



Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Stress oxydant et infertilité masculine : physiopathologie et intérêt thérapeutique des antioxydants

**C. Methorst^{a,*}, E. Huyghe^b, et les membres du Comité
d'Andrologie et de Médecine Sexuelle de l'Association
Française d'Urologie
Sous-Comité Fertilité masculine du CAMS**

^aService d'Urologie, Hôpital des Quatre Villes, 3 place Silly, 92211 Saint-Cloud Cedex

^bDépartement d'urologie, Hôpital Ranqueil, 1 avenue du Pr Jean Poulhès,
31059 Toulouse Cedex 9

Introduction

Les dérivés actifs de l'oxygène (en anglais ROS pour *reactive oxygen species*) sont des produits physiologiques du métabolisme cellulaire qui peuvent devenir délétères pour de nombreuses cellules, dont les spermatozoïdes s'ils augmentent dans l'environnement de la cellule, soit du fait d'une augmentation de leur production, soit d'un défaut de dégradation ou d'élimination. Le stress oxydant (SO) délétère est donc caractérisé par un déséquilibre entre la production des ROS et la capacité de l'organisme pour les détoxifier (capacité antioxydante) [1,2].

Des données épidémiologiques récentes concluent qu'environ 15 % des couples sont confrontés à des difficultés pour avoir des enfants et sont amenés à consulter un médecin pour ce problème [3]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, dans environ la moitié de ces cas, un facteur masculin est en cause [4] et des altérations quantitative et/ou qualitative des spermatozoïdes sont généralement présentes. Dans ces cas, au terme du bilan étiologique, une cause est identifiée chez 6 hommes sur 10 et un traitement spécifique éventuellement proposé. Cependant, dans près de 40 % des cas d'infertilité

masculine, aucune cause n'est identifiée. On parle alors d'infertilité idiopathique. Une des principales hypothèses actuelles concernant l'infertilité masculine idiopathique est une atteinte liée au stress oxydant (SO), car 30 à 40 % des hommes infertiles ont des niveaux élevés de ROS dans le liquide séminal [5]. Le spermatozoïde a d'ailleurs été la première cellule sur laquelle la sensibilité au SO a été étudiée [6,7]. Ses membranes cellulaires sont riches en acides gras polyinsaturés le rendant très vulnérable à l'oxydation et à la peroxydation lipidique qui augmente les anomalies dans la pièce intermédiaire, avec pour conséquence une diminution de la mobilité du spermatozoïde [8,9]. L'impact du SO sur le spermatozoïde pourrait également aboutir à une baisse du pouvoir fécondant du spermatozoïde et du développement embryonnaire [10-12].

Même quand une étiologie est retrouvée, une augmentation du SO peut être constatée, et des données récentes mettent le SO au cœur de la physiopathologie de l'infertilité masculine.

Dans cette revue, après avoir rappelé le rôle physiologique des ROS, nous reviendrons sur les principales données concernant l'implication des ROS dans les pathologies du spermatozoïde, et le rationnel pour utiliser des antioxydants en clinique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cmethorst@hotmail.fr (C. Methorst).

Les dérivés actifs de l'oxygène (ROS)

Les dérivés actifs de l'oxygène, également connus sous le nom de ROS ou de radicaux libres oxygénés, ont au moins un électron non apparié, ce qui en fait des molécules très instables, capables de réagir avec les molécules voisines en leur arrachant un électron, les transformant à leur tour en molécules radicalaires [13]. Certaines ROS sont sous forme ionique (l'ion hydroxyle [OH⁻], l'ion superoxyde [O₂⁻]), et d'autres sous forme de molécules (le peroxyde d'hydrogène [H₂O₂], l'acide hypochlorique [HOCL], le peroxyde de lipides [LOOH] et l'ozone [O₃]).

Le principal mécanisme à l'origine des ROS dans le spermatozoïde est la réaction Redox NAD dépendante au niveau mitochondrial. En effet, les spermatozoïdes sont riches en mitochondries de par leur besoin important d'énergie nécessaire à leur mobilité. La plus fréquente des ROS dans le spermatozoïde est l'anion superoxyde (O₂⁻) qui se dimérise pour donner l'eau oxygénée (H₂O₂). En présence de métaux comme le fer et le cuivre, H₂O₂ et O₂⁻ subissent une réaction qui aboutit à une substance extrêmement toxique : OH⁻ qui est un puissant initiateur de la cascade aboutissant à une peroxydation lipidique, et à l'oxydation de protéines et de l'ADN [14,15].

Rôles physiologiques des ROS concernant la fertilité masculine

Si des concentrations élevées de ROS sont capables d'entraîner des altérations du sperme, un niveau physiologique de ROS jouerait un rôle important dans les processus physiologiques normaux du spermatozoïde. Au cours du transit épидидymaire, les ROS modifient par oxydation les caractéristiques structurales et biochimiques de l'ADN, des protéines et des lipides du spermatozoïde. Ils contribuent ainsi à la condensation nucléaire, au remodelage des membranes et à l'acquisition d'une mobilité rectiligne. Dans le tractus génital féminin, ils interviennent dans la capacitation, la réaction acrosomique, l'acquisition d'une mobilité hyperactive, et la fusion spermatozoïde-ovocyte.

La capacitation est la dernière phase du développement du spermatozoïde nécessaire pour la fécondation de l'ovocyte. La production contrôlée de ROS se fait dans les spermatozoïdes au cours du processus de capacitation, initiant diverses modifications moléculaires. Plusieurs activations enzymatiques et régulations d'expression génique impliquent l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) [16]. Les ROS entraînent une augmentation de l'AMPc qui est nécessaire à l'acquisition d'une mobilité hyperactive par les spermatozoïdes [17].

La mobilité hyperactive est un état spécifique des spermatozoïdes essentiel pour la fécondation qui est considéré comme le prolongement de la capacitation. Les spermatozoïdes hyperactifs présentent une forte amplitude, un mouvement flagellaire asymétrique, un déplacement de la tête accru et une mobilité non linéaire [18].

Après le passage du cumulus oophorus, le spermatozoïde hyperactivé se lie à la zone pellucide (ZP) de l'ovocyte et initie une libération des enzymes protéolytiques, créant un pore dans la matrice extracellulaire de la ZP. Les spermatozoïdes pénètrent ensuite cette barrière physique et fusionnent avec l'ovocyte. Le rôle des ROS dans la réaction acrosomique

in vivo implique une action des spermatozoïdes sur la ZP par phosphorylation de trois protéines de la membrane plasmique. L'activation *in vitro* de la réaction acrosomique est également obtenue lorsque des concentrations physiologiques d'oxydants sont ajoutées au plasma séminal.

Enfin, la régulation de la fluidité membranaire du spermatozoïde se fait grâce à la quantité élevée d'acides gras polyinsaturés (AGPI). Les ROS peuvent augmenter la fluidité membranaire et faciliter la fusion entre spermatozoïde et ovocyte, lequel se produit au cours de la cascade biochimique de la capacitation et de la réaction acrosomique [19].

Origine des ROS

Les ROS du plasma séminal proviennent de diverses sources endogènes et exogènes. Les sources endogènes sont : les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les cellules germinales immatures, tandis que les principaux facteurs exogènes sont le tabagisme, la consommation d'alcool, ou les polluants environnementaux.

Sources endogène des ROS

Leucocytes

Les leucocytes du sperme sont des polynucléaires (50 %-60 %) et des macrophages (20 %-30 %) [20]. Une large proportion de ces leucocytes peroxidase-positifs proviennent de la prostate et des vésicules séminales. Sous l'action de divers stimuli intracellulaires ou extracellulaires de nature inflammatoire, ils peuvent décharger jusqu'à 100 fois plus de ROS qu'habituellement [21].

La leucospermie (présence de plus de 1 million de cellules peroxydase positives par millilitre de sperme) génère un SO capable d'endommager les spermatozoïdes. Plusieurs études ont montré une corrélation entre sperme altéré et des niveaux anormalement élevés de ROS, d'IL-6, d'IL-8 et de TNF [22,23].

Spermatozoïdes immatures

Au cours de la spermatogenèse, les spermatides allongées perdent physiologiquement leur cytoplasme, condition nécessaire pour qu'ils acquièrent un pouvoir fécondant. Cependant, les spermatozoïdes endommagés peuvent conserver un excès de cytoplasme autour de la pièce intermédiaire. On parle d'excès de cytoplasme résiduel (ECR). L'ECR active le système de la NADPH, qui aboutit à une production de ROS [24].

Varicocèle

Une varicocèle est détectée chez environ 40 % des hommes consultant pour infertilité, et la varicocèle est considérée comme une cause importante d'infertilité masculine [25]. Il a été démontré que le niveau de ROS séminales est corrélé à l'importance de la varicocèle [26].

Sources exogènes de ROS

Radiations

Plusieurs études ont mis en cause les radiations émises par les téléphones mobiles dans l'augmentation de la production de ROS dans le sperme humain, avec un impact significatif sur la qualité du sperme [27,28]. Des études *in vitro* ont montré que le rayonnement électromagnétique peut induire une production de ROS, endommager l'ADN des spermatozoïdes humains, diminuer la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes ainsi que leur concentration en fonction de la durée d'exposition aux rayonnements [29]. Ces ondes électromagnétiques peuvent affecter négativement le flux d'électrons le long de la membrane interne de la cellule, perturbant ainsi le fonctionnement cellulaire normal [30].

Toxiques et métaux lourds

Les molécules toxiques libérées par les produits industriels peuvent augmenter la production de ROS dans les testicules, notamment les phtalates présents dans de nombreux objets en plastique utilisés à des fins domestiques et industrielles [31] qui peuvent altérer la spermatogénèse et endommager l'ADN du spermatozoïde [32]. L'exposition à la pollution atmosphérique (hydrocarbures), aux métaux lourds (cadmium, chrome, plomb, manganèse, mercure), aux xénobiotiques présents dans ou à proximité de notre alimentation (insecticides, pesticides, phtalates), sont des sources de stress oxydant pouvant affecter la fertilité [33].

Tabac

Les cigarettes contiennent plus de 4000 substances chimiques, dont certaines peuvent causer un déséquilibre entre ROS et antioxydants dans le sperme des fumeurs. Par exemple, le sperme et le sang des fumeurs contiennent des concentrations de cadmium et de plomb plus élevées, qui s'accompagne d'une production accrue de ROS et d'une diminution de la mobilité des spermatozoïdes [34]. Le tabagisme peut entraîner une augmentation de 48 % de la concentration des leucocytes et de 107 % des ROS au niveau du plasma séminal [35]. Les spermatozoïdes des fumeurs sont beaucoup plus sensibles à la dénaturation de l'ADN que ceux des non-fumeurs, avec des niveaux plus élevés de ruptures de brins d'ADN [36].

Alcool

L'alcool augmente la production des ROS et interfère avec les mécanismes de défense antioxydants de l'organisme, en particulier au niveau du foie. L'acétaldéhyde, l'un des métabolites de l'éthanol, interagit avec les protéines et les lipides pour générer des ROS et peut endommager l'ADN [37].

Implication des ROS en pathologie

Les spermatozoïdes ont une faible activité transcriptionnelle et un volume cytoplasmique limité. Ils sont dans l'incapacité

de répondre à un SO en produisant de novo des anti-oxydants ou en réparant le matériel cellulaire altéré. Même si certains antioxydants sont présents dans les spermatozoïdes, le liquide séminal est la meilleure protection des gamètes contre les ROS. Lorsque les ROS surpassent les systèmes de défense antioxydants et perturbent l'équilibre complexe entre ROS et antioxydants, les anomalies pathologiques se produisent selon la nature, la quantité des ROS et la durée de leur impact. Leurs conséquences sont la dégradation de lipides, de protéines, et de l'ADN.

La peroxydation des lipides

Chez les mammifères, la membrane plasmique des spermatozoïdes est nettement différente de celle des cellules somatiques en ce qui concerne sa composition lipidique. La membrane plasmique contient des niveaux élevés d'acides gras poly-insaturés. Ces lipides sont responsables de la fluidité des membranes [38]. Lorsque les niveaux de ROS sont élevés, ils dégradent les acides gras polyinsaturés, provoquant une cascade de réactions chimiques aboutissant à la peroxydation des lipides [39]. La peroxydation des lipides dans le sperme peut entraîner une destruction de près de 60 % des acides gras, d'où une altération des propriétés membranaires du spermatozoïde.

Atteinte de l'ADN

La chromatine des spermatozoïdes humains a une structure très condensée et organisée. Au cours du processus de la spermiogénèse, la chromatine spermatique subit une série de modifications qui aboutit à la compaction de l'ADN qui rend le spermatozoïde particulièrement résistant aux dommages de l'ADN [40]. Toutefois, dans certains cas où la compaction est médiocre et la protamination de la chromatine incomplète, l'ADN est plus vulnérable au SO. Des cassures simples et double-brin de l'ADN résultant de l'action de ROS ont été observées dans les spermatozoïdes humains testiculaires et épididymaires [41].

Lorsque l'ADN est faiblement endommagé, elle peut être réparée et le spermatozoïde retrouver la capacité de féconder l'ovocyte. Dans les cas où les mécanismes de réparation par l'ovocyte ne suffisent pas, l'embryon peut échouer à se développer ou à s'implanter dans l'utérus. On estime que 80 % des aberrations chromosomiques sont d'origine paternelle [42]. Les dommages sur l'ADN sont un facteur contribuant à l'apoptose [43].

Apoptose

L'apoptose, également connue sous le nom de mort cellulaire programmée, est un phénomène physiologique caractérisé par des modifications morphologiques et biochimiques cellulaires qui aboutissent à la mort des cellules de façon commandée. On l'a observé que les spermatozoïdes des patients infertiles présentant les niveaux augmentés de ROS avaient des taux sensiblement plus élevés d'apoptose que les spermatozoïdes du groupe contrôle [44].

Impact sur les paramètres du sperme

La production excessive de ROS est associée à une diminution de la mobilité, de la concentration des spermatozoïdes et à une atteinte de leur morphologie. Ces paramètres sont les principaux paramètres corrélés avec la fertilité masculine.

Antioxydants

Les antioxydants agissent en interrompant les réactions en chaîne aboutissant à la production des ROS. Ils peuvent être divisés en 2 groupes en fonction de leur mode d'action : i) Les antioxydants préventifs sont les métaux chélateurs et les protéines de liaison, telles que la lactoferrine et la transferrine, qui préviennent la formation des ROS ; ii) les antioxydants détoxifiants, tels que la vitamine C et E, qui suppriment les ROS déjà présents. Il y a eu de nombreux travaux qui ont étudié l'efficacité de chaque antioxydant isolément. Cependant, les résultats n'ont pas permis d'asseoir de conclusion ferme en raison des faibles effectifs, de variations des dosages et des durées de traitement et du manque de contrôles [45]. De plus, les antioxydants agissent de manière compétitive, et la mesure des effets isolés peut être trompeuse.

Voici un listing des principaux antioxydants, classés en fonction de leur mode d'action.

Antioxydants enzymatiques

Glutathion peroxidases

Les glutathion peroxidases (GTX) sont les principaux agents réducteurs de l'organisme, et ils agissent comme antioxydants détoxifiant dans le testicule et l'épididyme. Leur action sur la membrane du spermatozoïde confère une protection des constituants lipidiques, préservant ainsi la vitalité et la mobilité des spermatozoïdes. Le glutathion est le principal protecteur endogène contre les dégâts liés aux radicaux libres et maintient les antioxydants exogènes dans leur forme réduite.

Combiné à un apport de vitamines C et E, on observe une augmentation de la numération des spermatozoïdes et une diminution de la fragmentation de L'ADN [46].

Superoxyde dismutase

La SOD est une métalloprotéine qui protège l'organisme des anions superoxyde en catalysant la conversion de la superoxyde en oxygène et en H₂O₂, prévenant ainsi la LPO et améliorant la mobilité.

Catalase

La catalase agit en facilitant la décomposition de H₂O₂ en eau et oxygène. Ainsi, à la fois la SOD et la catalase contribuent à dégrader les ROS qui peuvent endommager les spermatozoïdes.

Coenzyme Q10

Il transporte les électrons au niveau de la chaîne mitochondriale et joue un rôle d'apport énergétique pour la pièce intermédiaire. Il joue également un rôle de stabilisant des lipoprotéines de la membrane cellulaire [47].

Antioxydants non-enzymatiques

Vitamine E

La vitamine E (α -tocopherol) est un antioxydant qui agit sur la membrane du spermatozoïde en neutralisant H₂O₂ et en dégradant les radicaux libres

La carence en vitamine E entraîne une altération de la qualité de l'ADN des spermatozoïdes, une diminution et une dégénérescence de la spermatogenèse [48].

La supplémentation en vitamine E a montré des résultats significatifs sur la numération, la mobilité et la morphologie [49], ainsi que sur de la fragmentation de l'ADN [50], et même en terme d'amélioration du nombre de grossesses.

Vitamine C

La vitamine C (acide ascorbique) est une vitamine hydrosoluble, cofacteur essentiel des réactions d'hydroxylation (Elle réagit avec OH⁻, O₂⁻, and H₂O₂ dans le fluide extracellulaire).

La carence en vitamine C entraîne une diminution du nombre de spermatozoïdes, une diminution de leur mobilité, une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux et une agglutination dans l'éjaculat [51].

Dans les études associant la vitamine C à d'autres nutriments (béta carotène, vitamine E, Zinc) une amélioration des paramètres du sperme était observée [52]. Un apport de 1g de vitamine C et de 1 g de vitamine E par jour pendant 2 mois, semble diminuer la fragmentation de l'ADN.

Chez le fumeur un apport de 200 mg de vitamine C entraînerait une augmentation de la numération, de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes.

Vitamine A, carotène et lycopène

La vitamine A est une vitamine liposoluble. Dans l'organisme, elle existe sous forme de rétinol, de rétinal, d'acide rétinolique et de rétinyl-phosphate

Une carence en vitamine A peut entraîner une dégénérescence des cellules germinales, une diminution de la testostérone, l'arrêt de la spermatogénèse au stade de prophase [53], et une atteinte de l'intégrité de la cellule de Sertoli [54].

Une étude chez des patients ayant eu une cure de varicocèle et ayant reçu vitamines A, C, E, Se, N-acétyl cystéine et zinc concluent à une augmentation du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes [55].

Carnitine

Au niveau du spermatozoïde, elle agit en fournissant de l'énergie et donc en permettant la mobilité et la maturation.

Il existe aussi un effet antioxydant de la carnitine en inhibant la peroxydation des phospholipides [56]. La carnitine protège l'ADN du spermatozoïde et les membranes de l'atteinte oxydative.

Sous supplémentation en carnitine, une augmentation de la mobilité, la concentration, vitalité et du taux de grossesse (ce dernier paramètre sans signification statistique) ont été observés.

Cystéines

Les cystéines sont les précurseurs du GTX intracellulaire, et augmentent donc la quantité de GTX synthétisée. Les GTX éliminent ensuite les oxydants et préviennent l'atteinte oxydative de la membrane cellulaire et de l'ADN. La N-acetyl-L-cystéine agit par 2 mécanismes complémentaires : i) en stimulant la quantité d'agents réducteurs produits ; et ii) en mettant les spermatozoïdes à l'abri des radicaux libres.

Pentoxifylline

Une étude a montré qu'une dose quotidienne de 1,200-mg de pentoxifylline PO daily aboutit à une augmentation de la mobilité et de la fréquence de battement du flagelle.

Acide folique

Faisant parti des vitamines du groupe B, hydrosolubles, l'acide folique joue un rôle important dans la synthèse de l'ADN et les fonctions cellulaires en participant la production de pyrimidine et de purine.

Dans une étude en double aveugle contre placebo, un apport pendant 26 semaines de 5 mg/ jour d'acide folique et de 66mg/ jour de zinc était associée à une augmentation significative de la numération des spermatozoïdes [57]. On observait également une diminution du risque de disomie X et 21 et d'aneuploïdie chez les hommes prenant une supplémentation en acide folique (700 µg).

Sélénium (Se)

Le sélénium est un cofacteur du GPX responsable de la compaction du noyau du spermatozoïde (donc de la structure tertiaire du noyau) [58]. Il joue également un rôle dans la mobilité et la capacitation du spermatozoïde.

Il existe une controverse concernant l'intérêt de la supplémentation en sélénium :

D'une part : i) un déficit en Se entraîne une diminution de la mobilité, et une augmentation des formes atypiques [59] ; ii) en association avec la vitamine E, des études ont montré une augmentation de la mobilité des spermatozoïdes (8 %) et du taux de grossesse (11 %) [60].

Par contre : i) il semble que la supplémentation en Se pendant 3 mois modifie la valeur sérique de celui-ci, sans pour autant changer sa valeur dans le liquide séminal [61] ; ii) les études utilisant du Se en monothérapie, concluent qu'en dépit d'une augmentation des valeurs sériques, il n'y a aucun effet significatif concernant la numération, la mobilité et la

morphologie des spermatozoïdes ; surtout iii) les sélénites pourraient avoir un effet péjoratif proapoptotique, de nature à générer des ROS. Notons enfin que dans l'étude de Li et al. sur 100 patients présentant des anomalies au spermogramme, on retrouvait une concentration élevée de sélénium, cuivre et manganèse dans le plasma séminal [62].

Zinc

Au niveau de la spermatogénèse, le zinc est impliqué dans la condensation de la chromatine, la réaction acrosomale, et la stabilisation de la chromatine.

La supplémentation en zinc, associée à la prise de vitamines C et E augmente la mobilité des spermatozoïdes, diminue le taux de radicaux libres et la fragmentation de l'ADN [63].

Arginine

L'arginine joue un rôle dans la réponse inflammatoire et a un rôle protecteur contre le stress oxydant. Il est également impliqué dans la synthèse de monoxyde d'azote. C'est un élément essentiel à la mobilité des spermatozoïdes, à la capacitation, la réaction acrosomale. Les études de supplémentation en arginine montrent des résultats variables, certaines ne montrant pas d'amélioration des paramètres spermatiques [64], d'autres montrant une amélioration du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes.

Autres antioxydants

Plusieurs autres antioxydants plus mineurs peuvent agir au niveau du spermatozoïde : l'albumine, la taurine/hypotaurine, l'inositol, and quelques métaux. L'albumine, est une protéine plasmatique qui a des propriétés antioxydantes. Elle interagit avec les radicaux peroxy et prévient les réactions en chaîne qui génèrent plus de radicaux libres, réduisant ainsi la production des ROS et préservant la mobilité et la vitalité. La taurine est un autre antioxydant non enzymatique qui piège les ROS, alors que l'inositol agit en augmentant l'activité GTX.

Stratégie d'utilisation des antioxydants

De nombreuses études randomisées se sont intéressées à l'utilisation de cocktails d'antioxydants pour le traitement de l'hypofertilité masculine montrant une amélioration des paramètres du spermogramme en termes de concentration et de mobilité. Cette littérature a fait l'objet d'une méta-analyse du Cochrane [65].

Cette méta-analyse a permis de montrer :

- une augmentation significative du taux de grossesse chez les hommes prenant des antioxydants : 96 grossesses étaient enregistrées dans 15 articles sur 964 couples considérés. L'utilisation des antioxydants était associée à une augmentation significative du taux de grossesses par rapport au groupe témoin (OR : 4,18, IC : 2,65-6,59). Trois articles analysaient les taux de grossesses menées

à terme : 20 grossesses étaient retrouvées sur un total de 214 couples. Le traitement antioxydant de l'homme augmentait de façon significative le taux de grossesse menées à terme, par rapport au groupe contrôle (OR : 4,85, IC : 1,92-12,24).

- une amélioration de la mobilité des spermatozoïdes à 3, 6 et 9 mois de traitement : la mobilité des spermatozoïdes était analysée à 3, 6 et 9 mois dans 13, 4 et 3 articles, respectivement. Les études à 3 mois ($n = 302$ dans le groupe traité par antioxydants, $n = 212$ dans le groupe contrôle) montraient une amélioration de la mobilité des spermatozoïdes dans le groupe traité. En dépit des effectifs plus faibles suivis à 6 et 9 mois, une amélioration de la mobilité des spermatozoïdes était confirmée à 6 et 9 mois.
- une amélioration de la concentration des spermatozoïdes à 6 et 9 mois de traitement : On ne retrouvait pas d'effet significatif concernant la concentration des spermatozoïdes à 3 mois (7 articles incluant 320 patients). En revanche, l'amélioration de la concentration des spermatozoïdes dans le groupe traité par rapport au groupe placebo devenait significative à 6 mois (6 articles, $n = 825$) et 9 mois (3 articles, $n = 322$).
- un effet bénéfique de l'apport en vitamine E et C sur le taux de fragmentation de l'ADN du spermatozoïde à partir d'un seul article.

La méta-analyse ne retrouvait pas d'effet indésirable des traitements antioxydants.

Ces résultats ne doivent pas faire oublier que la première étape de prise en charge sera bien entendu le traitement de la cause de l'augmentation du SO, si toutefois elle est retrouvée : changement des habitudes alimentaires, traitement d'une varicocèle, arrêt du tabac, par exemple. Ensuite, une supplémentation en antioxydant pourra être envisagée chez l'homme infertile. Une étude plus détaillée des antioxydants et des associations d'antioxydants disponibles en France fera l'objet d'un article ultérieur.

Conclusion

Le stress oxydant peut être délétère pour les spermatozoïdes si les capacités antioxydantes de l'organisme sont dépassées et que les niveaux de radicaux libres oxygénés (ROS) s'élèvent dans le plasma séminal et/ou dans le cytoplasme du spermatozoïde. Le clinicien qui prend en charge une infertilité masculine, doit donc savoir expliquer à son patient la nécessité de réduire les sources des stress oxydant liées à son mode de vie (tabac, bains chauds, expositions aux perturbateurs endocriniens) et traiter les pathologies génératrices de ROS (varicocèle, infection des glandes accessoires masculines). Il doit aujourd'hui adjoindre à son arsenal thérapeutique la prescription de traitements antioxydants, notamment en cas d'oligo-asthénospermie idiopathique et chez les hommes pris en charge en AMP, puisque les traitements antioxydants ont montré qu'ils étaient capables d'améliorer les paramètres du spermogramme en terme de concentration et de mobilité, mais également les taux de grossesses et d'accouchement chez les couples pris en charge dans le cadre d'une infertilité et/ou traités par AMP. De nombreux cocktails antioxydants ont ces dernières années été mis sur le marché. Leur analyse fera l'objet d'une revue séparée de *Progress en Urologie*.

Liens d'intérêts

Aucun pour cet article.

Références

- [1] Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int* 2005;95:503-7.
- [2] Armstrong JS, Bivalacqua TJ, Chamulitrat W, Sikka S, Hellstrom WJ. A comparison of the NADPH oxidase in human sperm and white blood cells. *Int J Androl* 2002;25:223-9.
- [3] Trussell JC. Optimal diagnosis and medical treatment of male infertility. *Semin Reprod Med.* 2013;31:235-6
- [4] World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
- [5] Lanzafame FM, La Vignera S, Vicari E, Calogero AE. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2009;19:638-59.
- [6] MacLeod J. The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa. *Am J Physiol* 1943;138:512-8.
- [7] Saleh RA, Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. *J Androl.* 2002;23:737-52.
- [8] Bansal AK, Bilaspuri GS. Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions. *Vet Med Int* 2010;2010:686137.
- [9] Gharagozloo P, Aitken RJ. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Hum Reprod* 2011;26:1628-40.
- [10] Tremellen K. Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008;14:243-58.
- [11] De Iuliis GN, Wingate JK, Koppers AJ, McLaughlin EA, Aitken RJ. Definitive evidence for the nonmitochondrial production of superoxide anion by human spermatozoa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1968-75.
- [12] Butler A, He X, Gordon RE, Wu HS, Gatt S, Schuchman EH. Reproductive pathology and sperm physiology in acid sphingomyelinase-deficient mice. *Am J Pathol* 2002;161:1061-75.
- [13] Miranda-Vilela AL, Alves PC, Akimoto AK, Pereira LC, Nazaré Klautau-Guimarães M, Grisolia CK. The effect of hydrogen peroxide-induced oxidative stress on leukocytes depends on age and physical training in healthy human subjects carrying the same genotypes of antioxidant enzymes' gene polymorphisms. *Am J Hum Biol* 2010;22:807-12.
- [14] Chen SJ, Allam JP, Duan YG, Haidl G. Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:191-9.
- [15] Hazout A, Menezo Y, Madelenat P, Yazbeck C, Selva J, Cohen-Bacrie P. Causes and clinical implications of sperm DNA damages. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:1109-17.
- [16] Tsai WW, Niessen S, Goebel N, Yates JR 3rd, Guccione E, Montminy M. PRMT5 modulates the metabolic response to fasting signals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:8870-5.
- [17] de Lamirande E, O'Flaherty C. Sperm activation: role of reactive oxygen species and kinases. *Biochim Biophys Acta* 2008;1784:106-15.
- [18] Suarez SS. Control of hyperactivation in sperm. *Hum Reprod Update* 2008;14:647-57.
- [19] Calamera J, Buffone M, Ollero M, Alvarez J, Doncel GF. Superoxide dismutase content and fatty acid composition in subsets of human spermatozoa from normozoospermic, asthenozoospermic, and polyzoospermic semen samples. *Mol Reprod Dev* 2003;66:422-30.
- [20] Saleh RA, Agarwal A, Nada EA, El-Tonsy MH, Sharma RK, Meyer A, et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertil Steril* 2003;79(Suppl 3):1597-605.

- [21] Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril* 2003;79:829-43.
- [22] Nandipati KC, Pasqualotto FF, Thomas AJ, Jr, Agarwal A. Relationship of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in vasectomy reversal patients. *Andrologia* 2005;37:131-4.
- [23] Lavranos G, Balla M, Tzortzopoulou A, Syriou V, Angelopoulou R. Investigating ROS sources in male infertility: a common end for numerous pathways. *Reprod Toxicol* 2012;34:298-307.
- [24] Rengan AK, Agarwal A, Van der Linde M, Du Plessis SS. An investigation of excess residual cytoplasm in human spermatozoa and its distinction from the cytoplasmic droplet. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:92.
- [25] Will MA, Swain J, Fode M, Sonksen J, Christman GM, Ohl D. The great debate: varicocele treatment and impact on fertility. *Fertil Steril* 2011;95:841-52.
- [26] Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A, Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology* 2009;73:461-9.
- [27] Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, Ranga G, Li J. Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study. *Fertil Steril* 2008;89:124-8.
- [28] Aitken RJ, Bennetts LE, Sawyer D, Wiklendt AM, King BV. Impact of radio frequency electromagnetic radiation on DNA integrity in the male germline. *Int J Androl* 2005;28:171-9.
- [29] De Iulii GN, Newey RJ, King BV, Aitken RJ. Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. *PLoS One* 2009;4:e6446.
- [30] La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Effects of the exposure to mobile phones on male reproduction: a review of the literature. *J Androl* 2012;33:350-6.
- [31] Pant N, Shukla M, Kumar Patel D, Shukla Y, Mathur N, Kumar Gupta Y, Saxena DK. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;231:112-6.
- [32] Kasahara E, Sato EF, Miyoshi M, Konaka R, Hiramoto K, Sasaki J, et al. Role of oxidative stress in germ cell apoptosis induced by di(2-ethylhexyl)phthalate. *Biochem J* 2002;365:849-56.
- [33] Aitken RJ, Skakkebaek NE, Roman SD. Male reproductive health and the environment. *Med J Aust* 2006;185:414-5.
- [34] Kiziler AR, Aydemir B, Onaran I, Alici B, Ozkara H, Gulyasar T, Akyolcu MC. High levels of cadmium and lead in seminal fluid and blood of smoking men are associated with high oxidative stress and damage in infertile subjects. *Biol Trace Elem Res* 2007;120:82-91.
- [35] Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ Jr. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002;78:491-9.
- [36] Jarow JP. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *J Urol* 2003;170:675-6.
- [37] Agarwal A, Prabakaran SA. Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology. *Indian J Exp Biol* 2005;43:963-74.
- [38] Sanocka D, Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:12.
- [39] Jones R, Mann T, Sherins R. Peroxidative breakdown of phospholipids in human spermatozoa, spermicidal properties of fatty acid peroxides, and protective action of seminal plasma. *Fertil Steril* 1979;31:531-7.
- [40] Schulte RT, Ohl DA, Sigman M, Smith GD. Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:3-12.
- [41] Kemal Duru N, Morshedi M, Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Fertil Steril* 2000;74:1200-7.
- [42] González-Marín C, Gosálvez J, Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci* 2012;13:14026-52.
- [43] Aitken RJ, Koppers AJ. Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa. *Asian J Androl* 2011;13:36-42.
- [44] Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9:331-45.
- [45] Zini A, Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J Androl* 2011;13:374-81.
- [46] Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, Kasai H, Tanaka T. Increased oxidative DNA damage in spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril* 1997;68:519-24.
- [47] Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukutomi N, Hosoe K. Safety assessment of coenzyme Q10. *Biofactors* 2008;32:199-208.
- [48] Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res* 1996;351:199-203.
- [49] Eskenazi B, Kidd SA, Mark AR, Slotter E, Block G, Wyrobek AJ. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy man. *Hum Reprod* 2005;20:1006-12.
- [50] Greco E, Lacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005;26:349-53.
- [51] Dawson EB, Harris WA, Powell L.C. Relationship between ascorbic acid and male fertility. *World Rev Nutr Diet* 1990;62:1-26.
- [52] Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Toukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 2010;20:711-23.
- [53] Howell JM, Thompson JN, Pitt G.A. Histology of the lesions produced in the reproductive tract of animals fed a diet deficient in vitamin A alcohol but containing vitamin A acid in the male rat. *J Reprod Fertil* 1963;5:159-67.
- [54] Kamal-Eldin A, Appelqvist LA. The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids* 1996;31:671-701.
- [55] Galataioto GP, Gravina GL, Angelozzi G, Sacchetti A, Innominato PF, Pace G, et al. May antioxidant therapy improve sperm parameters of men with persistent oligospermia after retrograde embolization for varicocele? *World J Urol* 2008;26:97-102.
- [56] Vicari E, LaVignera S, Calogero A. Antioxidant treatment with carnitines is effective in infertile patients. *Fertil Steril* 2002;6:1203-8.
- [57] Wong WY, Merkus MH, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002;77:491-8.
- [58] Wallace E, Calvin HI, Ploetz K. Functional and developmental studies on the role of selenium in spermatogenesis. *Selenium in biology and medicine* 1987, p. 181-96.
- [59] Watanabe T, Endo A. Effects of Selenium deficiency on sperm morphology and spermatocyte chromosomes in mice. *Mutat Res* 1991;262:93-9.
- [60] Burton GW, Traber MG. Vitamin E: antioxidant activity, bio-kinetics and bioavailability. *Annu Rev Nutr* 1990;10:357-82.
- [61] Scott R, Mac Pherson A, Yates RW, Hussain B, Dixon J. The effect of oral Selenium supplementation on human sperm mobility. *Br J urol* 1998;82:76-80.
- [62] Li P, Zhong Y, Wang C, Zuo Z, Sha A. Seminal plasma metals concentration with respect to semen quality. *Biol Trace Elem Res* 2012;148:1-6.
- [63] Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA, Mathew TC. Indications of mechanisms involved in improved in sperm parameters by zinc therapy. *Med Pric Pract* 2008;17:108-16.
- [64] Miroueh A. Effect of arginine on oligospermia. *Fertil Steril* 1970;21:217-9.
- [65] Showell, MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD007411.