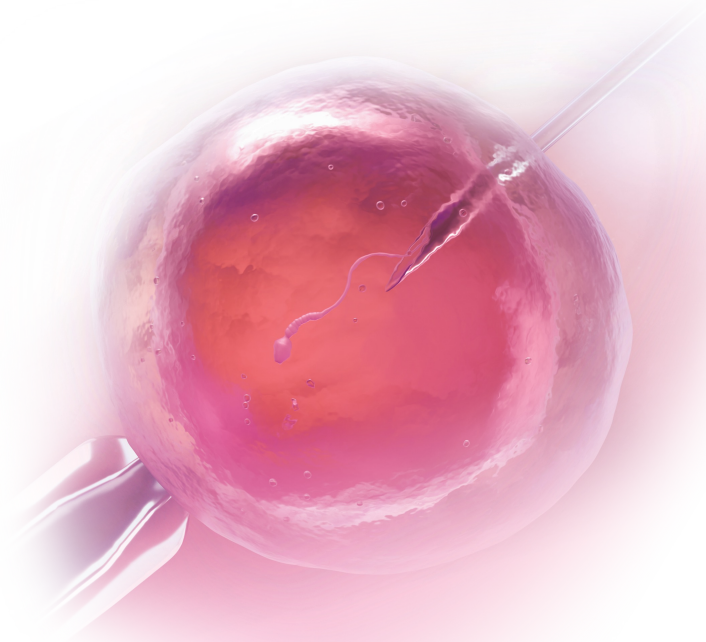




Infertilité et qualité ovocytaire:

**Intérêt de l'association myo-inositol +
D-chiro-inositol et des antioxydants.**



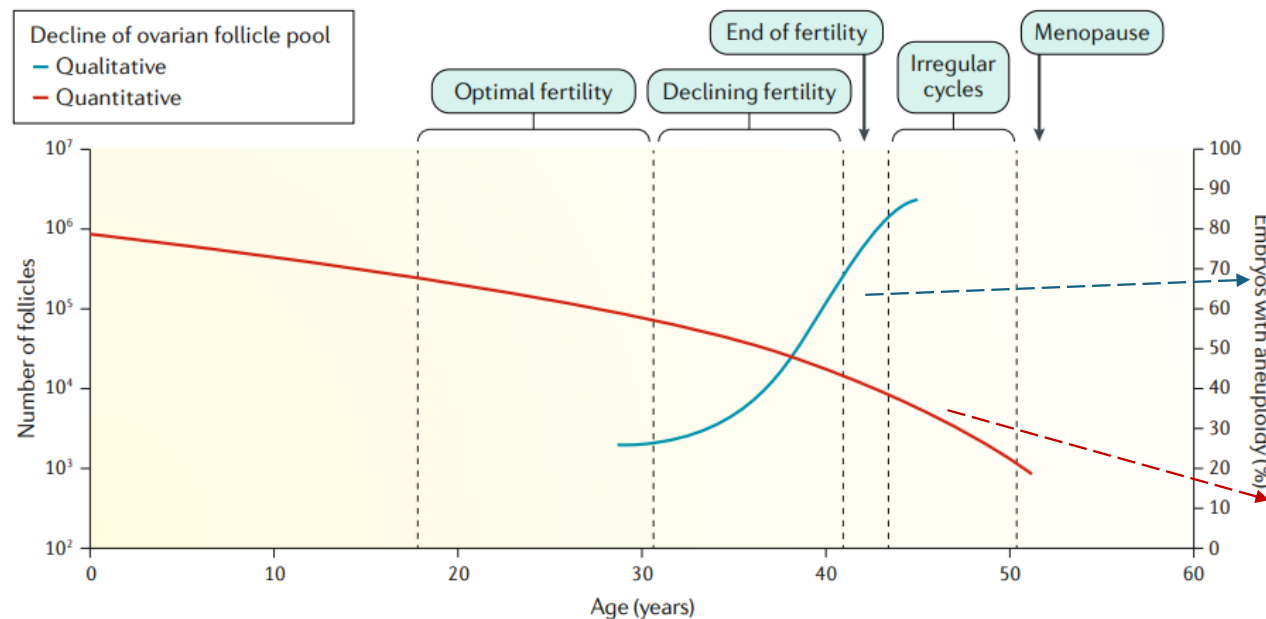
Dr Anna Mallafré
Gynécologue - Barcelone



QUALITÉ ET QUANTITÉ OVOCYTAIRE

Le nombre et la qualité des ovocytes restants diminuent avec l'âge, entraînant une baisse de la fertilité féminine liée à l'âge.

Le vieillissement est associé à une diminution logarithmique du nombre de follicules ovariens et à une diminution simultanée de la qualité des ovocytes, cette dernière se traduisant ici par une augmentation du pourcentage d'embryons présentant des aneuploïdies.



Juste dans les procédures de FIV

Estimation de la qualité des ovocytes :

- <40 ans : paramètres morphologiques
- Estimation des aneuploïdies :
 - >40 ans : DPI-A

Estimating ovarian reserve:

- Antral follicle count
- AMH level



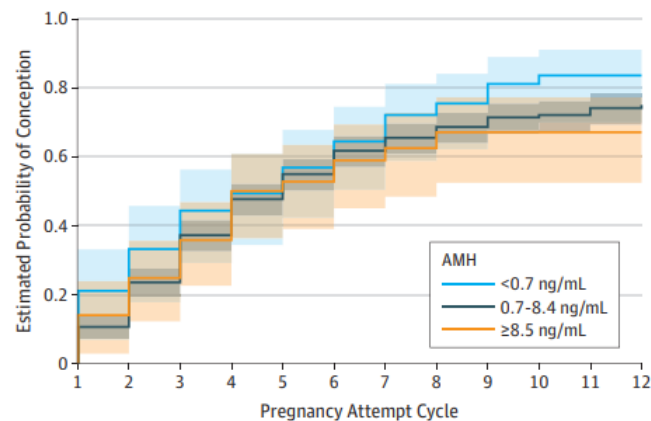
AMH: anti-mullerian hormone

QUANTITÉ OVOCYTAIRE

Les biomarqueurs indiquant une réserve ovarienne diminuée par rapport à une réserve ovarienne normale n'étaient pas associés à une fertilité réduite

Chez les femmes âgées de 30 à 44 ans (N 750) sans antécédents d'infertilité qui tentaient de concevoir depuis 3 mois ou moins, les biomarqueurs indiquant une réserve ovarienne diminuée par rapport à une réserve ovarienne normale n'étaient pas associés à une fécondité réduite.

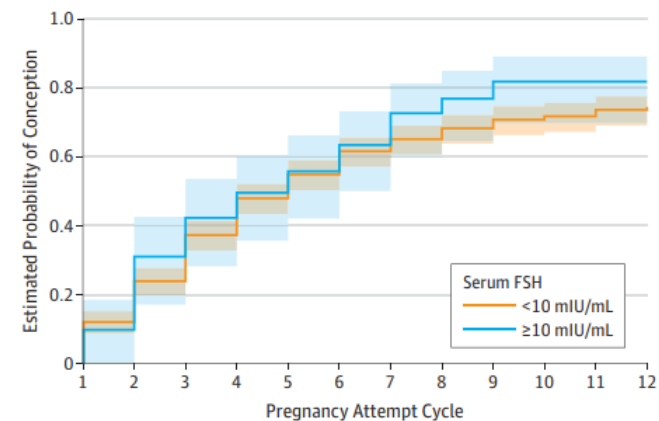
A Cumulative probability of conception stratified by AMH levels



No. at risk by serum AMH level, ng/mL

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<0.7	39	49	59	51	45	37	30	19	14	8	6	5
0.7-8.4	309	405	404	340	277	221	170	133	104	83	70	58
≥8.5	33	52	52	43	32	27	20	14	10	8	6	6

B Cumulative probability of conception stratified by serum FSH levels



No. at risk by serum FSH level, mIU/mL

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<10	341	454	458	384	311	249	191	145	113	91	74	62
≥10	40	52	57	50	43	36	29	21	15	8	8	7

QUALITÉ OVOCYTAIRE

Les taux de naissances vivantes dépendent de la qualité des ovocytes : comparaison entre les embryons autologues et donnés enregistrés dans le SART en 2011

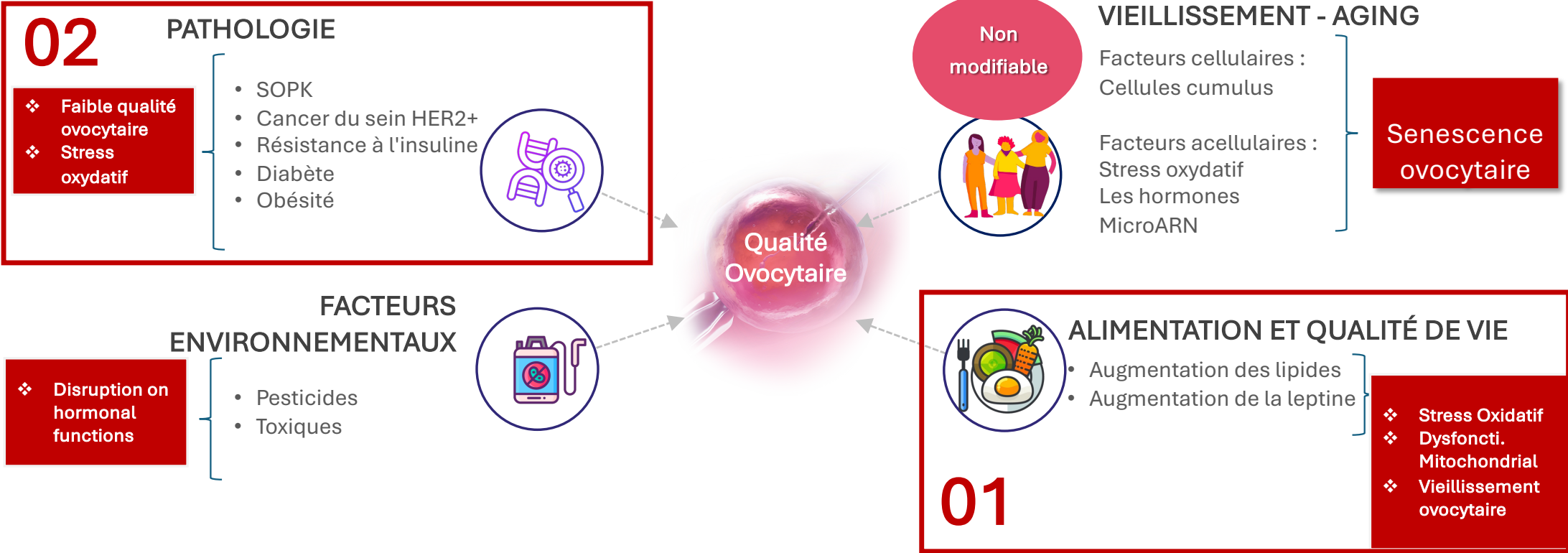
	Endometriosis	DOR	Ovulatory dysfunction	Uterine factor	Unknown factor
Autologous <35 years	45.0%	36.5%	50.1%	39.5%	47.1%
35-37 years	35.3%	32.8%	42.4%	39.3%	38.7%
38-40 years	30.2%	25.0%	33.5%	24.3%	29.1%
41-42 years	16.9%	16.0%	18.4%	23.5%	17.0%
>42 years	6.4%	6.0%	4.8%	9.7%	9.9%
Egg donation <35 years	57.0%	55.2%	58.8%	55.1%	59.9%

SART: Society for Assisted Reproductive Technology (SART); DOR: diminished ovarian reserve

Adapted from: Tarin, Juan J., Miguel A. García-Pérez, and Antonio Cano. "Assisted reproductive technology results: Why are live-birth percentages so low?." Molecular reproduction and development 81.7 (2014): 568-583.

FACTEURS IMPACTANT SUR LA QUALITÉ DES OVOCYTES

Facteurs ayant un impact sur la qualité des ovocytes



Adapted from: Ahmed, Toka A., et al. "Oocyte aging: the role of cellular and environmental factors and impact on female fertility." Cell Biology and Translational Medicine, Volume 8: Stem Cells in Regenerative Medicine (2020): 109-123.

FACTEURS IMPACTANT SUR LA QUALITÉ DES OVOCYTES

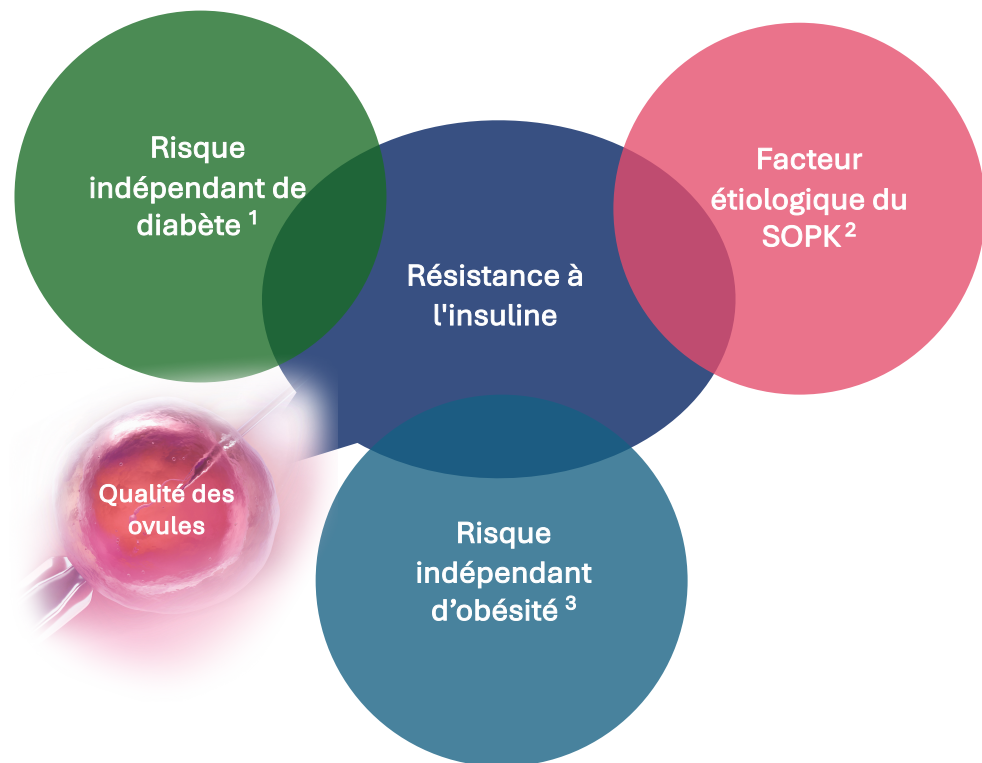
La résistance à l'insuline augmente le risque de nombreuses autres maladies

02

PATHOLOGIE

- ❖ Faible qualité ovocytaire
- ❖ Stress oxydatif

- SOPK
- Cancer du sein HER2+
- Résistance à l'insuline
- Diabète
- Obésité

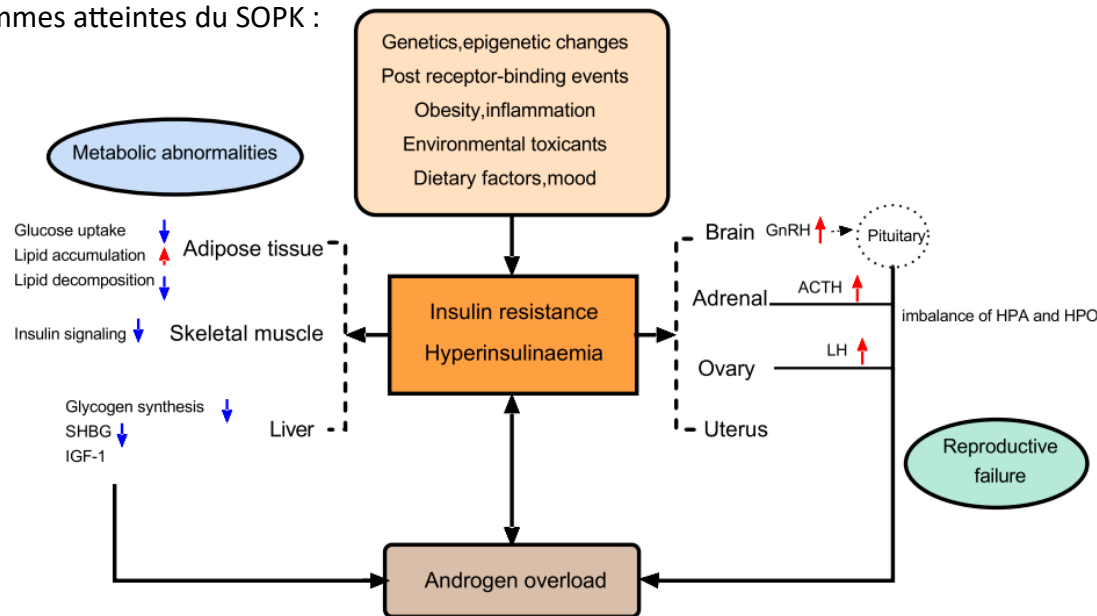


1. Rader, Daniel J. "Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus." *The American journal of medicine* 120.3 (2007): S12-S18.2. Ding, Haigang, et al. "Resistance to the insulin and elevated level of androgen: a major cause of polycystic ovary syndrome." *Frontiers in endocrinology* 12 (2021): 741764. 3. de Mola, J. Ricardo Loreto. "Obesity and its relationship to infertility in men and women." *Obstetrics and Gynecology Clinics* 36.2 (2009): 333-346.

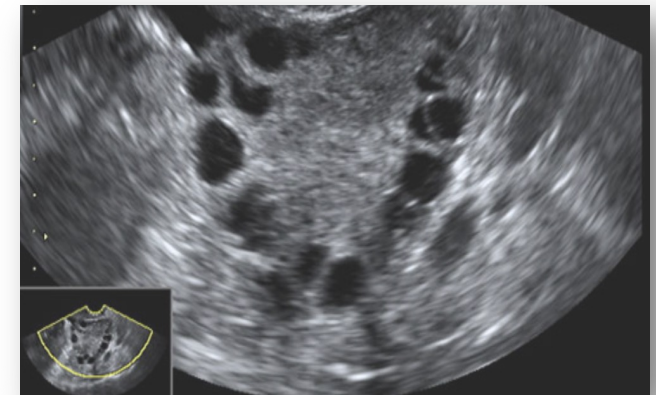
SOPK

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie hétérogène dont la physiopathologie semble être un trouble endocrinien multifactoriel, polygénique et multisystémique affectant 5 à 10 % des femmes en âge de procréer.

Chez les femmes atteintes du SOPK :

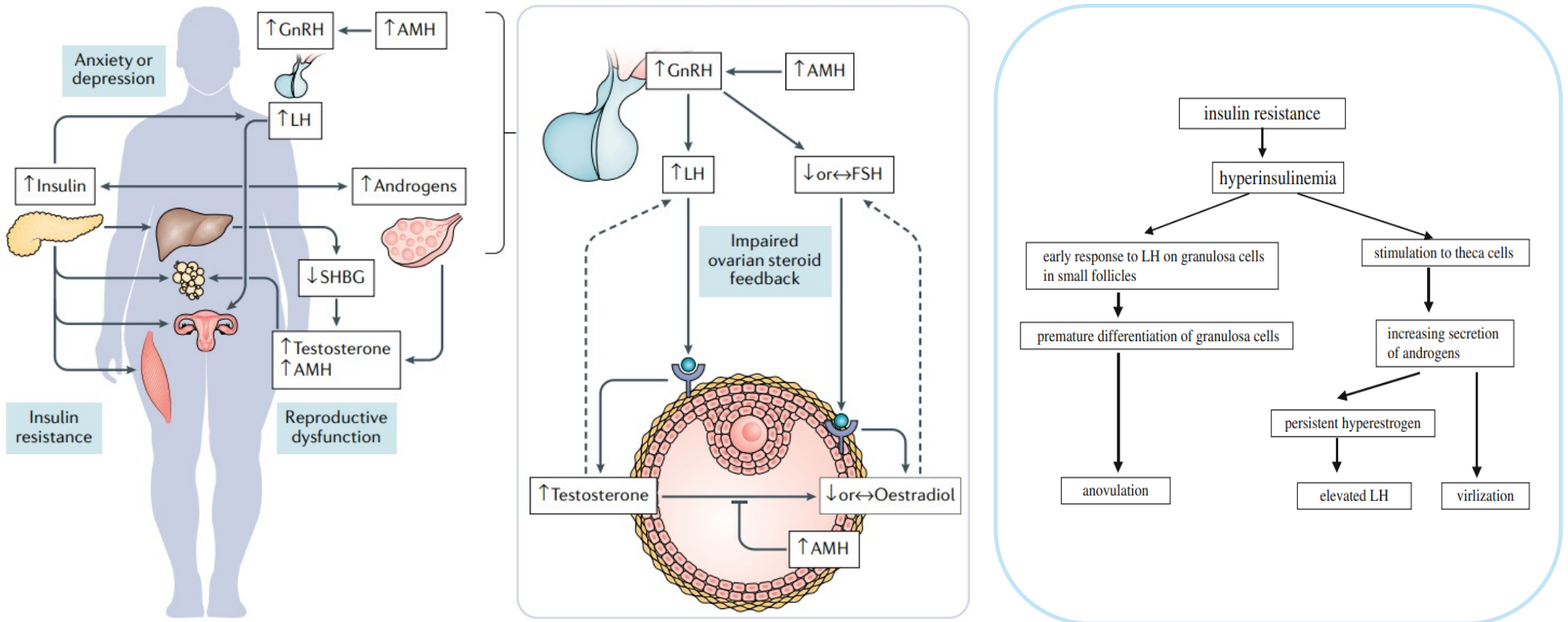


Ovaires hypertrophiés, ovaires polykystiques, anovulation chronique, mauvaise qualité des ovules



RÉSISTANCE À L'INSULINE

La résistance à l'insuline a un impact sur la qualité des ovocytes



HYPERINSULINEMIE ET QUALITÉ DES OVOCYTES

L'hyperinsulinémie réduit la qualité des ovocytes par différents mécanismes

01. Altération du métabolisme du glucose

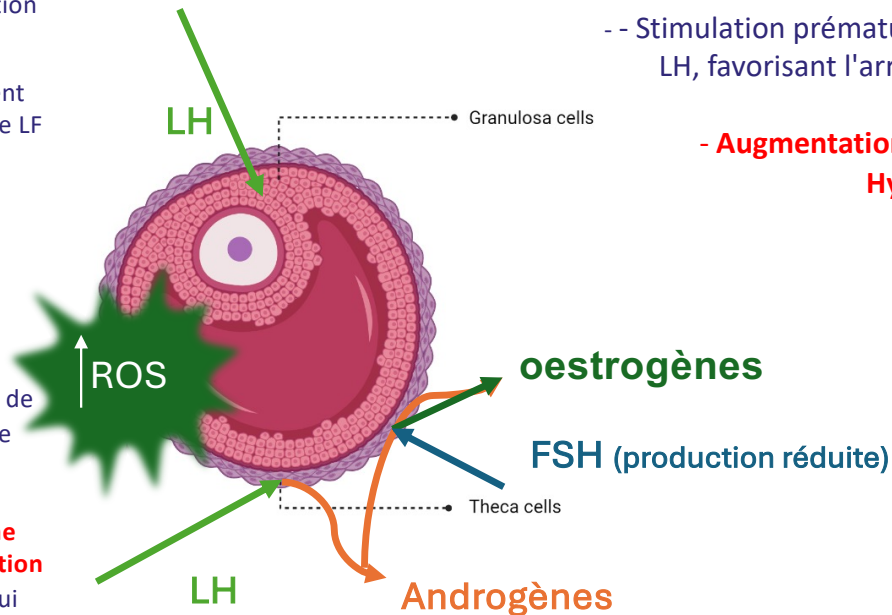
Réduit l'absorption du glucose dans les cellules de la granulosa, réduisant ainsi l'apport de substrats énergétiques à la maturation folliculaire¹.

Les patientes atteintes de SOPK et d'hyperinsulinémie avaient des taux de lactate, d'alanine et de pyruvate plus élevés dans le LF ainsi qu'une glycémie plus faible par rapport aux patients normoinsulinémiques.²

03. Augmentation du stress oxydatif

Affecte la fonction mitochondriale, qui est la principale source de production d'énergie et le principal générateur de ROS dans le cytoplasme de l'ovocyte.

Le LF provenant de femmes atteintes du SOPK présentent une augmentation des marqueurs de stress oxydatif et une diminution des antioxydants, ce qui indique un état redox déséquilibré qui altère la folliculogénèse et la qualité des ovules.



02. Stéroïdogénèse dérégulée

-- Stimulation prématurée des cellules de la granulosa par la LH, favorisant l'arrêt du développement folliculaire :

- Anovulation.

- Augmentation de la sécrétion d'androgènes
Hyperplasie thécale

PRÉVALENCE

La résistance à l'insuline n'affecte pas seulement les patients atteints du SOPK

Insulin Resistance Adversely Affect IVF Outcomes in Lean Women Without PCOS

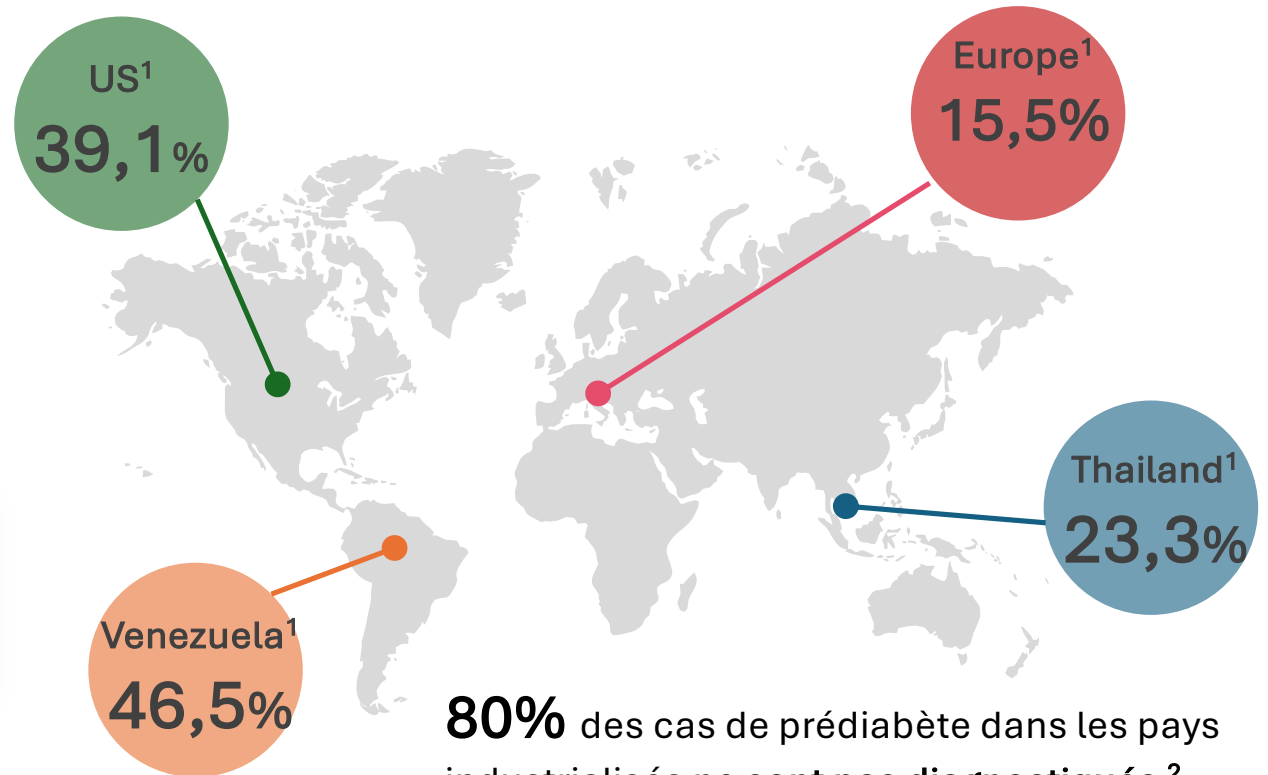
Haoyu Wang¹, Yu Zhang¹, Xuhui Fang¹, Joanne Kwak-Kim^{2,3*} and Li Wu^{1*}

¹ Reproductive Medicine Center, Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei, China, ² Reproductive Medicine and Immunology, Obstetrics and Gynecology, Clinical Sciences Department, Chicago Medical School, Rosalind Franklin University of Medicine and Science, Vernon Hills, IL, United States, ³ Center for Cancer Cell Biology, Immunology and Infection Diseases, Chicago Medical School, Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, IL, United States

Insulin resistance in oligomenorrheic infertile women with non-polycystic ovary syndrome

Shirei Ohgi, M.D., Koji Nakagawa, M.D., Ph.D., Rieko Kojima, M.D., Megumu Ito, M.D., Takashi Horikawa, M.D., and Hidekazu Saito, M.D., Ph.D.

Division of Reproductive Medicine, Department of Perinatal Medicine and Maternal Care, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

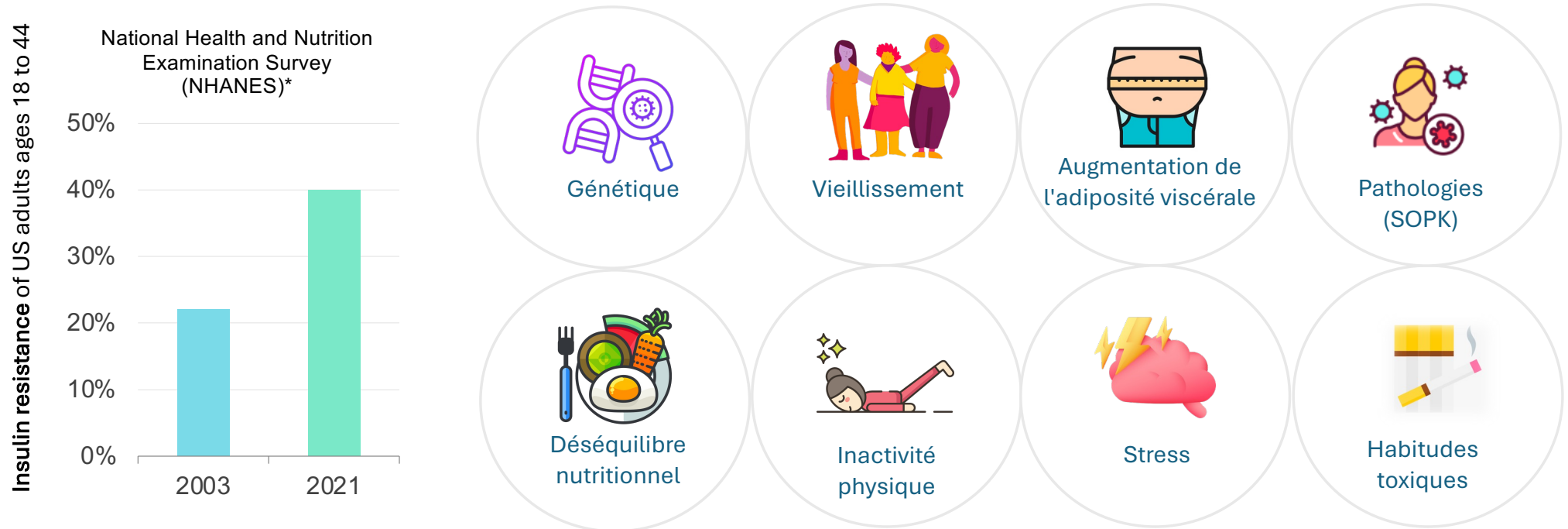


80% des cas de prédiabète dans les pays industrialisés ne sont pas diagnostiqués²

1. Fahed et al. BMC Endocrine Disorders (2020) 20:85. 2. Rasmussen B, Esmailzadeh N (2020) Burden of prediabetes, undiagnosed, and poorly or potentially subcontrolled diabetes: Lolland-Falster health study. BMC Public Health.

ÂGE MATERNELLE AVANCÉ ET SENSIBILITÉ À L'INSULINE

L'âge de procréation retardé et le mode de vie actuel affectent la sensibilité à l'insuline



*measured by HOMA-IR index.

1. Li, Mengwei, et al. "Trends in insulin resistance: Insights into mechanisms and therapeutic strategy." *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7.1 (2022): 216. 2. LiuX,Dai L, ZhouL, ShenM. Impact of adverse lifestyle on women with infertility and related studies. *LabMedClinics* (2019) 16(5):661-3.. 3. Silvestris, E., Lovero, D., & Palmiotta, R. (2019). Nutrition and female fertility: an interdependent correlation. *Frontiers in endocrinology*, 346.

METFORMINE – TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE POUR LA RÉSISTANCE À L'INSULINE DANS LE SOPK

La metformine est l'insuline sensibilisateur de référence



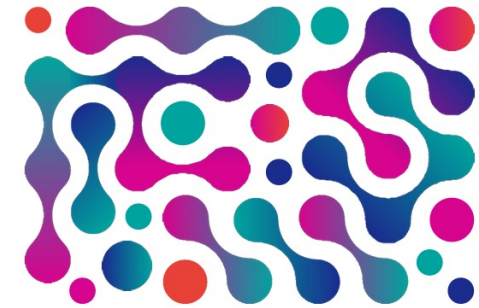
Human Reproduction, 2023, 38(9), 1655–1679
<https://doi.org/10.1093/humrep/dead156>
 Advance Access Publication Date: August 14, 2023
 ESHRE Pages

Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome[†]

Helena J. Teede^{1,2*}, Chau Thien Tay^{1,2}, Joop Laven^{2,3}, Anuja Dokras⁴, Lisa J. Moran^{1,2}, Terhi T. Piltonen⁵, Michael F. Costello^{2,6}, Jacky Bolvin⁷, Leanne M. Redman⁸, Jacqueline A. Boyle^{2,9}, Robert J. Norman^{10,11}, Aya Mousa¹², Anju E. Joham¹², on behalf of the International PCOS Network[†]

¹Monash Centre for Health Research and Implementation, Monash University and Monash Health, Melbourne, Victoria, Australia
²National Health and Medical Research Council Centre for Research Excellence in Women's Health in Reproductive Life, Australia
³Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynaecology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands
⁴Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.
⁵Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical Research Center Oulu, Research Unit of Clinical Medicine, University of Oulu and Oulu University Hospital, Oulu, Finland
⁶University of New South Wales, New South Wales, Australia
⁷Cymru Fertility and Reproductive Research, School of Psychology, Cardiff University, Cardiff, Wales, United Kingdom
⁸Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana, U.S.A.
⁹Eastern Health Clinical School, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia
¹⁰Robinson Research Institute, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia

International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023



4.3		Metformin	
4.3.1	EBR	Metformin alone should be considered in adults with PCOS and a BMI ≥ 25 kg/m ² for anthropometric, and metabolic outcomes including insulin resistance, glucose, and lipid profiles.	◆◆◆◆ ⊕○○○
4.3.2	EBR	Metformin alone could be considered in adolescents at risk of or with PCOS for cycle regulation, acknowledging limited evidence.	◆◆◆◆ ⊕○○○
4.3.3	CR	Metformin alone may be considered in adults with PCOS and BMI < 25 kg/m ² , acknowledging limited evidence.	◆◆◆◆

1. Teede, Helena J., et al. "Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome." European journal of endocrinology 189.2 (2023): G43-G64.

1st generation

1995

Metformin

Human Reproduction Open, pp. 1–13, 2020
doi:10.1093/hropen/hoaa009

human reproduction open ESHRE PAGES

ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†

The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Ernesto Bosch¹, Simone Broer², Georg Griesinger³, Michael Grynberg⁴, Peter Humaidan⁵, Estratios Kolibianakis⁶, Michal Kunicki⁷, Antonio La Marca⁸, George Lainas⁹, Nathalie Le Clef¹⁰, Nathalie Massin¹¹, Sebastiaan Mastenbroek¹², Nikolaos Polyzos¹³, Sesh Kamal Sunkara¹⁴, Tanya Timeva¹⁵, Mira Töyli¹⁶, Janos Urbancsek¹⁷, Nathalie Vermeulen¹⁸, and Frank Broekmans^{19,*}

OXFORD human reproduction

Human Reproduction, 2023, 38(9), 1655–1679
https://doi.org/10.1093/humrep/dead156
Advance Access Publication Date: August 14, 2023
ESHRE Pages

Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome†

Helena J. Teede^{1,2,*}, Chau Thien Tay^{1,2}, Joop Laven^{2,3}, Anuja Dokras⁴, Lisa J. Moran⁵, Terhi T. Piltonen⁶, Michael F. Costello^{6,7}, Jacky Boivin⁸, Leanne M. Redman⁹, Jacqueline A. Boyle¹⁰, Robert J. Norman^{11,12}, Aya Mousa¹³, Anju E. Joham¹⁴, on behalf of the International PCOS Network†

¹Monash Centre for Health Research and Implementation, Monash University and Monash Health, Melbourne, Victoria, Australia
²National Health and Medical Research Council Centre for Research Excellence in Women's Health in Reproductive Life, Australia
³Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynaecology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands
⁴Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.
⁵Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical Research Center Oulu, Research Unit of Clinical Medicine, University of Oulu and Oulu University Hospital, Oulu, Finland
⁶University of New South Wales, New South Wales, Australia
⁷Cymru Fertility and Reproductive Research, School of Psychology, Cardiff University, Cardiff, Wales, United Kingdom
⁸Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana, U.S.A.
⁹Eastern Health Clinical School, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia
¹⁰Robinson Research Institute, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia

Metformine –
Non recommandé comme traitement préconceptionnel pour les patientes atteintes du SOPK ou pendant la stimulation ovarienne.

Dans un protocole court avec un antagoniste de la GnRH, la metformine peut réduire les taux de natalité vivante

Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome (Review)

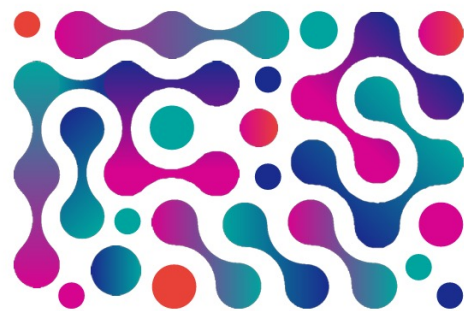
Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR

La metformine peut entraîner une incidence plus élevée d'effets secondaires (nausées, diarrhée, vomissements).

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo or no treatment	Risk with metformin				
Live birth rate per woman - long protocol GnRH-agonist	Study population		RR 1.30 (0.94 to 1.79)	651 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹²	The evidence for the effect of metformin on live birth rate per woman - long protocol GnRH-agonist is uncertain.
	283 per 1000	368 per 1000 (266 to 507)				
Live birth rate per woman - short protocol GnRH-antagonist	Study population		RR 0.48 (0.29 to 0.79)	153 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ³	Metformin may reduce live birth rate per woman - short protocol GnRH-antagonist.
	434 per 1000	208 per 1000 (126 to 343)				
Incidence of OHSS per woman	Study population		RR 0.46 (0.29 to 0.72)	1091 (11 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹⁴	Metformin may reduce incidence of OHSS per woman.
	196 per 1000	90 per 1000 (57 to 141)				
Clinical pregnancy rate per woman - long protocol GnRH-agonist	Study population		RR 1.32 (1.08 to 1.63)	915 (10 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹²	Metformin may increase clinical pregnancy rate per woman - long protocol GnRH-agonist.
	275 per 1000	363 per 1000 (297 to 449)				
Side effects per woman	Study population		RR 3.35 (2.34 to 4.79)	748 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹⁴	Metformin may result in an increase in side effects per woman.
	88 per 1000	296 per 1000 (207 to 424)				

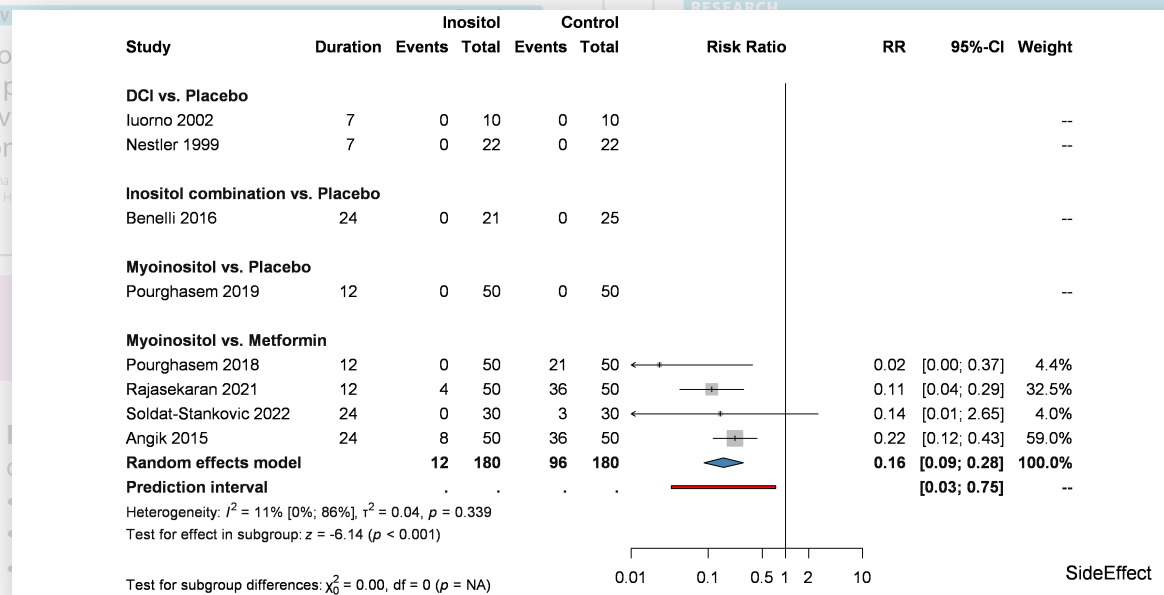
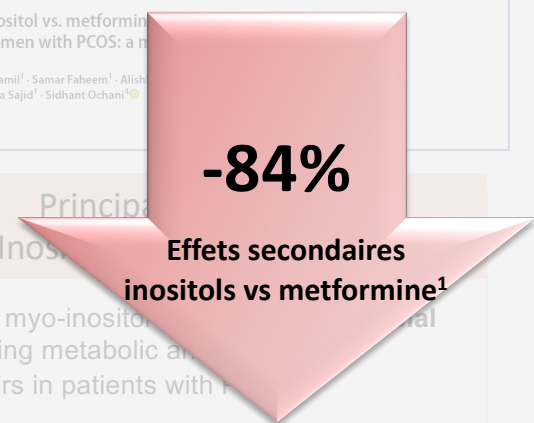
LES INOSITOLS SONT RECONNUS COMME UNE ALTERNATIVE À LA METFORMINE POUR AMÉLIORER LES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES ET LA SUBFERTILITÉ CHEZ LES PATIENTS SOPK

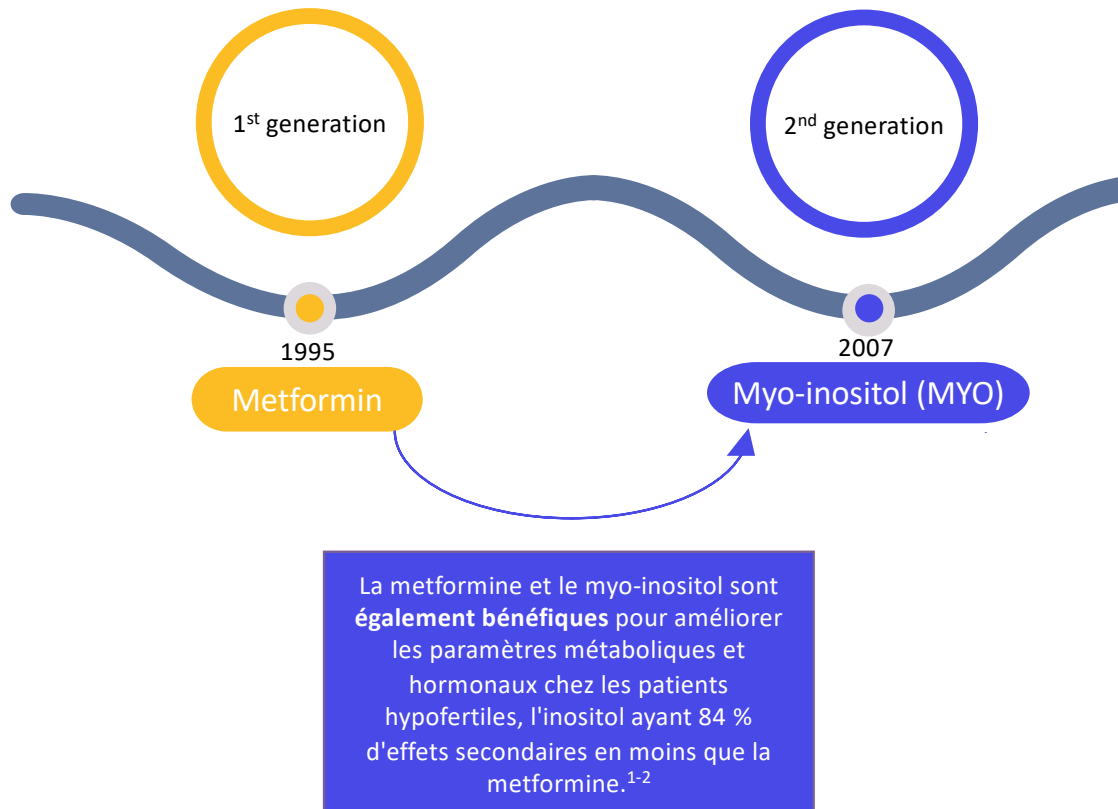
International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023



4.7		Inositol	
4.7.1	EBR	Inositol (in any form) could be considered in women with PCOS based on individual preferences and values, noting limited harm, potential for improvement in metabolic measures, yet with limited clinical benefits including in ovulation, hirsutism or weight.	◆◆◆ ⊕○○○
4.7.2	EBR	Metformin should be considered over inositol for hirsutism and central adiposity, noting that metformin has more gastrointestinal side effects than inositol.	◆◆◆ ⊕○○○
5.8		Inositol	
5.8.1	EBR	Inositol in any form alone, or in combination with other therapies, should be considered experimental therapy in women with PCOS with infertility, with benefits and risks currently too uncertain to recommend the use of these agents as fertility therapies.	◆◆◆ ⊕○○○
5.8.2	PP	There is limited evidence with uncertain results, on the effect of inositol on ovulation, clinical pregnancy and live birth rates.	
5.8.3	PP	Side effects and safety are not known for inositol.	

LA METFORMINE ET LES INOSITOLS SONT ÉGALEMENT BÉNÉFIQUES POUR AMÉLIORER LES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES ET HORMONAUX CHEZ LES FEMMES ATTEINTES DU SOPK

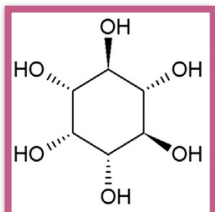




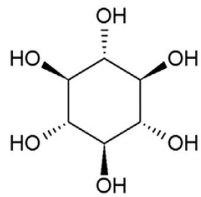


Inositols

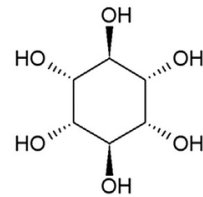
INOSITOLS



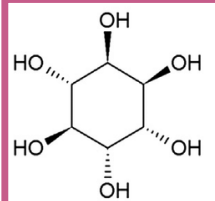
(1) *myo*-inositol



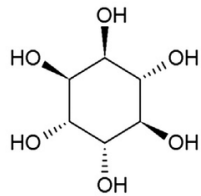
(2) *scyllo*-inositol



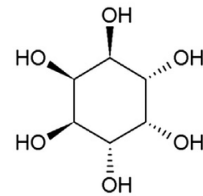
(3) *muco*-inositol



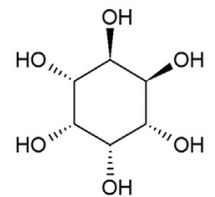
(4) *D-chiro*-inositol



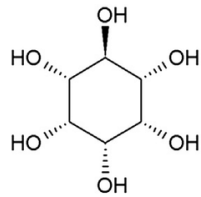
(5) *L-chiro*-inositol



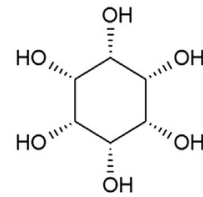
(6) *neo*-inositol



(7) *allo*-inositol



(8) *epi*-inositol



(9) *cis*-inositol



C'est un sucre abondant dans divers tissus de mammifères et il est impliqué dans la transduction de signaux cellulaires en réponse à diverses hormones, neurotransmetteurs et facteurs de croissance. Il participe à l'équilibre du corps.



On le trouve dans les fruits, les pois chiches, les haricots, etc. Il est incorporé dans la membrane cellulaire et est un précurseur de l'inositol triphosphate (insP3) -> médiateur de plusieurs hormones, dont l'insuline et la FSH.



Le rôle bénéfique de l'inositol sur la fertilité féminine est lié non seulement à sa sensibilité accrue à l'insuline, mais également à ses propriétés antioxydantes.

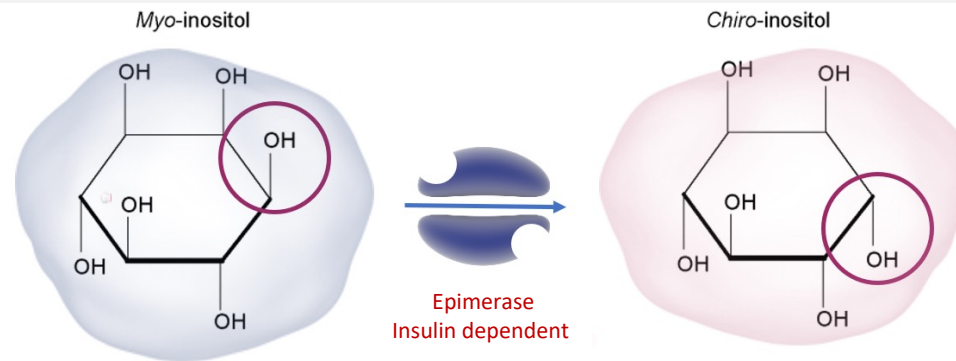
1, Bizzarri M, Fuso A, Dinicola S, Cucina A, Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology 2016. 12 1181–1196 2, Di Paolo G, De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. Nature 2006. 443 651–657. (10.1038/nature05185) 3, Bevilacqua A, Carlomagno G, Gerli S, et al. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro- Inositol in Obstetrics and Gynecology assisted reproduction technology. Gynecol Endocrinol. 2015;31(6):441-446.

MYO et DCI-inositol : synthèse et fonction

Caronositol Fertility®

MYO 1100 mg / DCI 300 mg

Mélange breveté d'inositols (Myo-inositol & D-Chiroinositol) dans un ratio exclusif (MYO 3,6 : 1 DCI) qui a démontré son efficacité lors d'essais cliniques.



- MI**
- ▲ GLUT4 translocation to membrane
 - ▲ Glucose uptake
 - ▼ Adenylate cyclase
 - ▼ FFA release from adipose tissue

Absorption de glucose

- DCI**
- ▲ GLUT4 translocation to membrane
 - ▲ Glycogen storage
 - ▲ IRS2, PI3K, AKT expression
 - ▼ GSK3β expression
 - ▲ Pyruvate dehydrogenase
 - ▲ ATP production

**Synthèse du glycogène
Stimule la glycogène synthase**



Obtenu par régime.

Production endogène : Chez l'homme, la biosynthèse du myo-inositol s'effectue principalement au niveau du rein, avec un taux approchant les 4 g/jour.



Mal obtenu par l'alimentation.

Production endogène : aux dépens du myo-inositol.

Les deux agissent en activant des enzymes qui contrôlent le métabolisme du glucose mais ont des fonctions différentes.

MYO-INOSITOL SEUL N'AMÉLIORE PAS LES PARAMÈTRES DE REPRODUCTION

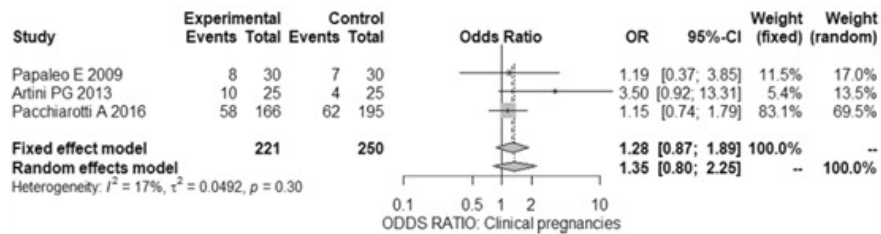
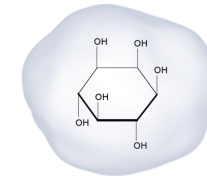


Figure 4 – Comparison: myo-inositol plus folic acid versus folic acid alone. Outcome: clinical pregnancy rates.

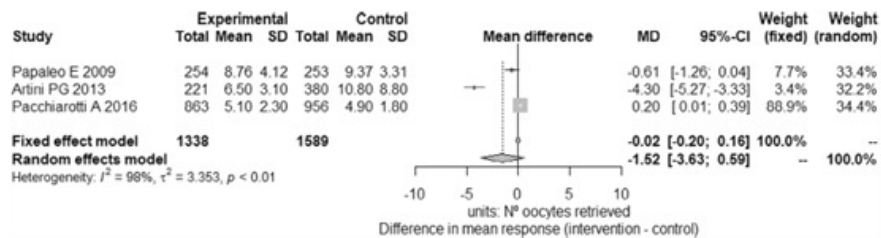


Figure 5 – Comparison: myo-inositol plus folic acid versus folic acid alone. Outcome: total number of oocytes retrieved.

L'utilisation du myo-inositol en monothérapie améliore les paramètres métaboliques et l'hyperandrogénie.

L'utilisation du myo-inositol seul n'améliore PAS les paramètres de reproduction chez les femmes subissant une FIV.

MYO ne suffit pas pour s'améliorer :

- maturation des ovocytes
- qualité de l'embryon
- taux de grossesse

Le myo-inositol associé au D-chiro-inositol est supérieur à la monothérapie

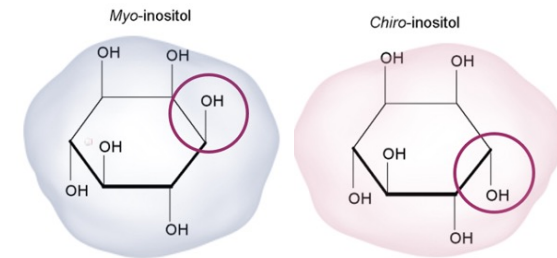
RESEARCH

Open Access

Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in a network meta-analysis

Han Zhao, Chuan Xing, Jiaqi Zhang and Bing He*

Outcomes	Studies	Participants	Traditional pairwise meta-analysis (TMA)		Network meta-analysis (NMA)	
			Heterogeneity	Effect estimate (95% CI)	Studies	Effect estimate (95% CI)
(A)						
Menstrual frequency						
TZDs vs Met	6	299	($P=0.002$); $I^2=74\%$	1.17 [0.43, 3.17]	7	1.20 [0.52, 2.76]
TZDs + Met vs Met	3	167	($P=0.88$); $I^2=0\%$	3.91 [1.75, 8.72]	3	2.41 [0.75, 7.71]
MI vs Met	1	46	Not applicable	1.11 [0.24, 5.11]	4	0.89 [0.14, 5.56]
MI + DCI vs Met	1	64	Not applicable	11.67 [2.37, 57.36]	3	14.70 [2.31, 93.58]
MI + DCI vs MI	2	44	($P=0.38$); $I^2=0\%$	21.92 [2.99, 160.44]	3	16.51 [2.56, 106.64]
TT						
TZDs vs Met	7	322	($P=0.22$); $I^2=27\%$	5.27 [0.98, 9.55]	8	3.90 [1.10, 6.71]
TZDs + Met vs Met	4	307	($P=0.44$); $I^2=0\%$	-3.14 [-6.19, -0.09]	4	-3.66 [-6.60, -0.72]
MI vs Met	2	120	($P=0.66$); $I^2=0\%$	0.31 [-0.69, 1.32]	6	0.37 [-0.63, 1.37]
MI + DCI vs Met	1	64	Not applicable	-5.48 [-10.27, -0.69]	3	-6.72 [-10.24, -3.20]
BBR + Met vs Met	2	140	($P=1.00$); $I^2=0\%$	-11.53 [-16.91, -6.15]	2	-11.53 [-16.91, -6.15]
MI + DCI vs MI	2	72	($P=0.63$); $I^2=0\%$	-8.50 [-13.60, -3.40]	3	-7.09 [-10.62, -3.56]
HOMA-IR						
TZDs vs Met	6	317	($P<0.00001$); $I^2=97\%$	-0.92 [-1.64, -0.19]	4	-0.72 [-1.11, -0.34]
TZDs + Met vs Met	4	259	($P=0.04$); $I^2=65\%$	-0.85 [-1.21, -0.49]	4	-0.86 [-1.29, -0.43]
MI vs Met	4	219	($P=0.004$); $I^2=78\%$	-0.20 [-0.42, 0.01]	6	-0.28 [-0.66, 0.10]
MI + DCI vs Met	1	64	Not applicable	-1.15 [-1.25, -1.05]	3	-0.89 [-1.46, -0.32]
BBR + Met vs Met	2	140	($P=0.37$); $I^2=0\%$	-0.25 [-0.36, -0.14]	2	-0.25 [-0.81, 0.31]
MI + DCI vs MI	2	72	($P=0.97$); $I^2=0\%$	-0.39 [-0.83, 0.06]	3	-0.61 [-1.18, -0.05]



L'utilisation combinée du **MYO** et du **DCI** est supérieure au **MYO** seul pour améliorer la résistance à l'insuline, abaisser le taux de testostérone totale et régulariser le cycle menstruel.

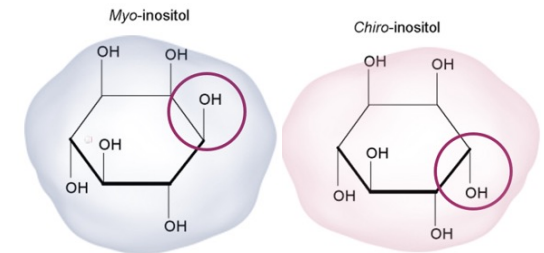
Le myo-inositol associé au D-chiro-inositol est plus efficace que le DCI seul pour augmenter la qualité des ovocytes

Table 1 Effect of the combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol or D-chiro-inositol supplementation on hormonal levels, oocyte and embryo quality for women undergoing ICSI, younger than 35 years old

≤35 years							
	MI-DCI (23)			DCI (33)			P value
	Mean	SD	95 % CI	Mean	SD	95 % CI	
FSH	1,569.02	497.12	1,354.05–1783.99	1,899.21	618.17	1,680.02–2,118.41	0.04
E ₂	2,230.09	827.57	1,872.22–2587.95	2,537.94	860.19	2,232.93–2,842.95	NS
	MI (23)			DCI (33)			P value
	Mean MI-DCI (23)	SD	95 % CI	Mean	SD	95 % CI	
No. of oocytes	9.91	4.85	7.82–12.01	10.79	4.66	9.14–12.44	NS
MII	7.91	4.51	5.96–9.86	8.00	3.92	6.61–9.36	NS
VG-DEG	1.04	1.15	0.55–1.54	1.82	1.55	1.27–2.37	0.04
Embryo transfer	2.22	0.74	1.90–2.54	1.67	0.85	1.36–1.97	0.01
Mat rate ^a	0.80 (181)	0.15	0.73–0.86	0.74 (294)	0.19	0.68–0.81	NS
Fert rate ^a	0.75 (51)	0.24	0.64–0.85	0.58 (56)	0.29	0.47–0.68	0.03
EG1 rate ^a	0.96 (49)	0.83	0.60–1.31	0.73 (39)	0.73	0.44–0.96	0.001

MI-DCI combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, DCI D-chiro-inositol, MII mature oocytes, E₂ Estradiol levels before hCG administration, VG-DEG immature oocytes and degenerated oocytes

^a Values are tabled as percentage and absolute numbers are in brackets



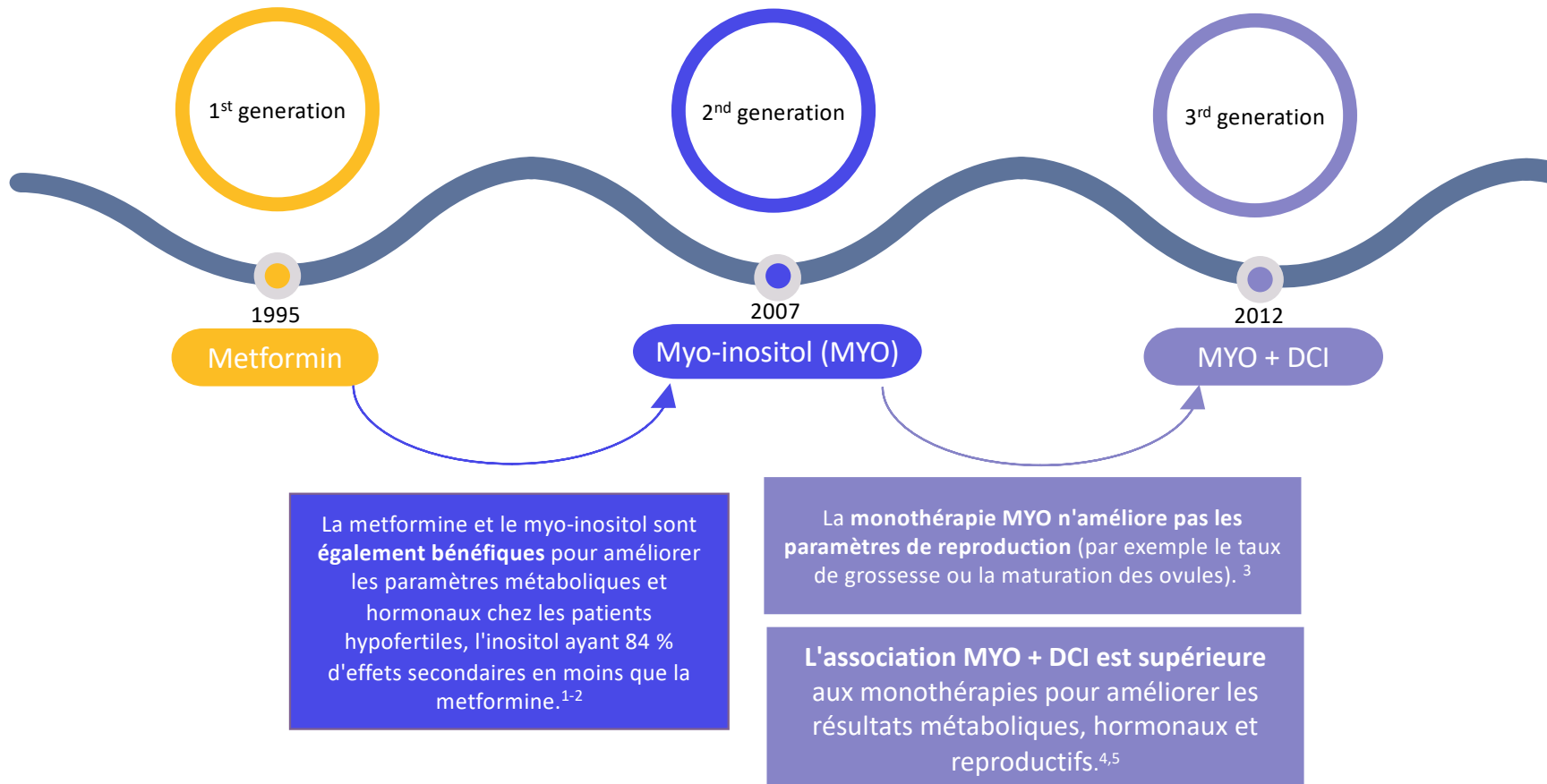
EG1: embryo quality.

Colazingari, Sandra, et al. "The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 288 (2013): 1405-1411.

TRAITEMENT DE FAIBLE SENSIBILITÉ À L'INSULINE CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE SUBFERTILITÉ



BIRTH INNOVATION
PROCARE HEALTH



1. Fatima et al. Irish J Medical Science, 2023; 1-8. 2. Greff et al. Reproductive Biology and Endocrinology, 2023; 21:10 3. Mendoza N, et al. Reprod Biomed Online. 2017 Nov;35(5):529-535. 4. Zhao et al. Reproductive Health, 2021; 18:171. 5. Colazingari, Sandra, et al. "Archives of Gynecology and Obstetrics 288 (2013): 1405-1411. 6. Mendoza N, et al. Gynecological Endocrinology, 2020, 36:5, 398-401. 7. Mendoza N, et al. Gynecol Endocrinol. 2019 Aug;35(8):695-700.

La signalisation de l'insuline

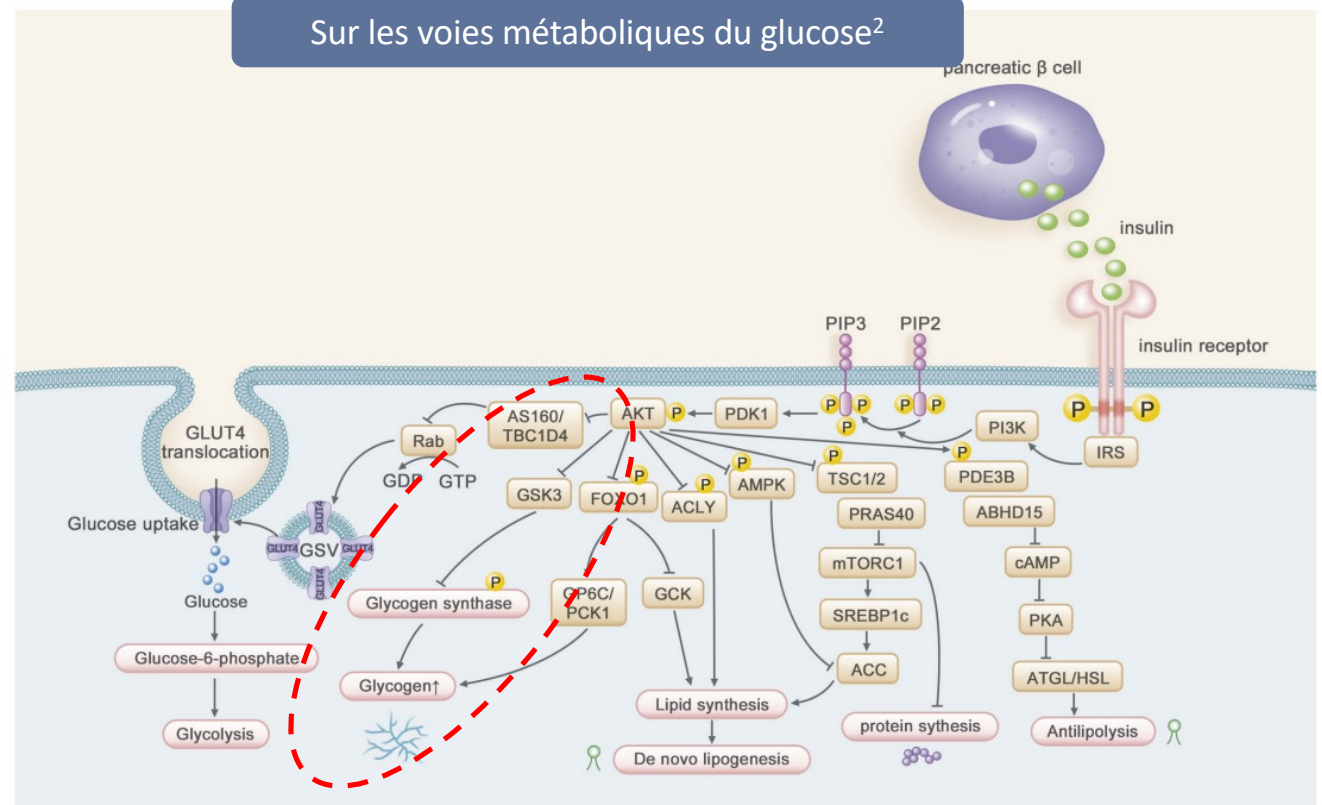
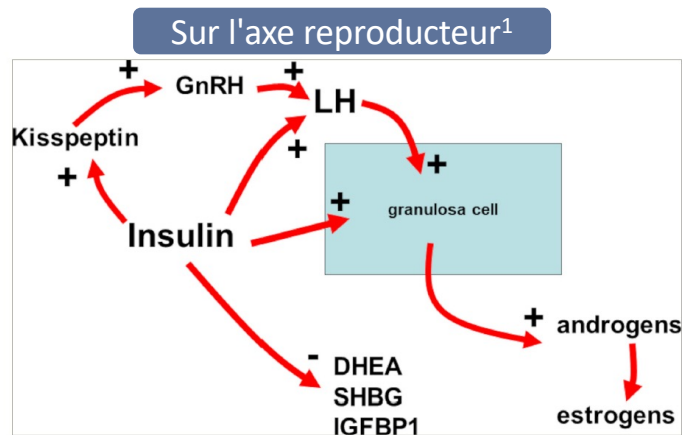


Fig. 2 The insulin signaling pathway including proximal and distal segments

1. Genazzani, Alessandro D., and Andrea R. Genazzani. "Polycystic ovary syndrome as metabolic disease: new insights on insulin resistance." *touchREVIEWS in Endocrinology* 19.1 (2023): 71.2. Li, M., et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Sig Transduct Target Ther* 7, 216 (2022)

POURQUOI LES RATIOS SONT SI IMPORTANTS?

Différents tissus, différents ratios d'inositol. ^{1,2}

Physiological Conditions

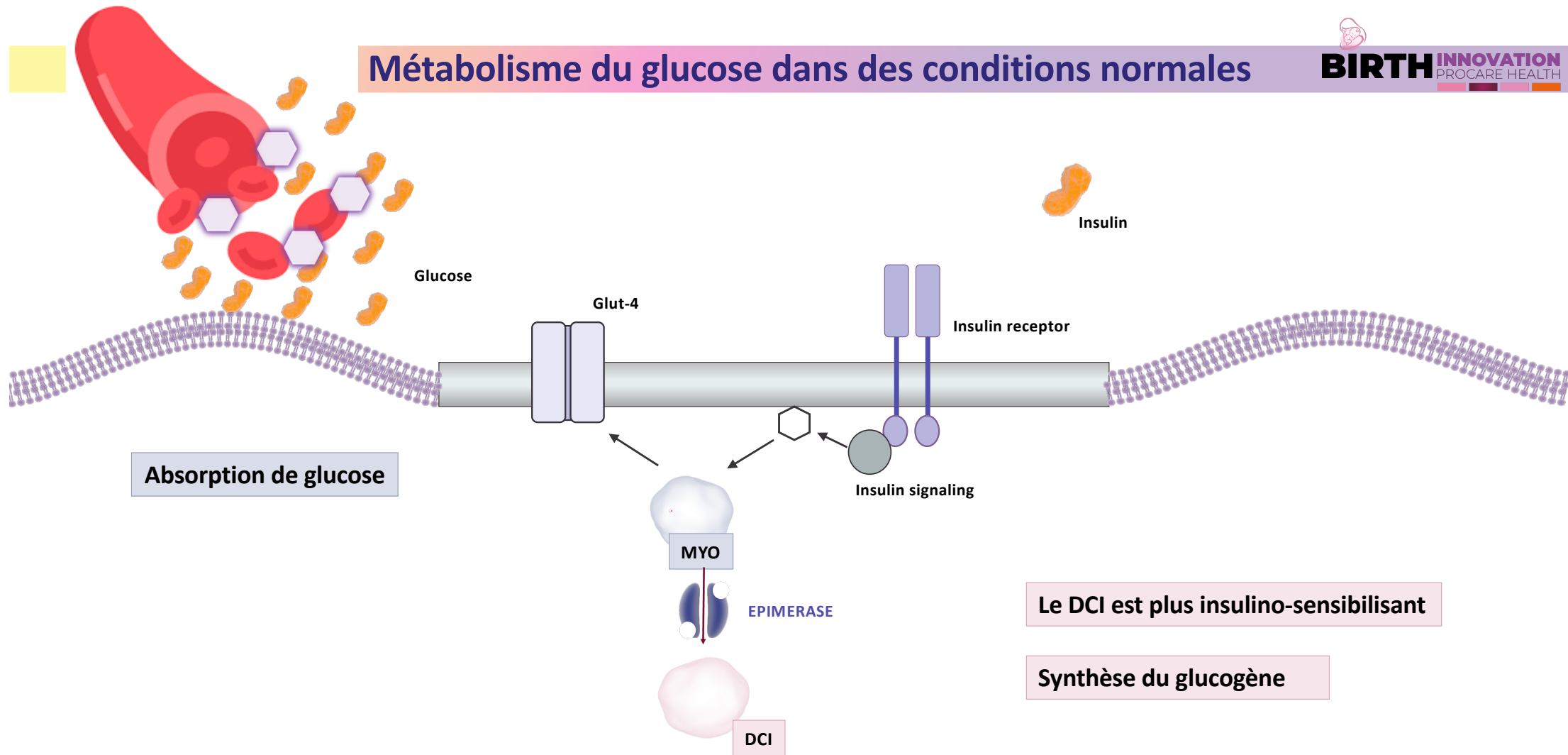
	MI (%)	DCI (%)
Fat	65	35
Liver	70	30
Muscle	74	26
Blood	97	3
Kidney	98	2
Intestine	98	2
Spleen	98.8	1.2
Heart	99.5	0.5
Brain	99.5	0.5
Follicular fluid	99.02	0.98

Il n'existe pas de rapport MI/DCI spécifique. Chaque organe a un rapport différent en fonction des besoins en glucose. Ainsi, les ratios peuvent être modifiés différemment dans un contexte de résistance à l'insuline.

1, Larner, Joseph. "D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance." *International journal of experimental diabetes research* vol. 3,1 (2002): 47-60.

2, Sun, Tie-hua et al. "Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls." *Biochemical and biophysical research communications* vol. 293,3 (2002): 1092-8.

Métabolisme du glucose dans des conditions normales



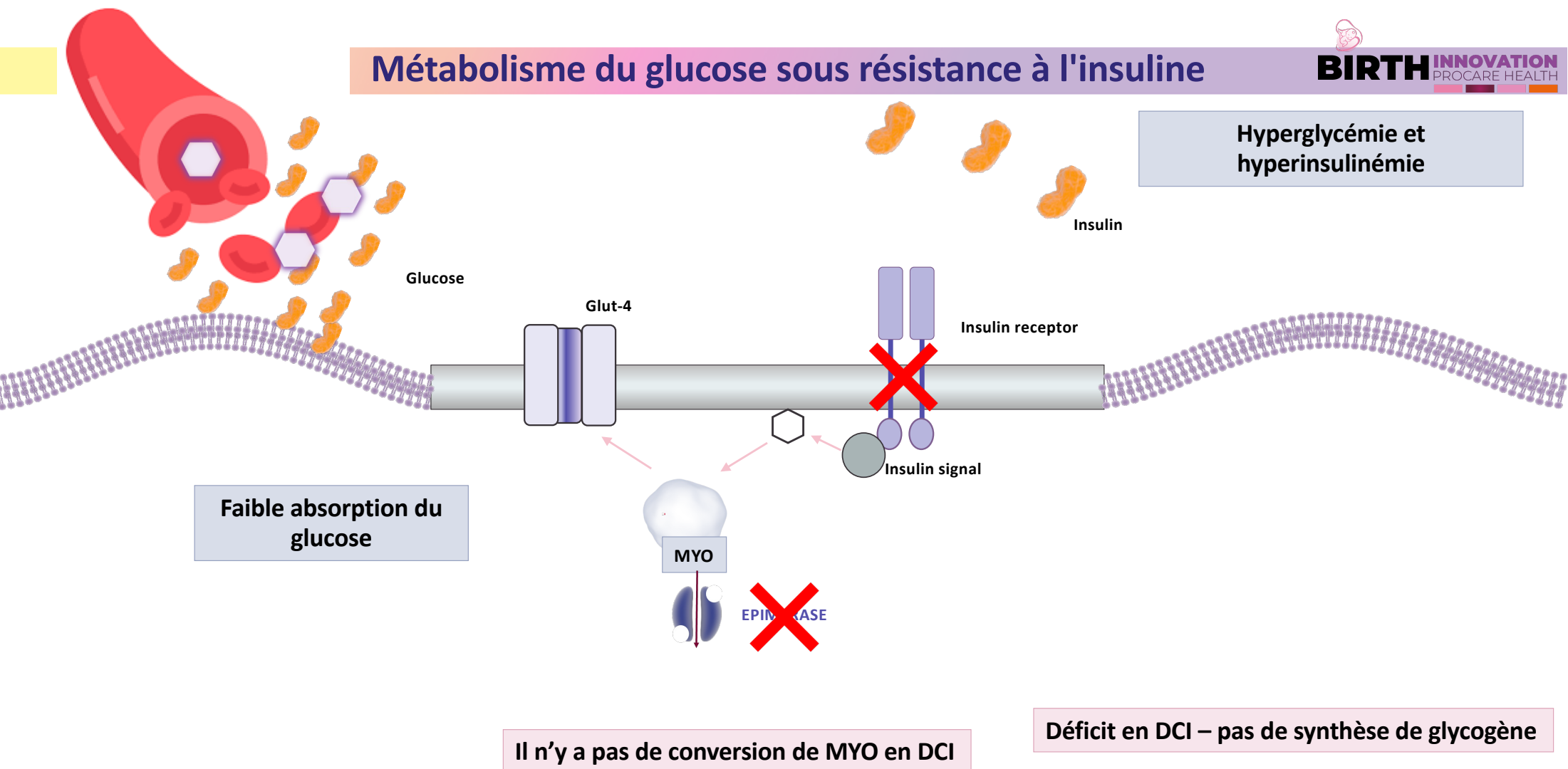
Métabolisme du glucose sous résistance à l'insuline

Hyperglycémie et
hyperinsulinémie

Faible absorption du
glucose

Il n'y a pas de conversion de MYO en DCI

Déficit en DCI – pas de synthèse de glycogène



1. Ijuin T., Takenawa T. *J. Biol. Chem.* 2012. 2. Bevilacqua A., Bizzarri M. *Int. J. Endocrinol.* 2018. 3. Nestler J.E., Unfer V.. *Gynecol. Endocrinol.* 2015

POURQUOI LES RATIOS SONT SI IMPORTANTS ? DIFFÉRENTS TISSUS, DIFFÉRENTS RATIOS D'INOSITOL ^{1,2}



	Physiological Conditions		Insulin Resistance Conditions	
	MI (%)	DCI (%)	MI (%)	DCI (%)
Fat	65	35	98	2
Liver	70	30	99.3	0.7
Muscle	74	26	98.1	1.9
Blood	97	3	99.6	0.4
Kidney	98	2	98.2	1.8
Intestine	98	2	98.2	1.8
Spleen	98.8	1.2	99	1
Heart	99.5	0.5	99.3	0.7
Brain	99.5	0.5	99.2	0.8
Follicular fluid	99.02	0.98	15	85

Les patients insulino-résistants ont des niveaux inférieurs de DCI

Il n'existe pas de rapport MI/DCI spécifique. Chaque organe a un rapport différent en fonction des besoins en glucose. Ainsi, les ratios peuvent être modifiés différemment dans un contexte de résistance à l'insuline

1, Larner, Joseph. "D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance." International journal of experimental diabetes research vol. 3,1 (2002): 47-60.

2, Sun, Tie-hua et al. "Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls." Biochemical and biophysical research communications vol. 293,3 (2002): 1092-8.

Supplémentation en MYO et DCI dans un rapport optimal

Réduction de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie

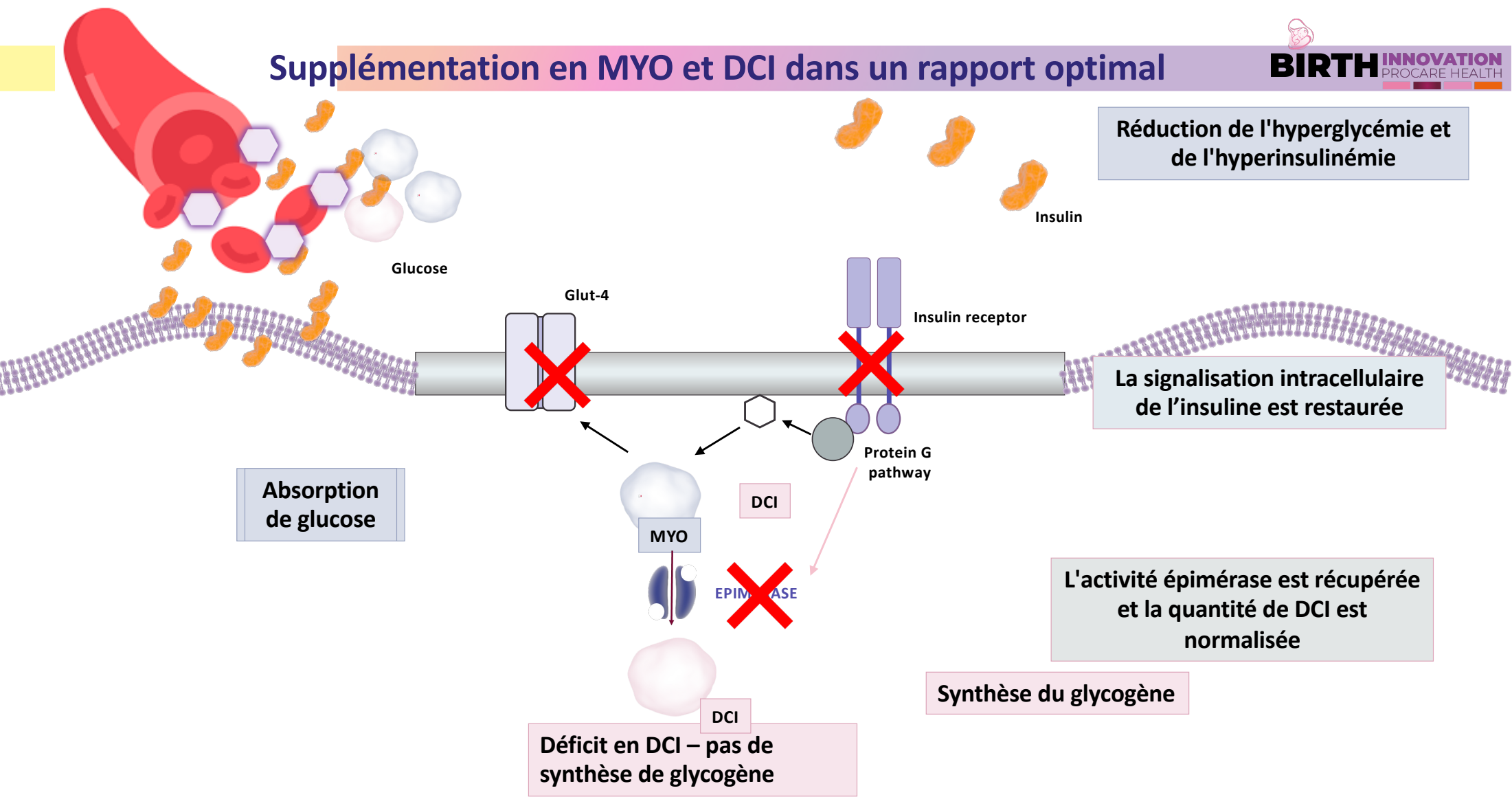
La signalisation intracellulaire de l'insuline est restaurée

L'activité épimérase est récupérée et la quantité de DCI est normalisée

Synthèse du glycogène

Absorption de glucose

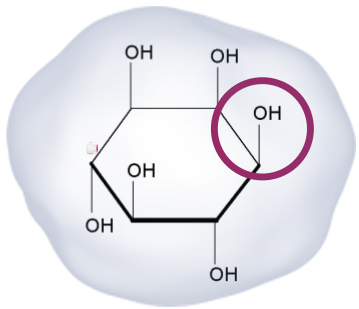
Déficit en DCI – pas de synthèse de glycogène



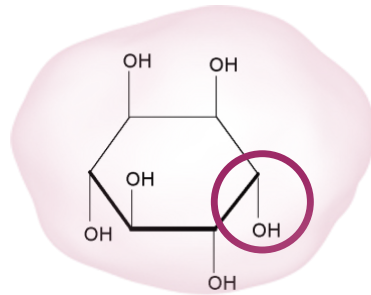
1. Ijuin T., Takenawa T. *J. Biol. Chem.* 2012. 2. Bevilacqua A., Bizzarri M. *Int. J. Endocrinol.* 2018. 3. Nestler J.E., Unfer V.. *Gynecol. Endocrinol.* 2015



40 : 1



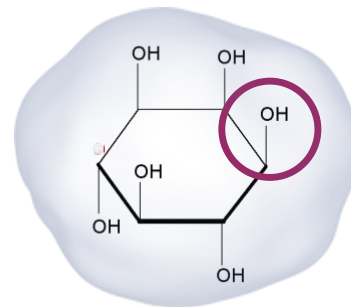
Myo-Inositol



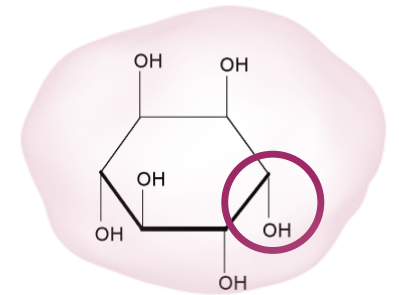
D-Chiro-Inositol

VS

3,6 : 1



Myo Inositol



D Chiro Inositol

De petites quantités de D Chiro inositol

VS

Des quantités élevées de D-Chiro-inositol

Deux ratios majeurs ont été étudiés dans des essais cliniques : le ratio 40:1 et le ratio MYO/DCI de 3,6:1.

Arch Gynecol Obstet
DOI 10.1007/s00404-013-2855-3

REPRODUCTIVE MEDICINE

The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVE outcomes results from a randomized controlled trial

European Review for Medical and Pharmacological Sciences | 2012; 16: 575-581

Sandra Robert

The Combined therapy with myo-inositol and D-Chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to D-chiro-inositol alone: a randomized controlled trial

European Review for Medical and Pharmacological Sciences | 2019; 23: 5512-5521

The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS

Clinical Study

A Combined Therapy with Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol Improves Endocrine Parameters and Insulin Resistance in PCOS Young Overweight Women

Elena Benelli, Scilla Del Ghisla, ... Simo Tonacchera

Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Paradisa 2, 56124 Pisa, Italy

Correspondence should be addressed to ...

Received 13 April 2016; Accepted 24 May 2016

Academic Editor: Vittorio Unfer

Ratio 40:1
N total = 252

GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY
2019, VOL. 35, NO. 8, 695-700
https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576620

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial

Received: 28 March 2021 | Revised: 4 September 2021 | Accepted: 6 October 2021
DOI: 10.1002/igo.13971

Nicolas Mendonça, Juan Lorente, ... Fonolla, Jan T.

CLINICAL ARTICLE
Gynecology

Efficacy of myo-inositol and D-chiro-inositol combination on menstrual cycle regulation and improving insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome: A randomized open-label study

Garima Kachhawa¹ | Krithika V. Senthil Kumar¹ | Vidushi Kulshrestha¹ | Rajesh Khadgawat² | Reeta Mahey¹ | Neerja Bhatla¹

Edited by P Kanguane
Citation: Vyas *et al.* Bioinformation 18(2): 103-110 (2022)

Management of polycystic ovary syndrome among Indian women using myo-inositol and D-chiro-inositol

Lila Vyas¹, Anagha Pai Raiturker², ... Mahesh Abhyankar^{5,*}, Santosh Revankar⁵ & Silki Walia⁵

Ratio 3.6:1
N total = 394

¹Vyas clinic, Jaipur, India; ²Pairaiturkar clinic, Pune, India; ³Safal Hospital, Nagpur, India; ⁴Panchsheel Hospital, New Delhi, India; ⁵USV Private Limited, Mumbai, India; *Corresponding author

Essai clinique randomisé : le ratio 3,6:1 MYO:DCI comparé au ratio 40:1

GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY
2019, VOL. 35, NO. 8, 695-700
<https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576620>



RCT OF TWO COMBINATIONS OF MYO-INOSITOL AND D-CHIRO-INOSITOL IN PCOS UNDERGOING ICSI

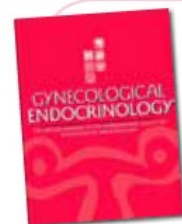
OPEN ACCESS 

Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial

Nicolas Mendoza^{a,b}, Maria Paz Diaz-Ropero^c, Miguel Aragon^d, Vicente Maldonado^e, Placido Llana^f, Juan Lorente^g, Raquel Mendoza-Tesarik^b, Jose Maldonado-Lobon^c, Monica Olivares^c and Juristo Fonolla^c

^aObstetricia y Ginecología, University of Granada, Granada, Spain; ^bClinica MARGEN, Calle Abu Said, n2 19, Granada, Spain; ^cBiosear Granada, Spain; ^dComplejo Hospitalario Torrecardenas, Almería, Spain; ^eComplejo Hospitalario de Jaen, Jaen, Spain; ^fHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain; ^gDepartment of Obstetrics and Gynecology, "Reina Sofia" University Hospital, Córdoba, Spain

- **Femmes atteintes du SOPK** : grandes difficultés de conception dues à l'hyperandrogénie
- **Plus de 30 ans** : qualité ovocytaire inférieure et stress oxydatif élevé
- **En cours d'ICSI (FIV)**: technique de fertilité la plus avancée
- **Comparé à un autre mélange d'inositol (40:1), et non à un placebo**



CLINICAL TRIAL DOUBLE-BLIND, RANDOMISED AND CONTROLLED¹

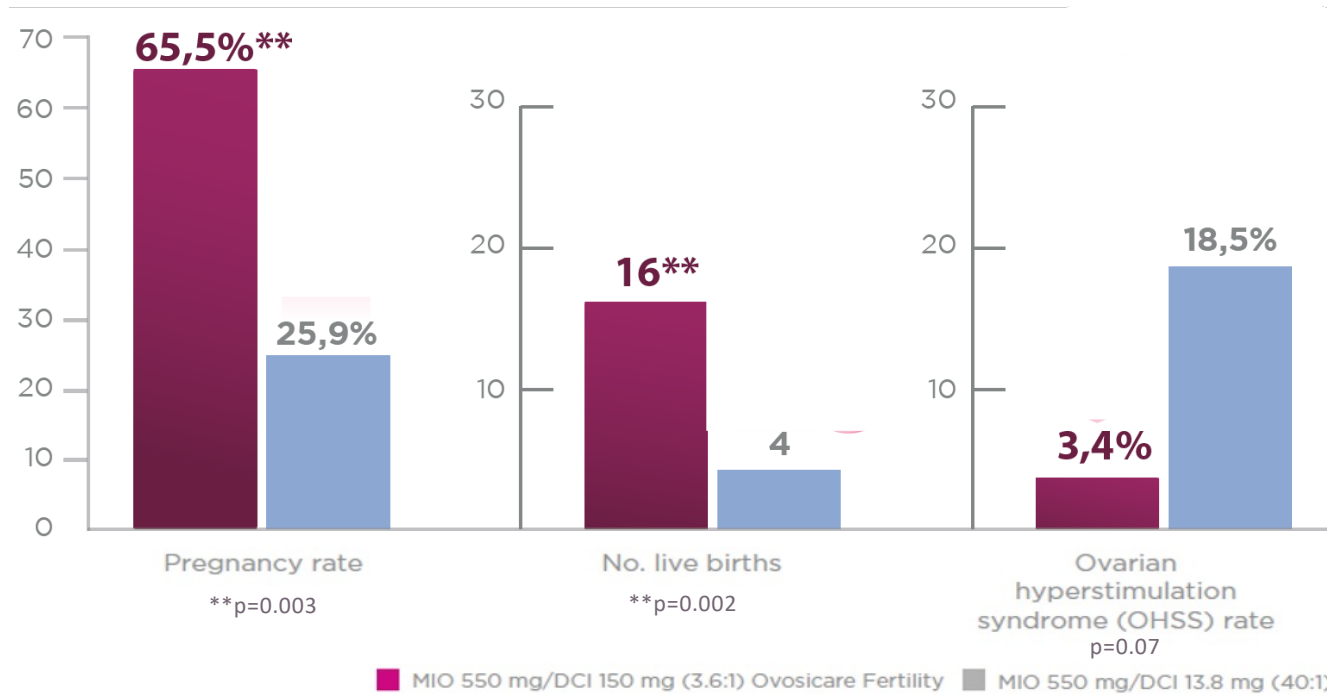
PATIENTS WITH PCOS, 12 weeks, 2 capsules/day ICSI

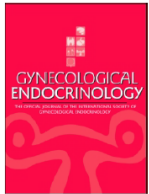
n = 26	Myo-inositol 550 mg D-Chiro-inositol 13.8 mg (40:1)
n=27	Myo-inositol 550 mg D-Chiro-inositol 150 mg (3.6:1)

- **Pregnancy rate**
- **No. live births**
- **Testosterone**
- **Insulin resistance**



Le ratio 3,6:1 augmente le taux de grossesse et de naissance vivante par rapport au ratio 40:1.





High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial

Nicolas Mendoza, Maria Isabel Galan, Cristina Molina, Raquel Mendoza-Tesarik, Cristina Conde, Maryna Mazheika, Maria Paz Diaz-Roperero, Juristo Fonolla, Jan Tesarik & Monica Olivares

Étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles

- 172 ovocytes de 11 femmes :

n=6	Myo-inositol 550 mg D-Chiro-inositol 13.8 mg (40:1)
PATIENTS WITH PCOS, 12 weeks, 2 capsules/day ICSI	
n=5	Myo-inositol 550 mg D-Chiro-inositol 150 mg (3.6:1)

OQ marker

Zona Pellucida
Perivitelline space
Polar Body 1
Plasma membrane
Cytoplasm
Sperm reception
Injection cone





Le rapport 3,6:1 améliore la qualité des ovocytes chez les patients atteints du SOPK subissant une ICSI

Utilisation des paramètres d'évaluation morphologique des ovocytes (J+0) selon les critères de l'ASEBIR et du « Consensus d'Istanbul » (ESHRE) pour évaluer 172 ovocytes de femmes atteintes du SOPK subissant une FIV-ICSI.

Table 3. Means of oocyte quality indicators by groups.

OQ marker	MEAN (μ)		μ_1 to μ_2 , 95% CI	p Value
	High-DCI group	Low-DCI group		
Zona Pellucida	8.151	8.687	[-1.243 to 0.17]	0.9321457
Perivitelline space	7.767	7.051	[-0.123 to 1.557]	0.04698271
Polar Body 1	7.767	7.798	[-0.71 to 0.648]	0.5357245
Plasma membrane	7.932	6.990	[0.28 to 1.603]	0.00280059
Cytoplasm	8.521	6.061	[1.885 to 3.035]	6.57E - 15
Sperm reception	7.795	7.646	[-0.412 to 0.708]	0.3011837
Injection cone	7.014	6.121	[0.12 to 1.665]	0.01194921

Confidence intervals at 95% and p-value of the Student's t-test to a tail.

3.6:1 vs 40:1

Le rapport 3,6 : 1 améliore la qualité des ovules, quel que soit l'IMC ou l'âge.¹

Le rapport de 3,6 : 1 améliore particulièrement la qualité du cytoplasme¹, ce qui est directement corrélé à la qualité de l'embryon ou au taux d'implantation.²

1. Nicolas Mendoza, et al (2020) High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial, Gynecological Endocrinology, 36:5, 398-401. 2. Rienzi L, et al. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. Hum Reprod Update. 2011;17(1):34-45.

Table 3. Means of oocyte quality indicators by groups.

OQ marker	MEAN (μ)		μ_1 to μ_2 , 95% CI	p Value
	High-DCI group	Low-DCI group		
Zona Pellucida	8.151	8.687	[-1.243 to 0.17]	0.9321457
Perivitelline space	7.767	7.051	[-0.123 to 1.557]	0.04698271
Polar Body 1	7.767	7.798	[-0.71 to 0.648]	0.5357245
Plasma membrane	7.932	6.990	[0.28 to 1.603]	0.00280059
Cytoplasm	8.521	6.061	[1.885 to 3.035]	6.57E-15
Sperm reception	7.795	7.646	[-0.412 to 0.708]	0.3011837
Injection cone	7.014	6.121	[0.12 to 1.665]	0.01194921

Confidence intervals at 95% and p-value of the Student's t-test to a tail.

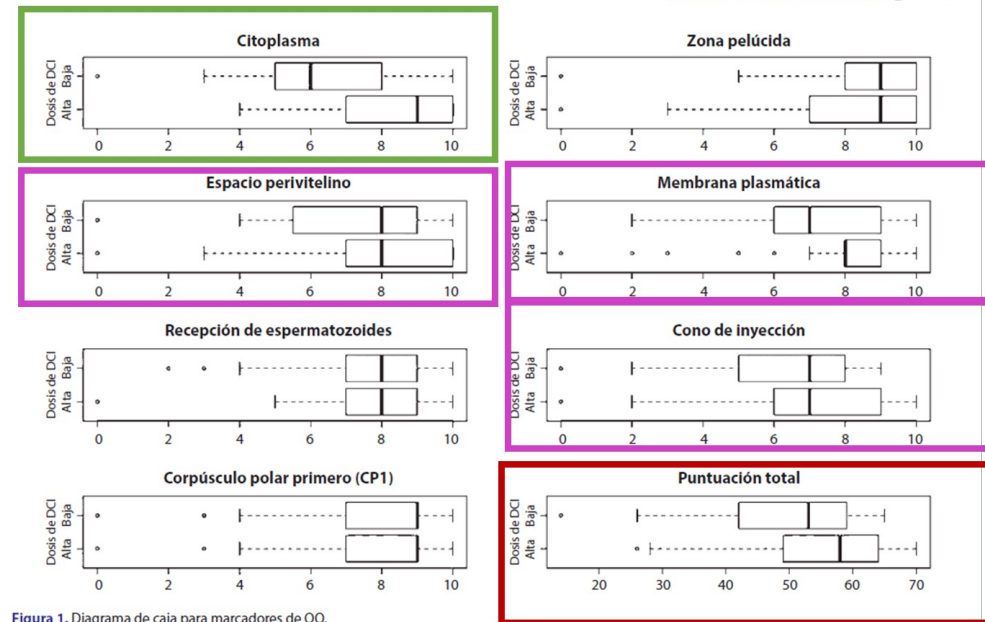
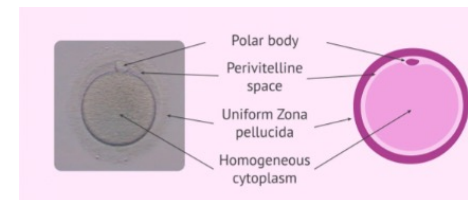
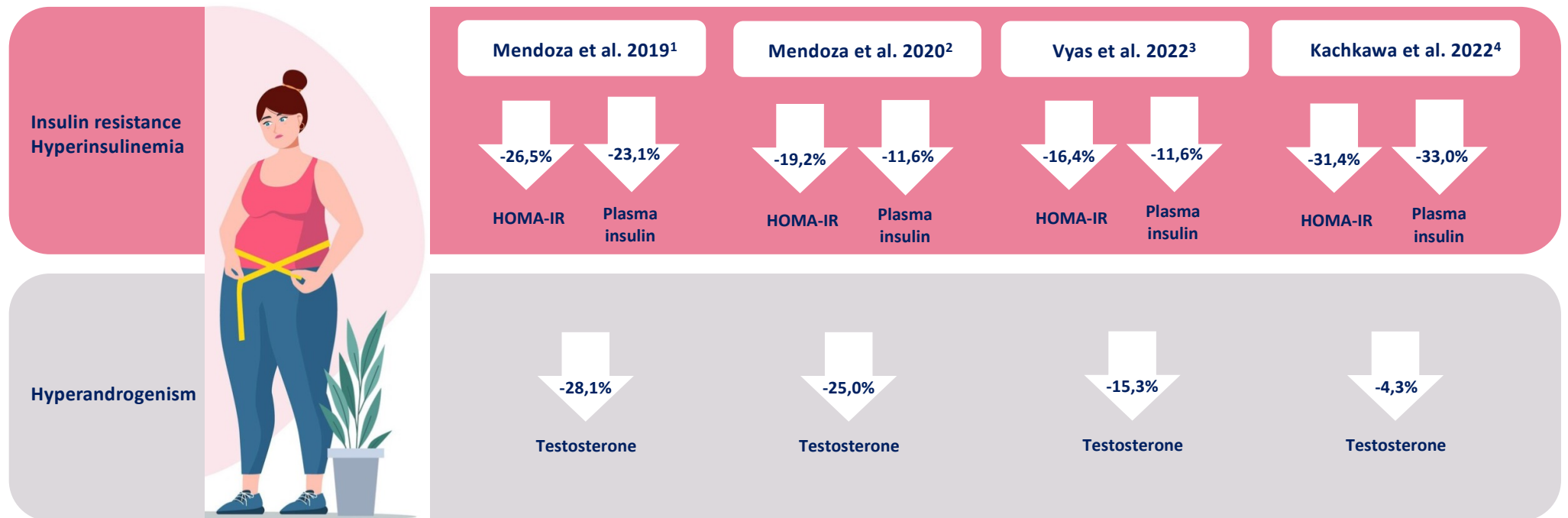


Figura 1. Diagrama de caja para marcadores de OQ.



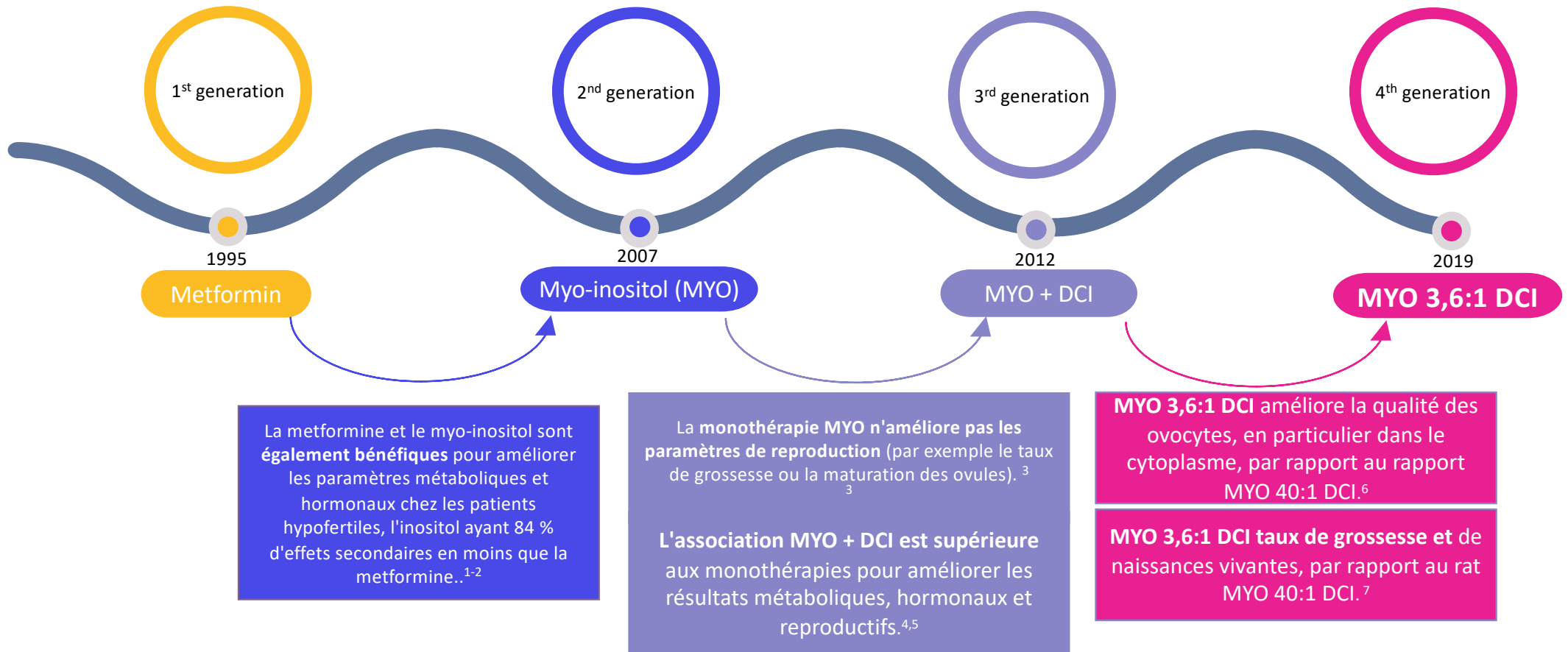
Nicolas Mendoza, Maria Isabel Galan, Cristina Molina, Raquel Mendoza-Tesarik, Cristina Conde, Maryna Mazheika, Maria Paz Diaz-Roperero, Juristo Fonolla, Jan Tesarik & Monica Olivares (2020) High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial, *Gynecological Endocrinology*, 36:5, 398-401, DOI: [10.1080/09513590.2019.1681959](https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1681959)

Le rapport 3,6:1 réduit la résistance à l'insuline et l'hyperandrogénie chez les patients atteints du SOPK : données obtenues dans différentes études cliniques (N=394)



1. Mendoza N et al. Ginecol Endocrinol 2019;35:695–700. 2. Mendoza N, et al Gynecological Endocrinology, 2020; 36:5, 398-401. 3. Kachkawa G, et al. Intl J Gynecology & Obste 2022;158:278–84. 4. Vyas L, Bioinformation 2022;18:103–10.

TRAITEMENT DE FAIBLE SENSIBILITÉ À L'INSULINE CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE SUBFERTILITÉ



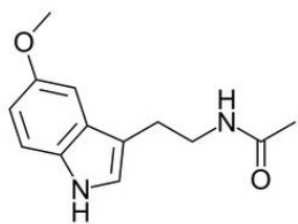
1. Fatima et al. Irish J Medical Science, 2023; 1-8. 2. Greff et al. Reproductive Biology and Endocrinology, 2023; 21:10. 3. Mendoza N, et al. Reprod Biomed Online. 2017 Nov;35(5):529-535. 4. Zhao et al. Reproductive Health, 2021; 18:171. 5. Colazingari, Sandra, et al. "Archives of Gynecology and Obstetrics 288 (2013): 1405-1411. 6. Mendoza N, et al. Gynecological Endocrinology, 2020, 36:5, 398-401. 7. Mendoza N, et al. Gynecol Endocrinol. 2019 Aug;35(8):695-700.



Antioxydants

ANTIOXYDANTS ET VITAMINES DANS OVOSICARE®

Melatonin



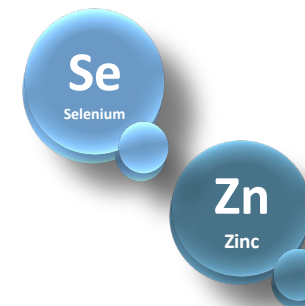
Pomanox®



Vitamins

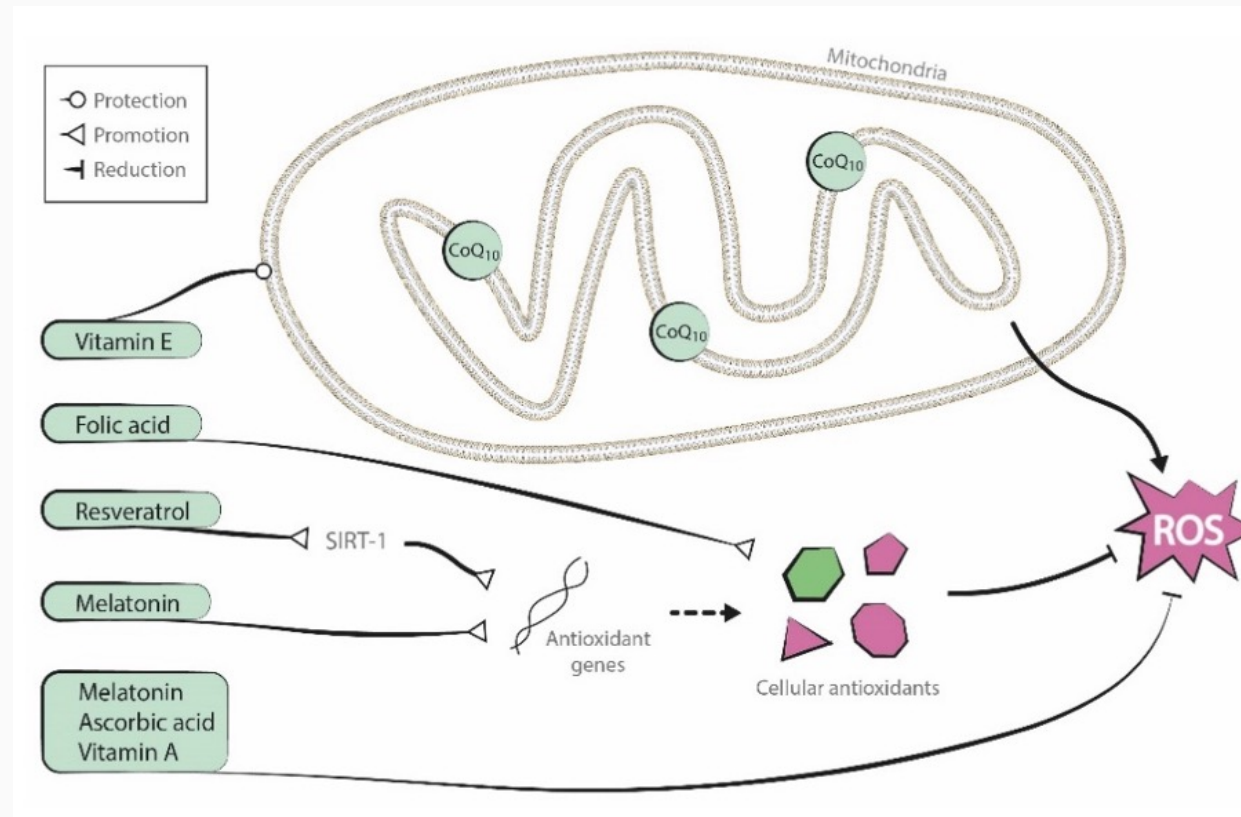


Minerals



MECHANISMS OF ACTION OF ANTIOXIDANTS

The combination of different antioxidants promotes the reduction of oxidative stress at different cellular and metabolic levels.



Pomanox® - Quels antioxydants naturels contient-il?



Fruit de la fertilité

Riche en **vitamine C** et en **polyphénols** dont :

- Flavonoïdes
- Anthocyanines
- Tanins hydrolysables (punicalagines)

Punicalagines
50% de capacité
antioxydante

La vitamine C est l'un des antioxydants les plus puissants de la phase aqueuse.

Table 3 Anthocyanin, flavonoids, hydrolyzable tannins and vitamin C contents, as well as, antioxidant activity of juices of nine pomegranate cultivars grown in Spain

Cultivar	Monomeric anthocyanin pigment (mg Cy 3-glu/l)	Flavonoids (mg QE/100 ml juice)	Hydrolyzable tannins (mg TAE/100 ml juice)	Vitamin C (mg AA/100 ml juice)	EC ₅₀ DPPH (µl juice/ml)	EC ₅₀ Reducing power (µl juice/ml)
Mollar de Elche	116.2 ± 5.7 ^c	53.0 ± 1.6 ^{c,d}	26.0 ± 1.8 ^c	79.3 ± 3.7 ^{b,c}	9.78 ± 0.13 ^b	92.5 ± 0.9 ^a

<https://granatumplus.com/punicalagina-plus/>

Fernandes, Luana, et al. "Physicochemical composition and antioxidant activity of several pomegranate (*Punica granatum* L.) cultivars grown in Spain." *European Food Research and Technology* 243 (2017): 1799-1814.

La consommation de grenade réduit considérablement le stress oxydatif

Meta-analysis





Clinical Nutrition ESPEN
Volume 47, February 2022, Pages 117-127



Meta-analysis

Does pomegranate consumption improve oxidative stress? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials

Elnaz Lorzadeh^{a, b}, Zahra Heidary^{a, c}, Mohammad Mohajeri^{a, b}, Azadeh Nadjarzadeh^{c, d}, Nahid Ramezani-Jolfaie^e  



Results

Our search identified 1692 studies, of which 21 were entered in the final analysis. The results showed that the consumption of pomegranate compared with the control group was associated with a significant elevation in the levels of TAC [SMD=0.72, 95% confidence interval (CI): 0.42, 1.02, P<0.001] and SOD [SMD=0.72, 95% CI: 0.25, 1.19, P=0.002] and reduction in the levels of MDA [SMD=-0.98, 95% CI: -1.49, -0.46, P<0.001]. There were no reports of statistically significant differences in the effects of pomegranate on the levels of FRAP, GSH, GSH-Px, ox-LDL, and PON1.

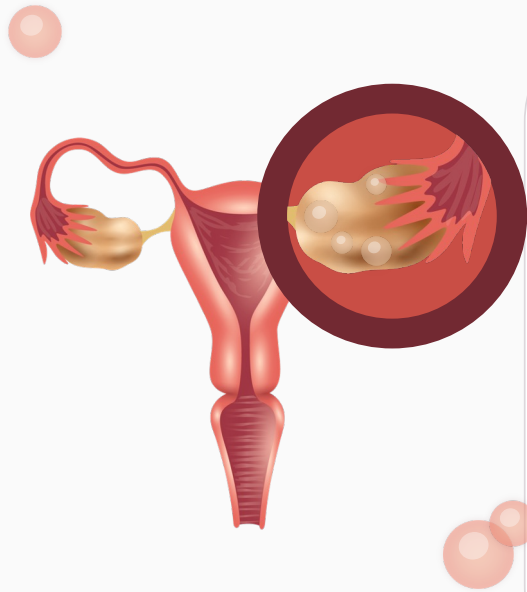
Conclusions

The present meta-analysis provides evidence that pomegranate can effectively improve some oxidative stress factors. Nevertheless, well-designed RCTs are recommended to validate these findings.

MAD: malondialdehyde; SOD; superoxide dismutase; TAC: total antioxidant capacity.

1. Lorzadeh, Elnaz, et al. "Does pomegranate consumption improve oxidative stress? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials." *Clinical Nutrition ESPEN* 47 (2022): 117-127.

Chez les femmes atteintes du SOPK, la consommation de grenade présente des avantages métaboliques, hormonaux, oxydatifs et inflammatoires



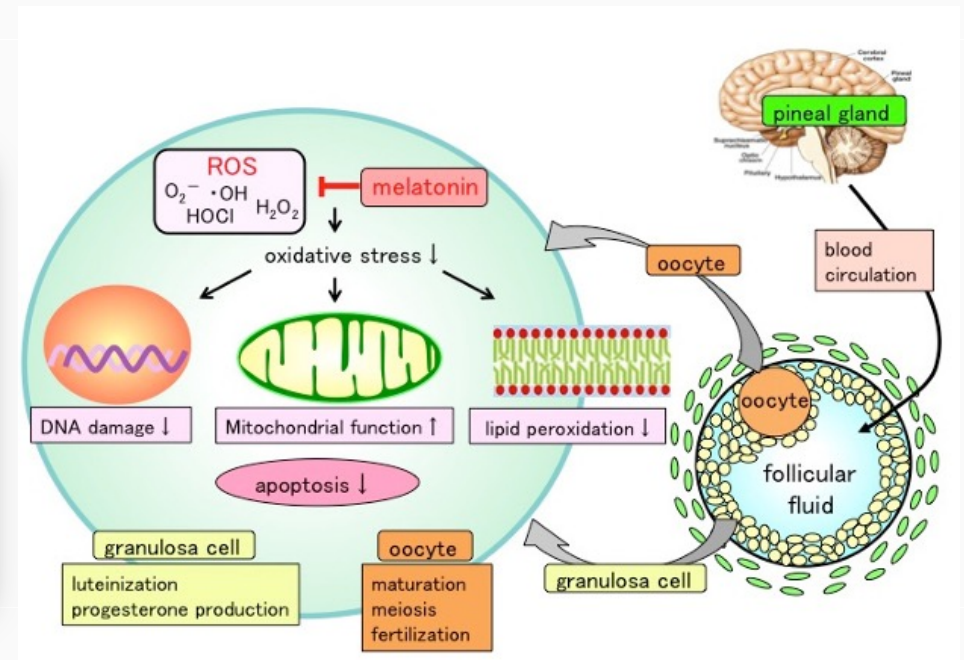
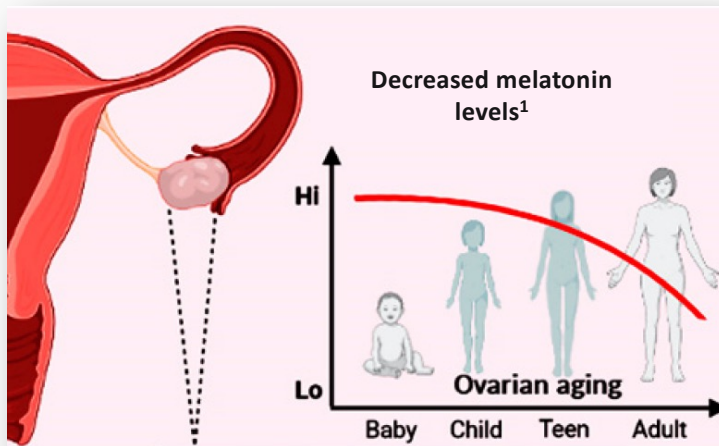
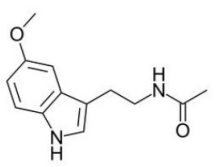
Consommation d'extrait de grenade :

- Réduit le stress oxydatif¹
- Améliore les résultats métaboliques et hormonaux (par exemple, diminue l'hyperinsulinémie et les niveaux de testostérone)^{1,2}
- Réduit la tension artérielle^{1,2}
- Réduit l'inflammation¹

1. Al-Dujaili, E. A., Casey, C., & Stockton, A. (2022). Antioxidant properties and beneficial cardiovascular effects of a natural extract of pomegranate in healthy volunteers: A randomized preliminary single-blind controlled study. *Antioxidants*, 11(11), 2124.- 2. Abedini M, et al. The effect of concentrated pomegranate juice consumption on risk factors of cardiovascular diseases in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Phytoter Res* 2021; 35(1):442-14.

Mélatonine et fertilité féminine : avec l'âge, on observe une diminution des taux de mélatonine endogène

Melatonin

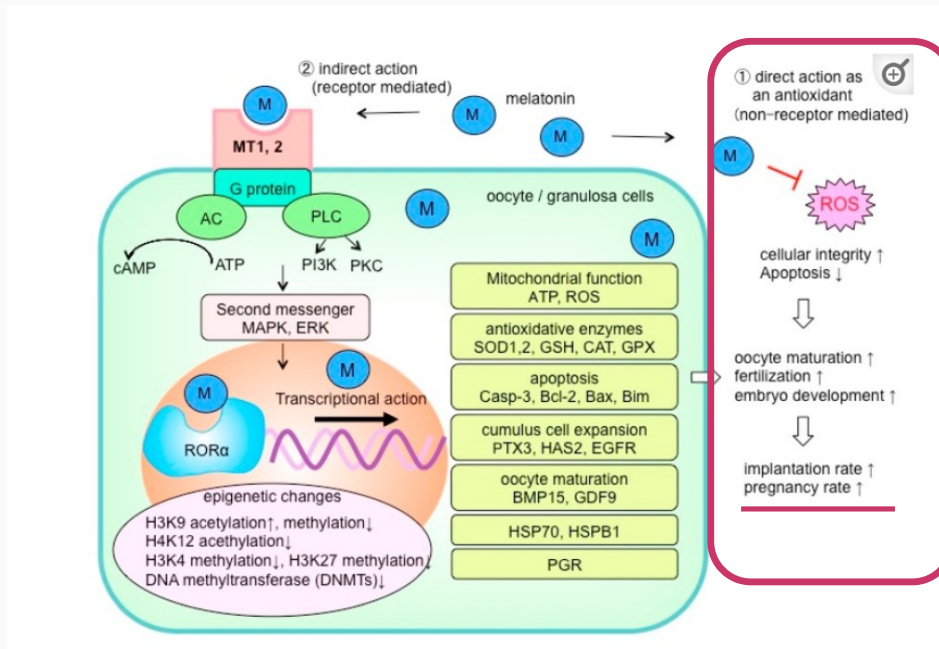


Action de la mélatonine sur le follicule ovarien²

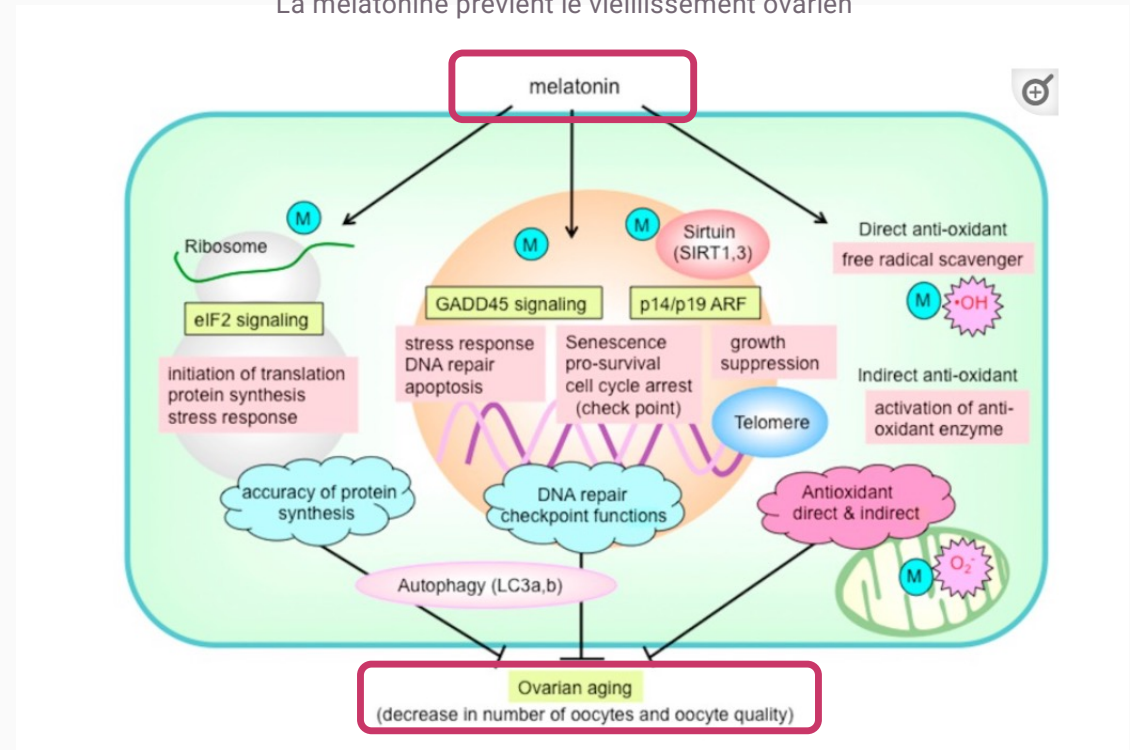
1. Reiter, Russel J., et al. "Aging-Related Ovarian Failure and Infertility: Melatonin to the Rescue." *Antioxidants* 12.3 (2023): 695. 2. Tamura, Hiroshi, et al. "Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging." *International journal of molecular sciences* 21.3 (2020): 1135.

Mélatonine : Améliore la qualité des ovocytes et prévient le vieillissement ovarien

La mélatonine améliore la qualité des ovocytes



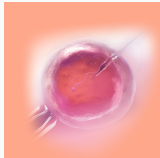
La mélatonine prévient le vieillissement ovarien



Tamura, Hiroshi, et al. "Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging." International journal of molecular sciences 21.3 (2020): 1135.

Mélatonine – augmente la qualité des embryons et le taux de grossesse

Méta-analyse comprenant 10 études réalisées pour évaluer si le traitement à la mélatonine peut augmenter le taux de grossesse clinique et le taux de naissances vivantes dans les cycles de FIV.



Melatonin treatment increases the number of oocytes retrieved, the number of mature oocytes **and embryonic quality**.



Melatonin treatment **significantly increases the clinical pregnancy rate**, but not the live birth rate in ART cycles.

Meta-analysis

 **frontiers**
in Endocrinology

SYSTEMATIC REVIEW
published: 27 March 2020
doi: 10.3389/fendo.2020.00160




Melatonin Application in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials

Kai-Lun Hu^{1,2}, Xiaohang Ye^{1,2}, Siwen Wang^{1,2} and Dan Zhang^{1,2*}

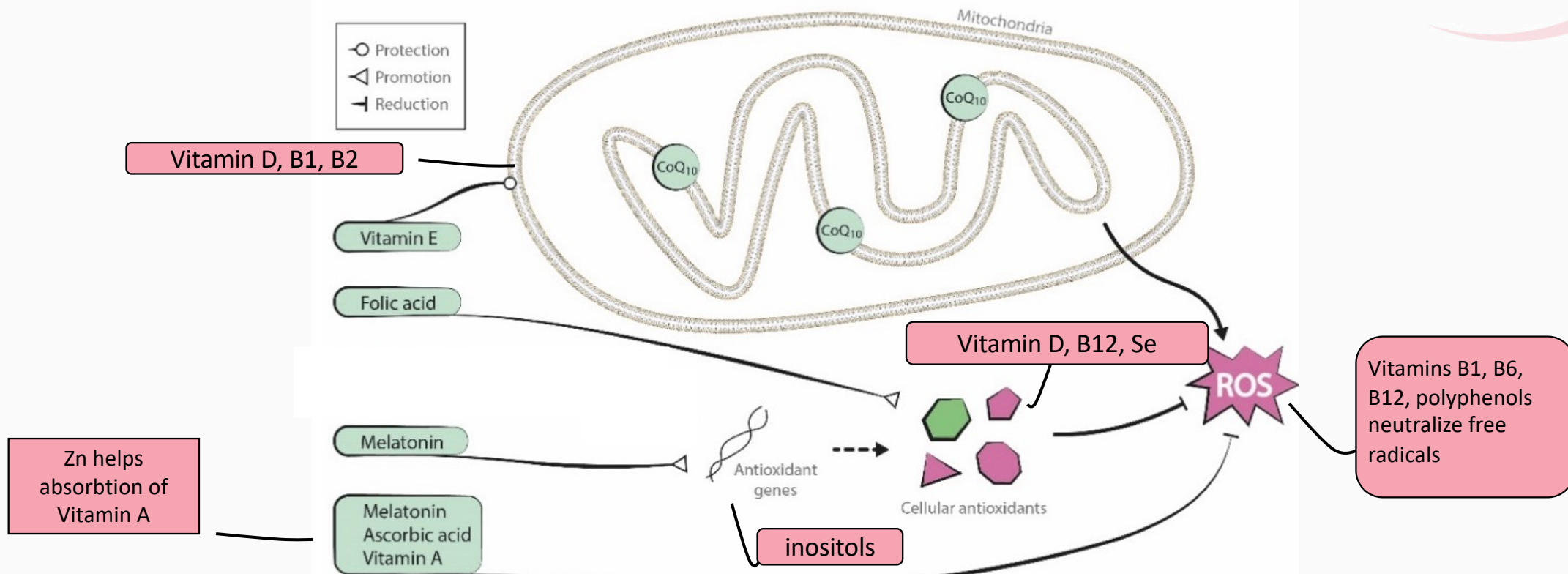
¹ Key Laboratory of Reproductive Genetics, Ministry of Education, Department of Reproductive Endocrinology, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China, ² Key Laboratory of Women's Reproductive Health of Zhejiang Province, Hangzhou, China

Autres antioxydants contenus dans Ovosicare®

Antioxydant	Fonction Antioxydant	Avantages pour la fertilité féminine
Folic Acid (B9)	Il agit comme un donneur de méthyle pour soutenir la méthylation de l'homocystéine en méthionine, qui est un intermédiaire essentiel dans la production de glutathion, le principal antioxydant intracellulaire. Protège contre le stress oxydatif en augmentant les niveaux d'antioxydants intrinsèques dans la cellule. ¹	
Vitamine B1	Inhibe la peroxydation lipidique et l'oxydation des radicaux libres. ²	
Vitamine B2	Il est impliqué dans la transformation des vitamines B9 et B6 en leur forme active, a une activité antioxydante et joue un rôle important dans la peroxydation lipidique et les lésions de reperfusion oxydative.	
Vitamine B6	La vitamine B6 est un puissant antioxydant, très efficace pour neutraliser les radicaux libres. ⁴	
Vitamine B12	Il participe à l'élimination directe des radicaux libres et stimule leur élimination indirecte grâce à la conservation du glutathion ; modulation de la production de cytokines et de facteurs de croissance ; réduction du stress oxydatif induit par l'homocystéine, entre autres. ⁵	
Vitamine D	Réduit la peroxydation lipidique liposomale dépendante du fer et régule positivement les systèmes antioxydants tels que la glutathion peroxydase et la superoxyde dismutase. ⁶	
Vitamine E	Son activité antioxydante se concentre sur l'inhibition de la peroxydation lipidique provoquée par les radicaux libres, une action qui se déroule dans les phospholipides de la membrane cellulaire.. ⁷	
Selenium	Impliqué dans la synthèse d'enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase. ⁷	
Zinc	Il est impliqué dans plus de 200 réactions enzymatiques et sa carence augmente la production d'espèces oxydées et le stress oxydatif, aidant l'organisme à absorber la vitamine A, une vitamine antioxydante. ⁷	

1. Kurpad, A.V et al. Whole body methionine kinetics, transmethylation, transsulfuration and remethylation during pregnancy. *Clin. Nutr.* 2014, 33, 122–129. 2. Lukienko PI, et al. Antioxidant properties of thiamine. *Bull Exp Biol Med.* 2000 Sep;130(9):874-6. 3. Shoori, M., & Saedisomeolia, A. (2014). Riboflavin (vitamin B2) and oxidative stress: A review. *British Journal of Nutrition*, 111(11), 1985-1991. 4. Hellmann, Hanjo, and Sutton Mooney. "Vitamin B6: a molecule for humanhealth?." *Molecules* 15.1 (2010): 442-459. 5. van de Lagemaat, Erik E., Lisette CPGM de Groot, and Ellen GHM van den Heuvel. "Vitamin B12 in relation to oxidative stress: a systematic review." *Nutrients* 11.2 (2019): 482. 6. Sepidarkish, Mahdi, et al. "The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials." *Pharmacological research* 139 (2019): 141-152. 7. Batalla, Monserrat Vilaplana. "Antioxidantes presentes en los alimentos: vitaminas, minerales y suplementos." *Offarm: farmacia y sociedad* 26.10 (2007): 79-86.

La combinaison d'antioxydants **peut ressembler davantage à des conditions in vivo**, dans lesquelles les molécules participent à un système complexe comportant des interactions et des mécanismes de rétroaction à multiples facettes.



- Rodríguez-Varela, Cristina, and Elena Labarta. "Clinical application of antioxidants to improve human oocyte mitochondrial function: A review." *Antioxidants* 9.12 (2020): 1197.
- Kurpad, A.V et al. Whole body methionine kinetics, transmethylation, transulfuration and remethylation during pregnancy. *Clin. Nutr.* 2014, 33, 122–129.
- Lukienko PI, et al. Antioxidant properties of thiamine. *Bull Exp Biol Med.* 2000 Sep;130(9):874-6.
- Shoori, M., & Saedisomeolia, A. (2014). Riboflavin (vitamin B2) and oxidative stress: A review. *British Journal of Nutrition*, 111(11), 1985-1991.
- Hellmann, Hanjo, and Sutton Mooney. "Vitamin B6: a molecule for humanhealth?." *Molecules* 15.1 (2010): 442-459.
- van de Lagemaat, Erik E., Lisette CPGM de Groot, and Ellen GHM van den Heuvel. "Vitamin B12 in relation to oxidative stress: a systematic review." *Nutrients* 11.2 (2019): 482.
- Sepidarkish, Mahdi, et al. "The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials." *Pharmacological research* 139 (2019): 141-152.
- Batalla, Monserrat Vilaplana. "Antioxidantes presentes en los alimentos: vitaminas, minerales y suplementos." *Offarm: farmacia y sociedad* 26.10 (2007): 79-86.
- Shi, Lin, et al. "D-chiro-inositol increases antioxidant capacity and longevity of *Caenorhabditis elegans* via activating Nrf-2/SKN-1 and FOXO/DAF-16." *Experimental Gerontology* 175 (2023): 112145.
- Baldassarre, Maria Pompea Antonia, Pamela Di Tomo, Giorgia Centorame, Assunta Pandolfi, Natalia Di Pietro, Agostino Consoli, and Gloria Formoso. 2021. "Myoinositol Reduces Inflammation and Oxidative Stress in Human Endothelial Cells Exposed In Vivo to Chronic Hyperglycemia" *Nutrients* 13, no. 7: 2210.

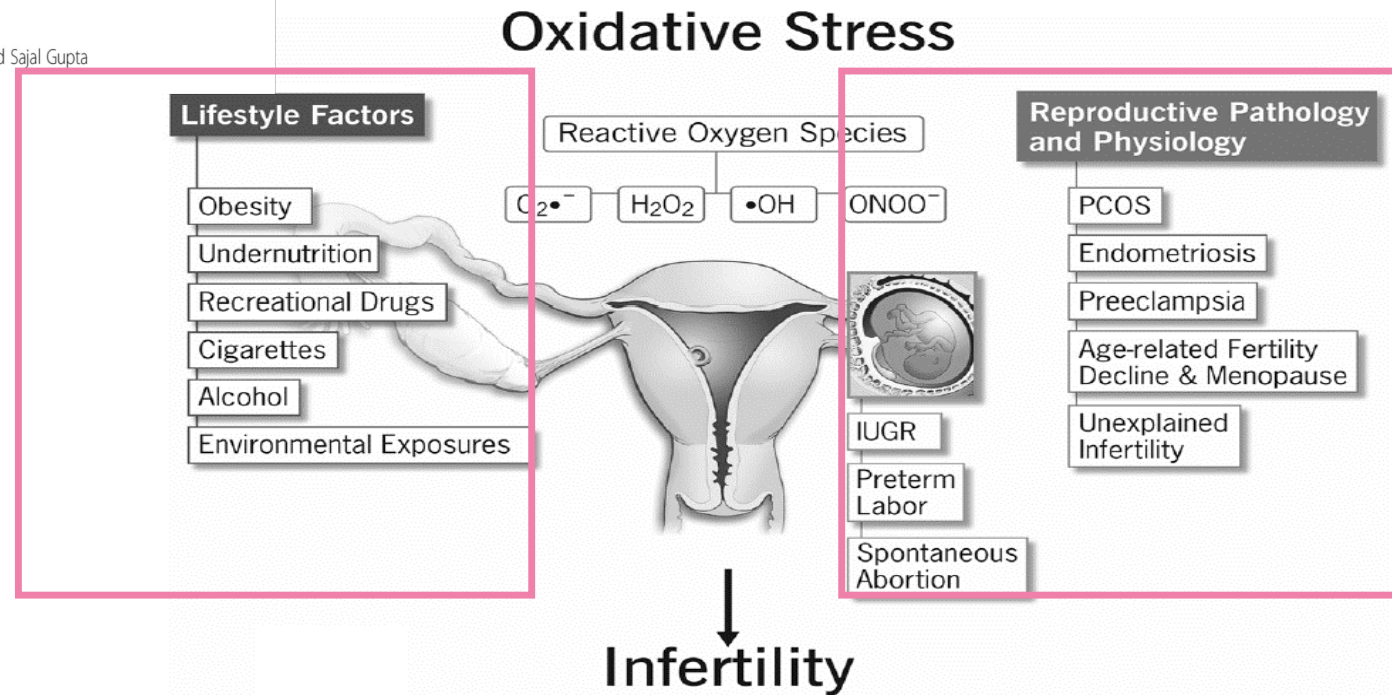
ANTIOXIDANTS

REVIEW

Open Access

The effects of oxidative stress on female reproduction: a review

Ashok Agarwal¹, Anamar Aponte-Mellado, Beena J Premkumar, Amani Shaman and Sajal Gupta



OVOSICARE[®]
L'efficacité porte un nom

NOUVELLE FORMULE

OVOSICARE[®] FERTILITY

Complément alimentaire à base de : Caronositol, Quatrefolic[®], extrait de grenade, mélatonine, vitamines D, E et groupe B, zinc¹ et autres minéraux

Contribue à une fertilité normale chez la femme!

2 x jour

60 gélules
Poids net : 55,20 g e

Procare Health

60 gélules

Complément alimentaire

RATIO À L'EFFICACITÉ PROUVÉE^{1,2}
MYO 3.6 : 1 DCI
Ratio breveté

1100 mg MYO
300 mg DCI

Antioxydants Pomanox[®]
Vitamine E
Mélatonine

Quatrefolic[®]

Vitamines et minéraux
B1, B2, B3, B6, B12, iode, sélénium, zinc et vitamine D



Présentation en gélules pour une administration plus facile et une meilleure observance.

À prendre le soir, une demi-heure avant le coucher.

Caronositol[®]



1 099 mg Myoinositol et 300 mg de D-Chiro-Inositol

- Efficace sur la fertilité (ratio 3,6 :1)^{1,2#}
- Composé naturel qui appartient au complexe vitaminique B

Acide Folique (Vitamine B9)

420 µg dont **Quatrefolic[®]** (5-MTHF) 270 µg

- Contribue au processus de division cellulaire³
- Des niveaux faibles d'acide folique constituent un facteur risque pour le fœtus avec un risque accru de fausses couches⁴.

Antioxydants



+ Vitamine E (15 mg, 125% VNR*)

Pomanox[®] (extrait de grenade) 50 mg
Mélatonine 1,9 mg

- Une puissante combinaison d'antioxydants pour prévenir les dommages oxydatifs et la peroxydation lipidique.

Vitamine D3

15 µg (300% VNR*)

- Aide à améliorer l'absorption du calcium alimentaire et au processus de division cellulaire.

Zinc Iode Sélénium

15 mg (150% VNR*)
150 µg (100% VNR*)
65 µg (118% VNR*)

+ Vitamines du Groupe B : Vitamines B1 (1,4mg, 127% VNR), B2 (1,6 mg, 114% VNR), B3 (18 mg, 113% VNR), B6 (2mg, 143%), B12 (26 µg, 1040% VNR)

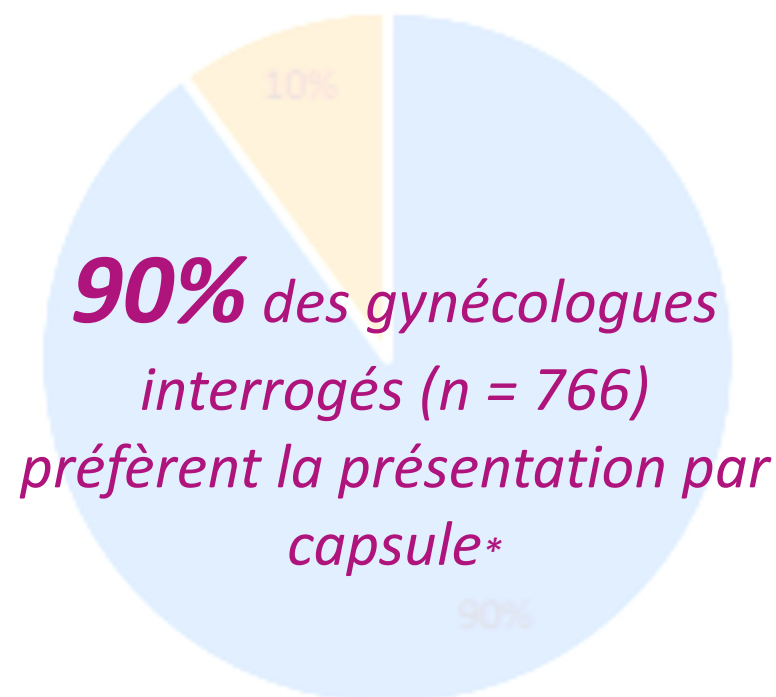
*VNR : Valeurs Nutritionnelles de référence **Quantités pour une dose journalière (2 gélules)

30 CAPSULES



La nuit,
30min avant de se
coucher.

Plus de confort et de
conformité



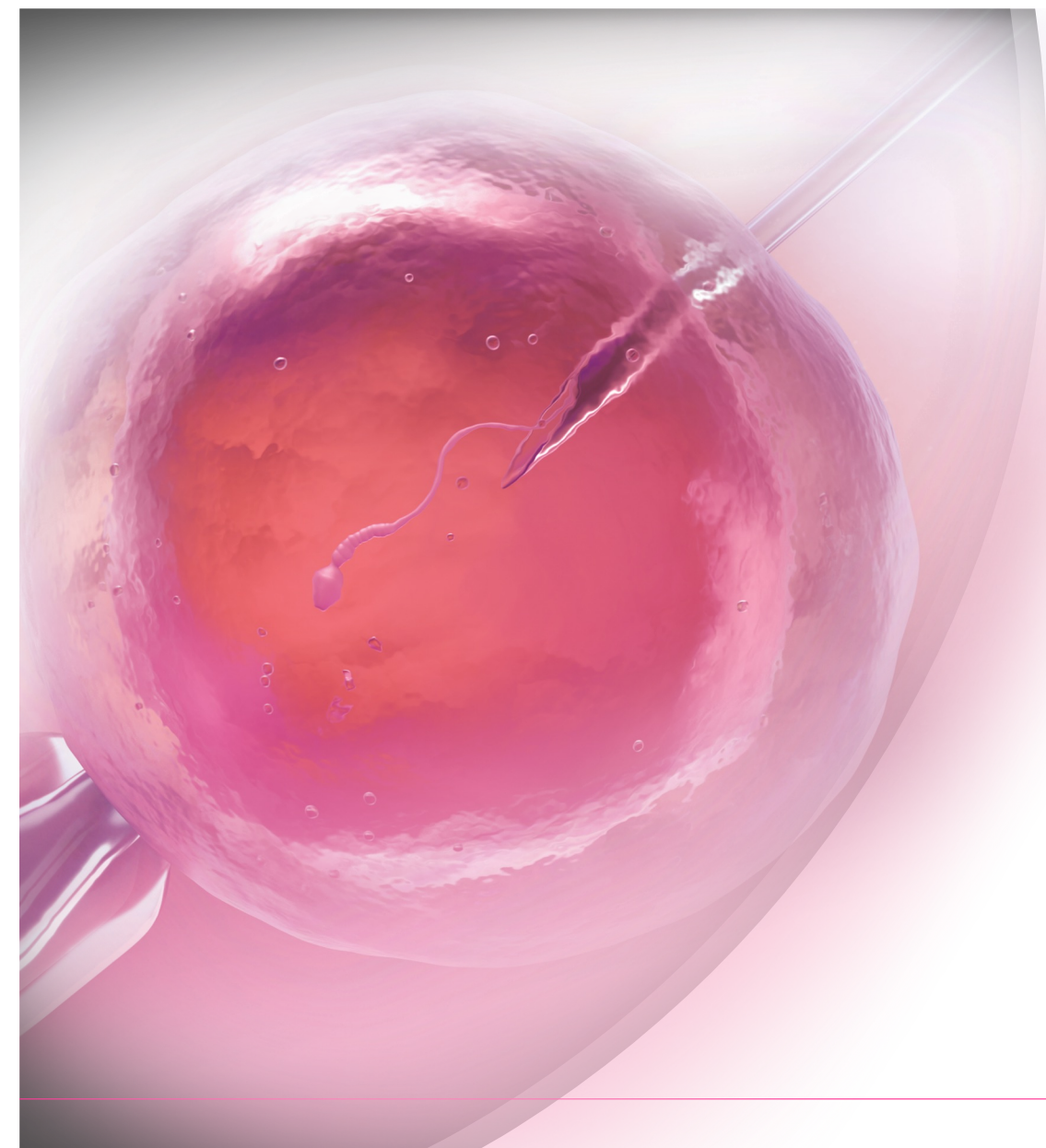
PROFIL DE LA PATIENTE



Femmes à risque d'hypofertilité due au SOPK (ou au risque de SHO), d'hyperandrogénie, de résistance à l'insuline, de surpoids ou de syndrome métabolique.

Femmes de plus de 35 ans, ou facteurs de risque d'hypofertilité / d'infertilité (endométriose, avortements répétés, etc.)





Conclusions

- La **qualité ovocytaire** est le facteur déterminant en fertilité et du succès de techniques de PMA
 - Le **stress oxydatif** et les **troubles hormonaux** peuvent nuire à la qualité de l'ovocyte.
 - Les **anti-oxydants** ont un effet bénéfique sur la qualité ovocytaire.
 - Le **Myo-innositol combiné au D-chiro-inositol** (3.6:1 ratio) serait l'option la plus favorable pour améliorer les paramètres métaboliques et hormonaux folliculaires et la qualité ovarienne.
 - La littérature scientifique pointe vers un **effet bénéfique des suppléments** qui combinent inositols et anti-oxydants.
-



MERCI DE VOTRE ATTENTION