

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifiques

Université Saad Dahleb-Blida 1



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

Option : Biologie et physiologie de la reproduction.

Thème

**Effets du stress oxydatif sur la signalisation cellulaire et moléculaire
de la capacitation spermatique dans l'infertilité masculine**

Présenté par :

Mlle LAIDI Widad

Mlle AISSA EL-BEY Chahira

Soutenu le 14/07/2022 devant le jury :

Mr Bessaad M	Maître de conférences A	U. Blida	Président
Mr Alaoui A	Maître de conférences B	U. Blida	Examineur
Mme Benazouz F	Maître assistante A	U. Blida	Encadrante

**Année universitaire :
2021/2022**

Remercîment

Nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir donner la santé, la patience et de nous avoir aider à surmonter avec volonté toutes les étapes afin d'aboutir à la réalisation de ce mémoire.

*Nous remercions monsieur **Bassaad M A** maitre de conférence A au sein de la faculté science de la nature et de la vie à l'université Saad Dahleb Blida de nous avoir accorder l'honneur d'accepter la présidence du jury de ce mémoire. Qu'il puisse trouver ici notre profonde gratitude et respect.*

*Nous remercions monsieur **Alaoui A** maitre de conférence B au sein de la faculté science de la nature et de la vie à l'université Saad Dahleb Blida pour le temps accordé pour examiner ce mémoire. Nous vous accordant notre immense respect.*

*Notre plus profonde gratitude s'adresse à notre encadrante madame **Benazouz F** maitre assistante A au sien de la faculté science de la nature et de la vie à l'université Saad Dahleb Blida pour le temps qu'elle nous a accordé, pour ses précieux conseils, son orientation, sa patience, sa confiance et son engagement tout au long des étapes de réalisation de ce mémoire. Immense respect et sincère remerciement.*

Nous remercions tous les enseignants de l'option BPR qui nous ont accompagnés le long de cette formation pour leur professionnalisme, leur encouragement et leurs conseils dans ces années d'études.

Merci...

Dédicace

C'est avec joie que j'écris ces mots de remerciement aux personnes qui m'ont toujours soutenue durant ces années d'études :

À celle qui m'a donnée la vie, celle qui m'a portée dans mes échecs et mes réussites, à elle qui avec sa bonne humeur et son sourire quotidiens remplit mon cœur d'amour et d'espoir, à ma mère, ma complice, ma fierté, ce mémoire est pour toi. Merci Mama.

A ma grand-mère que j'aime tant, tu as attendu de voir ce jour avec impatience, ton amour pour moi et ta bienveillance m'ont toujours encouragé à continuer de donner le meilleur.

A mon chère grand-père qui m'a toujours soutenue et encouragé.

A mon père et mon frère.

A mes oncles, mes tantes, mon cousin et mes cousines.

A ma binôme Chahira pour son sérieux, sa patience et sa positivité, ce fut un plaisir de partager cette expérience avec toi, Merci.

A mon âme sœur Safaa pour son soutien, son encouragement et pour les moments de fou rire qu'on a passé ensemble.

A mes amies avec qui j'ai partagé des souvenirs inoubliables.

Merci à vous madame Benazouz, pour avoir réveillé en moi un rêve endormi, sincère reconnaissance et immense respect.

Et à tous ceux que j'aime de tout cœur.

Widad

Dédicace

Tout d'abord je remercie Allah le tout puissant de m'avoir aidée, de m'avoir donnée la force et la volonté et d'avoir exaucer mes invocations pour pouvoir réaliser ce travail que je le dédie :

A mes très chers parents qui m'ont soutenue durant tout mon parcours, qui m'ont encouragée quand j'ai failli baisser les bras, qui ont toujours sus m'écouter et me conseiller, qui ont crus à mes capacités, et qui ont m'ont emballée d'amour et de sécurité, que dieu vous bénisse vous garde en bonne santé et vous préserve pour moi.

A ma sœur et mon frère Hanane et Sidali je vous souhaite beaucoup de réussite dans votre vie, que dieu vous protège.

A ma grand-mère la femme douce, gentille, généreuse et la seule qui mérite de de porter le nom d'une grand-mère, ton absence a laissé un grand vide et personne n'a su le dépasser que dieu t'accueille dans son vaste paradis.

A mon binôme Widad pour sa patience et son sérieux.

A mes chers amis en particulier Manel, Ibtissem, Fella et Ratiba.

A toute ma famille.

Et à tous ceux et celles qui m'ont aidée de près ou de loin, MERCI

Chahira

Résumé

Le stress oxydatif est une cause très réponde de l'infertilité d'origine idiopathique, il est caractérisé par un taux de d'espèce réactif d'oxygène très élevé et ou une diminution du taux d'antioxydant.

Ce déséquilibre peut altérer la signalisation cellulaire et moléculaire de la capacitation, processus aillant lieu au niveau des voies génitales féminines et qui représente une étape indispensable dans la fécondation avec l'acquisition du mouvement hyperactif et la préparation à la réaction acrosomique.

A travers notre étude basée sur l'analyse de 20 articles traitant l'impact du stress oxydatif sur la signalisation moléculaire de la capacitation nous avons encadré notre thématique en regroupant l'ensemble des résultats sous cinq titres :

- ❖ L'effet du peroxyde d'hydrogène est marqué par la diminution du pourcentage de la motilité dose dépendant.
- ❖ La présence d'infection diminue le pourcentage motilité des spermatozoïdes.
- ❖ Le malondialdèhyde provoque la réduction de la motilité spermatique chez des sujets obèse et asthénozoospermiques.
- ❖ Le processus de cryoconservation induit une diminution de la motilité spermatique.
- ❖ L'effet du peroxyde d'hydrogène a diminué le nombre de spermatozoïdes capable à réaliser leur réaction acrosomique.

La surproduction des espèces réactives d'oxygène causée par l'obésité, l'infection et la cryoconservation peut entraîner la peroxydation lipidique de la membrane plasmique des spermatozoïdes et la formation de produit toxique dont le malondialdèhyde et le 4-hydroxynonèal qui sont capables de provoquer un dysfonctionnement de protéines implique dans le processus de la capacitation.

Cependant d'autres études s'avèrent nécessaire pour mieux éclairci cet impact du le phénomène de la capacitation à l'échelle cellulaire et moléculaire.

Mot clé : Stress oxydatif, ROS, capacitation spermatique, infertilité masculine.

Abstract

Oxidative stress is a very common cause of idiopathic infertility, it is characterized by a very high reactive oxygen species level and or a decrease in the antioxidant level.

This imbalance can alter the cellular and molecular signaling of capacitation, a process that takes place in the female genital tract and which represents an essential to acquire an hyperactive movement and to prepare the spermatozoa for the acrosom.

Through our study based on the analysis of 20 articles treating the impact of oxidative stress on the molecular signaling of capacitation, we have framed our theme by grouping all the results under five titles:

- ❖ The effect of hydrogen peroxide is marked by the decrease in the percentage of motility in dose-dependent manner.
- ❖ The presence of infection decreases the motility percentage of spermatozoa.
- ❖ malondialdehyde causes reduction of sperm motility in obese and asthenozoospermic subjects.
- ❖ The cryopreservation process induces a decrease in sperm motility.
- ❖ The effect of hydrogen peroxide reduced the number of sperm able to carry out their acrosome reaction.

The overproduction of reactive oxygen species caused by obesity, infection and cryopreservation can lead to lipid peroxidation of the plasma membrane of spermatozoa and the formation of toxic products including malondialdehyde and 4-hydroxynoneal which are capable of causing protein dysfunction involved in the process of capacitation.

However, other studies are necessary to better elucidate this impact of the phenomenon of capacitation at the cellular and molecular scale.

Key word : oxidative stress, sperm capacitation, male infertility, ROS

ملخص

الإجهاد التأكسدي هو سبب شائع جدًا للعقم مجهول السبب سببه ارتفاع كبير في نسبة شوارد الاوكسجين الحرة و / أو انخفاض في مستوى مضادات الأكسدة.

يمكن أن يؤدي عدم التوازن هذا إلى خلل في انتقال الإشارات عبر الجزيئات المساهمة في عملية تفعيل الحيوانات المنوية، وهي عملية تحدث في الجهاز التناسلي الأنثوي وهي ضرورية في اكساب الحيوانات المنوية حركة مفرطة النشاط وقدرة على تنفيذ عملية تفاعل الجسيم الطرفي حتى تصبح قادرة على تخصيب البويضة.

من خلال دراستنا القائمة على تحليل 20 مقالة تتناول تأثير الإجهاد التأكسدي على عملية تفعيل الحيوانات المنوية، قمنا بتقسيم اطروحتنا على خمسة عناوين

- ❖ يتميز تأثير بيروكسيد الهيدروجين بانخفاض النسبة المئوية للحركة والتفاعل الجسيمي بطريقة تعتمد على ازدياد الجرعة
- ❖ إن وجود العدوى يقلل من نسبة حركة الحيوانات المنوية.
- ❖ يتسبب مالونديالديهيد في تقليل حركة الحيوانات المنوية في للأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة ووهن النطاف.
- ❖ تؤدي عملية الحفظ بالتبريد إلى انخفاض في حركة الحيوانات المنوية.
- ❖ أدى تأثير بيروكسيد الهيدروجين إلى تقليل عدد الحيوانات المنوية القادرة على إجراء تفاعلها الجسيمي.

يمكن أن يؤدي الإفراط في إنتاج شوارد الاوكسجين الحرة الناجم عن السمنة والعدوى والحفظ بالتبريد إلى أكسدة الدهون في غشاء البلازما للحيوانات المنوية وتشكيل مواد سامة بما في ذلك مالونديالديهيد و4-هيدروكسينونيل القادرة على التسبب في اختلال وظيفي للبروتين المسؤولة عن عملية تفعيل الحيوانات المنوية ومع ذلك، فإن الدراسات الأخرى ضرورية لتوضيح تأثير الاجهاد التأكسدي على عملية تفعيل الحيوانات المنوية على المستوى الخلوي والجزيئي بشكل أفضل.

الكلمات المفتاحية: شوارد الاوكسجين الحرة، الإجهاد التأكسدي، عملية تفعيل الحيوانات المنوية، العقم عند الرجال.

Liste des figures

Figure 1 : Appareil génital masculin (Hamamah, 1997)	2
Figure 2 : Spermatogénèse (De Boeck université, 2007).....	5
Figure 3 : Spermiogénèse (de Kretser et al, 2015).....	6
Figure 4 : Schéma d'un spermatozoïde humain (Allimant ,2010).....	8
Figure 5 : Morphologie et composant cellulaire d'un normal acrosome (Auger,2018).....	9
Figure 6 : Morphologie subcellulaire du col et du flagelle d'un spermatozoïde humain. (Auger,2018).....	10
Figure 7 : Redistribution du cholestérol (Abi Nahed, 2015).	16
Figure 8 : Schéma représentant la cascade de signalisation ionique impliqué dans la capacitation (Darszon et al, 2001).....	17
Figure 9 : Représentation schématique de la voie de signalisation durant la capacitation (vetopsy.fr).....	20
Figure 10 : Trajectoires de spermatozoïdes capacités mobiles non hyperactivés et hyperactivés (Mortimer et al., 2000).....	21
Figure 11 : Schéma représentative des voies de signalisation impliqué dans l'activation de la motilité hyperactive. (Jouannet et Serres, 1995).....	22
Figure 12 : Schéma représentant voie de signalisation moléculaire de la réaction acrosomique. (Abi Nahed, 2015).....	23
Figure 13 : Schéma représentant les étapes de la réaction acrosomique (LadyofHats et al, 2006).	24
Figure 14 : Rôle physiopathologique des Ros dans le spermatozoïde (Losano et al, 2018). ..	25
Figure 15 : Voie de signalisation intracellulaires induite par les ROS au cours de la capacitation (Aitken, et al., 2015).....	29
Figure 16 : Peroxydation lipidique (Dutta et al, 2019).....	31
Figure 17 : ROS formées par le processus d'oxydo-réduction de O ₂ à H ₂ O et leurs systèmes antioxydants d'inactivation respectifs (Losano et al, 2018).....	35
Figure 18 : Histogramme représentant le pourcentage de motilité durant l'incubation des spermatozoïdes bovins dans des doses différentes de H ₂ O ₂ (de Castro et al., 2015).....	39
Figure 19 : Histogramme représentant le pourcentage de motilité des spermatozoïdes(du Plessis et al, 2010).....	39

Figure 20 : histogramme représentant de pourcentage de motilité des spermatozoïdes (Pujianto et al, 2021)	40
Figure 21 : Schéma représentative des voies de signalisation impliqué lors de taux pathologiques de Ros (Ribeiro et al, 2021).....	41
Figure 22 : Histogramme représentatif du pourcentage de réaction acrosomique et de la phosphorylation en tyrosine à 180 d'incubation (Donà et al, 2011b).	42
Figure 23 : histogramme représentatif du pourcentage de réaction acrosomique incubé dans différente dose de H2O2.....	43
Figure 24 : Histogramme représentant le pourcentage de réaction acrosomique lors de l'incubation dans différente condition de stress oxydatif (Bromfield et al, 2015).....	43
Figure 25 : Modèle d'interaction altérée de la zone pellucide due au stress oxydatif lors de la capacitation des spermatozoïdes (Bromfield et al, 2015).....	45
Figure 26 : Courbe représentative du niveau de Ros produits par les PMN seulement et par les PMN+PMA lors de différent temps d'incubation (Shi et al., 2011)	46
Figure 27 : Histogramme représentatif du pourcentage de la motilité des spermatozoïdes traités avec PMN seulement et par PMN+PMA selon le temps d'incubation (Shi et al., 2011).....	47
Figure 28 : Courbe représentative du pourcentage de la motilité des spermatozoïdes incubés avec des doses croissantes de la LPS selon le temps d'incubation (Urata et al, 2001).	47
Figure 29 : Histogramme représentatif du pourcentage de motilité des spermatozoïdes incubés avec la LPS et différents antioxydants (Urata et al, 2001).	48
Figure 30 : Courbe représentante de l'effet du MDA sur la motilité des spermatozoïdes chez des patients normaux et obèses (Yao et al, 2021).	49
Figure 31 : Courbe représentative des niveaux de MDA, le pourcentage de Motilité et de TAC chez des patients asthénozoospermiques et des donneurs fertiles (Aljaser et al, 2021).	50
Figure 32 : Organigramme représentatif de l'implication de l'obésité dans la création du stress oxydatif (Ellulu, 2017).....	51
Figure 33 : Histogramme représentatif du pourcentage de motilité du sperme frais et congelé-décongelé avant et après incubation avec le système xanthine-xanthine oxydase (x-xo) (Guthrie et Welch, 2012).	52

Liste des tableaux

Tableau I : Nomenclature liée à la qualité de la semence et leur définition (OMS, 2010).	13
Tableau II : Variation des paramètres spermatiques et anomalies (OMS, 2010).	14
Tableau III : Répartition des articles analysés et leurs références.	36
Tableau IV : Représentation des données utiliser durant la recherche.	38

Liste des abréviations

4HNE : 4-hydroxynonéal

AA : Antioxydant

AC_{tm} : Adénylate cyclase transmembranaire

ACs : Adénylate cyclase soluble

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGPI : Acides gras polyinsaturé

AKAP : Protéine d'ancrage A-kinase

AKT : Protéine kinase B

ALH : Amplitude of lateral head displacement (Déplacement latéral de la tête)

AMPc : Adénosine mono phosphate cyclique

APO : Apocynine

ARSA : Arylsulfatase A

AST : Asthénozoospermique

ATP ase : Adénosine triphosphatase

BCF : beat/cross frequency (Fréquence de battement flagellaire)

CASA : Analyse de sperme assistée par ordinateur

CAT : Catalase

CatSper : Canal cationique du sperme

CNG : Canal ionique nucléotidique cyclique

CoQ 10 : coenzyme Q10

DAG : Diacylglycérol

DHA : Acide docosahexaénoïque

Em : Potentiel membranaire

ERK : kinase régulée par un signal extracellulaire

ETC : Chaîne de transport mitochondrial

FIV : Fécondation in vitro

FSP 95 : Protéine de surface des fibroblastes

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Disulfure de glutathion

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HCO₃⁻ : Ion bicarbonate « hydrogénocarbonate »

HDL : Lipoprotéine de haute densité

HSPA2 : Protéine de choc thermique A

iNOS : oxyde nitrique synthase inductible

IP3 : Inositol triphosphate

LIN : Linéarité

LPS : Lipopolysaccharide

MAPK : mitogen-activated protein kinase

MDA : Malondialdéhyde

NADPH oxydase 5 (NOX 5) : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase 5

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NCX : Echangeur soduim-calcuim

NHE : Echangeur sodium-proton

NO : Oxyde nitrique

NRP : production normale de ROS

NRTK : Non récepteur tyrosine kinase

PC : Phosphatidylcholine

PDE : Phosphodiester

PIP2 : Phosphatidylinositol bisphosphate

PKA : Protéine kinase A

PKC : Protéine kinase c

PLA2 : Phospholipase A2

PLC : Phospholipase C

PNN : Polynucléaire neutrophile

PQQ : Pyrroloquinoléine quinone

PTP : Protéine tyrosine phosphatase

PUFA : Polyunsaturated fatty acids (Acide gras polyinsaturé)

RA : Réaction acrosomique

RIP3 : Récepteur de l'inositol triphosphate

RNase : Ribonucléase

RNS : Espèces réactives d'azote

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

RTK : Récepteur tyrosine kinase

SéGPX : Glutathion peroxydase sélénium dépendante

SO : Stress oxydatif.

SOD : Superoxyde dismutase

SPAM1 : Molécule d'adhérence du sperme 1

SRC : proto-oncogène tyrosine-protéine kinase

TRPC : Récepteur transitoire protéine canonique

Tyr-P : Phosphorylation en tyrosine

VCP : Protéine contenant de la vasoline

Vocc : Canal calcique voltage-dépendant

X-XO : Xanthine-xanthine oxydase

ZP3 : Zona pellucida sperm-binding protein 3

Sommaire

Introduction	1
<i>Chapitre I : Rappel bibliographique</i>	
I.1 Appareil génital masculin	2
I.1.1 Anatomie de l'appareil génital masculin.....	2
I.1.1.1 Testicules	2
<i>I.1.1.1.1</i> Les cellules germinales	3
<i>I.1.1.1.2</i> Les cellules de Sertoli	3
I.1.1.1.3 Les cellules de Leyding.....	3
I.1.1.2 Voies spermatiques.....	3
I.1.1.2.1 Épididyme.....	3
I.1.1.3 Glandes annexes	3
I.1.1.3.1 Les vésicules séminales	4
I.1.1.3.2 Les glandes de Cowper	4
I.1.1.3.3 La prostate	4
I.1.2 Spermatogénèse.....	4
I.1.2.1 Phase de prolifération	5
I.1.2.2 Phase méiotique.....	5
I.1.2.3 Spermiogénèse	6
I.1.3. Structure du spermatozoïde.....	7
I.1.3.1 Tête	8
I.1.3.2 Col	9
I.1.3.3 Flagelle.....	9
I.1.4 Décapacitation.....	11
I.1.4.1 Changements dans la composition des lipides membranaires	11
I.1.4.2 Modification protéique	11

I.1.4.3 Epididymosomes	12
I.1.4.4 Modification de la motilité des spermatozoïdes.....	12
I.1.4 Infertilité masculine.....	12
I.2 Capacitation	15
I.2.1 Aspect moléculaire de la capacitation	15
I.2.1.1 Modification des niveaux de cholestérol et des phospholipides	15
I.2.3.2 Modification des concentrations ioniques durant la capacitation	16
I.2.3.3 Activité de l'AMPc/PKA.....	18
I.2.3.4 Phosphorylation en tyrosine.....	18
I.2.3.4.1 Voie protéine kinase A.....	19
I.2.3.4.2 Voie protéine tyrosine kinase	19
I.2.4 Mécanisme physiologique de la capacitation	20
I.2.4.1 Hyperactivation flagellaire.....	20
I.2.4.2 Réaction acrosomique.....	22
I.3 Stress oxydatif	24
I.3.1 Radicaux libres	25
I.3.1.1 Type des ROS.....	26
I.3.1.1.1 Anion superoxyde (O_2^-)	26
I.3.1.1.2 Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)	27
I.3.1.1.3 Ion hydroxyle (OH^-)	27
I.3.1.1.4 Peroxynitrite ($ONOO^-$).....	28
I.3.2 Source des ROS.....	28
I.3.2.1 Génération des ROS par les spermatozoïdes	28
I.3.2.1.1 Génération des ROS par les mitochondries	28
I.3.2.1.2 Génération des Ros par le NADPH oxydase 5.....	28
I.3.2.2 Génération des Ros par les leucocytes.....	29
I.3.3 Rôle physiologique des ROS dans La capacitation.....	29

I.3.4 Peroxydation lipidique	30
I.4 Système antioxydants	33
I.4.1 Antioxydants enzymatiques	33
I.4.1.1 Superoxyde dismutase (SOD)	33
I.4.1.2 Catalase	33
I.4.1.3 Glutathion peroxydase (Se-GPX).....	33
I.4.2 Antioxydants non enzymatiques	34
I.4.2.1 α -Tocophérol (vitamine E).....	34
I.4.2.2 Acide ascorbique (vitamine C).....	34
I.4.2.3 Glutathion réduit (GSH)	34
<i>Chapitre II : Matériel et Méthodes</i>	
II.1 Matériels	36
II.2 Méthodes.....	37
II.2.1 : Résultats synthétiques.....	38
<i>Chapitre III : Résultats et discussion</i>	
III.1 Résultats analytiques.....	39
Conclusion.....	54
Référence bibliographique.....	55

Introduction

Introduction

La fertilité d'un couple dépend de la fécondité de l'un des partenaires. On peut considérer un couple comme infertile après deux ans de rapport sexuelle régulier et non protégé (**Agarwal et al., 2020**).

L'infertilité peut provoquer des effets néfastes sur le plans personnel et social, sa résolution nécessite dans la majorité des cas les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Selon les statistiques 35% des cas d'infertilité du couple sont d'origine masculine (**Agarwal et al., 2020**). Pour que les spermatozoïdes acquièrent la fécondité ils doivent subir différents phénomènes après l'éjaculation et durant sa migration dans les voies génitales féminines pour attendre l'ovule. Parmi ces phénomènes la capacitation, processus indispensable et essentiel qui consiste aux différents changements moléculaires et physiologiques leur permettant l'acquisition du mouvement hyperactif et de se préparer à la réaction acrosomique en externalisant les récepteurs des protéines de la zone pellucide.

Afin que la capacitation se réalise la présence d'un apport important d'énergie sous forme d'ATP et en présence de quantité nécessaire de ROS sont primordiaux. L'excès de production de ROS est connu par le stress oxydatif, phénomène ayant la capacité d'altérer les membranes plasmique et mitochondriale par peroxydation lipidique et endommager les protéines ainsi que l'ADN du spermatozoïde. Le stress oxydatif peut ainsi affecter les voies de signalisations moléculaires responsables de l'activation des protéines flagellaires intervenant lors du mouvement hyperactif et des protéines acrosomiques indispensables à la réaction acrosomique. De plus que le spermatozoïde comporte un cytoplasme très réduit contenant une quantité d'antioxydant faible et incapable de résister au surplus de ROS. Ces paramètres peuvent ainsi rendre le spermatozoïde infécond résultant à une infertilité masculine.

Sur la base de ces données, la présente étude examine l'impact du stress oxydatif sur le schéma de signalisation moléculaire intervenant lors de la capacitation spermatique cause d'infertilité masculine.

Nous avons procédé à une analyse de 20 articles répartie en deux volets synthétique et analytique portant comme travaux l'exposition des spermatozoïdes sous des conditions d'excès de ROS et de faible capacité antioxydante puis évaluer leurs impacts sur les voies de signalisation moléculaire pour acquérir le mouvement hyperactif et la préparation pour réaliser la réaction acrosomique.

*Chapitre I : Rappel
bibliographique*

I.1 Appareil génital masculin

I.1.1 Anatomie de l'appareil génital masculin

L'appareil génital masculin est constitué d'organes génitaux internes, les testicules, les épidendymes, les voies spermatiques et les glandes annexes, et d'organes externes, scrotum et pénis.

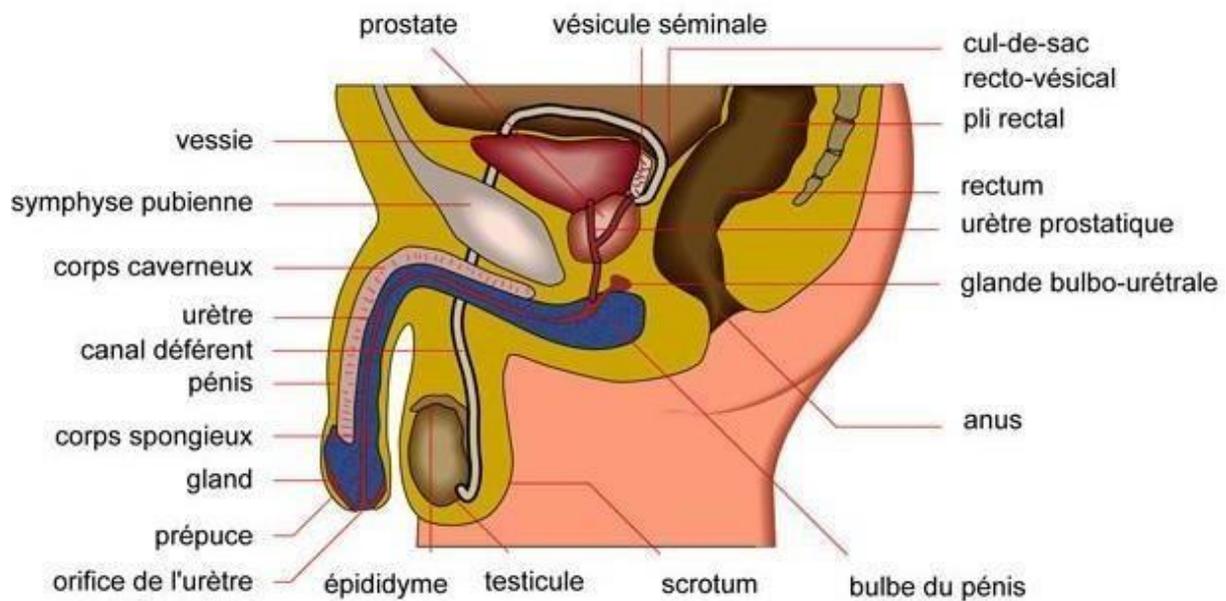


Figure 1 : Appareil génital masculin (Hamamah, 1997)

I.1.1.1 Testicules

Les testicules sont les gonades mâles qui assurent la production de spermatozoïdes et synthétisent la testostérone, principale hormone sexuelle chez l'homme. Après la descente testiculaire, les testicules sont logés dans leurs bourses à l'extérieur de la cavité abdominale, de manière à être maintenus à une température de 3 à 5 °C en dessous de la température corporelle. Cette légère hypothermie est essentielle pour la spermatogenèse (Amann, 1989). La structure testiculaire est formée par des couches fibreuses, en particulier l'albuginée et le tissu testiculaire principal dit parenchyme testiculaire. L'albuginée envoie des travées conjonctives qui forment des lobules contenant les tubules séminifères, les tubules séminifères conduisent aux canaux collecteurs constituant le rete testis. Ce dernier conduit les spermatozoïdes vers la tête de l'épididyme. Autour de ces tubules il y a le tissu interstitiel incluant les vaisseaux sanguins, les nerfs et les vaisseaux lymphatiques (Amann, 1989).

Les testicules sont formés de plusieurs types de cellules :

I.1.1.1.1 Les cellules germinales

Retrouvées à différents stades de maturation au niveau des tubules séminifères (**Lucas, 2011**).

I.1.1.1.2 Les cellules de Sertoli

Les seules cellules somatiques présentes dans les tubules séminifères, et les premières cellules à se différencier dans la crête génitale.

Elles assurent deux fonctions principales : elles sont impliquées dans le processus de différenciation sexuelle et la formation testiculaire et elles ont un rôle dans la spermatogenèse en permettant la progression des cellules germinales en spermatozoïdes par un contact étroit dans les tubules séminifères (**Ravel et al, 2011**).

I.1.1.1.3 Les cellules de Leyding

Ces cellules produisent plusieurs types de facteurs hormonaux dont l'hormone principale la testostérone qui joue un rôle dans l'expression de la fonction typique mâle (**Balthazart, 2010**).

I.1.1.2 Voies spermatiques

Les voies spermatiques comprennent l'épididyme, le canal déférent, l'urètre et les glandes accessoires. Ils sont responsables du transport du sperme et de son dépôt dans les voies génitales femelles.

I.1.1.2.1 Épididyme

L'épididyme est un tube contourné de 4 à 5 m chez l'homme qui forme des lobules séparés par des travées conjonctives, présente trois segments : la région antérieure, la région médiane et la région postérieure (**Dacheux et Dacheux, 2001**). Le transit des spermatozoïdes le long de l'épididyme humain prend de 2 à 4 jours, Le mouvement des spermatozoïdes à travers le canal épидидymaire est dû aux contractions rythmiques de la paroi musculaire lisse du canal dans la tête et le corps. (**Sullivan et al, 2016**).

I.1.1.3 Glandes annexes

Les glandes annexes participent à la formation du plasma séminal. Celles les plus actives sont les vésicules séminales, la prostate et les glandes de Cowper ou glandes bulbo-urétrales. Les autres, ampoule différentielle, glande de Littre et glandes pré-nuptiales ont une activité

mineure. Elles ont pour rôle d'apporter de l'énergie aux spermatozoïdes qui dans l'épididymes en étaient largement dépourvus (**Dacheux et al, 2001**).

I.1.1.3.1 Vésicules séminales

Ce sont deux sacs constituées de plusieurs lobes et formées d'un épithélium plus ou moins plissé et qui s'ouvrent dans la partie terminale des canaux différents dont elles sont embryologiquement issues. Ces glandes sont la source de prostaglandine et de substrats énergétiques (acide citrique, fructose synthétisé à partir du glucose sanguin) et d'autres protéines (**Dacheux et al, 2001**).

I.1.1.3.2 Glandes de Cowper

Elles sont localisées le long de l'urètre sous la prostate et au début du pénis et constituées d'un réseau de tubules et de saccules entourées d'un tissu musculaire, les cellules épithéliales sécrètent des granules de mucus (**Dacheux et al, 2001**).

Ces sécrétions éliminent l'urine résiduelle et assurent un environnement optimal pour la survie des spermatozoïdes lors de leur passage dans l'urètre (**Boukhliq et Allal, 2017**).

I.1.1.3.3 Prostate

Elle est formée d'une masse unique entourant l'urètre à la base de la vessie, et composée d'un ensemble de tubules ou saccules débouchant dans l'urètre par de multiples conduits. Les sécrétions prostatiques sont riches en ions de zinc, d'acide citrique, de la spermine et spermidine (des polyamines) et de prostasomes (des vésicules qui contiennent une quantité importante de cholestérol, de Ca^{2+} et de protéines). (**Dacheux et al, 2001**).

I.1.2 Spermatogénèse

La spermatogénèse est le processus de transformation et de différenciation d'une cellule souche immature spermatogonie en spermatozoïde. Elle dure 74 jours et se déroule dans la paroi des tubes séminifères des testicules. Elle débute à la puberté sous la régulation des hormones gonadotropes (GnRH, FSH, LH) et androgène (testostérone), et se poursuit tout au long de la vie. (**de Kretser et al., 2015 ; Beardsley et al., 2003**)

La spermatogénèse se divise en trois phases :

1. Phase de prolifération

2. Phase méiotique
3. Spermiogénèse

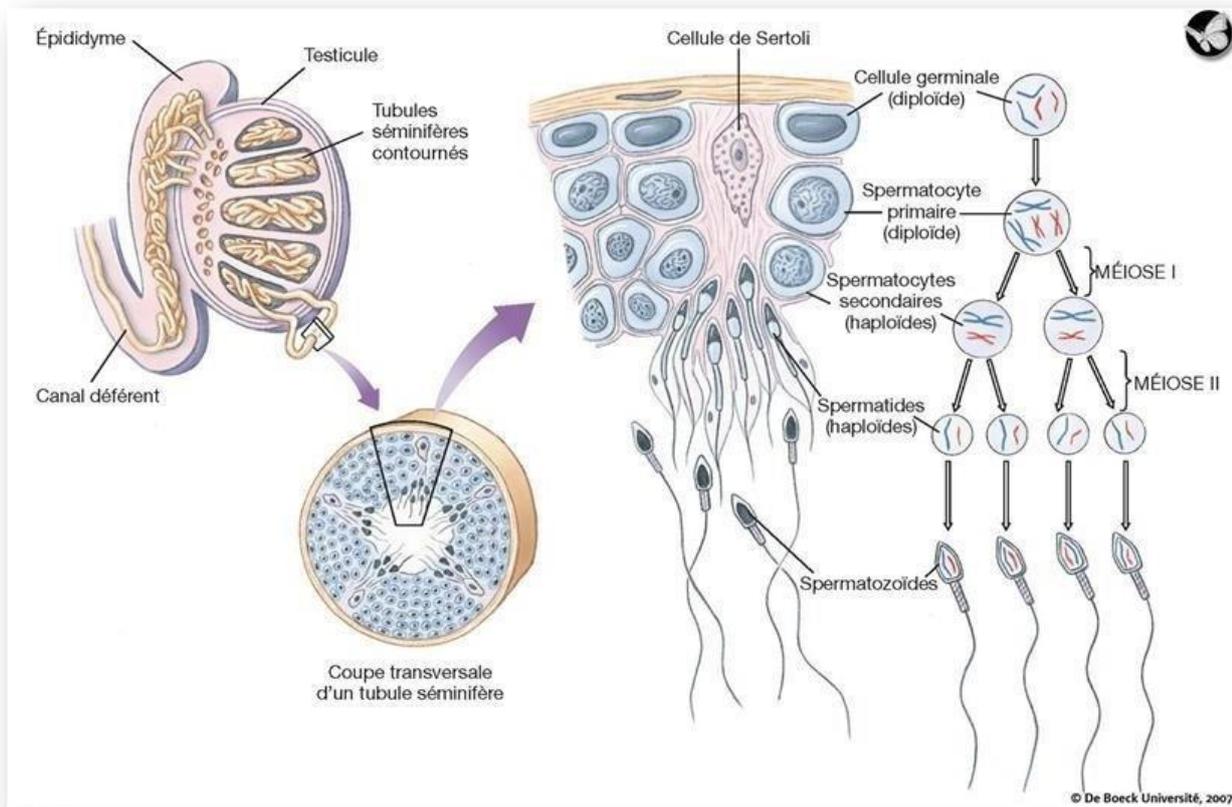


Figure 2: Spermatogénèse (De Boeck université, 2007).

I.1.2.1 Phase de prolifération

C'est une succession de mitose que subit la spermatogonie de type A (cellule souche diploïde), pour donner spermatogonie Ad (dark) qui assure le renouvellement du stock, et spermatogonie Ap (pale) qui a son tour donne deux spermatogonie B par mitose.

Ces derniers vont se diviser en deux spermatocyte de premier ordre (spermatocyte I). Cette phase est sous l'effet des hormones gonadotropes plus précisément FSH, et elle dure 16 jours. (Mclachlan et al, 2001)

I.1.2.2 Phase méiotique

Elle débute lorsque le spermatocyte I entre en prophase I qui dure 22 jours et se caractérise par 5 stades : 1) stade leptotène, 2) stade zygotène, 3) stade pachytène, 5) stade diplotène.

La métaphase I voit l'alignement des chromosomes homologues au niveau de la plaque équatoriale et la dissolution de la membrane nucléaire. Chaque membre de la paire de chromosome homologues se déplace vers un pôle opposé caractérisant l'anaphase.

Cette première division de méiose dite réductionnelle résulte à la formation de deux cellules haploïdes appelé spermatocyte secondaire (spermatocyte II).

Après six heures, les spermatocytes II entament la deuxième division méiotique équationnelle et forment deux cellules rondes haploïdes nommée spermatide. La phase méiotique a une durée de 24 jours chez l'homme. (O'Donnell *et al.*, 2000).

I.1.2.3 Spermiogénèse

La spermiogénèse est le processus de transformation du spermatide rond en spermatozoïde, elle dure 24 jours chez l'homme et est constituée de trois étapes similaires chez toutes les espèces : 1. Formation de l'acrosome, 2. Modification nucléaire, 3. Spermiation

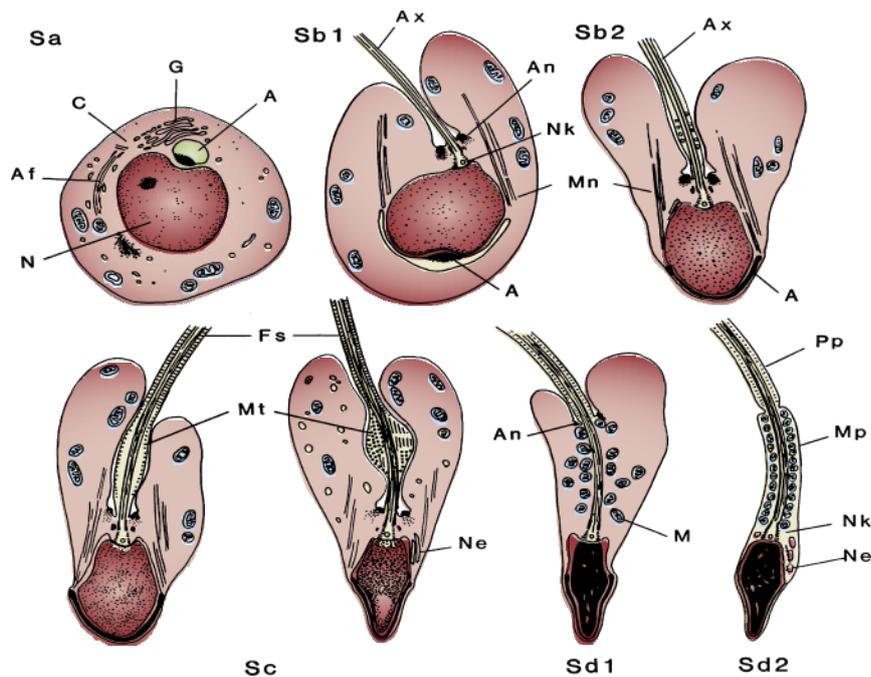


Figure 3 : Spermiogénèse (de Kretser *et al.*, 2015).

La formation de l'acrosome commence par la fusion de l'appareil de Golgi, elles migreront ensuite pour être en contact avec la membrane nucléaire. Au fur et à mesure de la différenciation du spermatide, les granules forment une coiffe qui se pose au-dessus du noyau et qui s'appliquera sur 30% à 50% de la surface nucléaire.

La modification nucléaire débute par la polarisation du noyau d'un côté de la cellule, et se met en apposition avec la membrane cellulaire. Suite à cette polarisation, la chromatine débute

la condensation en remplacent les histones par des protamines, ces changements assurent stabilité et résistance à la chromatine.

La création du flagelle se fait par l'émergence d'une structure fibreuse des centrioles distales situés en partie postérieure de la tête à l'opposé de l'acrosome. Ce filament appelé axonème est formé de neuf microtubules doublets qui entourent deux microtubules centraux simples. La phase d'élongation du flagelle voit l'acquisition de la pièce intermédiaire, principale et finale du flagelle. Ces pièces intermédiaire et principale contiennent les compartiments de la gaine mitochondriale et fibreuse qui régulent la motilité du spermatozoïde, de plus des fibres denses qui recouvrent l'axonème. (O'Donnell *et al.*, 2000).

La spermiation est un processus contrôlé par les hormones FSH et testostérone, qui consiste à la libération du spermatide allongé dans la lumière du tube séminifère et cela grâce à la rétraction du cytoplasme de la cellule de Sertoli. Le spermatide allongé se détache peu à peu des jonctions qui le relient avec la cellule de Sertoli et son corps résiduel sera ensuite phagocyté par cette dernière. (Beardsley *et al.*, 2003)

I.1.3. Structure du spermatozoïde

Le spermatozoïde humain, cellule haploïde mature hautement différenciée dont le principal rôle est la fécondation. Sa taille varie entre les 60-70 μm et il est organisé en trois parties majeures : la tête, le col et le flagelle, lui-même constitué de trois parties : la pièce intermédiaire, pièce principale et pièce terminale. (Auger, 2018 ; Mortimer, 2018).

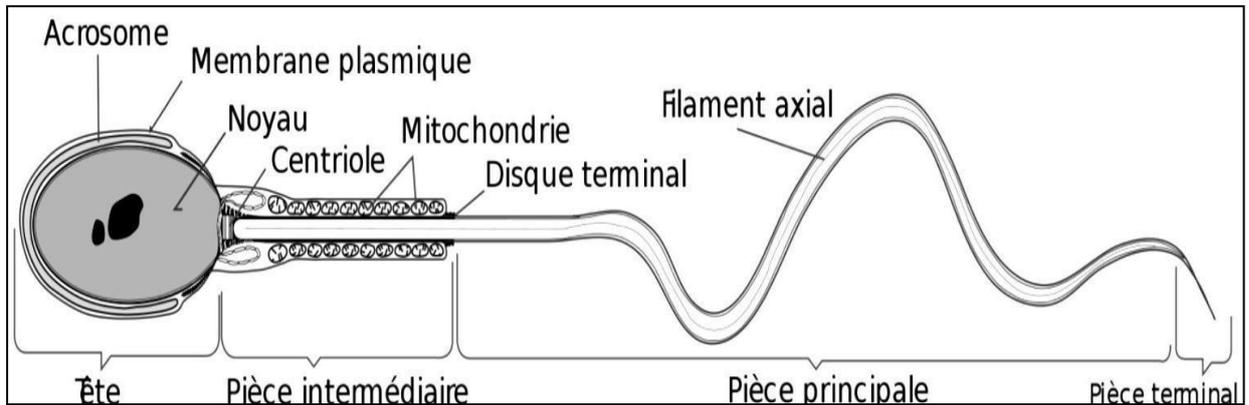


Figure 4 : Schéma d'un spermatozoïde humain (Allimant, 2010).

I.1.3.1 Tête

La tête du spermatozoïde humain mesure entre 4-5 μm de long et 2-3 μm de large, avec une forme de poire aplatie au contour régulier, dépourvue de cytoplasme, la tête comporte deux éléments principaux : le noyau et l'acrosome.

Le noyau à aspect dense et homogène renferme une chromatine très condensée permettant ainsi la protection du matériel génétique lors de son transit dans le tractus génital male puis tractus génital femelle.

L'acrosome est une grande vacuole qui abrite plusieurs enzymes formant une coiffe et couvrant 40-60% de la partie antérieure de la tête, sa taille et sa forme dépendent de la forme de la tête et varie d'une espèce à l'autre. (Abou-Haila *et al.*, 2000). Il se compose de deux segments équatorial et antérieur et il est entouré de la membrane acrosomique interne laminée avec le noyau et la membrane acrosomique externe qui fusionne avec la membrane plasmique. Son rôle fondamental est la libération de son contenu enzymatique lors du phénomène de la réaction acrosomique. (Auger, 2018)

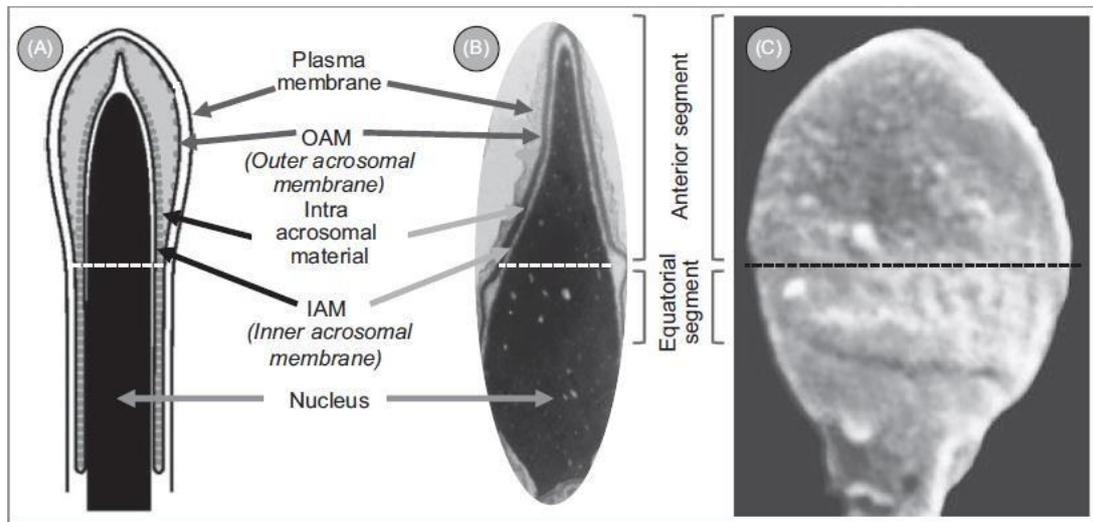


Figure 5 : Morphologie et composant cellulaire d'un normal acrosome (Auger,2018).

(A) Dessin schématique. (B) Coupe longitudinale et sagittale observée au MEB. (C) Vue frontale au ME.

I.1.3.2 Col

Le col ou cou est un petit segment qui vient s'interposer entre la tête du spermatozoïde et son flagelle. Il comprend un centriole proximal dont la structure est composée de neuf triplets de microtubule formant un cercle et est orienté obliquement par rapport à l'axe du flagelle ainsi qu'un centriole distal qui s'étend jusqu'à la partie proximale de l'axonème et est composé de neuf colonnes. Le centriole distal forme l'axonème alors que le centriole proximal est associé à la formation du centrosome lors de la fécondation. (Auger, 2018).

I.1.3.3 Flagelle

Le flagelle est la plus longue partie du spermatozoïde, sa taille est de 40 à 50µm et il est constitué d'une pièce intermédiaire, une pièce principale et une pièce finale. L'axonème est présent dans la totalité du flagelle et est constitué d'une paire de microtubules centraux entourée de neuf doublets de microtubules périphériques formés de microtubule A dit complet composé de 13 sous-unités de tubuline et microtubule B dit incomplet composé de 9 sous-unités de tubuline. Les bras internes et externes de dynéine associés au microtubule A lient ce dernier au microtubule B du doublet voisin. Les microtubules périphériques se lient ensemble grâce aux ponts de nexine et une fibre radiale relie les microtubules centraux entourés d'une gaine avec un microtubule périphérique. Il contient aussi des structures péri-axonales qui sont :

Gaine mitochondriale : Ou pièce intermédiaire, c'est une structure riche en mitochondries suite à leur migration lors de la spermiogénèse. Ces dernières apportent de l'énergie sous forme d'ATP indispensable à la motilité des spermatozoïdes. L'extrémité caudale de la gaine mitochondriale nommée l'anneau de Jensen marque la limite entre la pièce intermédiaire et la pièce principale et a un rôle mécanique en empêchant les mitochondries de se déplacer vers la partie caudale lors du mouvement du flagelle.

Fibres denses externes : Ce sont des structures cylindriques striées qui entourent les doublets de mitochondries périphérique, et ils s'étendent jusqu'à la pièce principale. Ces fibres offrent au flagelle une rigidité et des propriétés élastiques.

Gaine fibreuse : Elles s'étendent sur le long de la pièce principale et a une position sous-jacente à la membrane plasmique, sa structure est formée de deux colonnes longitudinales reliées avec des nervures en demi-cercle. Elle s'implique dans le mouvement ondulatoire spécifique du flagelle du spermatozoïde. Quant à la pièce terminale du flagelle ne contient aucune structure peri-axonémale (Auger, 2018 ; Mortimer, 2018 ; Afzelius *et al.*, 1995)

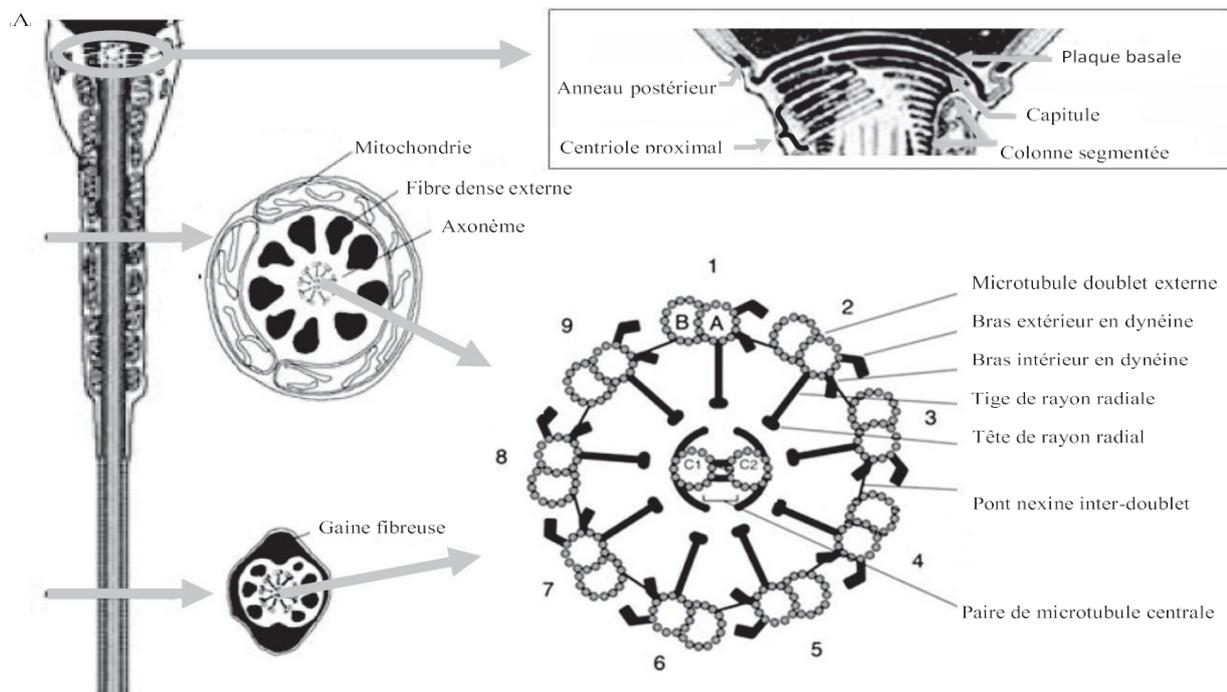


Figure 6 : Morphologie subcellulaire du col et du flagelle d'un spermatozoïde humain. (Auger, 2018).

(A) Schéma de l'aspect du col et de la moitié du flagelle en coupe longitudinale observée au MEB. (B) Détails des structures du col et de la pièce de liaison. (C) Schéma d'une coupe transversale de la pièce intermédiaire observée au MEB. (D) Schéma d'une coupe transversale de la pièce principale vue au MEB. (E) Organisation schématique de composants de l'axonème.

I.1.4 Décapacitation

Les cellules de l'épithélium épидидymaire sécrètent des composés et des enzymes spécifiques dans le liquide épидидymaire qui modifient la membrane plasmique et la structure du sperme ainsi que leurs fonctions (**Amann, 1989**), leur permettant d'acquérir les propriétés de motilité, ces modifications sont appelées la décapacitation (**Sullivan et al., 2016**). Le segment initial de l'épидидyme est connu pour être le segment épидидymaire le plus actif et pour jouer un rôle majeur dans la décapacitation (**Cooper et al., 2002**).

I.1.4.1 Changements dans la composition des lipides membranaires

Au cours de la décapacitation, les spermatozoïdes humains intègrent des lipides, en particulier du phosphatidylcholine (PC) associé à l'induction de la motilité progressive. (**Haidl, 1971**).

Les spermatozoïdes subissent aussi une diminution en cholestérol et en phospholipide, perdent des acides gras saturés et s'enrichissent en acides gras polyinsaturés conduisant à un changement de la fluidité de leurs membranes plasmiques, ce changement est nécessaire pour l'acquisition du pouvoir fécondant (**Haidl, 1971**).

I.1.4.2 Modification protéique

L'une des étapes de la décapacitation est la modification protéique de la membrane plasmique qui se traduit par des pertes, des adsorptions et des modifications de protéines membranaires (**Martin, 2015**). Parmi les protéines identifiées et qui sont considérées comme des facteurs décapitants, les HE4 et HE12, d'autres sont impliquées dans la fusion à la zone pellucide tel que les protéases GP-83 et GP39, la serpine, le trypsinogène et la phospholipase A2 (PLA2) (**Martin, 2015**).

I.1.4.3 Epididymosomes

Les épидidymosomes sont des microvésicules extracellulaires constituées de phospholipides essentiellement la sphingoméline, sécrétés par les cellules épithéliales et sont impliqués dans l'efflux du cholestérol membranaire des spermatozoïdes et dans les échanges de lipides et protéines avec les spermatozoïdes.

Parmi les protéines transférées par les épидidymosomes et qui s'associent à des domaines spécifiques des spermatozoïdes principalement sur la membrane recouvrant l'acrosome et la pièce médiane, la glutathion peroxydase de type 5 sécrétée par les cellules épithéliales de la tête de l'épididyme et qui pourrait être impliquée dans la protection des spermatozoïdes en transit contre le stress oxydatif (**Sullivan *et al.*, 2007**).

I.1.4.4 Modification de la motilité des spermatozoïdes

Le développement de la motilité des spermatozoïdes lors du transit dans l'épididyme est parmi les étapes essentielles pour que les spermatozoïdes acquièrent la fertilité, mais les spermatozoïdes testiculaires activés mobiles ne sont jamais fertiles (**Amann, 1989**).

Parmi les inducteurs de la motilité au niveau épидidymaire le Ca^{2+} , le PH et le bicarbonate qui contrôlent et activent l'AC ce qui augmente la production d'AMPc induisant par la suite la phosphorylation des protéines flagellaires (**Cooper, 2002**).

I.1.4 Infertilité masculine

L'infertilité touche environ 15 % de la population mondiale. Elle correspond à l'incapacité pour un couple à concevoir après 12 ou 24 mois de rapports sexuels, efficaces et réguliers sans contraception (**Leridon, 2011 ; Mahboubi *et al.*, 2020**). L'infertilité masculine est d'étiologie multifactorielle, elle peut être d'origine génétique, environnementale, excrétoires, hormonale, infectieuse et, dans 30% des cas elle reste d'origine inconnue, dénommée alors infertilité idiopathique (**Jungwierth *et al.*, 2015**).

Des tests de laboratoire appropriés sur le sperme jouent un rôle clé dans l'évaluation des hommes présentant une infertilité. L'analyse du sperme évalue une variété de paramètres, y compris les caractéristiques des spermatozoïdes, du plasma séminal et des cellules non spermatiques (**Sabanegh et Agarwal, 2011**). Les infertilités masculines sont classées selon différentes catégories sur la base des normes du spermogramme fixé par l'OMS (**Mouka, 2017**).

Tableau I : Nomenclature liée à la qualité de la semence et leur définition (OMS, 2010).

Qualité de sperme	Définition
Asthénozoospermie	Pourcentage de spermatozoïdes progressivement mobiles en dessous de la limite de référence.
Azoospermie	Pas de spermatozoïdes dans l'éjaculat
Leucospermie	présence de leucocytes dans l'éjaculat supérieure à la valeur seuil
Normozoospermie	Nombre total ou concentration de spermatozoïdes, et pourcentages de spermatozoïdes progressivement mobiles et morphologiquement normaux, égaux ou supérieurs aux limites de référence.
Oligozoospermie	Nombre total (ou concentration, selon le résultat rapporté) de spermatozoïdes inférieur à la limite de référence.
Tératozoospermie	Pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux inférieur à la limite de référence.

Le stress oxydatif est devenue un facteur reconnu d'infertilité masculine idiopathique, sa présence dans le liquide séminal est souvent corrélée à des facteurs spermatiques altérés dont les altérations du processus de la capacitation, de la mobilité et de la capacité à réaliser la réaction acrosomique (Mahbouli *et al.*, 2020 ; Young, 2016)

Tableau II : Variation des paramètres spermatisques et anomalies (OMS, 2010).

Paramètres		Définition de l'anomalie	
Volume		[Volume] < 1,5 ml	Hypospermie
		[Volume] > 6 ml	Hyperspermie
Nombre		[Spermatozoïdes] > 200 M/ml	Polyspermie
		[Spermatozoïdes] < 15M/ml	Oligozoospermie modérée
		[Spermatozoïdes] < 5M/ml	Oligozoospermie sévère
		Absence de spermatozoïde	Azoospermie
Mobilité	Grade (a): rapide et progressive	Mobilité progressive à 1h type (a+b): < 32%	Asthénozoospermie
	Grade (B) : lente ou faiblement progressive		
	Grade (c): mobile mais non progressive	Mobilité progressive à 3h type (a+b+c) des spermatozoïdes : < 40%	
Morphologie		[Spermatozoïdes normaux] < 4% (classification Kruger)	Tératozoospermie
		[Spermatozoïdes normaux] < 15% (classification de David modifiée par Auger et Eustache)	
Vitalité		[Vitalité des spermatozoïdes] < 58%	Nécrozoospermie
Leucocytes		[Leucocytes] > 1M/mL	Leucospermie
Anomalie multiple		Oligozoospermie + Asthénozoospermie + Tératozoospermie	Oligoasthénotératozoospermie

I.2 Capacitation

Le phénomène de capacitation consiste à une série de modification moléculaire, chimique et physiologique que subit le spermatozoïde éjaculé, afin d'acquérir le potentiel nécessaire à la fécondation de l'ovocyte. Ce processus prend place durant la migration des spermatozoïdes à travers le tractus génital femelle.

La capacitation est associée à des modifications de la distribution des protéines de la surface spermatique, à des altérations des caractéristiques de la membrane plasmique, à des changements de l'activité enzymatique et à des modulations des constituants intracellulaires. Résultant ainsi à une hyperactivation flagellaires et à un habilité à la réalisation de la réaction acrosomique. (Baldi *et al.*, 1996)

I.2.1 Aspect moléculaire de la capacitation

I.2.1.1 Modification des niveaux de cholestérol et des phospholipides

Les modifications du contenu lipidique et de la dynamique membranaire du spermatozoïde représentent le premier évènement inducteur des signaux intracellulaires de la capacitation (Chakroun Fekii *et al.*, 2003).

La membrane plasmique de la tête du spermatozoïde contient de grandes quantités de cholestérol connu pour réguler la fluidité des bicouches lipidiques membranaires et jouer un rôle important dans la capacitation, des niveaux inhabituellement élevés de lipides liés à l'éther et une teneur élevée en acides gras insaturés tels que le docosahexaénoyle et La sphingomyéline (Martínez *et al.*, 1996).

Lorsque les spermatozoïdes traversent le tractus génital féminin, il y a une élimination du cholestérol par une diffusion lente, le cholestérol se déplace de la membrane du spermatozoïde vers les accepteurs de protéines solubles, essentiellement l'albumine (Cross, 1998) et les lipoprotéines de haute densité présent dans le liquide utérin (Martínez *et al.*, 1996).

Parmi les conséquences de la perte du cholestérol :

- Une augmentation de la fluidité membranaire (Chakroun Fekii *et al.*, 2003).
- Une redistribution des lipides qui semblent fournir des domaines fusogéniques nécessaires à la fusion membranaire dans la réaction acrosomique (Martínez *et al.*, 1996).
- Une augmentation du PH intracellulaire (Cross, 1998).
- Un influx massif de Ca^{2+} extracellulaire.

Ces changements sont considérés comme des conditions préalables à la réaction acrosomique. (Martínez *et al.*, 1996).

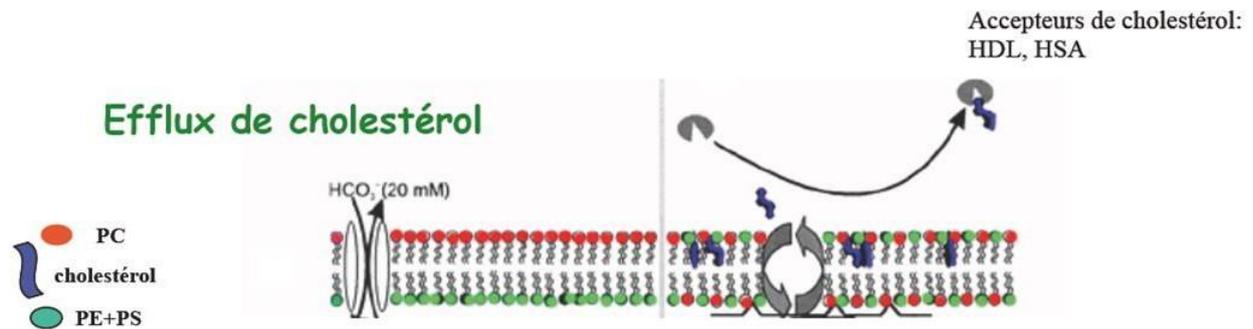


Figure 7 : Redistribution du cholestérol (Abi Nahed, 2015).

I.2.3.2 Modification des concentrations ioniques durant la capacitation

L'efflux du cholestérol permet l'entrée du HCO_3^- processus indispensable à la capacitation, cet ion très abondant dans les voies génitales femelle permet l'activation de sAC et à l'augmentation de la production d'AMPc (Abi Nahed, 2015). L'élévation de la concentration intracellulaire du HCO_3^- est associé à l'augmentation intracellulaire du pH et se fait grâce à des échangeurs anionique $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ou des cotransporteurs $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$, le HCO_3^- a un rôle dans la fluidité et l'asymétrie de la membrane plasmique ainsi que la motilité du spermatozoïde. (Baldi *et al.*, 1991)

L'ion Ca^{2+} est un important second messenger durant la capacitation, sa présence dans le milieu extracellulaire est nécessaire (Yanagimachi, 1982). L'influx de Ca^{2+} se fait principalement grâce à deux types canaux calciques présent sur la membrane de la tête sont les VOCCs et les TRPCs, tandis que sur le flagelle sont les CatSpers et les CNGs, ainsi que $[\text{Ca}^{2+}]_i$ peut être augmenté par libération des réservoirs intracellulaires de Ca^{2+} (Abi Nahed, 2015). Pour assurer l'homéostasie, les ions Ca^{2+} sont expulsés en dehors de la cellule via les Ca^{2+} -ATPase et les échangeurs $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCXs) situés sur la pièce intermédiaire et l'acrosome (Krasznai *et al.*, 2006). La régulation de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$, joue un rôle primordial dans l'acquisition du pouvoir fécondant des spermatozoïdes. L'absence de Ca^{2+} dans le milieu extracellulaire compromet la mobilité des spermatozoïdes ainsi que l'exocytose de l'acrosome (Abi Nahed, 2015).

Un PH intracellulaire bas (acide) est marqué avant la capacitation, il permet de maintenir le Em (potentiel membranaire) dépolarisé ainsi les canaux Cav sont bloqués. L'influx du HCO₃⁻ et du H⁺ est accompagné par l'augmentation du PH_i et l'activation des CatSpers, la régulation de ce dernier est assuré par l'échangeur Na⁺/H⁺ (sNHE) localisé sur la pièce intermédiaire du flagelle. (Abi Nahed, 2015 ; Wang *et al.*, 2007).

Le potentiel membranaire Em est la balance des flux, des gardians et de la perméabilité de la membrane plasmique. Avant la capacitation le spermatozoïde est dépolarisé entre -35 mV et -40 mV ensuite deviens hyperpolarisé a -70mV lors de la capacitation. L'hyperpolarisation stimule le sNHE augmentant ainsi le PH intracellulaire et activant les Catspers. L'hyperpolarisation qui se produit lors de la capacitation est influencé par les taux de K⁺ extracellulaire et la perméabilité des canaux K⁺. (Visconti *et al.*, 2011).

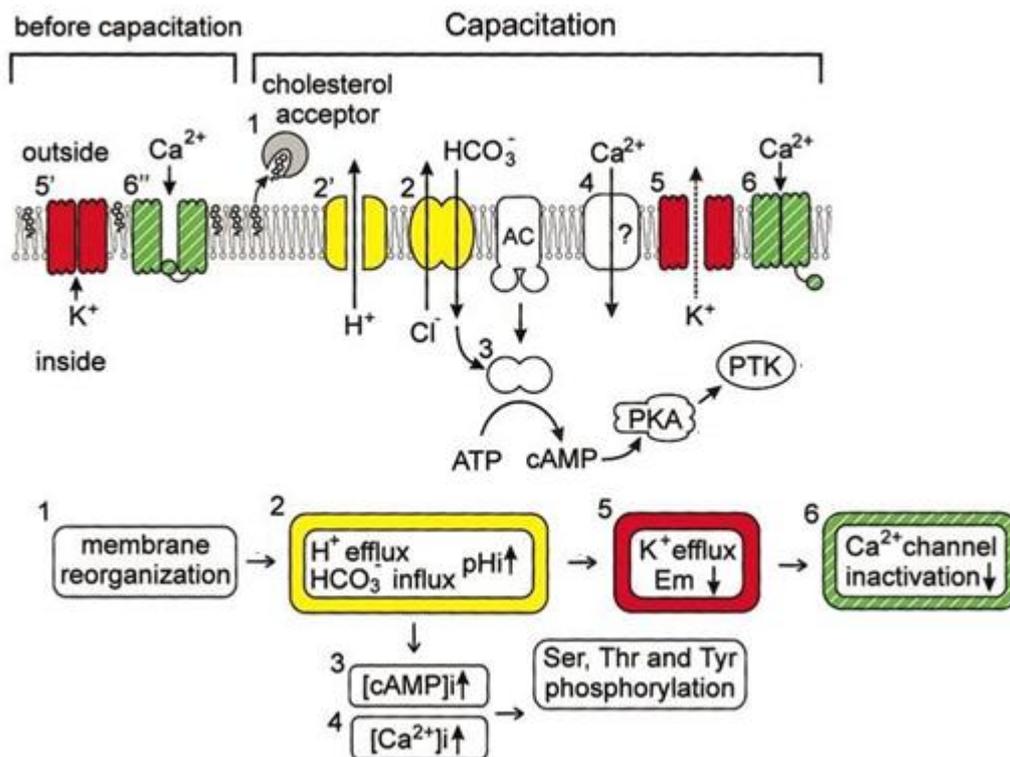


Figure 8 : Schéma représentant la cascade de signalisation ionique impliquée dans la capacitation (Darszon *et al.*, 2001).

1 : réorganisation membranaire et l'influx de cholestérol lors de la capacitation. 2 : l'augmentation du Phi, l'efflux de H⁺ et l'influx de HCO₃⁻. 3 : activation du Sac et l'augmentation de [AMPc] intracellulaire. 4 : influx de Ca²⁺ et augmentation [Ca²⁺]

intracellulaire lors de la capacitation. 5 : efflux des ions K^+ accompagner de diminution du Em lors de la capacitation. 5' : fermeture des canaux K^+ avant capacitation.

I.2.3.3 Activité de l'AMPc/PKA

L'adenylyl cyclase soluble (sAC, SACY, Adcy10) est une forme atypique des adenylyl cyclase transmembranaire (tmAC) qui ne présente pas de domaine transmembranaire et n'est pas localisé sur la membrane plasmique. Cette enzyme est la principale source AMPc dans le spermatozoïde mature. sAC est stimulé par l'augmentation intracellulaire du bicarbonate HCO_3^+ et des ions calcium Ca^{2+} présent dans le milieu extracellulaire (liquide séminal). Ca^{2+} provoquent une augmentation de l'affinité de ATP pour sAC. (Xie *et al.*, 2006 ; Buffone *et al.*, 2014). L'AMPc est synthétiser à partir d'ATP par sAC et est dégradé par le phosphodiesterases (PDE) en 5'AMP. L'AMPc va ensuite stimuler l'activité de la protéine kinase A, ainsi que d'autre protéine kinase telles que la PKC. (Buffone *et al.*, 2014).

La protéine kinase A (PKA) est une enzyme constituée de deux sous-unités régulatrice R et deux sous-unités catalytique C qui contiennent le site active de l'enzyme. La PKA s'active quand quatre molécules d'AMPc se fixent aux sous-unités R, deux à chaque sous unités, causant ainsi la dissociation des sous-unités C qui deviens libre et active. Les protéine d'ancrage A (AKPA) fixent les PKA par leur sous unités R au cytosquelette afin de les placer à côté de la protéine cible, dans les spermatozoïdes les sous unités R sont trouvés dans la région acrosomique et le flagelle de sorte que la phosphorylation des protéines ciblées de déroule dans un moment précis de la capacitation ou la réaction acrosomique. Le rôle de la PKA dans la capacitation est la régulation de la phosphorylation en tyrosine, elle a aussi un rôle dans la réaction acrosomique en activant les canaux calciques volage-dépendant. (Lefèvre *et al* 2002).

I.2.3.4 Phosphorylation en tyrosine

Le flagelle est le compartiment majeur qui subit la phosphorylation en tyrosine, précisément dans la pièce principale et la pièce intermédiaire. La phosphorylation des protéines flagellaire est liée à l'acquisition de la motilité hyperactive.

Chez l'humain des protéines de la famille AKAP dont AKAP82, son précurseur pro-AKAP82 AKAP3 et la FSP95 sont les plus phosphorylées en leur tyrosine durant la

capacitation. Ils sont présents dans la gaine fibreuse et impliqué dans le maintien de l'intégrité et la motilité du spermatozoïde.

Au niveau de la tête du spermatozoïde les protéines ERK1 et ERK2 (kinases régulées par un signal extracellulaire) sont phosphorylées et activées lors de la capacitation. De plus que la VCP (vasolin-containing protein) qui après phosphorylation, elle est relocalisée vers les portion antérieur de la tête et le col afin d'intervenir dans la régulation des évènements de la fusion membranaire.

La phosphorylation en tyrosine de fait en différente voies, on cite :

I.2.3.4.1 Voie protéine kinase A

L'activation de la PKA résulte à l'augmentation de la phosphorylation sur l'acide aminé tyrosine des protéines spermatique. La PKA phosphoryle les résidus serine/thréonine de certaines protéines qui à leur tour entrent dans les événements de la phosphorylation en tyrosine. Cette voie de phosphorylation est exclusive au spermatozoïdes et est la voie majeure.

I.2.3.4.2 Voie protéine tyrosine kinase

La phosphorylation en tyrosine dépend de l'activation des protéines tyrosines kinases PTK et de l'inhibition des protéines tyrosines phosphatases PTP. Les PTK sont divisés en deux grandes familles, des récepteurs tyrosines kinases RTK et les non récepteurs tyrosines kinases NRTK.

Les RTK s'activent lors de la liaison avec le ligand en extracellulaire permettent la transduction du signal dans le cytoplasme par l'autophosphorylation des résidus tyrosine de leur récepteur et la phosphorylation en tyrosine d'autres protéines de signalisation. Ils sont localisés au niveau du segment équatorial de l'acrosome. Les NRTK, enzymes majoritairement localiser dans le cytoplasme et de la face interne de la membrane plasmique, peuvent être localiser aussi dans des compartiments subcellulaires spécifiques. Les récepteurs de la famille SRC localisés au niveau de flagelle et au niveau de la tête du spermatozoïde. Les SRC présente des sites qui sont phosphorylé par la PKA, elle devient active après phosphorylation du résidu Y416 durant la capacitation. L'inhibition de la SRC et de la PKA résulte à une diminution de la phosphorylation en tyrosine et à une suppression de la motilité. (LA WSON, 2008 ; Naz et Rajesh, 2004 ; Gangwar et Atreja, 2015 ; Signorelli *et al.*, 2012)

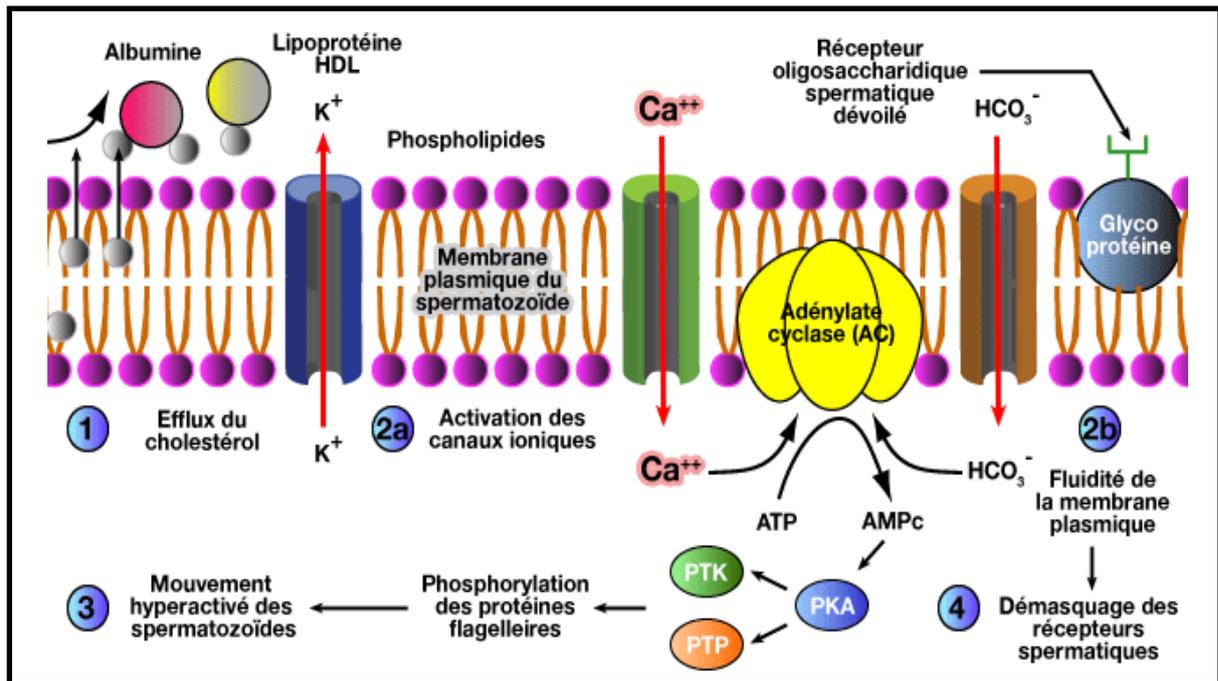


Figure 9 : Représentation schématique de la voie de signalisation durant la capacitation (vetopsy.fr)

I.2.4 Mécanisme physiologique de la capacitation

Les différentes cascades de signalisation durant le processus de la capacitation, confèrent au final aux spermatozoïdes une motilité hyperactive et les rendent capables d'accomplir la réaction acrosomique. (Dutta *et al.*, 2019).

I.2.4.1 Hyperactivation flagellaire

La motilité est dépendante de l'activité des dynéines-ATPase, leur rôle est de faire glisser les microtubules en eux pour créer des courbures. Chaque gamète se déplace particulièrement selon son stade de maturation pré-éjaculatoire, elle débute progressive pour ensuite évoluer à une motilité hyperactive. L'évaluation de la motilité se fait par le système CASA, il permet de suivre le déplacement du spermatozoïdes en suivant les mouvements de la tête, dont le déplacement latéral de la tête (ALH), la vélocité curvilinéaire (VCL), la vélocité linéaire (VSL) et la linéarité (LIN : VSL/VCL). La motilité est considérée hyperactive lorsque l'ALH et la VCL dépassent les limites du seuil et que la LIN diminue (Ho and Suarez, 2001).

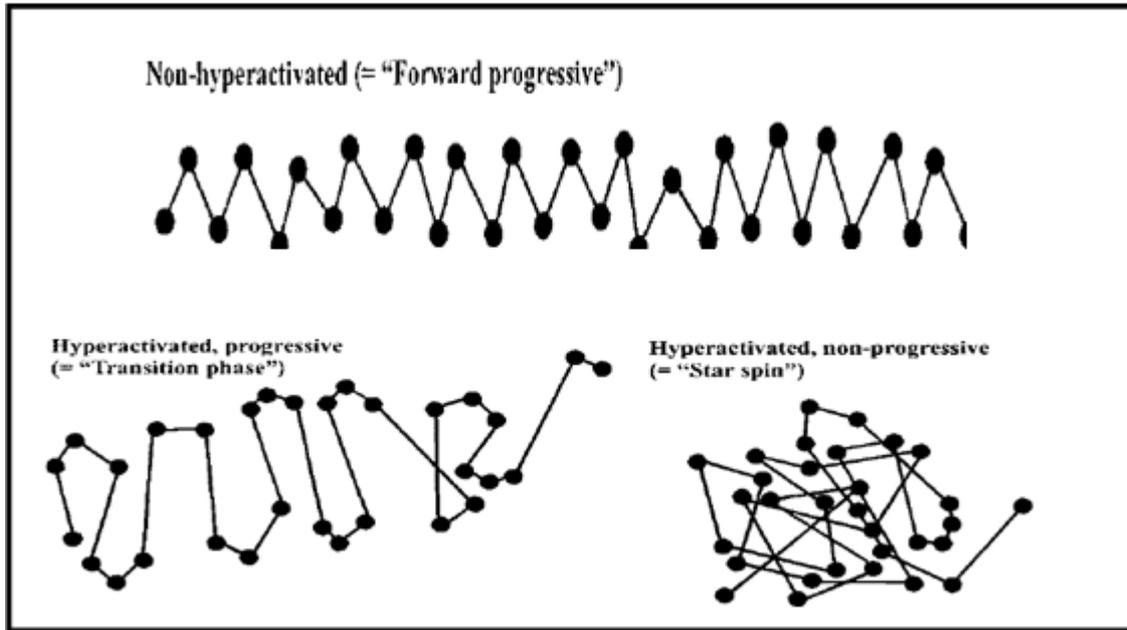


Figure 10 : Trajectoires de spermatozoïdes capacités mobiles non hyperactivés et hyperactivés (Mortimer et al., 2000).

La motilité hyperactive des spermatozoïdes est l'une des résultats de la capacitation, déclenchée par la phosphorylation des résidus de tyrosine des protéines présent dans la gaine fibreuse du flagelle (Dutta et al., 2019). Cette hyperactivité est caractérisée par un mouvement flagellaire accru et asymétrique, un déplacement latéral élevé de la tête des spermatozoïdes, ainsi qu'une motilité non linéaire. Elle facilite la libération physique des spermatozoïdes des cellules du cumulus oophorus et elle permet la pénétration de la zone pellucide de l'ovocyte ainsi la fécondation. (Suarez et Ho, 2003).

Le mouvement des ions à travers la membrane plasmique permet des changements du pH intracellulaire et de la concentration en calcium, qui régulent l'activité cellulaire Phosphorylation/déphosphorylation et active les protéines axonales, résultant en un glissement inter-tubulaire et une flexion des flagelles (Abi Nahed, 2015).

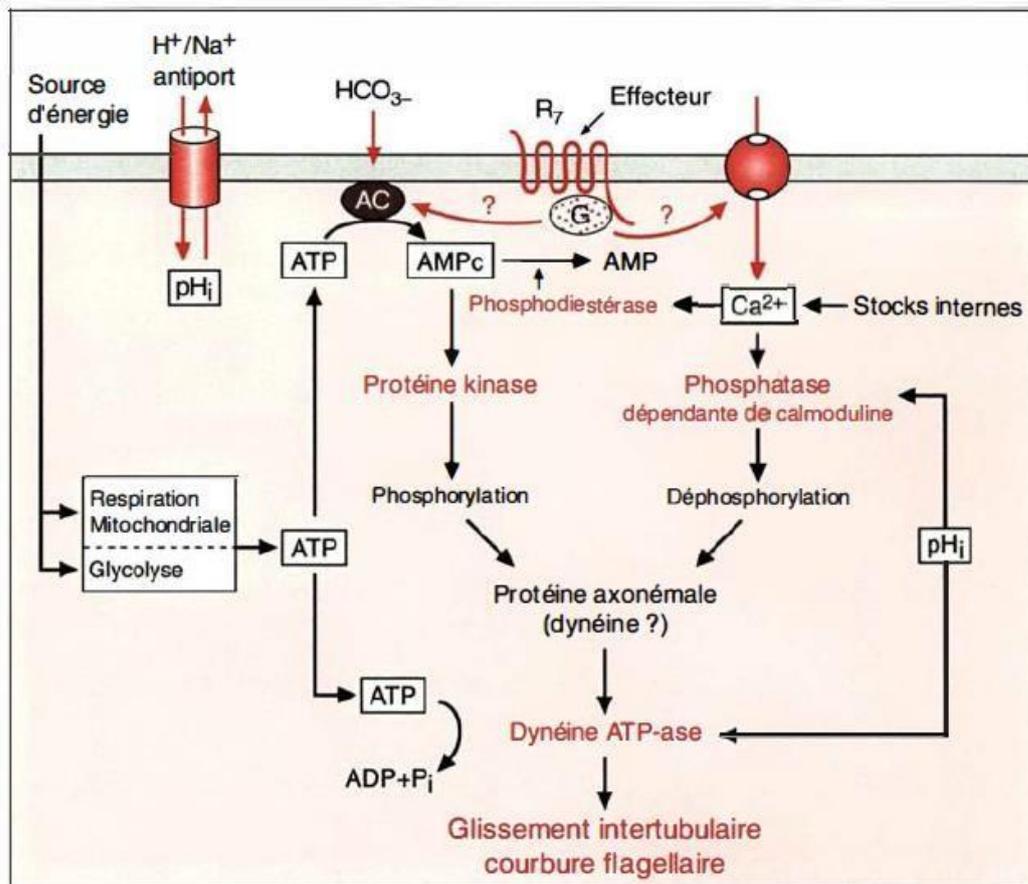


Figure 11 : Schéma représentative des voies de signalisation impliqués dans l'activation de la motilité hyperactive. (Jouannet et Serres, 1995).

I.2.4.2 Réaction acrosomique

Le phénomène de la capacitation confère au spermatozoïde la capacité d'accomplir la réaction acrosomique. Elle s'effectue par la fusion locale des membranes plasmiques et acrosomiques externe sous-jacente donnant lieu à l'exocytose des enzymes localisées dans la vésicule sécrétoire : l'acrosome. Elle est irréversible et elle permet au spermatozoïde de pénétrer la zone pellucide et de fusionner avec la membrane plasmique ovocytaire pour au final apporté son ADN à l'ovocyte accomplissant ainsi son rôle principal dans la fécondation (Fierro, 1997 ; Pilikian, 1994).

Après pénétration des cellules du cumulus oophorus grâce au mouvement hyperactif les spermatozoïdes se fixe par la partie antérieure de sa tête là où il y a les récepteurs à la glycoprotéine ZP3. La RA est impliquée par un influx massif de Ca^{2+} du milieu extracellulaire vers milieu intracellulaire. La liaison au ZP3 entraîne l'activation de protéine G (Abou-Haila

et Tulsiani, 2000). La protéine G active la phospholipase C (PLC) qui entraîne l'hydrolyse du PIP2 au niveau de la membrane plasmique afin de produire de DAG et l'IP3. Le IP3 va se lier à son récepteur IP3R présent sur la membrane interne de l'acrosome provoquant la libération de Ca^{2+} des réservoirs intracellulaires. L'augmentation intracellulaire de DAG va induire l'activation de la PKC qui résulte en la phosphorylation de diverses protéines et induire la réaction acrosomique (Abi Nahed, 2015).

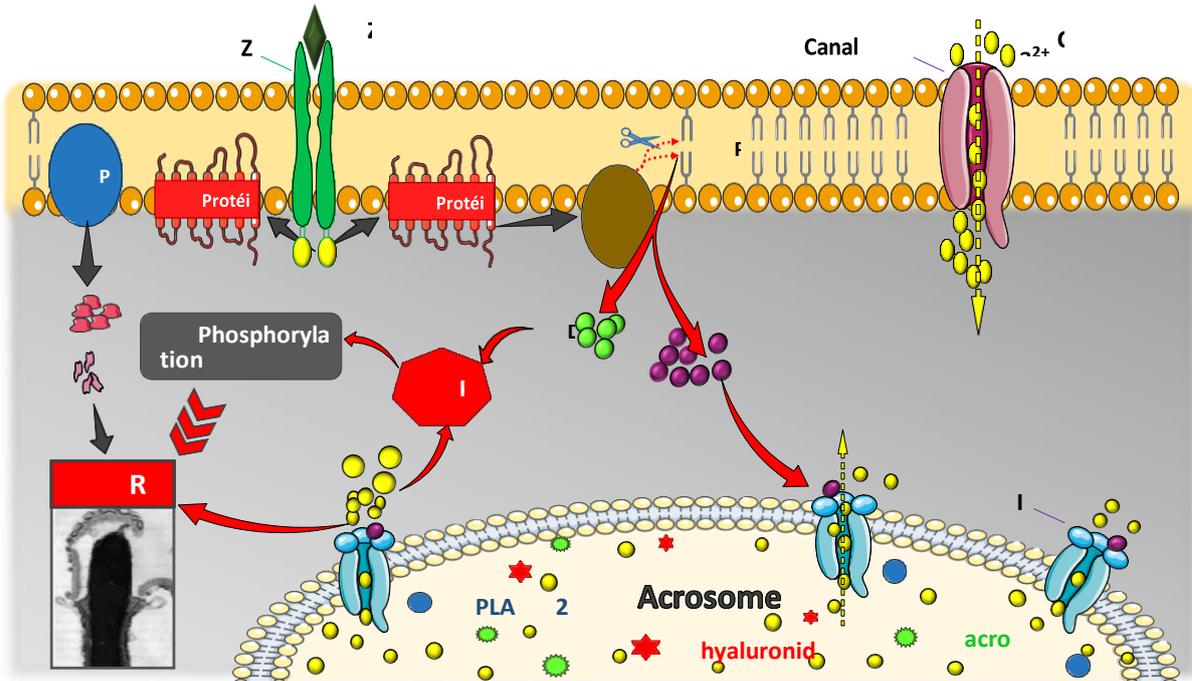


Figure 12 : Schéma représentant voie de signalisation moléculaire de la réaction acrosomique. (Abi Nahed, 2015).

La réaction acrosomique aboutira à la libération de la machinerie enzymatique contenue dans l'acrosome. Ce dernier contient plusieurs enzymes hydrolytiques dont l'acrosine, la N-acetylglucosaminidase et la hyaluronidase (Ponce *et al.*, 1994). Le hyaluronidase va lyser la matrice d'acide hyaluronique et l'acrosine va hydrolyser une glycoprotéine de la zone pellucide ZP1. Les ZP2, ZP3 deviennent moins résistantes laisseront donc passer les spermatozoïdes qui traverseront la zone pellucide grâce à l'hyperactivité de leur flagelle pour se mettre en contact avec la membrane plasmique de l'ovocyte. (Gupta et Bhandri, 2011)

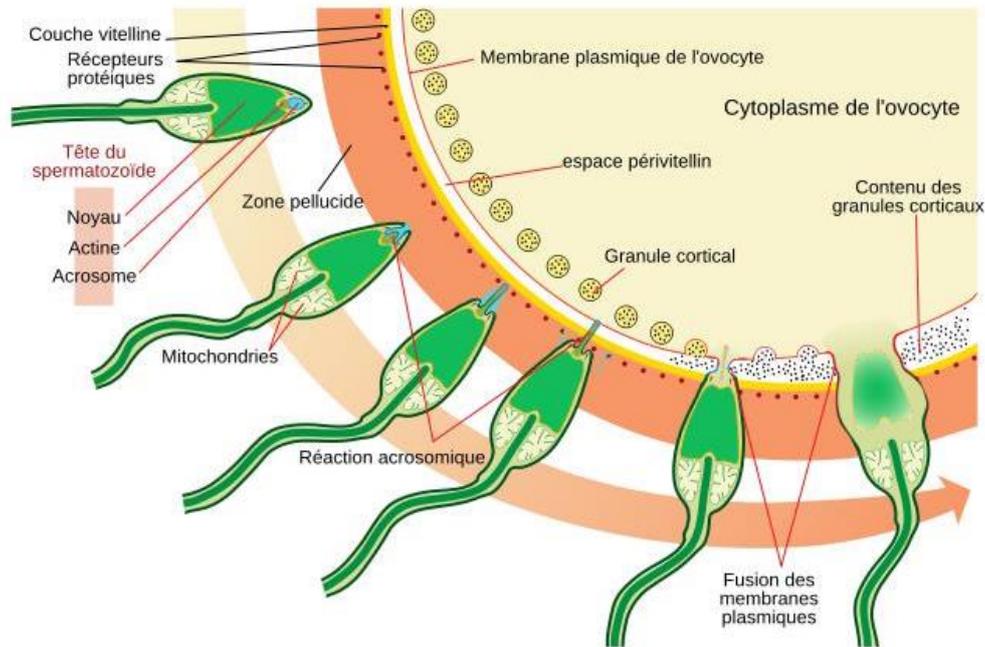


Figure 13 : Schéma représentant les étapes de la réaction acrosomique (LadyofHats et al, 2006).

I.3 Stress oxydatif

Le stress oxydatif est défini comme une altération de l'équilibre pro-oxydant-antioxydant (Burton et Jauniaux, 2011), c'est-à-dire une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et/ou une diminution des défenses antioxydants. Les dommages causés aux spermatozoïdes par les ROS sont un facteur contributif important chez 30 à 80 % des hommes infertiles (Morielli et O'Flaherty, 2015).

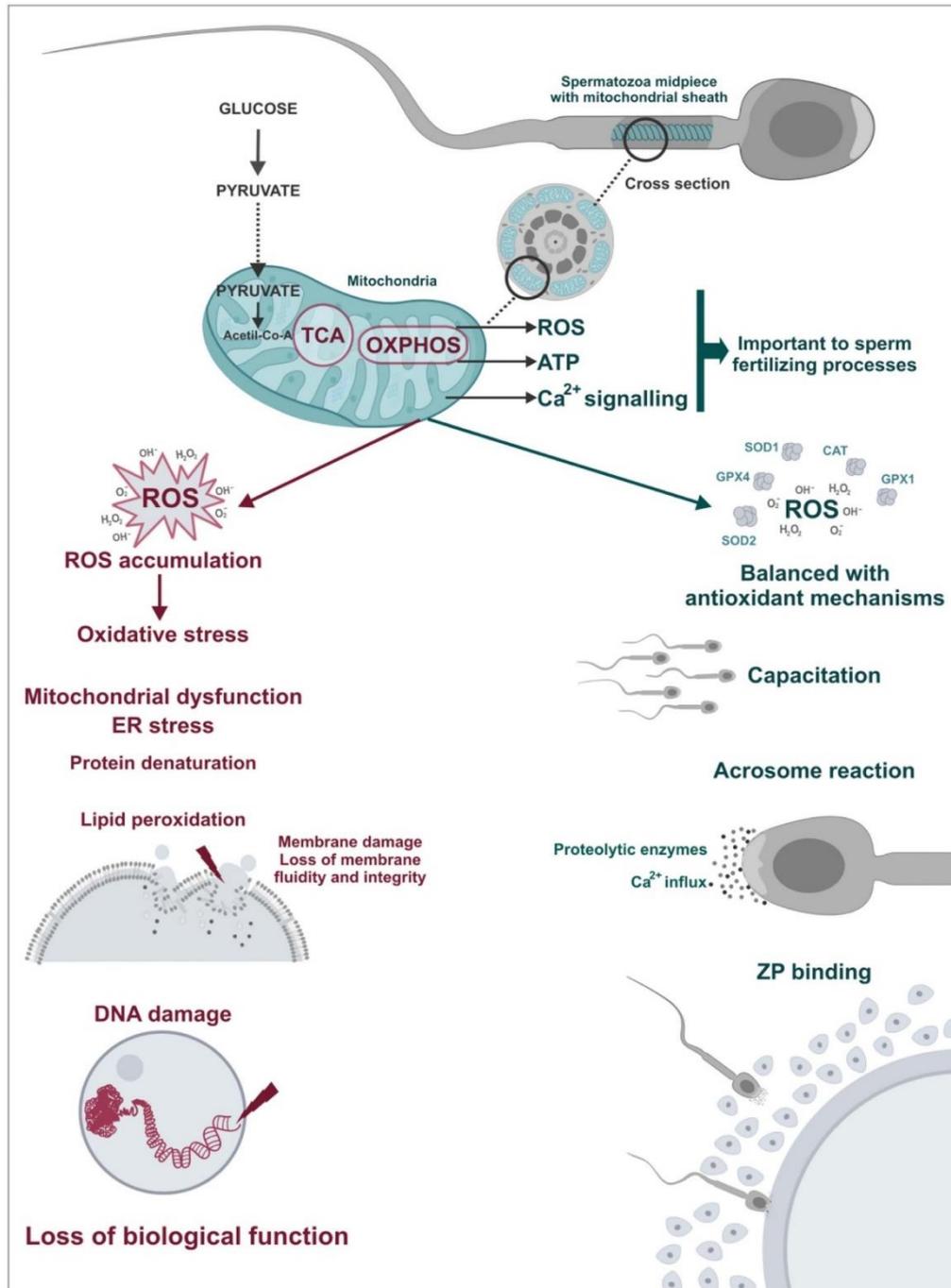


Figure 14 : Rôle physiopathologique des Ros dans le spermatozoïde (Losano et al, 2018).

I.3.1 Radicaux libres

Le terme "espèces réactives de l'oxygène" s'applique à la fois aux radicaux libres et à leurs intermédiaires non radicalaires (Burton et Jauniaux, 2011).

Les radicaux libres sont des espèces atomiques ou moléculaires, possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur leur orbitale la plus externe et formés souvent lors du métabolisme de l'oxygène.

D'une durée de vie extrêmement courte, elles réagissent très rapidement avec la plupart des composés organiques afin de stabiliser leurs structures électroniques, les transformant à leurs tours en espèces radicalaires. Une réaction en chaîne commence alors, provoquant la modification de certaines structures biologiques et particulièrement celles riches en acides gras polyinsaturés (AGPI) (Pons-Rejraji *et al.*, 2009 ; Griveau et Le Lannou, 1995).

Les espèces réactives de l'oxygène sont produites de façon permanente au sein de la matière vivante, elles jouent un rôle important en tant que seconds messagers dans de nombreuses cascades de signalisation intracellulaire, mais, à des niveaux plus élevés, elles peuvent causer des dommages graves aux molécules biologiques, entraînant des dommages à l'ADN, un dysfonctionnement mitochondrial, une perte de motilité et même la mort cellulaire (Burton et Jauniaux, 2011 ; Aitken *et al.*, 2012).

I.3.1.1 Type des ROS

Les espèces réactives de l'oxygène représentent une large catégorie de molécules comprenant :

- a) Les radicaux libres de l'oxygène, tels que l'anion superoxyde (O_2^-), le radical hydroxyle (OH^\cdot) et le radical hyperoxyde (HOO^\cdot).
- b) Les espèces non radicalaires, telles que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).
- c) Les espèces azotées réactives et radicaux azotés libres tels que, protoxyde d'azote, et peroxydinitrite ($OHOO^\cdot$) (Sabeti *et al.*, 2016).

I.3.1.1.1 Anion superoxyde (O_2^-) :

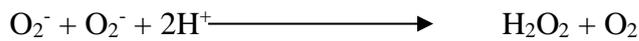
L'oxygène participe aux transferts d'électrons et à la génération de grandes quantités d'adénosine-5-triphosphate (ATP) par phosphorylation oxydative (Burton et Jauniaux, 2011).

La présence de deux électrons célibataires ayant des " spins " parallèles dans sa structure électronique, lui permet d'accepter un électron, le transformant ainsi en anion superoxyde O_2^- (Griveau et Le Lannou, 1995).

La présence de radicaux superoxydes dans les tissus vivants peut entraîner l'apparition de molécules à fort pouvoir oxydant (**Griveau et Le Lannou, 1995**).

L'anion superoxyde, peu réactif, est rapidement dismuté en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par l'action de la superoxyde dismutase (SOD) ou spontanément en présence de protons, et engendre une molécule non radicalaire, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). (**Pons-Rejraji et al., 2009**)

- Réaction de dismutation :



I.3.1.1.2 Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) a un faible pouvoir oxydant et une courte durée de vie qui le rend relativement peu toxique, il peut néanmoins inactiver certaines macromolécules comme les RN ases.

Comme il est non polaire, il est capable de traverser les membranes lipidiques et agit donc largement comme second messager dans les voies de transduction du signal, il peut également entraîner la formation de l'ion hydroxyle (OH⁻) beaucoup plus dangereux (**Burton et Jauniaux, 2011 ; De Lamirande et Gagnon, 1995**).

I.3.1.1.3 Ion hydroxyle (OH⁻)

Le radical hydroxyle (OH⁻) est connu comme étant le radical libre le plus réactif (**Griveau et LE Lannou, 1995**).

L'ion hydroxyle a une durée de vie estimée à 10⁻⁹s, et réagit instantanément sur les lieux même de sa production avec toute molécule biologique dans son voisinage. Parce qu'il est si hautement réactif, il n'y a pas de piègeur connu d'OH⁻ (**Burton et Jauniaux, 2011**).

Le radical hydroxyle (OH⁻) est produit lors de la réduction du (H₂O₂) par des ions ferreux (Fe²⁺)

- Réaction de Fenton :



- Réaction d'Haber-Weiss :



La disponibilité des métaux de transition (fer, cuivre, cobalt, aluminium) est l'une des conditions principales de la formation de radicaux libres et de la peroxydation in vivo, et le fer est le métal le plus impliqué dans ces réactions (**Griveau et LE Lannou, 1995**).

I.3.1.1.4 Peroxynitrite (ONOO⁻)

Une génération excessive de l'anion superoxyde (O₂⁻) peut également entraîner des interactions avec l'oxyde nitrique (NO⁻) pour former le peroxynitrite (ONOO⁻). Le peroxynitrite est un puissant pro-oxydant, capable d'affecter les cellules voisines (**Burton et Jauniaux, 2011**).

I.3.2 Source des ROS

Il existe deux sources majeurs de génération de ROS dans le sperme, les spermatozoïdes eux-mêmes et les leucocytes.

I.3.2.1 Génération des ROS par les spermatozoïdes

I.3.2.1.1 Génération des ROS par les mitochondries

Les mitochondries sont considérées comme la source principale de génération de ROS par les spermatozoïdes (**Burton et Jauniaux, 2011**).

Le dysfonctionnement mitochondrial est causé par plusieurs facteurs notamment les métaux de transition qui pénètrent la membrane des mitochondries, perturbent le flux d'électron le long de la chaîne de transport d'électron provoquent une fuite d'électrons et en conséquence, engendrent la production des ROS. (**Aitken et al., 2012**).

I.3.2.1.2 Génération des Ros par le NADPH oxydase 5

Le NADPH oxydase 5 des spermatozoïdes situé dans la membrane plasmique du spermatozoïde joue un rôle important dans la production de ROS. (**Sabeti et al., 2016**).

Cette capacité de synthèse est plus importante dans les cellules germinales immatures, notamment quand il y a un résidu cytoplasmique important ou des gouttelettes cytoplasmiques.

Au cours de la spermiogénèse le cytoplasme excessif est éliminé. Cependant, les spermatozoïdes présentant cette anomalie augmentent la production des ROS dans ces gouttelettes cytoplasmiques, cette production est médiée par une enzyme cytosolique, la G6PD (**Sabeti et al., 2016 ; Pons-Rejraji et al., 2009**).

I.3.2.2 Génération des Ros par les leucocytes

Les leucocytes, macrophages et neutrophiles, présents dans le plasma séminal activés en réponse à différents inducteurs comme l'infection et l'inflammation peuvent produire des niveaux de ROS jusqu'à 100 fois plus élevés que les leucocytes non activés (Sabeti *et al.*, 2016).

Cette production est via la nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxydase (NADPH oxydase) qui diffère fonctionnellement de NADPH oxydase Ca^{2+} dépendante présente dans la membrane du spermatozoïde (Pons-Rejraji *et al.*, 2009).

I.3.3 Rôle physiologique des ROS dans La capacitation

Le processus de la capacitation, dépend de la génération de faible niveau de ROS par les spermatozoïdes (Aitken, *et al.*, 2012).

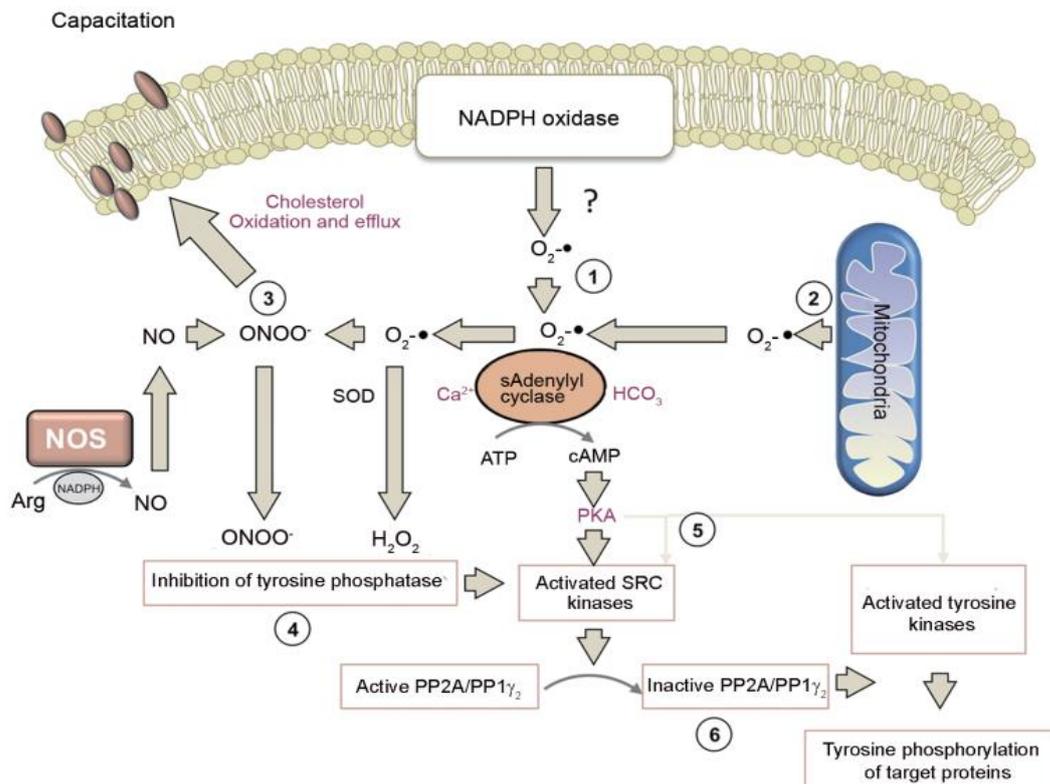


Figure 15 : Voie de signalisation intracellulaires induite par les ROS au cours de la capacitation (Aitken, *et al.*, 2015).

- (1) L'augmentation de l'activité de la NADPH oxydase, dû à la disponibilité accrue de NADPH, provoque la génération des ros (en particulier le $\text{O}_2^{\cdot-}$) (1^{ère} source).
- (2) Les mitochondries de la pièce médiane génèrent de faible niveau de ROS (en particulier le $\text{O}_2^{\cdot-}$) pendant la respiration cellulaire (2^{ème} source).

- (3) Le O_2^- se combine avec le NO produit à la suite de l'activité de l'oxyde nitrique synthase pour générer le puissant oxydant, le peroxynitrite ($ONOO^-$), qui médie l'oxydation des stérols qui sortent ensuite de la membrane plasmique, ce qui augmente la fluidité de la membrane.
- (4) L'action conjuguée de $ONOO^-$ et de H_2O_2 conduit à l'inhibition de l'activité de la tyrosine phosphatase, facilitant ainsi la phosphorylation de la tyrosine.
- (5) La combinaison de O^\bullet de HCO^- et de Ca^{2+} , active l'adénylyl cyclase (Ac) soluble ac produisant l'AMPc qui active la PKA. Ce dernier active à la fois directement les kinases SRC et inhibe un inhibiteur de SRC, la kinase SRC, en conséquence, l'activité du SRC est considérablement augmentée.
- (6) SRC phosphoryle ensuite et inactive une protéine phosphatase, permettant la régulation à la hausse spectaculaire de la phosphorylation de la tyrosine des protéines qui caractérise l'état capacitif. (Aitken, et al., 2015).

I.3.4 Peroxydation lipidique

Au fur et à mesure que les niveaux intracellulaires de ROS augmentent de manière incontrôlable, ils déclenchent une cascade de réactions aboutissant finalement à la peroxydation lipidique, dans laquelle près de 60% des acides gras membranaires sont perdus, ce qui diminue sa fluidité, améliore la perméabilité non spécifique aux ions et inhibe les actions des récepteurs membranaires et des enzymes. La peroxydation lipidique est donc une réaction chimique auto-propagée conduisant à une fertilisation anormale (Dutta *et al.*, 2019).

La membrane plasmique des spermatozoïdes contient une forte concentration de lipide, principalement sous la forme d'acides gras polyinsaturés (AGPI) (Morielli et O'Flaherty, 2015).

L'AGPI le plus abondant est l'acide docosahexaénoïque (DHA) représentant environ 30% de tous les acides gras et 73% des AGPI Dans le spermatozoïde humain.

Les AGPI représentent des cibles privilégiées pour les espèces actives de l'oxygène (ROS), les AGPI les plus sensibles aux ROS sont l'acide arachidonique et l'acide docosahexaénoïque (DHA) (Chakroun Feki *et al.*, 2003).

Les AGPI contiennent des doubles liaisons non conjuguées entre leurs groupes méthylène. La double liaison proche du groupe méthylène réduit la force de la liaison méthyl

carbonyl, rendant l'hydrogène extrêmement sensible aux dommages oxydatifs (Dutta *et al.*, 2019).

Le mécanisme de ces dommages oxydatifs peut proliférer à travers trois étapes majeures : l'initiation, la propagation et la terminaison (Dutta *et al.*, 2019).

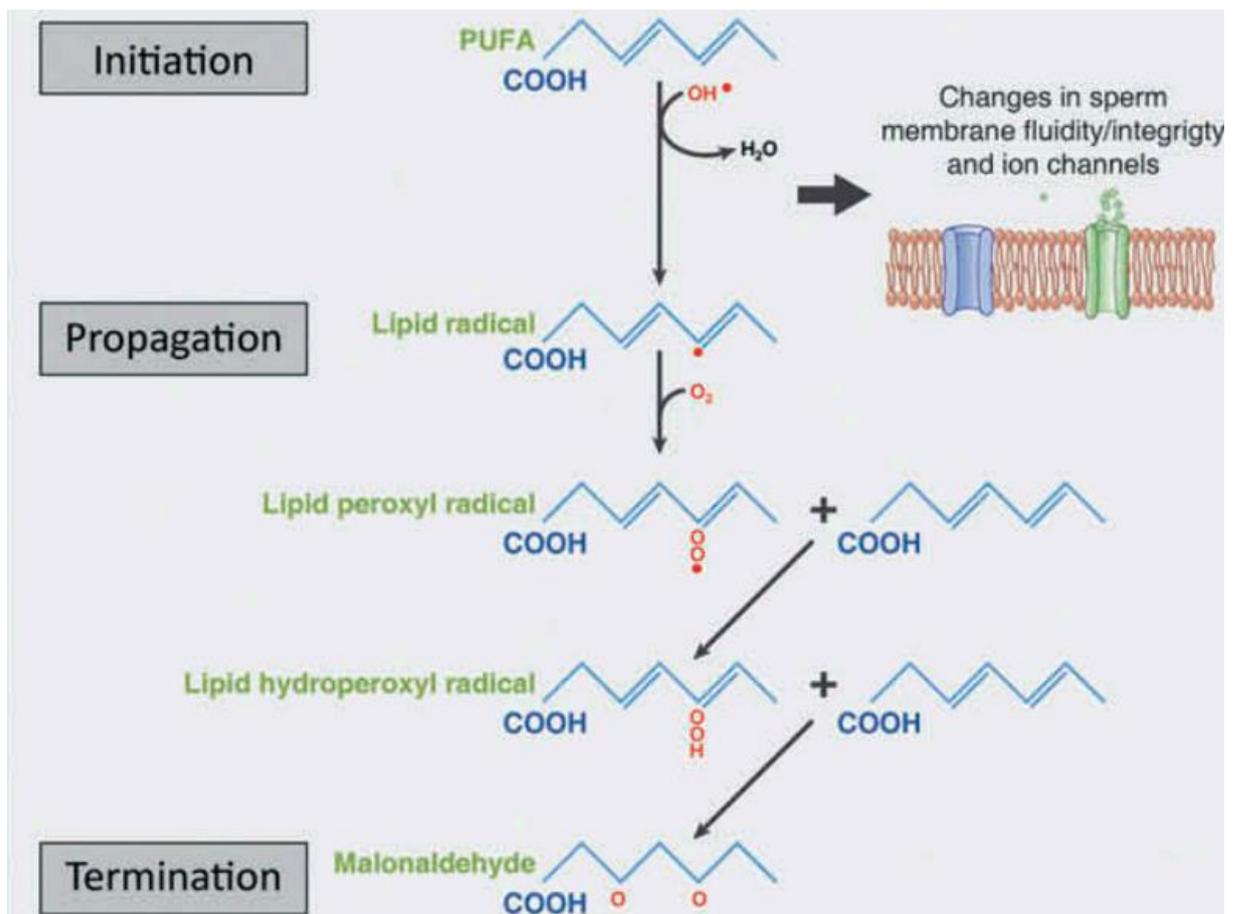


Figure 16 : Peroxydation lipidique (Dutta *et al.*, 2019).

PUFA : polyunsaturated fatty acids

L'initiation comprend l'abstraction des atomes d'hydrogène d'un acide gras polyinsaturé par le radical hydroxyle (OH^\bullet) pour générer un radical lipidique et de l'eau. Le radical lipidique se combine ensuite avec l'oxygène à l'état fondamental pour générer un radical peroxy.

Le radical peroxy attaque ensuite un autre lipide, en extrayant un atome d'hydrogène afin de se stabiliser en tant qu'hydro-peroxyde lipidique (Burton et Jauniaux, 2011), en particulier lorsque des métaux tels que le cuivre et le fer sont présents (Dutta *et al.*, 2019), générant un autre radical lipidique qui va de nouveau réagir avec le O_2 faisant propager la chaîne de peroxydation lipidique (Burton et Jauniaux, 2011).

La formation de radicaux peroxy se déroule de manière cyclique dans cette étape de propagation jusqu'à ce qu'un produit final stable soit formé, qui est le malondialdéhyde (MDA) et que la chaîne de réaction atteigne sa terminaison.

La dégradation de l'hydroperoxyde peut générer d'autres aldéhydes cytotoxiques tel que le 4-hydroxynonéal (**Dutta et al., 2019**).

Ces aldéhydes cytotoxiques induisent la génération de superoxyde mitochondrial en se liant aux flavoprotéines de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, induisant une augmentation majeure de la génération de Ros qui induit alors plus de peroxydation lipidique, plus d'accumulation d'aldéhyde (**Aitken et al., 2012**), et perturber la motilité en formant des adduits avec des protéines essentielles au mouvement flagellaire telles que la dynéine (**Aitken et al., 2015**).

Les spermatozoïdes n'ont pratiquement aucune capacité à produire des protéines de nouveau par synthèse protéique et ne peuvent donc pas remplacer les protéines endommagées lors d'un stress oxydatif (**Morielli et O'Flaherty, 2015**).

La perte de motilité est ensuite suivie par l'expression en surface de la phosphatidylsérine, qui sert de déclencheur de la phagocytose silencieuse par les leucocytes présents dans l'appareil reproducteur féminin (**Aitken et al., 2015**).

Le stress oxydant induit par les polynucléaires neutrophiles (PNN) a des effets néfastes sur les AGPI, se traduisant par une baisse du pourcentage de DHA dans les spermatozoïdes, les conséquences de cette baisse en DHA dans la membrane plasmique sont l'augmentation de la rigidité membranaire, la baisse de la mobilité des spermatozoïdes et l'incapacité de fusion avec la membrane ovocytaire (**Chakroun Feki, et al, 2003**).

La peroxydation lipidique a été utilisée comme marqueur de la fertilité à l'aide du dosage (**Morielli et O'Flaherty, 2015**) des principaux produits, le 4-hydroxynonéal (**Burton et Jauniaux, 2011**) ou le malondialdéhyde, des sous-produits de la peroxydation lipidique (**Morielli et O'Flaherty, 2015**).

I.4 Système antioxydants

Pour maintenir l'équilibre entre la production des espèces radicalaires et leur élimination, les spermatozoïdes peuvent compter sur plusieurs mécanismes de défenses antioxydantes intracellulaires et extracellulaires ces antioxydants préviennent les dommages oxydatifs des ROS en les piégeant avant qu'ils ne puissent interagir avec leurs cibles cellulaires ou moléculaires (Sabeti *et al.*, 2016).

Il existe de nombreux antioxydants capables de capter, de neutraliser ou de piéger les radicaux libres, ces antioxydants sont localisés soit dans le compartiment cytosolique ou membranaire des spermatozoïdes, ou trouvées dans le liquide séminal (Griveau et Le Lannou, 1995) Le pouvoir antioxydant total du plasma séminal a été estimé 10 fois supérieur au sang (Aitken *et al.*, 2012). Ces antioxydants sont divisés en antioxydants enzymatiques et non enzymatiques (Sabeti *et al.*, 2016).

I.4.1 Antioxydants enzymatiques

Trois enzymes constituent les clefs de cette protection :

I.4.1.1 Superoxyde dismutase (SOD)

C'est une enzyme à deux sites réactifs, 2cytoplasmique et mitochondriale, son rôle est d'accélérer la dismutation de l'anion superoxyde (O_2^-) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) afin d'empêcher la coexistence de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène, et donc la formation de radicaux hydroxyles (Chen *et al.*, 2013).

I.4.1.2 Catalase

Cette enzyme est localisée dans les mitochondries et les peroxysomes et a pour rôle de catalyser le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau et en oxygène afin d'empêcher sa décomposition en radicaux hydroxylés (OH^-) en présence de métaux de transition (Griveau et Le Lannou, 1995).

I.4.1.3 Glutathion peroxydase (Se-GPX)

La glutathion peroxydase est une enzyme sélénium dépendante, plus efficace que la catalase, localisée dans les mitochondries et dans le cytoplasme, et a pour rôle de catalyser la décomposition du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau en utilisant le glutathion réduit (GSH) et en le transformant en glutathion oxydé (GSSG). Le système ne fonctionne que si le GSSG

est continuellement régénéré en GSH. Cette réduction est assurée par une glutathion réductase en présence de NADPH (Griveau et Le Lannou, 1995).

I.4.2 Antioxydants non enzymatiques

L'activité antioxydante est également complétée par des antioxydants non enzymatiques. Ces systèmes de protection sont à la fois cytosoliques (glutathion, acide ascorbique) et membranaires (α -tocophérol). (Sabeti *et al.*, 2016)

I.4.2.1 α -Tocophérol (vitamine E)

C'est l'antioxydant lipophile le plus efficace et le plus abondant, localisé au niveau de la membrane plasmique des spermatozoïdes. L'une de ses principales fonctions est de préserver l'intégrité des AGPI, cet antioxydant a tendance à s'accumuler à l'intérieur des membranes lipidiques ou il agit comme le briseur de chaîne le plus important, car il réagit avec les radicaux peroxyde lipidiques environ quatre fois plus rapidement qu'ils ne peuvent réagir avec les chaînes latérales d'acides gras adjacents (Burton et Jauniaux, 2011).

Ces réactions provoquent la formation de α -tocophéryl, qui peut être recyclé en α -tocophérol par l'intermédiaire de la vitamine C. (Sabeti *et al.*, 2016 ; Griveau et Le Lannou, 1995).

I.4.2.2 Acide ascorbique (vitamine C)

Chez l'homme, l'acide ascorbique est une vitamine hydrosoluble apporté par l'alimentation. En plus de son effet dans la régénération de la vitamine E, l'acide ascorbique a la capacité de piéger directement l'anion superoxyde et de capter les radicaux peroxydes (OH^\cdot). L'acide ascorbique est retrouvé à des niveaux élevés dans le liquide épидidymaire et dans le plasma séminal en concentration huit à dix fois plus élevée que dans le plasma sanguin (Faure *et al.*, 2011).

I.4.2.3 Glutathion réduit (GSH)

En plus de son rôle de substrat dans l'activité de la Se-GPX, le GSH peut participer de façon efficace dans la défense anti-radicalaire en réagissant avec tous les radicaux libres et donner naissance à un radical thiyl (GS).

La dismutation de deux radicaux thiyls donne le glutathion oxydé (GSSG) qui est régénéré en GSH par la glutathion réductase en présence de NADPH (Griveau et Le Lannou, 1995).

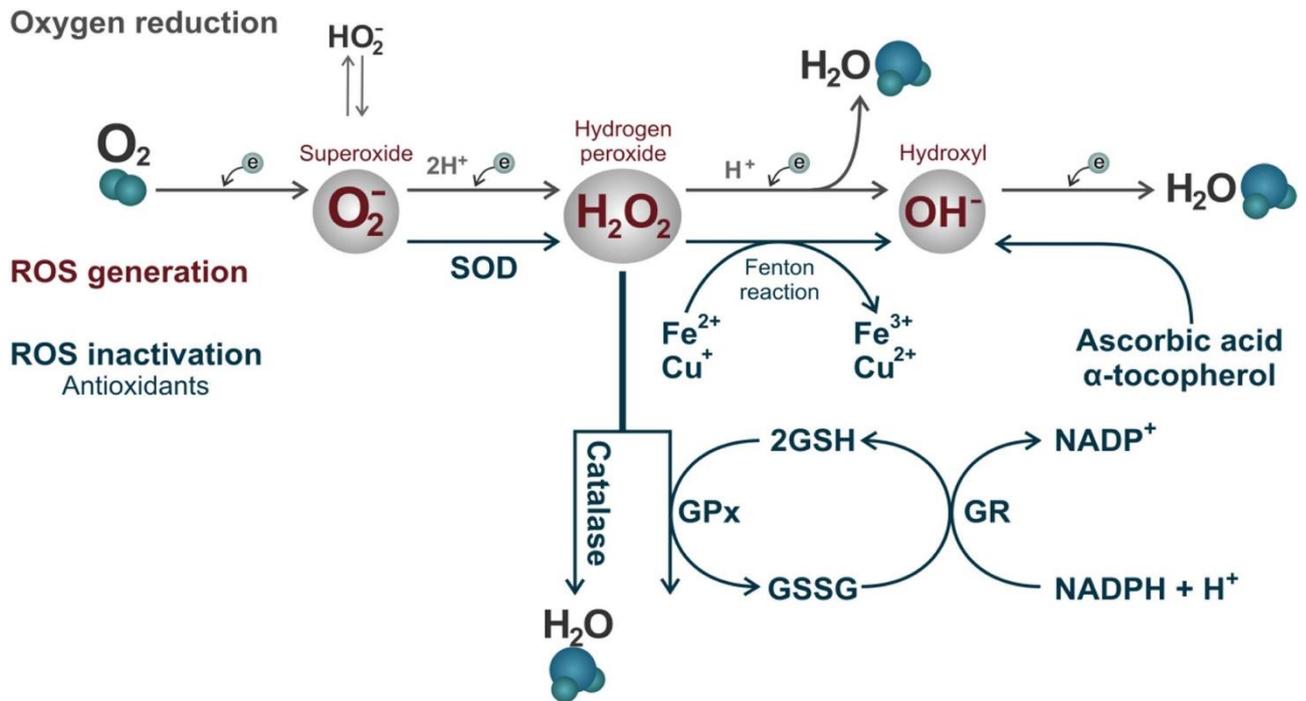


Figure 17 : ROS formées par le processus d'oxydo-réduction de O_2 à H_2O et leurs systèmes antioxydants d'inactivation respectifs (Losano et al, 2018).

Chapitre II : Matériel et méthodes

II.1 Matériel :

Dans le but de répondre à la problématique abordée dans notre mémoire nous avons procédé à l'analyse de 20 articles traitant les dommages que peut causer l'augmentation de la production de ROS sur le schéma de signalisation du processus de capacitation et la contribution du stress oxydatif à l'infertilité masculine idiopathique tout en étudiant aussi l'apport des antioxydants dans la défense contre ces dégâts.

Tableau III : Répartition des articles analysés et leurs références.

	Type de stress oxydatif	Nombre d'article	Référence de article
Motilité	H2O2 (ROS)	10	<ul style="list-style-type: none"> – (Zhu <i>et al.</i>, 2019) – (Du Plessis <i>et al.</i>, 2010) – (De Castro <i>et al.</i>, 2015) – (Pujianto <i>et al.</i>, 2021) – (Alomar <i>et al.</i>, 2018) – (Rivlin <i>et al.</i>, 2004) – (Morielli et O'flaherty, 2015) – (Griveau <i>et al.</i>, 1995) – (Rivlin <i>et al.</i>, 2004) – (Maia <i>et al.</i>, 2014)
	MDA (Peroxydation lipidique)	4	<ul style="list-style-type: none"> – (Aljaser <i>et al.</i>, 2021) – (Yao <i>et al.</i>, 2021) – (Ben Ali <i>et al.</i>, 2012) – (Ghaffari et Rostami, 2012)
	Infection (Leucocyte)	4	<ul style="list-style-type: none"> – (Henkel <i>et al.</i>, 2005) – (Shi <i>et al.</i>, 2011) – (Griveau <i>et al.</i>, 1995) – (Urata <i>et al.</i>, 2001)
	Cryoconservation	1	<ul style="list-style-type: none"> – (Guthrie et Welch, 2012)
Réaction acrosomique	H2O2 (ROS)	4	<ul style="list-style-type: none"> – (Bromfield <i>et al.</i>, 2015) – (Donà <i>et al.</i>, 2011a) – (Donà <i>et al.</i>, 2011b) – (Morielli et O'Flaherty, 2015)

II.2 Méthode :

Durant la procédure de recherche d'article nous nous sommes basés sur différent critère de sélection et d'exclusion, nous citons :

1/ Critère de sélection :

- ❖ Articles portants sur la reproduction masculine.
- ❖ Expériences faites sur les mammifères (humain, bélier ovin...).
- ❖ Articles étudiant les paramètres motilité et réaction acrosomique.
- ❖ Articles traitant l'induction d'un stress oxydatif.
- ❖ Etudes incluant la peroxydation lipidique.

2/ Critère d'exclusion :

- ❖ Etudes réalisées sur des espèces qui diffèrent des mammifères.
- ❖ Etudes basées sur d'autres paramètres du spermatozoïde (morphologie, vitalité...).
- ❖ Etudes portant sur l'effet du stress oxydatif sur le plan moléculaire de la capacitation sans exposition des résultats sur les paramètres recherchés.
- ❖ Etudes réalisées sur les cellules somatiques.
- ❖ Etudes réalisées sur les dommages de l'ADN.

Il s'agit d'une étude basée sur 20 articles recherchés et étudiés selon les modalités suivantes :

Nous avons réalisé notre recherche d'article sur les moteurs de recherche Google scholar principalement et les bases de données Scencedirect, PubMed et SNDL, en utilisant les mots clés suivants : ROS capacitation, oxidative stress capacitation, ROS male infertility, ROS spermatozoa damage, sperme motility, sperme acrosomal reaction, notre recherche a été effectuée sur une fourchette d'année de 1995 à 2021 en deux langues anglais et français (**voir tableau II**).

Tableau IV : Représentation des données utiliser durant la recherche.

	Donné
Moteur de recherche	Google scholar, siencedirect (scopus), PubMed, SNDL
Mot clé	ROS, oxydatif stress, capacitation, male infertility, acrosomal raction, sperm motility, sperm, spermatozoa damage.
Langue de recherche	Anglais, Français
Année de publication	1995 - 2021
Nombre d'article	Inclus : 20 Exclu : 10 Total : 30

II.2.1 : Résultats synthétiques :

Nous avons procédé à l'analyse des articles sélectionnés en extrayant les résultats des expériences effectuées sur les spermatozoïdes humain et animal (bovin et bélier), les résultats incluse sont ceux traitant la motilité, la peroxydation lipidique, la réaction acrosomique, et la phosphorylation en tyrosine (**Voir annexe 1**).

*Chapitre III : Résultats et
discussion*

III.1 Résultats analytiques

A partir de l'ensemble des résultats synthétisée nous avons effectué notre partie analytique comme suit :

1/ Résultat de l'effet du H₂O₂ sur la motilité hyperactive du spermatozoïde

Ce résultat à concerner l'analyse de dix articles, sur la base des mots clés suivants : H₂O₂ capacitation, H₂O₂ sperm motility, ROS, sperm motility, Ros sperm capacitation, oxidative stress sperm capacitation.

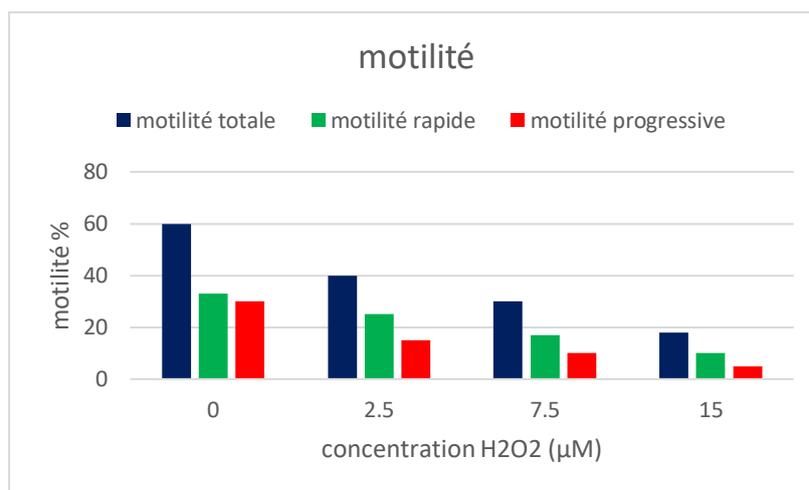


Figure 19 : Histogramme représentant le pourcentage de motilité des spermatozoïdes (du Plessis et al, 2010)

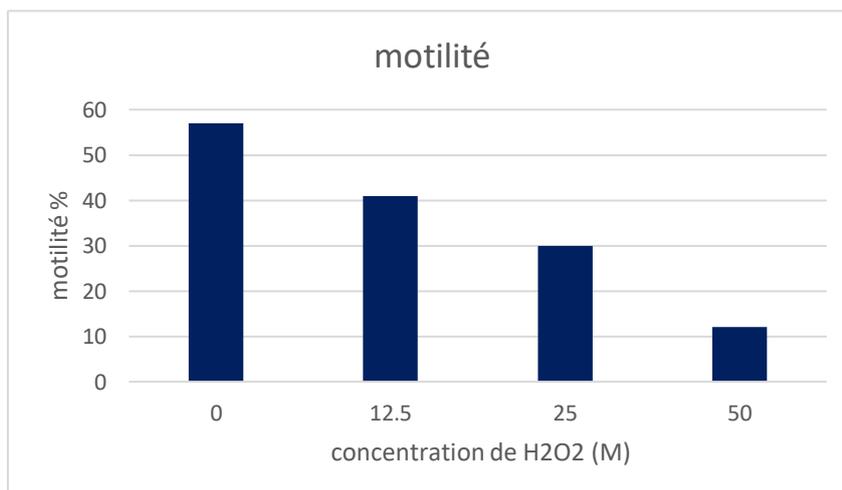


Figure 18: Histogramme représentant le pourcentage de motilité durant l'incubation des spermatozoïdes bovins dans des doses différentes de H₂O₂ (de Castro et al., 2015)

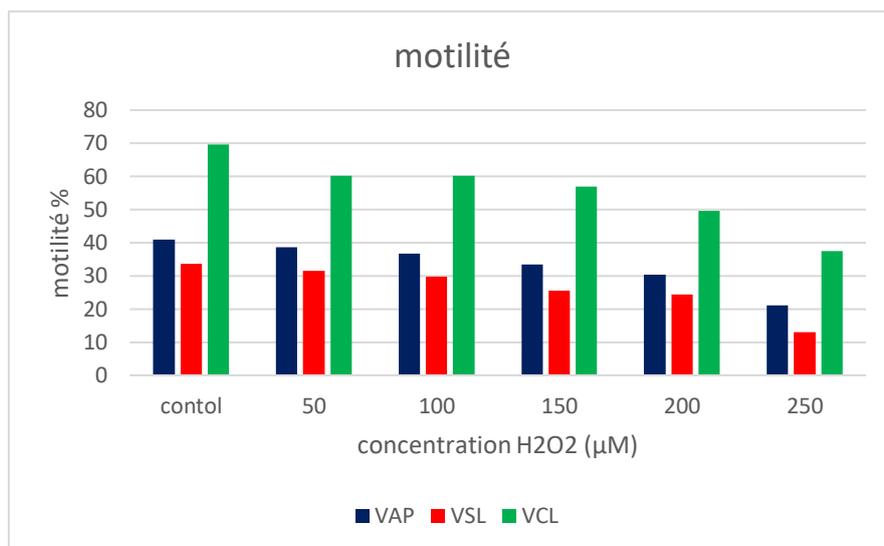


Figure 20 : histogramme représentant de pourcentage de motilité des spermatozoïdes (Pujianto et al, 2021)

VCL : Vélocité curvilinéaire ; **VSL** : Vélocité linéaire ; **VAP** : Trajectoire moyenne

Interprétation et discussion :

Le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ membre de la famille des Ros qui dérive d'une réduction incomplète des molécule d'hydrogène. Il est le responsable majeur des dommages oxydatifs chez les spermatozoïdes, en ayant la capacité de traverser les membranes plasmiques et mitochondriales (Alomar et al, 2018).

La motilité caractère indispensable pour assurer la migration des spermatozoïdes le long du tractus génital femelle. Le mouvement hyperactif des spermatozoïdes est un résultat primordial de la capacitation, elle nécessite un apport important d'ATP et une phosphorylation des protéines flagellaires (Abi Nahed, 2015).

A travers les résultats portés sur les résultats dans les histogrammes (voir fig 18) Nous avons remarqué une diminution de la motilité des spermatozoïdes lors de leur incubation avec différentes concentrations de H₂O₂. Il est suggéré que l'incubation des spermatozoïdes avec des concentrations élevées de H₂O₂ induit une altération du potentiel mitochondrial réduisant ainsi la production d'ATP (Alomar et al, 2018 ; Wang et al, 2018). Les dommages se font au niveau de protéines impliquées dans la chaîne de transports mitochondrial (ETC) en leur faisant perdre leur fonction par oxydation de leur résidu d'acide aminés Cys, Met, ou Thr (Rhoads et al, 2006).

De plus le H₂O₂ entraîne la peroxydation lipidique est l'un de ses produits finaux est le MDA. Ce dernier cause des dommages du potentiel membranaire en affectant les acides gras polyinsaturés qui composent la membrane plasmique des spermatozoïdes, de plus conduit à des altérations des canaux ioniques et des récepteurs membranaires. Ces altérations mènent à la diminution de la production de l'AMPc qui est l'activateur clé de la PKA entraînant ainsi l'inhibition de la phosphorylation en tyrosine des protéines flagellaire impliqué lors des mouvements hyperactifs (Voir fig 21 ; Pujinato et al, 2021 ; Redgrove et al, 2012 ; Visconti et al, 2002).

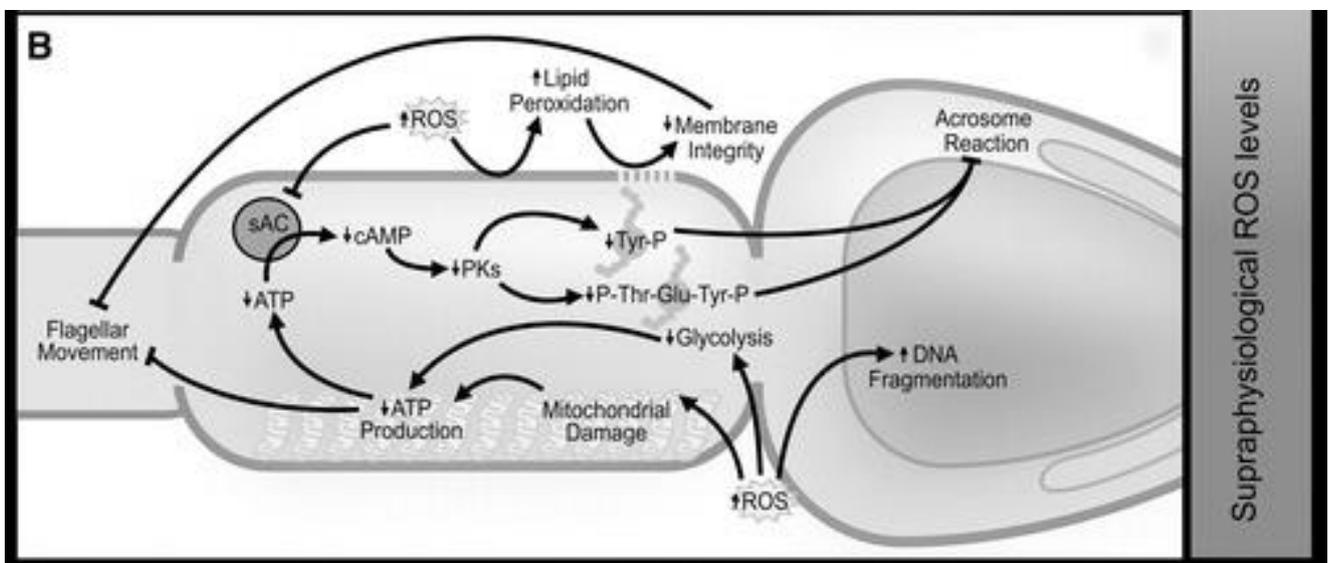


Figure 21 : Schéma représentative des voies de signalisation impliquée lors de taux pathologiques de Ros (Ribeiro et al, 2021).

2/ Résultat de l'effet du H2O2 sur la réaction acrosomique

Ce résultat à concerner l'analyse de quatre articles, sur la base des mots clés suivant : H2O2 capacitation, H2O2 acrosome reaction, Ros sperm capacitation, oxidative stress sperm capacitation, oxidative stress sperm acrosome reaction.

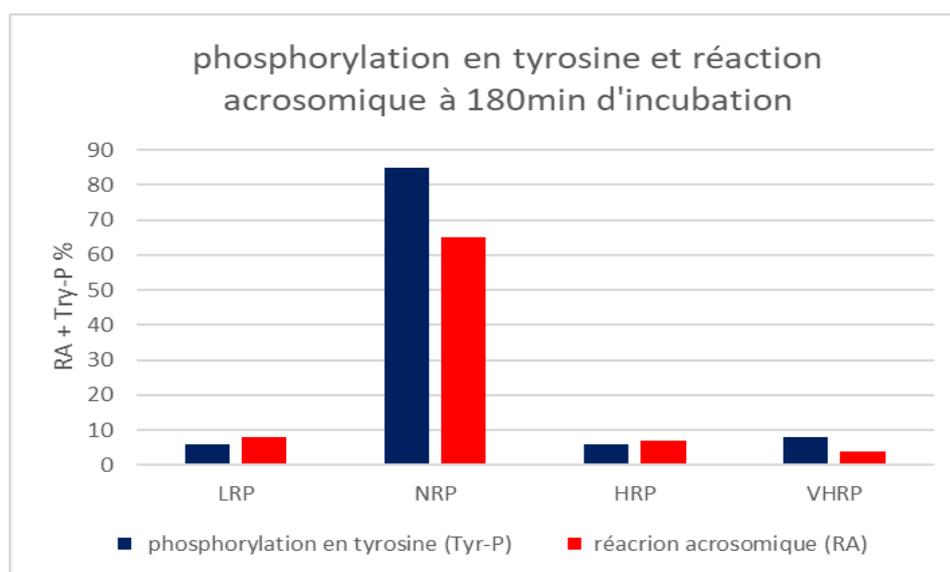


Figure 22 : Histogramme représentatif du pourcentage de réaction acrosomique et de la phosphorylation en tyrosine à 180 d'incubation (Donà et al, 2011b).

LRP : production faible de Ros ; **NRP** : production normal de Ros ; **HRP** : Production élevée de Ros ; **VHRP** : production très élevée de Ros.

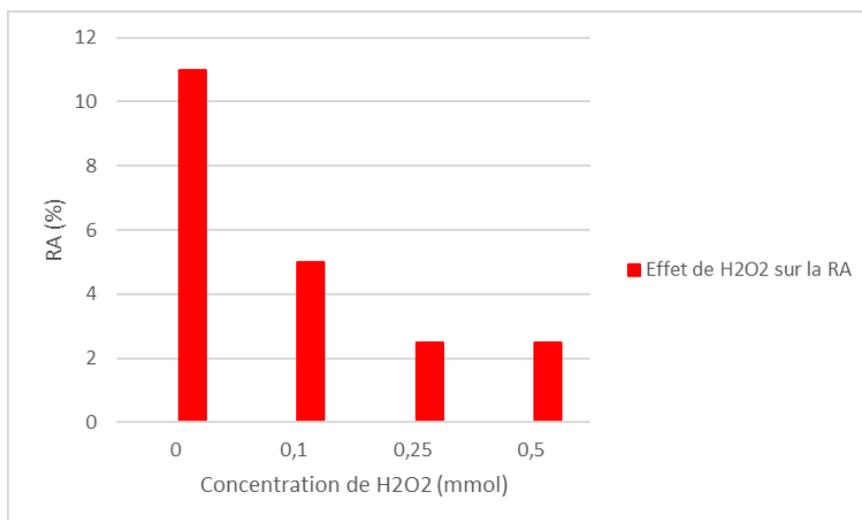


Figure 23 : histogramme représentatif du pourcentage de réaction acrosomique incubé dans différente dose de H2O2

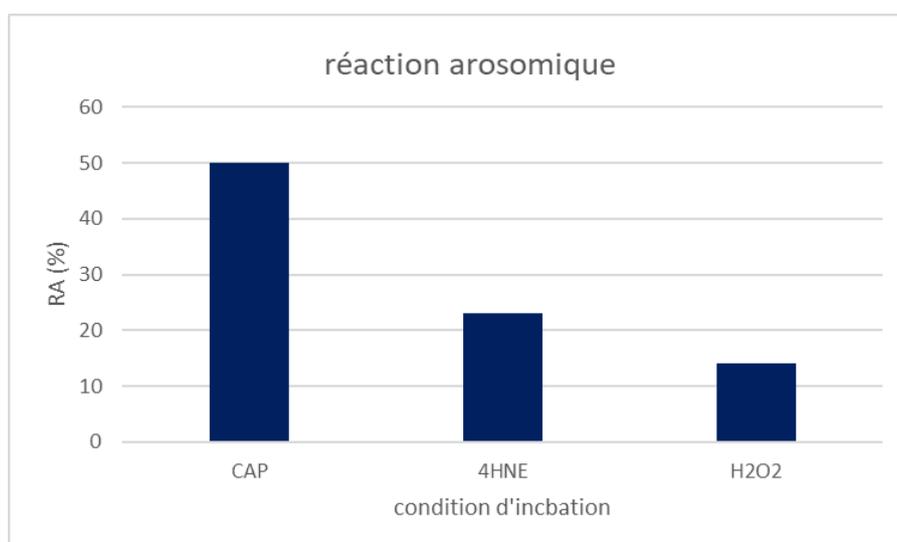


Figure 24 : Histogramme représentant le pourcentage de réaction acrosomique lors de l'incubation dans différente condition de stress oxydatif (Bromfield et al, 2015).

MDA : Monaldéhyde ; **4HNE** : 4-hydroxynonéal ; **CAP** : spermatozoïdes incubés dans des condition capacitantes.

Interprétation et discussion :

Les changements moléculaires que subissent les spermatozoïdes durant la capacitation leur confèrent l'habilité à accomplir la réaction acrosomique (RA) qui est indispensable pour l'accomplissement de la fécondation. Elle est caractérisée par libération du contenu acrosomique après liaison à la zone pellucide (**Pilikian, 1994**).

Le NADPH oxydase présent au niveau de la membrane plasmique spermatique et considéré comme source de production de Ros indispensable pour réaliser la réaction acrosomique. La génération excessive des Ros par le NADPH peut interférer avec le métabolisme de production d'énergie au niveau mitochondrial résultant à une baisse de la concentration d'ATP (**De Lamirande et Gagnon, 1992**). Cette diminution d'ATP affecte l'activation de la PKA entraînant la diminution de la phosphorylation en tyrosine des protéines impliquées dans la réaction acrosomique (**voir fig 21 ; Donà et al, 2011b**).

Le 4HNE est l'un des produits finaux de la peroxydation lipidique, il peut moduler un certain nombre de processus de signalisation principalement par la formation d'adduits covalents avec des groupes fonctionnels nucléophiles dans les protéines (**Zhong et Yin, 2015**).

Parmi ces protéines l'HSPA2 qui coordonne le réarrangement du complexe ARSA/SPAM1 durant la capacitation. SPAM1 (Sperm Adhesion Molecule1) est une protéine enzymatique présente à la surface des spermatozoïdes non capités leur permettant une pénétration facile dans la couche des cellules du cumulus oophorus qui entoure l'ovocyte. Suite à la capacitation les spermatozoïdes capités présentent ARSA (Arylsulfatase A) à la surface de leur membrane plasmique afin de les aider à s'attacher à la zone pellucide, la non expression de ARSA à la surface entraîne l'incapacité au spermatozoïdes à se lier à la zone pellucide et à réaliser la réaction acrosomique (**voir fig 25 ; Bromfield et al, 2015**).

Le 4HNE cible HSPA2 lui provoquant la modification de son activité et de sa capacité à orchestrer le complexe ASPA/SPAM1 (**Redgove et al, 2012**). Il est suggéré que 4HNE altère l'activité ATPase de HSPA2 par modification du site de liaison de l'ATP de la molécule (**Carbone et al, 2004**). Il est aussi démontré que le 4HNE interfère avec l'activités des protéines kinases C intervenant lors du processus de la réaction acrosomique (**Harry et al, 2012**), ainsi que les protéine kinase activées par mitogènes MAPK jouent un rôle dans la phosphorylation en tyrosine des protéines de la réaction acrosomique (**Sampey et al, 2007**).

Le H₂O₂ peut provoquer également une modification de l'actine un composant du cytosquelette de la tête par la nitration en tyrosine empêchant sa polymérisation et diminution la capacité des spermatozoïdes à réaliser la réaction acrosomique (Fratelli et Coll, 2004).

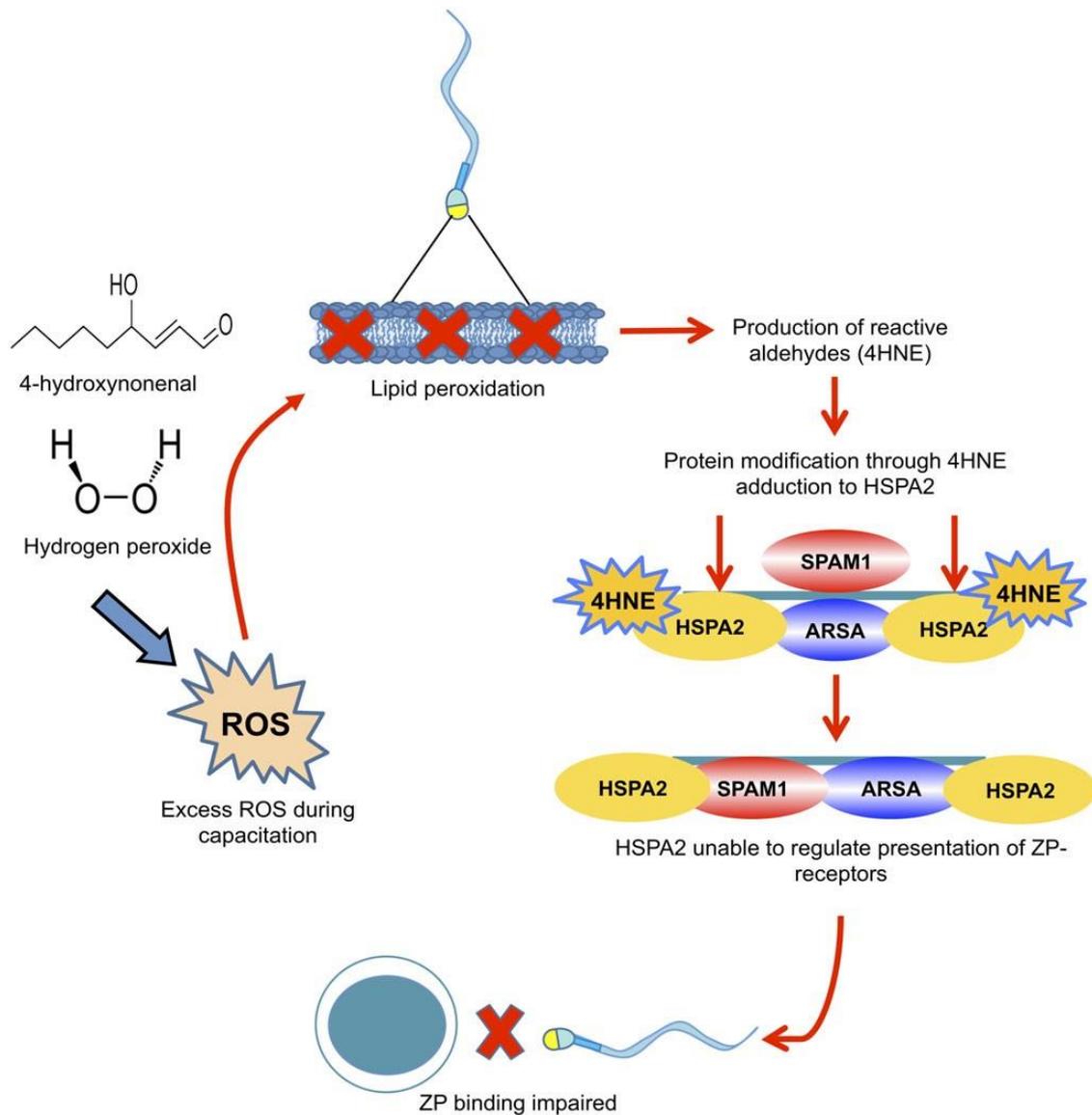


Figure 25 : Modèle d'interaction altérée de la zone pellucide due au stress oxydatif lors de la capacitation des spermatozoïdes (Bromfield et al, 2015)

3/ Effet de l'infection sur la motilité des spermatozoïdes :

En 2^{ème} lieu nous avons expliqués l'effet de l'infection et l'ajout d'antioxydants sur la motilités spermatozoïdes. Ce résultat concerne l'analyse de 4 articles sur la base de mots clés : infection, endotoxinsubstance, ROS, motility. Antioxydant.

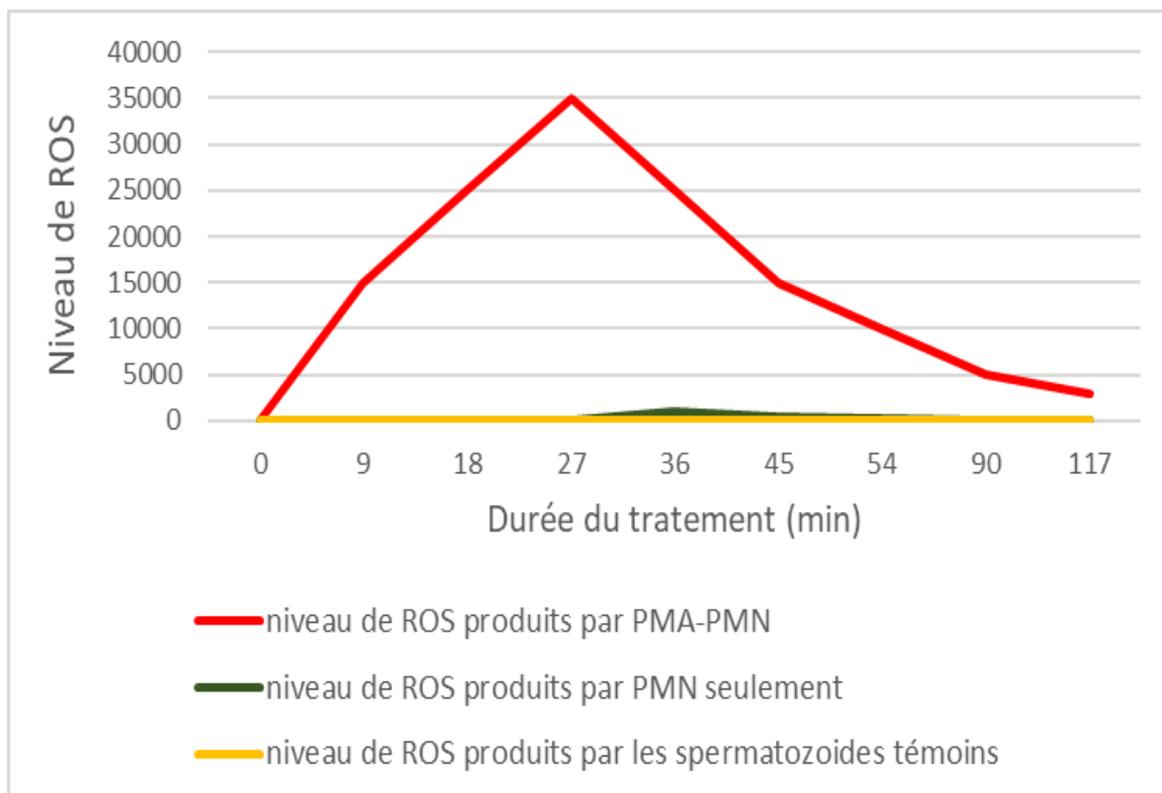


Figure 26 : Courbe représentative du niveau de Ros produits par les PMN seulement et par les PMN+PMA lors de différent temps d'incubation (Shi et al., 2011)

PMA : acétate de phorbol muri, un activateur des PMN ; **PMN** : leucocytes polymorphe nucléaires

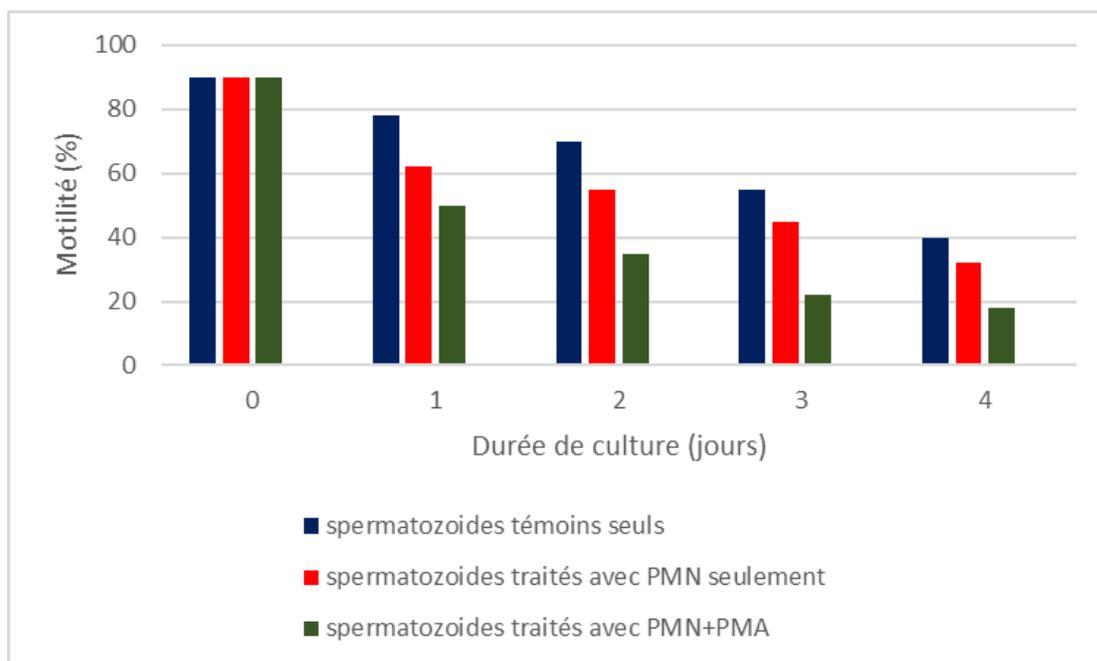


Figure 27 : Histogramme représentatif du pourcentage de la motilité des spermatozoïdes traités avec PMN seulement et par PMN+PMA selon le temps d'incubation (Shi et al., 2011).

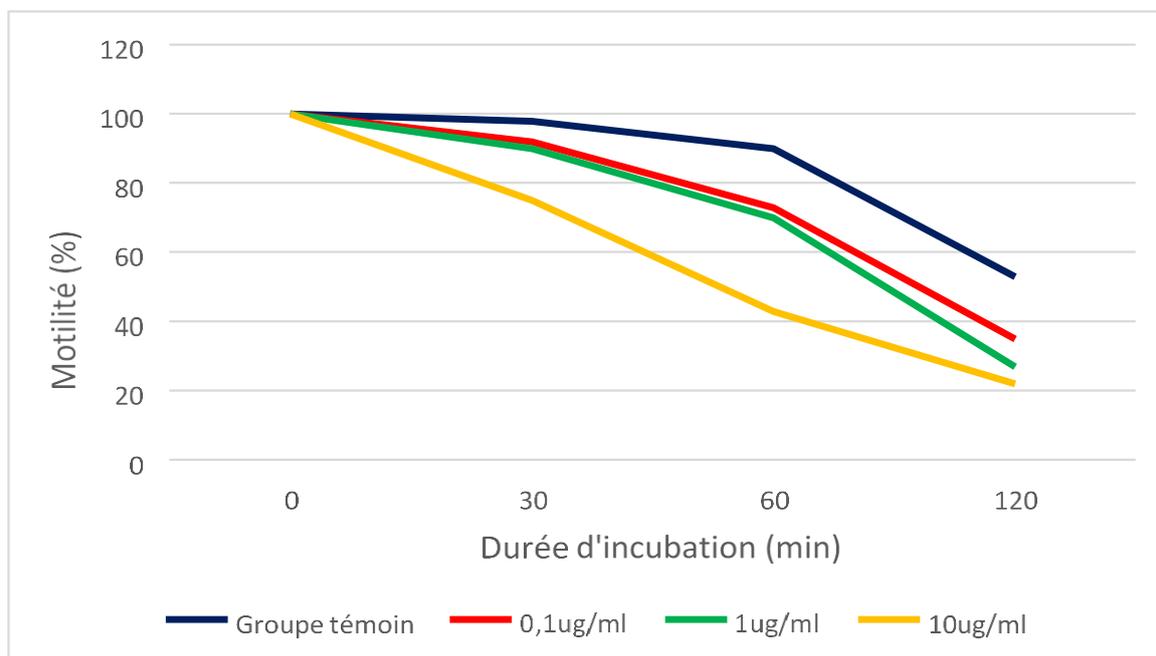


Figure 28 : Courbe représentative du pourcentage de la motilité des spermatozoïdes incubés avec des doses croissantes de la LPS selon le temps d'incubation (Urata et al, 2001).

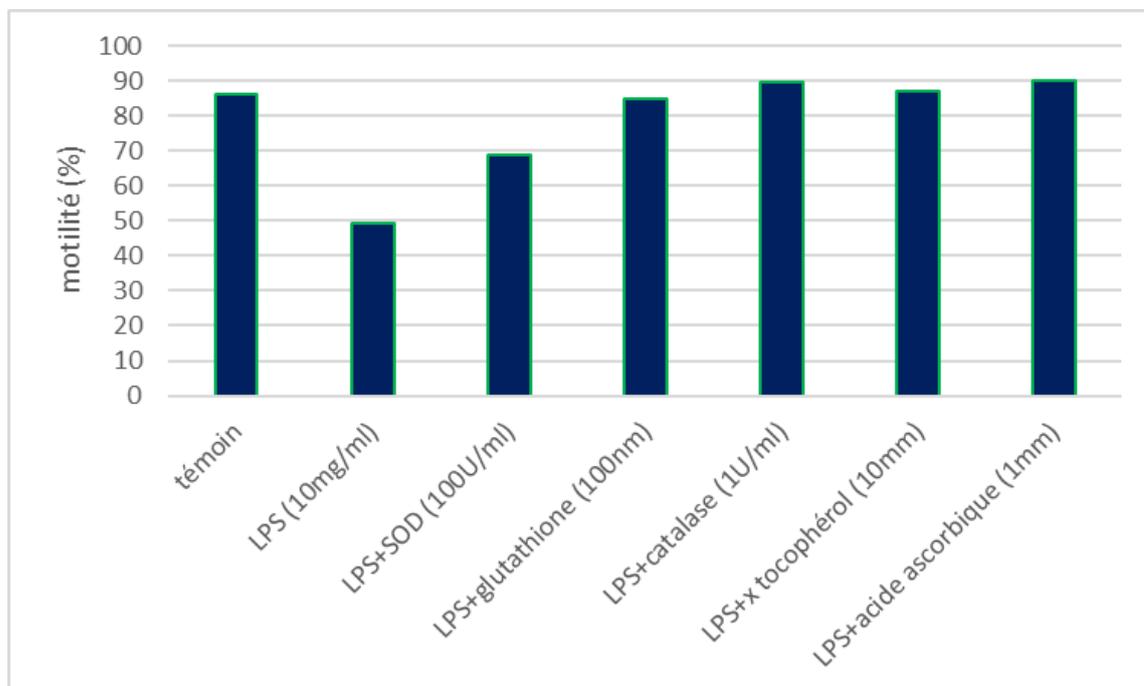


Figure 29 : Histogramme représentatif du pourcentage de motilité des spermatozoïdes incubés avec la LPS et différents antioxydants (Urata et al, 2001).

Interprétation et discussion :

En dehors d’infection ou d’inflammation, les leucocytes en particulier les PMN (leucocytes polymorphes nucléaire) sont inactivés produisant un faible niveau de ROS dans le sperme qui sont indispensables aux fonctions physiologiques normales et à l’immunosurveillance, (Sabeti et al, 2016).

Cependant la présence de substance endotoxique tel que la LPS qui représente l’une des composantes antigéniques des bactéries Gram négatif comme E coli, induit une infection de l’appareil génital masculin (Teague et al, 1971) activant ainsi les PMN qui augmentent la production de ROS de manière excessive estimée à environ 100 fois plus que celle des PMN inactivés (Sabeti et al, 2016).

Les ROS lipophobes comme l’anion super-oxyde (O_2^-) et l’ion hydroxyle (OH^-) produits par les leucocytes altèrent la face externe de la membrane plasmique des spermatozoïdes en ciblant les acides gras polyinsaturés (AGPI) et provoquent une peroxydation lipidique (Iwasaki et Gagnon 1992), qui aboutit à la formation d’aldéhydes cytotoxiques.

Ces aldéhydes cytotoxiques se lient aux protéines essentielles pour le mouvement flagellaire affectant leurs fonctionnement et provoquant ainsi une baisse de la motilité des spermatozoïdes (Aitken et al, 2015).

Il a été démontré que l'ajout d'antioxydants augmente la motilité des spermatozoïdes qui a diminué dû à une surproduction de ROS généré dans un cas d'infection bactérienne ce qui indique que la thérapie antioxydante peut être utiles pour les hommes infertiles atteints de leucospermie. (Urata et al, 2001).

4/ Effet du MDA sur la motilité des spermatozoïdes :

Nous avons expliqué également l'effet du MDA sur la motilité des spermatozoïdes humains ce résultat concerne l'analyse de 3 articles sur la base de mots clés : lipid peroxydation, MDA, ROS, obesity, inflammation.

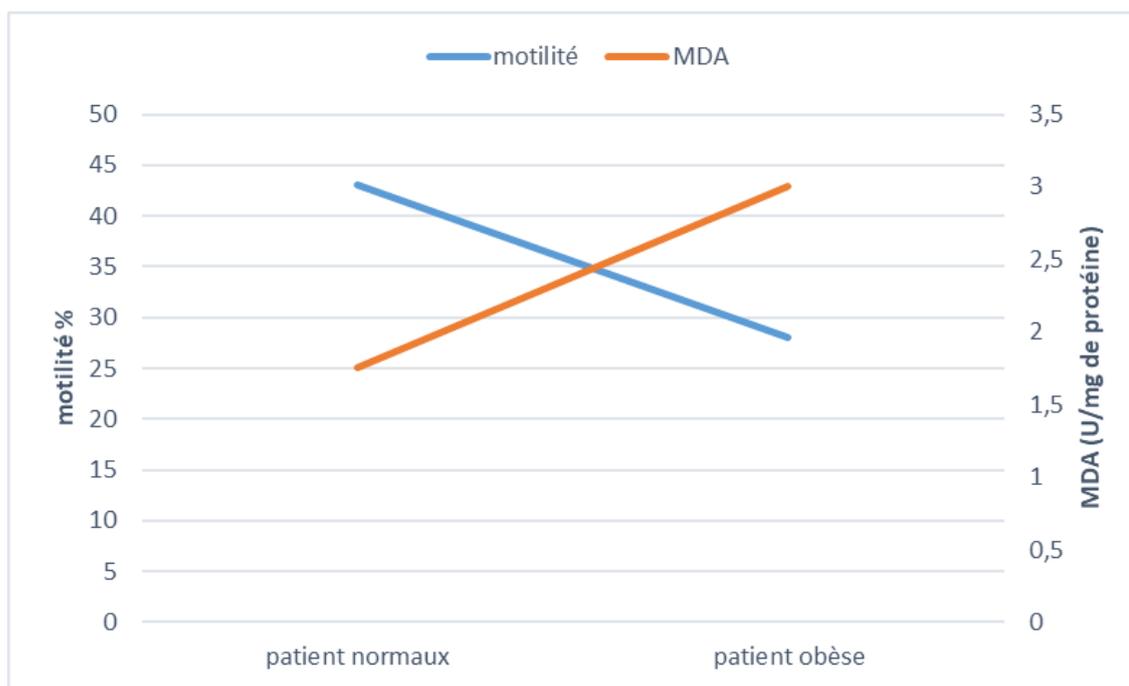


Figure 30 : Courbe représentante de l'effet du MDA sur la motilité des spermatozoïdes chez des patients normaux et obèses (Yao et al, 2021).

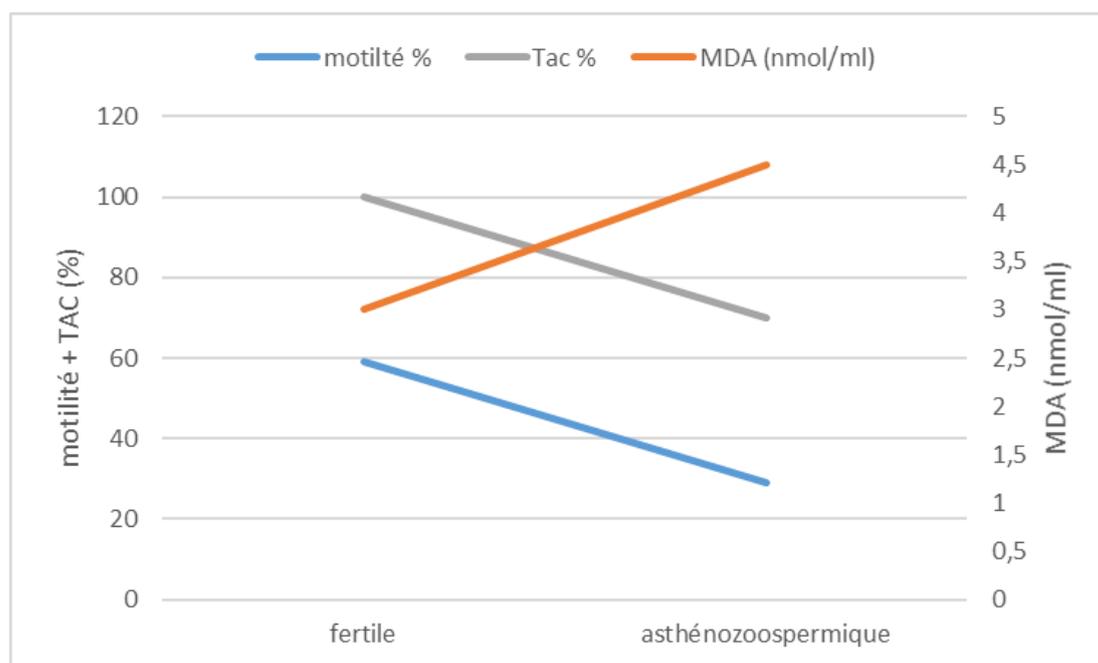


Figure 31 : Courbe représentative des niveaux de MDA, le pourcentage de Motilité et de TAC chez des patients asthénozoospermiques et des donneurs fertiles (Aljaser et al, 2021).

TAC : Taux de capacité antioxydante.

Interprétation et discussion :

Le MDA (malondialdéhyde) est l'un des produits finaux de la peroxydation lipidique des AGPI de la membrane plasmique des spermatozoïdes qui constituent un site privilégié des ROS (Janero, 1990) et un marqueur biochimique essentiel pour analyser et surveiller le niveau du dommage peroxydatif affectant les spermatozoïdes (Aitken, 1995 ; Agarwal et al, 2014).

Le MDA est trouvés à des taux élevés chez les patients obèses (Yao et al, 2021), Il est reconnue le tissu adipeux (adipocytes et les macrophages qui y trouvent) est une source d'inflammation, il produit et sécrète plusieurs marqueurs inflammatoires appelés adipokines exemple TNx et IL-6 qui est un précurseur de la production et de la sécrétion par le foie de la CRP. La production de l'ensemble de ces adipokines augmente en présence d'obésité. Leur augmentation stimule et augmente la production de ROS par les cellules immunitaires.

L'obésité perturbe également les défenses antioxydants et provoque leurs diminution (Sabeti et al, 2016 ; Ellulu, 2017) conduisant à un état de stress oxydatif (Voir la figure 32).

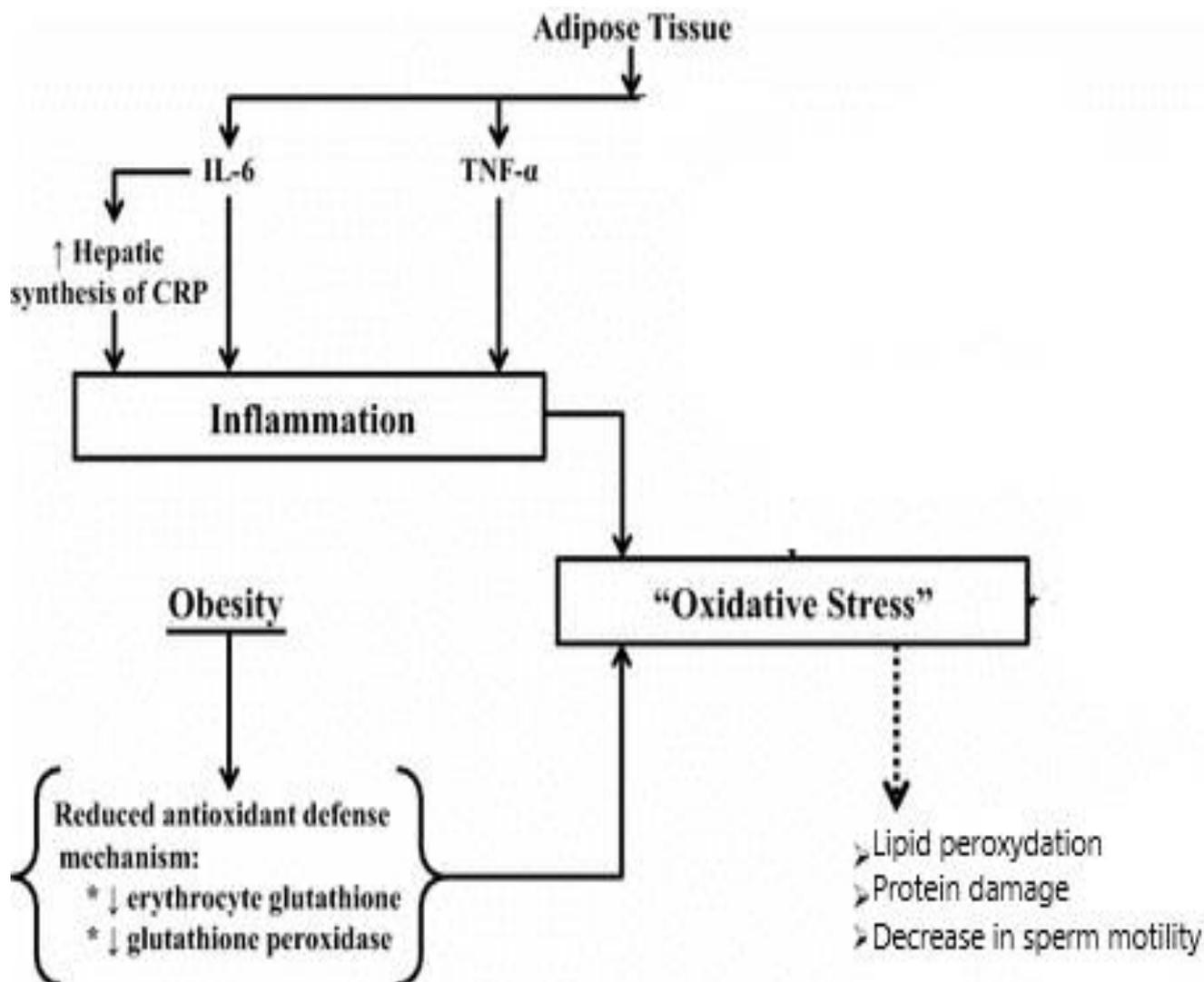


Figure 32 : Organigramme représentatif de l'implication de l'obésité dans la création du stress oxydatif (Ellulu, 2017).

TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha ; IL-6 : interleukine 6 ; CRP : protéine réactive C ; LDL : lipoprotéine de basse densité.

Interprétation et discussion :

L'élévation excessive du taux de ROS provoque une peroxydation lipidique de la membrane plasmique du spermatozoïde et la formation des produits cytotoxiques dont le MDA (Dutta et al, 2019), ce dernier peut altérer l'activité mitochondriale des spermatozoïdes, ce qui réduit les taux d'ATP source majeure de l'énergie des spermatozoïdes et essentielle pour assurer les fonctions spermatiques en particulier la motilité (Yao et al, 2021), cela conduit à une

diminution de la phosphorylation en tyrosine des protéines flagellaires réduisant ainsi la motilité des spermatozoïdes et rendant les patients asthénozoospermiques (Aljaser et al, 2021).

En dernier lieu nous avons expliqués l'effet de la cryoconservation sur la motilité des spermatozoïdes.

5/ Effet de la cryoconservation sur la motilité des spermatozoïdes

Ce résultat concerne l'analyse d'un article sur la base de mots clés : ROS, motility, cryoconservation, sperme free

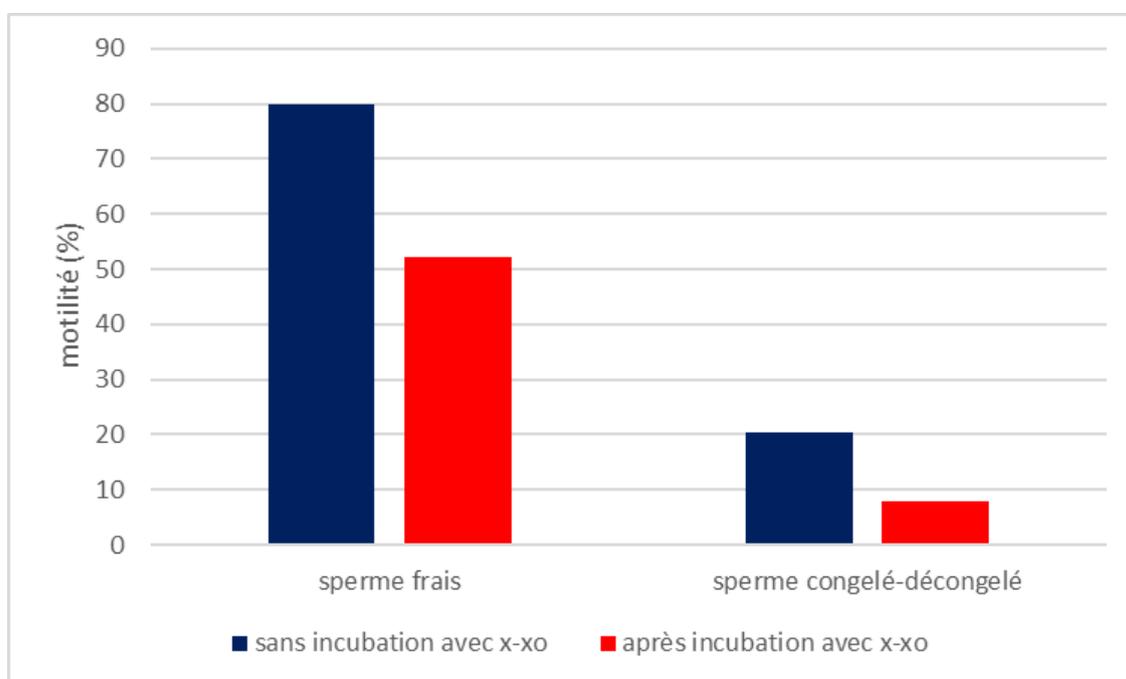


Figure 33 : Histogramme représentatif du pourcentage de motilité du sperme frais et congelé-décongelé avant et après incubation avec le système xanthine-xanthine oxydase (x-xo) (Guthrie et Welch, 2012).

Interprétation et discussion :

La congélation est un processus qui permet le passage d'un état liquide à un état solide de l'échantillon, elle est réalisée par l'immersion des paillettes contenant l'échantillon dans les vapeurs d'azote d'un récipient cryogénique contenant de l'azote liquide (M. Jondet, 1976).

Le processus de congélation décongélation altère le mécanisme de piège des ROS, la diminution des défenses antioxydantes provoque une surproduction de ces oxydants qui rend

les spermatozoïdes plus sensible à la peroxydation lipidique, et accélère également la production de ROS par les mitochondries perturbant ainsi le métabolisme de l'ATP et conduisant à une diminution de la motilité des spermatozoïdes (**Kumaresan et al. 2006**).

Conclusion

Conclusion

La capacitation est un processus essentiel par lequel passent les spermatozoïdes afin de devenir aptes à féconder l'ovocyte, l'altération de ce processus par une génération excessive de ROS provoque une diminution de la motilité hyperactive et une incapacité à réaliser la réaction acrosomique ce qui peut conduire à l'infertilité.

A travers notre analyse d'article portant sur l'impact du stress oxydatif sur la capacitation spermatique nous avons constaté qu'un taux élevés de ROS agit sur plusieurs cibles cellulaires et moléculaires il a été démontré son effet sur la peroxydation lipidique au niveau de la membrane plasmique des spermatozoïdes conduisant ainsi à un changement de sa conformation et provoquant la formation de plusieurs aldéhydes cytotoxiques qui altèrent le fonctionnement mitochondrial en affectant les protéines impliqués dans le flux d'électrons et induit par la suite une altération du métabolisme de l'ATP la source principale du fonctionnement des spermatozoïdes.

Ces substances toxiques peuvent aussi se liées aux protéines impliqués dans la machinerie de la motilité et la réaction acrosomique provoquant un changement de leurs conformations et leur dysfonctionnement.

Plusieurs facteurs contribuent à la génération excessive de ROS et la création d'un état de stress oxydatif notamment les inflammations, les infections, le processus de la cryoconservation et l'obésité.

L'utilisation de la thérapie antioxydant s'est avérée bénéfique pour réacquérir la motilité hyperactive nécessaire pour la fécondation.

La motilité a été le 1^{er} paramètre observable et l'indicateur le plus sensible du stress oxydatif cependant et dans toute notre étude la réaction acrosomique n'a pas été assez abordée et d'autres travaux plus approfondis sont nécessaire pour éclairer l'impact du stress oxydatif sur ces paramètres de fécondation aquirit au cours du processus de capacitation et pour pouvoir établir une thérapie adéquate afin de traiter cette infertilité d'origine idiopathique.

Recommandation :

- ✚ Elargir le spectre d'analyse par augmentation du nombre d'articles

Références bibliographiques

Référence bibliographique

1. **Abi Nahed Roland, (2015)** « *Les phospholipase A2 au cours de la fécondation et du développement embryonnaire préimplantaire : mécanisme moléculaire d'action et développement thérapeutique* ». Thèse de doctorat, université de Grenoble.
2. **Abou-Haila, A., & Tulsiani, D. R. P (2000)** « *Mammalian sperm acrosome : Formation, contents, and function* ». Archives of Biochemistry and Biophysics, 379(2), 173–182.
3. **Acevedo, J. J., Mendoza-Lujambio, I., de la Vega-Beltrán, J. L., Trevino, C. L., Felix, R., & Darszon, A (2006)** « *KATP channels in mouse spermatogenic cells and sperm, and their role in capacitation.* » Developmental biology, 289(2), 395-405
4. **Afzelius, B. A., Dallai, R., Lanzavecchia, S., & Bellon, P. L (1995)** « *Flagellar structure in normal human spermatozoa and in spermatozoa that lack dynein arms. In Tissue & Cell* » Vol. 27, Issue 3
5. **Agarwal A, Virk G, Ong C, et al (2014)** « *Effet du stress oxydatif sur la reproduction masculine* » Monde J Hommes Santé, 32, 1–17.
6. **Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho C, Henkel Ralf, Vij S, Arafa M, Selvam Ma, Shah R. (2020).** « *Male infertility* ». The Lancet Journal, V397, P319-333.
7. **Aitken RJ (1995)** « *Radicaux libres, peroxydation des lipides et fonction des spermatozoïdes* » Reprod Fertil Dev,7, 659–668.
8. **Aitken R.J., Jones T.K., Robertson S.A. (2012)** « *Reactive Oxygen Species and Review Sperm Function In Sickness and In Health* » Journal of Andrology, 33, 1096–1106.
9. **Aitken R.J, Baker M.A., Nixon B. (2015)** « *Are sperm capacitation and apoptosis the opposite ends of a continuum driven by oxidative stress ?* » Asian Journal of Andrology 17, 633–639.
10. **Aljaser, F., Tabassum, H., Fatima, S., Abudawood, M., & Banu, N. (2021).** « *Effect of trace elements on the seminal oxidative status and correlation to sperm motility in infertile Saudi males* ». Saudi Journal of Biological Sciences, 28(8), 4455–4460. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.042>.
11. **Alomar M, Zarkawi M, Alzoabi M. A (2018)** « *Effects of hydrogen peroxide and oxidase substrates on ram sperm motility* » Arch. Zootec
12. **Amorini A.M, Listorti I, Bilotta G, Pallisco R, Saab M.W, Mangione R, Benedetta M, Lazzarino G, Tavazzi, B Lazzarino G, Bilotta. (2021)** « *Antioxidant-Based*

- Therapies in Male Infertility: Do We Have Sufficient Evidence Supporting Their Effectiveness?* » *Antioxydants* 10, 220
13. **Andréane Martin (2015)** « *la capacitation des spermatozoïdes porcins et équins : une question de protéines* » thèse de doctorat université Laval, Québec, Canada
 14. **Auger, J (2018)** « *Spermatozoa and sperm structure* ». In *Encyclopedia of Reproduction*, pp. 62–67. Elsevier.
 15. **Baldi, E., Casano, R., Falseui, C., Krausz, C., Maggi, M., & Fort, G (1991)** « *Intracellular Calcium Accumulation and Responsiveness to Progesterone in Capacitating Human Spermatozoa* » In *Journal of Anthology* (Vol. 12, Issue 5).
 16. **Baldi, E., Luconi, M., Bonaccorsi, L., Krausz, C., & Forti, G (1996)**. « *Human sperm activation during capacitation and acrosome reaction: role of calcium, protein phosphorylation and lipid remodelling pathways* ». *Front Biosci*, 1(4), A125.
 17. **Balthazart J, (2010)** « *Les effets des stéroïdes sexuels chez l'Homme : effets organisateurs* », *PSY-theories, débats, synthèses*, 115-145
 18. **Beardsley, A., & O'Donnell, L (2003)** « *Characterization of Normal Spermiation and Spermiation Failure Induced by Hormone Suppression in Adult Rats* ». *Biology of Reproduction*, 68(4), 1299–1307.
 19. **Ben Ali H, Atig F, Mehri S, Saad A, Ajina M, 2012** «*Analysis of sperm oxidative status in infertile patients* » *Andrology*.
 20. **Besinci Basim (2010)** « *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen* ».
 21. **Boukhliqie, K. EL Allalie, A (2017)** « *Anatomie et examen échographique des organes génitaux chez le bélier et le bouc R* ».
 22. **Bromfield, E. G., Aitken, R. J., Anderson, A. L., McLaughlin, E. A., & Nixon, B (2015)** « *The impact of oxidative stress on chaperone-mediated human sperm-egg interaction* ». *Human Reproduction*, 30(11), 2597–2613.
 23. **Buffone, M. G., Wertheimer, E. v., Visconti, P. E., & Krapf, D (2014)** « *Central role of soluble adenylyl cyclase and cAMP in sperm physiology. In Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* » (Vol. 1842, Issue 12, pp. 2610–2620). Elsevier.
 24. **Burton G.J., Jauniaux E (2011)** « *Oxidative stress* » 287-299 3

25. **Carbone, D. L., Doorn, J. A., Kiebler, Z., Sampey, B. P., Petersen, D. R (2004).** « Inhibition of Hsp72-mediated protein refolding by 4-hydroxy-2-nonenal » *Chemical research in toxicology*, 17(11), 1459-1467.
26. **Chakroun Feki N., Therond P., Journnet P., Auger J. (2003)** « *Composition lipidique des spermatozoïdes humains et susceptibilité au stress oxydant avant et après migration dans le mucus cervical* » *Andrologie*, 13, 381-392.
27. **Chen S.J., Allam J.P., Duan Y., Haidl G. (2013)** « *Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches* » *Arch Gynecol Obstet*, 288 191–199
28. **Clarisse Marie-Luce. (2012)** « *Etude des mécanismes d'action mis en jeu par la testostérone dans la régulation du comportement sexuel mâle* » Université Pierre et Marie Curie.
29. **Cooper Trevor G (2002)** « *Données récentes sur la maturation des spermatozoïdes dans l'épididyme humain* » *Andrologie*, 12,1 52-67
30. **Cormier Luc Antoine Valeri ; Tostivint, V ; Roumigué, M (2021)** « *Reins et voies urinaires - Appareil génital masculin* », chapitre 1 « Embryologie de l'appareil urogénitale », 4-7
31. **Cross N.L. (1998)** « *Role of Cholesterol in Sperm Capacitation* » *Biology of Reproduction* 59, 7–11
32. **Dacheux JL et Dacheux F. (2014)** « *New insights into epididymal function in relation to sperm maturation* »
33. **Darszon, A., C. Beltran, R. Felix, T. Nishigaki, and C.L. Trevino. (2001).** « Ion transport in sperm signaling ». *Dev Biol.* 240:1-14
34. **De Castro, L. S., de Assis, P. M., Siqueira, A. F. P., Hamilton, T. R. S., Mendes, C. M., Losano, J. D. A., Nichi, M., Visintin, J. A., & Assumpção, M. E. O. A. (2016).** « *Sperm oxidative stress is detrimental to embryo development: A dose-dependent study model and a new and more sensitive oxidative status evaluation* ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8213071>
35. **De Kretser, D. M., Loveland, K., & O'Bryan, M (2015)** « *Spermatogenesis. In Endocrinology: Adult and Pediatric* » (Vols. 2–2, pp. 2325-2353.e9). Elsevier Inc.

36. **De Lamirande, E, Gagnon, C (1995)** « *Impact on reactive oxygen species on spermatozoa : A balancing act between beneficial and detrimental effects* ». Human reproduction, vol 10, pp 15-21.
37. **De Lamirande, E., & Gagnon, C. (1995).** « *Dérivés actifs de l'oxygène et fonctions du spermatozoïde* ». MS. Médecine sciences, 11(4), 564-569.
38. **Donà, G., Fiore, C., Tibaldi, E., Frezzato, F., Andrisani, A., Ambrosini, G., Fiorentin, D., Armanini, D., Bordin, L., & Clari, G. (2011a).** « *Endogenous reactive oxygen species content and modulation of tyrosine phosphorylation during sperm capacitation* ». *International Journal of Andrology*, 34(5 PART 1), 411–419. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01097.x>
39. **Donà, G., Fiore, C., Andrisani, A., Ambrosini, G., Brunati, A., Ragazzi, E., Armanini, D., Bordin, L., & Clari, G. (2011b)** « *Evaluation of correct endogenous reactive oxygen species content for human sperm capacitation and involvement of the NADPH oxidase system* » Human Reproduction, 26(12), 3264–3273.
40. **Du Plessis, S. S., Mcallister, D. A., Luu, A., Savia, J., Agarwal, A., & Lampiao, F. (2010).** « *Effects of H₂O₂ exposure on human sperm motility parameters, reactive oxygen species levels and nitric oxide levels* ».
41. **Dutta, S., Majzoub, A., & Agarwal, A (2019)** « *Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management* ». In Arab Journal of Urology 17, 2, 87–97.
42. **Dutta S, Majzoub A, Agarwal A (2019)** « *Oxidative stress and sperm function : A systematic review on evaluation and management* » Arab Journal of Urology 17 :2, 87-97.
43. **Ellulu M.S (2017)** « *Obésité, maladies cardiovasculaires et rôle de la vitamine C sur l'inflammation : une revue des faits et des mécanismes sous-jacents* » *inflammopharmacol* 25, 313-328.
44. **Faure C, Dupont C, Sermondade N, Lévy R (2011)** « *Antioxydants et infertilité masculine* » *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* ,13 (4) : 275-83.
45. **Fierro Pastrana R.C. (1997)** « *Etude de l'architecture moléculaire de la membrane plasmique et des membranes acrosomiques du spermatozoïde humain : leurs modifications au cours des phénomènes de capacitation et de la réaction acrosomique* » thèse de doctorat, université Henri Poincaré, Nancy 1. 5

46. Fratelli M, Gianazza E ; Ghezzi P (2004) « *Redox proteomics identification and functional role of glutathionylated proteins* ». Expert Review of Proteomics 1 365–376
47. Haidl G et Opper C (1971) « *Changes in lipids and membrane anisotropy in human spermatozoa during epididymal maturation* », Reproduction humaine.12.12, 2720– 2723.
48. Gangwar, D. K., Atreja, S. K (2015) « *Signalling Events and Associated Pathways Related to the Mammalian Sperm Capacitation. In Reproduction in Domestic Animals* »
49. Ghaffari, M. A., & Rostami, M. (2012). « *Lipid Peroxidation and Nitric Oxide Levels in Male Smokers' Spermatozoa and their Relation with Sperm Motility* ». In *J Reprod Infertil* (Vol. 13, Issue 2).
50. Gupta, S.K., and B. BhandariGondet G, Maillard S.C, Le Foll N, Mugnier S, Wolf J.P (2014) livre : « *Reproduction animale et humaine* » Chapitre 17 « la fécondation » P 315-331
51. Gomes-Torres M.J et al (2021) « *Remodelage de l'arylsulfatase A pendant la capacitation in vitro du sperme humain à l'aide de la microscopie électronique à balayage d'émission de champ (FE-SEM)* ».
52. Gossen, J. A., Esposito, G., van Duin, M., & Conti, M (2006) « *Soluble adenylyl cyclase (sAC) is indispensable for sperm function and fertilization* ». Developmental Biology, 296(2), 353–362.
53. Gupta, S. K., & Bhandari, B. (2011). « *Acrosome reaction: relevance of zona pellucida glycoproteins.* » Asian journal of andrology, 13(1), 97.
54. Guthrie H.D, Welch G.R. (2012) « *Effects of reactive oxygen species on sperm function* » Theriogenology
55. Griveau J. F., LE Lannou D. (1995) « *Radicaux libres et spermatozoïdes humains : physiologie et physiopathologie* » Andrologie 3 369-381.
56. Griveau J. F., Dumont E., Renard P., Callegari J. P., Le Lannou D. (1995) « *Reactive oxygen species, lipid peroxidation and enzymatic defence systems in human spermatozoa* », Journal of Reproduction and Fertility.
57. Hamamah S, Barthelemy C. Spermogramme et tests de fécondance. Intérêt limites.
58. Harry, R. S., Hiatt, L. A., Kimmel, D. W., Carney, C. K., Halfpenny, K. C., Cliffel, D.E, Wright, D. W (2012) « *Metabolic impact of 4-hydroxynonenal on macrophage-like RAW 264.7 function and activation* » Chemical research in toxicology, 25(8),1643-1651.

59. **Henkel R., Kierspel E., Staf T., Mehnert C., Menkveld R., Tinneberg H., Schill, Thinus W.B., Kruger F. (2005)** « *Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in non leukocytospermic patients* » Fertility and Sterility.
60. **Hinshaw LB, A Spitzer JJ, Ziegler EJ (1990)** « *Pathophysiology of endotoxin action : an overview. In : Nowotony* ». Cellular and molecular aspects of endotoxin reactions New York : Elsevier Science, 419–26.
61. **Ho, H.C., and S.S. Suarez.** (2001). « Hyperactivation of mammalian spermatozoa: function and regulation ». Reproduction. 122 :519-526.
62. **Idelman S., Verdetti J. (2008)** livre « *Endocrinologie et communications cellulaires* », chapitre 11 « Généralités sur les appareils de reproduction », P 40
63. **Iwasaki A, Gagnon C (1992)** « *Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients* ». Fertil Steril, 57, 409–16.
64. **Janero DR (1990)** « *Malondialdehyde and thiobarbituric acid reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury* » Free Radic Biol Med 9 515–40
65. **Jondet M (1976).** « *Congélation du sperme* » bull acad vét 49 373-384
66. **Jungwirth A, Diemer T, Dohle G, et al. (2015).** « EAU guidelines on male infertility ». Eur Urol.
67. **Jeulin Claudette, JC Soufir, Jocelyne Marson, M. Paquignon, JL Dacheux (1988)** « *Acétylcarnitine et spermatozoïdes : relation avec la maturation épидидymaire et la mobilité chez le ver rat et l'homme* » Reprod, nutr, dévelop. 1317-1328.
68. **Krasznai, Z, Krasznai Z.T, Morisawa M., Bazsane Z.K., Hernadi Z., Fazekas Z., Tron L., Goda K., Marian T. (2006).** « Role of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger in calcium homeostasis and human sperm motility regulation ». Cell Motil Cytoskeleton. 63:66-76.
69. **Kumaresan.A, Ansari.MR, Garg.A, Kataria.M. (2006)** « *effet de proteines oviductales sur les fonctions des spermatozoides et les niveaux de peroxydation lipidique lors de la cryoconservation chez les buffles* ». Science de la reproduction animale, vol .93 p 246-257
70. **LA Wson Christine (2008)** « *Modulation du Ca²⁺ intracellulaire et de la phosphorylation en tyrosine* » Thèse, université Laval, Québec.

71. Lefèvre, L. Jha, K. N., de Lamirande, E., Visconti, P. E., Gagnon, C, (2002) « *Activation of Protein Kinase A During Human Sperm Capacitation and Acrosome Reaction* ». Journal of Andrology, 23 5.
72. Leridon H, Jaoul M, Mandelbaum J, Bailly E, Guibert J, Bouyer J. (2011) « *De l'infertilité à l'assistance médicale à la procréation* » p 11-27.
73. Levasseur M.C., Dacheux F, Dacheux J.L (2001) livre : « *La reproduction chez les mammifères et l'homme* » chapitre 14 : « Epididyme et glandes annexes » P : 310-313 4
74. Losano, J., Angrimani, D., Ferreira Leite, R., Simões da Silva, B., Barnabe, V., Nichi, M (2018) « *Spermatic mitochondria: Role in oxidative homeostasis, sperm function and possible tools for their assessment. Zygote* » 26 (4), 251-260.
75. Luangraseuth-Prosper Alix (2015) « *Topaz1, un gène indispensable à la spermatogénèse* » thèse de doctorat université Evry- Val- d'Essonne.
76. Lucas H, Grenet C, de Boccard GA, Mieusset R, Durand P, (2011) « *Spermatogénèse-cellules souches testiculaires-reprotoxicité* » Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain, 35-52, 2011
77. Mahbouli S., Dupont C., Lameignère E., Levy R. (2020) « *Polymorphismes et nutrigénétique dans l'infertilité masculine idiopathique* ».
78. Maia, M. S., Bicudo, S. D., & Rodello, L. (2014). « *Effect of hydrogen peroxide on thawed ovine sperm motility* ». In *Anim. Reprod.*, v (Vol. 11, Issue 2).
79. Makker, K., Agarwal, A, Sharma, R (2009) « *Oxidative stress & male infertility* » Indian Journal of Medical Research, 129 (4), 357.
80. Martínez P et Morros A (1996) « *Membrane lipid dynamics during human sperm capacitation* » Frontiers in Bioscience 1, 103-117,
81. Mclachlan, R.I., O'donnell, L., Meachem, S. J., Stanton, P. G., de Kretser, D. M., Pratis, K., Robertson, D. M. (2002) « *Review Hormonal Regulation of Spermatogenesis in Primates and Man : Insights for Development of the Male Hormonal Contraceptive* » Journal d'andrologie 23 (2) 149-162.
82. Morielli R.T, O'Flaherty C.(2015) « *Oxidative stress impairs function and increases redox protein modifications in human spermatozoa* » Reproduction 149 113– 123.
83. Mortimer, ST (2000). « *CASA : Partical Aspect* ». J Androl, Jul-Aug ; 21(4) : 515-24.
84. Mortimer, D (2018) « *The functional anatomy of the human spermatozoon: relating ultrastructure and function* ». Molecular Human Reproduction, 24(12), 567–592.

85. **Mugnier S. (2009)** « *Mécanisme de la fécondation dans les espèces équine : Approche comparée entre les modèles équin et porcine* » thèse de doctorat, université François.
86. **Naz, R. K., Rajesh P. B (2004)** « *Role of tyrosine phosphorylation in sperm capacitation/acrosome reaction* » In *Reproductive Biology and Endocrinology* (Vol. 2).
87. **Nowotony A (1969)** « *Cellular and molecular aspects of endotoxin reactions* » *Bacteriological reviews*, p 72-98
88. **O'Donnell L, Stanton P, de Kretser DM (2000)** « *Endocrinology of the Male Reproductive System and Spermatogenesis* ». In : *Endotext*.
89. **OMS**, Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edn. Geneva: World Health Organization, 2010.
90. **Pilikian S. (1994)** « *La réaction acrosomique, Revue bibliographique des techniques de détection et intérêt de l'exploration acrosomique* » *Andrologie* 1, 37-46
91. **Pujianto, D, Oktarina, M., Sharma Sharaswati, I, Yulhasri, Y (2021)** « *Hydrogen peroxide has adverse effects on human sperm quality parameters, induces apoptosis, and reduces survival* ». *Journal of Human Reproductive Sciences*, 14(2), 121–128.
92. **Ponce, R.H., U.A. Urch, and R. Yanagimachi.** (1994). « *Inhibition of sperm-egg fusion in the hamster and mouse by carbohydrates* ». *Zygote*. 2:253-262.
93. **Pons-Rejraji H., Sion B., Saez F., Brugnion F., Janny L., Grizard G. (2009)** « *Roles des dérivés actifs de l'oxygène (DAO) sur les spermatozoïdes humains et infertilité masculine* ».
94. **Post L.** « *Validation de méthode du CASA (Computer-Aided Sperm Analysis) Hamilton Thorne CEROS II pour son application en routine dans un laboratoire de spermologie* ».
95. **Ravel C et S, Jaillard (2011)** « *La cellule de Sertoli morphologie* » volume 95 issue 311 pages 151-180
96. **Redgrove, K. A., Anderson, A. L., McLaughlin, E. A., O'Bryan, M. K., Aitken, R. J. Nixon, B. (2012)** « *Investigation of the mechanisms by which the molecular chaperone HSPA2 regulates the expression of sperm surface receptors involved in human sperm-oocyte recognition. MHR* » *Basic science of reproductive medicine*, 19(3), 120-135.

97. Rhoads, D. M., Umbach, A. L., Subbaiah, C. C., & Siedow, J. N (2006). « *Mitochondrial reactive oxygen species. Contribution to oxidative stress and interorganellar signaling* » In Plant Physiology (Vol. 141, Issue 2, pp. 357–366).
98. Ribeiro, J. C., Nogueira-Ferreira, R., Amado, F., Alves, M. G., Ferreira, R, Oliveira, P. F (2021) « *Exploring the Role of Oxidative Stress in Sperm Motility: A Proteomic Network Approach. Antioxidants and Redox Signaling* ».
99. Rivlin J.M., Rubinstein S., Etkovitz N., Breitbart H. (2004) « *Role of Hydrogen Peroxide in Sperm Capacitation and Acrosome Reaction* » Biology of Reproduction
100. Rupert P. Amann (1989) « *Structure et fonction du testicule et de l'épididyme normaux* » Journal of the American college of Toxicology.
101. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T., Akyash F., Talebi A. (2016) « *Étiologies of oxydatif stress* » Int J Reprod BioMed 14, 4. 231-240
102. Sabanegh E. S., Agarwal, A (2011) « *Male infertility* » 627-58
103. Saint-Dizier, M., & Chastant-Maillard, S. (2014). « *La reproduction animale et humaine* ». Editions Quae
104. Santi, C. M., Martínez-López, P., de la Vega-Beltrán, J. L., Butler, A., Alisio, A., Darszon, A., & Salkoff, L (2010) « *The SLO3 sperm-specific potassium channel plays a vital role in male fertility* » FEBS letters, 584 (5), 1041-1046.
105. Sampey, B. P., Carbone, D. L., Doorn, J. A., Drechsel, D. A., Petersen, D. R. (2007) « *4-Hydroxy-2-nonenal adduction of extracellular signal-regulated kinase (Erk) and the inhibition of hepatocyte Erk-Est-like protein-1-activating protein-1 signal Transduction* » Molecular pharmacology, 71(3), 871-883.
106. Shi T.-Y., Chen G., Huang X., Yuan Y., Wu X., Wu B., Li Z., Shun F., Chen HShi., H. (2011) « *Effects of reactive oxygen species from activated leucocytes on human sperm motility, viability and morphology* » journal of Andrology
107. Signorelli, J., Diaz, E. S., & Morales, P (2012) « *Kinases, phosphatases and proteases during sperm capacitation. Cell and tissue research* », 349 (3), 765-782S.
108. Soraggi S., Riera M., Rajpert-De Meyts E., Schierup Mikkel H., Almstrup K. (2020) « *Evaluating genetic causes of azoospermia: What can we learn from a complex cellular structure and single-cell transcriptomics of the human testis?* ».
109. Suarez S.S., Ho H.C. (2003). « *Hyperactivated motility in sperm* ». Reprod Domest Anim. 38:119-124.

110. **Sullivan R., Frenette G., Girouard J. (2007)** « *epididymosomes are involved in the acquisition of new sperm proteins during epididymal transit* » 483-491
111. **Sullivan R., Miesusset R. (2016)** « *The human epididymis: its function in sperm maturation* » *Mise à jour sur la reproduction humaine*, 22, 5, 574–587
112. **Teague NS, Boyarsky S, Geen JF (1971)** « *Interference of human spermatozoa motility by Escherichia coli* ». *Fertil Steril* 22 281–5
113. **Urata K, Narahara H, Yuichiro T, Egashira T, Takayama F, Miyakawa I. (2001)** « *Effect of endotoxin-induced reactive oxygen species on sperm motility* » *Fertility and Sterility*.
114. **Villaverde Ana Izabel Silva Balbin, Netherton J, Baker M. (2019)** « *From past to present : the link between reactive oxygen species in sperm and male infertility* » *Antioxydants* 8, 616
115. **Visconti, P. E., Westbrook, V. A., Chertihin, O., Demarco, I., Sleight, S. Diekman, A. B. (2002)** « *Novel signaling pathways involved in sperm acquisition of fertilizing capacity* ». *Journal of reproductive immunology*, 53(1-2), 133-150.
116. **Visconti, P. E., Krapf, D., de La Vega-Beltrán, J. L., Acevedo, J. J., & Darszon, A (2011)** « *Ion channels, phosphorylation and mammalian sperm capacitation* ». In *Asian Journal of Andrology* 13 (3) 395–405).
117. **Wang, D., Hu, J., Bobulescu, I. A., Quill, T. A., McLeroy, P., Moe, O. W., & Garbers, D. L (2007)** « *A sperm-specific Na⁺/H⁺ exchanger (sNHE) is critical for expression and in vivo bicarbonate regulation of the soluble adenylyl cyclase (sAC)* ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104 (22), 9325-9330.
118. **Wang, X., Qian, H., Huang, X., Li, J., Zhang, J., Zhu, N, Ge, H. (2018)** « *UCP2 mitigates the loss of human spermatozoa motility by promoting mROS elimination* » *Cellular Physiology and Biochemistry*, 50(3), 952-962.
119. **Whittington K, Ford WC (1999)** « *Relative contribution of leukocytes and of spermatozoa to reactive oxygen species production in human sperm suspensions* ». *Int J Androl*, 22 : 229– 35
120. **Xie, F., Garcia, M. A., Carlson, A. E., Schuh, S. M., Babcock, D. F., Jaiswal, B. S., Yanagimachi, R (1982)** « *Requirement of Extracellular Calcium Ions for Various Stages of Fertilization and Fertilization-Related Phenomena in the Hamster* ». In *Gamete Research*

121. Yao, L., Zhao, D., Yu, H., Zheng, L., Xu, Y., Wen, H., Dai, X., & Wang, S. (2021). « *Oxidative stress-related mitochondrial dysfunction as a possible reason for obese male infertility* ». *Nutrition Clinique et Metabolisme*, 35(2), 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2020.02.438>
122. Yanagimachi, R. (1982). « Requirement of Extracellular Calcium Ions for Various Stages of Fertilization and Fertilization-Related Phenomena in the Hamster ». In *Gamete Research*.
123. Young Jacques. (2016) « *Infertilité masculine : mécanismes, causes et exploration* » 80 29-36
124. Zhong, H., & Yin, H (2015) « *Role of lipid peroxidation derived 4-hydroxynonenal (4-HNE) in cancer : focusing on mitochondria*. *Redox biology* » 4, 193-199.
125. Zhu, Z., Kawai, T., Umehara, T., Hoque, S. A. M., Zeng, W., & Shimada, M. (2019). « *Negative effects of ROS generated during linear sperm motility on gene expression and ATP generation in boar sperm mitochondria* ». *Free Radical Biology and Medicine*, 141, 159–171.

Annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des résultats des articles analysés.

Titre	Auteur Année Journal	Résultat de l'article
The impact of oxydatif stress on chaperon-mediated human sperm interaction	Bromfield 2015 Human reproduction	<p>Motilité</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'évaluation de la motilité est faite par CASA, après incubation des spermatozoïdes dans des conditions de stress oxydatif (avec 4HNE et H₂O₂), il y'a diminution de la motilité et de la viabilité en dépendant de la dose. <p>Intégrité de la membrane plasmique</p> <ul style="list-style-type: none"> - La fluidité de la membrane était plus importante avec traitement avec 4HNE et H₂O₂ que dans les conditions de capacitation basique. (Évaluer par le mérocyanine 540) <p>Liaison à la zone pellucide et réaction acrosomique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les spermatozoïdes incubés dans les conditions de stress oxydatif sont incapables de se lier à la zone pellucide (7 spermatozoïde/ovocyte 22% pour le 4HNE et 2 spermatozoïde/ovocyte 7% pour H₂O₂). - La réaction acrosomique induite par l'antagoniste a été 5 fois plus faible dans la condition de SO que dans la condition de capacitation normale. <p>Modification protéique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Après traitement avec 4HNE et H₂O₂ seul 21 spermatozoïdes (10%) ont exprimés ARSA sur leur surface - Aucune interaction stable entre SPAM1 et ASRSA chez les spermatozoïdes incubés dans 4HNE et H₂O₂. - Identification de HSPA2 comme cible clé pour les modifications du 4HNE dans les spermatozoïdes subissent un stress oxydatif. <p>Antioxydant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'incubation des spermatozoïdes avec de pénicillamine a permis la récupération presque totale de la capacité de liaison spermatozoïdes à la zone pellucide.
Oxidative stress-related mitochondrial dysfunction as a possible reason	Yao 2021	<p>Concentration et volume du sperme</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le volume spermatique est similaire chez les groupes normaux et les groupes obèses. - La concentration spermatique est inférieure chez les groupes obèses que chez les groupes normaux.

for obese male infertility	Nutrition Clinique et Metabolisme	<p>Motilité</p> <ul style="list-style-type: none"> – Diminution de la motilité progressive chez les groupes obèses. <p>Malformation des spermatozoïdes</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le pourcentage des spermatozoïdes anormaux (malformation de la tête, du col, et du flagelle) est plus élevé chez les groupes obèses <p>Peroxydation lipidique</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les groupes obèses présentent des niveaux intracellulaires de ROS, de MDA et de libération de LDH plus accentués, cependant ils présentent des niveaux de SOD intracellulaires plus faibles que les groupes normaux.
Endogenous reactive oxygen species content and modulation of tyrosine phosphorylation during sperm capacitation	Donà, 2011a International Journal of Andrology	<ul style="list-style-type: none"> – Dans les conditions de capacitation normal et pendant une durée d'incubation de 180 min, les deux courbes de génération de ROS et de la phosphorylation en tyrosine sont similaires, divisées en deux phases : phase 1, augmentation rapide, atteinte du pic puis diminution rapide. Phase 2, génération continue de ROS ainsi qu'atteinte des niveaux net 100% de la phosphorylation en tyrosine. <p>Niveaux de ROS et de Tyr-P</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'ajout du NADPH oxydase au milieu d'incubation : a augmenté les niveaux de ROS, a maintenu les niveaux de phosphorylation en tyrosine supérieur à 0min cependant elle n'atteint les niveaux du contrôle à 180min, ainsi que la tyr-P ne s'est pas étendu vers la tête du spermatozoïde – L'ajout de AA (antioxydant) marque une diminution des niveaux de production de ROS et une diminution de la phosphorylation en tyrosine. <p>Motilité</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'hyperactivité des spermatozoïdes n'a pas été affecter dans les quatre conditions (capacitation normal, capacitation en présence de NADPH oxydase, capacitation en présence de l'antioxydant AA, et capacitation en présence de NADPH oxydase et AA). <p>Réaction acrosomique</p> <ul style="list-style-type: none"> – La réaction acrosomique n'a pas été réaliser dans les échantillons incubés dans du NADPH oxydase et AA respectivement. <p>Vitalité des spermatozoïdes</p> <ul style="list-style-type: none"> – En présence de NADPH oxydase les spermatozoïdes morts sont à 95% par rapport au condition de contrôle ou la mort des spermatozoïdes été à 4%.

<p>Sperm Oxidative Stress Is Detrimental to Embryo Development: A Dose-Dependent Study Model and a New and More Sensitive Oxidative Status Evaluation</p>	<p>de Castro 2016 Oxidative Medicine and Cellular Longevity</p>	<p>Cet article comporte 2 expériences :</p> <p>Expérience 1 : évalue l'effet du H₂O₂ sur la motilité des spermatozoïdes bovin. Incubation de 5 échantillons de donneur dans des concentrations de 0µM (témoin), 12,5µM, 25µM, 50µM de H₂O₂ puis la motilité spermatique à été évalué par le système CASA.</p> <p>Résultat :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution des paramètres CASA VAP, VSL, VSL et BCF ainsi qu'une diminution de la motilité progressive et total de 55% à 10% et de 70% à 40% respectivement. <p>Expérience 2 : évaluation de l'effet du H₂O₂ sur le développement embryonnaire.</p> <p>Incubation des spermatozoïdes dans des concentrations de 12,5µM, 50µM ,200µM a donné les résultats suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la motilité résultat similaire à la 1^{ère} expérience. - Augmentation des spermatozoïdes avec sans d'altération membranaire - Augmentation des spermatozoïdes capacités. <p>Incubation des embryons après réalisation des FIV dans des concentrations croissantes de H₂O₂, 0µM contrôle, 12,5µM, 50µM, et 200µM à donner les résultats suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution du pourcentage de clivage dose dépendant. - Diminution du pourcentage de blastocyste dose dépendant. - Augmentation du pourcentage des cellules non clivées. - Diminution des embryons de 8-16 cellules
<p>Evaluation of correct endogenous reactive oxygen species content for human sperm capacitation and involvement of the NADPH oxidase system</p>	<p>Donà, 2011b Human Reproduction</p>	<p>Les échantillons de spermes des patients infertiles ont été classer selon leur niveau de productions de ROS : faible production de ROS (LRP), production normale de ROS (NRP), production élevée de ROS (HPR) et production très élevée de ROS (VHRP). Parmi ces échantillons il y'a ceux incubé dans de l'apocynine (APO, inhibiteur de NADPH oxydase) et ceux incubé avec de l'oligomycine (Oligo, inhibiteur de ATP synthase).</p> <p>Phosphorylation en tyrosine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les échantillons du groupe NRP ont montrés une phosphorylation en tyrosine homogène sur la totalité du spermatozoïde, et ont subi la réaction acrosomique après 45 min d'incubation dans le milieu capacitant seul. Cependant lors de l'incubation avec l'APO ou l'Oligo le nombre de RA à significativement réduit et le nombre des cellule non viable (NVC) a augmenté. - Les échantillons du groupe LRP ont montrés un Tyr-P marquer que au niveaux du flagelle et ne

		<p>dépassant pas les 50% du totale des cellules phosphorylées. Le RA a été réaliser chez seulement 14% des spermatozoïdes. Lors de l'incubation avec l'APO on remarque une diminution des cellules phosphorylées et ceux réalisant la réaction acrosomique avec une augmentation de NVC après 180 min d'incubation.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les échantillons du groupe HRP ont marqués une Tyr-P inférieur à celle des NRP situé seulement au niveaux du flagelle. Le RA a été réaliser chez 12% des cellules et a diminuée en fonction du temps d'incubation et la vitalité cellulaire a été gravement compromise. - Les échantillons du groupe VHRP ont marqués une Tyr-P au niveaux du flagelle seulement et une très faible capacité à réaliser la réaction acrosomique seulement 4% des cellules, ainsi que presque toute les cellules étaient PI positive, le pourcentage de NVC 91% et augmenter en fonction du temps d'incubations. - L'ajout de APO et Oligo dans les échantillons HRP et VHRP n'a pas montré de changement significative.
<p>Negative effects of ROS generated during linear sperm motility on gene expression and ATP generation in boar sperm mitochondria</p>	<p>Zhu 2019 Free Radical Biology and Medicine</p>	<p>Motilité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les spermatozoïdes ont montré une motilité progressive et linéaire plus faible après incubation dans un milieu faible en glucose pendant 6h. <p>Modification protéique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution du potentiel membranaire mitochondriale et des niveaux d'ATP, ainsi qu'augmentation des niveaux de ROS mitochondriaux en endommageant les enzymes impliqués dans l'ETC (chaîne de transport d'électron) après 6h d'incubation dans un milieu faible en glucose. <p>Antioxydant</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement avec PQQ et CoQ10 (des antioxydants qui ciblent la mitochondrie) a diminué les niveaux de ROS mitochondriales, a réduit les dommages des enzymes mitochondrial, ainsi qu'il a augmenté le potentiel membranaire, le niveaux d'ATP, et la motilité linéaire et progressive des spermatozoïdes.

<p>Hydrogen Peroxide Has Adverse Effects on Human Sperm Quality Parameters, Induces Apoptosis, and Reduces Survival</p>	<p>Pujianto 2021 Journal of Human Reproductive Sciences</p>	<p>Les chercheurs ont incubé 15 échantillons de spermes de donneurs normozoospermiques dans des concentrations de 50µM, 100µM, 150µM, 200µM et 250µM de H₂O₂ à 37c° durant 2h afin d'induire un stress oxydatif.</p> <p>Résultats :</p> <p>Peroxydation lipidique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation des taux de MDA dans les échantillons incubés dans des conditions de stress oxydatif, ce qui confirme qu'il y'a eu une LPO. <p>Vitalité des spermatozoïdes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative de la vitalité à des concentration 200µM et 250µM. <p>Motilité spermatique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative de la VCL à la concentration 200µM et 250µM. - Diminution significative de la VSL à la concentration 250µM. - Diminution significative de la VAP à la concentration 200µM et 250µM. <p>Test de migration mucus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la migration des spermatozoïdes en fonction de la dose incubée 4,83 cm pour 50µM, 2cm pour 150µM et 0cm pour 250µM. <p>Intégrité de la membrane plasmique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de l'intégrité de la membrane après traitement avec différentes concentrations des H₂O₂. <p>Phosphorylation en tyrosine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'incubation avec des concentrations allant de 50µM à 250µM montrent une diminution de la phosphorylation en tyrosine des protéines flagellaires spécifiquement des protéines AKAP 3 et AKAP 4. <p>Modification protéique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les spermatozoïdes incubés avec des traitements de H₂O₂ ont montré une activation du Caspase 3 le résultat de western blot a montré une augmentation de la bande de précipitation en fonction de l'augmentation de la dose d'incubation de H₂O₂. - Diminution significative de la phosphorylation des protéines AKT.
---	---	---

<p>Effect of trace elements on the seminal oxidative status and correlation to sperm motility in infertile Saudi males</p>	<p>Aljaser 2021 Saudi Journal of Biological Sciences</p>	<p>Motilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation significative des niveaux de ROS chez les patients AST (asthénozoospermiques). Constatant une corrélation négative entre les niveaux de ROS et la motilité, morphologie des spermatozoïdes. - Diminution des niveaux de Tac chez les patients AST, avec une corrélation positive entre les niveaux de Tac et la motilité et la morphologie normal. <p>Peroxydation lipidique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation significative des niveaux moyens de MDA dans le plasma séminal des patients AST par rapport au normozoospermiques. Le MDA est négativement corrélé à la motilité et la morphologie normal des spermatozoïdes
<p>Lipid Peroxidation and Nitric Oxide Levels in Male Smokers' Spermatozoa and their Relation with Sperm Motility</p>	<p>Ghaffari 2012 J Reprod Infertil</p>	<p>L'expérience a inclus 147 individu normozoospermiques divisés en 2 groupes 64 individus fumeurs et 83 individus non-fumeurs</p> <p>Résultats :</p> <p>Motilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative de la motilité avec augmentation des niveaux de MDA et NO (oxyde nitrique) chez les individus fumeurs. <p>Peroxydation lipidique :</p> <p>Corrélation positif et significative entre les niveaux de MDA et nombre de cigarette fumée par jours ainsi que les années de tabagismes chez les fumeurs.</p>
<p>Effects of H₂O₂ exposure on human sperm motility parameters, reactive oxygen species levels and nitric oxide levels</p>	<p>du Plessis 2010 First International Journal of Andrology</p>	<p>L'étude a inclus 10 donneurs normozoospermiques, après traitement les échantillons ont été divisé en 2 groupes, groupe incubé durant 1h à 37c° avec des concentrations 2,5 µM, 7.5µM et 15µM de H₂O₂ et un groupe contrôle non incubé.</p> <p>Résultat :</p> <p>Motilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'incubation à des doses croissantes de H₂O₂ s'accompagne de la diminution de la motilité progressive, rapide et totale des spermatozoïdes. - L'augmentation des doses de H₂O₂ s'accompagne d'une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes immobiles <p>Corrélation positive a été trouvée entre les niveaux de H₂O₂ et de NO</p>
<p>Oxidative stress impairs function and increases redox protein modifications in</p>	<p>Morielli & O'Flaherty 2015 Reproduction</p>	<p>Phosphorylation de la tyrosine</p> <p>_Diminution plus élevée de la phosphorylation de la tyrosine des spermatozoïdes normospermiques incubés avec H₂O₂ en particulier à des concentrations de 1 mm et dans des conditions capacitantes que celles des</p>

human spermatozoa		<p>spermatozoïdes incubés avec de DA NONOate (un dérivé de NO)</p> <p>Motilité _Diminution de la motilité totale dans les spermatozoïdes traités avec des concentrations croissantes de H₂O₂ (de 0.5mm à 1 mm) et incubés dans des conditions capacitanes par rapport au témoins normospermiques incubés dans des condition non oxydatifs et capacitanes, et celle des spermatozoïdes incubés avec DA NONOate (un dérivé de NO) mais qu'après incubation avec 1 mm de ce produit</p> <p>Réaction acrosomique _Aucun changement dans le pourcentage des spermatozoïdes traités avec 0.1mm de DA NONOate alors que ce pourcentage de réaction acrosomique diminue dans les spermatozoïdes traités par H₂O₂ à des concentrations de 0.25mm et de 0.5mm dans des conditions capacitanes et en présence d'inducteurs de la réaction acrosomique. _Marquage fort de la S glutathionylation de l'actine dans l'acrosome en utilisant des anticorps anti-glutathion</p> <p>Modification protéique __le niveau de S-glutathionylation dans les spermatozoïdes traités par DA NONOate est similaire au témoins normospermiques incubés dans des conditions non oxydatives et ne dépasse pas celle générée dans les spermatozoïdes traités par H₂O₂. Le DA NONOate n'induit pas la s glutathionylation dans les spermatozoïdes humains</p>
Analyse du statut oxydatif spermatique chez des patients infertiles	Ben Ali 2012 Andrologie	<p>Motilité : _la concentration du MDA sérial (un marqueur de la peroxydation lipidique) est significativement plus élevée chez le groupe de patients asthénozoospermiques (ne traitant pas avec des antioxydants et ne présentant pas des maladies (varicocèle, leucospermie infectieuse génitale...) et ne sont ni des alcooliques ni des fumeurs) que chez le groupe de patients normospermiques</p> <p>La peroxydation lipidique __une augmentation significative du taux sérial en MDA observée chez 3 groupes de patients infertiles (asthénozoospermiques tétratozoospermique, oligozoospermique) par rapport au témoin normospermiques ceci est en accord avec une autre étude qui a montré que la peroxydation lipidique est élevée chez des patients ayants une qualité défectueuse de spermatozoïdes.</p>
Effects of hydrogen peroxide and oxidase	Alomar 2018	<p>La motilité _aucun changement significatif des paramètres de la motilité n'a été observé après incubation d'échantillon de sperme frais du bélier avec 100 Um d'H₂O₂</p>

substrates on ram sperm motility	Arch. Zootec	<p>_ l'incubation d'échantillon de sperme du bélier congelé-décongelé avec 100um d'H2O2 affecte la mobilité des spermatozoïdes</p> <p>_ effet dommageable significatif sur les paramètres de la motilité observé après incubation d'échantillon de sperme frais du bélier avec 1mm d'H2O2</p>
Role of Hydrogen Peroxide in Sperm Capacitation and Acrosome Reaction	Rivlin 2004 Biology of Reproduction	<p>Phosphorylation de la protéine tyrosine :</p> <p>_ l'incubation des spermatozoïdes de taureau avec des concentrations faibles de H2O2 est bénéfique pour la capacitation et a provoquée l'augmentation de la phosphorylation de la protéines tyrosine d'aux moins six protéines alors qu'à 500mm d'H2O2 il y a une diminution de la phosphorylation des protéines et une déphosphorylation à des concentrations trop élevées d'H2O2</p>
Reactive oxygen species, lipid peroxidation and enzymatic defence systems in human spermatozoa	Griveau 1995 Journal of Reproduction and Fertility	<p>La peroxydation lipidique</p> <p>_ l'incubation des spermatozoïdes aux caractéristique normales prélevé d'hommes sains avec un système xanthine-xanthine oxydase générateur de ROS a provoqué la chute de 20 pourcent d'AGPI, l'acide linoléique a montré une forte résistance aux ROS et est demeuré stable les deux autres principaux AGPI, l'acide arachidonique et l'acide docosaénoïque ont été plus affectés et leurs concentrations a diminuée tandis que les acides gras saturés et mono-insaturés sont resté stables</p> <p>_ H₂O₂ et O²⁻ ont tous deux étaient impliquer dans l'initiation de la peroxydation lipidique puisque l'ajout de la superoxyde dismutase et la catalase a empêché la perte de la teneur en AGPI, l'ajout du mannitol s'est montré inefficace dans la protection contre la peroxydation lipidique</p> <p>_ la peroxydation lipidique dans des spermatozoïdes aux caractéristique normales prélevé d'hommes sains induite par un système xanthine-xanthine oxydase est montrée par l'augmentation de la teneur en hydro peroxyde lipidique et la dégradation des AGPI membranaires</p> <p>La motilité</p> <p>_ l'incubation des spermatozoïdes aux caractéristique normales prélevé d'hommes sains avec un système xanthine-xanthine oxydase a provoqué une diminution progressive et significative avec le temps du pourcentage de motilité et de tous les paramètres de mouvement des spermatozoïdes</p> <p>L'ajout de super oxyde dismutase n'a montré aucune capacité à préserver la motilité</p> <p>La réaction acrosomique</p> <p>_ le pourcentage de la réaction acrosomique induite par l'inophore et détecter par l'utilisation des AC gb 24</p>

		monoclonal de souris qui reconnaît une protéine associée à la membrane interne de l'acrosome est observé par microscopie à fluorescence a été significativement diminué dans des spermatozoïdes aux caractéristiques normales prélevés d'hommes sains et incubés avec un système xanthine-xanthine oxydase générateur de ROS _ l'ajout du super oxyde dismutase n'a montré aucune capacité à préserver la réaction acrosomique
Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in non-leukocytospermic patients	Henkel 2005 Fertility and Sterility	La motilité _ l'analyse de l'éjaculat de 63 sujet non leucospermiques a montré que les leucocytes étaient significativement corrélés avec la production de ROS extrinsèque et moins avec celle des ROS intrinsèques _ La motilité des spermatozoïdes était nettement affectée par les ROS extrinsèques que par les ROS intrinsèques qui avait plus d'effet sur les paramètres intrinsèques de la fragmentation de l'ADN
Effects of reactive oxygen species from activated leukocytes on human sperm motility, viability and morphology	Shi 2011 journal of Andrology	La motilité _ des niveaux extrêmement élevés de ROS détectés dans le groupe de sperme prélevé d'hommes sains d'âge 24 ans et 25 ans et ayant des enfants incubé pendant 20 min avec des leucocytes polymorphes nucléaire (PMN) humains et activées par l'acétate de phorbol myri (PMA) par rapport aux groupe témoin (sperme incubé avec des (pmn) inactivé seulement) _ le traitement PMN et PMA a inhibé de manière significative la motilité des spermatozoïdes d'une manière dépendante du temps la motilité des spermatozoïdes a diminué à 50 pourcent le jour 1 et à la fin de la période d'incubation (4 jours) 15 pourcent des spermatozoïdes étaient mobiles.
Effects of reactive oxygen species on sperm function	Guthrie 2012 Theriogenology	Motilité _ L'incubation des spermatozoïdes de six verrats pendant 120min avec 30m d'H2O2 provoque une diminution de la motilité de 90 pourcent entre 5 et 60min _ La teneur en ATP n'a diminué qu'après 60 min d'incubation _ la motilité des spermatozoïdes prélevés de 8 verrats et congelé décongelé était inférieure par rapport à celle des spermatozoïdes frais
Effect of endotoxin-induced reactive oxygen species on sperm motility	Urata 2001 Fertility and Sterility	La motilité _ la production de ROS est plus élevée dans les groupes d'échantillons de sperme normospermiques prélevés d'hommes sains est incubés avec la LPS que dans les groupes témoins (sans traitement avec la LPS) _ une diminution de la motilité dans les échantillons de sperme normospermiques prélevés d'hommes sains et incubés avec la LPS d'une manière dose dépendante par rapport à celle du groupe témoin (la motilité a diminuée à

		<p>15% en présence de 0.1g/l et 21% en présence de 10g/l après 60min d'incubation)</p> <p>__l'ajout de piègeurs de ROS tocophérol, glutathion catalase, acide ascorbique, SOD a inversé l'augmentation du niveau de ROS et l'inhibition de la motilité</p>
Effect of hydrogen peroxide on thawed ovine sperm motility	<p>Maia</p> <p>2014</p> <p>Anim. Reprod</p>	<p>Collecte de 60 semence de bélier adulte et sain a été dilué puis grouper en 3 groupes : contrôle, traité avec H2O2 et traité avec H2O2+catalase, l'évaluation des paramètres de motilité a données les résultats suivants :</p> <p>Motilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la motilité totale chez les échantillons traités avec u H2O2 seulement 59% à 0min pour 12% à 30min d'incubation. - Réduction de la motilité progressive dans les échantillons traités avec H2O2 seulement 20% à 0min pour 0,4% à 30min d'incubation. - Diminution de la motilité rapide dans les échantillons traités avec du H2O2 seulement 32% à 0min pour 0,9% à 30min d'incubation. - Diminution des autres paramètres de motilité (VSL, VCL, VAP, ALH, BCF, LIN, STR) après 30min d'incubation avec du H2O2 uniquement. <p>Antioxydant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les échantillons traité avec de la catalase+H2O2 n'ont pas montré an changement des paramètres de motilité lors de 30 min d'incubation ils n'ont pas de différence avec les groupes contrôlés

Annexe 2 :

Title of the thesis in English :

Effects of oxidative stress on cellular and molecular signaling of sperm capacitation in male infertility.

عنوان المذكرة باللغة العربية:

آثار الإجهاد التأكسدي على الإشارات الخلوية والجزيئية لتكاثف الحيوانات المنوية في العقم عند الذكور