

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale.

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم: بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *TOXICOLOGIE*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**Effets du stress oxydant sur la fertilité féminine et conséquences de la
thérapie Antioxydante**

Présenté par : SAADAOUI Nouhad

Le 28/06/2022

BOULKERARA Nada

BOUHANNICHE Marwa

Jury d'évaluation :

Encadreur : Zouaghi Y (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examinatrice 1 : Amrani A (Prof - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examinatrice 2 : Ihoual S (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2021 – 2022

Remerciements

En premier lieu, nous remercions, *ALLAH* tout puissant, qui nous a donné le courage et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

Nous remercions particulièrement : Notre encadreur Mr "*ZOUAGHI YOUCEF*" pour l'encouragement, son conseil judicieux, son patience et son disponibilité pour la réalisation de ce travail.

Nous tenons également à remercier les membres du jury pour nous avoir fait l'honneur d'évaluer notre travail :

***Prof. AMRANI A* c'est un grand privilège que vous nous accordez en acceptant d'examiner notre travail.**

***Dr. IHOUEL S* vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant d'examiner notre travail.**

Nous exprimons nos sincères reconnaissances à tous les enseignants de Toxicologie pour leurs efforts fournis durant les trois ans de notre parcours.

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

✚ Je remercie en premier lieu « ALLAH » le Miséricordieux de m'avoir donné la force et la patience durant toutes mes années d'études.

✚ Je dédie ce travail à :

✚ Ma chère maman « *CHAIBI DJAMILA* » pour ta présence et tes encouragements, tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours, que dieu, tout puissant, vous garde, vous procure santé, bonheur et longue vie.

✚ mon défunt père « *MILOUD* » pour tout ce qu'il a fait pour moi durant toute ma vie en espérant qu'il soit fière de moi du haut.

✚ mes chères amies «*khouloud, Ahlem, Narimen, Chahinez, Amina et Djomana*», pour leur amour et leur encouragement.

✚ mon cher binôme *Nada et Nouhad* pour votre soutien moral, leur patience et votre compréhension tout au long de ce projet.

✚ tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

BOUHANNICHE MARWA

Dédicace

✚ Tout d'abord louange à Allah qui m'a guidé sur le droit

Chemin tout au long de mes études et m'a inspiré les

Bons pas

✚ Je souhaiterais dédier ce modeste travail qui me est cher à ce qui m'ont tout donné sans rien en retour A ce qui m'ont Encouragée et soutenue dans les moments les plus Difficiles et a ce qui je dois tout

✚ A mes chers parents pour leur amour et leur support continu, soucieux de m'offrir une meilleure éducation et de me garantir un bon avenir.

✚ Que ce travail soit le témoignage sincère et affectueux de ma profonde connaissance pour tout ce que vous faites pour moi plus particulièrement aux personnes les plus importants dans ma vie

✚ A Mes sœurs *Nassima, Saadia, Amira.*

✚ A toute la généreuse famille qui m'a soutenu, petits et grands.

✚ A Mon cher binôme : *Marwa* et *Nouhad* pour votre soutien et surtout votre présence dans les meilleurs et les pires moments.

Dédicace

Je dédie ce travail à :

- ✚ Mes parents, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour vos sacrifices consentis.
- ✚ Merci maman pour ta présence et tes encouragements, tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours.
- ✚ Merci papa, j'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Que dieu, tout puissant, vous garde, vous procure santé, bonheur et longue vie.
- ✚ A mon cher mari, aucune dédicace ne serait exprimer l'amour, le respect que je ressens pour toi, ni ne saurait te remercier pour ton aide sans limites et ta présence permanente à mes cotés ainsi que ta belle famille chaqu'un par son propre nom.
- ✚ A ma belle-famille mon frères *Yaakoub* et mes sœurs *Oumaima, Besmala*.
- ✚ Je remercie enfin tout ceux qui ont contribué du pré ou de loin à la réalisation de ce travail.

SAADAOUI NOUHED

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	1
Chapitre I : Fonction reproductrice féminine	
1-Appareil génital féminin (Rappel anatomique).....	3
1-1-Aspect général.....	3
1-1-1-Organes génitaux internes.....	3
1-1-2- Organes génitaux externes.....	4
1-2- Structure histologique de l’ovaire.....	5
1-2-1-Zone corticale.....	5
1-2-2-Zone médullaire.....	6
2-Physiologie de la reproduction féminine.....	6
2- 1-Ovogenèse.....	6
2-2-Folliculogenèse.....	8
2-2-1-Différents types de follicules.....	8
2-2-2-Différentes phases de la folliculogenèse.....	11
2-2-3-Stades ultérieurs à la folliculogenèse.....	13
2-3-Les cycles.....	13
2-3-1-Cycle ovarien.....	14
2-3-2-Cycle utérin.....	14
2-4- Contrôle hormonal de l’appareil génital femelle.....	15
2-4-1- Au niveau de l’hypothalamus.....	15

2-4-2-Au niveau de l'hypophyse.....	16
2-4-3- Au niveau de l'ovaire.....	16

Chapitre II : Infertilité féminine

1-Définitions.....	18
2-Types d'infertilité féminine.....	19
2-1-Infertilité primaire.....	19
2-2-Infertilité secondaire.....	19
2-3-Infertilité d'origine immunologique.....	20
2-4 -Infertilité idiopathique (ou inexplicée).....	20
3-Etiologie de l'infertilité féminine.....	20
3-1- Troubles de l'ovulation.....	20
3-1-1-Syndrome des ovaires poly-kystiques (SOPK).....	21
3-1-2-Insuffisance ovarienne.....	22
3-2- Anomalies du col utérin et la glaire cervicale.....	23
3-2-1-Malformation de col utérin.....	23
3-2-2-Insuffisance quantitative et/ ou qualitative de la glaire.....	23
3-2-3-Cervicité.....	24
3-3-Anomalies tubulaires.....	24
3-3-1-Salpingite.....	25
3-3-2-Hydrosalpinx.....	25
3-3-3-Endométriose.....	25
3-4-Anomalies et malformation utérine.....	26
3-4-1- Malformations anatomiques.....	26
3-4-2- Malformations fonctionnelles.....	27

3-5- Facteurs immunologiques.....	28
3-5-1-Syndrome de l’antiphospholipide (SAPL).....	29
3-5-2- Lupus érythémateux systémique (LES).....	29
4- Facteurs de risque modifiables d'infertilité.....	30
4-1-Age maternel.....	30
4-2-Infections génitales.....	31
4-3-Antécédents chirurgicaux.....	32
4-4-Facteurs liés au mode de vie et à la nutrition.....	32
4-4-1- Tabagisme.....	32
4-4-2-Alcool.....	33
4-4-3-Drogues.....	33
4-4-4- Poids extrêmes	33
4-4-5-Alimentation	35
4-5-Traitements médicamenteux.....	37
4-6- Radiations (notamment les téléphones portables).....	37
4-7-Consanguinité	38
4-8-Activité physique.....	38
5-Diagnostic d’infertilité féminine	38
5-1-Hystérosalpingographie (examen des trompes et de l'utérus).....	38
5-2-Échographie	40
5-3-Interrogatoire et examen clinique	41
5-3-1-Interrogatoire.....	41
5-3-2-Examen clinique	42

Chapitre III : Effet du stress oxydant sur la fertilité féminine

1- Rappel sur le stress oxydant.....	45
1-1-Définition du stress oxydant.....	45
1-2-Origine du stress oxydant.....	45
1-3- Radicaux libres.....	46
1-3-1- Définition.....	46
1-3-2-Types des radicaux libres	47
1-3-3-Sources des radicaux libres	47
1-3-4- Rôles physiologiques des radicaux libres.....	50
1-3-5-Cibles des ERO et des ERA.....	51
1-4-Pathologies liées au stress oxydant.....	54
1-5-Défense antioxydant.....	54
1-5-1-Modes d'action des antioxydants.....	55
1-5-2-Origines des antioxydants.....	55
1-5-3-Intérêt des antioxydants dans la lutte contre le stress oxydant.....	56
2- Effets du stress oxydant sur la reproduction et l'infertilité féminine.....	56
2-1- Stress oxydant et ovaire.....	58
2-2- Stress oxydant et trompes de Fallope.....	59
2-3- Stress oxydant et endométriose.....	59
2-4-Stress oxydant et syndrome des ovaires poly-kystiques (SPOK).....	61
2-5-Stress oxydant et grossesse.....	61
2-6-Stress oxydant et fœtus.....	62
2-7-Stress oxydant et placenta.....	63

Chapitre IV : Traitement de l'infertilité féminine et conséquences de la thérapie antioxydante

1- Traitement de l'infertilité féminine.....	64
1-1-Traitements chirurgicaux.....	64
1-1-1- Cœlioscopie.....	64
1-1-2- Hystérocopie.....	64
1-2- Traitement médicamenteux.....	64
1-3- Procréation Médicalement Assistée (PMA).....	65
1-3-1-Stimulation simple de l'ovulation.....	65
1-3-2-Insémination intra-utérine (ou artificielle).....	67
1-3-3-Fécondation in vitro (FIV).....	69
2- Thérapie de l'infertilité par supplémentation des antioxydants.....	72
2-1-Généralités sur les compléments alimentaires.....	73
2-2-Compléments alimentaires antioxydants utilisés dans l'hypofertilité.....	74
2-2-1-Vitamines et oligo-éléments.....	74
2-2-2- Autres antioxydants agissant sur la fertilité.....	80
2-2-3-Plantes.....	82
2-2-4-Modèles de compléments alimentaires indiquées dans l'hypofertilité féminine.....	83
Conclusion.....	87

Résumé en français

Résumé en anglais

Résumé en arabe

Listes des références

Liste des abréviations

- AAH** : Allocation adulte handicapé
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- Ad4BP** : Anticorps anti-Ad4-binding protein
- ANC** : Apports Nutritionnels Conseillés
- AJR** : Apports Journaliers Recommandés
- AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- AMP** : Assistance médicale à la procréation
- AMH** : Hormone antimüllérienne
- AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique
- ALSPAC** : Avon Longitudinal Study of Parents and Children
- AOX** : Antioxydant
- ATP** : Adenosine triphosphate
- BMP15** : Bonemorphogeneticprotein 15
- B2GP1** : bêta-2-glycoprotéine
- CAT** : Catalase
- CNRS** : Centre National de la Recherche Scientifique
- CoQ10** : Coenzyme Q10
- DHA** : Docosahexaenoic Acid
- E2** : Œstrogène (œstradiol)
- ERO** : Espèces réactives de l'oxygène
- ERA** : Espèces réactives d'azote
- FIV** : Fécondation in vitro
- FSH** : Follicle Stimulating Hormone
- GDF9** : Growth/differentiation factor 9
- GnRH** : Gonadotrophine Releasing Hormone

GSH : Glutathion

GPX : Glutathion peroxydase

HSG : Hystérosalpingographie

HCG : Gonadotrophine chorionique humain

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HO• : Radicaux hydroxyles

HOCl : Hypochlorous acid

HCG : Hormone gonadotrophine chorionique

IVG : Interruption volontaire de grossesse

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRS : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

IGF-1 : Insulin Growth Factor

ICSI : Injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes

IUI : Insémination intra utérine

LDL : Low density lipoproteins

LH : Lutéinising hormone

LHRH: Lutéinising hormone releasing hormone

LES : Lupus érythémateux systémique

MMP : Métalloprotéases matricielles

MDA : Malondialdéhyde

M-LDL : Minimally oxidized low-density lipoprotein

MST : Maladie sexuellement transmissible

MPO : Myélopéroxydase

NFKappa β : Nuclear Factor-kappaB

NAC : N-acétyl-cystéine

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

OMS : Organisation mondiale de la santé

8-OHG : 8-Hydroxy-guanine

17- OH Progestérone : 17- Hydroxyprogestérone

25 OH-D : 25-hydroxy-vitamine D

PH : Potentiel hydrogène

P450 : Cytochromes *P450*

PMA : Procréation Médicalement Assistée

ROS : Reactive oxygen species

RCIU : Restriction de croissance intra-utérine

ROV : Réchauffement d'ovocytes

SO : Stéroïdogénèse ovarienne

SOPK : Syndrome des ovaires poly-kystiques

SAPL : Syndrome de l'anti phospholipides

SOD: Superoxydes dismutases

SHO: Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

TGF-β: TransformingGrowth Factor β

TRH : Thyrotropic Hormone

TEC : Transfert d'embryon congelé

UV : Ultra-violet

Liste des figures

Figure 01 : Schéma de l'appareil génital féminin.....	5
Figure 02 : Coupe histologique d'ovaire de femme adulte.....	6
Figure 03 : Les étapes de l'ovogenèse.....	8
Figure 04 : Ovogenèse, à droite, schéma de la méiose, à gauche, corrélation avec le développement du follicule ovarique.....	10
Figure 05 : Phases de la folliculogenèse.....	12
Figure 06 : les étapes du cycle ovarien.....	14
Figure 07 : le cycle de l'utérus.....	15
Figure 08 : Régulation hormonale du fonctionnement de l'appareil génital féminin.....	17
Figure 09 : Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).....	22
Figure 10 : hydrosalpinx dans une ou deux trompes.....	25
Figure 11 : Fibromes utérins (Léiomyomes ; myomes).....	28
Figure 12 : Principales étiologies d'infertilité féminine.....	30
Figure 13 : Diminution de la fertilité en fonction de l'âge de la femme.....	31
Figure 14 : Image d'hysterosalpin-graphie normale.....	39
Figure 15 : Obstruction tubaire proximale droite et phimosis tubaire gauche...	40
Figure 16 : Échographie endovaginale.....	40
Figure 17 : Graphique représentant la température corporelle de la femme en fonction des jours du cycle.....	43
Figure 18 : La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants	45
Figure 19 : Radical libre (molécule instable)	46
Figure 20 : Sources de production des radicaux libres.....	48
Figure 21 : Sites de production intracellulaire des radicaux libres.....	49

Figure 22 : Génération extracellulaire des radicaux libres.....	50
Figure 23 : Lésions cellulaires induites par les radicaux libres.....	51
Figure 24 : Mécanisme de la peroxydation des lipides	52
Figure 25 : Facteurs menant à la création de radicaux libres et leurs effets sur la fertilité féminine.....	58
Figure 26 : Impact des ROS et des cytokines inflammatoires sur l'appareil reproducteur des patientes atteintes d'endométriose pelvienne et ovarienne.....	60
Figure 27 : Protocole stimulation simple.....	67
Figure 28 : Schéma de l'insémination intra utérine.....	68
Figure 29 : Protocole insémination intra-utérine.....	69
Figure 30 : FIV vs ICSI.....	71
Figure 31 : schéma FIV et ICSI.....	72
Figure 32 : Schéma de définition des aliments santé.....	74

Liste des tableaux

Tableau 01 : Résumé des définitions importantes et indication des correspondances anglaises	19
Tableau 02 : habitudes alimentaires à adopter pour favoriser l'ovulation.....	36
Tableau 03 : Score cervical selon Inslér	42
Tableau 04 : Les principales espèces réactives de l'oxygène	47
Tableau 05 : Les deux types de protections antioxydants de l'organisme : les systèmes enzymatiques et les nutriments antioxydants.....	56
Tableau 06 : Composition du complément alimentaire Ovocyte + ®.....	83
Tableau 07 : Composition du complément alimentaire Ergynatal®.....	85

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'infertilité est définie par l'absence de conception après au moins 12 mois de rapports sexuels non protégés. Elle touche environ 80 millions de personnes dans le monde et environ un couple sur six est confronté à une infertilité primaire ou secondaire. Le taux d'infertilité varie d'un pays à l'autre, allant de 5 à 8% dans les pays développés et de 5,8 à 44,2 dans les pays en développement (**Akassisse, 2020**).

L'infertilité est associée à un groupe de maladies qui affectent non seulement le statut de reproduction des femmes, mais aussi leur santé de façon générale (**Mai, 2016**). Chez la femme, la première cause d'infertilité (32 %) est représentée par les troubles ovulatoires, la seconde par des anomalies tubaires (26 %). Ces deux causes, représentant à elles seules plus de 50 % des infertilités féminines, devront faire l'objet d'une recherche systématique (**Bertrand, 2003**).

Les ROS peuvent affecter une variété de fonctions physiologiques dans l'appareil reproducteur, à des niveaux excessifs, ils peuvent entraîner des pathologies précipitées affectant la reproduction féminine, qui à son tour affecte le taux de grossesse (**Ashok et al, 2005**). L'augmentation des ROS et une diminution des antioxydants peuvent contribuer à une infertilité inexplicée. Une diminution des antioxydants, notamment du glutathion et de la vitamine E, a été rapportée chez des patients atteints d'infertilité idiopathique (**Shan Wang et al ,2017**). Une production excessive de ROS causée par des conditions pathologiques, des changements environnementaux ou un traitement médicamenteux peut submerger les défenses antioxydants en induisant l'apoptose (**Shan Wang et al ,2017**).

Le stress oxydatif pourrait avoir des effets indésirables significatifs sur les processus impliqués dans la naissance d'un enfant en santé. Certaines preuves indirectes obtenues à partir d'essais cliniques permettent d'associer le stress oxydatif à l'endométriose, à la dilatation des trompes de Fallope, au syndrome polykystique ovarien, à des malformations fœtales de même qu'à l'infertilité non expliquée. Finalement, au moment de la conception, le stress oxydatif peut engendrer l'oxydation des lipides membranaires, des protéines cellulaires de même que des dommages à l'ADN, ce qui peut avoir un effet négatif sur l'ovocyte de même que sur l'embryon et son implantation (**INESSS, 2014**).

Les traitements proposés dépendent des causes de l'infertilité trouvées lors des investigations médicales. Malgré la variété des traitements existants, certaines causes d'infertilité ne peuvent être corrigées. Des traitements comme le clomifène citrate (Clomid, par voie orale) sont prescrits pour stimuler l'ovulation. Dans certains cas, une opération chirurgicale peut être nécessaire. Si les trompes de Fallope sont obstruées, une opération peut remédier à ce trouble. En cas d'endométriose, des médicaments pour stimuler l'ovulation ou une fécondation in vitro peut être nécessaire pour espérer concevoir un enfant.

Peu d'études ont étudié les effets des suppléments antioxydants sur la fertilité féminine. Une étude menée a montré que la prise d'antioxydants est bénéfique pour les femmes infertiles. Les antioxydants aident à réduire le stress oxydatif associé à l'oxydation des cellules germinales et à certaines maladies telles que l'endométriose et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (**Aoun, 2021**).

La prise d'antioxydants pourrait jouer un rôle positif dans la prise en charge de l'hypofertilité masculine et féminine. Toutefois, les niveaux de preuve associés aux résultats observés sont variables. La prise de suppléments antioxydants devrait donc continuer d'être explorée comme stratégie pour contrecarrer les désordres reproductifs associés à l'infertilité (**INESSS, 2014**).

En Algérie la sensibilisation et les connaissances sur l'infertilité ses causes, ses conséquences et traitements sont encore très faibles. Il existe aussi un nombre très limité de recherches sur l'infertilité féminine, ceci est la raison pour laquelle l'objectif de cette étude était d'identifier les causes de l'infertilité féminine, l'impact de stress oxydatif sur la fertilité féminine et l'intérêt de la supplémentation des antioxydants dans le traitement de l'infertilité féminine.

Chapitre I :

Fonction reproductrice féminine

1-Appareil génital féminin (Rappel anatomique)

1-1-Aspect général

L'appareil génital de la femme [Figure 01] comporte : les organes génitaux internes et les organes génitaux externes.

1-1-1-Organes génitaux internes

A-Ovaires

Les ovaires ou gonades femelles sont des organes pairs et symétriques situés sur le côté gauche et droit de la cavité pelvienne en arrière du ligament large dans une dépression du péritoine appelée la fossette ovarienne. Chez la femme adulte, les ovaires se présentent comme des organes ovoïdes en forme d'amande, de 4 cm de long, 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur. Ils pèsent environ : 6-8 g (**Barillier, 2007**).

Les ovaires assurent deux fonctions essentielles, caractérisées par une évolution cyclique de la puberté à la ménopause :

- **Une fonction exocrine** : exprimée dans la croissance, maturation et libération d'un ovocyte prêt à être fécondé.
- **Une fonction endocrine** : représentant la sécrétion des hormones stéroïdes sexuelles (œstrogènes et progestérone).

Ces deux fonctions ovariennes exocrine et endocrine, sont assurées par une même unité morphologique : le follicule ovarien (**Bazot et al, 2000**).

B-Trompes de Fallope

Les trompes de Fallope, sont deux structures tubulaires latérales (une à droite, l'autre à gauche) reliant les ovaires à l'utérus, divisées en quatre segments :

- **Le pavillon** : la portion mobile de la trompe en forme d'entonnoir, il s'ouvre dans la cavité abdominale par l'ostium abdominale et présente des digitations appelées franges qui participent à la captation de l'ovule lors de la ponte.
- **L'ampoule** : la partie la plus longue, large et courbée, occupe les deux tiers de la trompe. S'il y a fécondation ; c'est là que le sperme féconde l'ovule.
- **L'isthme** : la partie la plus étroite de la trompe qui prolonge la corne utérine.

- **La portion interstitielle** : qui s'ouvre dans la cavité utérine (1mm de diamètre) (Barillier ,2007).

C-Utérus

L'utérus s'agit d'un organe creux situé entre la vessie et le rectum, ses fonctions sont la nidation de l'œuf fécondé, l'accueil de la gestation et l'expulsion du fœtus et de ses annexes (délivrance) lors de l'accouchement, dans lequel on distingue :

- **Le corps utérin** : qui est la partie principale, possède une cavité d'aspect lisse. Celle-ci est tapissée d'une muqueuse, couche la plus externe, appelée endomètre
- **Le col utérin** : qui constitue la partie inférieure de l'utérus. Il possède une portion vaginale qui représente l'orifice externe du col, une portion sus-vaginale avec l'orifice interne (Corré ,2012).

D-Vagin

Le vagin est un organe de la copulation, possède une forme cylindrique. La face antérieure du vagin est en rapport direct avec la vessie et l'urètre, sa face postérieure avec le rectum, le canal anal et l'anus (Corré , 2012).

1-1-2- Organes génitaux externes

La vulve est l'appareil génital externe de la femme. Elle est constituée par le vestibule du vagin (partie antérieure), les petites et les grandes lèvres et le clitoris qui est le siège de l'excitation sexuelle de la femme (Barillier, 2007).

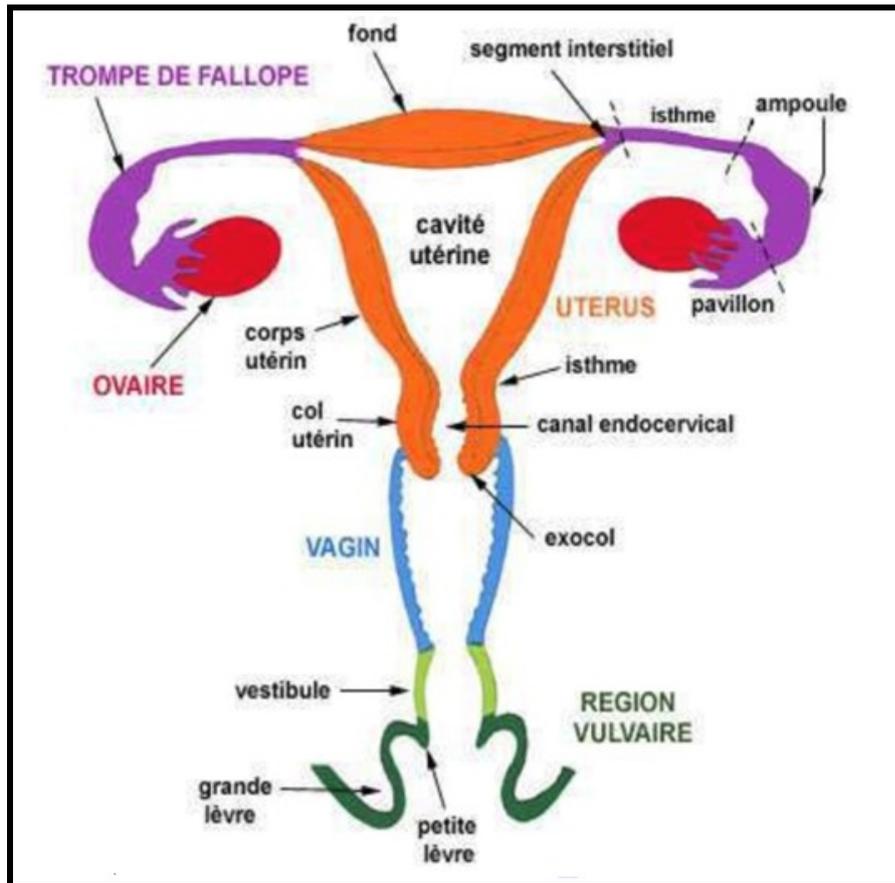


Figure 01 : Schéma de l'appareil génital féminin (Barillier ,2007).

1-2- Structure histologique de l'ovaire [Figure 02]

L'ovaire est rattaché au ligament large par un repli péritonéal : le mésovarium qui permet le passage des vaisseaux et des nerfs dans l'ovaire, au niveau du hile. L'ovaire est un organe ovale qui montre en coupe sagittale deux zones : la zone corticale (ou Cortex) et la zone médullaire (ou Médulla).

1-2-1-Zone corticale

C'est la zone périphérique de l'ovaire. Elle comporte de l'extérieur vers l'intérieur :

- **L'épithélium ovarien** : qui consiste en une couche de cellules cubiques parfois avec des cils qui recouvre la surface de l'ovaire.
- **L'albuginée ovarienne** : mince couche conjonctive fibreuse dense sous épithéliale faite d'un tissu conjonctif riche en cellules : fibroblastes, myofibroblastes et pauvre en fibres de collagène. Elle est responsable de la couleur blanchâtre de l'ovaire (Diarra, 2019).

- **Stroma cortical** : située sous l'albuginée, elle renferme les follicules ovariens à différents stades de développement et qui contiennent les ovocytes. Il existe aussi des formes de dégénérescence folliculaire représentées par les corps fibreux. (Barillier ,2007).

1-2-2-Zone médullaire

Une zone plus profonde formée de tissu conjonctif fibreux plus lâche [Figure 02]. Il contient les cellules musculaires, les nerfs et les vaisseaux sanguins principaux (artères et veines tordue qui irriguent le cortex). Elle est en continuité avec le hile ovarien (Cheriet et Zahi, 2015).

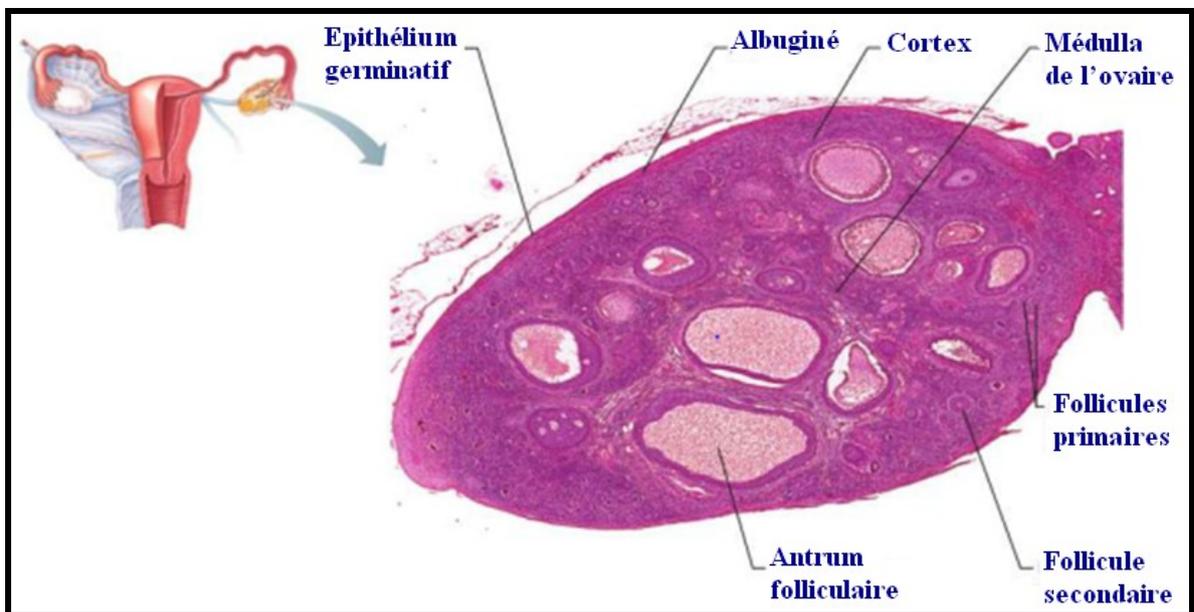


Figure 02 : Photomicrographie de l'ovaire d'un mammifère (Elaine et Katja, 2014).

2-Physiologie de la reproduction féminine

2- 1-Ovogenèse

L'ovogenèse est l'ensemble des phénomènes qui produit des gamètes femelles (ovules) à partir des ovogonies. Elle se déroule dans le cortex ovarien où les cellules sexuelles sont associées à des cellules somatiques appelées cellules folliculeuses, l'ensemble forme le follicule ovarien. L'ovogenèse est un processus discontinu, se déroule régulièrement, de manière cyclique après la puberté.

Ce processus commence durant la vie fœtale et se poursuit tout au long de la vie, jusqu'à ce que le pool de follicules ovariens primordiaux soit épuisé, moment qui correspond à la ménopause (**Elaine et Katja, 2014**).

➤ **Étapes de l'ovogenèse**

L'ovogenèse se déroule en trois phases, une phase de multiplication, d'accroissement et une phase de maturation [**Figure 03**].

• **Phase de multiplication**

La phase de multiplication concerne les ovogonies, cellules diploïdes qui se multiplient par mitoses, aboutissent à la production des ovocytes I. À la 3^e semaine du développement intra-utérin, les ovogonies se multiplient par vagues successives de mitoses. Les ovogonies sont dispersées parmi les cellules du stroma de l'ovaire, dans la partie interne de la zone corticale. Dans l'ovaire, les ovocytes I s'entourent de cellules folliculaires qui forment le follicule primordial (**Semmane, 2020**).

• **Phase d'accroissement**

La phase d'accroissement se caractérise par une augmentation très importante de la taille de l'ovocyte I, cette phase très longue, ne s'achève qu'au moment de la maturation du follicule (**Bouabdellah, 2015**). Les ovocytes I commencent la division réductionnelle de la méiose et se bloquent en Prophase I stade diplotène (**Zouaghi, 2021**).

• **Phase de maturation**

Elle commence à partir de la puberté jusqu'à la ménopause, caractérisée par la reprise de la méiose bloquée en prophase I (stade diplotène). Avant 24h de l'ovulation, l'ovocyte I poursuit sa première division de la méiose et donne deux cellules de tailles très inégales à n chromosomes dédoublés : le 1^{er} globule polaire (de petite taille) et l'ovocyte II (de grande taille). L'ovocyte II entre immédiatement en division équationnelle et se bloque en Métaphase II.

- En l'absence de fécondation, l'ovocyte II dégénère sans avoir achevé sa division.
- En cas de fécondation, l'ovocyte II achèvera sa division et donnera un ovule mûr avec émission du 2^{ème} globule polaire (**Zouaghi, 2021**).

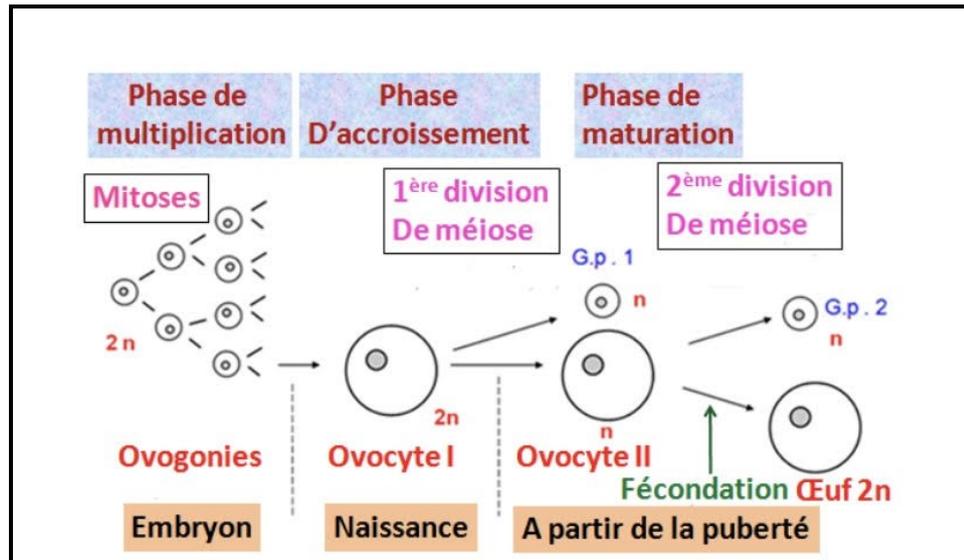


Figure 03 : Les étapes de l'ovogenèse (Zouaghi, 2021).

2-2-Folliculogénèse

La folliculogénèse se définit comme l'ensemble des processus de croissance et de maturation des follicules. Elle se déroule dans le cortex de l'ovaire, débute pendant la vie intra utérine avec la formation de follicules primordiaux, constituant le réserve ovarienne, dans lequel les follicules vont être recrutés et menés à maturation de façon continue depuis la puberté jusqu'à l'épuisement.

2-2-1-Différents types de follicules

Le follicule ovarien passe par 5 stades successifs :

A) Follicule primordial

C'est le plus petit follicule (50 à 80 μm de diamètre). Il renferme l'ovocyte I bloqué en prophase I, entouré d'une couche de cellules folliculeuses aplaties (Messala et Seddiki, 2019).

B) Follicule primaire

Le follicule primaire est plus grande (180 μm à 500 μm), ceci à cause de la croissance de l'ovocyte I son diamètre passe de 30 à 60 μm et il apparaît entouré par une membrane hyaline mince : la membrane pellucide, Les cellules folliculeuses sécrètent une membrane basale appelée membrane de Slavjansky ou lame basale (Messala et Seddiki, 2019). Les premiers follicules primaires apparaissent vers l'époque de la naissance.

C) Follicule secondaire

Dans ce follicule, il y'a une augmentation du nombre de couches de cellules folliculaires (4-5 couches) dont l'ensemble constitue la granulosa. La membrane de Slavjanski sépare la granulosa de la thèque interne qui se forme autour de la membrane basale par différenciation du stroma cortical (**Messala et Seddiki , 2019**).

D) Follicule tertiaire

Son diamètre varie de 0,3 à 15 mm. Il est caractérisé par l'apparition d'une cavité folliculaire (ou antrum) contenant le liquide folliculaire, la différenciation du stroma conjonctif périphérique en deux couches ou théques, la thèque interne cellulaire et la thèque externe fibreuse. L'accroissement progressif de la cavité folliculaire qui refoule les cellules folliculeuses en périphérie, lesquelles forment la granulosa (**Messala et Seddiki, 2019**).

E) Follicule mur (pré-ovulatoire)

Son diamètre est de 18 ou même 20 mm, l'ovocyte I à un diamètre de 120 à 150 μm . Le noyau migre à la périphérie du cytoplasme et reprend le processus de la méiose. La division réductionnelle s'achève et s'accompagne de l'expulsion du premier globule polaire. L'ovocyte I devient un ovocyte II, après l'ovulation, il va se bloquer en métaphase II de 2ème division méiotique (**Zouaghi, 2021**).

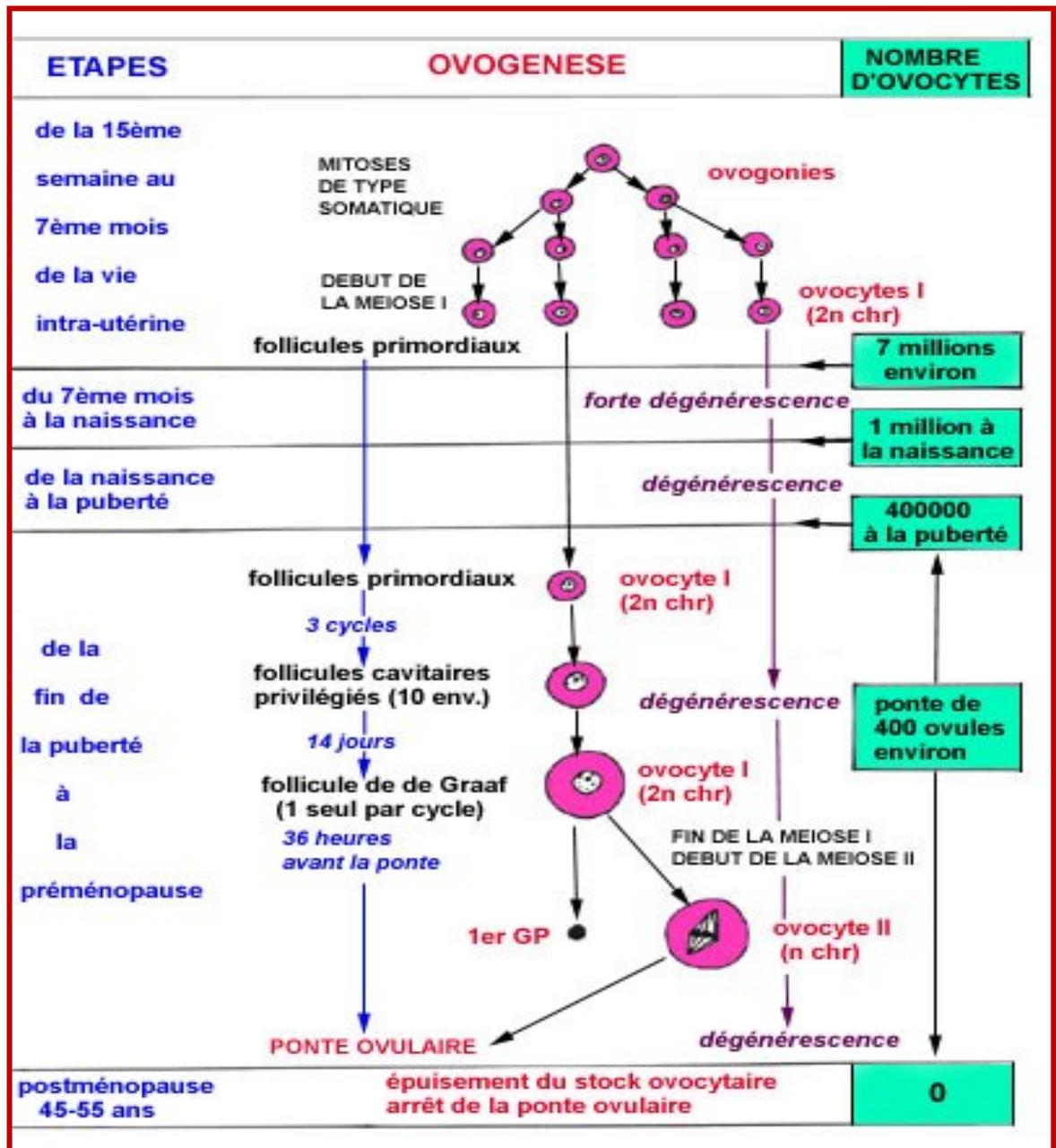


Figure 04 : Ovogenèse, à droite, schéma de la méiose, à gauche, corrélation avec le développement du follicule ovarique

[<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fdocplayer.fr%2F23412681-L-ovogenese-dr-m-toukam-faculte-de-medecine-et-des-sciences-biomedicales->].

2-2-2-Différentes phases de la folliculogenèse

La folliculogenèse comporte trois phases :

A) Phase de quiescence

C'est une phase lente où on a une transformation du follicule primordial au follicule primaire [**Figure 04**]. C'est une phase gonado-indépendante avec une augmentation de la taille de l'ovocyte I (**Aggoun, 2019**).

B) Phase de croissance folliculaire basale

C'est une phase gonado-indépendante, où il y'a une croissance des follicules primaires et une formation des follicules secondaires (**Aggoun, 2019**). La croissance folliculaire jusqu'au stade antral dépend principalement de facteurs à effets autocrines et paracrines sécrétés localement par l'ovocyte et les cellules de la granulosa du follicule. Les facteurs les mieux connus appartiennent à la famille du TGF- β (Transforming Growth Factor β), GDF9 (Growth/différentiation factor 9), BMP15 (Bonemorphogeneticprotein 15) produits par l'ovocyte (**Abderrahim, 2019**).

C) Phase de développement folliculaire terminal

C'est une phase gonado-dépendante, qui se déroule entre J0 à J14 du cycle menstruel avec une transformation du follicule tertiaire au follicule mûr (follicule de De Graaf) [**Figure 04**]. Elle est marquée par trois événements : le recrutement, la sélection et la dominance (**Aggoun, 2019**).

- **Recrutement**

Le recrutement de la dizaine de follicules présents en fin de la phase lutéale du cycle précédent est le fait exclusif de la FSH. En effet, la concentration de FSH plasmatique augmente environ 4 jours avant le début de la menstruation, plus précisément 10 jours après le pic de LH plasmatique du cycle précédent. Cette élévation progressive de la FSH plasmatique est la conséquence de l'apoptose du corps jaune, en l'absence de grossesse. La chute de la sécrétion d'œstradiol et d'inhibine A qui en résulte lève le rétrocontrôle négatif exercé au niveau hypophysaire sur la FSH. De plus, la chute de la sécrétion de progestérone induit une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de

GnRH. Cette augmentation progressive de la sécrétion de FSH hypophysaire ouvre la fenêtre de recrutement des petits follicules antraux (Abderrahim, 2019).

- **Sélection**

C'est le taux de FSH qui va faire cette sélection. En effet, au cours de cette période le taux de FSH va diminuer de plus en plus et ce, à cause du rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes synthétisés par les follicules. Seuls les follicules les plus réceptifs, les plus riches en récepteurs à FSH, pourront continuer leur maturation malgré la baisse du taux de FSH. Plus un follicule est gros, plus sa granulosa est riche en cellules, plus il y a de récepteurs à FSH, plus son seuil de réponse à FSH est bas : ce sont les plus gros follicules qui restent dans la compétition. Un seul follicule au final va se détacher de la cohorte ; les autres vont être éliminés par atresie folliculaire. Ce follicule dominant acquiert des récepteurs LH sur les cellules de la granulosa (Abderrahim, 2019).

- **Dominance**

Pendant cette période, le follicule dominant sécrète à lui seul la presque totalité des œstrogènes. La taille du follicule augmente : le follicule de De Graaf mesure 20 à 25 mm de diamètre juste avant l'ovulation (Abderrahim, 2019).

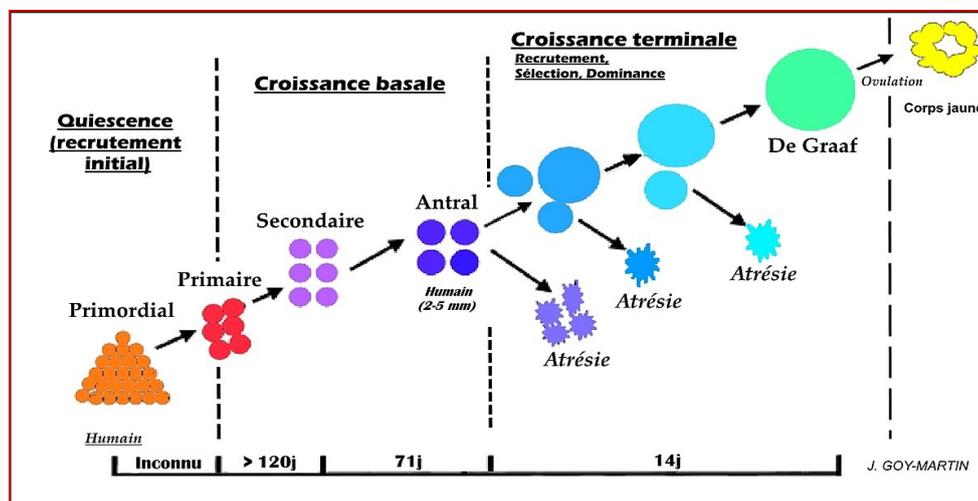


Figure 05 : Phases de la folliculogénèse.

[<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Folliculog%C3%A9n%C3%A8se>]

2-2-3-Stades ultérieurs à la folliculogénèse

A) Ovulation

Correspond à la libération à l'extérieur de l'ovaire de l'ovocyte II bloqué en métaphase II et entouré de cellules folliculeuses du cumulus oophorus, précédé et accompagné de liquide folliculaire. La paroi du follicule reste dans l'ovaire et constitue le follicule déhiscent **(Zouaghi, 2021)**.

B) Corps jaune

Après l'ovulation, la granulosa continue d'être envahie par des capillaires provenant de la thèque interne. Les cellules de la granulosa sont transformées en cellules de grande taille du corps jaune ou cellules lutéales qui produisent de la progestérone. Les cellules de la thèque interne se transforment en petites cellules lutéales ou cellules para-lutéales sécrétant les œstrogènes.

- En l'absence de fécondation : le corps jaune est dit progestatif, sa durée de vie est de 14 jours.
- En cas de fécondation : le corps jaune est dit gestatif, sa durée de vie est de 3 mois **(Zouaghi, 2021)**.

C) Corps blanc

Si aucune fécondation n'a lieu, le corps jaune dégénère et cesse son activité sécrétoire. La baisse brutale des taux plasmatiques en œstrogènes et progestérone entraîne un phénomène de vasoconstriction intense des vaisseaux sanguins utérins un à deux jours avant le début des règles. Des enzymes et protéases sont synthétisées en grande quantité par l'épithélium et le stroma. Parmi elles, les métallo-protéases (MMP) en particulier sont capables de dégrader la matrice extracellulaire et les membranes basales. Les cellules décidualisées acquièrent une activité de phagocytose et digèrent le collagène extracellulaire **(Abderrahim, 2019)**.

2-3-Cycle menstruel (ovarien et utérin)

Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques chez la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation. A partir de la puberté jusqu'à la ménopause, la femme va connaître des modifications cycliques au niveau des ovaires

(cycle ovarien) et de l'utérus (cycle utérin). La durée habituelle du cycle menstruel est de 28 jours, mais il peut être plus long ou plus bref et n'est pas toujours régulier.

2-3-1- Cycle ovarien

Le cycle ovarien est une série de phénomènes biologiques qui se déroulent à chaque mois dans l'un des deux ovaires et qui a pour résultat la production d'un ovocyte. Il comprend trois phases :

- **Phase folliculaire ou pré-ovulatoire** : Elle est caractérisée par la croissance des follicules tertiaires et la maturation d'un seul follicule. Les autres follicules tertiaires dégénèrent par atresie folliculaire.
- **Phase ovulatoire** : Elle correspond à la rupture du follicule mûr et libération de l'ovocyte II dans le pavillon de la trompe de Fallope, qui se fait sous l'action du pic de LH.
- **Phase lutéale ou post-ovulatoire** : Elle est marquée par la transformation du follicule déhiscent sous l'effet de la LH en corps jaune qui dégénère en l'absence de fécondation.

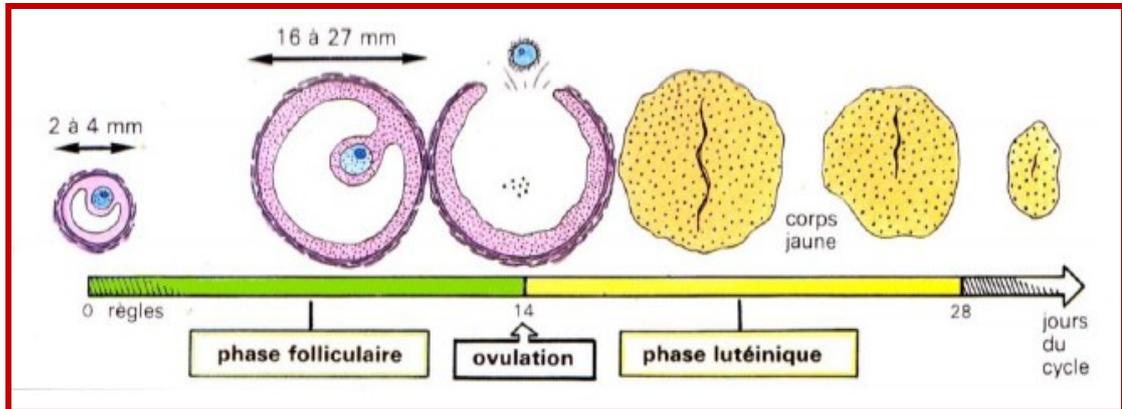


Figure 06 : les étapes du cycle ovarien [https://ent.sapiensjmh.top/svt/?page_id=6870]

2-3-2- Cycle utérin

Le cycle utérin désigne le fonctionnement cyclique de l'utérus qui a pour fonction de préparer la paroi de l'utérus appelée endomètre à accueillir un éventuel embryon en cas de fécondation. Il comporte trois phases :

- **Phase menstruelle** : caractérisée par la destruction partielle de l'endomètre (4/5). Elle débute lorsque les taux de progestérone et d'œstrogènes sont au plus bas.

- **Phase proliférative** : phase du développement de la muqueuse utérine durant laquelle les cellules de l'endomètre se multiplient sous l'influence des œstrogènes. Au cours de cette phase, les glandes en tubes droits se forment et les capillaires sanguins apparaissent.
- **Phase sécrétrice** : Au cours de cette phase Les modifications se produisent sous l'influence de la progestérone. les glandes utérines deviennent plus ramifiées et contournées donnant à l'endomètre un aspect de la dentelle. Les capillaires sanguins deviennent plus spiralés (Zouaghi, 2021).

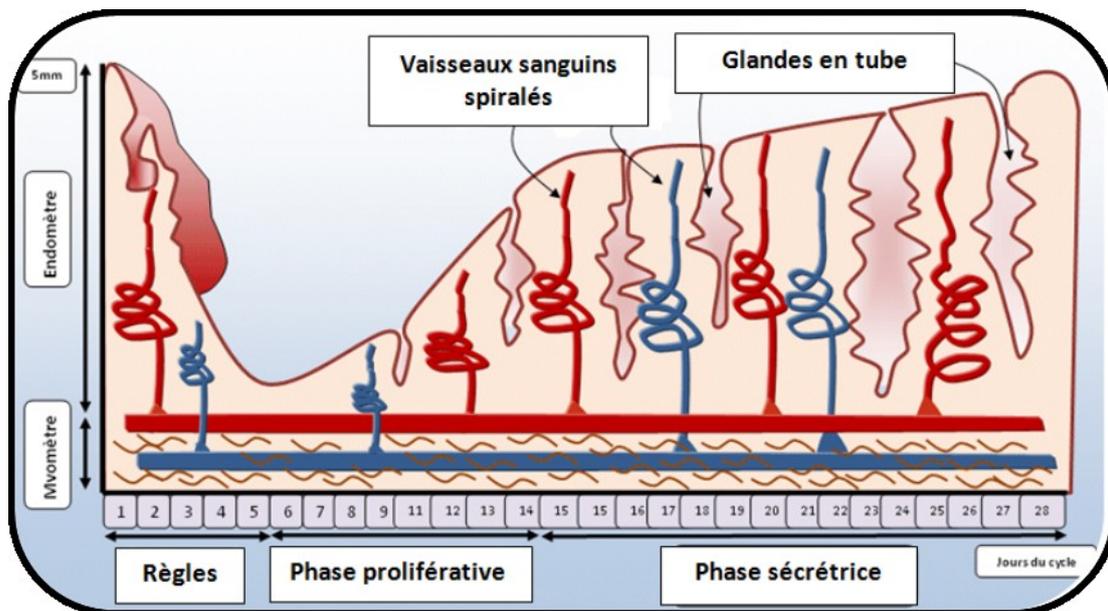


Figure 07 : le cycle de l'utérus (Zouaghi, 2021)

2-4- Contrôle hormonal du fonctionnement de l'appareil génital féminin

L'activité sexuelle chez la femme est contrôlée par des hormones secrétées par l'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires.

2-4-1- Au niveau de l'hypothalamus

Au niveau de l'hypothalamus, des neurones particuliers, situés dans le noyau arqué, exercent une fonction endocrine puisqu'ils libèrent une hormone, la gonadolibérine, GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone), appelé également LHRH (lutéinising hormone releasing hormone) (Barilier, 2007). La GnRH lié à des récepteurs spécifiques exprimés par les cellules gonadotropes pour y stimuler la synthèse et la libération d'hormone gonadotrophines au niveau de l'hypophyse (Girard, 2004).

2-4-2-Au niveau de l'hypophyse

L'hypophyse antérieure (adenohypophyse ou antéhypophyse) stimulée par la GnRH, sécrète les 2 hormones appelées gonadostimulines (ou gonadotrophines) : la FSH et la LH.

➤ **Rôle de la FSH**

La FSH est l'hormone-clé de la croissance et de la maturation folliculaires. Elle stimule la prolifération des cellules de la granulosa entourant l'ovocyte, permettant le développement folliculaire et la sécrétion des œstrogènes (et de l'inhibine) par la granulosa. La FSH induit également la formation de récepteurs à LH sur la membrane des cellules de la granulosa (**Brown, 1978**).

➤ **Rôle de la LH**

- En Phase folliculaire, la LH stimule la production des androgènes par les cellules de la thèque interne qui seront utilisés comme précurseurs par les cellules de la granulosa pour synthétiser les œstrogènes.

- Elle Provoque la reprise de la méiose et l'ovulation.
- En phase lutéale, elle permet la transformation du follicule rompu en corps jaune qui synthétise de la progestérone (**Barilier, 2007**).

Les hormones hypophysaires (gonadostimulines) stimulent le cycle ovarien qui stimule le cycle utérin par l'intermédiaire des hormones ovariennes produites. Ainsi les cycles ovarien et utérin se trouvent synchronisés (**Zouaghi, 2021**).

2-4-3- Au niveau de l'ovaire

Les ovaires stimulés par la FSH et la LH, élaborent des hormones sexuelles stéroïdes: les œstrogènes (principalement l'œstradiol) et la progestérone.

➤ **Rôle des hormones ovariennes**

✚ **Œstrogènes**

Les œstrogènes agissent sur le développement des organes génitaux et les caractères secondaires.

- Elles stimulent les mitoses des cellules de l'endomètre (reconstitution de la muqueuse utérine)
- Elles agissent sur la viscosité de la glaire cervicale qui devient perméable aux spermatozoïdes pendant la phase ovulatoire.

À forte dose, les œstrogène exercent un rétrocontrôle positif sur le complexe hypothalamus-hypophysaire et donc sur la synthèse de GnRH, de FSH et de LH. A l'inverse, à faible dose et en présence de progestérone, Elles exercent un rétrocontrôle négatif sur ce même complexe en particulier sur la sécrétion de FSH (**Boulmelh et al, 2020 ; Cantaloube, 2020**).

✚ Progestérone

La progestérone empêche une nouvelle ovulation après la formation du corps jaune.

- Elle continue l'action des œstrogènes au niveau de la paroi de l'utérus (stimule la maturation de l'endomètre et la formation de la dentelle utérine).
- Elle restaure une densité élevée à la glaire cervicale qui redevient imperméable.
- Elle agit sur le complexe hypothalamus-hypophysaire par un rétrocontrôle toujours négatif. (**Belaya, 2005**).

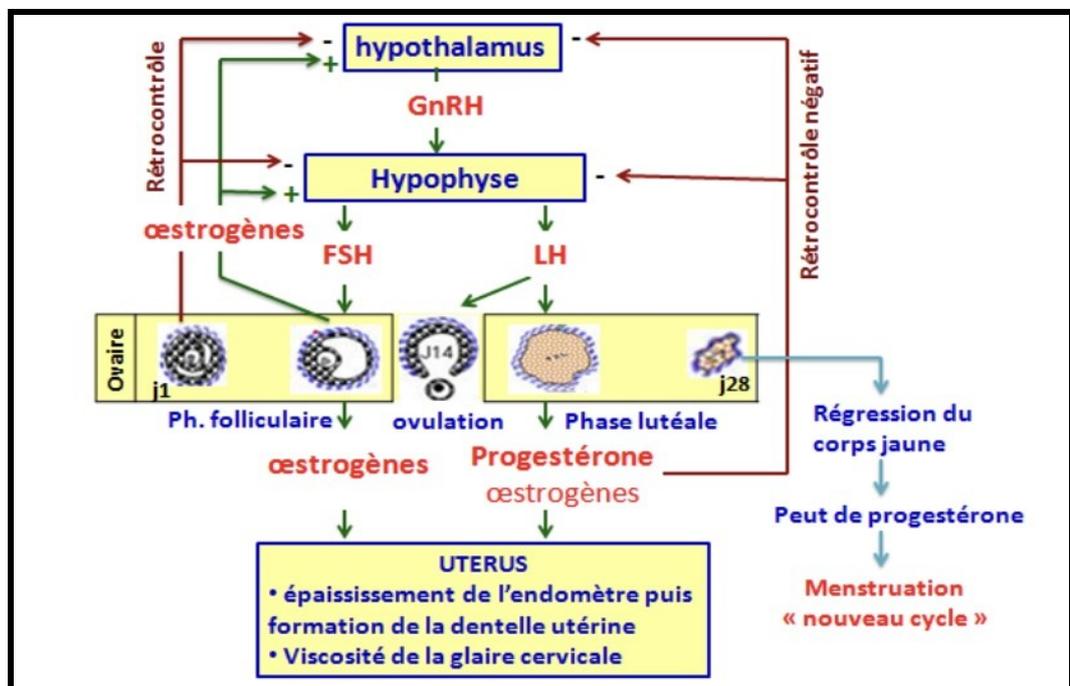


Figure 08 : Régulation hormonale du fonctionnement de l'appareil génital féminin (Zouaghi, 2021).

Chapitre II :

Infertilité féminine

1-Définitions

La fécondité est définie comme la capacité biologique de la reproduction, indépendamment de l'intention de grossesse ; la fertilité démontre la fécondité, mesurée par naissances vivantes ou mort naissances parfois (**Germaine et al., 2011**).

La fécondabilité est la probabilité d'obtenir une conception au cours d'un cycle menstruel. Sa valeur dépend de la manière dont sont comptabilisées les grossesses. Ainsi peuton définir :

- La fécondabilité effective, qui ne tient compte que des naissances vivantes.
- La fécondabilité apparente, qui inclut toutes les grossesses repérables cliniquement, y compris les fausses couches et les mort-nés.
- La fécondabilité reconnaissable où le diagnostic repose sur les tests biologiques.
- La fécondabilité totale qui recense toutes les conceptions, quel que soit leur devenir (**Zorn & Savale, 2005 ; Mai, 2016**).

La fertilité, d'après le dictionnaire démographique et de la santé de la reproduction de l'Organisation des Nations Unies, est définie comme la capacité physiologique de donner vie à des enfants chez une femme, un homme, un couple.

L'infertilité est définie comme l'incapacité à concevoir. L'OMS la définit comme « l'absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception (**Mai., 2016**). Elle a également été définie comme toute forme ou catégorie de fécondité réduite chez les couples qui tentent sans succès de concevoir (**Daoui et al., 2021**).

La stérilité signifie une impossibilité absolue définitive et totale à concevoir un enfant (**Abbara, 2019**).

Tableau 01 : Résumé des définitions importantes et indication des correspondances anglaises (Zorn et Savale, 2005).

Français	Anglais	Définition
Fécondité	Fertility	Le fait d'avoir procréé
Fécondabilité	Fecundability	Chance de grossesse (par cycle)
Infécondité	Infertility	Le fait de ne pas avoir procréé
Fertilité	Fecundity	Capacité de concevoir
Stérilité	Sterility	Impossibilité de concevoir

2-Types d'infertilité féminine

Il existe plusieurs types d'infertilité. En outre, ils sont classés comme primaire, secondaire, primo-secondaire, d'origine immunologique et de nature psychique (Zaidouni, 2020).

2-1-Infertilité primaire

L'infertilité primaire correspond à la définition de l'OMS de l'infertilité, c'est-à-dire une absence de conception pour une première grossesse, malgré des rapports sexuels réguliers et aucune contraception, au bout de 12 mois (voire 6 mois si la femme est âgée de 36 ans ou plus). Ainsi, les femmes dont la grossesse fait spontanément une fausse couche, ou dont la grossesse aboutit à un enfant mort-né, sans jamais avoir eu de naissance vivante, présenteraient principalement une infertilité (Abbey et al, 1992 ; Maya, et al., 2012).

2-2-Infertilité secondaire

L'infertilité secondaire est lorsqu'une femme est incapable de porter un enfant, soit parce qu'elle est incapable de devenir enceinte, soit parce qu'elle est incapable de mener une grossesse à une naissance vivante après une grossesse antérieure ou une grossesse à une naissance vivante. Ainsi, celles qui font des fausses couches spontanées à répétition ou dont la grossesse entraîne une mort naissance, ou à la suite d'une grossesse antérieure ou d'une capacité antérieure à le faire, ne sont alors pas incapables de mener une grossesse

à une naissance vivante se présenteraient avec une infertilité secondaire (Maya, et al., 2012 ; Zaidouni, 2020).

2-3-Infertilité d'origine immunologique

L'infertilité d'origine immunologique est une forme d'allergie au sperme de l'homme. La femme fabrique alors des anticorps anti spermatozoïdes, que l'on met en évidence dans la glaire cervicale ou dans le sang (Frydman, 1994).

2-4 -Infertilité idiopathique ou inexplicée)

Selon les experts en psychologie et en psychiatrie, ce type d'infertilité résulte d'une incapacité inconsciente à satisfaire le désir de concevoir d'une femme. Il apparaît qu'environ 10% des infertilités sont de nature psychologique. Cette infertilité peut être détectée par les couples qui craignent de ne pas pouvoir concevoir sans aucune cause (Lalaoui et al., 2016).

L'infertilité idiopathique ou inexplicée lorsque les tests standards de l'ovulation, la perméabilité des trompes et l'analyse du sperme, sont normaux, dont la cause est inconnue (Bhattacharya et Hamilton, 2014). Il s'agit souvent d'un blocage psychologique qui est souvent inconscient.

3- Etiologie de l'infertilité féminine

Chez la femme, l'infertilité peut être due à différents facteurs, mais les principales causes d'infertilité sont les troubles de l'ovulation et les anomalies anatomiques. Dans ce chapitre, nous décrivons les principales causes d'infertilité féminine connues à ce jour (Daoui et Hacini, 2021),

3-1- Troubles de l'ovulation

Les anomalies de l'ovulation sont la cause la plus fréquente d'infertilité chez la femme. Elles sont responsables de 35% des infertilités féminines (Levy-Dutel et al., 2015). Il en existe deux types : l'anovulation (absence d'ovulation) et la dysovulation (ovulation de mauvaise qualité). Ces troubles de l'ovulation sont dus soit à un dysfonctionnement des ovaires, du cerveau, soit aux relations entre les ovaires et le cerveau (Olivennes et Beauvillard, 2008 ; Mai et al., 2016).

Les anomalies de l'ovulation sont dues aux pathologies qui en perturbent les différentes étapes :

- Sélection d'une cohorte de follicules stimulables, croissance de cette cohorte, sélection et dominance du follicule pré ovulatoire, ovulation.
- Il peut s'agir d'un manque de follicules au niveau des ovaires. Parfois les follicules existent, parfois même en trop grand nombre, mais aucun ne se développe.
- Il peut s'agir du phénomène de l'ovulation qui ne se produit pas, la femme n'ovule pas du tout. Dans ce cas, elle n'a pas de règles : on parle d'aménorrhée. Si l'ovulation n'a jamais lieu, il s'agit d'une anovulation.
- Dans d'autres cas, il peut y avoir dysovulation : l'ovulation se fait, mais elle est de mauvaise qualité ou irrégulière. Au cours de certains cycles, un follicule parvient parfois à l'ovulation. Les règles sont très espacées (tous les 3 ou 4 mois) : on parle de spaniornénorrhée.
- Le phénomène peut être un problème ovarien ou bien avoir comme origine l'hypophyse. Celle-ci peut ne pas (ou trop peu) sécréter d'hormones hypophysaires (FSH et LH), essentielles au déroulement du cycle. Les troubles peuvent porter sur la FSH en charge de stimuler les follicules ou la LH qui entraîne l'ovulation. On peut aussi trouver des désordres au niveau de l'hypothalamus qui sécrète la GnRH (Mai et al., 2016).

3-1-1-Syndrome des ovaires poly-kystiques (SOPK)

Le SOPK est une pathologie qui touche environ 10 % des femmes, C'est une pathologie complexe qui est d'origine ovarienne. Il est la conséquence d'une altération de la sélection du follicule dominant avec une accumulation de petits follicules qui sécrètent en excès des androgènes (INSRM, 2012).

Le SOPK est caractérisé par une production inhabituelle d'androgènes dans les ovaires ce qui empêcherait le développement normal des follicules ovariens. L'hyperandrogénie et la résistance à l'insuline sont les mécanismes mis en cause dans l'apparition des caractéristiques du SOPK (Thomton et al., 2015) [Figure 09].

Le SOPK est associé à un terrain génétique et des facteurs environnementaux, il pourrait débiter dès la vie intra-utérine, il pourrait illustrer le phénomène de

programmation hormonale ayant lieu pendant la vie fœtale (Nugent et al., 2012 ; Mai et al., 2016).

Les causes endocriniennes en dehors du syndrome des ovaires poly-kystiques représentent une faible proportion des causes d'infertilité féminine. Elles rentrent dans le cadre du trouble ovulatoire, qui correspond à 30 % des causes d'infertilité féminine (Nugent et al., 2012 ; Mai et al., 2016). Cependant, parmi ces dysovulations, la plus grande part est en relation avec un syndrome des ovaires polykystiques dont la fréquence dans la population générale est évaluée de 4 à 26 % selon la population étudiée et les critères diagnostiques utilisés (ESHRE, 2003).

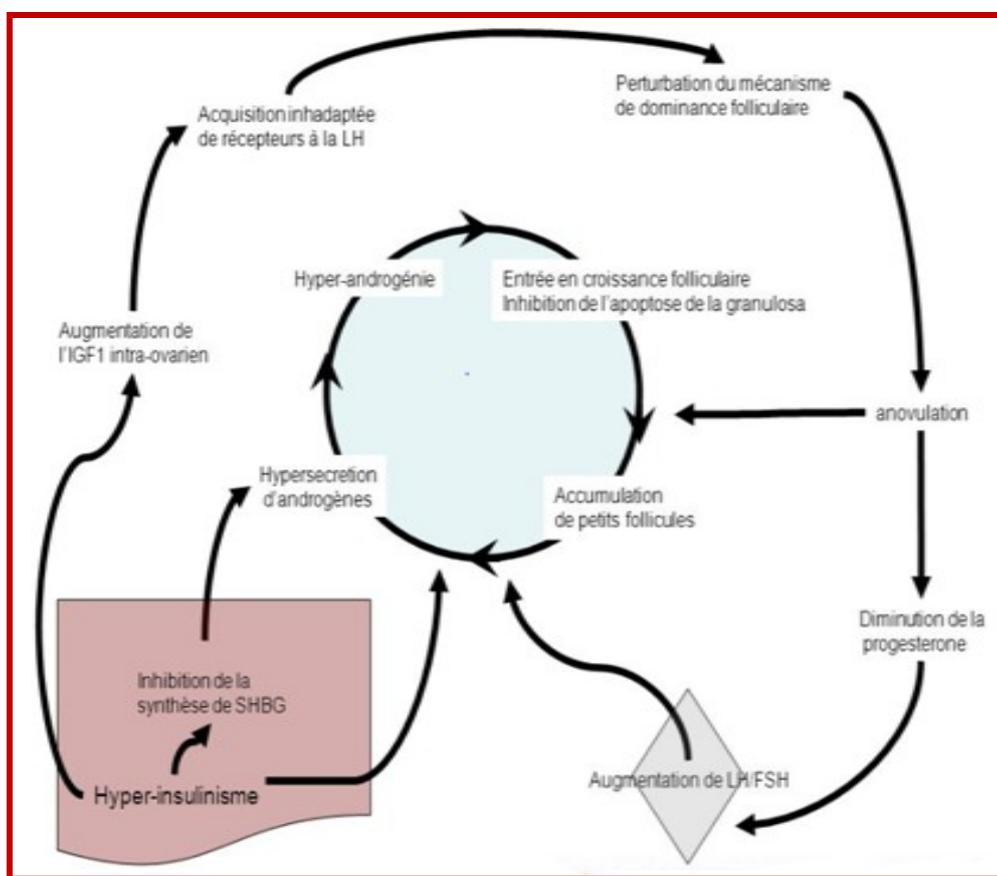


Figure 09 : Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (Torre et al., 2007)

3-1-2-Insuffisance ovarienne prématurée

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), également connu sous le nom de la ménopause prématurée, est une maladie fréquente, affectant 1-2% des femmes de moins de 40 ans et 0,1% des femmes de moins de 30 ans. Elle se caractérise par une absence totale d'ovulation, le plus souvent définitive (Mai, 2016 ; Catherine, 2021). Les caractéristiques

de IOP comprennent l'aménorrhée, l'hypoestrogenisme et des niveaux de gonadotrophines élevées chez les femmes de moins de 40 ans (**Woad et al., 2006**).

L'insuffisance ovarienne primitive a des causes diverses (**Sheshpari et al., 2019**), dont les suivants :

- Le nombre de follicules ovariens présents à la naissance est insuffisant.
- Le taux d'atrésie folliculaire est accéléré lorsque les ovaires sont lésés par une intervention chirurgicale, une chimiothérapie ou une radiothérapie.
- Les follicules sont dysfonctionnels (comme cela se produit en cas de dysfonctionnement ovarien auto-immun).
- Certains troubles génétiques sont présents.

3-2-Anomalies du col utérin et la glaire cervicale

3-2-1-Malformation de col utérin

Les malformations de col utérin sont des sténoses cervicales responsables d'une hématométrie, des douleurs pelviennes cycliques associées à une aménorrhée lors de la persistance de l'activité cyclique ovarienne. De plus, ces sténoses sont associées à une conisation et une électrocoagulation dont le traitement est soit par laser ou cryochirurgie (**Ait et al, 2018**).

3-2-2-Insuffisance quantitative et/ ou qualitative de la glaire

La glaire cervicale est un mucus sécrétée au niveau du col de l'utérus permettant de protéger la partie haute de l'appareil génital féminin des infections vaginales. La qualité de la glaire cervicale est optimale autour de la période ovulatoire permettant le passage des spermatozoïdes jusqu'à la cavité utérine (**Mai, 2016**).

L'infertilité cervicale peut être causée par toute anomalies de la glaire cervicale, qui gêne la remontée des spermatozoïdes d'une part et leur maturation d'autre part, empêche la fécondation dans les deux cas (**Bertrand, 2003**).

Une insuffisance quantitative de la glaire est due à un taux bas d'œstradiol, à une destruction des glandes cervicales ainsi que à un syndrome distilbène (diethylstilbestrol), principe actif utilisé jusqu'en 1976 pour prévenir les fausses couches, ayant comme conséquences une absence de sécrétion de mucus et une malformation de l'utérus

entraînant une anomalie de l'épithélium de l'endocol. Cependant l'altération de la qualité de la glaire entraîne une situation néfaste pour la survie et la bonne mobilité des spermatozoïdes. De plus, pathologiquement, la glaire cervicale n'atteint jamais ces objectifs pré-ovulatoire et reste hostile pendant tout le cycle, ce qui entraîne une hypofertilité voir une stérilité chez la femme (Ait et al., 2018).

La glaire cervicale peut être altérée en plusieurs points : sa qualité peut être altérée, son pH peut être modifié, ou encore la quantité sécrétée peut être anormale. Ces anomalies sont le résultat de plusieurs facteurs pathologiques possibles (Levy-Dutel et al, 2015 ; CHU Toulouse, 2018)

- Des infections
- Le dysfonctionnement des cellules glandulaires endocervicales.
- Une obstruction du col utérin suite à des traitements chirurgicaux (pour réduire des lésions au niveau du col lors de la suspicion ou la découverte de lésions précancéreuses du col appelées dysplasies (Alexia, 2020).

3-2-3-Cervicité

Les cervicites désignent une inflammation de l'épithélium cylindrique de col utérin causé par une infection à germe pathogène *chlamydia trachomatis*, le gonocoque...qui peuvent provoquer des complications par des infections hautes comme l'endométrite et salpingite (Ait et al., 2018).

3-3-Anomalies tubulaires

Les trompes de Fallope sont fragiles, et sont le lieu d'infections et de pathologies qui mèneront à des complications lésionnelles ou des adhérences causant une obstruction tubaire ou encore une dégradation des trompes (Barse, 2022). Les obstructions des trompes utérines constituent un obstacle qui empêche le contact entre le spermatozoïde et l'ovocyte et, par conséquent, rend la grossesse difficile ou impossible (Ait , 2019).

L'obstruction peut toucher une seule trompe (unilatérale), dans ce cas elle n'empêche pas la grossesse de manière naturelle, car il y a toujours un tube fonctionnel. Cependant, une obstruction des deux trompes (bilatérale) empêchera la fécondation et la grossesse naturelle (Palomares al., 2021). Les anomalies tubaires sont responsables d'un quart des

causes féminines d'infertilité, on parle alors de stérilité tubaire lorsque la fécondation ne peut avoir lieu dans les trompes (Alexia, 2020).

3-3-1-Salpingite

C'est le nom donné à l'inflammation des oviductes. Cette inflammation peut être due à une infection par une maladie sexuellement transmissible (MST) ou à une infection provenant d'autres organes (Palomares al., 2021).

3-3-2-Hydrosalpinx

Une obstruction caractérisée par l'accumulation de liquide à l'extrémité de la trompe, entraînant sa dilatation et sa distension. L'hydrosalpinx peut être causé par une infection (Palomares al., 2021).

Il existe deux types d'hydrosalpinx [figure 10] :

- **Hydrosalpinx unilatéral** : un seul des tubes est affecté, l'autre reste intact.
- **Hydrosalpinx bilatéral** : les deux tubes sont bloqués et ne fonctionnent pas.

Normalement, la forme la plus courante d'hydrosalpinx est unilatérale, c'est-à-dire qu'elle peut affecter les tubes droit et gauche de manière égale (Martín Hidalgo et al., 2020).

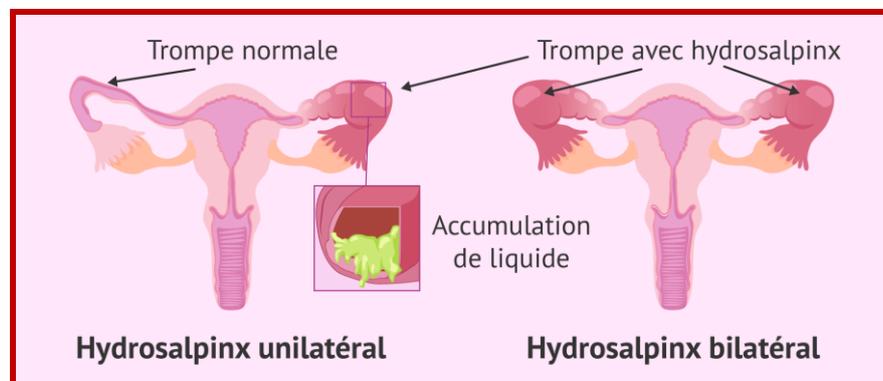


Figure 10 : hydrosalpinx dans une ou deux trompes (Martín et al., 2020).

3-3-3-Endométriose

C'est la croissance du tissu endométrial en dehors de l'utérus, qui dans ce cas se développerait dans l'une des trompes. Cette maladie est une cause fréquente d'infertilité et peut être une cause potentielle d'obstruction tubaire si elle se produit dans les trompes de Fallope (Palomares et al., 2021). Chez les femmes qui en souffrent, l'endométriose est

responsable de vives douleurs dans le bas du ventre, accentuées pendant les règles, et de problèmes d'infertilité.

Les tissus d'endomètre se forment le plus souvent :

- sur les ovaires ;
- sur les trompes de Fallope ;
- sur les ligaments soutenant l'utérus ;
- sur la surface extérieure de l'utérus.

La cause de cette présence de tissu endométrial à l'extérieur de l'utérus est inconnue, mais plusieurs théories existent (**James et Liu, 2020**).

- De petits fragments de la muqueuse utérine (endomètre), qui se détachent pendant les règles, pourraient remonter par les trompes de Fallope vers les ovaires jusque dans la cavité utérine, au lieu d'être éliminés par voie vaginale et rejetés à l'extérieur du corps avec les règles.
- Les cellules de l'endomètre (cellules endométriales) pourraient être transportées vers un autre endroit par le sang ou les vaisseaux lymphatiques.
- Des cellules situées en dehors de l'utérus pourraient se transformer en cellules endométriales.

L'endométriose a parfois un caractère héréditaire, et elle est plus courante chez les parents au premier degré (mères, sœurs et filles) des femmes atteintes d'endométriose.

3-4- Anomalies et malformations utérines

Une malformation utérine est une anomalie malformative congénitale résultant d'un défaut ou d'un arrêt du développement de l'appareil reproducteur féminin au cours de l'embryogenèse, responsable dans 10% des cas de la stérilité féminine. Ces anomalies peuvent être anatomiques ou fonctionnelles (**Ait et al., 2018**).

3-4-1- Malformations anatomiques

L'anomalie anatomique regroupe les aplasies utérines, les héli-utérus, et utérus cloisonné.

A- Aplasie utérine

Les aplasies utérine représentent 1/3 des cas, elles correspondent au non développement d'un ou des deux canaux de Müller, néanmoins, l'utérus atrophique pouvant être fonctionnel ou non selon les cas (Ait et al., 2018).

B-Hémi-utérus

Les hémi-utérus représentent 1/5 des malformations utérines qui correspond à un défaut d'accolement des canaux de Müller, ils comprennent l'utérus bicorne bi cervical et l'utérus uni cervical (Ait et al., 2018).

C-Utérus cloisonné

L'utérus cloisonné représente 2/5 des malformations utérines, lié à un défaut de résorption de la cloison sagittale qui peut être totale, subtotale ou cervicale (Ait et al., 2018).

3-4-2- Malformations fonctionnelles

Les anomalies fonctionnelles regroupées les synéchies utérines, les polypes, les fibromes et l'endométrite.

A- Synéchie utérine

Les synéchies utérines ou syndrome d'Sherman sont considérées comme étant des accolements des 2 parois utérines qui oblitérent totalement ou partiellement avec la cavité utérine, qui gêne la rencontre des gamètes et provoque des lésions infectieuses des trompes, ainsi qu'une insuffisance de la glaire cervicale qui vont entrainer une oligoménorrhé ou une stérilité (Zabak, 2001).

B-Polype

Les polypes utérins sont des tumeurs bénignes qui se développent soit au niveau de la muqueuse du corps utérin (l'endomètre) formant un polype intra cavitaire, soit de col utérin formant un polype de l'endocol, entrainant des hémorragie en dehors des menstrues et rarement responsable de la stérilité (Ait et al., 2018 ; Alexia , 2020).

C-Fibrome

Le fibrome utérin [Figure 11] est une tumeur bénigne développée à partir du muscle utérin, qui évolue au cours des épisodes de la vie génitale entraînant des hémorragies par l'hyperplasie glandulaire, créée par le déséquilibre estroprogestatif ou bien pruned atrophie de l'endomètre. Des complications infectieuses s'observent dans les myomes sous muqueux intra cavitaire tel que l'endométrite et nécrobiose septique, qui peuvent causer une stérilité (Ait et al., 2018).

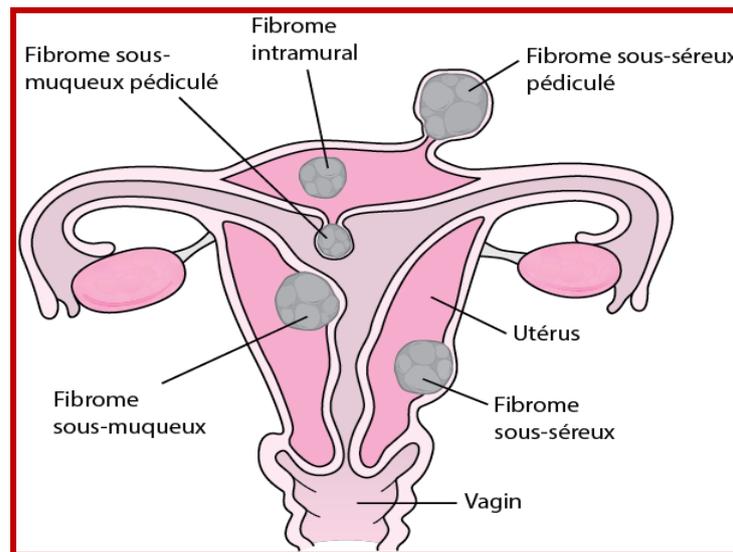


Figure 11 : Fibromes utérins (Léiomyomes ; myomes) (Mutch et al., 2020).

D-Endométrite

C'est une infection provoquant une inflammation de l'endomètre, se développant principalement après un accouchement. Elle peut être causée par les infections sexuellement transmissibles telles que la chlamydia, le mycoplasme, la gonorrhée, mais aussi par la tuberculose, des débris laissés par un accouchement ou un avortement, ou encore par une mauvaise pose de stérilet. Il existe des symptômes précoces apparaissant dans les 24 à 48h (fièvre, pertes inhabituelles, saignements en dehors des règles, etc) et des symptômes tardifs tels que des règles irrégulières, des difficultés pour tomber enceinte (Alexia, 2020).

3-5- Facteurs immunologiques

On pense que de nombreux types d'anticorps sont des causes possibles d'infertilité idiopathique. Par conséquent, les anticorps ovariens sont courants chez les femmes avec ce

type d'infertilité. L'auto-immunité anti-ovarienne est très interventionniste dans certains cas, il peut s'agir d'un mécanisme pathogène pathologique, comme l'infertilité dite inexplicée.

Parmi les causes immunologiques, le SAPL (syndrome des anticorps anti-phospholipides) et le LES (Lupus Erythémateux Systémique) peuvent être des causes d'infertilité féminine **(Daoui et al., 2021)**.

3-5-1-Syndrome de l'anti phospholipides (SAPL)

Le syndrome des anti phospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune, caractérisée par la survenue de manifestations thromboemboliques (formation de caillots de sang dans les vaisseaux, veines ou artères) et/ou la survenue de complications de la grossesse aussi appelées complications obstétricales (il s'agit de fausses couches répétées et/ou de complications plus tardives de la grossesse), et la présence, au moins à deux reprises, à trois mois d'intervalle, d'anticorps appelés anticorps anti phospholipides **(Nathalie et al., 2014)**.

Il existe trois types principaux d'anticorps anti-phospholipides : il s'agit de l'anticoagulant circulant (ou anticoagulant circulant lupique), des anticorps anti-cardiolipine et des anticorps anti bêta 2-glyco-protéine de type I (b2GP1) **(Nathalie et al., 2014)**.

3-5-2- Lupus érythémateux systémique (LES)

Le lupus érythémateux systémique est une maladie chronique rare spécialement handicapé. Il se caractérise par auto-antigènes, produisant des auto-anticorps (antinucléaires et antiacides ADN) provoquant des lésions tissulaires inflammatoires **(Daoui et al., 2021)**.

Le lupus a différentes causes d'infertilité telles qu'aménorrhée brève avec épisodes sévères. Il provoque des changements dans les follicules, ou une maturité folliculaire réduite aménorrhée temporaire ou contraction des follicules primordiaux conduisant à une aménorrhée permanente tous les follicules primordiaux sont détruits **(Orquevaux et al., 2014)**.

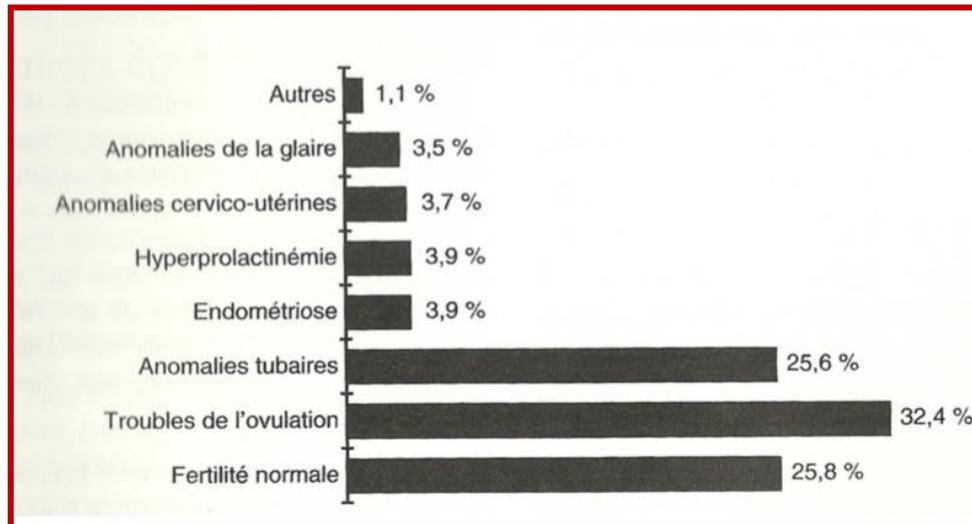


Figure 12 : Principales étiologies d'infertilité féminine (Elsa ,2015).

4- Facteurs de risque d'infertilité féminine

Plusieurs facteurs favorisent les risques d'infertilité.

4-1-L'âge maternel

Le facteur âge de la femme est un facteur capital car la fertilité diminue avec l'âge. En effet, chez les femmes jeunes entre 20 et 24 ans, 86% auront conçu après 1 an, contre 35% entre 40 et 49 ans. Si l'infertilité devient un problème de société, c'est avant tout en raison du recul de l'âge de la grossesse chez la femme (Pierre, 2017).

A la naissance, une femme naît avec un stock de follicules et à partir de la puberté, le stock diminue régulièrement et chaque mois un des follicules entre en croissance et ovule. La ménopause correspond à l'épuisement de stock. A partir de 35 ans, on a une diminution du nombre et de la qualité des ovules (aneuploidie). Cette diminution de la réserve de follicules accompagnée de l'altération de la qualité ovocytaire entraîne une augmentation de taux de fausses-couches spontanées et d'anomalie chromosomiques fœtales (telles que la trisomie 21). L'insuffisance ovarienne débutante est la première cause d'infertilité après 35 ans (frantz-Blancpain, 2010 ; Frydman, 2016).

Actuellement, l'âge maternel moyen de la première naissance approche les 30 ans et de nombreuses femmes accouchent leur premier enfant à 35 ans ou plus. Le problème qui se pose avec les souhaits tardifs des enfants est que le déclin de la fécondité commence déjà vers l'âge de 25 à 30 ans, et que l'âge médian à la dernière naissance pour les femmes

est de 40- 41 ans dans la plupart des populations de fertilité naturelle. Ce qui donne une tendance assez universelle à la baisse de la fécondité liée à l'âge (**Eijkemans et al., 2014**).

La figure 13 montre la diminution de la fertilité en fonction de l'âge. Eijkemans et al en 2014 ont montré que la diminution de fertilité liée à l'âge augmente lentement de 4,5% à 25 ans, 7% à 30 ans, 12% à 35 ans et 20% à 38 ans. Par la suite, elle augmente rapidement pour atteindre environ 50 % à 41 ans, près de 90 % à 45 ans et près de 100 % à 50 ans.

De plus, il est bien établi que la qualité des ovocytes se détériore également avec l'âge de la reproduction, en plus du recrutement prématuré des follicules, de l'augmentation des troubles ovulatoires, de la diminution de la fréquence ovulatoire et de la phase lutéale, ce qui entraîne une diminution des taux de conception (**Hart, 2016**).

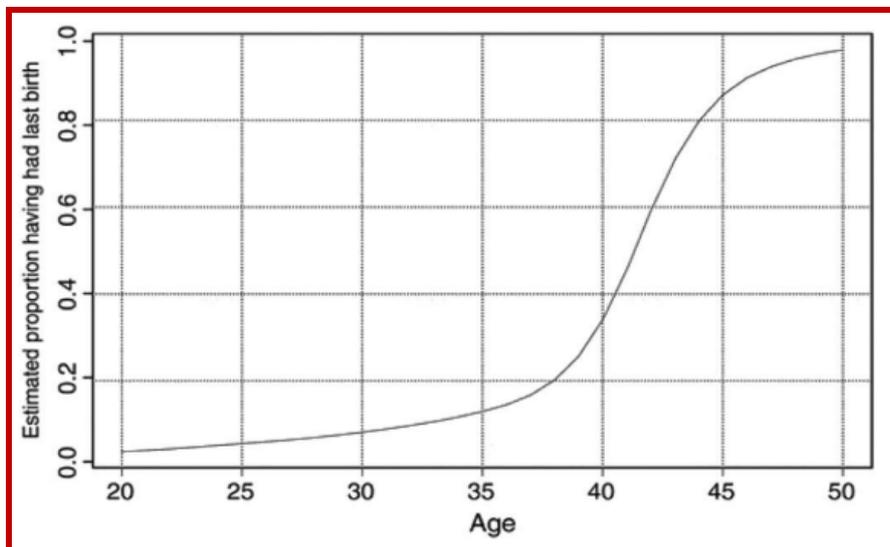


Figure 13 : Diminution de la fertilité en fonction de l'âge de la femme (**Eijkemans et al., 2014**)

4-2-Infections génitales

Les femmes ayant été touchées par des infections génitales ont plus de chance de voir leur fertilité diminuée (infections sexuellement transmissibles, infections liées à chlamydia, Gonocoque, etc...). Ce problème est d'actualité car les infections sexuellement transmissibles sont en recrudescence de nos jours (**Pierre, 2017**).

4-3-Antécédents chirurgicaux

Une exérèse (trompe, ovaire, ...) ou toute chirurgie abdominopelvienne qui peut être à l'origine d'adhérence tubo-pelvienne multiplie le risque d'infertilité primaire par 4.7 et secondaire par 7.1 (**Pierre, 2017**).

4-4-Facteurs liés au mode de vie et à la nutrition

4-4-1- Tabagisme

Chez les femmes fumeuses, il existe une association significative entre le tabagisme et la réduction de la fertilité. Il a été estimé que les fumeuses ont 3 à 4 fois plus de risque de passer plus d'un an pour concevoir que les non-fumeuses. Le tabagisme est reconnu pour avoir un effet nocif sur les organes et la régulation du système reproducteur des femmes et des hommes. Les éléments chimiques qui composent la cigarette, tels que le benzopyrène et le cadmium, ont été retrouvés en quantité importante dans le liquide folliculaire et le tissu ovarien des femmes fumeuses, suggérant que les ovules et les organes du système reproducteur féminin sont exposés à un environnement toxique (**Mai, 2016**).

Chez les fumeuses, le compte échographique de follicules antraux et les concentrations d'hormone antimüllérienne (AMH) sont significativement diminués. La croissance du follicule ovarien est aussi souvent compromise. Cela s'explique par des concentrations élevées de nicotine, de cotinine, de benzopyrène, de cadmium et autres métabolites toxiques du tabac, dans le liquide folliculaire. Les ovules exposés à de tels produits ont des taux plus élevés d'anomalies chromosomiques et de bris dans leurs acides nucléiques (ADN) (**Pierre, 2020**).

Une vaste étude longitudinale britannique (ALSCPAC) a constaté que le tabagisme actif mais aussi passif sont associés à des conceptions tardives (**Hull, et al., 2000**). Le tabagisme a un effet néfaste sur la fertilité et la conception ainsi que sur les phases du développement embryonnaire et la survie post-natale (**Hull et al., 2020 ; Mai, 2016**).

Le tabagisme a aussi été lié à des cycles menstruels plus courts de moins de 24 jours réduisant par conséquent les chances de conception (**Elliot, 2012**).

La probabilité de retards de conception sur une période de 12 mois est significativement plus élevée pour les femmes qui fument, comparativement aux non-fumeuses. Plus de (50%) des fumeuses ont un retard de conception d'au moins 1 an par rapport aux femmes qui ne fument pas (**Mai, 2016**).

4-4-2-Alcool

L'alcool fait également partie des facteurs qui peuvent affecter la fertilité, aussi bien féminine que masculine. Chez la femme, la consommation d'alcool augmente le délai de fécondation, le risque de fausse couche et réduit le taux de succès d'une fécondation *in vitro*.

4-4-3-Drogues

Des récepteurs spécifiques au cannabis ont été identifiés au niveau de l'hypothalamus, de l'hypophyse, des ovaires, de l'endomètre, d'où un impact large sur la régulation hormonale, l'ovulation, la fécondation et l'implantation. Les observations chez la femme indiquent des effets sur les taux d'ovulation, la fécondation et la placentation. L'impact du cannabis sur la fertilité féminine a fait l'objet d'études récentes dans le cadre de sa légalisation, par exemple au Canada, où seulement 9 % des consommateurs de cannabis avaient été invités à cesser leur consommation en période pré-conceptionnelle.

Il existe très peu de données concernant la cocaïne, et aucune pour les autres substances récréatives.

4-4-4- Poids extrêmes

Que ce soit l'excès de poids (obésité) ou la maigreur excessive (anorexie) chez la femme, il entraîne des troubles de l'ovulation avec aménorrhée ou oligoaménorrhée diminuant ainsi la fertilité. De nombreuses études épidémiologiques sur des grandes cohortes de femmes enceintes ont démontré le lien entre le poids à la conception et les chances de grossesses. Le risque de mettre plus d'un an à concevoir est augmenté de 27% en cas de surpoids de la femme, et de 78% en cas d'obésité (**Ramlau-Hansen et al., 2007**).

Le poids est un facteur majeur du risque d'infertilité par anovulation. Ce risque est multiplié par 1.3 pour un IMC (Indice de Masse Corporelle) compris entre 24 et 25.9 kg/m² et par environ 3.7 pour un IMC supérieur à 32 kg/m² (**Rich-Edwards et al., 2002**).

➤ **Obésité**

L'obésité a un effet négatif sur la fonction reproductive de la femme à plusieurs niveaux, et ce, dès le plus jeune âge. En effet, les jeunes filles ayant une obésité à l'adolescence sont plus à risque d'avoir des problèmes ovulatoires à l'âge adulte que les adolescentes de poids normal. De même, dans une population ayant des problèmes de fertilité, les femmes obèses auraient trois fois plus de troubles ovulatoires que les femmes de poids normal. Il a été démontré dans plusieurs études que l'obésité peut retarder la mise en route d'une grossesse (**Marie-Loupiche, 2017**).

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une problématique fréquente associée à l'obésité. Une revue systématique de la littérature sur l'obésité et la fertilité rapporte que 40 à 60% des femmes ayant le SOPK sont en surpoids ou obèses (**Best et Bhattacharya, 2015**).

L'obésité et les complications métaboliques qui y sont associées sont donc susceptibles d'agir sur la fonction ovulatoire, la maturation des follicules ovariens et l'endomètre. Cependant, il est important de noter que la majorité des études sur la relation entre l'obésité et les mécanismes pouvant expliquer l'infertilité féminine ont été menées sur un modèle animal. Il est donc difficile d'extrapoler les résultats à l'humain.

Une femme obèse a un taux circulant d'insuline plus élevé, ce qui va perturber l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien : l'insuline est un stimulus de la sécrétion d'androgènes dans les ovaires. Les œstrogènes produits (et présents dans le tissu adipeux en excès) vont exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, induisant une diminution de la production de gonadotrophines, ce qui va engendrer des troubles du cycle, de l'ovulation et l'hyperandrogénisme (**Broughton et al., 2017**).

Le poids au moment de la conception n'est pas le seul élément impactant la fertilité : le poids de naissance et le poids à l'adolescence seraient aussi liés à la fertilité future. Un poids de naissance trop faible (inférieur à 1,5kg en cas de naissance prématurée, ou à 2,5kg à terme), ou trop élevé (supérieur à 3,5kg en cas de naissance prématurée, ou à 4,5kg à terme) augmentent le délai de conception. Le poids à l'adolescence déterminerait le nombre d'enfants possibles à concevoir durant la vie de la personne, ainsi que l'âge auquel le premier enfant pourra être conçu (**Cédrin-Durnerin et al., 2011**).

➤ **Maigreur**

La trop grande maigreur est également un handicap. Pour fonctionner normalement, les ovaires ont besoin d'un certain rapport entre la masse de muscles et la masse de graisse. Les conséquences sur la fertilité sont presque les mêmes que l'excès de poids : des troubles importants de l'ovulation, une résistance au traitement de stimulation ovarienne et de moins bons résultats en FIV.

4-4-5-Alimentation

Selon les données récentes, le statut nutritionnel d'une femme et son régime alimentaire auraient un rôle dans la fertilité. Des modèles diététiques spécifiques, riches en acide gras oméga-3 et contenant des micronutriments, comme la vitamine D, ont révélé un impact sur la fertilité (**Mmbaga et Luk, 2012**).

Plusieurs études ont étudié les effets de l'alimentation sur la fertilité. Un taux élevé de cholestérol est associé à une augmentation du délai de conception. Un régime pauvre en protéines animales, riche en acides gras polyinsaturés et glucides complexes semble influencer positivement la fertilité (**Chavarro et al., 2007 ; Schisterman et al., 2014**).

Une étude de cohorte américaine, Nurses' Heath Study, propose un régime alimentaire favorisant la fertilité en normalisant l'ovulation (**Cédin-Drnerin et al., 2011**) grâce à un suivi sur huit ans des habitudes de consommation de femmes en âge de procréer.

Tableau 02 : habitudes alimentaires à adopter pour favoriser l'ovulation (Cédin-Drnerin et al., 2011)

	<i>Risque d'infertilité ovulatoire</i>	<i>Recommandations NHS II « régime méditerranéen »</i>
Glucides	X1,9	Forte consommatrice par rapport à une faible consommatrice Diminuer les glucides à charge glycémique élevée (pâtisseries industrielles, céréales, pain blanc)
Laitages	X0,73 X1,85	Consommer 1 portion/j de produits riches en MG (lait entier, glaces) Forte consommatrice de laitages allégés à éviter
Lipides		Eviter AG trans (huiles hydrogénées, fast-food, fritures)
Protides	X1,41 X0,78	Forte consommatrice de protéines d'origine animale : remplacer la viande par le poisson Consommation de protéines d'origine végétale : favoriser les légumineux oléagineux (riz, lentilles, haricots, fèves)
Fer	X0,60	Déficit : 20% des femmes en âge de procréer Consommer des suppléments riches en fer Risque diminué pour consommation de fer d'origine végétale. Pas pour le fer hémérique apporté par la viande rouge
Folates		Consommer des suppléments vitaminiques (vitamine B : B9 (folates), B6 et B12) Important si hyperhomocystéinémie
Alcool/Café Soda caféiné	X1,47	Pas de modification du risque d'infertilité ovulatoire entre Forte consommatrice/faible : soda à éviter

Ainsi, c'est le régime de type méditerranéen qui est une fois de plus celui à privilégier, en complément d'une activité physique régulière :

- Privilégier les protéines végétales aux protéines animales, et remplacer la viande par le poisson.
- Favoriser la consommation d'acides gras mono-insaturés et polyinsaturés aux acides gras trans.
- Privilégier les glucides à faible indice glycémique.
- Supplémenter en vitamines B et vitamines anti-oxydantes, en iode, en fer.

Dans cette étude, le fait d'associer cinq points de ce régime à une activité physique régulière et à une surveillance du poids a permis de diminuer de 69% le risque d'infertilité lié à une dysfonction de l'ovulation. Ce résultat optimise les chances de succès de conception dès les premières semaines, mais il est plus probant chez les femmes jeunes que

sur celles de plus de 36 ans, dont la qualité de l'ovulation devient le principal facteur d'infertilité.

L'étude permet aussi de conclure que ce régime méditerranéen augmente de 40% le taux de réussite des traitements de procréation médicalement assistée, et l'activité physique de 80%, indépendamment du poids de la patiente **(Cédrin-Durnerin et al., 2011)**.

4-5-Traitements médicamenteux

Certains médicaments peuvent engendrer une hypofertilité en entraînant une non rupture du follicule mature (AINS), un hypogonadisme ovarien (chimiothérapie, irradiation), des troubles de l'ovulation (antidépresseurs, neuroleptique, opiacés comme la morphine, œstrogènes dont la contraception oestro-progestative). Dans la littérature, 3 types de molécules auraient un effet sur la fertilité : les inhibiteurs calciques, les chimiothérapies anticancéreuses et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS).

Les inhibiteurs calciques diminuent, *in vitro*, la fixation des spermatozoïdes sur l'ovule. *In vivo*, une dizaine de patients a réussi à concevoir après avoir changé de traitement antihypertenseur, passant d'un inhibiteur calcique à un inhibiteur de l'enzyme de conversion **(Dubois-Bunel, 2016)**.

La plupart des antidépresseurs peuvent agir négativement sur la fonction reproductive, mais leurs effets sont différents. Le Zyban (bupropion), le Stablon (Tianeptine), et le Norset (Mirtazapine) aient moins souvent des effets délétères sur la sexualité.

Les chimiothérapies anticancéreuses entraînent une atrophie ovarienne avec fibrose et une diminution de la réserve folliculaire, dont la toxicité varie en fonction de l'âge de la patiente et de la drogue utilisée **(Dubois-Bunel, 2016)**.

Tous les traitements comprenant des substances antimitotiques utilisés dans la chimiothérapie pour cancer altèrent potentiellement la gamétogenèse masculine ou féminine, d'où l'importance de proposer une préservation de la fertilité chaque fois que possible avant d'engager les traitements.

4-6-Radiations (notamment les téléphones portables)

Les ondes électromagnétiques provenant des téléphones portables ou encore du wifi des ordinateurs pourraient avoir un impact négatif sur la fertilité. Certaines études montrent une relation entre fertilité (féminine et masculine) et ondes mais d'autres sont contradictoires (**Zaher, 2012 ; Poulletier et al., 2013**).

Il existe deux types de rayonnements pouvant avoir un impact sur la fertilité :

- **Les rayonnements ionisants** tels que les rayons X, les rayons γ (les rayons du soleil, la désintégration de l'uranium dans la terre, etc), les particules α sont bien plus dangereux que les rayonnements non-ionisants. L'exposition à ce rayonnement, notamment lors de procédures médicales ou dans l'environnement, peut déclencher un cancer radio-induit, les cellules les plus radiosensibles étant les cellules germinales. De plus en plus de personnes sont exposées, professionnellement ou lors d'examens médicaux (**Alvarez, 2015**).
- **Les rayonnements micro-ondes (non-ionisants)** sont étudiés depuis la mise au point d'un radar durant la seconde guerre mondiale. En 1962, Prausnitz et Susskind ont été les premiers à découvrir leurs effets sur les testicules. Les sources de ce type de rayonnement sont les ordinateurs portables, les transmissions radio, les fours à micro-ondes, la Wi-Fi. De plus, on peut rajouter désormais les appareils à fréquence intermédiaire, incluant les scanners de sécurité dans les aéroports.

4-7-Consanguinité

Le mariage consanguin est habituellement défini comme le mariage entre un homme et une femme qui sont apparentés comme cousins germains ou plus proches (**Bittles et Black, 2010**). Les mariages consanguins augmentent considérablement l'incidence des troubles récessifs héréditaires et affectent certains paramètres de santé de la reproduction et du développement, tels que les taux d'infertilité et la récurrence des fausses couches (**Turki et al., 2016**).

4-8-Activité physique

Chez la femme, un surplus d'activité physique peut amener à une baisse de fertilité. Les sportives de haut niveau sont confrontées à des perturbations telles que l'aménorrhée

(aucune ovulation), l'oligoménorrhée (cycle très long) ou une hypofertilité, en raison d'un rapport trop élevé de masse musculaire par rapport à la graisse (Pierre, 2017).

5-Diagnostic d'infertilité féminine

5-1-Hystérosalpingographie (examen des trompes et de l'utérus)

L'hystérosalpingographie (HSG), un examen spécial de l'imagerie médicale, est basée sur l'atténuation des rayons X en injectant un agent de contraste à travers le col de l'utérus pour étudier la cavité utérine et les trompes de Fallope [figure 14], elle permet de repérer les malformations et de voir si les trompes sont bouchées, il est principalement utilisé pour se renseigner sur l'infertilité féminine (Dembélé, 2021).

Dans cette technique, un produit de contraste est injecté (produits iodés hydrosolubles), se fait par une canule appliquée sur le col et maintenue par deux pinces ou par dépression. La progression du produit de contraste est suivie du col à la cavité péritonéale sur un amplificateur de brillance qui peuvent choisir le bon moment pour prendre des photos. On fait au moins six coupes à des moments différents et à des taux différents

L'HSG permet de voir :

- La taille et la forme de la cavité utérine.
- Les anomalies de l'utérus : malformations, synéchies, fibromes, Myomes, polypes...
- Obstruction tubaire [Figure 15] (Dembélé, 2021).

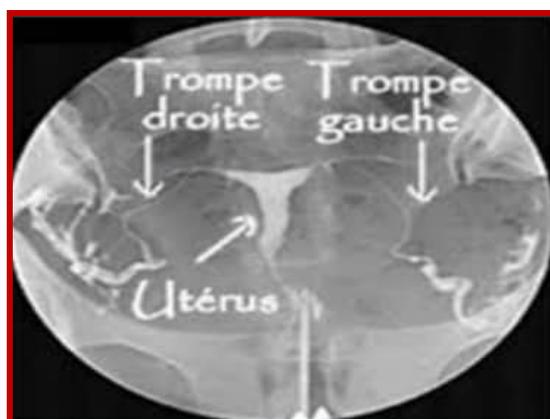


Figure 14 : Image d'hystérosalpingographie normale (Dembélé, 2021)



Figure 15 : Obstruction tubaire proximale droite et phimosis tubaire gauche (Benchimol, 2015)

5-2-Échographie

L'échographie est un examen indispensable dans le bilan d'une infertilité fait avec un échographe (Abderrahim et al., 2019). Par voie endovaginale, elle précise la taille et l'aspect des ovaires et permet d'évaluer le compte des follicules antraux (facteur pronostique < 5 , mauvais ; entre 5 et 10, bon ; > 10 /ovaire, syndrome des ovaires polymicrokystiques avec un aspect en couronne et une hypertrophie du stroma ovarien) (Benhamou, 2011) [Figure 16].

L'échographie est très utilisée dans le cadre du monitoring de l'ovulation, associée aux courbes de température et aux dosages hormonaux, surveillance de la croissance folliculaire, de l'endomètre, dépistage du risque d'hyperstimulation et de grossesse multiple (Dembélé, 2021).

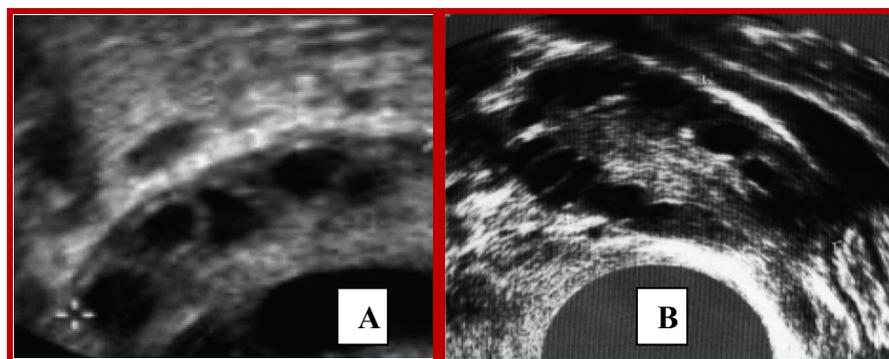


Figure 16 : Échographie endovaginale (Benhamou, 2011)

A-Ovaire normal : compte de follicules antraux entre 5 et 10.

B-Ovaire micropoly-kystique : couronne de plus de 10 follicules antraux périphériques et hypertrophie du stroma.

5-3-Interrogatoire et examen clinique

5-3-1-Interrogatoire

L'interrogatoire chez la femme porte sur l'âge actuel, l'ancienneté de l'infertilité, Notions d'infections et/ou curetages, les douleurs pelviennes et les conditions de vie.

A-Age actuel

L'âge actuel est un élément capital du pronostic, il se détériore après 35 ans (on rappelle que la fécondité maximale est observée à 28 ans et que la fertilité commence à diminuer dès 30 ans +++).On interrogera sur l'âge de la puberté et des premières règles, leur caractère régulier ou irrégulier, des cycles réguliers ne sont pas nécessairement ovulatoires, une anovulation peut y être associée.

On recherchera également des antécédents de traitement pour hémorragies prémenstruelles, et le poids de naissance.

B-Ancienneté de l'infertilité

L'ancienneté de l'infertilité sera recherchée ainsi que son caractère primaire ou secondaire, c'est-à-dire la notion d'une grossesse antérieure ou non, avec le même ou avec un autre partenaire. La recherche d'avortements spontanés documentés par un dosage d'hCG (gonadotrophine chorionique humaine) ou une échographie, d'IVG et/ou curetages (+++), et de kystes fonctionnels ovariens sera également effectuée.

C-Notions d'infections et/ou curetages

On recherche des infections génitales (salpingites) ou une tuberculose, en particulier urogénitale, et des curetages utérins (post-partum, post-abortum).

D-Douleurs pelviennes

Au moment des règles ou lors des rapports (évocatrices d'endométriose, ou de séquelles infectieuses).

E-Conditions de vie

Stress, alimentation sélective, régime restrictif, activité sportive intense (compétition), addictions (tabac ++, alcool, cannabis, jogging, etc.)(Benhamou ,2011).

5-3-2-Examen clinique

A- Test post-coïtal de HuHner

Ce test étudie le nombre et la mobilité des spermatozoïdes dans la glaire cervicale. Le test est effectué en période pré-ovulatoire, après un rapport sexuelles veille (5à12 heures avant le test). On réalise des prélèvements vaginaux, de l'exocol et de l'endocol. On apprécie la qualité de la glaire cervicale par le score d'insler (tableau 01), qui doit être d'au moins 10/15 (Lalaoui et al., 2016). Le test est dit positif si un certain nombre de spermatozoïdes se déplacent librement dans la glaire cervicale. Le test est dit négatif s'il n'y a pas de spermatozoïdes ou s'ils sont tous immobiles (Ayoubi ,2005).

Principe de score : Le score d'Insler permet d'évaluer les caractéristiques et la qualité de la glaire cervicale ainsi que l'aspect du col. Une note sur 12 sur une échelle variant de nul (score entre 0 et 3) à excellent (score entre 11 et 12) leur est ensuite attribuée. Il se base sur l'observation de l'ouverture du col, l'abondance de la glaire, sa filance, ainsi que sa limpidité (Zaitri, 2021).

Tableau 03 : Score cervical selon Insler (Traore ,2008).

Score	1	2	3
Ouverture du col	Ponctuel	Perméable	béant
Abondance de la glaire	Minime	En goutte	En cascade
Filance	1-4cm	5-8cm	>8
Cristallisation	Linéaire	Partielle	Complète

Un score d'Insler est : nul : entre 0 et 3, insuffisant entre 4 et 7, bon : entre 8 et 10 et excellent entre 11 et 12.

B- Courbe de température

La courbe de température permet de savoir si l'ovulation a eu lieu. Grace à cette courbe, la date de l'ovulation peut être approximativement déterminée et donc la période de fécondité aussi. Pour la constituer, la femme doit pendant 2 mois noter sa température tous les matins avant le lever. Sous l'effet de la progestérone, la température rectale s'élève de quelques dixièmes de degrés après l'ovulation (Pierre, 2017).

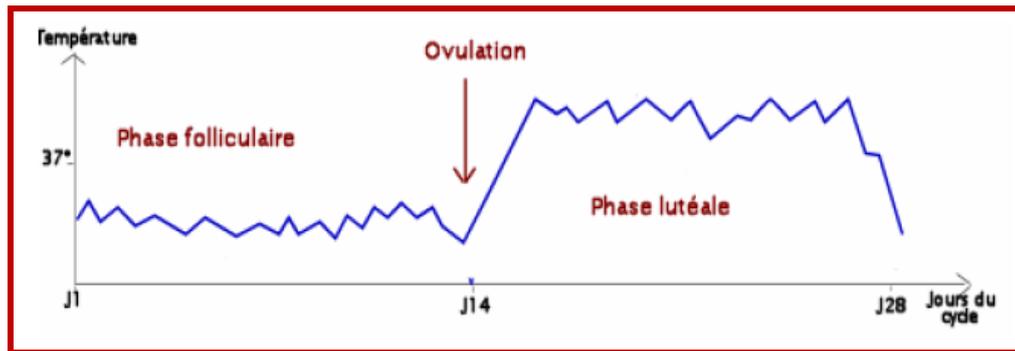


Figure 17 : graphique représentant la température corporelle de la femme en fonction des jours du cycle (Pierre, 2017)

La courbe de température plate signe l'absence d'ovulation. Une courbe biphasique témoigne d'une ovulation avec un plateau thermique d'environ 13-14 jours juste après l'ovulation (Abderrahim et al., 2019).

L'ovulation est le point le plus bas juste avant la montée de la température de 0,3 degré. La courbe de température donne une analyse simple mais approximative du cycle. Elle peut être vécue comme stressante, et permet de mettre en évidence des anomalies du cycle, par exemple les cycles anovulatoires : en l'absence d'élévation thermique due à l'insuffisance d'élévation du taux de progestérone (Abderrahim et al., 2019).

La courbe de température sur deux mois garde tout son intérêt. Technique simple et peu coûteuse, elle reste le premier examen à demander malgré ses limites, elle est ininterprétable chez une femme sur 10 : des ovulations ont été démontrées dans 3 à 20 % des courbes monophasiques et à l'inverse, quelques cas de courbes bi-phasiques sans ovulation ont été rapportées (Lansac, 2009).

C- Dosage d'hormones

L'examen hormonal généralement effectué dans les premiers jours (2e, 3e ou 4e) du cycle. Les hormones les plus courantes qui doivent être contrôlées sont FSH, LH, AMH, Prolactine, TRH. Ils influencent le processus d'ovulation, le processus d'implantation et peuvent prédire la réponse à la stimulation hormonale (Lalaoui et al., 2016).

Le dosage plasmatique systématique d'œstradiol, FSH, LH en début de cycle (entre le 2ème et le 4ème jour) pour évaluer la réserve folliculaire, et de la progestéronémie en phase lutéale pour évaluer la qualité du corps jaune. On peut proposer en première intention les dosages E2, FSH, LH, prolactine, inhibine B (discuté) et AMH (toujours non

remboursé) et/ou compte des follicules antraux entre les 2^e ou 3^e et 5^e jours du cycle. Le compte des follicules antraux est opérateur dépendant, sa valeur est identique à celle du dosage de l'AMH. Les dosages des androgènes, de la 17 OH progestérone sont à pratiquer seulement en cas de signes cliniques d'hyper-androgénie. L'intérêt du dosage de la progestérone en début de cycle n'est pas démontré (**Lansac, 2009**).

Chapitre III :
**Effet du stress oxydant sur la fertilité
féminine**

1- Rappel sur le stress oxydant

1-1- Définition du stress oxydant

Le stress oxydant est un syndrome résultant d'un déséquilibre entre les systèmes de défense antioxydants et la production de radicaux libres. Ce déséquilibre peut être dû à un déficit nutritionnel en antioxydants, à une surproduction endogène ou à une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (Collard, 2014). Ce déséquilibre peut entraîner des dommages des macromolécules, cellules, tissus et organes. Une fois ces macromolécules détruites, elles conduisent à l'apparition de nombreuses maladies (Kumar et al., 2013).

1-2- Origine du stress oxydant

Le stress oxydatif peut avoir diverses origines [Figure 18], telles que la surproduction endogène d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (Tabac, alcool, médicaments, rayons ultraviolets, pesticides, ozone, amiante, métaux toxiques) (Magder, 2006).

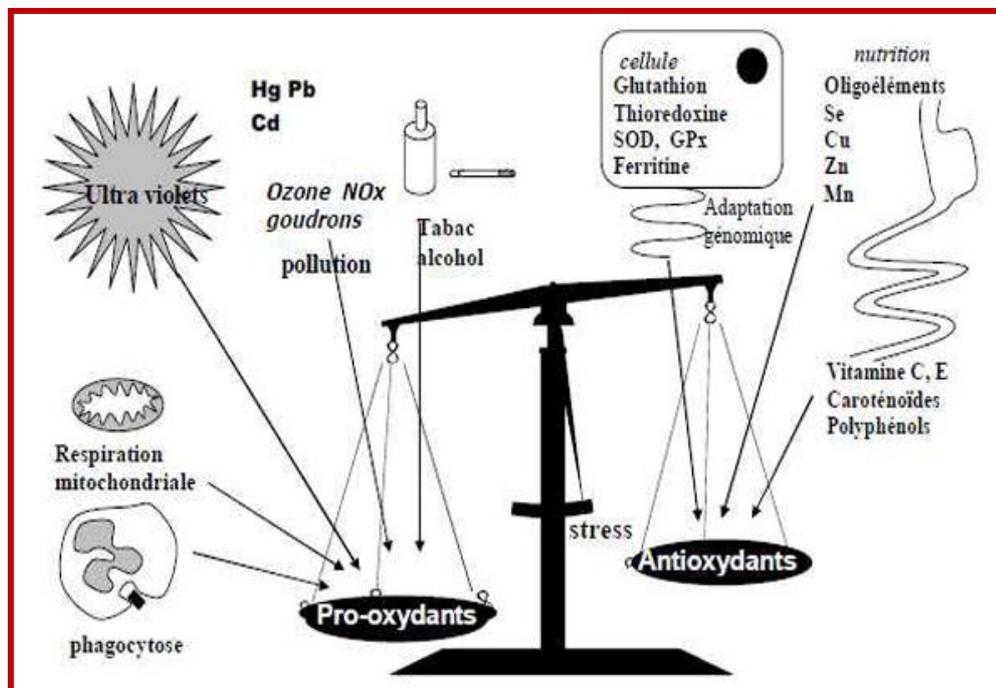


Figure 18 : La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (Favier, 2006).

1-3- Radicaux libres

1-3-1- Définition

Un radical libre est une espèce chimique qui possède un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche externe [Figure 19]. La présence d'un électron non apparié confère à ces molécules une grande instabilité, C'est-à-dire qu'elles sont extrêmement réactives et que leur durée de vie est courte (Carange, 2010 ; Smine, 2017).

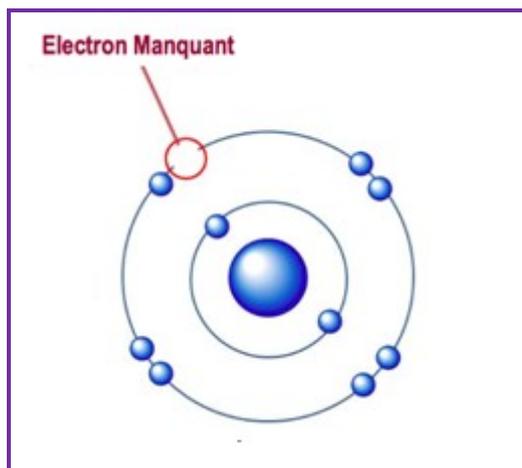


Figure 19 : Radical libre (molécule instable) (Curtay, 2017)

Les radicaux libres se lient rapidement aux molécules non radicalaires à proximité résultant généralement en la formation de nouveaux radicaux. Les ROS sont principalement formés lors de l'oxydation des lipides par le cycle de Krebs et lors de la chaîne de transport mitochondriale d'électrons qui a pour but de produire de l'énergie. Les radicaux libres sont formés suite à l'oxydation des glucides, la glycation non enzymatique des protéines et leur subséquente dégradation. La présence d'une faible concentration de ROS est importante pour le maintien d'un statut redox cellulaire normal ; par contre, une production excessive de ROS endommage les lipides (peroxydation des lipides), les protéines et l'ADN compromettant les fonctions cellulaires (Hocine et Gorine, 2017).

Les radicaux libres (RL) peuvent être dérivés de l'oxygène (espèces réactives de l'oxygène ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (espèces réactives d'azote ERA). La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité (demi-vie courte) et ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices (Delattre et al., 2005).

1-3-2-Différents types des ROS

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer trois groupes (**Favier, 2003**) :

- Les radicaux primaires, qui constituent un ensemble restreint de composés radicalaires et dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$ et le radical hydroxyle OH^{\bullet} , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO^{\bullet} . Ils jouent un rôle particulier en physiologie.
- Les radicaux secondaires se forment par réaction des radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule.
- D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces réactives non radicalaires, comme l'oxygène singulet (1O_2), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde ($ONOOH$), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux [**Tableau 04**].

Tableau 04 : Les principales espèces réactives de l'oxygène (**Haton, 2005**).

Espèce radicalaire		Espèce non radicalaire	
Non	Symbole	Non	Symbole
Anion superoxyde	$O_2^{\bullet -}$	Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Radical hydroxyle	OH^{\bullet}	Acide hypochlorique	$HOCl$
Monoxyde d'azote	NO^{\bullet}	Oxygène singulier	1O_2
Radical Hydroperoxyde	HO_2^{\bullet}	Peroxydes organiques	$ROOH$
Radical peroxyde	RO_2^{\bullet}	Peroxinitrites	$ONOO^{\bullet}$
Radical alkoxyde	RO^{\bullet}	Ozone	O_3

1-3-3-Sources des radicaux libres [Figure 20]

Les sources de radicaux libres sont variées : la pollution atmosphérique, la cigarette, le rayonnement UV, les radiations ionisantes, les radiations cosmiques, le métabolisme

cellulaire (activité mitochondriale, réactions enzymatiques), l'inflammation et les métaux toxiques. Les facteurs responsables de l'augmentation de la production des radicaux libres par l'organisme sont appelés facteurs oxydants. Ils se divisent en facteurs endogènes et exogènes (**Favier, 2006**).



Figure 20 : Sources de production des radicaux libres (**Favier, 2006**).

A-Sources endogènes

Les radicaux libres sont formés le plus souvent à partir de l'oxygène d'où leur appellation : espèces réactives oxygénées (ERO). L'origine endogène des ERO est principalement les chaînes respiratoires mitochondriales des cellules des organismes aérobies (environ 2 % de l'oxygène consommé au niveau mitochondrial sont transformés en ERO particulièrement réactionnelle), le dysfonctionnement du système enzymatique ou par manque d'antioxydants dans l'organisme et la réaction inflammatoire qui est une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées, qui sont le siège d'un phénomène appelé « Explosion oxydative » consistant à l'activation du complexe NADPH oxydase (**Puppo et Halliwell, 1988**).

La production des ERO dans les cellules des mammifères découle de plusieurs sources [**Figure 21**] essentiellement d'origine enzymatique. Les oxydases (NADPH oxydase) constituent un "point d'entrée" en produisant l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) dont dérivent d'autres ERO. La NOS produit l'oxyde nitrique (NO^{\bullet}) indépendamment de $O_2^{\bullet-}$ et constitue un autre "point d'entrée" (**Serteyn et al., 2002**). La myéloperoxydase (MPO) produit HOCl qui amplifie la production des ERO. D'autres enzymes sont également

sources de génération des radicaux libres telles que, les déshydrogénases, oxygénases, cyclo- et les lipoxygénases, peroxydases et la xanthine oxydase (Serteyn et al., 2003).

De même, les radicaux libres sont produits in vivo sous l'action de plusieurs systèmes biochimiques tel que, les cellules neuronales, endothéliales et phagocytaires (macrophages). Des radicaux libres sont également produits sous l'influence d'autres facteurs endogènes, notamment le stress intellectuel ou thermique (Valko et al., 2006).

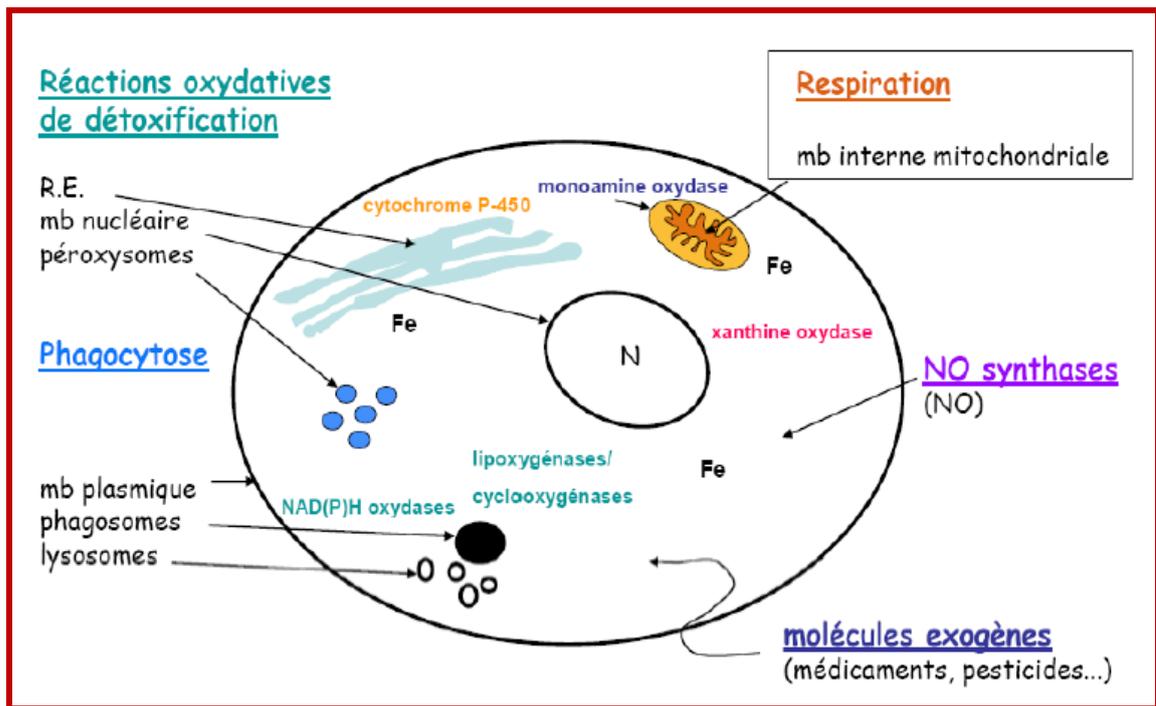


Figure 21 : Sites de production intracellulaire des radicaux libres (Serteyn et al., 2003)

B-Sources exogènes [Figure 22]

Des facteurs exogènes liés à l'environnement ou au mode de vie sont également à l'origine d'une augmentation du stress oxydant dans l'organisme par l'accumulation de radicaux libres dans l'organisme. Ces facteurs environnementaux incluant des agents cancérogènes non-génotoxiques peuvent directement ou indirectement être impliqués dans la génération de radicaux libres (xénobiotiques, activation des leucocytes). L'exposition prolongée au soleil, ainsi les rayonnements UV induisent la synthèse de $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , $1O_2$ et d' H_2O_2 l'intermédiaire d'agents photo-sensibilisants (Chen et al., 2012).

L'oxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO₂) présents dans notre mode de vie (tabagisme, radiations ionisantes, champs électriques, polluants industriels), ainsi qu'une alimentation « chimiquée » (raffinée, riche en graisses saturées et en sucre, consommation d'alcool...), sont autant d'éléments favorisant la genèse de radicaux libres qu'une alimentation déséquilibrée (carences en vitamines et oligo-éléments) ou encore les situations cliniques (chirurgie, transplantation) (Mena et al., 2009).

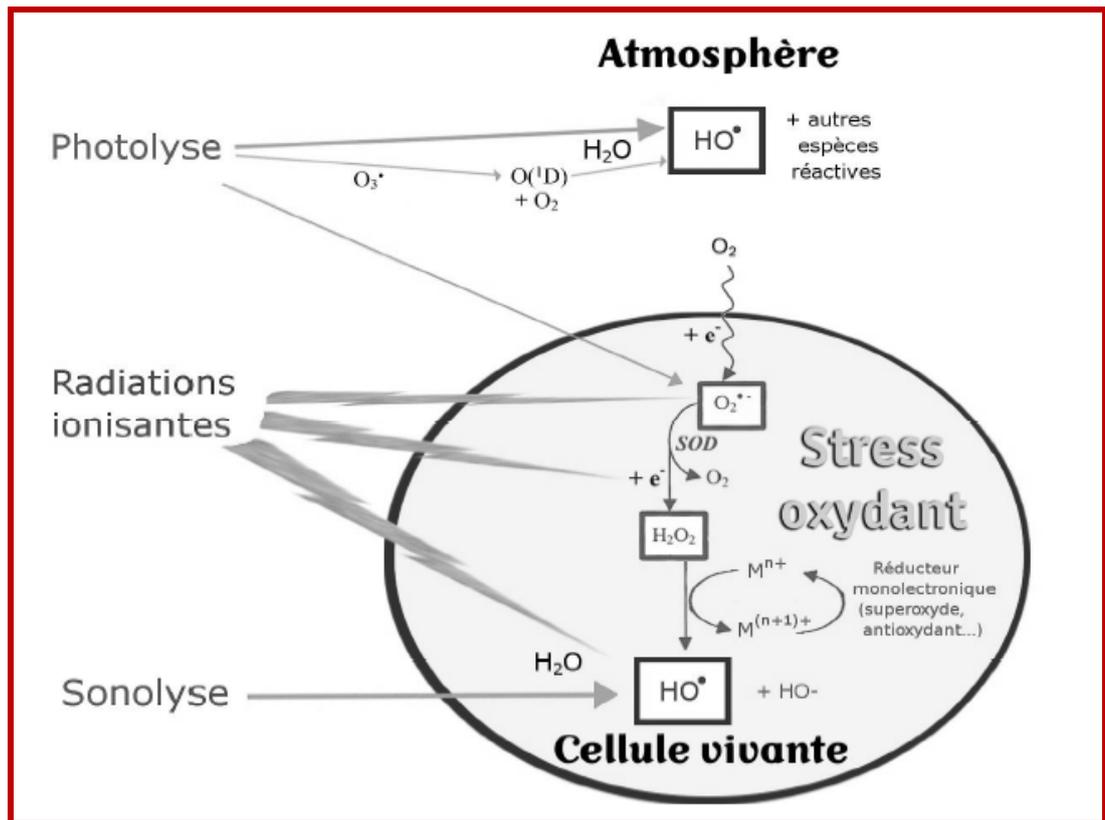


Figure 22 : Génération extracellulaire des radicaux libres (Zerargui, 2015)

1-3-4- Rôles physiologiques des radicaux libres

Les ERO jouent divers rôles physiologiques importants, elles constituent l'arsenal de défense contre les agents pathogènes comme dans la phagocytose des bactéries par les cellules polynucléaire et seraient impliquées dans la régulation des réponses de la croissance cellulaire comme seconds messagers (Deby et al., 2002). Elles sont utiles aussi dans la régulation des gènes et participent au fonctionnement de certains enzymes (Favier, 2006). La vasodilatation capillaire, le fonctionnement de certains neurones, ou encore la fécondation de l'ovule et enfin, la destruction par apoptose des cellules tumorale qui sont des processus naturels nécessitant la présence de radicaux libre (Favier, 2003).

➤ **Rôle physiologique des radicaux libre dans la reproduction féminine**

Chez les mammifères, les phénomènes radicalaires sont impliqués dans la multiplication, la différenciation, la croissance et le fonctionnement des différents types de cellules. Ils jouent un rôle très important pendant la gestation. L'intensité du métabolisme utéro-placentaire et embryonnaire, favorisée par la sécrétion des œstrogènes, stimule en effet la production de radicaux libres oxygénés à différents niveaux de la cellule (notamment dans les mitochondries). Ceux-ci interviennent dans la fusion des membranes, permettant la nidation de l'œuf fécondé et le remodelage des tissus utérins, placentaires et embryonnaires, la mise en place des vaisseaux sanguins propres à la gestation, la mise en place des cotylédons et la perméabilisation des membranes qui autorise l'afflux intense de nutriments en direction du fœtus (**Aurousseau et al., 2004**).

1-3-5-Cibles des ERO et des ERA [Figure 23]

A concentration élevée, leurs effets deviennent délétères pour les cellules, les tissus et diverses fonctions physiologiques. Les effets néfastes des ERO sont associés aux perturbations du statut rédox. Ces espèces s'attaquent à la plupart des molécules organiques et inorganiques présentes dans les cellules, parmi lesquelles l'ADN, les protéines, les lipides, les acide-aminés, les sucres et les métaux. Ils agissent selon trois modes d'actions : en arrachant soit un électron, soit un atome d'hydrogène ou encore en s'additionnant sur les doubles liaisons. Les ERO et ERA induisent des atteintes oxydatives sur des composés cellulaires et extracellulaires en général proches de leur site de production du fait de leur demi-vie relativement courte (**Jacob, 1995 ; Zerargui, 2015**).

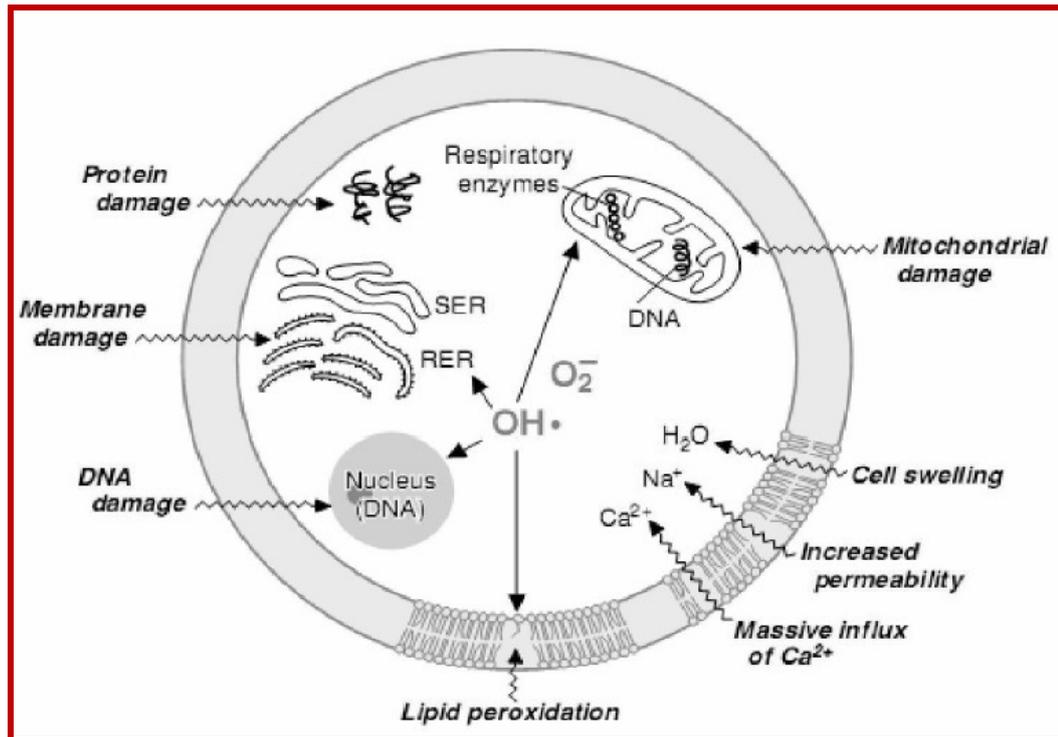


Figure 23. Lésions cellulaires induites par les radicaux libres (Zerargui, 2015).

Les radicaux superoxydes et les radicaux hydroxyles initient la peroxydation lipidique dans les membranes cellulaires, mitochondriales, nucléaires et du réticulum endoplasmique. L'augmentation de la perméabilité cellulaire entraîne un influx des ions calcium qui cause plus de lésions mitochondriales. Les groupes cystéine sulfhydrile et d'autres acides aminés sont oxydés et dégradés. L'ADN mitochondrial et nucléaire peut être oxydé aboutissant à une rupture des doubles brins et à d'autres types de dommages. Les ERA (NO, NO₂ et peroxynitrite) ont des effets similaires (Zerargui, 2015).

A-Oxydation des composés lipidiques

Les acides gras polyinsaturés ainsi que les phospholipides membranaires sont les cibles privilégiées des attaques oxydatives. Les membranes sont plus particulièrement visées par le radical hydroxyle capable d'arracher un atome d'hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde. Cette réaction de peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne [Figure 24], car le radical peroxyde formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué. Ce processus génère des hydro peroxydes qui peuvent continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes et en alcanes (éthane, éthylène, pentane). Le radical peroxyde peut, quant à lui, libérer différents aldéhydes toxiques, le malondialdéhyde (MDA) ou l'hydroxynonéal. Ainsi un unique

évènement oxydatif peut altérer de nombreuses molécules lipidiques et induire une accumulation d'hydro peroxydes dans les membranes ce qui réduira leur fluidité ainsi que l'activité des protéines transmembranaires (Valko et al., 2006).

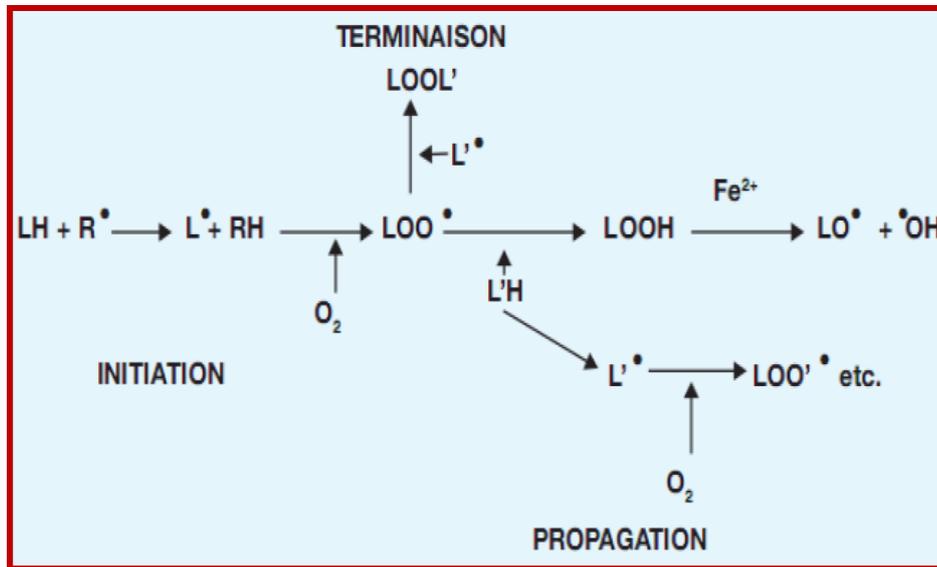


Figure 24 : Mécanisme de la peroxydation des lipides (Michel et al., 2008)

B-Oxydation des composés protéiques

Les protéines sont les constituants cellulaires les plus abondants et sont par conséquent des cibles importantes du stress oxydant. La modification structurale mineure d'une protéine peut induire une modification dans le fonctionnement de celle-ci. Comme pour les lipides, c'est le radical hydroxyle qui est le plus réactif responsable des altérations oxydatives des protéines introduisant de nouveaux groupes fonctionnels telles que les fonctions hydroxyles ou carbonyles qui contribuent aux altérations de la fonction des protéines, la modification de leur conformation et de leur fragmentation.

L'oxydation des protéines peut également induire des réticulations inter- et intra-protéiques par addition d'un groupement lysine sur le groupement carbonyle d'une protéine oxydée, par oxydation d'un groupement sulfhydryle des résidus cystéine formant ainsi des ponts disulfures ou par oxydation des résidus tyrosine formant des ponts Tyr-Tyr. De plus, la nitration des protéines par addition du peroxy-nitrite sur les fonctions tyrosine peut induire de sévères modifications de fonction (Baudin, 2006). En effet, la tyrosine est un acide aminé particulièrement impliqué dans les voies de signalisation, en particulier par les réactions de phosphorylation/déphosphorylation. Ainsi le stress oxydant peut avoir un effet

sur la fonction propre d'une protéine mais peut également avoir des répercussions sur l'ensemble de la régulation cellulaire (Valko et al., 2006).

C-Oxydation de l'ADN

L'ADN nucléaire et mitochondrial sont également des cibles des ERO. Les altérations les plus communes sont l'hydroxylation des bases puriques et pyrimidiques et du squelette désoxyribose provoquant le clivage des brins et des mutations génétiques. Ces altérations de la molécule d'ADN peuvent conduire soit à l'arrêt de l'induction de la transcription ou de la transduction des voies de signalisation, soit à l'implication des erreurs de réplication soit encore à une instabilité génomique et l'ensemble est associé au phénomène de carcinogenèse. Une des altérations fréquentes de l'ADN est observée au niveau de l'oxydation de la guanine par le radical hydroxyle formant la 8-hydroxy-guanine (8-OHG). Ce produit de l'oxydation de l'ADN peut être facilement dosé dans les urines et est considéré comme un marqueur de carcinogenèse (Valko et al., 2006).

Les ERA peuvent également induire des oxydations de l'ADN où le monoxyde d'azote et le peroxy-nitrite interviennent dans l'oxydation de la chromatine. De plus, le peroxy-nitrite peut induire la formation de 8-nitroguanine. Les altérations oxydatives de l'ADN sont induites dans la majorité des cas, par le radical hydroxyle. Lorsque le peroxyde d'hydrogène échappe aux enzymes de régulation, il gagne le noyau de la cellule et réagit avec les ions Fe^{2+} et Cu^{+} associés à la chromatine produisant ainsi in situ le radical hydroxyle qui attaque l'ADN la plus proche (Zerargui, 2015).

1-4-Pathologies liées au stress oxydant

Plusieurs recherches ont confirmé l'implication du stress oxydant dans une multitude de maladies, comme le cancer, la cataracte, la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome de détresse pulmonaire aigu, l'œdème pulmonaire, le vieillissement accéléré, le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires (Ng et al., 2008).

Dans l'état actuel des connaissances, nous pouvons avancer les certitudes suivantes concernant le stress oxydant et les problèmes de santé qui en découlent (Gil del Valle et al., 2013). L'oxydation des lipides et celle de l'ADN via la formation de

dérivés toxiques de l'oxygène sont respectivement impliquées dans le développement de maladies cardiovasculaires et du cancer. Le rôle du stress oxydant dans la relation syndrome métabolique – diabète de type II – maladies cardiovasculaires est de plus en plus établi (**Kusano et Ferrari, 2008**).

Les maladies dégénératives seraient imputables au stress oxydatif généré par les radicaux libres. Par conséquent, il est de plus en plus évident que nos défenses naturelles ne suffisent plus à combattre ces ennemis. Nous observons aujourd'hui un déséquilibre en faveur des radicaux libres sur les défenses naturelles de l'organisme. Cette montée en faveur des radicaux libres explique, en partie du moins, la recrudescence des cas d'Arthrose et polyarthrite rhumatoïde et de l'inflammation (**Henrotin et al., 2005**).

1-5-Défense antioxydant

Notre organisme est équipé de tout un système complexe de défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques, localisé dans les compartiments intra- et extracellulaire. Un antioxydant (AOX) est une substance qui inhibe ou retarde significativement l'oxydation d'un substrat, alors qu'elle présente une concentration très faible dans le milieu où elle intervient (**Halliwell et Gutteridge, 1990 ; Mette, 2006**).

Les antioxydants agissent de plusieurs manières. Leur mécanisme d'action peut être direct ou indirect, en tant que partie de la structure d'enzymes et/ou cofacteurs d'enzymes antioxydantes, comme dans le cas des éléments traces (Cu, Fe, Mn, Zn ...). Les mécanismes les plus fréquents sont l'interruption de la spirale oxydative (vitamines C et E, NADPH, glutathion), la prévention des dégâts par la mise à disposition d'électrons (céruoplasmine, vitamine C, superoxyde dismutase, GSHPx), et la réparation des molécules de DNA (Zn, acide folique, niacine). Les antioxydants sont interdépendants. En donnant un électron, ils deviennent eux-mêmes des radicaux libres qui doivent se rééquilibrer, autrement dit être réduits : ainsi le tocophéryl résultant de l'oxydation du tocophérol, dépend de l'ascorbate qui devient du déhydroascorbate, lui-même régénéré par le glutathion, qui dépend à son tour de la NADPH pour sa réduction, constituant une spirale antioxydante (**Mette, 2006**).

1-5-1-Modes d'action des antioxydants

Dans l'organisme, il existe plusieurs types de molécules à activité antioxydante dont les mécanismes d'action sont différents. Selon leur mode d'action, les antioxydants sont classés en deux catégories :

- **Système de défense primaire** : exemple la catalase (CAT), le glutathion (GSH). Ces antioxydants préviennent la production de ROS en limitant la phase d'initiation des réactions d'oxydation. Ils agissent donc en prévention.
- **Système de défense secondaire** : exemple les tocophérols, ces molécules sont dites « chainbreaking ». Elles réagissent avec les ROO° et/ou les R°, bloquant ainsi les réactions de propagation. Ce type d'antioxydant permet d'éviter le passage de formes peu réactives (O2-) à très réactives (OH°) (Pastre, 2005).

1-5-2-Origines des antioxydants

Les antioxydants peuvent être classés en deux catégories [Tableau 05] avec :

- les enzymes antioxydantes directement synthétisées par l'organisme. Elles possèdent un centre métallique leur permettant de se placer sur différentes valences pour transférer les électrons afin d'équilibrer les molécules.
- les nutriments antioxydants dont les apports sont nécessaires par l'alimentation. Cette dernière classe d'antioxydants nous intéresse particulièrement puisque nous verrons s'il est possible de renforcer les défenses de l'organisme en augmentant les apports exogènes de ces différentes molécules.

Tableau 05 : Les deux types de protection antioxydants de l'organisme : les systèmes enzymatiques et les nutriments antioxydants (Pastre, 2005).

Système antioxydants enzymatiques endogènes	Système antioxydants d'origine alimentaire
Superoxyde dismutase Glutathion peroxydase Catalase(s) Lipases, protéases, endonucléases (éliminent les molécules oxydées) Albumine, ferritine (complexent les ions divalents)	Vitamine E Vitamine c Taurine Caroténoïdes (lycopène, lutéine...) Polyphénols Certains minéraux et oligo-éléments (sélénium, zinc)

1-5-3-Intérêt des antioxydants dans la lutte contre le stress oxydant

La production de radicaux libres est compensée par leur élimination grâce aux capacités antioxydantes de l'organisme. Chez tout individu, il existe, en permanence un équilibre entre les dégâts causés par les molécules oxydantes et leur réparation. Si celui-ci est rompu, le stress oxydatif apparaît. Il semble donc intéressant de soutenir les défenses antioxydantes de l'organisme pour éviter cette rupture. Les défenses exogènes semblent les plus faciles à conforter puisqu'elles pourraient être renforcées par des apports de compléments alimentaires. Cela pourrait être très intéressant de les utiliser, par exemple, chez l'individu vieillissant. En effet, avec l'âge, les individus sont plus sensibles au stress oxydant. Leur capacité d'absorption intestinale de molécules antioxydantes d'origine alimentaire est moins efficace. Les mécanismes de défenses endogènes de l'organisme s'essouffant avec l'âge, les espèces radicalaires se multiplient (**Pastre, 2005**).

2- Effet du stress oxydant sur la reproduction et l'infertilité féminine

Les radicaux libres font partie intégrante du fonctionnement de l'organisme et jouent notamment un rôle essentiel pour la reproduction, la nidation de l'œuf fécondé et le développement de l'embryon. Mais un déséquilibre entre leur production et leur élimination peut engendrer un stress oxydant. Ce déséquilibre peut conduire à certaines pathologies au niveau de l'appareil reproducteur : endométriose, SOPK, infertilité inexplicée. Même la grossesse peut être impactée, avec risque d'avortement spontané, de pré-éclampsie et de retard de croissance intra-utérin (**Agarwal et al., 2012**).

Il existe un accroissement de la concentration en MDA (malonyldialdéhyde), un marqueur de la peroxydation des lipides, dans la cavité péritonéale des femmes présentant une infertilité dite inexplicée. Cela peut suggérer une baisse du statut oxydant du liquide péritonéal (surtout le glutathion et la vitamine E), et un facteur possible de cette infertilité (**Polak et al., 1999 ; Alexia, 2021**).

Les réserves de l'organisme maternel en vitamines et en certains minéraux jouent un rôle prépondérant dans la protection de l'organisme contre ce stress oxydant. Il est donc important de réévaluer la couverture des besoins en minéraux et vitamines des femelles reproductrices en fonction de leur environnement (**Aurousseau et al., 2004**).

Un déséquilibre entre la production des radicaux libres oxygénés et leur élimination (Stress oxydant) peut conduire à l'altération de l'organisme de la mère et de l'embryon. Pour éviter un tel cas de figure, la femelle reproductrice puise dans ses réserves de vitamines et de minéraux. Une partie des vitamines est détruite lorsqu'elles participent à l'élimination des radicaux libres et une partie des minéraux est perdue lorsque les enzymes auxquelles ils servent de cofacteur sont inactivées par les radicaux libres. Les besoins des femelles reproductrices sont donc accrus. L'adaptation des apports alimentaires doit tenir compte, en plus de cet accroissement des besoins propre à la gestation, des augmentations occasionnées par l'exposition des animaux à de nombreux stress, notamment ceux causés par les facteurs climatiques. Des séquences climatiques défavorables exercent, en particulier, des effets négatifs sur la teneur en cobalt des fourrages, et en conséquence, diminuent la synthèse dans le rumen des deux vitamines B12 et B9 (acide folique) qui jouent un rôle critique pour le fonctionnement de l'organisme maternel, pour le développement fœtal et pour le déroulement de la gestation. L'élargissement des connaissances sur ces aspects peu explorés est nécessaire à la promotion d'une agriculture durable (**Zerargui, 2015**).

Les ROS peuvent affecter une variété de fonctions physiologiques dans l'appareil reproducteur, à des niveaux excessifs, ils peuvent entraîner des pathologies précipitées affectant la reproduction féminine. Le statut oxydant peut influencer le développement précoce de l'embryon en modifiant les facteurs de transcription clés et donc en modifiant l'expression des gènes. Les concentrations de ROS peuvent également jouer un rôle majeur à la fois dans l'implantation et la fécondation des ovules (**Ashok et al., 2005**).

On s'intéresse de plus en plus à l'examen du rôle de la OS dans la reproduction féminine, car il pourrait s'agir d'un lien majeur dans le casse-tête de l'infertilité ainsi que dans certaines maladies des organes reproducteurs telles que l'endométriose. Récemment, il a été rapporté que l'OS avait un rôle important dans le fonctionnement normal du système reproducteur féminin et dans la pathogenèse de l'infertilité féminine (**Ashok et al., 2005**).

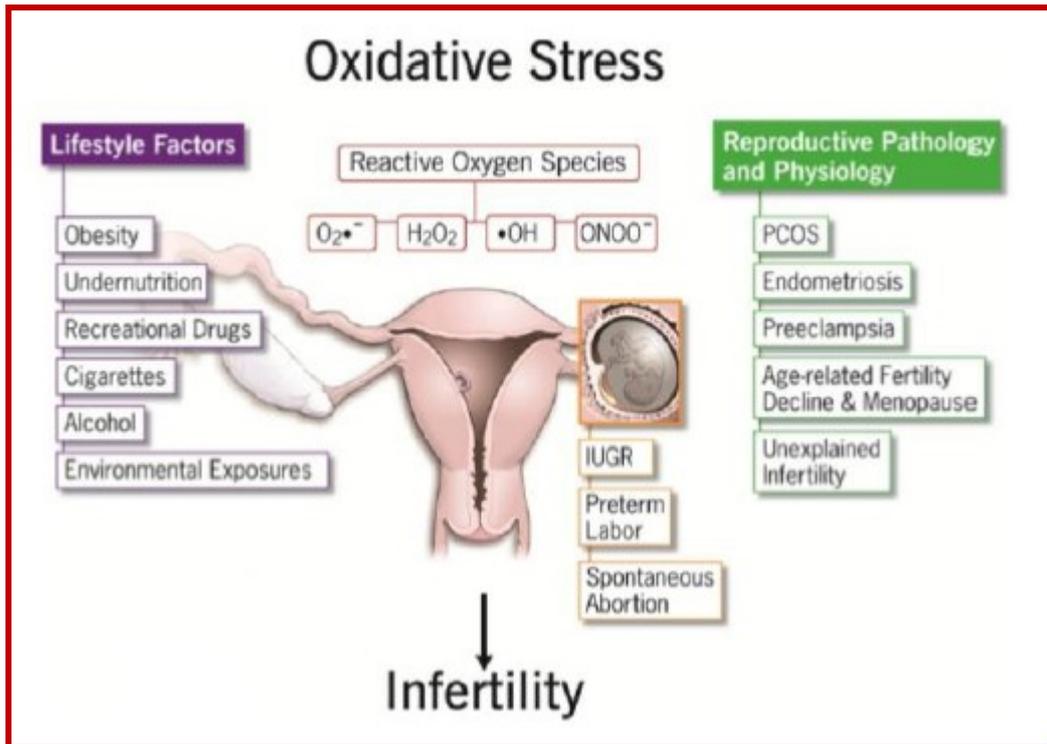


Figure 25 : Facteurs menant à la création de radicaux libres et leurs effets sur la fertilité féminine (Agrawal, 2012).

2-1- Stress oxydant et ovaire

Il existe un équilibre délicat entre les ROS et les enzymes antioxydantes dans les tissus ovariens. Les enzymes antioxydantes neutralisent la production de ROS et protègent l'ovocyte et l'embryon (Ashok et al., 2005).

La granulosa et les cellules lutéales répondent au peroxyde d'hydrogène avec une perte d'action des gonadotrophines et inhiber la sécrétion de progestérone. La production des hormones progestérone et estradiol est Diminue lorsque le peroxyde d'hydrogène est ajouté à la culture Cellules lutéales stimulées par la gonadotrophine chorionique humaine. Le peroxyde d'hydrogène réduit la dépendance à l'AMPC et Stéroïdogénèse indépendante de l'AMPC (Ashok et al., 2005).

La présence de superoxyde dismutase dans l'ovaire a révélé une coloration intense par immun-histochimie dans les cellules de la thèque interne des follicules antraux. L'anticorps anti-Ad4-binding protein (Ad4BP) a été utilisé pour localiser L'Ad4BP dans les noyaux des cellules de la thèque et de la granulosa. Ad4BP est un facteur de transcription stéroïdogène qui induit la transcription de l'enzyme P450 stéroïdogène. Ainsi, il contrôle la stéroïdogénèse dans les ovaires. La corrélation entre

l'Ad4BP et l'expression du superoxyde dismutase suggère une association entre la SO et la stéroïdogénèse ovarienne (Ashok et al., 2005).

2-2- Stress oxydant et trompes de Fallope

La production de NO a été démontrée par une activité NADPH diaphorase positive dans la trompe de Fallope humaine. Un système NO endogène existe dans les trompes de Fallope. Le NO a un effet relaxant sur les muscles lisses et il a des effets similaires sur la contractilité tubulaire. Une carence en NO peut entraîner un dysfonctionnement de la motilité tubaire, entraînant une rétention d'ovule, un retard du transport des spermatozoïdes et une infertilité (Ashok et al., 2005).

L'infertilité associée aux infections du tractus urogénital est associée à une diminution de la motilité et de la viabilité des spermatozoïdes. Des niveaux accrus de NO dans les trompes de Fallope sont cytotoxiques pour les microbes envahisseurs et peuvent également être toxiques pour les spermatozoïdes (Ashok et al., 2005).

2-3- Stress oxydant et endométriose

Il existe une variation cyclique de l'expression du superoxyde dismutase (SOD) dans l'endomètre. L'activité SOD diminue à la fin de la phase de sécrétion tandis que les niveaux de ROS augmentent. Ces changements ont été supposés être importants dans la genèse de la menstruation et les sécrétions endométriques. Les niveaux de prostaglandine E2 α augmentent vers la fin de la phase de sécrétion et les ROS déclenchent la libération de prostaglandine E2 α in vitro (Ashok et al., 2005).

La stimulation de l'enzyme cyclooxygénase est provoquée par les ROS via l'activation du facteur de transcription NF κ B, suggérant un mécanisme de menstruation. Une génération accrue de ROS par des macrophages péritonéaux activés a été rapportée dans le liquide péritonéal. Les niveaux de ROS dans le liquide péritonéal des patientes atteintes d'endométriose n'étaient pas significativement plus élevés que ceux des témoins. Un taux accru d'anticorps lié au stress oxydatif a été rapporté chez les femmes atteintes d'endométriose, entraînant une augmentation des taux sériques d'auto-anticorps contre les lipoprotéines de basse densité modifiées par oxydation (Ashok et al., 2005).

Des niveaux élevés du marqueur de la peroxydation lipidique, la lysophosphatidylcholine, un puissant facteur chimiotactique pour les monocytes/lymphocytes T, ont été observés dans le liquide péritonéal des femmes atteintes

d'endométriose. L'oxydation non terminale peut jouer un rôle dans la physiopathologie de l'endométriose. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) minimalement oxydées (M-LDL) sont présentes dans le liquide péritonéal des femmes atteintes d'endométriose (Ashok et al., 2005).

Chez les femmes atteintes d'endométriose, les macrophages, activés par des érythrocytes sénescents ou des cellules endométriales apoptotiques, produisent des ROS et des cytokines capables de stimuler la production d'oxyde nitrique (NO). La présence chronique de ces substances dans le liquide péritonéal, environnement de la majorité des fonctions physiologiques de la reproduction, pourrait être la cause de l'infertilité lui étant associée. Il est démontré que les ROS affectent la maturation des ovocytes, la stéroïdogénèse ovarienne, l'ovulation, l'implantation, la formation du blastocyste et la lutéolyse (Krystal Paris, 2011).

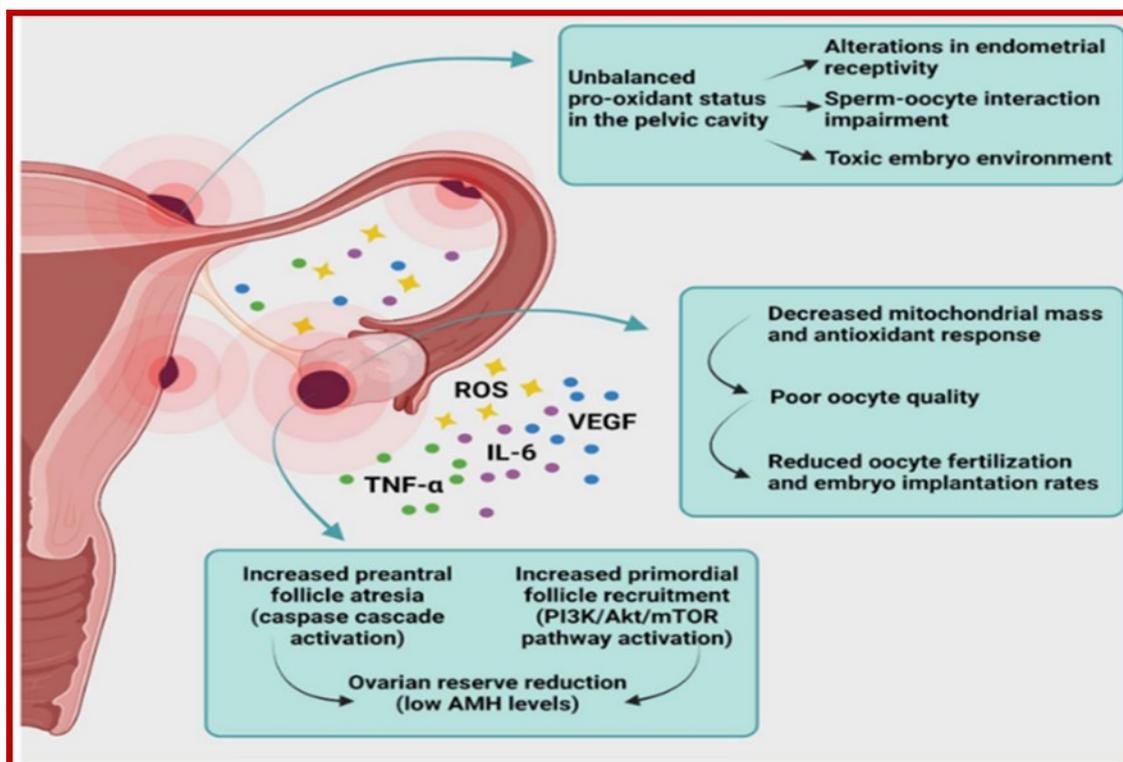


Figure 26 : Impact des ROS et des cytokines inflammatoires sur l'appareil reproducteur des patientes atteintes d'endométriose pelvienne et ovarienne (Cacciottola et al., 2021)

Au cours d'une étude réalisée par des chercheurs de l'hôpital Cochin (unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes, Institut Cochin, Paris), du liquide péritonéal a été prélevé chez 150 jeunes femmes atteintes d'endométriose. Le péritoine est une membrane séreuse formée de deux feuillets, qui recouvre la cavité abdominale et les

viscères qu'elle contient. Les chercheurs ont alors constaté que les femmes souffrant d'endométriose présentaient un stress oxydatif important au niveau de ce liquide. Des expériences réalisées *in vitro* ont mis en avant que le fait d'inhiber ce stress bloquerait la prolifération des cellules endométriales.

Une revue systématique a compilé les analyses de différents marqueurs de stress oxydatif, étudiés chez des femmes atteintes d'endométriose dans différents échantillons biologiques. Ces différentes analyses mettent en avant la présence d'un stress oxydatif plus important chez les femmes atteintes d'endométriose, en comparaison avec les femmes qui ne présentent pas cette pathologie. Les diverses études menées démontrent donc bien l'implication d'un stress oxydatif dans l'endométriose (**Scutiero et al., 2017**).

2-4-Stress oxydant et syndrome des ovaires poly-kystiques

Le syndrome des ovaires poly-kystiques (SOPK) est une maladie endocrinologique hétérogène, affectant un nombre considérable de femmes en âge de procréer avec une prévalence de 10 % à 15 %, caractérisée par une anovulation chronique avec oligoaménorrhée, obésité, hypertrophie des ovaires kystiques, hyperandrogénie et infertilité.

La résistance à l'insuline est rencontrée chez environ 50 % à 70 % des patients atteints de SOPK. Des recherches récentes suggèrent que la carence en antioxydants est le facteur responsable de la réduction de la sensibilité des récepteurs de l'insuline. En conséquence, une hyperinsulinémie compensatoire a entraîné une augmentation de l'hormone lutéinisante, puis la production d'androgènes a augmenté soit via ses propres récepteurs, soit via les récepteurs du facteur de croissance de l'insuline (IGF-1). L'accélération de l'atréisie du follicule antral (apoptose accélérée) est renforcée par un excès de ROS qui, à son tour, entraînera l'augmentation des androgènes par l'incapacité à se convertir en œstrogènes. De plus, les radicaux oxygénés favorisent l'achèvement de la première division méiotique ce qui explique la persistance de follicules immatures dans le SOPK (**Mulla et al., 2018**).

2-5-Stress oxydant et grossesse

La grossesse est un état physiologique qui s'accompagne d'une forte demande énergétique et d'une exigence accrue en oxygène à l'origine d'un stress oxydatif. L'état de stress oxydatif pendant la grossesse est aussi dû à l'activité mitochondriale accrue et à la

réduction du potentiel du piégeage. **Kressig et autres (2008)** ont rapporté qu'il y a une augmentation significative des taux en MDA pendant la grossesse normale. Les peroxydes lipidiques se forment lorsque les lipides interagissent avec les radicaux d'oxygène. Le placenta humain produit des peroxydes lipidiques qui sont sécrétés principalement du côté maternel du placenta et les marqueurs de la peroxydation lipidique accrue sont observés pendant la grossesse normale.

Plusieurs études ont montré que le système de défense antioxydant est modifié pendant la grossesse. Wisdom et son équipes (1991) ont montré que l'activité d'une importante famille d'enzymes antioxydantes, le superoxyde dismutase (SOD), est réduite dans le sang des femmes enceintes. En outre, **Walsh et Wang (1993)** ont signalé un déficit dans une autre enzyme antioxydante, la glutathion peroxydase (GPx) pendant la grossesse. Compte tenu de ces constatations, on peut s'attendre à ce qu'une carence en ces enzymes conduirait à la peroxydation lipidique accrue pendant la grossesse. Les taux sériques réduits en vitamine C et en vitamine E ont été observés pendant toute la grossesse (**Bouchikhi, 2016**).

2-6-Stress oxydant et fœtus

L'embryon nécessite de l'énergie sous la forme de l'ATP, de NADPH, et de l'oxygène pour se développer d'une manière adéquate. Ces composés sont générés à partir de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale et sont étroitement régulés. Une conséquence inévitable de la respiration aérobie est la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui si elles sont produites à des niveaux élevés, peuvent activer une variété de voies de signalisation et affecter négativement le développement embryonnaire. Au cours du développement, il ya un équilibre délicat entre les fonctions de ROS et des antioxydants pour maintenir l'homéostasie. La perturbation de cet équilibre entraîne des anomalies qui peuvent avoir un impact sur les cellules germinales de l'embryon et le fœtus et peut avoir à long terme des conséquences sur l'organisme mature (**Bouchikhi, 2016**).

Les modèles animaux ont été très utiles pour démontrer que l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène, associée à une augmentation des espèces réactives de l'azote, sont clairement liées à l'induction des malformations chez le fœtus. Des souris gestantes traitées avec des antioxydants tels que le butylhydroxytoluène, la vitamine E, la vitamine C, ou l'acide lipoïque ont moins de descendants avec des malformations, alors que la perturbation de la superoxyde dismutase conduit à des anomalies congénitales

mineures et majeures qui sont associées à une augmentation de l'oxydation de l'ADN par les ROS (**Bouchikhi, 2016**).

2-7-Stress oxydant et placenta

Le placenta est un organe unique et transitoire, indispensable à l'établissement de la grossesse, à son bon déroulement, à la croissance embryonnaire et fœtale. Il régule la croissance et le développement fœtal à travers le transport des nutriments et de gaz, la synthèse et la sécrétion d'hormones stéroïdiennes et peptidiques. Le placenta génère des espèces réactives de l'oxygène qui peuvent contribuer au stress oxydatif observé, même dans la grossesse normale. Ce stress est très important dans la grossesse compliquée par une prééclampsie, une restriction de croissance intra-utérine (RCIU) et un diabète pré gestationnel. Le stress nitratif est la modification covalente des protéines et d'ADN par le peroxyde d'azote formé par l'interaction du superoxyde et du monoxyde d'azote. Le stress nitratif est très important au cours des grossesses compliquées. Le stress oxydatif et nitratif perturbe la fonction placentaire conduisant à des perturbations de la croissance fœtale (**Bouchikhi, 2016**).

Chapitre IV :

**Traitement de l'infertilité féminine et
conséquences de la thérapie antioxydante**

1- Traitement de l'infertilité féminine

Avant d'établir un traitement, un examen somatique et un bilan hormonal sont recommandés. Le bilan s'impose en l'absence de grossesse spontanée après deux ans de rapport sexuels réguliers non protégés (Délai raccourci à 1 an chez les femmes de plus de 35 ans et 6 mois chez celles de plus de 40 ans) **(Pierre, 2017)**.

1-1-Traitements chirurgicaux

la chirurgie a beaucoup évolué ces dernières années. Elle permet de résoudre les infertilités mécaniques ou d'améliorer la réussite des techniques d'AMP.

1-1-1- Coelioscopie

la coelioscopie permet de faire de la chirurgie : la coeliochirurgie, permettant de traiter les adhérences, les trompes oblitérées, les hydrosalpinx, les fibromes interstitiels et sous-séreux, l'endométriose, les ovaires micropolykystiques en deuxième intention quand le citrate de clomifène est inefficace. elle peut être aussi utilisée pour la reperméabilisation des trompes **(Merviel et al., 2006)**.

1-1-2-Hystérocopie

L'hystérocopie permet la résection d'une malformation utérine. L'ablation d'un fibrome sous muqueux ou d'un polype intracavitaire, le traitement d'une synéchie, le traitement d'un « Utérus Distorsion » c'est-à-dire une hystéroplastie d'un utérus trop petit du fait de la prise de distorsion par la mère **(Merviel et al., 2006)**.

1-2- Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux les plus couramment retrouvés concernent les dérèglements hormonaux. Les troubles de l'ovulation sont traités par des traitements différents selon l'étiologie du trouble. Par exemple, l'hyperprolactinémie peut entraîner une anovulation. L'hyperprolactinémie peut être par un agoniste dopaminergique tel que la bromocriptine (Palodel) ou le lisuride (Dopergide). Ce traitement rétablit souvent à lui seul une fertilité normale. Lorsqu'aucune cause n'a été identifiée pour le trouble ovulatoire, un traitement inducteur de l'ovulation est utilisé **(Lansac et FGuerif, 2005)**.

La stimulation de l'ovulation par la prise de médicaments oraux ou injectables est proposée à toutes les femmes ayant des troubles ovulatoires. La stimulation de l'ovulation

par la prise d'hormones (gonadotrophines) est utilisée pour stimuler la croissance des follicules et la production d'un ou plusieurs ovules matures. Dans le cas d'une anomalie des spermatozoïdes, les femmes ont habituellement recours à l'insémination. Cette technique consiste à prélever les spermatozoïdes du conjoint afin de les déposer dans le système reproducteur de la femme.

Lorsque ces deux techniques échouent, la FIV est généralement envisagée. Tout comme son nom l'indique, la FIV est une technique de fécondation en laboratoire où des ovules sont prélevés des ovaires et mis en contact *in vitro* avec des spermatozoïdes pour créer des embryons qui sont ensuite transférés dans l'utérus de la femme. Dans le cas où le nombre et la qualité des spermatozoïdes seraient trop faibles, la FIV se fait par l'injection intra cytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI) (Marie-Lou Piché, 2017).

1-3- Procréation Médicalement Assistée (PMA)

Lorsque les traitements chirurgicaux et médicamenteux ne suffisent pas pour obtenir une grossesse, le couple est orienté vers la technique d'AMP la plus adaptée à son cas. L'AMP s'étend des pratiques cliniques et biologique permettant la conception *in vitro*, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle (Pierre, 2017). Il existe différentes techniques de PMA : la stimulation simple, l'insémination artificielle, la fécondation *in vitro* (FIV), La FIV-ICSI (intraCytoplasmic Sperm Injection).

1-3-1-Stimulation simple de l'ovulation

La stimulation simple de l'ovulation (stimulation ovarienne) consiste à restaurer ou améliorer la qualité de l'ovulation pour optimiser les chances de grossesse, maîtriser la survenue de l'ovulation et cibler les rapports. Elle est indiquée dans les cas de dysovulation ou anovulation et lors de courtes durées d'infertilité (inférieures à 3 ans) (Pierre, 2017).

Que ce soit une infertilité liée à l'homme, la femme ou encore mixte, le contrôle de la stimulation ovarienne est un élément essentiel qui va permettre la mise en place de toutes les techniques d'AMP. La stimulation constitue en elle-même, une solution éventuelle simple, lorsqu'une grossesse tarde à venir, sans technique d'AMP prévue pour la suite. Elle reste à la base de toutes les autres techniques qui vont être mises en place dans le cadre d'une prise en charge de l'infertilité par une AMP (Peyronel, 2021).

L'objectif de la mise en place de la stimulation ovarienne est la maîtrise de l'ovulation chez la femme. En effet, elle permet d'avoir un contrôle sur la croissance folliculaire ovarienne et sur le déclenchement de l'ovulation. La croissance folliculaire naturelle sera bloquée, et sera remplacée par un traitement adapté. Son contrôle est primordial dans la mise en place des techniques d'AMP (**Peyronel, 2021**).

Il existe deux types de stimulation, la stimulation mono-folliculaire et la stimulation multi-folliculaire :

- **Stimulation mono-folliculaire** : utilisée dans le cadre de stimulation simple, d'insémination intra utérine (IIU), de transfert d'embryon congelé (TEC) ou de réchauffement d'ovocytes (ROV). Elle ne nécessite pas de blocage de l'AHH. Seront utilisés, uniquement, le citrate de clomifène ou les gonadotrophines et traitement associé pour favoriser une implantation de l'embryon.
- **Stimulation multi-folliculaire** : utilisée dans le cadre de FIV, ICSI. Elle va nécessiter un blocage de l'AHH, et donc l'utilisation de traitement le permettant (agonistes et antagonistes de la GnRH). Seront également utilisés les traitements permettant une stimulation et une favorisation de l'implantation de l'embryon (**Peyronel, 2021**).

A-Traitement

Les stimulations vont plus ou moins dépendre des traitements suivants, en fonction de si la stimulation sera mono ou multi-folliculaire (**Peyronel, 2021**) :

- Le blocage de l'ovulation : Agonistes de la GnRH, Antagoniste de la GnRH
- Les gonadotrophines et le citrate de clomifène (Clomid®)
- Les Inducteur de l'ovulation
- Les traitements de soutien et de maintien de la phase lutéale

Ensemble, ces traitements vont permettre une induction de l'ovulation. A savoir que tout protocole d'induction de l'ovulation induit un risque intrinsèque d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) (**Peyronel, 2021**).

B-Protocole de stimulation simple [Figure 27]

Dans le cadre d'une simple stimulation ovarienne de la patiente, ce sont simplement les gonadotrophines qui seront utilisées, sans intervenir sur un blocage de l'axe. Sauf

exception, s'il est nécessaire de décaler le jour du déclenchement, dans ce cas il y aura également des injections d'antagonistes. La patiente sera également suivie par échographie pour évaluer la réponse au traitement. Il y aura un déclenchement lorsque les follicules seront de taille suffisamment importante. L'ovulation aura lieu 36 à 40h après l'injection. Le couple devra avoir des rapports pour essayer de concevoir naturellement (Peyronel, 2021).

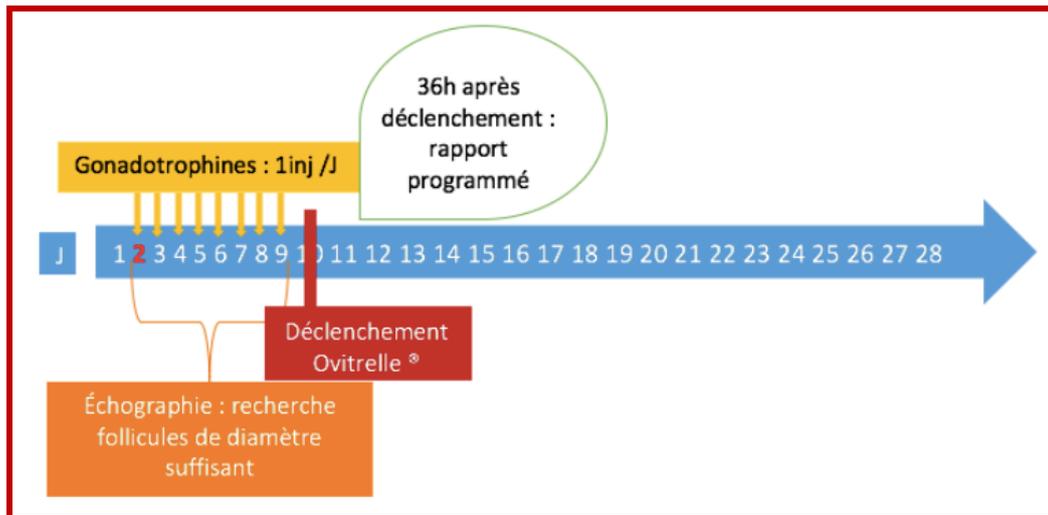


Figure 27 : Protocole stimulation simple (Peyronel, 2021).

1-3-2-Insémination intra-utérine (ou artificielle)

L'insémination intra-utérine (IIU) est une technique qui consiste à injecter les spermatozoïdes (préalablement préparés) dans la cavité utérine en passant par le col de l'utérus, après induction de l'ovulation chez la femme. Cela permet d'éviter les problèmes liés à l'interaction des spermatozoïdes et de la glaire (Peyronel, 2021) [Figure 28].

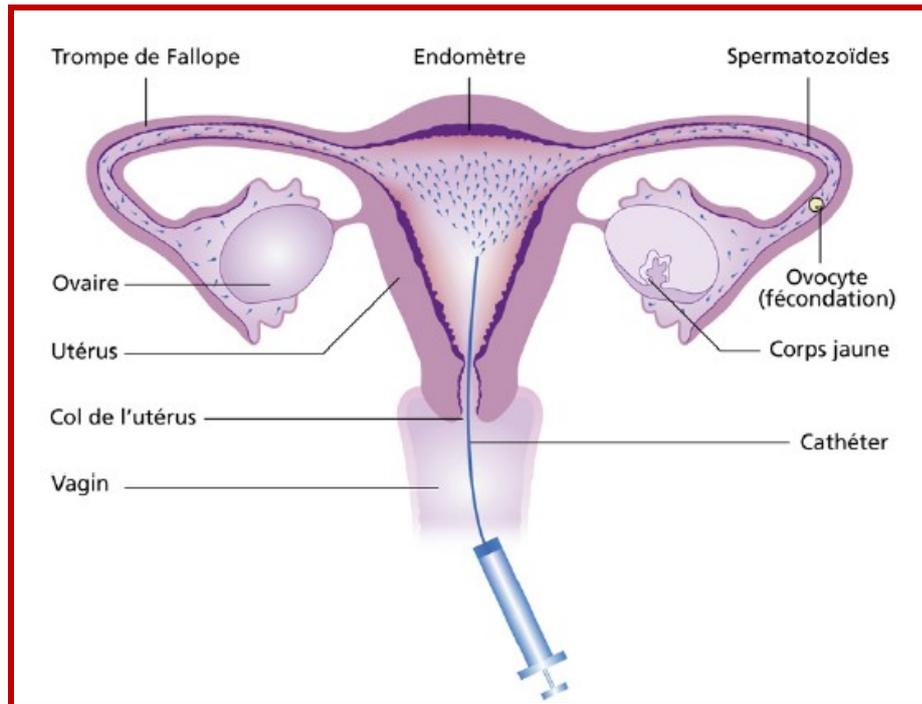


Figure 28 : Schéma de l'insémination intra utérine
[[https://www.cpma.ch/TraitementsPMA/Inséminationavecsperseduconjoint\(IAC\)](https://www.cpma.ch/TraitementsPMA/Inséminationavecsperseduconjoint(IAC))]

L'insémination intra-utérine a pour but de déposer au moment de l'ovulation du sperme capable du conjoint dans la cavité utérine afin de réunir les conditions nécessaires pour qu'une fécondation puisse avoir lieu. Elle est indiquée dans les dysmucorrhées (anomalie de la glaire), dans les infertilités de durée supérieure à 3 ans, dans les échecs d'inductions simples et dans les troubles de l'éjaculation (**Pierre, 2017**).

L'IU est favorisée lorsqu'au moins une des trompes de la femme est perméable et que l'ovulation est homolatérale à la trompe perméable. Il s'agit de conditions obligatoires pour que la technique fonctionne. Cette technique sera préférentiellement choisie dans les cas suivants (**Peyronel, 2021**) :

- La femme présente une anomalie au niveau du col de l'utérus : insuffisance qualitative et/ou quantitative de glaire cervicale, test de H-NHER négatif, antécédent de conisation (conisation : intervention chirurgicale permettant d'ôter une partie du col de l'utérus dans le but de prévenir un cancer du col de l'utérus).
- L'homme présente une anomalie modérée de la qualité du sperme : **OATS**,
- L'homme présente un trouble de l'éjaculation,
- L'infertilité est inexplicée après échec d'induction d'ovulation simple.

➤ **Protocole de l'insémination intra-utérine [Figure 29]**

Afin de permettre l'IIU, la femme va suivre un protocole de stimulation simple, où seront simplement utilisées les gonadotrophines, sans intervenir sur un blocage de l'axe. L'IIU se fait 36h après l'injection d'hCG, ce qui correspond au temps nécessaire pour que l'ovulation ait lieu. L'IIU peut avoir lieu 1h30 à 2h après le recueil du sperme et sa préparation. Par la suite, une supplémentation en progestérone sera mise en place, afin de soutenir la phase lutéale chez la femme et sera poursuivie jusqu'au test de grossesse, 14j après l'IIU. Si la patiente tombe enceinte, le traitement sera poursuivi une semaine de plus (Peyronel, 2021).

La patiente sera suivie par échographie pour évaluer la réponse au traitement. A la suite de cette stimulation et lorsque les follicules observés sont de taille suffisante (entre 16 et 21 mm), l'ovulation sera déclenchée. La présence de 2 follicules est l'objectif recherché. Il se peut que des grossesses gémellaires soient présentes, et il est nécessaire d'informer le couple de ce risque. Vingt pour cent des grossesses seront gémellaires du fait de l'induction de l'ovulation. En cas de réponse trop importante de la patiente (> 2 follicules matures) la tentative sera annulée. S'il existe 3 follicules et qu'il s'agit de la dernière tentative de la patiente, en fonction du contexte, l'IIU sera tout de même envisagée (Peyronel, 2021).

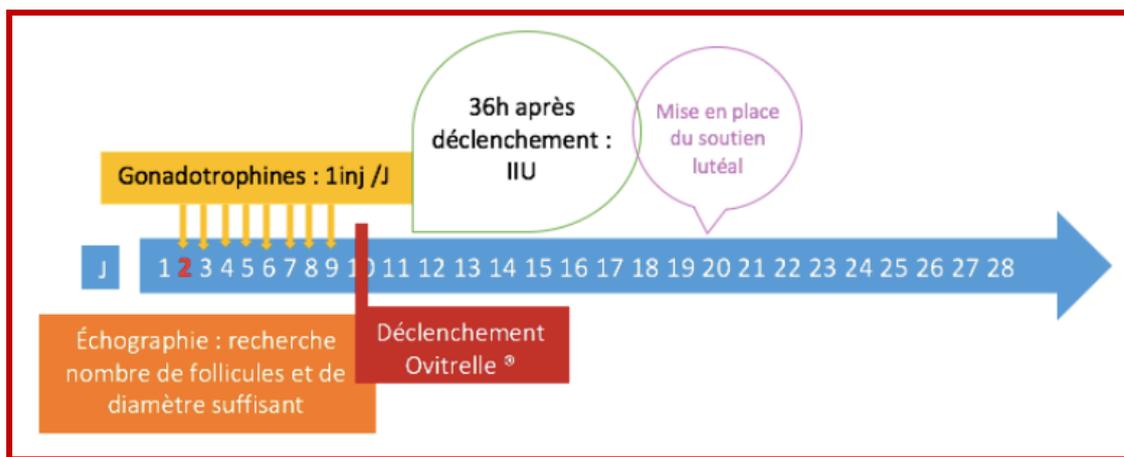


Figure 29 : Protocole insémination intra-utérine (Peyronel, 2021).

1-3-3-Fécondation in vitro (FIV) [Figure 30, 31]

La fécondation *in vitro* (FIV), est une technique dont le principe consiste en la mise en contact de l'ovule et du/des spermatozoïde(s) en dehors de la cavité utérine, avant d'être

réinjectés, afin de poursuivre la grossesse de manière classique. Il existe deux possibilités, la FIV classique, qui met l'ovocyte au contact des spermatozoïdes et l'intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) où un seul spermatozoïde sera sélectionné pour être injecté directement dans l'ovocyte (**Peyronel, 2021**).

La FIV simple ou l'ICSI seront favorisées lorsque les conditions naturelles ne permettront pas la rencontre physique entre l'ovocyte et le spermatozoïde. Elles se composent de 5 étapes :

1. La stimulation ovarienne
2. Le recueil des ovocytes et du sperme
3. La fécondation
4. Le transfert des embryons dans l'utérus
5. Le soutien lutéal

Toutes les étapes seront similaires dans les deux cas, excepté l'étape de la fécondation. Dans l'ICSI la rencontre entre l'ovocyte et le spermatozoïde nécessite au préalable :

- Le retrait de la corona radiata présente autour de l'ovocyte, à l'aide d'enzymes naturellement sécrétées par la femme afin de faciliter la pénétration du spermatozoïde. Cela correspond à l'étape de décoronisation.
- Un seul spermatozoïde sera sélectionné, et subira les modifications nécessaires, avant d'être injecté dans l'ovocyte. La suite sera similaire à la FIV classique.

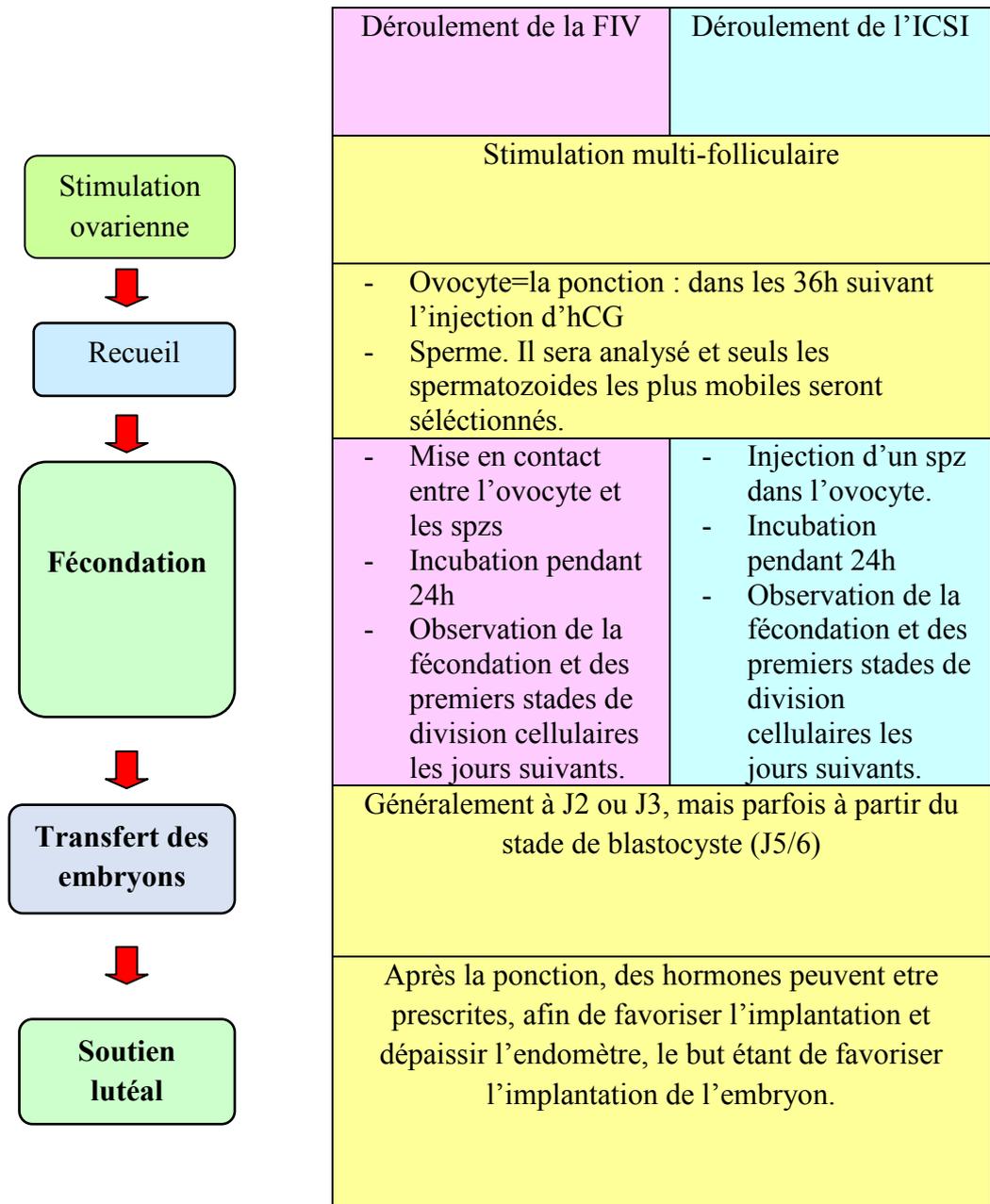


Figure 30 : FIV vs ICSI (Peyronel, 2021)

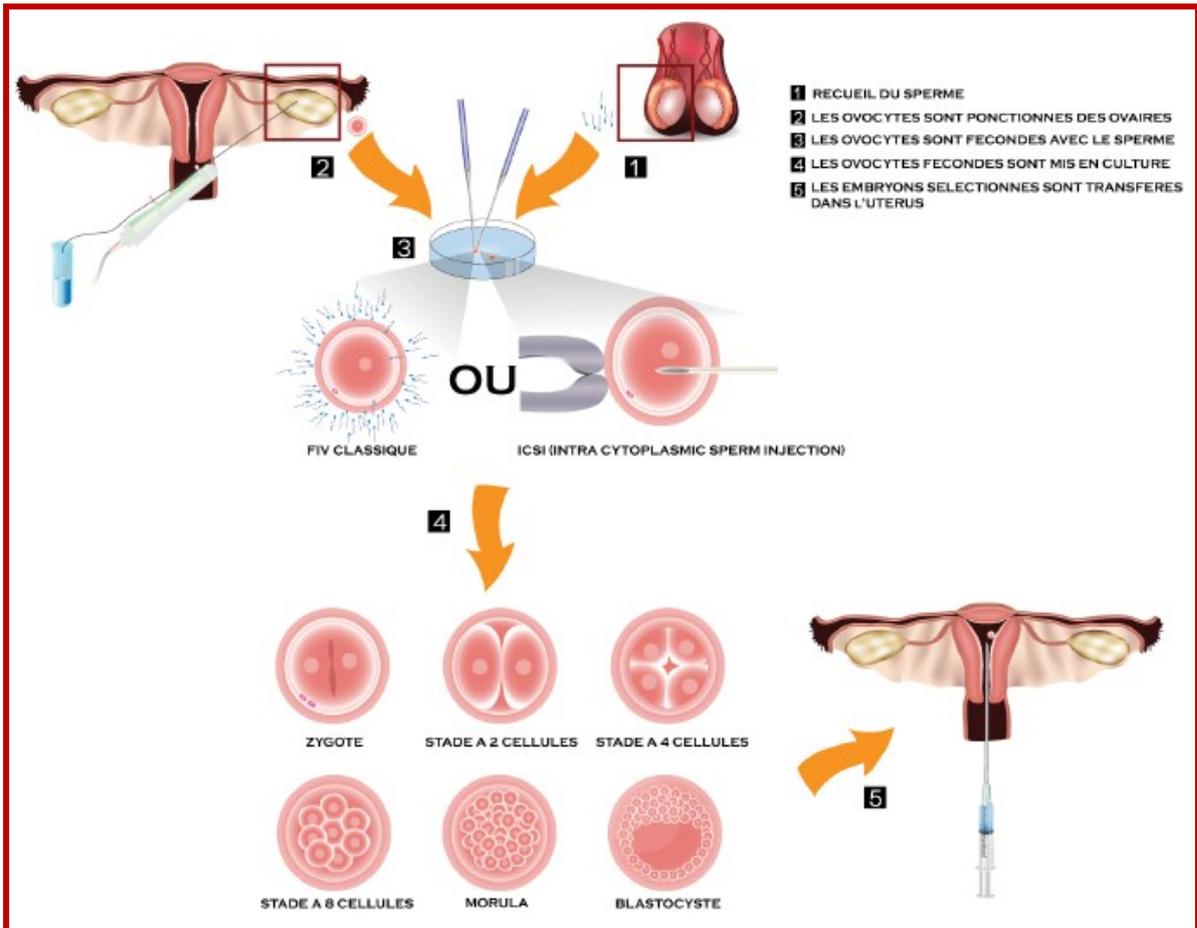


Figure 31 : schéma FIV et ICSI [<https://www.fiv.fr/definition-fecondation-in-vitro/>]

2- Thérapie de l'infertilité par supplémentation des antioxydants

Des études randomisées se sont intéressées à l'utilisation des antioxydants pour le traitement de l'hypofertilité féminine. L'usage de suppléments alimentaires contenant des combinaisons de vitamines et d'antioxydants pour améliorer le taux de grossesse chez les femmes hypofertiles a été évalué.

Une méta-analyse de différents études sur l'effet des antioxydants oralement administrés par des compléments alimentaires, a permis de montrer une augmentation significative du taux de grossesse chez les femmes prenant des antioxydants : 96 grossesses étaient enregistrées dans 15 articles sur 954 couples considérés. L'utilisation des antioxydants étaient associée à une augmentation significative du taux de grossesse par rapport au groupe témoin. Trois articles analysaient les taux de grossesses menées à terme : 20 grossesses étaient retrouvées sur un total de 214 couples. Le traitement antioxydant de

la femme augmentait de façon significative le taux de grossesse menées à terme, par rapport au groupe contrôle (Pierre, 2017).

2-1-Généralités sur les compléments alimentaires

Tout d'abord, il convient de rappeler une définition importante, qui est celle de l'aliment : selon l'encyclopédie Larousse « alimento » en latin, c'est une substance habituellement ingéré par un être vivant et lui fournissant les matières et l'énergie nécessaire à sa vie et à son développement.

Les besoins en nutriment donné ou en énergie ont été définis par les scientifiques du CNERNA-CNRS comme la quantité de nutriment ou énergie nécessaire pour assurer l'entretien (la maintenance), le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé comprenant les besoins liés à l'activité physique et la thermorégulation, ainsi les besoins supplémentaires nécessaires pendant certaines périodes de la vie telles que la gestation, la croissance, la lactation.

La directive européenne définit les compléments alimentaires comme les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seul ou combinés, commercialisés sous forme des doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les comprimés et autres formes similaires, ainsi les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité (Maciuk, 2016).

Les compléments peuvent être utilisés pour corriger des déficiences nutritionnelles ou maintenir un apport approprié de certains nutriments. Cependant, dans certains cas, une consommation excessive de vitamines et de minéraux peut être dangereuse ou avoir des effets indésirables ; il par conséquent nécessaire de fixer des limites maximales afin de garantir la sécurité de l'utilisation de ces substances dans les compléments alimentaires [<http://www.efsa.europa.eu/fr/topic/supplements>].

Le **complément** en nutrition correspond à ce qui s'ajoute au régime alimentaire pour qu'il soit complet.

Le **supplément** c'est ce qui s'ajoute au régime alimentaire complet.

Un **aliment fonctionnel** est un aliment présenté comme possédant des propriétés curatives, préventives à l'égard de déficiences ou des maladies (Maciuk, 2016).

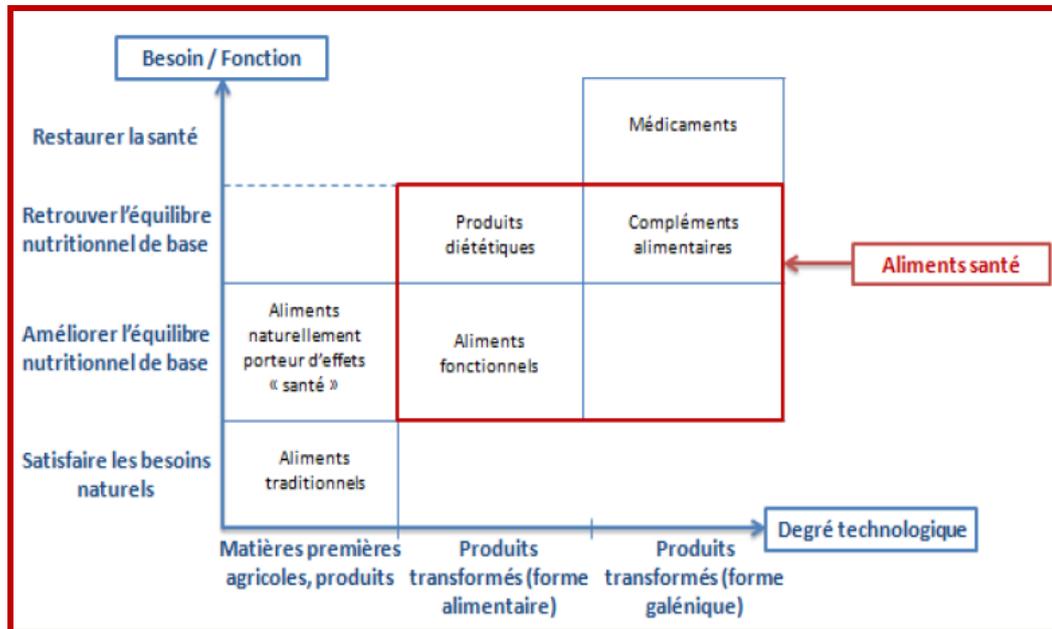


Figure 32 : Schéma de définition des aliments santé (Pierre, 2017).

2-2- Compléments alimentaires antioxydants utilisés dans l'hypofertilité

2-2-1- Vitamines et oligo-éléments

➤ Vitamine E

Afin de déterminer l'effet de la prise orale de vitamine E sur l'issue de la stimulation ovarienne et l'insémination intra-utérine, une étude randomisée a été réalisée auprès de 103 femmes infertiles. Le groupe expérimental a reçu 400 UI/jour (prise orale) de vitamine E du troisième au cinquième jour du cycle menstruel et l'injection de la gonadotrophine chorionique (hCG). Comparativement au groupe sans vitamine E, l'épaisseur de l'endomètre de ces femmes, mesuré le jour de l'injection du hCG, s'est avérée augmentée de façon significative. Les taux d'implantation réussie et de grossesse spontanée étaient similaires dans les deux groupes. La prise orale de vitamine E n'a pas été associée à une amélioration de la probabilité d'une implantation réussie ou d'une grossesse spontanée (Cicek et al., 2012).

Chez l'homme et la femme, son effet sur la fertilité résulterait de son activité anti-oxydante, agissant directement sur la protection des spermatozoïdes et des ovogonies vis-à-

vis des radicaux libres. De plus, la vitamine E agit aussi indirectement sur la fertilité en diminuant le risque de pathologies cardio-vasculaires ; qui peuvent avoir un rôle néfaste sur la fertilité **(Pierre, 2017)**.

➤ **Vitamine D**

L'intérêt de la vitamine D découle de son rôle fondamental sur la division cellulaire. Une étude canadienne sur la fécondation in vitro (FIV) suggère que la supplémentation en vitamine D pourrait contribuer à améliorer le taux de grossesse de même que les probabilités de grossesse. Le niveau sérique en 25-hydroxy-vitamine D (25 OH-D), comme marqueur de niveau de la vitamine, peut être un facteur prédictif de grossesse par FIV chez des femmes suivant le traitement contre l'infertilité. Les participantes à l'étude présentant un niveau suffisant de vitamine D ont eu un taux de grossesse clinique par FIV sensiblement plus élevé comparativement aux femmes avec un niveau insuffisant ou déficient en 25 OH-D. Le taux d'implantation était également plus élevé chez les femmes avec un niveau suffisant de vitamine D, mais les résultats étaient non significatifs **(Garbedian et al., 2013)**.

➤ **Vitamine C**

La vitamine C a été utilisée chez les patients infertiles, présentant des anomalies de la phase lutéale et chez celles qui ont subi des avortements récurrents. La supplémentation avec 400 mg de vitamine C a amélioré le taux d'induction de l'ovulation avec le clomifène.

Dans une autre étude portant sur 65 femmes subissant une FIV et transfert d'embryons, les auteurs ont démontré que les concentrations de l'acide ascorbique étaient plus élevées dans les follicules ovariens matures que dans le sérum. Ceci suggérait une absorption active de la vitamine C par le follicule, ce qui entraîne la séquestration de la vitamine C. Chez les patients subissant FIV-transfert d'embryons. La supplémentation en vitamine C pendant la période de stimulation hormonale, a fait augmenter les concentrations de vitamine C dans le liquide folliculaire. Les taux de grossesse déclarés étaient plus élevés dans le groupe supplémenté, bien que non statistiquement significatif. Les taux de grossesse plus élevés, qui ont atteint une signification, étaient signalés parmi les patients qui étaient non-fumeurs et qui ont reçu supplémentation **(Ashok et al., 2005)**.

Chez les femmes, d'après l'étude de Missmer et al. ; La vitamine C diminuerait le risque d'endométriose, et son efficacité serait supérieure lorsqu'elle est apportée par l'alimentation par rapport à quand son apport vient de la supplémentation **(Pierre, 2017)**.

➤ **Folates et cobalamine**

L'acide folique, ou vitamine B9, intervient avec la cobalamine, ou vitamine B12, dans la biosynthèse des acides nucléiques (dans le métabolisme carboné des nucléotides) et dans la synthèse protéique. Son rôle primordial est dans la multiplication des cellules et un déficit en vitamine B9 ou B12 pourrait être à l'origine d'anomalies chromosomiques au niveau des ovocytes et des spermatozoïdes **(Levy-Dutel et al., 2015)**. Ces vitamines sont indispensables et les plus indiquées pour améliorer la fertilité. On complémente systématiquement les femmes qui souhaitent tomber enceintes car la population est souvent confrontée à une subcarence, voire une carence réelle en folates, et le fœtus a un besoin accru de cette vitamine (notamment à cause du risque de spina bifida en cas de carence). La supplémentation doit être absolument faite durant les premières semaines de grossesse, le dernier jour important de prise étant le 28^e jour (concernant l'embryogénèse) **(Alexia, 2020)**.

Chez la femme, selon l'étude de **Missmer et al. (2010)**, la vitamine B9 diminuerait le risque d'endométriose d'autant plus qu'elle est apportée par l'alimentation par rapport à la supplémentation.

De plus, un apport optimal en folates en période péri-conceptionnelle a montré son efficacité dans la prévention primaire et secondaire des anomalies de fermeture du tube neural du fœtus. La prévention est effective pour un apport durant les 9 semaines avant la conception et jusqu'à 5 semaines après celle-ci.

Un taux d'acide folique insuffisant pourrait avoir un impact sur différentes étapes de la reproduction, de la gamétogenèse au développement précoce **(Forges et al., 2008)**.

Des études de cohortes ont démontré que, dans certains cas, les multivitamines peuvent augmenter la fertilité et même régulariser l'ovulation. La possibilité de naissances multiples après FIV augmenterait en fonction des concentrations plasmatiques d'acide folique. Toutefois, aucune association n'a été démontrée concernant la possibilité de grossesse **(Haggarty et al., 2006)**.

➤ **Vitamine B6**

La vitamine B6 est le terme regroupant le pyridoxal, lapyridoxine et la pyridoxamine.

Chez l'homme et la femme, son impact sur la fertilité est comme pour les vitamines B9 et B12 probablement du à l'hyperhomocystéinémie présente lors de la carence et à son rôle dans les différents métabolismes (acides aminés, acides nucléiques...). De plus, la vitamine B6 favoriserait la biodisponibilité du magnésium, qui est un minéral important au bon fonctionnement de l'organisme et à la fertilité (**Vasson, 2015**).

Chez la femme, Une supplémentation est encore plus utile chez celles qui ont pris la pilule pendant longtemps car les contraceptifs œstro-progestatifs peuvent entraîner une carence en vitamine B6. D'après l'étude Nurses'Health study II, les fortes consommatrices de vitamines B9, B6 et B12 auraient un risque de troubles de l'ovulation diminué (**Missmer et al., 2010**).

➤ **Vitamine B12**

La vitamine B12 agit sur la fertilité de manière similaire aux vitamines B9 et B6 (action dans la normalisation de l'hyperhomocystéinémie et diminution du risque cardiovasculaire). Elle joue un rôle dans la réplication cellulaire, une carence peut de ce fait avoir des effets néfastes sur la fertilité.

Une opération de l'obésité (chirurgie bariatrique, dont la sleeve ou gastrectomie) peut entraîner un défaut de l'absorption de cette vitamine d'où l'intérêt de compléter les sujets ayant eu recours à ce traitement (**Pierre, 2017**).

➤ **Fer**

Chez les femmes, une supplémentation en fer peut être très intéressante. L'étude de Chavarro et al. (2006) a démontré, en fonction de l'âge, une diminution du risque de développer une infertilité ovulatoire de 70% lorsque la femme est supplémentée en fer par rapport à une femme qui ne l'est pas. Mais pour que le supplément soit efficace, les apports doivent être importants. Si l'on ajoute les variations en fonction de l'âge et de l'IMC, la constatation reste identique mais la relation est moins forte. En revanche, le tabagisme, l'activité physique, les apports protéiques et en acides gras n'ont pas fait varier les résultats. Il faut évaluer les réserves en fer à chaque femme en âge de procréer, l'anémie

ferriprive étant très fréquente dans cette population, et possiblement associée à des probabilités diminuées de tomber enceinte (**Chavarro et al., 2006 ; Alexia Tritz, 2021**).

Chez la femme, une déficience en fer est possible, notamment lorsque son ancien moyen de contraception était un stérilet au cuivre. Une supplémentation en fer (chélaté aux protéines) peut alors être utile. Une déficience est aussi possible en cas de grossesses rapprochées car lors de l'accouchement, les femmes vont perdre du sang. D'après l'étude Nurses'health Study II, les consommatrices de suppléments riches en fer auraient un risque inférieur de trouble de l'ovulation (**Missmer et al., 2010**).

Chez l'homme et la femme, un lien entre une consommation importante en fer héminique et une augmentation du diabète de type 2, permet d'évoquer un potentiel risque sur la fertilité, chez la femme notamment, un diabète peut être lié et aggraver des troubles ovulatoires (**Hansen et al., 2014**).

Un défaut en fer jouant sur la fatigue, les troubles de l'humeur et diminuant la résistance aux infections, nous pouvons donc facilement déduire que les rapports sexuels ne seront pas favorisés lors d'un déficit (**Vasson, 2015**).

➤ **Zinc**

Le Zinc est un oligoélément fondamental et ubiquitaire des systèmes biologiques. Il participe à de multiples fonctions physiologiques. Cet oligo-élément est le cofacteur de nombreuses métallo-enzymes, notamment celles participant à la protection contre les radicaux libres et celles impliquées dans la synthèse protéique.

le zinc joue un rôle direct sur la fertilité masculine ou féminine par son action sur le métabolisme des hormones sexuelles. Chez la femme, il peut aussi manquer, or il est indispensable à la réplication de l'ADN et donc à un fœtus en bonne santé.

Les effets du zinc sont assez peu connus chez la femme. Son effet protecteur des ROS agit sur la fertilité. le stress oxydant pouvant en effet affecter la folliculogénèse, la maturation ovocytaire ou encore l'ovulation. Des études sur des modèles animaux ont montré qu'une déficience en Zn chez la femelle peut entraîner une mauvaise implantation embryonnaire. Par contre la supplémentation en zinc a entraîné la diminution du taux de mortalité et de la proportion des fœtus infectés (**Zouaghi et al., 1998 ; Zouaghi et al., 2014**).

➤ **Sélénium**

Le sélénium est, comme le zinc, un antioxydant qui permet le maintien de l'équilibre pro-oxydant / antioxydant au sein des tissus et limite l'accumulation des ROS. Le stress oxydatif peut altérer la spermatogenèse chez l'homme, la folliculogénèse, la maturation ovocytaire, l'ovulation chez la femme, et aussi la fécondation ou le développement embryonnaire (**Pierre, 2017**).

Les chercheurs de l'Université d'Adélaïde ont étudié son rôle et sa localisation dans l'ovaire. En utilisant différentes techniques (rayons X, spectrométrie de masse), les chercheurs parviennent à localiser précisément le sélénium dans l'ovaire. Ils s'intéressent ici également à une protéine contenant du sélénium, GPX1. Pour évaluer si GPX1 joue un rôle important dans les follicules humains, les chercheurs ont analysé des cellules de cumulus de 30 femmes subissant une FIV / ICSI avec transfert d'embryon unique. L'expression du gène GPX1 s'avère significativement plus élevée dans les cellules de cumulus associées à un ovocyte qui va produire une grossesse. Les analyses constatent également que le sélénium et GPX1 sont à des niveaux élevés dans les follicules ovariens « en bonne santé ».

Ces résultats suggèrent que le sélénium et les « sélénoprotéines » comme GPX1 jouent un rôle essentiel en tant qu'anti-oxydants dans les derniers stades du développement folliculaire et contribuent au développement d'un environnement sain pour l'œuf. Alors que la prévalence de l'infertilité est en augmentation, optimiser les niveaux de sélénium permettrait peut-être d'augmenter aussi les chances de concevoir (**Julie Ménage, 2021**).

Le Se en quantités suffisante mais limitées (antioxydant et pas pro-oxydant) est donc nécessaire à une fertilité optimale (**Pierre, 2017**).

➤ **Magnésium (Mg)**

Le Mg est régulateur du stress, il agit sur la fatigue, le stress et contribue à une vie sexuelle optimale pour l'homme et la femme. Le Mg est important dans le processus de la reproduction par son effet stabilisateur des membranes cellulaires. La supplémentation en Mg combinée à la vitamine E, a permis de diminuer l'hirsutisme chez des femmes souffrant d'un SOPK (**Lameignère, 2021**).

2-2-2-Autres antioxydants agissant sur la fertilité

➤ **Acide aminé L-arginine**

L'arginine a fait l'objet d'une étude randomisée contrôlée visant à évaluer son effet antioxydant chez 34 femmes ayant eu recours à de l'assistance médicale à la reproduction. La réponse ovarienne à la stimulation hormonale, la réceptivité de l'endomètre et le taux de grossesse ont été évalués. Dans le groupe traité avec l'arginine, une meilleure réponse à la stimulation ovarienne a été constatée, soit une augmentation significative du nombre d'ovocytes prélevés par femme et un plus grand nombre de follicules < 17 mm comparativement au groupe sans prise d'arginine. Le nombre d'ovocytes transférés était plus élevé dans le groupe avec arginine, mais non significatif. De plus, 3 grossesses ont été confirmées dans le groupe expérimental contre 0 dans le groupe témoin. Toutefois, celles-ci se sont toutes soldées par un avortement spontané précoce (**INESSS, 2014**).

L-arginine est un acide aminé essentiel et un substrat pour la synthèse de l'enzyme responsable de la production d'oxyde nitrique. L'augmentation de la production d'oxyde nitrique pourrait accroître le flux sanguin endométrial et la réceptivité endométriale. L-Arginine augmente la circulation dans le follicule et l'endomètre et peut favoriser l'implantation de l'embryon. Les suppléments contenant de L-Arginine peuvent améliorer la fertilité féminine (notamment les résultats de la FIV chez les patientes peu réactives) et pourraient rétablir la fonction gonadique chez les patientes atteintes du SOPK (**Battaglia et al., 1999**).

➤ **Coenzyme Q10 (Ubiquinone)**

Un essai clinique randomisé dont l'objectif principal était d'évaluer le rôle de la coenzyme Q10 comme supplément alimentaire sur la qualité des ovocytes et des embryons, chez des femmes ayant recours à la fécondation in vitro (FIV), a été amorcé en 2010 (**Bentov et al., 2010**).

Le CoQ10 est puissant antioxydant qui aide à moduler le stress oxydatif (réduit l'oxydation) et sert de source d'énergie pour le métabolisme cellulaire. La coenzyme Q10 est une substance analogue à une vitamine qui sert de source d'énergie et d'antioxydant. Les implants endométriaux peuvent atteindre l'ovaire et par conséquent, altérer la qualité des ovules. La coenzyme Q10, en supplément alimentaire, pourrait améliorer la fonction ovarienne (**Ben-Meir et al., 2015**).

➤ **Resvératrol**

Le Resvératrol est un composé naturel, extrait des plantes et des fruits, aux propriétés anti prolifératives et anti inflammatoires, qui interfèrent avec la physiopathologie de l'endométriase (Yu et al., 2012 ; Maia et al., 2012). La prolifération des implants endométriaux dans la cavité péritonéale, et l'inflammation associée à ce phénomène, sont ciblés par le Resvératrol, qui de ce fait améliore la qualité de vie des femmes atteinte de l'endométriase (Singh et al., 2011 ; Ricci et al., 2013).

Le supplément **FERTIL PRO® LQ** est une source d'antioxydants composé de Coenzyme Q10 (100mg), L-Arginine (600mg) et Resvératrol (30mg), qui aide à préserver la santé féminine. Cette formule est spécialement conçue pour diminuer les symptômes de l'endométriase en plus d'optimiser les fonctions de l'utérus et de l'ovaire.

➤ **Oméga-3**

Les acides gras oméga-3 jouent un rôle important dans la régulation immunitaire, la sensibilité à l'insuline, la différenciation cellulaire et l'ovulation. Ce complément alimentaire peut être utilisé pour améliorer le trouble de folliculogenèse et l'hyperinsulinémie provoqués par un stress oxydatif excessif chez les femmes atteintes de SOPK. La supplémentation en oméga-3 a également un effet bénéfique sur certains facteurs de risques cardiométaboliques. Cela s'explique par la réduction de la synthèse des prostaglandines et l'augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes. La richesse de l'alimentation en oméga 3, en particulier en DHA, est primordiale pour augmenter la fertilité, que ce soit chez la femme ou chez l'homme (El Moel, 2020).

➤ **Curcumine**

La curcumine possède une activité antioxydante également bénéfique dans le traitement des symptômes du SOPK. Une étude réalisée sur 67 patientes en 2020 a permis de démontrer que son pouvoir antioxydant réduit efficacement les complications liées au stress oxydatif chez les patients atteints de SOPK (Le Moel, 2020).

➤ **N-acétyl-L-cystéine (NAC)**

La N-acétyl-L-cystéine (NAC) est un antioxydant précurseur du glutathion et qui inhibe la prolifération des cellules de l'endomètre. Il agit par sa capacité à limiter

l'invasion tissulaire et la suppression de l'activation NF-kB qui agit comme un facteur de transcription dans la physiopathologie de l'endométriose (**Nath et Roy, 2021**)

Le syndrome des ovaires polykystiques est une cause d'infertilité qui peut être traitée en stimulant l'ovulation à l'aide d'un médicament, le citrate de clomiphène. Le traitement ne fonctionne pas toujours, mais 2 essais cliniques ont montré que l'ajout de 1 200 mg de N-acétylcystéine par jour au médicament pourrait provoquer l'ovulation chez les femmes réfractaires (**Badawy et al., 2006**).

La NAC est aussi employée pour réduire les effets indésirables des agents traçants utilisés en radiologie. Elle s'est révélée efficace pour augmenter le taux d'ovulation et de grossesse chez des femmes infertiles souffrant de syndrome des ovaires polykystiques, mais pas chez des patientes souffrant d'une infertilité de cause inconnue (**Badawy et al., 2007**).

2-2-3- Plantes

Certains compléments alimentaires à base de composés de phytothérapie indiquent agir favorablement dans le cadre d'une hypofertilité. Il faut cependant garder des réserves sur ces produits qui sont d'usage traditionnel en général et n'ont pas d'actions validées scientifiquement.

D'après le Docteur Levy-Dutel et de l'ensemble des études publiées, aucun antioxydant seul ne peut influencer la fertilité. C'est pourquoi un ensemble de plusieurs antioxydants semble préférable. Les compléments alimentaires n'étant pas synonymes de miracle, peuvent cependant aider à générer un succès éventuel de grossesse. Un délai de six mois de traitement est nécessaire pour obtenir des résultats. Les valeurs nutritionnelles de référence sont à respecter (**Levy-Dutel et al., 2015 ; Alexia, 2021**).

2-2-4-Modèles de compléments alimentaires indiquées dans l'hypofertilité féminine

A-Ovocyte +®, laboratoire DCMG

- **Composition [Tableau 06]**

Tableau 06 : Composition du complément alimentaire Ovocyte + ®.
[<http://www.fertilite-info.fr/Ovocyte.php>].

Ingrédient	Quantité par dose Journalière (2 gélules)	AJR (pour 2 gélules/j
Vitamine C	180 mg	225 %
Vitamine E	30 mg	250 %
Vitamine B9 (Folates)	200 µg	100 %
Vitamine B6	2 mg	142 %
Vitamin B12	1 µg	40 %
Zinc	15 mg	150 %
Fer	14 mg	100 %
Magnésium	300 mg	80 %
Sélénium	50 µg	90 %
Manganèse	3.5 mg	175 %

- **Indication :** Ovocyte +® est un complément alimentaire spécifique formulé pour couvrir les besoins nutritionnels des femmes en désir d'enfant pour augmenter leurs chances de fécondation, dans le but d'améliorer la qualité ovocytaire.
- **Recommandations :** il doit être pris dès le désir de conception afin d'augmenter ses chances.
- **Posologie :** la posologie est de 2 gélules par jour.
- **Avis :** Ce complément alimentaire permet de couvrir les besoins et même de dépasser les AJR de plusieurs micronutriments ayant un rôle favorable sur la fertilité.

Dans cette formule, on retrouve les vitamines C et E qui sont des antioxydants et permettent donc la protection des ovogonies contre les radicaux libres. La vitamine C diminue aussi le risque d'endométriose. La vitamine B9 a un rôle favorable contre l'endométriose, sur les différentes étapes de la reproduction (de la gamétogenèse au développement embryonnaire précoce) et sur l'ovulation. La vitamine B6 a un rôle favorable sur l'ovulation et la vitamine B9 à un rôle dans la réplication cellulaire. Le zinc est indispensable dans réplication de l'ADN (pour un fœtus en bonne santé), à un rôle antioxydant favorable à la folliculogenèse, à la maturation ovocytaire et à l'ovulation et permet la bonne implantation embryonnaire. Le fer, qui peut ne pas être en quantités optimales chez la femme en âge de procréer, a un rôle favorable sur l'ovulation, mais aussi sur la fatigue ou les troubles de l'humeur qui ne favorise pas les rapports sexuels. Le sélénium a un effet antioxydant. Le magnésium a un effet stabilisateur des membranes cellulaires et agit sur la régulation des transports ioniques et de la synthèse d'AMP cyclique. Il est aussi régulateur du stress et permet donc une vie sexuelle optimale. Pour finir, le manganèse a une action antioxydant, son rôle dans la fertilité n'a cependant pas été étudié [<http://www.fertilite-info.fr/Ovocyte.php>].

B-Ergynatal®, laboratoire Nutergia

- **Composition** : carbonate et citrate de magnésium, support : cellulose ; gluconates de fer et de zinc, magnésium marin (oxyde de magnésium, L-ascorbate de calcium, vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, D3, vitamine E d'origine naturelle, anti-agglomérant : acide stéarique ; chlorure de chrome, iodure de potassium, sélénite de sodium.
- **Indication** : **Ergynatal®** est une formule spéciale adaptée pour répondre aux exigences de la procréation. Il est donc indiqué chez les femmes désireuses de concevoir. Il peut être pris avant, durant et après la grossesse.
- **Recommandations** : **Ergynatal®** pourra être conseillé aux femmes en désir de grossesse, aux femmes enceintes ; aux jeunes mamans et aux femmes allaitantes.
- **Posologie** : 2 gélules par jour au cours de repas.

Tableau 07 : Composition du complément alimentaire Ergynatal®.
[<http://www.nature-et-forme.com/p/900-ergy-natal-nutergia>].

Ingrédient	Quantité par dose Journalière (2 gélules)	AJR (pour 2 gélules/j
Vitamine B1	1.1 mg	100 % VNR
Vitamine B2	1.4 mg	100 % VNR
Vitamine B3 (Niacine)	16 mg	100 % VNR
Vitamine B5 (Acide pantothénique)	6 mg	100 % VNR
Vitamine B6	1.4 mg	100 % VNR
Vitamine B9 (Acide folique)	400 µg	200 % VNR
Vitamine B12	2.5 µg	100 % VNR
Vitamine C	40 mg	50 % VNR
Vitamine D3	5 µg	100 % VNR
Vitamine E d'origine naturelle	6 mg	50 % VNR
Fer	7 mg	50 % VNR
Iode	75 µg	50 % VNR
Magnésium	112 mg	30 % VNR
Zinc	6 mg	60 % VNR
Chrome	10 µg	25 % VNR
Sélénium	11 µg	20 % VNR

- **Avis :** Ergynatal® est riche en zinc qui favorise la fertilité et participe au métabolisme acido-basique. Il contient de la vitamine B9 qui soutient la croissance

des tissus maternels durant la grossesse mais aussi favorise la fertilité, notamment par ses rôles positifs sur l'ovulation. Il contient aussi de l'iode et de la vitamine D qui interviennent dans la bonne croissance de l'enfant. La vitamine D a un rôle fondamental dans la division cellulaire et favorise donc la fertilité de plus, les vitamines C et E contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif. Les vitamines B et C, le fer et le magnésium participent à la réduction de la fatigue, ce qui est favorable à une sexualité optimale. Le magnésium diminue le stress et a un rôle de stabilisateur des membranes cellulaires, ce qui est favorable à la fertilité. Le chrome joue un rôle dans le maintien de la glycémie (mais aucun rôle sur la fertilité n'a été démontré clairement par une étude) [<http://www.nature-et-forme.com/p/900-ergy-natal-nutergia>]

Ce genre de compléments alimentaires peut être recommandé avant d'entamer une technique d'AMP. Une cure de 3 à 6 mois avant la FIV est d'ailleurs souvent indiquée par les praticiens eux-mêmes. Il en existe de nombreux autres, dont Fertilovit®, Proxceed Women®, Betaselen®, Vitamine C®, Vitamine E toco 500®. Pour chacun, il est nécessaire de contrôler leur composition et de les comparer afin d'utiliser le complément alimentaire qui sera le plus favorable à votre fertilité en tenant compte de votre régime alimentaire et de votre traitements (**Pierre, 2017**).

Il a été démontré que des carences en certaines vitamines et oligo-éléments étaient responsables d'une baisse de la fertilité. En appliquant les principes de base de l'alimentation et du rééquilibrage nutritionnel, il est possible d'obtenir des résultats favorables sur la fertilité. Certaines femmes, enceintes suite à la PMA se voient contraintes d'interrompre leur grossesse lorsque les conditions ne sont pas requises pour son bon déroulement, lors de carences en vitamines ou minéraux notamment. Il est donc important de faire comprendre aux couples en désir de conception que même en bénéficiant d'une aide médicale à la procréation. Il est nécessaire de suivre les conseils alimentaires afin de mettre toutes les chances de leur côté, de favoriser leur fertilité et un bon environnement pour le fœtus.

Conclusion

L'infertilité est l'un des problèmes croissants chez les couples dans le monde. Il existe plusieurs types d'infertilité : En outre, ils sont classés comme primaire, secondaire, d'origine immunologique et de nature psychique.

Chez la femme, L'infertilité peut survenir en raison d'anomalies pouvant affecter les ovaires, l'utérus, les trompes de Fallope, le système endocrinien ou pouvant cibler le système immunitaire de la femme. Elle peut être due à différents facteurs, mais les principales causes d'infertilité sont les troubles de l'ovulation, l'endométriase, les troubles de la glaire cervicale, le syndrome Distilbène et les malformations cervico-vaginales et utérines. Les anomalies de l'ovulation sont la cause la plus fréquente d'infertilité chez la femme. Elles sont responsables de 35% des infertilités féminines. Il en existe deux types : l'anovulation (absence d'ovulation) et la dysovulation (ovulation de mauvaise qualité). Ces troubles de l'ovulation sont dus soit à un dysfonctionnement des ovaires, du cerveau, soit aux relations entre les ovaires et le cerveau.

Le stress oxydant est un syndrome résultant d'un déséquilibre entre les systèmes de défense antioxydants et la production de radicaux libres. Ce déséquilibre peut être dû à un déficit nutritionnel en antioxydants, à une surproduction endogène ou à une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants. Il peut entraîner des dommages des macromolécules, cellules, tissus et organes. Une fois ces macromolécules détruites, elles conduisent à l'apparition de nombreuses maladies, comme le cancer, la cataracte, la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome de détresse pulmonaire aigu, l'œdème pulmonaire, le vieillissement accéléré, le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires.

Le radicaux libres s'attaquent à la plupart des molécules organiques et inorganiques présentes dans les cellules, parmi lesquelles l'ADN, les protéines, les lipides, les acides aminés et les sucres. Les ROS peuvent affecter une variété de fonctions physiologiques dans l'appareil reproducteur, à des niveaux excessifs, ils peuvent entraîner des pathologies précipitées affectant la reproduction féminine. Les ROS peut conduire à certaines pathologies au niveau de l'appareil reproducteur : endométriase, SOPK, infertilité inexpliée. Même la grossesse peut être impactée, avec risque d'avortement spontané, de pré-éclampsie et de retard de croissance intra-utérin.

L'infertilité chez la femme peut être traitée chirurgicalement par cœlioscopie ou hystéroscopie, ou par des traitements médicamenteux souvent liés à des troubles hormonaux, ou par procréation médicalement assistée (PMA) qui repose sur diverses techniques, dont la stimulation simple, l'insémination artificielle, la fécondation in vitro (FIV), La FIV-ICSI (intraCytoplasmic Sperm Injection) .

Des études randomisées se sont intéressées à l'utilisation des antioxydants pour le traitement de l'infertilité féminine. L'usage de suppléments alimentaires contenant des combinaisons de vitamines et d'antioxydants pour améliorer le taux de grossesse chez les femmes hypofertiles a été évalué. Parmi les antioxydants prédominants utilisés dans l'infertilité féminine se trouve les vitamines (Vitamines E, C, B6, B9, B12...) et les oligo-éléments (Zinc, sélénium, magnésium ...) qui peuvent être administrés en tant qu'antioxydant unique ou en traitement combiné.

Les vitamines sont indispensables et les plus indiquées pour améliorer la fertilité. La vitamine B9 diminuerait le risque d'endométriose d'autant plus qu'elle est apportée par l'alimentation par rapport à la supplémentation. La vitamine B12 agit sur la fertilité de manière similaire aux vitamines B9 et B6 (action dans la normalisation de l'hyperhomocystéinémie et diminution du risque cardio-vasculaire). Elle joue un rôle dans la réplication cellulaire, une carence peut de ce fait avoir des effets néfastes sur la fertilité. Les vitamines C et E qui sont des antioxydants et permettent donc la protection des ovogonies contre les radicaux libres.

Le zinc joue un rôle direct sur la fertilité masculine ou féminine par son action sur le métabolisme des hormones sexuelles. Il a un rôle antioxydant favorable à la folliculogénèse, à la maturation ovocytaire et à l'ovulation et permet la bonne implantation embryonnaire. Le fer, qui peut ne pas être en quantités optimales chez la femme en âge de procréer, a un rôle favorable sur l'ovulation, mais aussi sur la fatigue ou les troubles de l'humeur qui ne favorise pas les rapports sexuels.

En conclusion, Le stress oxydatif a un effet défavorable sur la fonction reproductive et la fertilité féminine. Cependant, la supplémentation en antioxydants a montré des résultats positifs dans le traitement de l'infertilité féminine.

Résumé

L'infertilité féminine est un problème croissant dans pratiquement toutes les cultures et sociétés. Les objectifs de ce travail est d'étudier les différentes causes de l'infertilité féminines, de connaître l'impact du stress oxydatif sur la fertilité féminine, ainsi d'évaluer le traitement de l'infertilité par des antioxydants.

L'infertilité peut résulter de différents troubles ou dysfonctionnements gynécologiques : endométriose, dysfonction ovarienne, polypes utérins, obstruction des trompes de Fallope, obésité, stress et consommation excessive d'alcool. Ou cela peut être le résultat d'un stress oxydatif causé par des radicaux libres qui ciblent l'ADN et les protéines et les détruisent, ou agissent sur l'oxydation des lipides, qui à son tour affecte les organes reproducteurs féminins, provoquant l'infertilité.

Plusieurs études intéressées à l'utilisation des antioxydants pour le traitement de l'infertilité féminine ont montré que la supplémentation en vitamines et en oligo-éléments a donnée des résultats favorables sur la fonction reproductive chez la femme. Mais aucun antioxydant seul ne peut influencer la fertilité. C'est pourquoi un ensemble de plusieurs antioxydants sont préférable pour des résultats favorables sur la fertilité.

En conclusion, la présente étude a montré que le stress oxydant est capable d'affecter la fonction reproductive et induire l'infertilité féminine. Cependant, l'utilisation de des antioxydants comme traitement sous forme des compléments alimentaires combinés, a montré des résultats positifs sur l'amélioration de la fertilité féminine

Mots clés : infertilité, stress oxydant, espèces réactives de l'oxygène, antioxydant, endométriose, complément alimentaire

Abstract

Female infertility is a growing problem in virtually all cultures and societies. The objectives of this work is to study the different causes of female infertility, to know the impact of oxidative stress on female fertility, and to evaluate the treatment of infertility with antioxidants.

Infertility can result from different gynecological disorders or dysfunctions: endometriosis, ovarian dysfunction, uterine polyps, obstruction of the fallopian tubes, obesity, stress and excessive alcohol consumption. Or it can be the result of oxidative stress caused by free radicals that target DNA and proteins and destroy them, or act on the oxidation of lipids, which in turn affects the female reproductive organs, causing the infertility.

Several studies interested in the use of antioxidants for the treatment of female infertility have shown that supplementation with vitamins and trace elements has given favorable results on reproductive function in women. But no single antioxidant can influence fertility. This is why a set of several antioxidants is preferable for favorable results on fertility.

In conclusion, the present study showed that oxidative stress is able to affect reproductive function and induce female infertility. However, the use of antioxidants as a treatment in the form of combined food supplements, has shown positive results on improving female fertility.

Keywords: infertility, oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidant, endometriosis, dietary supplement

ملخص

يعتبر العقم عند النساء مشكلة متنامية في جميع الثقافات والمجتمعات تقريبًا. يهدف هذا العمل إلى دراسة الأسباب المختلفة للعقم عند النساء ومعرفة تأثير الإجهاد التأكسدي على خصوبة المرأة وتقييم علاج العقم بمضادات الأكسدة.

يمكن أن ينجم العقم عن اضطرابات أو خلل في الجهاز التناسلي الأنثوي : الانتباز البطاني الرحمي (endométriose) ، ضعف المبيض (dysfonction ovarienne)، الاورام الحميدة في الرحم (polypes utérins)، انسداد قناتي فالوب (obstruction des trompes de Fallope)، السمنة (obésité)، الإجهاد (stress)، الاستهلاك المفرط للكحول، أو يمكن أن يكون نتيجة الإجهاد التأكسدي الذي تسببه الجذور الحرة التي تستهدف حمض الـ ADN والبروتينات وتخریبهما ، أو تعمل على أكسدة الدهون التي بدورها تؤثر على الأعضاء التناسلية الأنثوية مسببة العقم.

أظهرت العديد من الدراسات المهمة باستخدام مضادات الأكسدة كعلاج للعقم عند النساء أن المكملات الغذائية المكونة من مزيج من الفيتامينات و العناصر النادرة، قد أعطت نتائج إيجابية على الوظيفة الإنجابية لدى المرأة . لكن لا يوجد مضاد أكسدة بمفرده يمكنه التأثير على الخصوبة. هذا هو السبب في تفضيل إستعمال مزيج من مضادات الأكسدة للحصول على نتائج إيجابية على الخصوبة.

في الختام ، أظهرت الدراسة الحالية أن الإجهاد التأكسدي له تأثير على الوظيفة الإنجابية وتسببه في العقم عند المرأة. في حين، أن استخدام مضادات الأكسدة كعلاج في شكل مكملات غذائية مركبة، كانت نتائجها إيجابية في تحسين و رفع الخصوبة لدى المرأة.

الكلمات المفتاحية : العقم ، الإجهاد التأكسدي ، أنواع الأكسجين التفاعلية ، مضادات الأكسدة ، الانتباز البطاني الرحمي ، مكمل غذائي.

Liste des références

Abbara A. (2022). Lexique de la Médecine de la reproduction [En ligne]. [Consulté le 13/04/2022]. Disponible sur : http://www.alyabbara.com/livre_gyn_obs/termes/reproduction_definitions.html#fertilité

Abbey, A., Andrews, F.M., and Halman, L.J. (1992). Infertility and subjective well-being: the mediating roles of self-esteem, internal control, and interpersonal conflict. *Journal of Marriage and the Family*, 54(2), 408-17.

Abdelrahim, K. (2019). Synthèse bibliographique et étude rétrospective de l'infertilité féminine .Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en biologie, biologie et physiologie de la reproduction. Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 112 pages.

Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. (2012).The effects of oxidative stress on female reproduction : à review .*Reprod Biol Endocrinol* ; 10:49.

Aggoun, S. (2019). Ovogenèse et ovulation, Histologie Embryologie, Faculté de médecine. [http://staff.univbatna2.dz/sites/default/files/aggoun_samir/files/ovogenese.pdf] (Consulté le 25.03.2022). 8 Pages.

Ait A, Hammad, CH. (2018). Etude rétrospective sur l'incidence de l'infertilité féminine dans la région de Tizi-Ouzou. Mémoire de fin d'étude. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou .92 pages.

Akassisse M. (2020). Profil épidémiologique des couples infertiles pris en charge par le centre de FIV de CHU Mohamed VI de Marrakech. Thèse pour l'obtention le diplôme du doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech.116 pages.

Alexia Tritz. (2020). Surpoids, obésité et habitudes de vie : impact sur la fertilité du couple. *Science pharmaceutiques* [en ligne]. Disponible sur :[<https://www.biotech-ecolo.net/antioxydants.html>]. (Consulté le 30.05.2022

Alvarez S. (2015). Do some addictions interfere with fertility? *Fertil Steril*. janv; 103(1):22-26.

Aoun, A., El Khoury, V., & Malakieh, R. (2021). Can Nutrition Help in the Treatment of Infertility?. *Preventive nutrition and food science*, 26(2), 109. [<https://www.pnfs.or.kr/journal/view.html?doi=10.3746/pnf.2021.26.2.109#articles-tool>] : (consulté le 14.06.2022).

Ashok A, Sajal G et Rakesh K. (2005). Rôle du stress oxydatif dans la reproduction féminine. *Biologie de la reproduction et endocrinologie*, le volume 3, Numéro d'article : 28. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-28>. Consulté le 06.05.2022

Aurousseau .B, Durand .D, Gruffat .D (2004). Contrôle des phénomènes oxydatifs pendant la gestation chez les monogastriques et les ruminants, *INRA Prod Anim*, 17(5) ,339-354.

Ayoubi J, M. (2005). Stérilité congugale. [En ligne]. Disponible sur : [http : //www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/gyneco/gyneco/29/leconimprim.pdf](http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/gyneco/gyneco/29/leconimprim.pdf). (Consulté le 14.05.2022).

Badawy A, Baker El Nashar A, El Totongy M.(2006). Clomiphene citrate plus N-acetyl cysteine versus clomiphene citrate for augmenting ovulation in the management of unexplained infertility: a randomized double-blind controlled trial. *Fertil Steril.*; 86(3):647-50

Badawy A, State O, Abdelgawad S. (2007). N-Acetyl cysteine and clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome: a cross-over trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.*;86(2):218-22.

Barillier, H. (2007). La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en pharmacie .Université de CAEN.213 pages.

Barse KO. Les causes tubaires [En ligne]. Guide de l'Infertilité. [Cité 5 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.guide-de-l-infertilite.fr/fr/infertilite-sterilite/la-femme-et-l-infertilite/article/les-causes-tubaires>

Battaglia, C. et al. (1999). Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Human reproduction* 14, 1690-1697.

Bayala, B. (2005). Activité progestative et activité oestrogénique de *Holarrhena floribunda* (G. Don) Durand et Schinz (Apocynaceae). Une plante de la pharmacopée traditionnelle du Burkina Faso. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en Sciences Biologiques Appliquées. Université d'Ouagadougou.127 Pages

Bazot, M., Robert, Yet al (2000). Pathologie fonctionnelle de l'ovaire. *Journal de radiologie (Paris)*, Vol 81- N °12. 1801-1818.

Benhamou, A. (2011). Infertilité du couple : conduite de la première consultation. Cours en Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Université Médicale Virtuelle Francophone. 18 pages.

Ben-Meir, A. et al. (2015). Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. *Aging cell*, doi:10.1111/accel.12368.

Bentov Y, Esfandiari N, Burstein E, Casper RF. (2010).The use of mitochondrial nutrients to improve the outcome of infertility treatment in older patients. *Fertil Steril*; 93(1):272-5.

Bertrand L. (2003). Traitements actuels de l'infertilité dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation .Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en pharmacie .Université Henri Poincaré - Nancy 1. 132pages.

Best, D., ET Bhattacharya, S. (2015). Obesity and fertility. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 24(1), 5-10.

Bouabdallah, N. (2015). Ovogenèse, Service d'Histologie-Embryologie, Faculté de Médecine, Université de Béchar.

[<http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/embryo1an-ovogenese.pdf>]
(Consulté le 15.03.2022).5pages.

Bouchikhi Nour El Houda. (2016).Etude de l'exposition de l'ethelene glycol monomethyl éther (egme) sur la fonction de la reproduction des lapines chez l'espèce *Oryctolagus cuniculus* : étude biochimiques, hématologique et histologique. Thèse En vue d'obtention du diplôme de doctorat 3eme cycle .Université Djillali Liabes de Sidi bel abbés.146p.

Boulmelh, S, Chouial, C., Maaoui, N., et Ouanas, I. (2020). Contribution à étude des modifications hormonales. Biochimiques et la teneur en ETM chez la brebis en cours de gestation et en post-partum. Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie Fondamentale et Appliquée .Université Mohammed Seddiki Benyahia - de Jijel. 104 Pages.

Broughton DE, Moley KH. (2017).Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.*; 107(4):840

Brown, J. (1978). Pituitary control of ovarian function—concepts derived from Gonadotropin therapy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology*. Volume 18(1), 47-54.

Carange, J. (2010).Rôle antioxydant et anti-apoptotique des brassinostéroïdes, une nouvelle stratégie de neuroprotection ? Thèse de doctorat. Université du Québec Trois-Rivières.

Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. (2006). Iron intake and risk of ovulatory infertility. *Obstet Gynecol.*; 108(5):1145-52

Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. (2007). Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol.*; 110(5):1050-8.

Chen L, HU J .Y. and Wang S.Q. (2012) .The role of antioxidants in photoprotection: acritical review .*Journal of American Academy of Dermatology*, 67(5), 1013-1024.

Cheriet W, Zahi A. (2015). Étude statistique et moléculaire du cancer de l'ovaire. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en génétique moléculaire. Université frères mentouri Constantine. 74 pages.

Cédrin-Durnerin I, Massart P, Boïko O, Hugues J-N, Lévy R, Sermondade N, et al. (2011). Poids, nutrition et infertilité. Médecine et Nutrition. ; 47(3) :14-20

CHU de Toulouse. L'Infertilité [En ligne]. [Consulté le 30/05/2022]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-l-infertilite->

Cicek N, Eryilmaz OG, Sarikaya E, Gulerman C, Genc Y.(2012). Vitamin E effect on controlled ovarian stimulation of unexplained infertile women. J Assist Reprod Genet; 29(4):325-8.

Collard J. (2014). Stress Oxydant Généralités. [https://www.synlab.be/images/cwattachments/14_b5c52a8c2ec921d2ac7db717a4cdedcc. Pdf.] : Consulter le 5/05/2022.

Compléments Alimentaires | Autorité Européenne de sécurité des Aliments. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.efsa.europa.eu/fr/topic/supplements>. (Consulté le 13/04/2022)

Complément alimentaire Ovocyte+[En ligne]. Disponible sur : <http://www.fertilite-info.fr/Ovocyte.php>. (Consulté le 14/05/2022)

Complément alimentaire Ergy-Natal – Nutergia. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.nature-et-forme.com/p/900-ergy-natal-nutergia>. (consulté le 14/05/2022)

Corre, L. (2012). Connaissance et méconnaissance du corps des femmes par les femmes. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de sage-femme. École de Sages-femmes René ROUCHY .84 pages.

Curtay, J. (2017). Comprendre le vieillissement pour mieux vivre et plus longtemps. [<https://www.hebedesandes.com/lorac-et-les-radicaux-libres/?fbclid>]. Consulter le 28.05.2022

Dahmam, M, et Taib, I. (2020). Synthèse bibliographique sur les kisspeptines dans la Fonction de reproduction. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en sciences biologiques. Université Mouloud Mammeri .98 pages.

Damien Le Moal. (2020). SOPK : 10 traitements naturels.mes bienfaits. <https://www.mesbienfaits.com/sopk/>. (consulté le 16.06.2022)

Daoui A, Hacini S. (2021). Implication du polymorphisme I/D du gène HLA-G dans idiopathique. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de master en génétique moléculaire .Université Frères Mentouri Constantine1. 88 pages.

Deby-Dupont, G, Deby, C ET Lamy, M (2002). Données actuelles sur la toxicité de l'oxygène, Réanimation ditions scientifiques et médicales, n°11, pp 28-39

Delattre, J .Beaudeau, JL. Bonnefont, R. (2005).Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques .Lavoisier édition TEC et DOC éditions médicales internationales Paris , pp 1-405.

Dembélé, N. (2021). L'apport de l'échographie et l'hystérosalpingographie dans le bilan lésionnel de l'infertilité féminine à l'Hôpital régional de Mopti. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en Médecine en d'odonto-stomatologie .Université des sciences des techniques et des technologies de bamaco .94pages.

Définitions : aliment – Dictionnaire de français Larousse [En ligne]. Disponible sur : <http://WWW.larousse.fr/dictionnaires/français/aliment/2271> (Consulté le 11/06/2022)

Diancoumba, A. (2020). Connaissance du cycle menstruel. Et attitude pratique de la Planification familiale des étudiantes de la FMOS .Thèse Pour l'obtention du diplôme de doctorat en Médecine. Université des sciences. Des Techniques et des Technologies de Bamako. 118page

Diarra, Z. (2019). Tumeurs de l'ovaire : aspects épidémiologiques et anatomopathologiques. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en médecine. Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamaco. 94 pages.

Dubois-Bunel Julia. (2016). Représentations de la fertilité et attentes d'un entretien médical sur la fertilité. Etude qualitative auprès de femmes d'Ile de France. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université Paris Diderot - Paris 7.83p

Eijkemans M.J, et al. (2014). Too old to have children? Lessons from natural fertility populations, Hum. Reprod. 29 (6) 1304–1312.

Elaine, M et Katja, H. (2014). Anatomie et physiologie humaines: Livre + eText + plateforme numérique MonLab - Licence étudiant 60 mois. s.l.Pearson Education France

Elliot, J. (2012). Medifocus Guidebook On: Female Infertility. s.l.:Medifocus_com Inc.

Eshre R. (2004). Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril., 81(1), pp. 19-20.

.

Favier, A (2003). Le stress oxydant .L'actualité chimique, 108p.

Favier, A (2006). Stress Oxydant et pathologies humaines, Annals of Pharmacotherapy SAGE Journal, Vol 64, pp.390-396.

Forges T, Pellanda H, Diligent C, Monnier P, Gueant J-L. (2008). Les folates : quel impact sur la fertilité ? Gynécologie Obstétrique et Fertilité. ; Volume 36(9) : 930-939

Frantz-Blancpain S. Evaluation de la réserve ovarienne [En ligne]. Disponible sur: <http://www.medecine.upstlse.fr/desc/fichiers/Evaluation%20de%20la%20reserve%20ovarienne.pdf>. (Consulté le 09 /05/ 2022).

Frydman, R. (1994). Infertilité d'origine Immunologique. Disponible sur : [https://www.lesjta.com/article_ar_id_666.html]. (Consulté le 20.04.2022).

Frydman R. (2016). Infertilité : prise en charge globale et thérapeutique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. DL. (Pratique en gynécologie-obstétrique).

Garbedian K, Boggild M, Moody J, Liu KE. (2013). Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. *CMAJ Open*; 1(2):E77-E82.

Germaine, M., Buck, L. & Robert, W. P. (2011). Reproductive and Perinatal Epidemiology. USA: Oxford University Press.

Gil del Valle L, Hernandez R.G. and vila J.P. (2013). Oxidative stress Associated to Disease Progression and Toxicity during Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Virology and Microbiology*, 15 p DO I: 10.5171/2013.279685.

Guettouche R, Issaad G. (2020). Dosage des composés phénoliques et activité antioxydant de la partie blanche du poireau cultivé. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de master en biochimie. Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A. 48 pages.

Haggarty P, McCallum H, McBain H, Andrews K, Duthie S, McNeill G, et al. (2006) . Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilisation: Prospective cohort study. *Lancet*; 367(9521):1513-9.

Halliwell B, Gutteridge JMC. (1990). The antioxidants of human extracellular fluids . *Arch biochem biophys*; 280:1-8.

Hansen JB, Moen IW, Mandrup-Poulsen T. (2014). Iron: the hard player in diabetes pathophysiology. *Acta. Physiol. (Oxf)*. ; Volume 210(4): 717 à 732.

Hart R.J., (2016). Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics, *Physiol. Rev.* 96 (3) (2016) 873–909.

Haton, C. (2005). Effets des rayonnements ionisants sur la structure et la fonction de la cellule épithéliale intestinale .Thèse de doctorat. Université de Paris VI.

Henrotin Y, Kurz B. and Aigner T. (2005). Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation : friends or foes ? *Osteoarthritis Cartilage* ,13(8),643-54.

Hocine Farah Meriem & Mr Gorine Mohammed Amine (2017). Evaluation de l'exposition au plomb et cadmium et impact sur quelques paramètres du statut oxydant/anti

oxydant chez les ouvriers exposés aux fumées de soudage. Mémoires de fin d'étude. Université ABOU BEKR BELKAID – TLEMCEM – 50p

Hull, M., North, K., Taylor, H. & Farrow, A. (2000). Delayed conception and active and passive smoking: The AVON Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril*, 74(4), pp. 725-733.

James H. Liu, MD. (2020). Endométriose [en ligne]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl> (consulté le 01/06/2022).

Julie Ménage (2021). L'impact du stress oxydatif sur la fertilité [En ligne] sur : <https://nutryn.com/blogs/blog/l-impact-du-stress-oxydatif-sur-la-fertilite> (consulté le 13/06/2022)

Knudtson, J, McLaughlin, J. (2019). Female reproductive endocrinology. Merck Manual. [https://www.medicine.com/topic/pro/female-reproductive_endocrinologie] (Consulté le 1.04.2022).

Kumar K, Pandey A. K. (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*. [<https://downloads.hindawi.com/journals/tswj/2013/162750.pdf>]: Consulter le 05/05/2022.

Kusano C. and Ferrari B. (2008). Total Antioxidant Capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Journal of Cell and Molecular Biology*, 7(1), 1-15.

Lalaoui F, Ouabba F. (2016). Les femmes stériles et leurs images du corps, Sciences Humaines et Sociales. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en sciences sociales. Université Abderrahmane Mira de Bejaia. 138 pages.

Lameignère E. (2021). Ovaires polykystiques et traitement naturel pour tomber enceinte. <https://www.bemum.co/blog/sopk/> (consulté le 13.06.2022).

Lansac J. FGuerif F. (2005). AMP : L'assistance médicale à la procréation en pratique. 1^{ère} Edition. Elsevier Masson ; 602 p

Lansac J. (2009). Infertilité dite inexplicable : quel bilan en 2009 ?, Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Trente-troisièmes journées nationales.

Levy-Dutel L, Berthaut I, Dudkiewicz-Sibony C, Minker C, Pfeffer J. (2015). Le Grand Livre de la Fertilité. Eyrolles. 280 p.

Maciuk A. (2016). Les compléments alimentaires. Cours réalisé dans le cadre de l'appel à projet UBSPF / UNF3S. [En ligne]. Disponible sur : <http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/>. (Consulté le 20/04/22).

Mai A. (2016). Facteurs de risque de l'infertilité féminine dans l'ouest de l'Algérie (Région d'Oran et Sidi Bel Abbès). Thèse Pour l'obtention du diplôme de doctorat en Science Biologique. Université Djilali Liabés de Sidi Bel-Abbés. 191pages.

Maia, H., Jr., Haddad, C., Pinheiro, N. & Casoy, J. (2012). Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *International journal of women's health* 4, 543-549

Marc, C. (2020). DAEU- Cours Sciences de la Nature et de la Vie- régulation des cycles sexuels chez la femme. [<http://mcdubysvt.free.fr/DAEU/cycles%20sexuels.pdf>]: Consulté le 1.04.2022.

Marie-Loupiche (2017). Statut pondéral et habitudes de vie des couples infertiles : une étude pilote [en ligne] sur : <https://depot-e.uqtr.ca/id/eprint/8068/1/031624524.pdf> (consulté le 20/04/2022).

Mena S., Ortega A. and Estrela J. M. (2009). Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 674(1-2), 36-44.

Merviel P, Cohen J, Zorn J-R, Antoine JM. (2006). Assitance médicale à la Procréation. In ESKA ; p. 17 à 23.

Messala et Seddiki. (2019). Ovogenèse, Université d'Oran faculté de médecine service d'histologie-embryologie module d'embryologie. [http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_1918.pdf.] (Consulté le 02.03.2022).20pages.

Mette M. (2006). Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : etat des connaissances. *Nutrition clinique et métabolisme*; 20 : 48-53

Metalomics. (2014). Fluorescence imaging and other analyses identify selenium and GPX1 as important in female reproductive function (Visuel© kjekol - Fotolia.com) Plus d'études sur la Fertilité23 Oct 2014 DOI: 10.1039/C4MT00228H X- Ray. [https://www.santelog.com/actualites/fertilite-le-selenium-lanti-oxydant-important-pour-les-ovocytes-aussi]:consulté le 28.05.2022.

Michel, F, et al. (2008). Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques, *AnnBiolClin*, n° 66, p. 605-620.

Missmer SA, et al. (2010). Etude Nurses'health study II [en ligne] disponible sur: <http://WWW.nurseshealthstudy.org> (consulté le 10/06/2022).

Mmbaga N, Luk J, (2012). The impact of preconceptual diet on the outcome of reproductive treatments. *Curr. opin. Obstet. Gynecol.* Volume 24 (3) 127 à 131.

Mulla, A., Fazari, A., Elkhoully, M. et Moghaddam, N. (2018) Rôle des antioxydants dans la fertilité féminine. Journal ouvert d'obstétrique et de gynécologie, volume 8, numéro 85-91. doi : 10.4236/ojog.2018.82011 . Consulter le 06.05.2022

Nath B, Roy H. (2021). Antioxydants in Female Reproductive Biology. In (Ed.), Antioxydants - Benefits, Sources, Mechanisms of Action. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95937>

Nathalie M, (2014), Véronique Le Guern et Nathalie Costedoat-Chalumeau, Service de Médecine Interne, Centre de Référence Maladies Auto-immunes et Maladies Systémiques Rares, Hôpital Cochin Port-Royal, Paris : [<https://www.snfmi.org/content/antiphospholipides-syndrome-des-sapl>] : Consulté le 15.04.2022.

Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. (2008). Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. Int. J. Neuropsychoph.; 21 : 1-26.

Nouhaud E. (2015). Stérilité féminine et son traitement : rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soins de la patiente .Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en pharmacie. Université de LIMOGES. 158 pages.

Nugent, B. et al. (2012). Hormonal programming across the lifespan. Horm Metab Res, Volume 44, pp. 577-586.

Orque vaux, P, et al. (2014). In vitro fertilization and systemic lupus erythematosus or anti-phospholipid syndrome: an update. La Revue de Médecine Interne V 36.3 / 154-158.

Palomares, J., Arandes, R., Gutiérrez, S. (2021) .La chirurgie comme solution aux problèmes de trompes de Fallope [En ligne]. Disponible sur : <https://www.invitra.fr/chirurgie-pour-resoudre-problemes-trompes-fallope>. (Consulté le 20.04.2022).

Pastre C. (2005). Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques. Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire. Université Paul-Sabatier de Toulouse. 110p.

Peyronel J. (2021). Prise en charge de l'infertilité à l'officine. Thèse pour obtention du diplôme de doctorat en pharmacie. Faculté de pharmacie de Marseille. 157 pages.

Pierre Miron (2020). L'effet nocif du tabac sur la reproduction humaine [en ligne] sur : <https://www.fertilys.org/blogue/leffet-nocif-du-tabac-sur-la-reproduction-humaine/> (consulté le 05/06/2022)

Pierre pauline (2017). Nutrition et hypofertilité : Place des compléments alimentaires et rôles du pharmacien. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Nantes. 207p

Polak G, Rola R, Gogacz M, Koziol-Montewka M, Kotarski J. (1999). Malonyldialdehyde and total antioxidant status in the peritoneal fluid of infertile women. *Ginekol Pol.*;70(3):135-40

Pouletier de Gannes F., Billaudel B., Haro E., Taxile M., et al. (2013). Rat fertility and embryo fetal development: influence of exposure to the Wi-Fi signal. *Reprod. Toxicol.* Volume 36: 1 à 5.

Puppo, A et Halliwell, B (1988). «formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron. Is haemoglobin a biological fenton reagent? », *J Biochemistry*, n°249, p. 185-90

Qu'est ce qu'une Fécondation In Vitro ? [En ligne].. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/definition-fecondation-in-vitro/> (Consulté le 06/06/ 2022)

Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Bonde JP, Sorensen TIA, Olsen J. (2007). Subfertility in overweight and obese couples. *Hum. Reprod*; Volume 22(6): 1634 à 1637.

Ricci, A. G. et al. (2013). Natural therapies assessment for the treatment of endometriosis. *Human reproduction* 28, 178-188, doi:10.1093/humrep/des369

Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertmark E, Hunter DJ, Colditz GA, et al. (2002). Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology*. Volume 13 (2): 184 à 190.

Rogers, J. (2008). Tobacco and pregnancy: Overview of exposures and effects. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 84(1), pp. 1-15.

Schisterman EF, Mumford SL, Browne RW, Barr DB, Chen Z, Louis GMB. (2014). Lipid Concentrations and Couple Fecundity: The LIFE Study. *J Clin Endocrinol Metab.*; 99 (8):2786-94

Scutiero G., Iannone P., et al. (2017). Oxidative stress and endometriosis : a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev.*

Semame, O. (2020). L'ovogénèse, cours de master 1 génétique moléculaire. *Biologie du développement*, [<http://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2020/2ovog%C3%A9n%C3%A8se%20cours%20.pdf>] : (Consulté le 26.03.2022). 13 pages.

Sheshpari, S., Shahnazi, M., Mobarak, H. et al. (2019). Ovarian function and reproductive outcome after ovarian tissue transplantation: A systematic review. *J Transl Med* 17:396

Serteyn D., Grulke S., Franck T., Mouithys-Mickalad A. and Deby-Dupont G. (2003). La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Annale De Médecine Vétérinaire*, **147**, 79-93.

Shan Wang,1,2 Guolin He,1 Meng Chen,1 Tao Zuo,2 Wenming Xu,2 and Xinghui Liu1.(2017). The Role of Antioxidant Enzymes in the Ovaries. Volume 2017, Article ID 4371714, 14 pages.

Singh, M., Parent, S., Leblanc, V. & Asselin, E. (2011) Resveratrol modulates the expression of PTGS2 and cellular proliferation in the normal rat endometrium in an AKT-dependent manner. *Biology of reproduction* 84, 1045-1052

Smine, S .2017 . Obésité induite par un régime riche en lipides (HFD) et effet protecteur d'un extrait polyphénolique de raisin (GSSE) : Approche protéomique. Thèse pour obtenir du diplôme de doctorat en biologie moléculaire et cellulaire. Université de Rouen Normandie et de la Faculté des Sciences de Tunis. 167 Pages.

Thornton, E. c., Von Wald, T., ET Hansen, K. (2015). Polycystic Ovarian Syndrome: A Primer. *South Dakota Medicine: The Journal of the South Dakota State Medical Association*, 68(6), 257-261

Traore S. (2003). Corrélation test post-coïtal et spermogramme dans l'exploration du couple infertile. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en médecine .Université de Bamaco. 65 pages.

Traoré Y. (2008). Prise en charge de la stérilité féminine secondaire dans le service de gynécologie obstétrique du Centre de Santé de Référence de la Commune V de. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en médecine .Université de Bamaco. 99 pages.

Turki R.F., et al., (2016). Associations of recurrent miscarriages with chromosomal abnormalities, thrombophilia allelic polymorphisms and/or consanguinity in Saudi Arabia, *BMC Med. Genet.* 17 (Suppl. 1). 69.73.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*; 39: 44-84.

Valko, M., C. J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic and M. Mazur (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, **160(1)**, 1-40.

Vasson M-P. (2015). Compléments alimentaires : les clés pour les conseiller à l'officine. le monsieur des pharmacies ; 262 pages.

Yu, W., Fu, Y. C. & Wang, W. (2012). Cellular and molecular effects of resveratrol in health and disease. *J Cell Biochem* 113, 752-759

Zabak K, Benifla J. (2001). Cloison utérine ; gynécologie obstétrique et fertilité ; volume 29 ; p 829-840.

Zaher OM. (2012). Challenging cell phone impact on reproduction: A Review. *J.Assist.Reprod.Genet.* ; Volume29 (4): 293 à 297

Zaidouni Asmaa (2020). Evaluation des effets de la Consultation Infirmière sur le Stress de l'infertilité Perçu: Cas du Centre Public de Procréation Médicalement Assistée de Rabat. Thèse de doctorat national. Université Mohamed V. faculté de médecine et de pharmacie. 213p

Zaidouni, A. (2020). Evaluation des effets de la Consultation Infirmière sur le Stress de l'infertilité. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en science de la vie et de la santé épidémiologie clinique et sciences médico-chirurgicale. Université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie Rabat. 214pages.

Zaitri K. (2021). Prélèvements génitaux chez la femme [En ligne]. Disponible sur : [http : //www.dr-karazaitri-ma.net/explorations/divers/score-dinsler](http://www.dr-karazaitri-ma.net/explorations/divers/score-dinsler) (consulté le 14.05.2022).

Zerargui F. (2015). Activité antioxydante des extraits de racines *Tamus communis* L. et caractérisation des substances bioactives. Thèse de doctorat en sciences. Spécialité biochimie. Université Ferhat Abbas Sétif 1. 126p.

Zorn, J. & Savale, M., (2005). Stérilité du couple. 2ème édition éd. s.l.Masson.

Zouaghi.Y., Lachili.B., Achi.N., Derri.S., Benlatreche.C.(1998) Effet tératogène de la carence en zinc : Etude expérimentale. *Jam.*, 2 :78-85.

Zouaghi Y, Tebibel S, Faure H, Benlatreche C, Lachili B, Favier A., (2014). Effects of an Iron Supplementation Combined to either a Zinc Deficiency or a Zinc Supplementation in Pregnant Rat. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. Volume 3 Issue 4, ISSN (Online): 2319-7064

Zouaghi, Y. (2021). Régulation hormonale de l'ovogenèse. [<https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/tc/2021/TD>] (Consulté le 1.04.2022).4 pages.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : BOUHANNICHE Marwa

BOULKERARA Nada

SAADAOUI Nouhad

Thème : Effets du stress oxydant sur la fertilité féminine et conséquences de la thérapie antioxydante

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en *Toxicologie*

Résumé

L'infertilité féminine est un problème croissant dans pratiquement toutes les cultures et sociétés. Les objectifs de ce travail est d'étudier les différentes causes de l'infertilité féminines, de connaître l'impact du stress oxydatif sur la fertilité féminine, ainsi d'évaluer le traitement de l'infertilité par des antioxydants.

L'infertilité peut résulter de différents troubles ou dysfonctionnements gynécologiques : endométriose, dysfonction ovarienne, polypes utérins, obstruction des trompes de Fallope, obésité, stress et consommation excessive d'alcool. Ou cela peut être le résultat d'un stress oxydatif causé par des radicaux libres qui ciblent l'ADN, les protéines et les détruisent, ou agissent sur l'oxydation des lipides, qui à son tour affecte les organes reproducteurs féminins, provoquant l'infertilité.

Plusieurs études intéressées à l'utilisation des antioxydants pour le traitement de l'infertilité féminine, ont montré que la supplémentation en vitamines ou en oligo-éléments a donnée des résultats favorables sur la fonction reproductive chez la femme. Mais aucun antioxydant seul ne peut influencer la fertilité. C'est pourquoi un ensemble de plusieurs antioxydants sont préférable pour des résultats favorables sur la fertilité.

En conclusion, la présente étude a montré que le stress oxydant est capable d'affecter la fonction reproductive et induire l'infertilité féminine. Cependant, l'utilisation de des antioxydants comme traitement sous forme des compléments alimentaires combinés, a montré des résultats positifs sur l'amélioration de la fertilité féminine.

Mots-clés : infertilité, Stress oxydant, espèces réactives de l'oxygène, antioxydants, endométriose, complement alimentaire

Jury d'évaluation :

Encadreur :	Zouaghi Y	(MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 1 :	Amrani A	(Prof - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 2 :	Ihouel S.	(MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).