

Stress oxydatif et infertilité masculine

Rôle des anti oxydants

Pr REBIHA

01/09/2022

Journée d'urologie

Hôtel Marriott

Centre d'AMP ROTABY KOUBA

rebiha-rachid@hotmail.com

Données épidémiologiques sur l'infertilité

- 14 à 17% des couples ➤ difficulté à concevoir (1/6)
- 50% (OMS) : causes masculines
- Enquête épidémiologique :
 - ↳ 60% causes identifiées
 - ↳ 40% causes inconnues (idiopathiques)
- Stress oxydatif ➤ SPZ ➤ membrane riche en AG poly insaturé ➤ peroxydation

Données récentes

→ syndrome oxydatif est au cœur des étiologies de l'infertilité masculine

Physiologie ROS

❖ **Production est contrôlée (ROS) ➤ Effet bénéfique**

a/ mitochondrie ➤ AMPc ➤ mobilité

Transit épидидymaire ➤ ↗ mobilité rectiligne

➤ ↗ condensation nucléaire

b/ capacitation des SPZ : tractus génital féminin

* Acquisition de l'hyperactivité mobile

* Fusion SPZ-ovocyte (zone pellucide)

Physiologie ROS

❖ **Production excessive : syndrome oxydatif**

Sources
endogènes

- *Leucocytes du sperme > 1M
- *SPZ immatures
- *Varicocèle AGARWALA (WJM)

Physiologie ROS

❖ Production excessive : syndrome oxydatif

Sources
exogènes

- *Radiation électromagnétique (portable)
- *Toxiques , métaux lourds (chrome , plomb , cadmium) , phtalate ,pesticide
- *Tabac (↗ métaux lourds) , leucocyte augmenté dans le plasma séminal
- *Alcool augmentation des ROS au niveau du foie > dénaturation de l'ADN

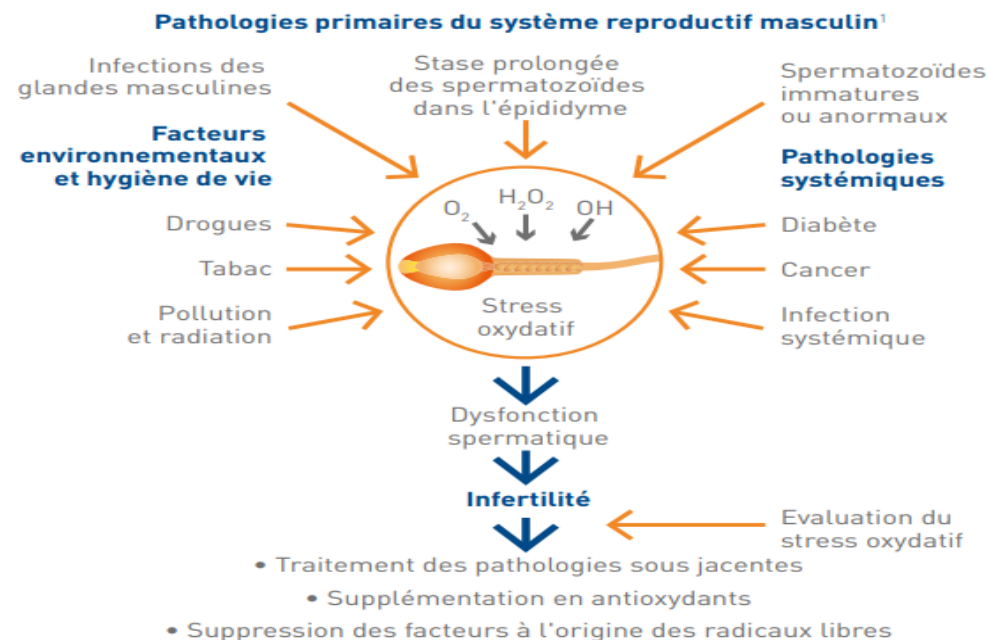
Physiopathologie des ROS

- **1-Peroxydation lipidique des SPZ** ➤ altération de la membrane ➤ ↓ mobilité
- **2-Atteinte de l'ADN** : Cassure simple / Double cassure
 - *Si atteinte est modérée ; l'ovocyte répare le SPZ
 - *Si atteinte importante , femme âgée ;
 - altération embryonnaire ➤ fausses couches répétées
 - 80% d'aberration chromosomique paternelle
- **3- Apoptose** : mort cellulaire (↗↗ROS)

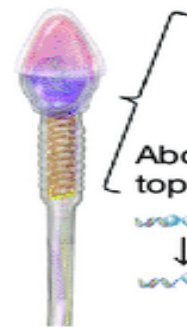
Stress oxydatif : qualité spermatique

- L'accumulation de radicaux libres induit des altérations et des instabilités des membranes, une fragmentation de l'ADN et une altération des fonctions.¹
- 30 à 80% des hypofertilités masculines sont dues à l'impact du stress oxydatif.²
- Les antioxydants et les carnitines constituent les moyens de défenses les plus importants contre l'infertilité due à la présence de radicaux libres

La supplémentation en antioxydants chez les hommes hypofertiles permet d'améliorer les taux de grossesses et le nombre de naissances vivantes chez les couples hypofertiles suivis en PMA³



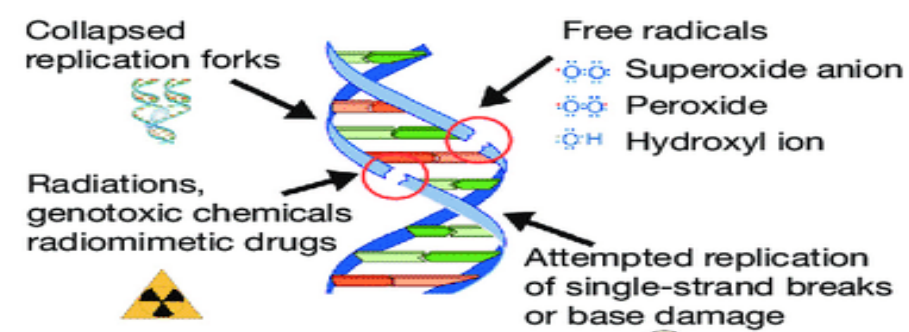
1. Agarwal A, Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. Hum Fertil. 2013;13(4):217-225.
2. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. Hum Reprod Update. 2008;14(3):243-258.
3. Showell et. al. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2011.



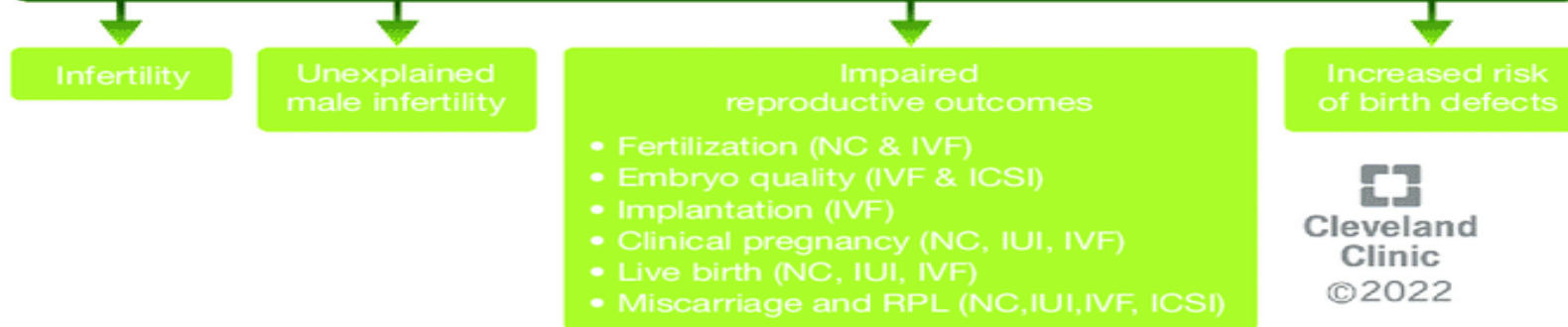
Single strand DNA break



Double strand DNA break



Clinical implications

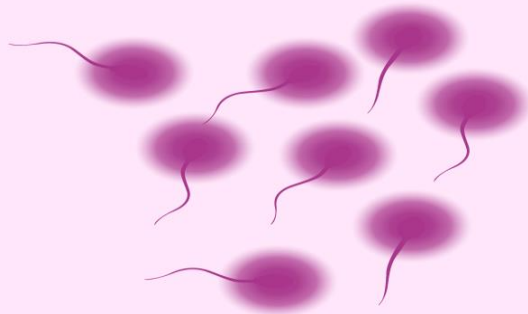


Evaluer / mesurer stress oxydatif

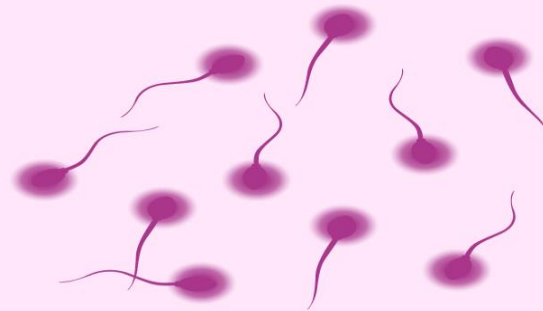
- ❖ SCD
- ❖ DFI
- ❖ MiOXSYS

Test de dispersion de la chromatique de sperme SCD

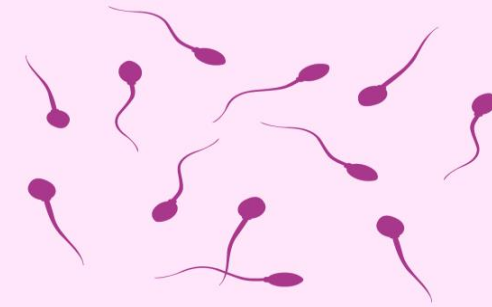
❖ Ce test consiste à induire une décondensation du chromosome



L'ADN dans son intégralité



ADN semi-fragmenté



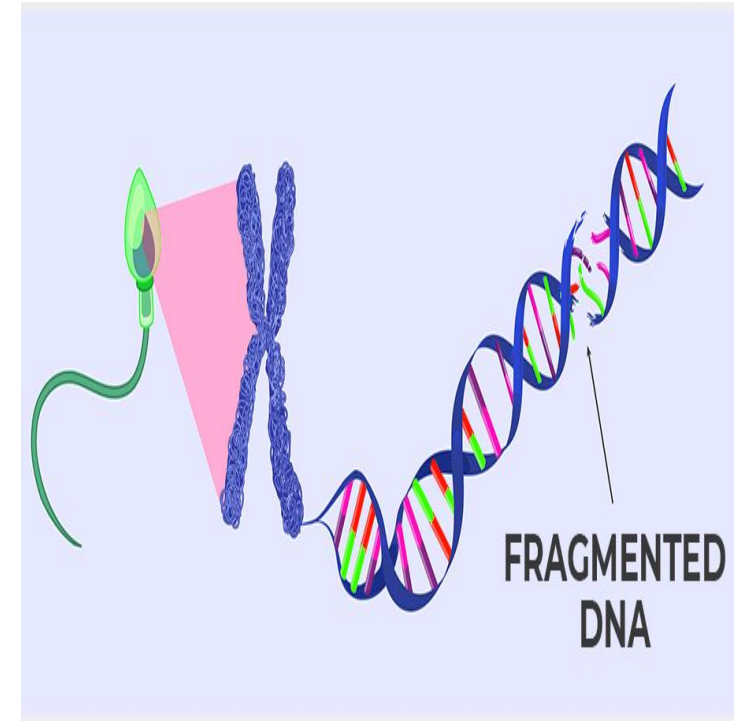
ADN fragmenté

DFI

- Détection de la fragmentation de l'ADN : méthode TUNEL

Evalue l'intégrité du matériel génétique

Analyse les cassures et lésions des chaines de SPZ



- Le test de fragmentation (DFI) fournit un indice de fragmentation de l'ADN , permet de constater le degré de pathologies
 - **DFI < 15% fragmentation normale**
 - **15% <DFI < 30 % fragmentation élevée**
 - **DFI > 30 % pathologique**
- Schéma

Dans quels cas réalise-on un test de DFI?

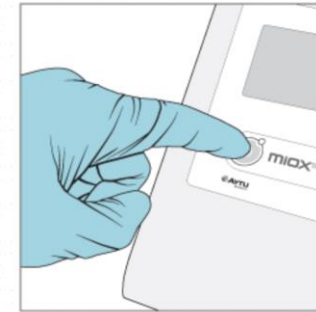
- ❖ Varicocèle
- ❖ infection génito-urinaire
- ❖ Age > 45 ans
- ❖ Fumeur , exposition à des substances toxiques
- ❖ Exposition à des hautes températures (fièvre)
- ❖ Fausse couche à répétition

MiOXSYS

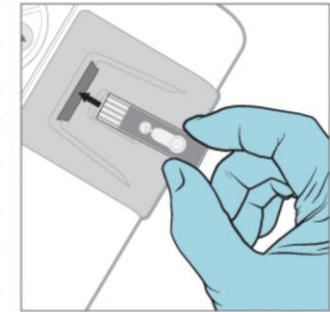
- Test rapide qui mesure le stress oxydatif dans le liquide séminal
- Reflète l'oxydation du sperme
- Cut off : $< 1,34 \text{ MV} / 10^6 \text{ sperme/ml}$
- Résultat 5 min



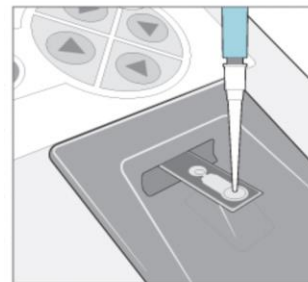
1. Sample Collection, semen sample should be collected in accordance with published guidelines for collection and liquefaction for semen analysis.



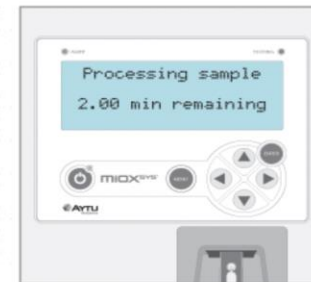
2. Press the power button on the MiOXSYS Analyzer



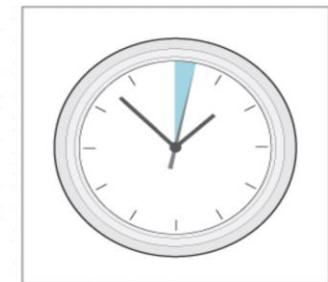
3. Unwrap an individual MiOXSYS Sensor and place into MiOXSYS Analyzer.



4. Using a pipette, transfer 30 μ L of sample to the Sample Application Port of the inserted MiOXSYS Sensor.



5. Once detected, the MiOXSYS Analyzer will begin processing the sample.



6. Results received within two minutes.

Rôle des anti oxydants

RECOMMANDATIONS



© European Association of Urology 2022

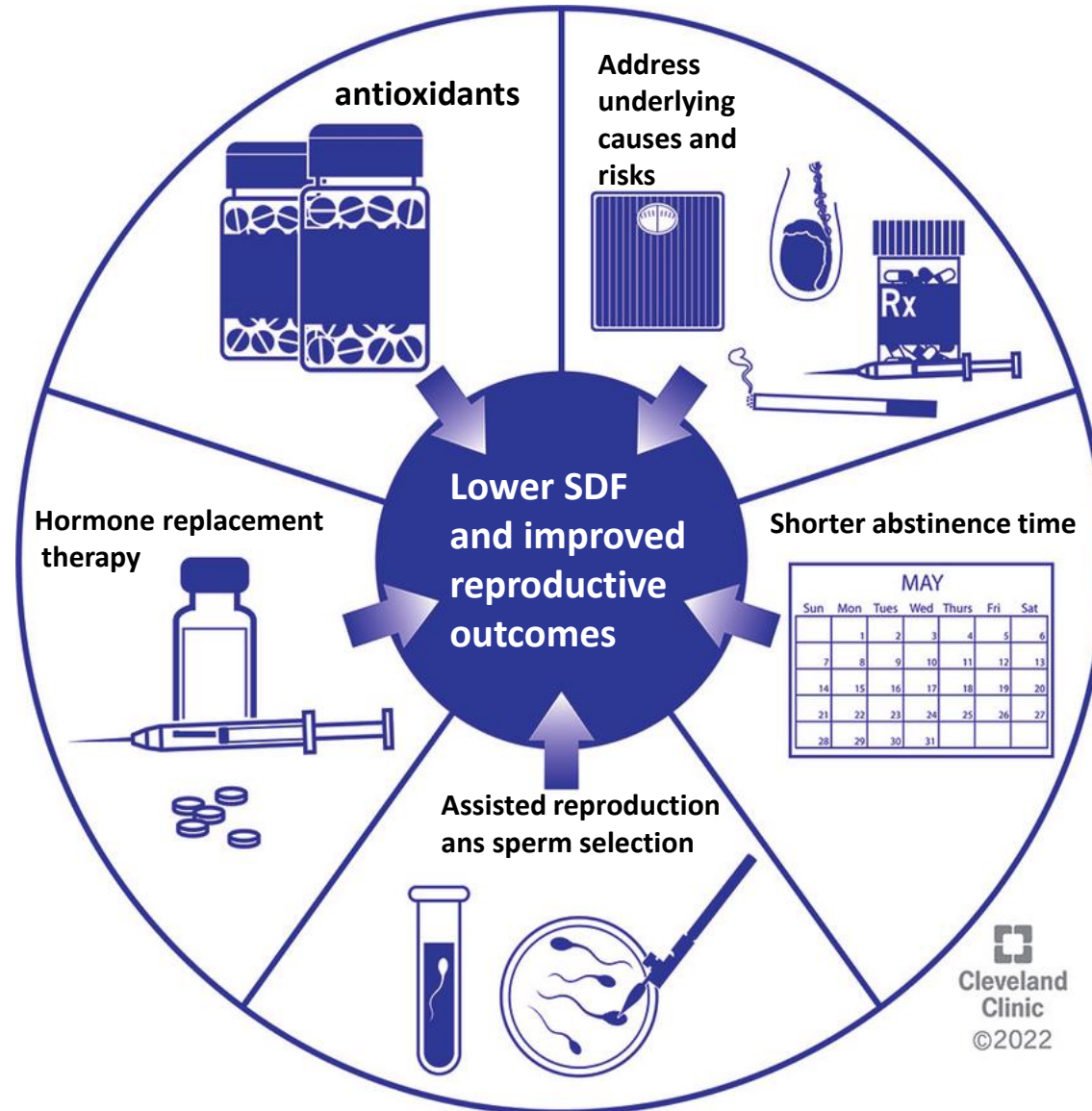
L'utilisation d'antioxydants peut améliorer les paramètres du sperme



Les cliniciens doivent conseiller aux patients que les bénéfices des suppléments sont D'une utilité clinique discutable dans le traitement de la fertilité masculine (grade B)

¹ SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - LIMITED UPDATE 2022 10.5 Non-Invasive Male Infertility Management: 156

² Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I Diagnosis/Assessment/Evaluation 10. :38



MAY

Sun	Mon	Tues	Wed	Thurs	Fri	Sat
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

CARNITINES: LES NUTRIMENTS LES PLUS ÉTUDIÉS DANS LE DOMAINE DE LA FERTILITÉ MASCULINE 1



- Les hommes oligo-asthéo-spermiques ont des taux plus bas de LC et d'ALC dans le liquide séminal que les hommes fertiles ².
- Les hommes avec une faible motilité spermatique ont un ratio ALC/LC diminué.
- L'ALC associée à la LC réduit le stress oxydatif, protège l'intégrité de l'ADN et améliore la motilité spermatique.

1. Gharagozloo P. et. al. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. Hum Reprod. 2011 Jul;26(7):1628-40.
2. De Rosa M. Correlation between Seminal Carnitine and Functional Spermatozoal Characteristics in Men with Semen Dysfunction of Various Origins. Drugs RD 2005;6(1):1-9

LA SUPPLÉMENTATION EN CARNITINES RÉDUIT LE TAUX D'ANEUPLOÏDIE SPERMATIQUE CHEZ LES HOMMES OLIGOASTHÉNO-TÉRATOSPERMIQUES (OAT).1

Objectif de l'étude

- Evaluer si une thérapie à base de carnitines et cinnoxicam peut:
 - Améliorer la motilité, la concentration et la morphologie des spermatozoïdes.
 - Réduire la fréquence d'aneuploïdie spermatique.
 - Améliorer les taux de succès d'ICSI chez les couples dont les hommes ont une OAT idiopathique sévère.

Population de patients

- 33 hommes, ayant une OAT sévère (<2x10⁶/ml) et ayant participé à au moins une ICSI sans grossesse, ont reçu LC 2g/jour + ALC 1g/jour + cinnoxicam (AINS) 30mg tous les 4 jours pendant 3 mois.

Design de l'étude

- Tous les hommes ont été traité pendant 3 mois

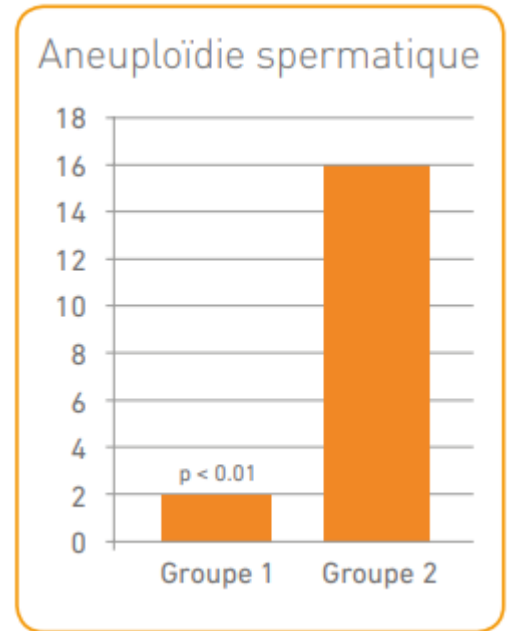
A l'issue du traitement, les hommes ont été répartis en 2 groupes : hommes répondeurs ou non répondeurs:

Résultats:

Groupe 1 Répondeurs, 22/33 hommes chez lesquels il a été observé une fréquence réduite d'aneuploïdie spermatique et une amélioration de la morphologie spermatique.

Groupe 2 Non répondeurs, Pas de changement.

L'aneuploïdie spermatique a été évaluée en utilisant le test FISH sur les chromosomes X, Y, 13, 16, 17, 18, 21, 22



	Groupe 1 (n=22)	Groupe 2 (n=11)
Nbre de grossesses biochimiques	12 (54.4%)	1 (9.1%)
Nbre de grossesses cliniques	11 (50%)	1 (9.1%) p < 0.01
Nbre de naissances vivantes	10 (45.4%)	1 (9.1%) p < 0.01

Objectif de l'étude

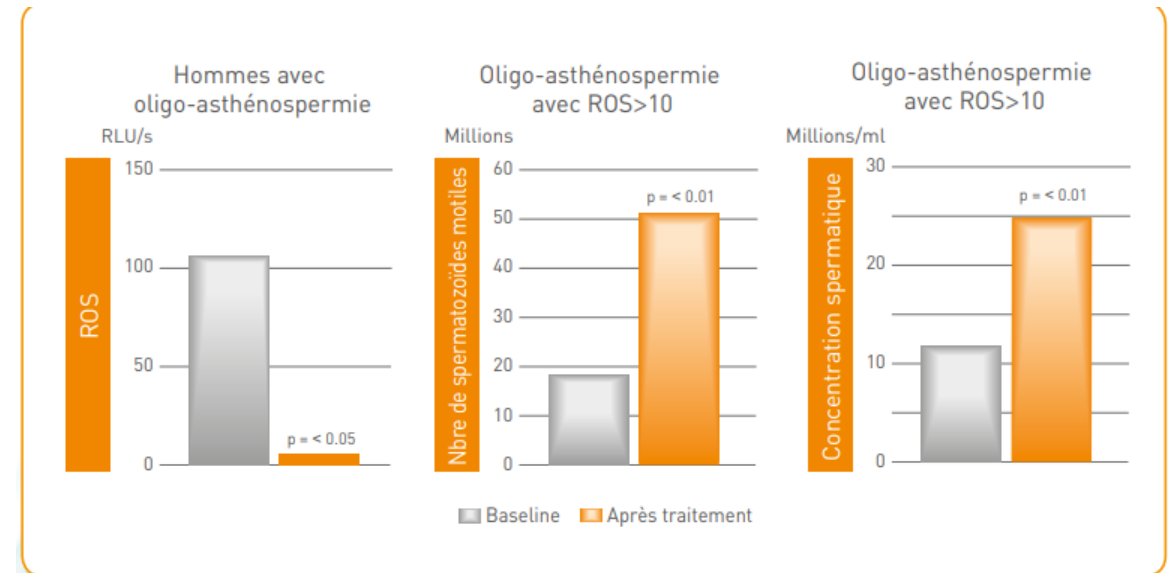
- Evaluer si Proxceed® Plus peut améliorer la fonction spermatique et si le taux de radicaux libres est prédictif de son efficacité.

Population de patients

- 33 hommes avec une infertilité > 18 mois. Pas de recours à une thérapie anti-oxydante avant l'étude. Pas de varicocèle ou de pathologie intrascrotale. Hommes avec un taux de radicaux libres (ROS) ROS>10 (n=12).

Design de l'étude

- Tous les hommes (n=29) ont reçu Proxceed Plus pendant 90 jours.



- Baisse significative du taux de radicaux libres dans le plasma séminal
- Augmentation significative du nombre total de spermatozoïdes motiles et de la concentration spermatique en particulier chez les hommes ayant un taux de ROS>10.

PROCEED® PLUS AUGMENTE LE NOMBRE DE SPERMATOZOÏDES, LA MOTILITÉ ET LA CONCENTRATION SPERMATIQUE CHEZ LES HOMMES AVEC OU SANS VARICOCÈLE 1

PROCEED PLUS: ETUDES CLINIQUES RANDOMISÉES EN DOUBLE AVEUGLE VS PLACEBO

Objectif de l'étude

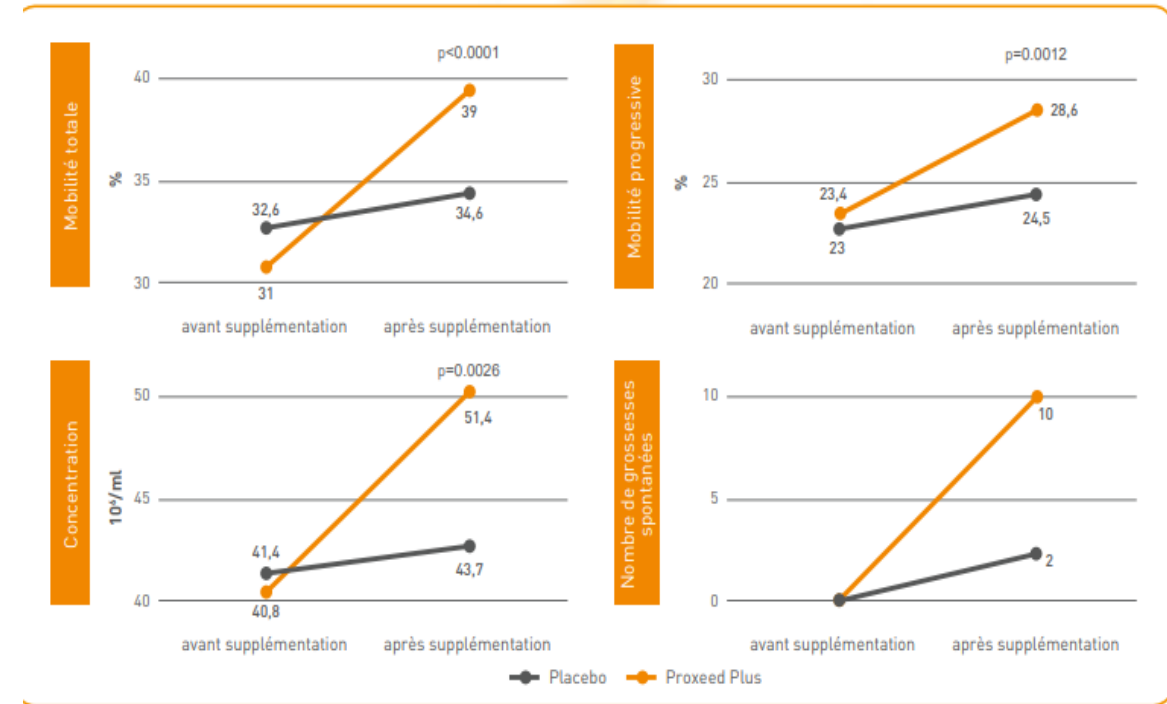
- Évaluer les effets de Proxeed® Plus sur la qualité du sperme d'hommes avec une oligo- ou asthénospermie, avec ou sans varicocèle.

Population de patients

- 104 patients: 52 dans le bras supplémentation et 52 dans le bras placebo. Chaque bras a ensuite été divisé en 2 groupes selon l'absence (26) ou la présence de varicocèle de grade I-III (26).

Design de l'étude

- Étude randomisée en double aveugle vs placebo. 6 mois de supplémentation avec Proxeed® Plus (2 sachets/jour) vs placebo.



- Amélioration statistiquement significative de la motilité progressive, du nombre et de la concentration des spermatozoïdes vs placebo.
- 12 grossesses au cours de la période de suivi: 10 dans le groupe supplémentation et 2 dans le groupe placebo

PROCEED® PLUS AMÉLIORE LA MOTILITÉ PROGRESSIVE SPERMATIQUE ET RÉDUIT LA FRAGMENTATION DE L'ADN 1

PROCEED PLUS: ETUDES CLINIQUES RANDOMISÉES EN DOUBLE AVEUGLE VS PLACEBO

Objectif de l'étude

• Évaluer les effets de Proxceed® Plus chez les hommes ayant une oligo-asthénospermie idiopathique et corrélérer la motilité spermatique avec la concentration séminale en carnitine et la fragmentation de l'ADN.

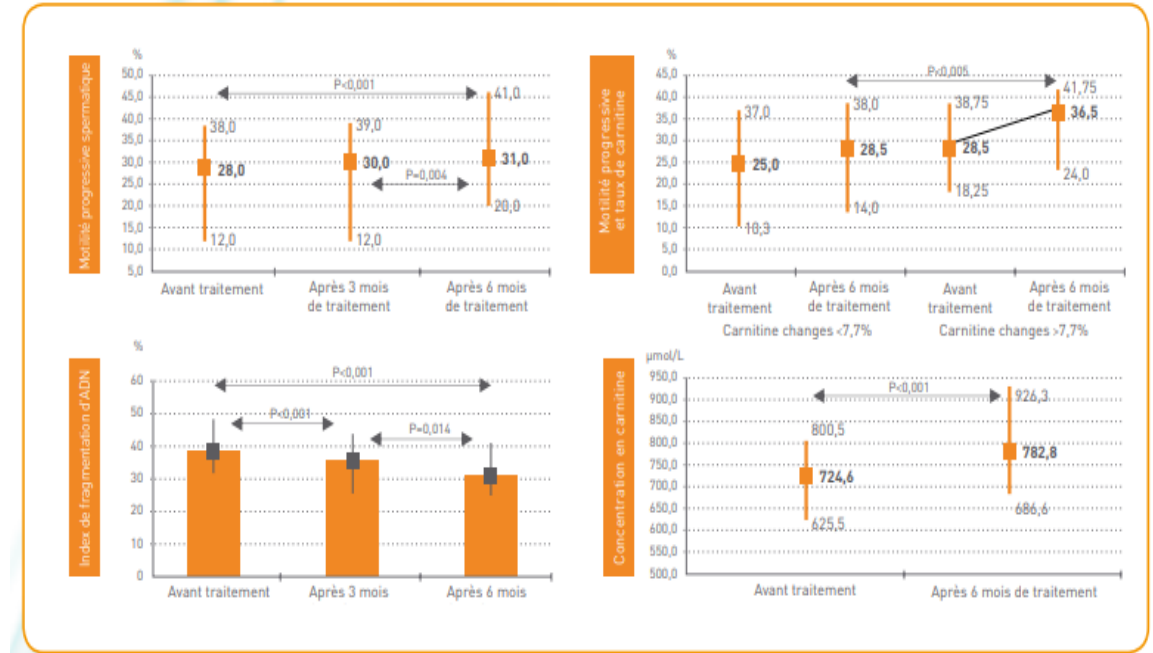
Population de patients

- Hommes âgés de 18 à 50 ans avec des difficultés à concevoir depuis plus de 12 mois
- Groupe Proxceed® Plus : 125 hommes
- Groupe placebo: 50 hommes

Design de l'étude

- Étude randomisée en double aveugle vs placebo.
- 2 mois de "wash-out" suivis de 6 mois de supplémentation avec Proxceed® Plus ou le placebo, puis 2 mois de suivi.

- Amélioration significative de la motilité progressive spermatique après 6 mois de traitement avec Proxceed Plus
- Motilité spermatique positivement corrélée avec la concentration séminale en carnitine
- Augmentation significative de la concentration en carnitine
- Diminution significative de la fragmentation de l'ADN



2018

ORIGINAL ARTICLE

WILEY **ANDROLOGIA**
First International Journal of Andrology

Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-astheno-teratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study

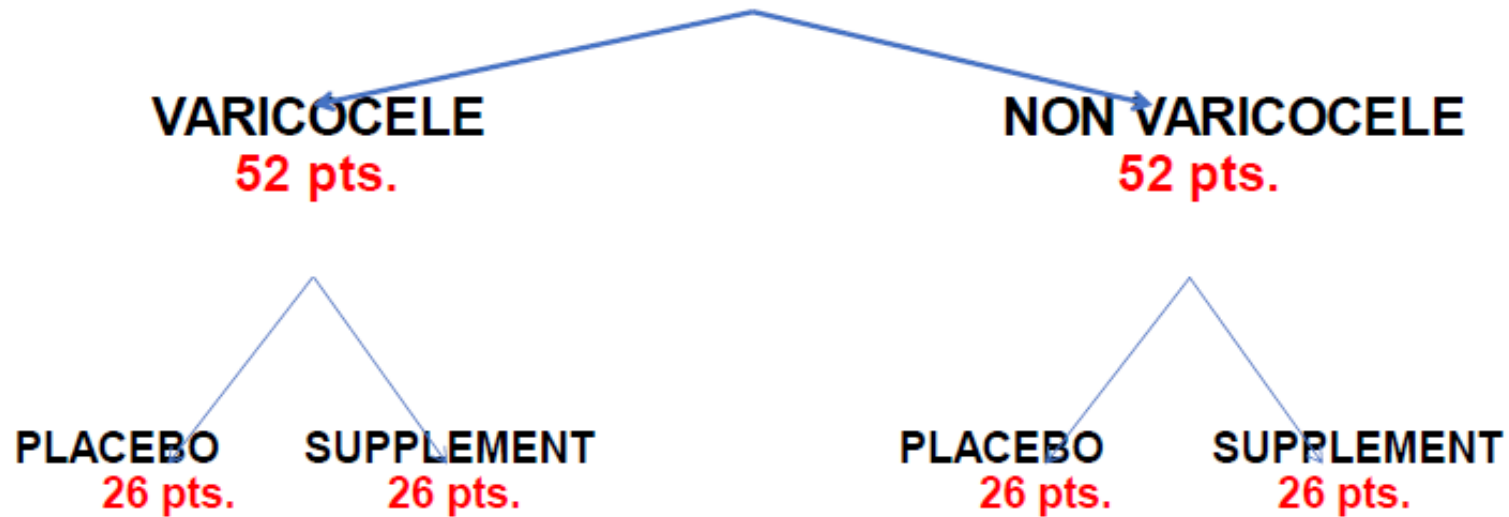
G. M. Busetto¹  | A. Agarwal⁴  | A. Virmani² | G. Antonini¹ | G. Ragonesi¹ | F. Del Giudice¹ | S. Micic³ | V. Gentile¹ | E. De Berardinis¹ 



STUDY DESIGN

One evaluation of a **spermogram** before the **beginning of treatment** and at the **end of the treatment (6 months)**.

104 patients



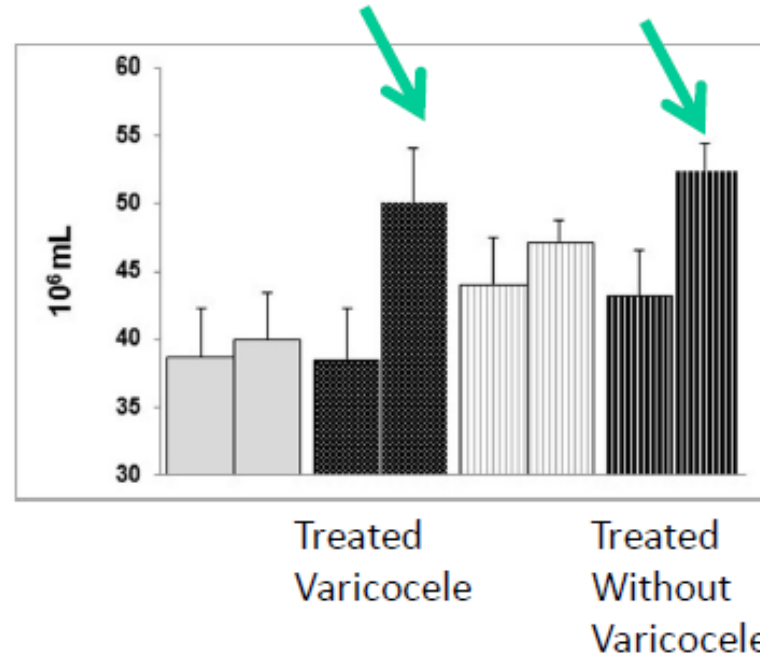
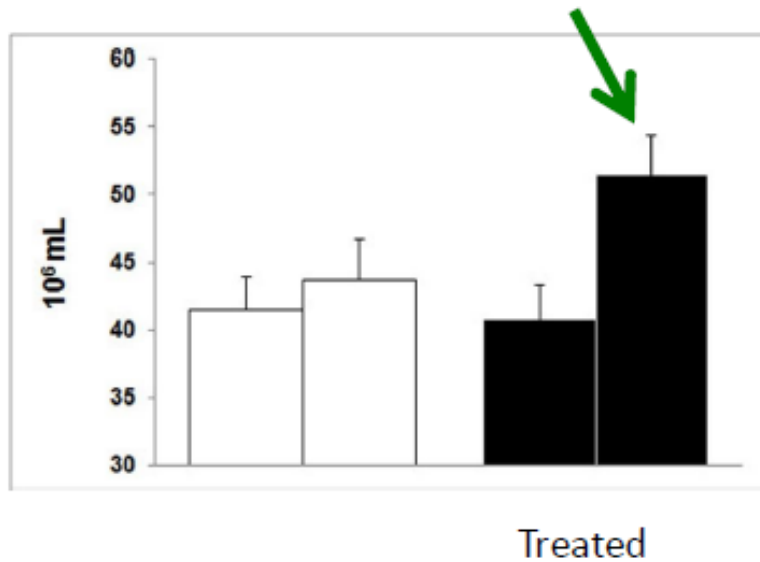
SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Department of Gynaecologic, Obstetric and
Urologic Sciences
University of Rome La Sapienza, Rome, Italy

Prot. PXP-001-A



RESULTS - CONCENTRATION DE SPERME



LEGEND OF THE FIGURES

White box: Placebo group

Black box: Supplemented group

Grey box: Placebo with varicocele group

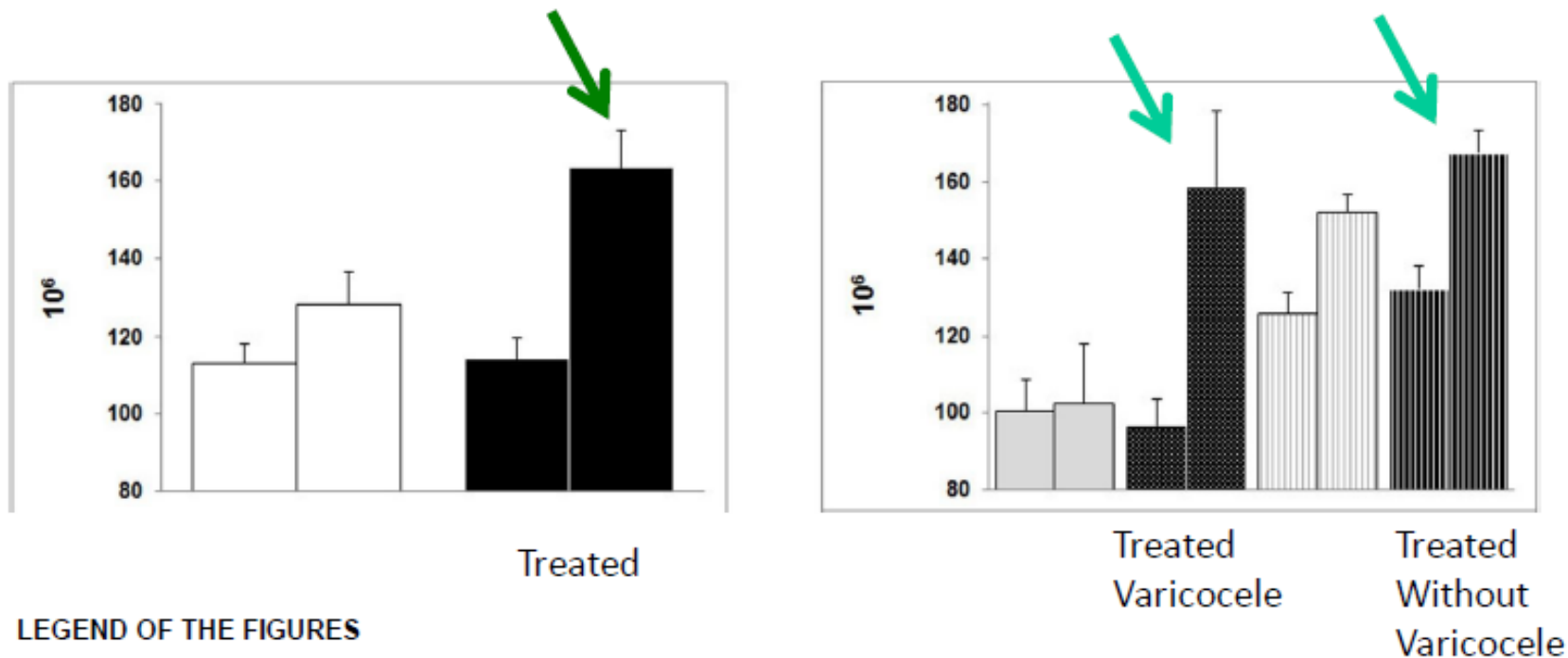
Black box with white dots: Supplemented with varicocele group

White box with grey vertical lines: Placebo without varicocele group

Black box with white vertical lines: Supplemented without varicocele group



RESULTS – COMPTE TOTAL DE SPERME



LEGEND OF THE FIGURES

White box: Placebo group

Black box: Supplemented group

Grey box: Placebo with varicocele group

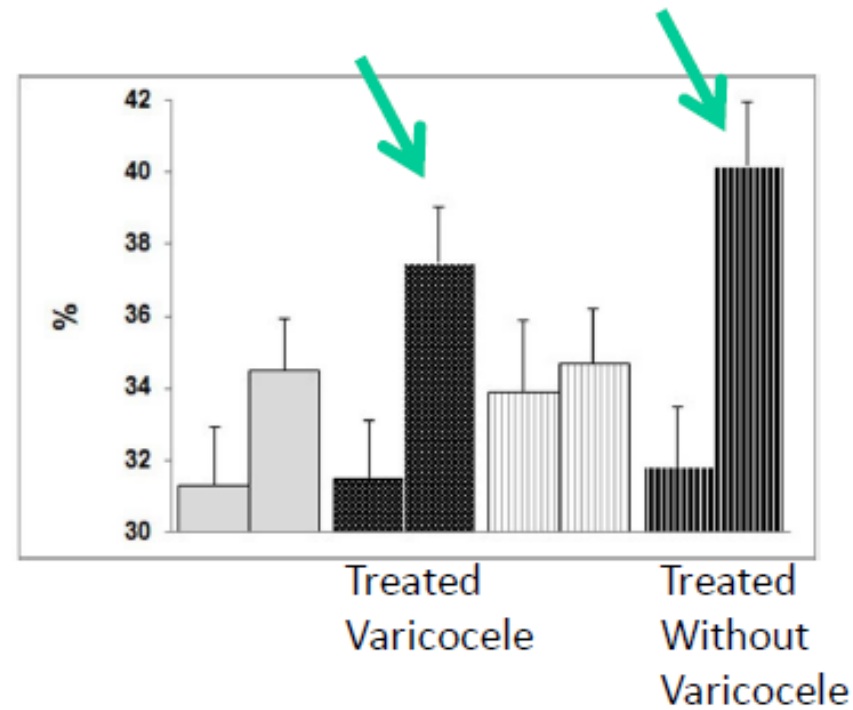
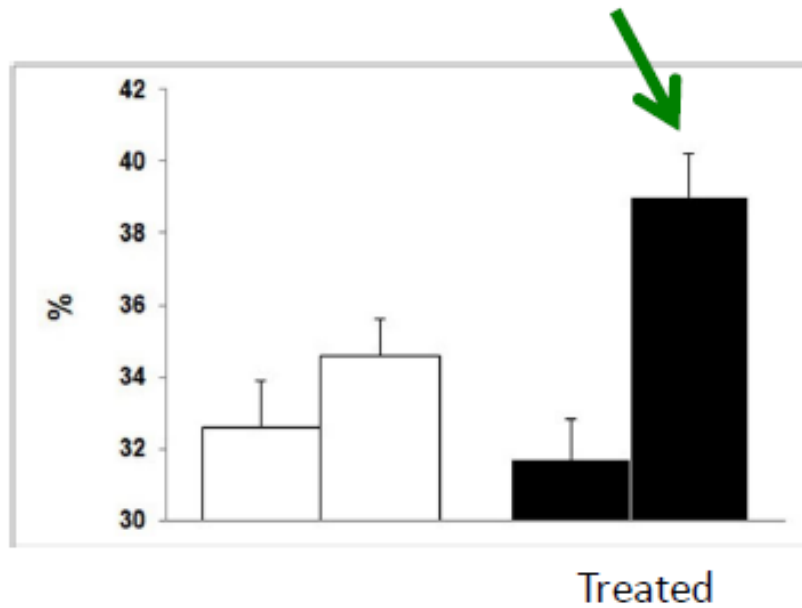
Black box with white dots: Supplemented with varicocele group

White box with grey vertical lines: Placebo without varicocele group

Black box with white vertical lines: Supplemented without varicocele group



RESULTS – MOBILITÉ TOTALE



LEGEND OF THE FIGURES

White box: Placebo group

Black box: Supplemented group

Grey box: Placebo with varicocele group

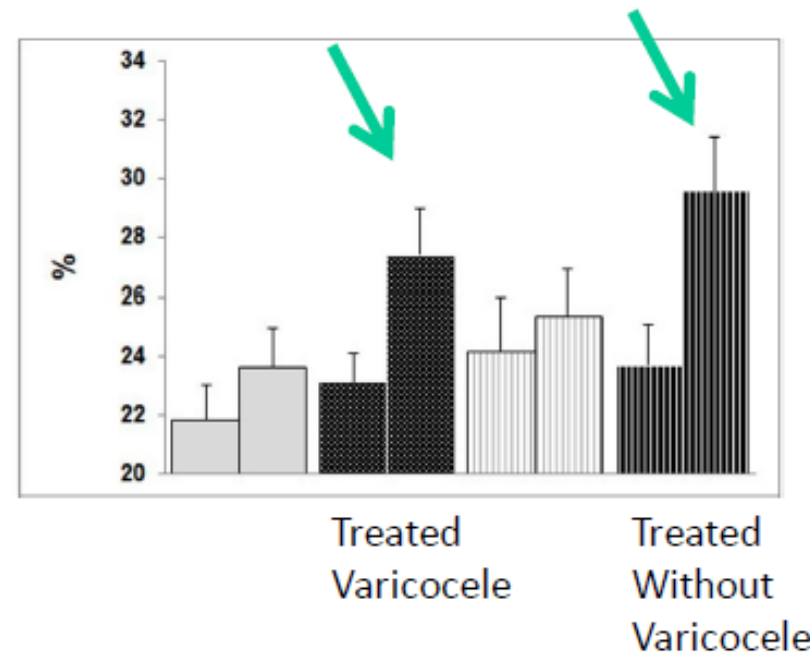
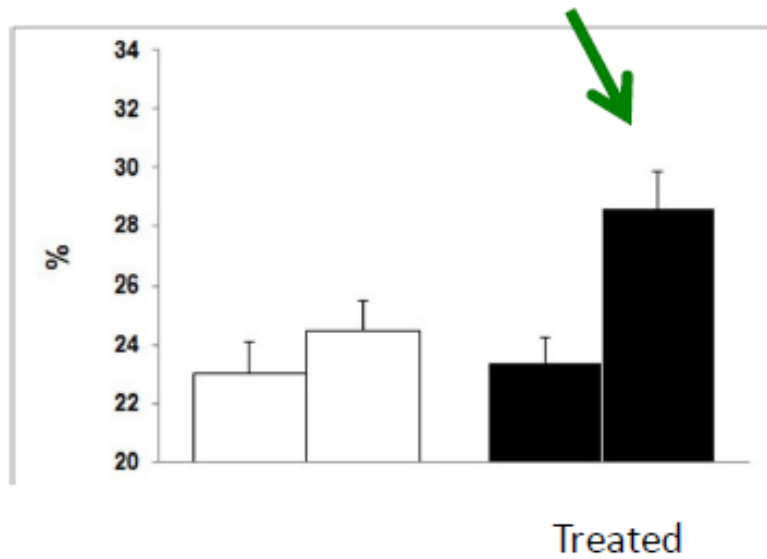
Black box with white dots: Supplemented with varicocele group

White box with grey vertical lines: Placebo without varicocele group

Black box with white vertical lines: Supplemented without varicocele group



RESULTS – MOTILITÉ PROGRESSIVE



LEGEND OF THE FIGURES

White box: Placebo group

Black box: Supplemented group

Grey box: Placebo with varicocele group

Black box with white dots: Supplemented with varicocele group

White box with grey vertical lines: Placebo without varicocele group

Black box with white vertical lines: Supplemented without varicocele group



RESULTS – TAUX DE GROSSESSE

12 PREGNANCY OCCURRED:



10 IN PROXEED PATIENTS

- 9 non varicocele
- 1 varicocele



2 IN PLACEBO PATIENTS (1 abortion)

- 1 non varicocele
- 1 varicocele



PROCEED® PLUS: EFFICACITÉ PROUVÉE DANS L'AMÉLIORATION DES PARAMÈTRES SPERMATIQUES ET AUGMENTATION DES CHANCES DE GROSSESSES

**EFFICACITÉ
CLINIQUEMENT
PROUVÉE DANS DES
ÉTUDES CLINIQUES
RANDOMISÉES EN
DOUBLE AVEUGLE VS
PLACEBO**

**Formulation spécifique, complète,
équilibrée et brevetée**

- L-carnitine
- Acétyl-L-carnitine
- Fructose
- Acide citrique

**Soutient la maturation et la fonction des
spermatozoïdes**

- Acétyl-L-carnitine
- L-carnitine
- Acide folique,
Vitamine B12
- Zinc

**Protège le sperme contre le stress
oxydatif**

- Acétyl-L-carnitine
- Vitamine C
- CoQ10
- Sélénium, Zinc

Améliore la qualité spermatique Augmente les chances de conception



ANTIOXYDANTS: TOP 10 MONDIAL

Table 5. Top 10 most common commercial dietary AOX supplements recommended for treatment of male infertility

Product	Company	City Country	Value
Proxeed Plus	Alfasigma	Milan, Italy	254 (36.9)
Profertil	LENUS Pharma GesmbH	Vienna, Austria	179 (26.0)
Fertilaid	Fairhaven Health	Bellingham, WA, USA	135 (19.6)
Fertilix	Fertilix	Hasbrouck Heights, NJ, USA	106 (15.4)
Conception Men	Eu Natural	Henderson, NV, USA	61 (8.9)
Orthomol Plus	Orthomol	Langenfeld, Germany	56 (8.1)
Conceive Plus	Sasmar Inc.	Chicago, IL, USA	55 (8.0)
FH Pro for Men	Fairhaven Health	Bellingham, WA, USA	40 (5.8)
Coast Science	Coast Science	San Diego, CA, USA	39 (5.7)
Conception XR	Theralogix	Rockville, MD, USA	34 (4.9)

Values are presented as number (%*)

AOX: antioxidants.

*Percentage was calculated based on the total number of participants (n=688) who answered this multiple option question.



Proxeed[®] PLUS



Dans le monde



Proxeed[®]

" STIMULER AU NATUREL "



ALFASIGMA 

 Les Laboratoires
FRATER-RAZES