



Résistance à l'insuline, fertilité et grossesse

Dr. Anna MALLAFRÉ

Institut Marquès - Barcelone

institut marquès
100th Anniversary

CREATING FAMILIES
AROUND THE WORLD

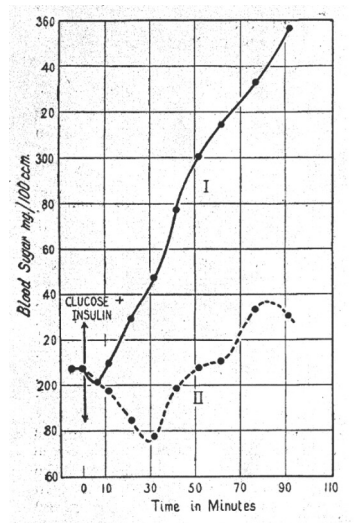
Un peu d'histoire



Frederick Banting and Charles Best



Sir Himsworth HP



- L'insuline a été découverte en 1921.
- Le concept de résistance à l'insuline est ancien et date de ...1936 !
- 1960 Mise en place des test HOMA-IR ou le QUICKI, qui estiment la résistance à partir de la glycémie et de l'insulinémie à jeun ou le clamp euglycémique-hyperinsulinémique décrit par DeFronzo en 1979 entre d'autres, avec une bonne corrélation.

Qu'est ce que l'insulino-résistance?

- La notion d'insulinorésistance repose essentiellement sur l'incapacité relative à régler normalement le métabolisme du glucose.
- Il en résulte une augmentation du taux moyen d'insuline pour palier ce déficit de métabolisation du glucose.
- Il y a une réponse réduite des tissus à l'insuline qui va provoquer une hyperinsulinémie compensatoire
- Étape précoce vers le diabète de type 2

Critères diagnostiques

- L'IMC ne prédit pas l'insulinorésistance -> Adiposité élevée (excès de masse grasse)

1^{ère} étape: mesurer le tour de taille

Tour de taille > 102 cm (hommes USA) et > 88 cm (femmes USA)

Tour de taille > 94 cm (hommes européens) et > 80 cm (femmes européennes)

2^{ème} étape: 2 autres facteurs parmi les suivants MetS ou TT+

TG > 1,5 g/L (1,7 mM)

HDL-C < 0,4 g/L (hommes) et < 0,5 g/L (femmes)

TA systolique > 130 mmHg ou diastolique > 85 mmHg ou traitement

Glycémie à jeun > 1 g/L (5,6 mM) ou diabète de type 2

3^{ème} étape : mesures biologiques

Homa test

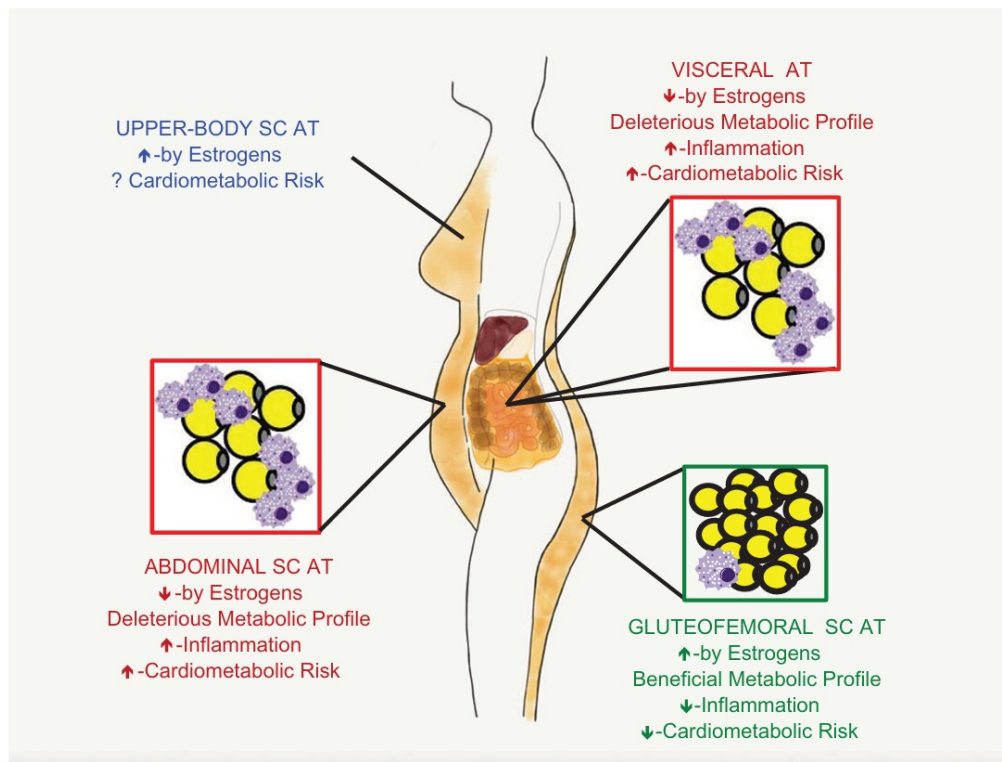
Quicki test

Clamp euglycémique hyperinsulinémique (DeFronzo, 1979)

→ Référence ("gold standard"), mais complexe et coûteux.

RTH < 0,80 ; si > 0,80 Risque RI.

$$RTH = \frac{\text{tour de taille (cm)}}{\text{tour de hanches (cm)}}$$



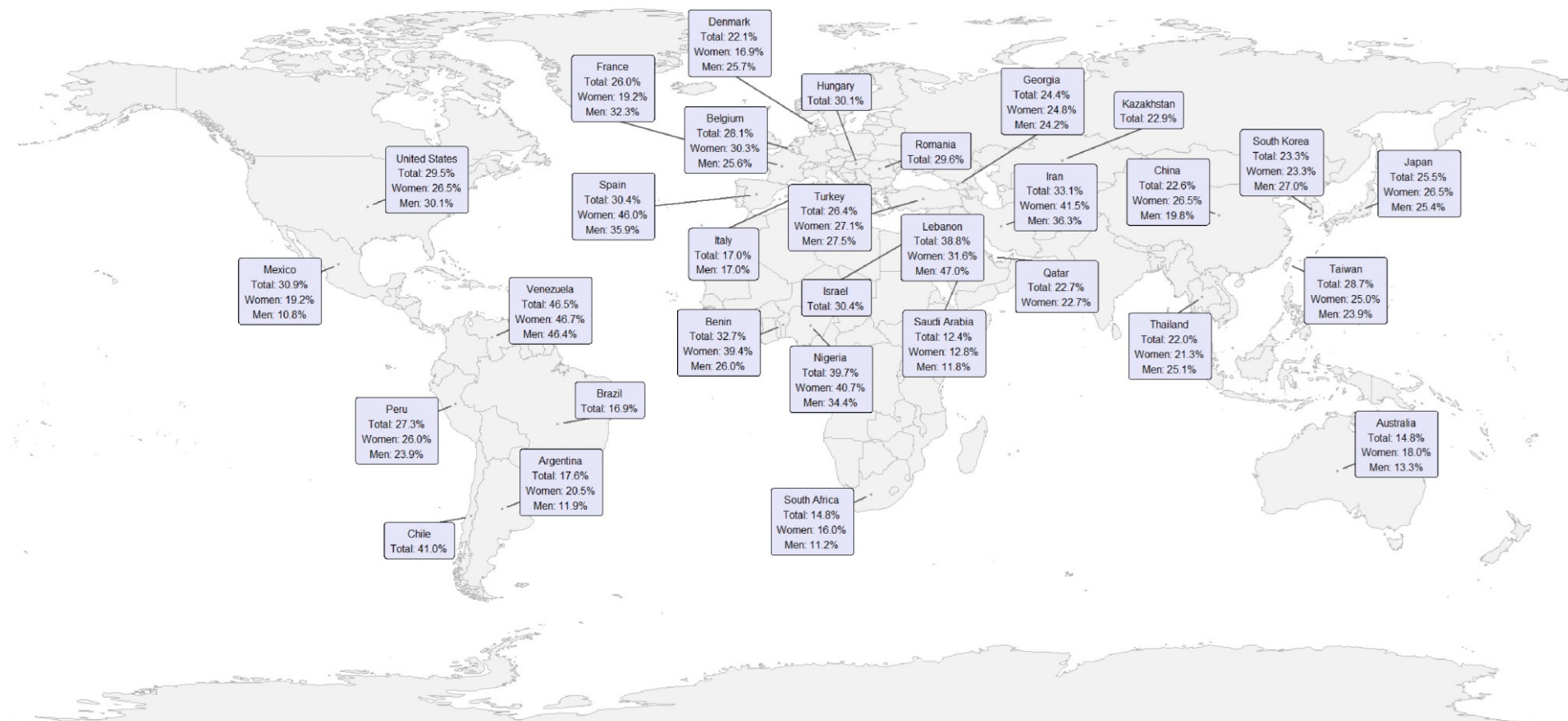
Il s'agit d'un **état inflammatoire chronique**. L'obésité fait le lien entre le métabolisme et les dysfonctionnements de la reproduction.

Le tissu adipeux fessier est cardiométaboliquement bénin : il stocke les triglycérides et résiste à l'inflammation, contribuant peu aux taux de lipides plasmatiques.

Le tissu adipeux abdominal et viscéral est **cardiométaboliquement toxique** : il induit une lipolyse plus importante, augmente les lipides plasmatiques et favorise l'inflammation, élevant ainsi la concentration de molécules pro-inflammatoires circulantes.

La quantité de tissu adipeux sous-cutané dans la partie supérieure du corps est variable, et ses effets sur la santé cardiovasculaire et métabolique sont moins bien définis.

Prévalence de l'insulino-resistance



Ballena-Caicedo J, et al

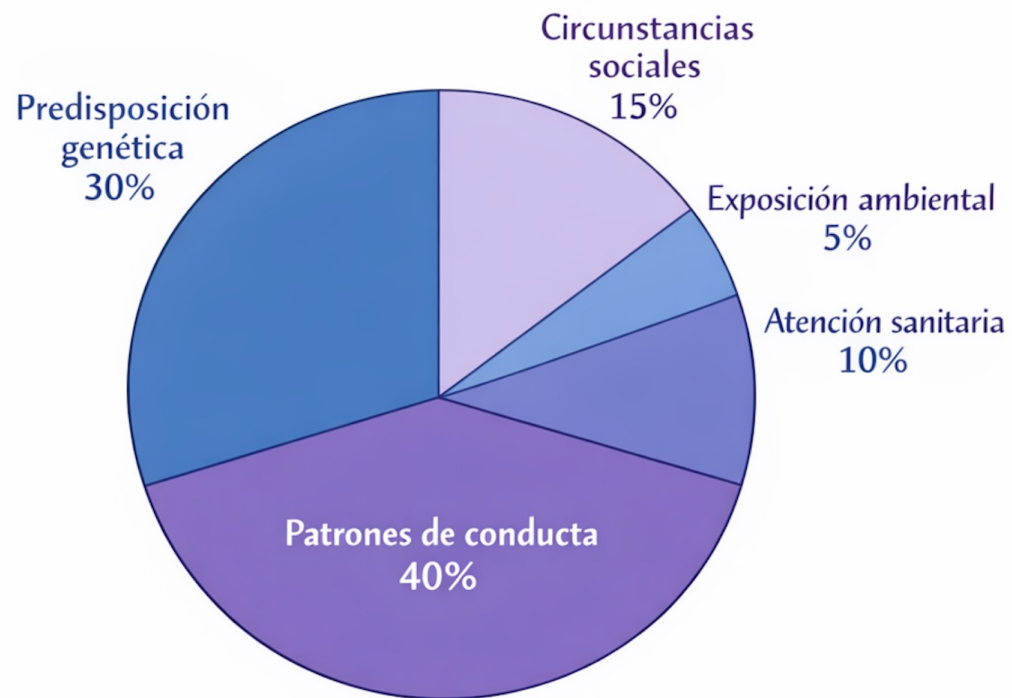
Global prevalence of insulin resistance in the adult population: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 16:1646258.

doi: [10.3389/fendo.2025.1646258](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1646258)

Les causes de l'insulino-résistance

- Facteurs génétiques et familiaux
Prédisposition héréditaire, polymorphismes génétiques.
- **Obésité** et graisse viscérale
Excès de tissu adipeux abdominal, sécrétion d'adipokines et cytokines inflammatoires.
- Sédentarité et mode de vie
Diminution de la captation du glucose musculaire, perte de masse maigre. Manque de sommeil, stress chronique, tabac, alcool, certains médicaments.
- Alimentation déséquilibrée
Excès de sucres simples et de graisses saturées, faible apport en fibres.
- Changements hormonaux et physiologiques
Puberté, grossesse, ménopause,
- Inflammation chronique et stress oxydatif, maladies associées
Cytokines pro-inflammatoires, radicaux libres altérant la signalisation de l'insuline.
Stéatose hépatique non alcoolique, hypertension, dyslipidémie.

Environnement obésogène

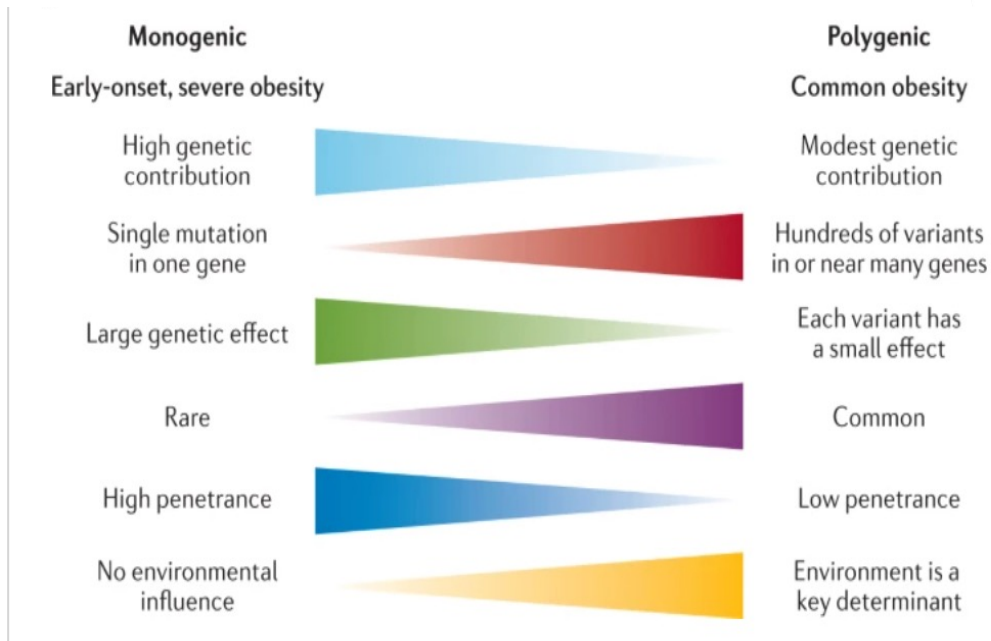


Ces facteurs environnementaux influencent le fonctionnement de notre organisme et de nos gènes, un phénomène appelé **épigénétique**.

Il s'agit de l'interaction entre notre environnement et notre patrimoine génétique.

Un **environnement obésogène** affecte différemment les individus, en raison de leur prédisposition génétique et/ou de leurs marqueurs épigénétiques.

Genétique de l'Obésité



L'obésité, qui touche près **d'un milliard de personnes** dans le monde, est en partie héréditaire.

Cela signifie que des facteurs biologiques innés, codés dans le génome de chaque individu, influencent sa prédisposition à la prise de poids.

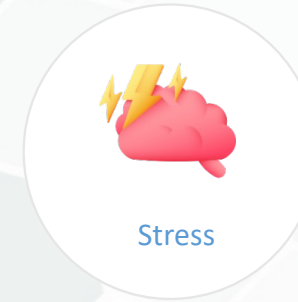
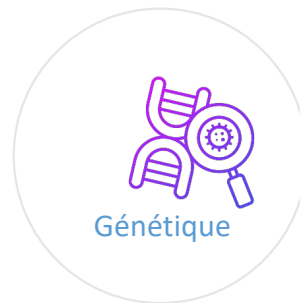
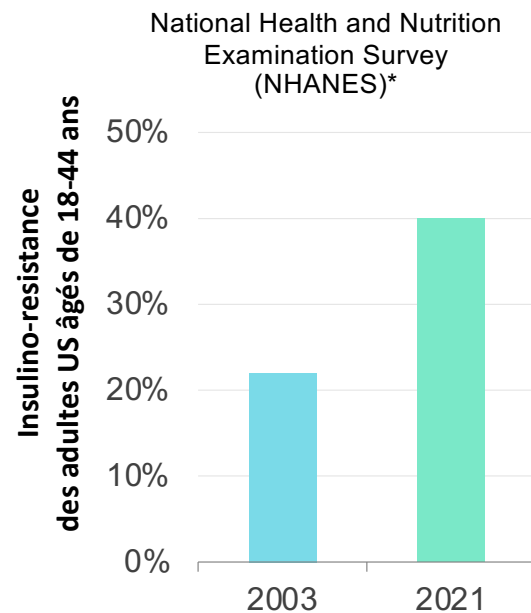
Médecine de précision: pour une meilleure prise en charge, une cartographie génétique de l'obésité et de ses effets.

Techniques de plus en plus diversifiées pour traiter l'obésité : différentes approches.

Carte génétique des gènes liés à la perte de poids.

Âge maternel avancé et résistance à l'insuline

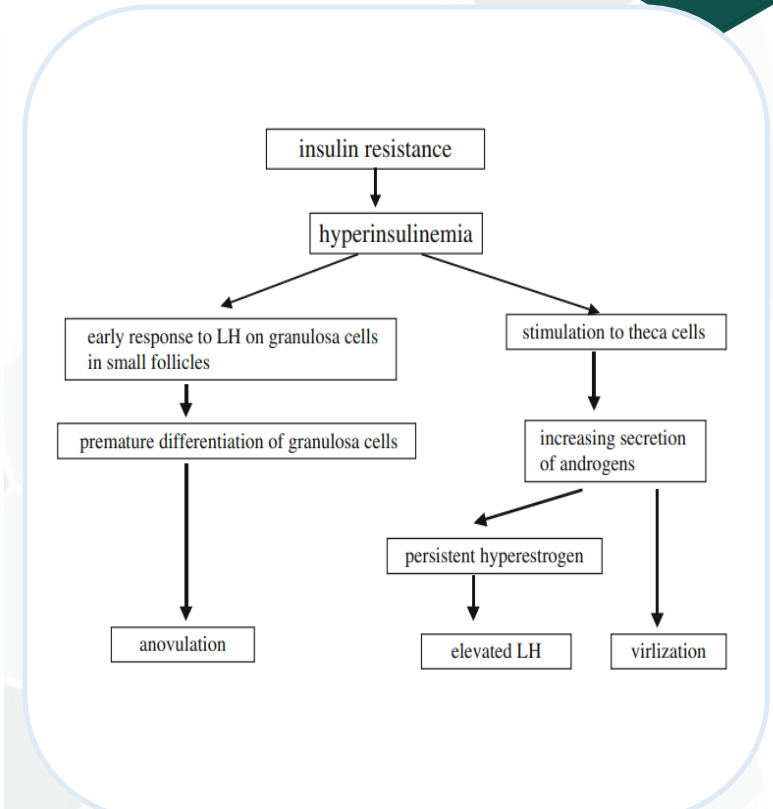
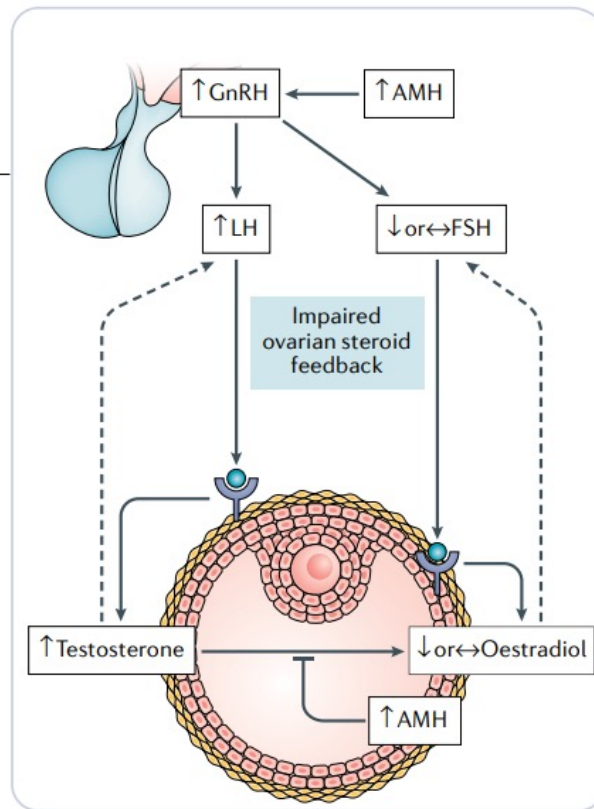
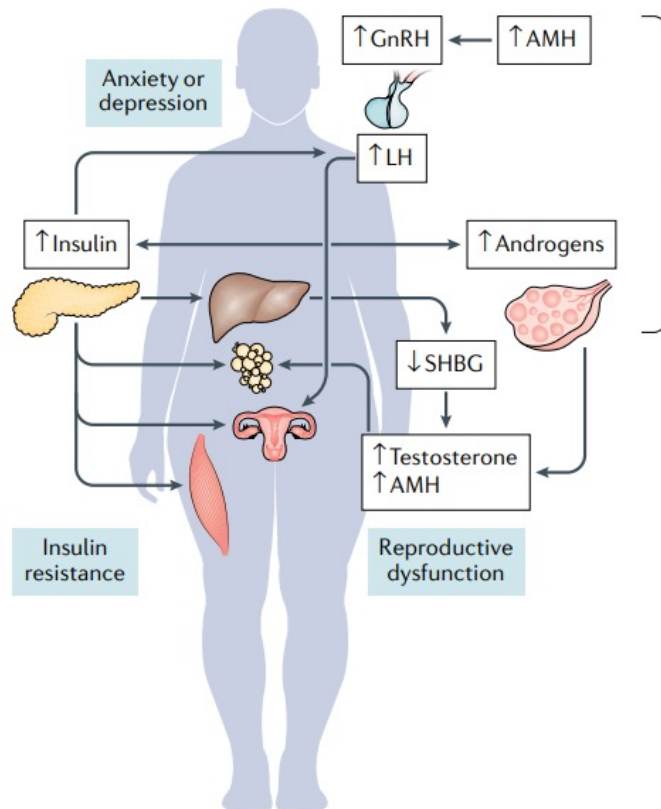
L'âge de procréation retardé et le mode de vie actuel affectent la sensibilité à l'insuline



*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.

Physiopathologie de l'ovaire



Impact sur la qualité ovocytaire

- L'hyperinsulinémie réduit la qualité des ovocytes par différents mécanismes

1. 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

3. 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.

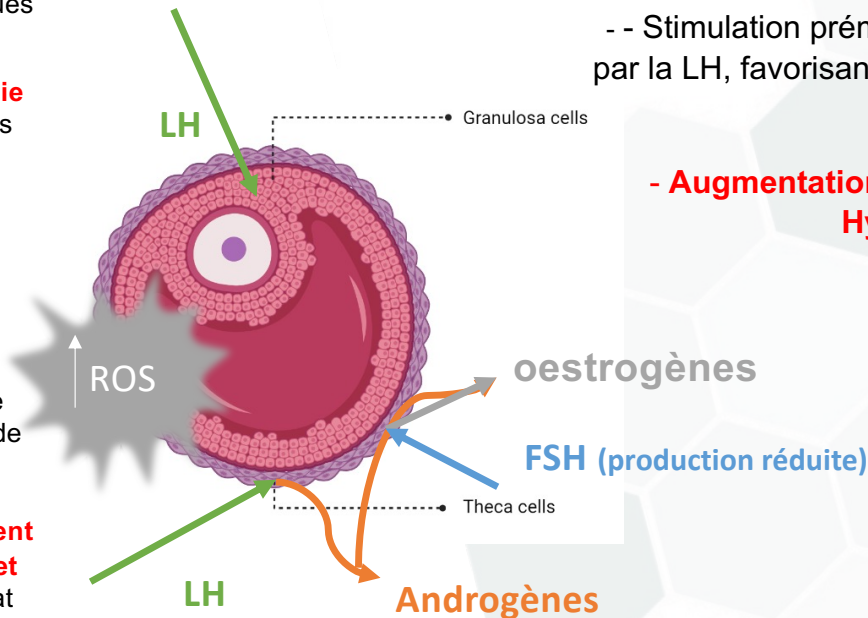
Le LF provenant de femmes atteintes du SOPK présentent une augmentation des marqueurs de stress oxydatif et une diminution des antioxydants, ce qui indique un état redox déséquilibré qui altère la folliculogénèse et la qualité des ovules.

2. Stéroïdogénèse dérégulée

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

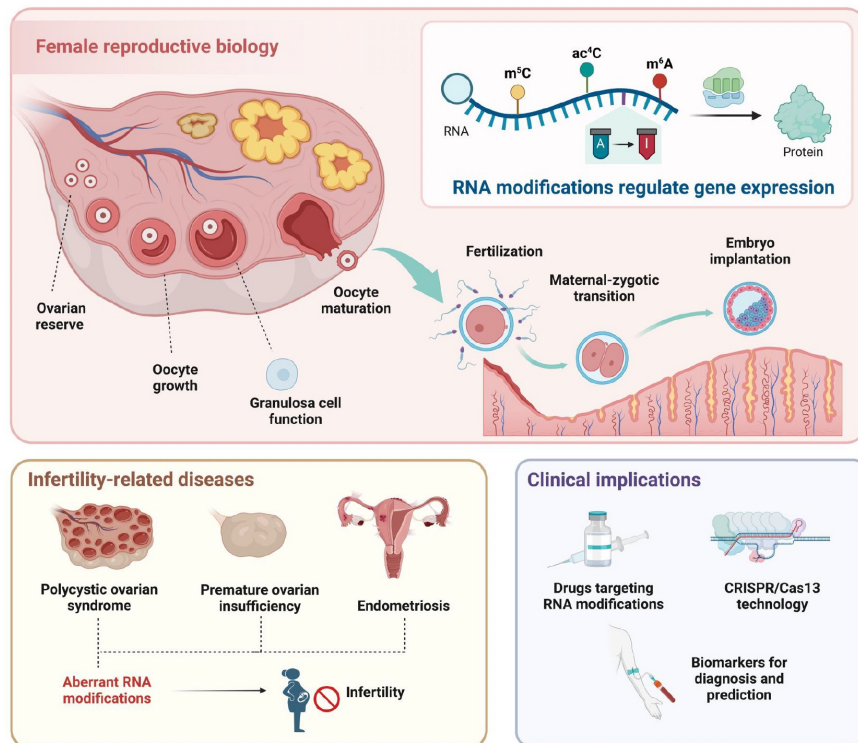
- Anovulation.

- Augmentation de la sécrétion d'androgènes
Hyperplasie thécale



1. Heber MF, Ferreira SR, Abruzzese GA, Raices T, Pignataro OP, Vega M et al. Metformin improves ovarian insulin signaling alterations caused by fetal programming. J Endocrinol. 2019. 2. Zhu Q, Zuo R, He Y, Wang Y, Chen ZJ, Sun Y, et al. Local regeneration of cortisol by 11 β -HSD1 contributes to insulin resistance of the Granulosa cells in PCOS. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):2168–77 3. Zeber-Lubecka N, Ciebia M, Hennig EE. Polycystic Ovary Syndrome and Oxidative Stress—From Bench to Bedside. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(18):14126.

Obésité et épigénétique



- L'état de santé de la mère influence celui de sa descendance.
- Il est important de présenter des marqueurs épigénétiques favorables, car ceux-ci affectent le bon fonctionnement des ovules et de l'embryon, ainsi que le développement de maladies chez l'enfant.
- Des marqueurs épigénétiques associés au développement de l'obésité et d'autres comorbidités, comme le diabète ou la résistance à l'insuline, ont été identifiés.

Obésité et épigénétique

Human Reproduction Update, Vol.21, No.2, pp. 249–261, 2015
Advanced Access publication on November 20, 2014 doi:10.1093/humupd/dnu060

human
reproduction
update

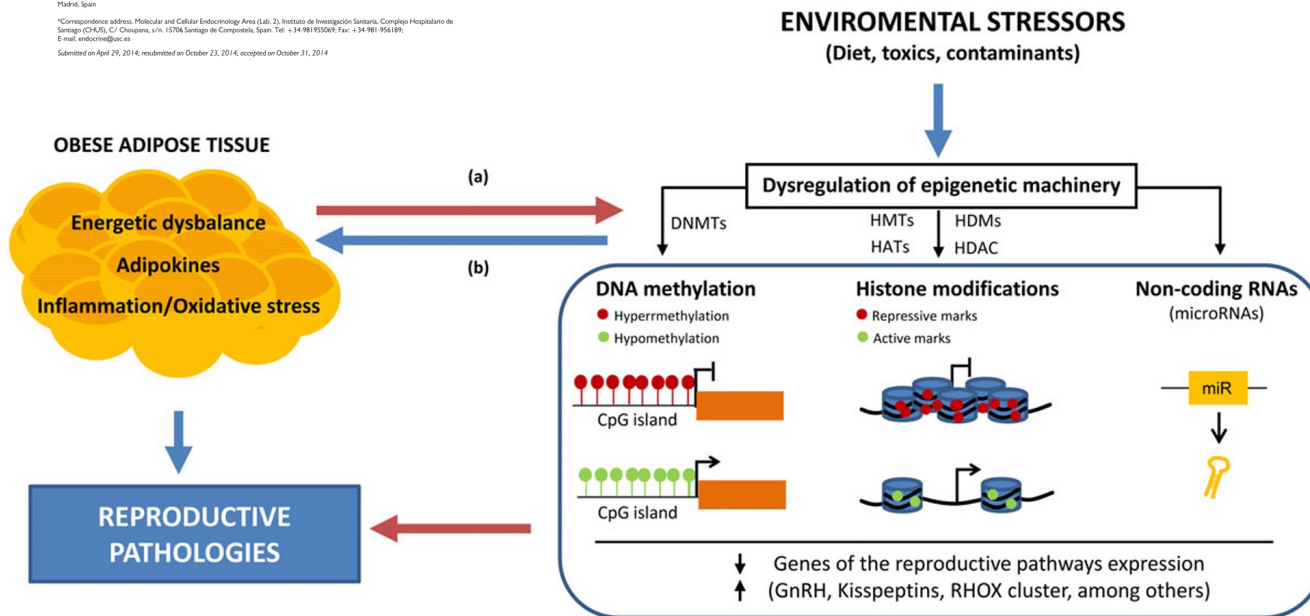
Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge

Ana B. Crujeiras^{1,2,3} and Felipe F. Casanueva^{1,3,*}

¹Laboratory of Molecular and Cellular Endocrinology, Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) and Santiago de Compostela University (USC), Santiago de Compostela, Spain; ²Cancer Diagnosis and Biology Program (PBC), Bellver Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain; ³CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObs), Madrid, Spain

*Correspondence address: Molecular and Cellular Endocrinology Area (Lab. 2), Instituto de Investigación Sanitaria, Complejo Hospitalario de Santiago (CHUS), C/ Choupana, s/n, 15706 Santiago de Compostela, Spain. Tel: +34 981 955069; Fax: +34 981 956189; E-mail: endocrin@iis.usc.es

Submitted on April 29, 2014; resubmitted on October 23, 2014; accepted on October 31, 2014



Modification des niveaux d'expression génique.

Altération de l'activité des enzymes impliquées dans la régulation épigénétique.

Ceci peut entraîner :

- Des modifications de la méthylation de l'ADN (hyperméthylation ou hypométhylation).
- Des modifications post-traductionnelles des histones (marques activatrices ou répressives).
- Des altérations de l'expression des ARN non codants, tels que les microARN.

Obésité et épigénétique

Ces modifications consistent en des changements héréditaires de l'expression génique, survenant lors de la méiose ou de la mitose, sans altération de la séquence d'ADN.

Le développement du circuit neuronal de la GnRH est essentiel à la fonction reproductive et est régulé par des modifications épigénétiques, notamment la déméthylation de l'ADN, qui augmente son expression à la puberté.

La kisspeptine, principal stimulateur de la libération de GnRH, est également régulée épigénétiquement et participe au déclenchement et à la maturation pubertaires.

Des modifications épigénétiques ont également été détectées chez les femmes atteintes du SOPK : une analyse génomique exhaustive de la méthylation de l'ADN par immunoprécipitation a identifié 40 gènes dans les cellules sanguines de femmes atteintes du SOPK présentant une méthylation différente de celle observée chez les femmes en bonne santé.

Résistance à l'insuline et SOPK

- Prévalence élevée de la résistance à l'insuline (IR) dans le SOPK
 - 60 % chez les femmes de poids normal
 - 94 % chez les femmes obèses
- Adolescence
 - L'hyperinsulinémie est normalement transitoire à la puberté.
 - Chez les adolescentes avec SOPK : persistance de l'hyperinsulinémie.
 - Étude (49 patientes adolescentes SOPK) : 70 % avaient une hyperinsulinémie.
- Mécanisme
 - La IR est intrinsèque au SOPK, indépendante du degré d'adiposité
 - Mais l'excès d'adiposité l'aggrave
 - Anomalies des adipocytes et dysfonction adipocytaire favorisent IR + inflammation
- Conséquences à long terme
 - Risques métaboliques identiques à ceux de la IR : cancers, maladies cardiovasculaires, complications métaboliques

Résultats de la PMA

Moins bonne réponse ovarienne, taux de fécondation réduit, Implantation diminuée

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*}

Effect of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance on Endocrine, Metabolic, and Reproductive Outcomes in Non-PCOS Women Undergoing Assisted Reproduction: A Retrospective Cohort Study

Wang-Y
Xiao-Ke

Association of HOMA-IR with Ovarian Sensitivity Index in Women Undergoing IVF/ICSI: A Retrospective Cohort Study

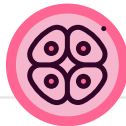
Yan Li, Yilin Jiang, Shaodi Zhang, Hai Liu & Cuilian Zhang

HOMA-IR for predicting clinical pregnancy rate during IVF

Haixia Song, Zhenqing Yu, Ping Li, Ying Wang & Yuhua Shi

Impact on embryo quality

In lean infertile women without PCOS, IR is associated with a decreased percentage of mature oocytes and poor embryo quality.^{1,2}



Impact on ovarian sensitivity

IR and hyperinsulinemia alter endocrine, metabolic and ovarian stimulation outcomes in women without PCOS undergoing ART.³ IR reduces ovarian sensitivity.⁴



Impact on pregnancy rate

The clinical pregnancy rate in IVF/ICSI decreases with increasing IR in patients with and without PCOS.⁵



1. Lei, R et al. Frontiers in Endocrinology 15 (2024): 1288326. 2. Wang H, et al. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Sep 6;12:734638. 3. Cai, WY et al. Frontiers in Medicine 8 (2022): 736320. 4. Li, Y et al. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity (2023): 309-320. 5. Song, H et al Gynecological Endocrinology 38.1 (2022): 33-38.
IR, insulin resistance; PCOS, polycystic ovary syndrome; IVF, in vitro fertilisation; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; ART, assisted reproductive technologies

Insulino-résistance et grossesse

IR, SOPK et Prééclampsie

- Hypertension gestationnelle et prééclampsie

Affecte 8,5-16,7 % des grossesses

SOPK → 2-3 fois plus de risque, indépendamment de l'AMP et de l'IMC

Surveillance de la pression artérielle recommandée dès la période préconceptionnelle.

- Risque de césarienne

Déclenchement de la grossesse: augmentée en SOPK

Césarienne : taux plus élevé dans études prospectives indépendamment de l'âge et de l'IMC

- Recommandations internationales

- Intervention précoce sur le style de vie pour gérer le poids et améliorer fertilité et outcomes obstétricaux
- Dépistage systématique de GDM et surveillance de la pression artérielle
- Suivi personnalisée selon âge, IMC et antécédents obstétricaux

Syndrome métabolique et GDM

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-49749-1>

Systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome

Received: 3 December 2023

Accepted: 18 June 2024

Published online: 24 July 2024

Mahnaz Bahri Khomami^{1,2}, Soulmaz Shorakae¹, Somayeh Hashemi², Cheryce L. Harrison^{1,3}, Terhi T. Piltonen⁴, Daniela Romualdi⁵, Chau Thien Tay¹, Helena J. Teede^{6,7,8} & Aya Mousa^{1,8}

•Caractéristiques des patientes avec SOPK

- Gain de poids gestationnel plus important
- Risque augmenté de complications obstétricales (fausse couche, GDM, hypertension, prééclampsie, induction du travail, césarienne)
- Gain de poids gestationnel élevé lié à l'âge et à l'IMC plutôt qu'au seul statut SOPK

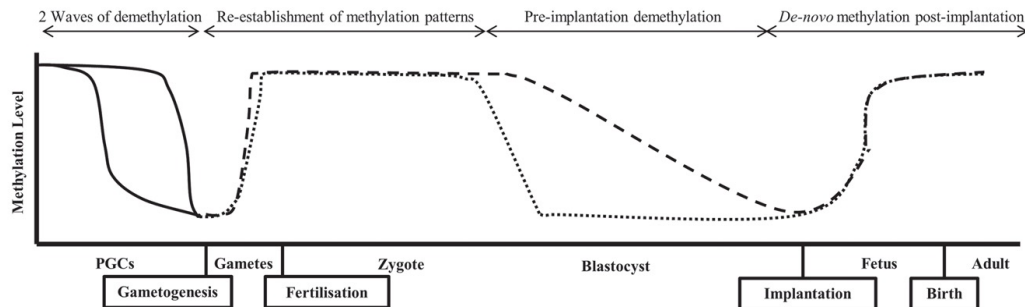
Fausses couches:

- SOPK → 49-53 % plus de risque
- Indépendant de l'âge et du recours à PMA

•Diabète gestationnel (GDM)

- Affecte jusqu'à 30 % des grossesses selon critères et ethnicité
- SOPK → 2-3 fois plus de risque
- Indépendant de l'âge et de l'IMC
- Recommandation : OGTT préconception ou dès la première visite prénatale, répété à 24-28 semaines

DOHaD - POHaD



Developmental Origins of Health and Disease. DOHaD Les 1000 premiers jours de la vie.
Paternal Origins of Health and Disease - POHaD - Les 100 premiers jours de la vie

Au cours de la gamétogenèse, les cellules germinales primordiales (CGP) subissent deux vagues de déméthylation qui effacent les profils de méthylation préexistants.

Lors des dernières étapes de la gamétogenèse, l'empreinte sexuelle rétablit des profils spécifiques dans les spermatozoïdes et les ovules.

Après la fécondation, les génomes paternel et maternel subissent une déméthylation passive et active, aboutissant à un blastocyste fortement déméthylé.

Suite à l'implantation, de nouveaux profils de méthylation (de novo) se mettent en place, uniques à chaque individu..

Programmation fœtale

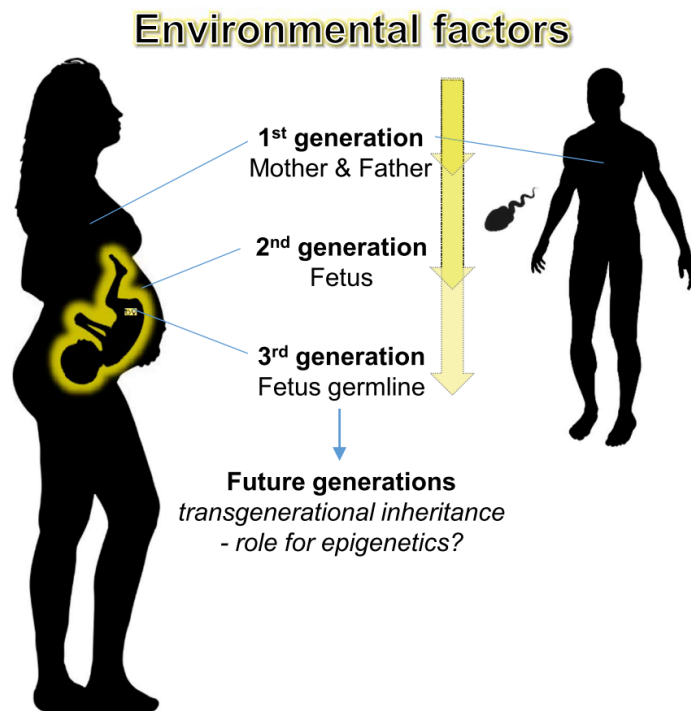


Ce phénomène est défini comme une « programmation », qui désigne le fait qu'un événement survenant durant une période critique ou sensible de la vie d'un individu entraîne une modification durable de la structure ou de la fonction de l'organisme.

Plus tard, la découverte que les carences nutritionnelles augmentaient le risque de malformations fœtales, telles que la carence en acide folique et les anomalies du tube neural (anencéphalie, spina bifida), et que la prise prénatale d'acide folique prévenait 85 % de ces anomalies, a démontré l'importance de la nutrition à ce stade pour le développement embryonnaire et fœtal normal.

L'hypothèse de Barker stipule que certaines structures et fonctions organiques subissent une programmation durant la vie embryonnaire et fœtale, déterminant ainsi les points de référence qui réguleront les réponses physiologiques et métaboliques à l'âge adulte.

Héritage transgénérationnel



Comment l'environnement affecte trois générations simultanément :

Dès la conception, l'environnement influence les parents, notamment par la méthylation de l'ADN des spermatozoïdes et le milieu intra-utérin, ce qui peut avoir des répercussions sur le fœtus et ses cellules reproductrices. L'hérédité épigénétique transgénérationnelle chez l'humain (qui nécessite quatre générations ou plus) reste encore mal comprise.

Le conseil préconceptionnel joue un rôle important : il permet d'identifier les couples à risque et d'initier des traitements visant à favoriser la naissance d'un enfant en bonne santé.

- L'allaitement maternel est capable de réguler les marques épigénétiques, pouvant potentiellement inverser ces marques erronées et prévenir l'apparition de maladies à l'âge adulte.
- L'avenir réside dans l'identification de signatures épigénétiques permettant de détecter ou de prédire l'obésité, ainsi que la résistance aux traitements amaigrissants ou les rechutes. Ces signatures indiquent également une prédisposition accrue à la reprise de poids et nécessitent une stratégie thérapeutique personnalisée.
- Ces marques sont réversibles grâce à des modifications du mode de vie ou à des stratégies thérapeutiques (activité physique et/ou alimentation), comme l'ont démontré des études sur des modèles animaux, qui montrent que certains aliments peuvent inverser ces marques génétiques.

Traiter l'insulino-résistance

Style de vie et sport

- Perte de poids 5–10% en 6 mois = ovulation améliorée, récupération des cycles.
- Exercice régulier, musculation, force globale.
- Régime méditerranéen / IG bas
- Une approche multidisciplinaire est essentielle à la prise en charge efficace.
- Elle implique des diététiciens, des endocrinologues et des thérapeutes comportementaux pour favoriser des changements de mode de vie durables.
- Des interventions personnalisées sont essentielles à la réussite du traitement.



Metformine

Traitement de 1ère ligne pour la résistance à l'insuline (et IR dans le SOPK)

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



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 Tsy^{1,2}, Joop Laven^{2,3}, Anuja Dokras⁴, Lisa J. Moran⁵, Terhi T. Piltonen⁶,
Michael F. Costello^{7,8}, Jacky Boivin⁹, Leanne M. Redman², Jacqueline A. Boyle^{2,9}, Robert J. Norman^{2,10}, Aya Mousa¹¹,
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

⁷Cyprus 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

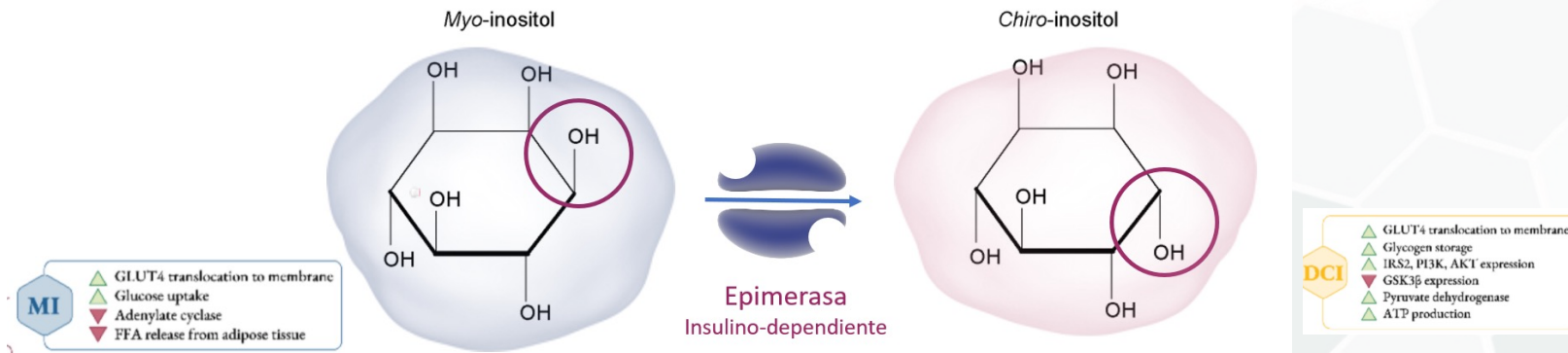
¹⁰Robinson Research Institute, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia

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.	◆◆◆

- La metformine est le sensibilisant de l'insuline de référence
- Améliore l'ovulation et les chances de grossesse
- Pas efficace pour toutes les patientes
- Synergie avec perte de poids
- Peut réduire le risque de diabète gestationnel (données variables)
- Sécurité fœtale rassurante

Impact de la IR sur la fertilité

Les 3 principaux sites de résistance à l'insuline sont le muscle squelettique, le foie et le tissu adipeux. Dans l'ovaire, l'épimérase est augmentée par l'hyper-insulinisme



Absorption du glucose



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.



Synthèse du glycogène Stimule la glycogène synthase

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.

Pourquoi les ratios sont-ils importants ?

Ovarian paradox

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

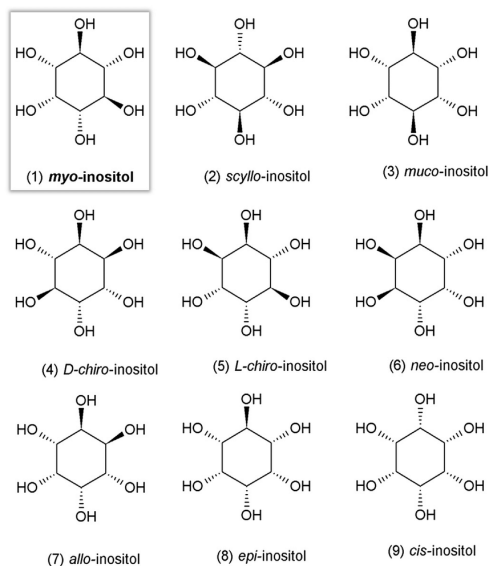
	Physiological Conditions		Insulin Resistance Conditions	
	MI (%)	DCI (%)	MI (%)	DCI (%)
Fat	65	35	98	2
Liver	70	30	99.3	0.7
Muscle	74	26	98.1	1.9
Blood	97	3	99.6	0.4
Kidney	98	2	98.2	1.8
Intestine	98	2	98.2	1.8
Spleen	98.8	1.2	99	1
Heart	99.5	0.5	99.3	0.7
Brain	99.5	0.5	99.2	0.8
Follicular fluid	99.02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

Les patients résistants à l'insuline ont des taux de DCI plus bas

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, Lerner, 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.

Inositols



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. ◆◆◆ ⊕○○○

- Les inositols sont reconnus comme une alternative à la metformine pour améliorer les paramètres métaboliques et l'hypofertilité chez les patients SOPK
- Myo- et D-chiro-inositol améliorent sensibilité à l'insuline.
- Preuves croissantes SOPK et AMP

Bizzarri M, Fusco 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; Di Paolo G, De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature* 2006. 443 651–657. (10.1038/nature05185); 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.

Inositols

- Le myoinositol seul n'améliore pas les paramètres de la reproduction

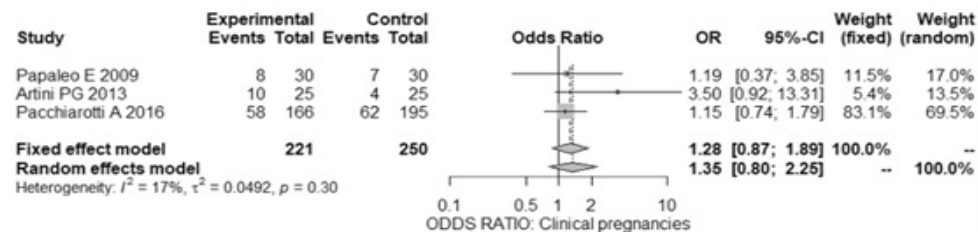


Figure 4 – Comparison: myo-inositol plus folic acid versus folic acid alone. Outcome: clinical pregnancy rates.

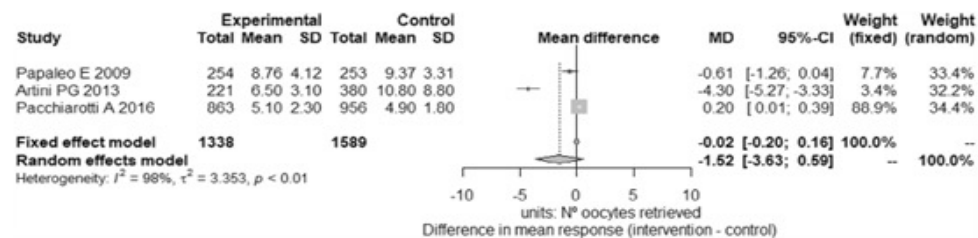


Figure 5 – Comparison: myo-inositol plus folic acid versus folic acid alone. Outcome: total number of oocytes retrieved.

Mendoza N, et al. Reprod Biomed Online. 2017 Nov;35(5):529-535

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

Inositols

RESEARCH

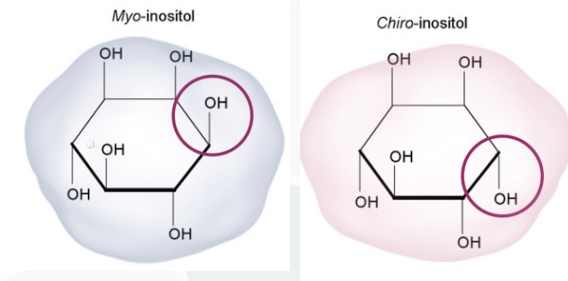
Open Access

Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: 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	(<i>P</i> = 0.002); <i>I</i> ² = 74%	1.17 [0.43, 3.17]	7	1.20 [0.52, 2.76]
TZDs + Met vs Met	3	167	(<i>P</i> = 0.88); <i>I</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	(<i>P</i> = 0.38); <i>I</i> ² = 0%	21.92 [2.99, 160.44]	3	16.51 [2.56, 106.64]
TT						
TZDs vs Met	7	322	(<i>P</i> = 0.22); <i>I</i> ² = 27%	5.27 [0.98, 9.55]	8	3.90 [1.10, 6.71]
TZDs + Met vs Met	4	307	(<i>P</i> = 0.44); <i>I</i> ² = 0%	− 3.14 [− 6.19, − 0.09]	4	− 3.66 [− 6.60, − 0.72]
MI vs Met	2	120	(<i>P</i> = 0.66); <i>I</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	(<i>P</i> = 1.00); <i>I</i> ² = 0%	− 11.53 [− 16.91, − 6.15]	2	− 11.53 [− 16.91, − 6.15]
MI + DCI vs MI	2	72	(<i>P</i> = 0.63); <i>I</i> ² = 0%	− 8.50 [− 13.60, − 3.40]	3	− 7.09 [− 10.62, − 3.56]
HOMA-IR						
TZDs vs Met	6	317	(<i>P</i> < 0.00001); <i>I</i> ² = 97%	− 0.92 [− 1.64, − 0.19]	4	− 0.72 [− 1.11, − 0.34]
TZDs + Met vs Met	4	259	(<i>P</i> = 0.04); <i>I</i> ² = 65%	− 0.85 [− 1.21, − 0.49]	4	− 0.86 [− 1.29, − 0.43]
MI vs Met	4	219	(<i>P</i> = 0.004); <i>I</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	(<i>P</i> = 0.37); <i>I</i> ² = 0%	− 0.25 [− 0.36, − 0.14]	2	− 0.25 [− 0.81, 0.31]
MI + DCI vs MI	2	72	(<i>P</i> = 0.97); <i>I</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.

Agonistes GLP-1

- **Semaglutide, Liraglutide, Tirzepatide:** Réduisent appétit, perte de poids marquée
- Semaglutide: arrêter 2 mois avant, Liraglutide 1 semaine avant, Tirzepatide 1 mois avant.
- Utile avant AMP, mais arrêter avant la ponction.
- Les agonistes du GLP1 peuvent avoir des effets **directs** sur l'hypothalamus (stimulation de la sécrétion de LH), les gonades et l'endomètre.
- Les effets bénéfiques peuvent être liés à la perte de poids **et/ou** à une action directe du GLP1 sur les tissus reproducteurs.
- Risques : les agonistes du GLP1 sont **contre-indiqués pendant la grossesse** à cause de toxicités fœtales observées dans les modèles animaux.
- Pas avec allaitement.

Effect of GLP1 Agonists on Reproduction

Marie Couldwell,¹  Anna Jane Tidwell,²  and Ann E. Taylor³ 

¹Spencer Fox Eccles School of Medicine, Division of Endocrinology, University of Utah, Salt Lake City, UT 84113, USA

²Spencer Fox Eccles School of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, UT 84113, USA

³North Kingstown, RI 02852, USA

Correspondence: Ann E. Taylor, MD, North Kingstown, RI 02852, USA. Email: taylorae@live.com.

Table 1. List of Food and Drug Administration–approved glucagon-like peptide 1 agonists

Drug	Brand name	Indication	Date approved	Route	Dose	Molecule	MW
Liraglutide	Victoza	Type 2 diabetes	2010	SC	0.6–1.8 mg daily	Modified GLP1 peptide + fatty acid	3751.2
Liraglutide	Saxenda	Obesity	2014	SC	3 mg daily	Modified GLP1 peptide + fatty acid	3751.2
Exenatide	Byetta	Type 2 diabetes	2005	SC	10 ug twice a day	Modified GLP1 peptide	4186.6
Exenatide	Bydureon Bcise	Obesity	2017	SC	2 mg weekly	Modified GLP1 peptide	4186.6
Semaglutide	Ozempic	Type 2 diabetes	2017	SC	0.5–2 mg weekly	Modified GLP1 peptide + long carbon chain	4114
Semaglutide	Rybelsus	Type 2 diabetes	2019	Oral	3–14 mg daily	Modified GLP1 peptide + long carbon chain	4114
Semaglutide	Wegovy	Obesity	2021	SC	1.7–2.4 mg weekly	Modified GLP1 peptide + long carbon chain	4114
Tirzepatide	Mounjaro	Type 2 diabetes	2022	SC	5–15 mg weekly	Modified GLP1/GIP + fatty diacid	4813.5
Tirzepatide	Zepbound	Obesity	2023	SC	5–15 mg weekly	Modified GLP1/GIP + fatty diacid	4813.5
Lixisenatide	Adlyxin	Type 2 diabetes	2016	SC	20 µg daily	Modified GLP1 peptide	4858
Dulaglutide	Trulicity	Type 2 diabetes	2014	SC	0.75–4.5 weekly	Modified GLP1 peptide + Ab Fc fragment	59 670
Albiglutide	Tanzeum	Type 2 diabetes	2014	SC	30–50 mg weekly	2 copies modified GLP1 peptide + human albumin	72 970

Abbreviations: Ab, antibody; GLP1, glucagon-like peptide 1; MW, molecular weight; SC, subcutaneous.

Agonistes GLP-1

- Femmes avec SOPK :

- Association aGLP1 + metformine → taux d'ovulation et régularité menstruelle significativement supérieurs par rapport aux monothérapies.
- Étude metformine seule vs metformine + liraglutide : augmentation de la progestérone et de l'estradiol, baisse de l'index androgène libre dans le groupe combiné.
- Dans un essai de FIV: taux de grossesse par transfert d'embryon plus élevé avec metformine + liraglutide vs metformine seule, malgré une perte de poids équivalente.
- aGLP1 seul : augmentation significative des grossesses spontanées comparé à metformine.

- Grossesse :

- Cohorte rétrospective (>50 000 grossesses, diabète type 2) : exposition préconceptionnelle aux agonistes GLP1 → baisse du diabète gestationnel, de l'hypertension et de la prééclampsie, et moins d'accouchements prématurés et par césarienne.
- Étude populationnelle : taux de malformations congénitales majeures ≈ 8,3 % chez enfants exposés aux GLP1 agonistes, comparable à d'autres antidiabétiques (insuline : 7,8 %)

Conclusions

- L'insulino-résistance est devenue, en quelques années, un concept essentiel en médecine. Elle est sous-diagnostiquée et appartient au syndrome métabolique.
- L'obésité est un modulateur épigénétique majeur influençant la fertilité, la qualité des gamètes et la programmation fœtale. L'insulino-résistance, fréquente et sous-diagnostiquée, est un facteur clé en reproduction.
- La santé métabolique préconceptionnelle, chez l'homme et la femme, est déterminante pour la santé future de l'enfant.
- Les interventions sur le mode de vie et le poids peuvent améliorer, au moins en partie, le profil épigénétique.
- Des interventions cliniques, telles que la chirurgie bariatrique ou une nutrition adaptée à la perte de poids, peuvent partiellement inverser les marques épigénétiques associées à l'obésité.
- Optimiser le terrain métabolique, c'est améliorer la fertilité et prévenir les maladies de la génération suivante.



CREATING FAMILIES AROUND THE WORLD

anna.mallafre@institutomarques.com

MERCI ☺

 institut marques

institut marques