in Cell Science, 24, 81-90.
- Fernández, J.L., et al. (2005). *Sperm chromatin dispersion test for DNA fragmentation*. Human Reproduction, 20(4), 1114-1120.
- Fyodorov, D.V., et al. (2018). *Histone H1 and chromatin structure*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 19, 711-725.
- Gómez, E., et al. (1998). *Effect of oxidative stress on human sperm motility and lipid peroxidation*. Fertility and Sterility, 70(5), 1038-1045.
- Gómez, E., et al. (2011). *Role of PARP enzymes in DNA repair during spermatogenesis*. Journal of Cellular Physiology, 226, 2376-2385.
- Gorczyca, W., et al. (1993). *Detection of DNA fragmentation by TUNEL assay*. Cytometry, 14, 117-124.
- Guo, Y., et al. (2022). *Histone replacement by transition proteins in spermiogenesis*. Chromosoma, 131, 123-136.
- Hada, M., et al. (2017). *Regulation of histone-to-protamine transition*. Molecular Reproduction and Development, 84, 105-117.
- Hao, J., et al. (2019). *Chromatin compaction and male fertility*. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 7, 245.
- Jena, N.R. (2012). *DNA damage by reactive oxygen species: mechanisms*. Journal of Biosciences, 37, 503-517.
- Kino, K., et al. (2017). *8-OHdG as biomarker of oxidative DNA damage*. Mutation Research, 770, 37-46.

- Kouzarides, T. (2007). *Chromatin modifications and their function*. Cell, 128, 693-705.
- Laberge, R.M., & Boissonneault, G. (2005). *Topoisomerase II β and DNA double-strand breaks in spermiogenesis*. Biology of Reproduction, 73, 357-364.
- Li, et al. (2022). *Histone H1 variants in spermatogenesis*. Frontiers in Genetics, 13, 845672.
- Luger, K., et al. (1997). *Crystal structure of the nucleosome core particle*. Nature, 389, 251-260.
- Lu, et al. (2019). *Phosphorylation during meiosis and chromatin condensation*. Chromosoma, 128, 345-357.
- Luense, L.J., et al. (2016). *Histone methylation and sperm genome stability*. Frontiers in Genetics, 7, 56.
- Meistrich, M.L., et al. (2003). *Timing of protamine incorporation in spermatogenesis*. Biology of Reproduction, 69, 1269-1275.
- Murphy, M.P. (2009). *How mitochondria produce reactive oxygen species*. Biochemical Journal, 417, 1-13.
- Ochsendorf, F.R. (1999). *Leukocytes and oxidative stress in semen*. Andrologia, 31, 1-10.
- Oliva, R. (2006). *Protamines and sperm chromatin structure*. Reproduction, 131, 1-9.
- Rathke, C., et al. (2014). *Chromatin remodeling during spermiogenesis*. Development, 141, 1984-1994.
- Radi, R. (2018). *Peroxynitrite and oxidative damage in cells*. Chemical Research in Toxicology, 31, 148-166.
- Sakkas, D., & Alvarez, J.G. (2010). *Sperm DNA fragmentation: mechanisms and clinical relevance*. Human Reproduction Update, 16, 1-17.
- Sakkas, D., et al. (2010). *Oxidative stress and male infertility*. Asian Journal of Andrology, 12, 3-11.
- Shaman, A., et al. (2007). *Protamines protect sperm DNA from oxidative damage*. Fertility and Sterility, 88, 1211-1216.
- Sharma, R.K., et al. (2016). *Environmental toxins and oxidative stress in semen*. Fertility and Sterility, 105, 1072-1079.
- Soboleva, T.A., et al. (2017). *Histone variants in spermatogenesis*. Epigenetics, 12, 509-521.

Référence

- Tanaka, H., et al. (2020). *Role of H1T2 in spermatid chromatin*. Journal of Reproductive Immunology, **139**, 103123.
- Tsunoda, S., et al. (2012). *Oxidative stress and sperm function*. Biology of Reproduction, 86, 1-12.
- Ueda, T., et al. (2017). *Histone H1L1 in chromatin remodeling*. Molecular Reproduction and Development, 84, 145-155.
- Vigodner, M., et al. (2020). *SUMOylation in spermatogenesis*. Reproduction, 159, R61-R73.
- Ward, W.S. (2010). *Function of sperm nuclear proteins*. Reproduction, 139, 55-70.
- Watson, J.D., & Crick, F.H.C. (1953). *Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid*. Nature, 171, 737-738.
- Wright, C., et al. (2014). *Oxidative stress and sperm DNA integrity*. **Fertility and Sterility

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université SAAD DAHLAB -Blida 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie



Département de biologie

Faculté des sciences de la nature et de la vie Département de biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de master dans le domaine SNV filières sciences biologiques

Option : Biologie et physiologie de reproduction

Thème

Stress oxydatif et fragmentation d'ADN spermatique dans l'infertilité masculine

Soutenu le mercredi 16 juillet 2025

Présenté par

Mlle Sidi Moussa Karima

Devant le jury :

Mr Bessaad .M

MCA / USDB1

Président

Mme kanane .A

MCA / USDB1

Examinatrice

Mme Benazouz.F

MCA / USDB1

Promotrice

D^r Kanane A
[Signature]

Promotion 2024-2025