

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux **Juillet 2014**

## Utilisation des produits Fertil Pro<sup>MD</sup> dans le traitement de l'infertilité

Note informative rédigée par **Anne Fortin et Éric Potvin**

### Faits saillants

Les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sont des combinaisons de vitamines, de minéraux et de divers suppléments destinés à optimiser le potentiel de fertilité et à accroître les chances de conception. Ils sont approuvés par Santé Canada en tant que produits de santé naturels et antioxydants pour le maintien d'une bonne santé. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) s'est penché sur les fondements scientifiques qui appuient l'utilisation de ces produits dans le traitement de l'infertilité. Les principaux constats sont les suivants.

#### Concernant les produits Fertil Pro<sup>MD</sup>

- À ce jour, aucune étude évaluant spécifiquement l'effet des produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sur le nombre de naissances vivantes, le nombre de grossesses spontanées et la quantité et la mobilité des spermatozoïdes n'a été repérée.
- Toutefois, l'effet de plusieurs principes actifs trouvés dans les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sur ces mêmes paramètres a été évalué individuellement ou en combinaison et les niveaux de preuve associés aux résultats obtenus sont variables mais généralement faibles.

#### Concernant le stress oxydatif et ses effets sur la fertilité

Certaines preuves tendent à démontrer que le stress oxydatif pourrait avoir des effets indésirables significatifs sur les processus impliqués dans la naissance d'un enfant en santé :

- Les surcharges en dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) endommagent la membrane des spermatozoïdes et altèrent leur ADN.
- Certaines preuves indirectes, obtenues à partir d'essais cliniques, permettent d'associer le stress oxydatif à l'endométriase, à la dilatation des trompes de Fallope, au syndrome polykystique ovarien, à des malformations fœtales de même qu'à l'infertilité non expliquée.

#### Concernant l'usage des antioxydants pour traiter l'hypofertilité

- La prise d'antioxydants par l'homme hypofertile est associée à une augmentation de la probabilité de voir se produire une naissance vivante et de voir survenir une grossesse spontanée.
- La prise de coenzyme Q10 améliore la concentration et la mobilité des spermatozoïdes. Toutefois, aucune association significative n'a été établie entre la prise de coenzyme Q10 et le taux de grossesse spontanée.
- La prise de L-carnitine est associée à une probabilité augmentée de grossesse spontanée.
- La prise d'antioxydants par la femme hypofertile n'est pas associée à une augmentation de la probabilité de voir survenir une naissance vivante ou une grossesse spontanée. Les preuves suggérant que les antioxydants améliorent la fertilité féminine demeurent hétérogènes et limitées.

En conclusion, plusieurs preuves tendent à démontrer que la prise d'antioxydants pourrait jouer un rôle positif dans la prise en charge de l'hypofertilité. Toutefois, les niveaux de preuve associés aux résultats observés sont variables.

La note informative est une synthèse des données disponibles concernant certains aspects particuliers du sujet évalué (description, efficacité, innocuité, utilité ou tout autre élément demandé par le requérant). C'est un état des connaissances destiné à informer et à soutenir la prise de décision dans un contexte où les échéanciers sont serrés et où la prise de décision ne nécessite pas l'analyse approfondie de données contextuelles (défis organisationnels, économiques, éthiques, juridiques et sociaux). La note informative ne contient pas de recommandations et elle est généralement produite à l'intérieur d'un délai de six mois.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

## Équipe de projet

### Auteurs

Anne Fortin, B. Pharm., M. Sc.  
Éric Potvin, Ph. D.

### Direction

Michel LeBrun, M.B.A., Ph. D.

### Recherche d'information scientifique

Mathieu Plamondon

### Soutien documentaire

Micheline Paquin, *tech. doc.*

## Édition

### Responsable

Diane Guilbault

### Coordination

Patricia Labelle

### Révision linguistique

Révision Littera Plus

### Traduction

Mark Wickens

### Mise en page

Marie-Andrée Houde

### Vérification bibliographique

Denis Santerre

---

## Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2014

Bibliothèque et Archives Canada, 2014

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-71145-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2014

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). *Utilisation des produits Fertil Pro<sup>MD</sup> dans le traitement de l'infertilité*. Note informative rédigée par Anne Fortin et Éric Potvin. Montréal, Qc : INESSS; 2014. 32 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

---

## Recours aux experts accompagnateurs et aux lecteurs externes

La lecture externe et le recours aux experts accompagnateurs sont utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport, les experts accompagnateurs sont :

**D<sup>re</sup> Dominique Deschênes**, présidente du Collège québécois des médecins de famille; professeure de clinique, Université Laval, Québec

**D<sup>r</sup> Serge Bélisle**, obstétricien, gynécologue et fertologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal; professeur titulaire, Université de Montréal

Pour ce rapport, le lecteur externe est :

**D<sup>r</sup> François Bissonnette**, obstétricien, gynécologue et fertologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal; professeur agrégé de clinique, Université de Montréal; directeur médical d'Ovo fertilité

## Déclaration de conflit d'intérêts

Le D<sup>r</sup> Bissonnette est impliqué dans l'infrastructure de YAD Technologies (distributeur des produits Fertil Pro).

## Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de la présente note.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	i
SUMMARY.....	ii
SIGLES ET ACRONYMES.....	iii
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1 Description de la gamme de produits Fertil Pro <sup>MD</sup> .....	2
1.2 Efficacité et innocuité de la gamme de produits Fertil Pro <sup>MD</sup> .....	2
2 DESCRIPTION, CARACTÉRISTIQUES ET INDICATIONS DES PRODUITS FERTIL PRO <sup>MD</sup> .....	4
2.1 Fertil Pro <sup>MD</sup> LQ.....	4
2.2 Fertil Pro <sup>MD</sup> pour femmes + vitamine D3 .....	5
2.3 Fertil Pro <sup>MD</sup> MTL pour hommes .....	6
2.4 Fertil Pro <sup>MD</sup> pour hommes + L-carnitine .....	7
2.5 Fertil Pro <sup>MD</sup> UBIQ.....	8
2.6 Progestia <sup>MD</sup> .....	9
3 USAGE DES ANTIOXYDANTS DANS LES CAS D’HYPOFERTILITÉ.....	14
3.1 Stress oxydatif et antioxydants.....	14
3.2 Stress oxydatif et fertilité.....	14
3.3 Antioxydants et hypofertilité masculine.....	15
3.4 Antioxydants et hypofertilité féminine.....	20
4 CONCLUSIONS.....	22
4.1 Concernant les produits Fertil Pro <sup>MD</sup> .....	22
4.2 Concernant le stress oxydatif et ses effets sur la fertilité.....	22
4.3 Concernant l’utilisation d’antioxydants dans le traitement de l’hypofertilité masculine .....	23
4.4 Concernant l’utilisation d’antioxydants dans le traitement de l’hypofertilité féminine .....	23
4.5 Conclusion.....	23
RÉFÉRENCES.....	24

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Résumé des principaux effets des produits Fertil Pro <sup>MD</sup> selon le fabricant.....	10
Tableau 2	Résumé des principales indications des produits Fertil Pro <sup>MD</sup> selon Santé Canada et le fabricant.....	11
Tableau 3	Principaux ingrédients (antioxydants, vitamines et minéraux) contenus dans les produits Fertil Pro <sup>MD</sup> .....	13
Tableau 4	Principaux résultats issus de la prise d'antioxydants par l'homme selon Cochrane [Showell <i>et al.</i> , 2011].....	16
Tableau 5	Principaux résultats issus de la prise de coenzyme Q10 par l'homme selon Lafuente <i>et al.</i> , 2013.....	17
Tableau 6	Principaux résultats issus de la prise de coenzyme Q10 par l'homme selon Safarinejad <i>et al.</i> , 2012.....	18
Tableau 7	Principaux résultats issus de la prise de carnitine et (ou) d'acétylcarnitine par l'homme selon Zhou <i>et al.</i> , 2007.....	18
Tableau 8	Principaux résultats issus de la prise d'antioxydants par la femme selon Cochrane [Showell <i>et al.</i> , 2013].....	20



# RÉSUMÉ

Les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sont des combinaisons de vitamines, de minéraux et de divers suppléments destinés à optimiser le potentiel de fertilité et à accroître les chances de conception. Ils sont approuvés par Santé Canada en tant que produits de santé naturels et antioxydants pour le maintien d'une bonne santé. La présente note informative répond à une demande du Collège des médecins du Québec concernant la place de ces produits dans le traitement de l'infertilité.

La note informative présente, dans un premier temps, les principales caractéristiques et indications des produits Fertil Pro<sup>MD</sup> selon le fabricant et Santé Canada. Par la suite, les résultats et les conclusions d'études ayant évalué l'effet de certains antioxydants présents dans les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> pour contrecarrer l'hypofertilité masculine et féminine sont décrits.

À ce jour, aucune étude évaluant spécifiquement l'effet des produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sur le nombre de naissances vivantes, le nombre de grossesses spontanées ainsi que la quantité et la mobilité des spermatozoïdes n'a été repérée. Toutefois, l'effet de plusieurs principes actifs trouvés dans les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sur ces mêmes paramètres a été évalué individuellement ou en combinaison, et les niveaux de preuve associés aux résultats obtenus sont variables.

Certaines preuves tendent à démontrer que le stress oxydatif pourrait avoir des effets indésirables significatifs sur les processus impliqués dans la naissance d'un enfant en santé. En effet, les surcharges en dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) endommagent la membrane des spermatozoïdes et altèrent leur ADN. De plus, certaines preuves indirectes obtenues à partir d'essais cliniques permettent d'associer le stress oxydatif à l'endométriome, à la dilatation des trompes de Fallope, au syndrome polykystique ovarien, à des malformations fœtales de même qu'à l'infertilité non expliquée. Finalement, au moment de la conception, le stress oxydatif peut engendrer l'oxydation des lipides membranaires, des protéines cellulaires de même que des dommages à l'ADN, ce qui peut avoir un effet négatif sur l'ovocyte de même que sur l'embryon et son implantation.

Concernant l'usage des antioxydants par l'homme hypofertile, les données probantes démontrent que la prise d'antioxydants est associée à une augmentation, de près de cinq fois, de la probabilité de voir survenir une naissance vivante. La prise d'antioxydants par l'homme hypofertile est également associée à une augmentation significative, d'environ quatre fois, de la probabilité de voir survenir une grossesse spontanée. Finalement, aucune différence relativement à la survenue d'un avortement spontané n'a été observée. De plus, l'analyse de la littérature a démontré que la prise de coenzyme Q10 améliore les paramètres séminaux (concentration et mobilité des spermatozoïdes). Finalement, une revue systématique avec méta-analyse a démontré que la prise de L-carnitine est associée à une probabilité augmentée de grossesse spontanée.

Concernant l'utilisation d'antioxydants dans le traitement de l'hypofertilité féminine, les données recueillies ont démontré que la prise d'antioxydants n'est pas associée à une augmentation de la probabilité de voir survenir une naissance vivante ou une grossesse spontanée.

En conclusion, plusieurs preuves tendent à démontrer que la prise d'antioxydants pourrait jouer un rôle positif dans la prise en charge de l'hypofertilité. Toutefois, les niveaux de preuve associés aux résultats observés sont variables.

# SUMMARY

## Use of Fertil Pro<sup>®</sup> products in the treatment of infertility

Fertil Pro<sup>®</sup> products are combinations of vitamins, minerals and various supplements designed to optimize fertility potential and increase the chances of conception. They are approved by Health Canada as natural health products and antioxidants for maintaining good health. This information brief is in response to a request from the Collège des médecins du Québec concerning the role of these products in treating infertility.

This information brief first presents the main characteristics of and indications for Fertil Pro<sup>®</sup> products according to the manufacturer and Health Canada. It then presents the results and conclusions of studies that have examined the effect of certain antioxidants present in Fertil Pro<sup>®</sup> products for countering male and female hypofertility.

To date, no study specifically examining the effect of Fertil Pro<sup>®</sup> products on the number of live births, the number of spontaneous pregnancies or sperm quantity and motility has been identified. However, the effect of several active principles found in Fertil Pro<sup>®</sup> products on these parameters has been assessed individually or in combination, and the level of evidence associated with the results obtained varies.

Some evidence tends to show that oxidative stress might have significant adverse effects on the processes involved in the birth of a healthy child. Indeed, reactive oxygen species (ROS) overload damages the sperm membranes and alters their DNA. In addition, some indirect evidence from clinical trials indicates an association between oxidative stress and endometriosis, Fallopian tube dilation, polycystic ovary syndrome, fetal malformations and unexplained infertility. Lastly, during conception, oxidative stress can cause the oxidation of membrane lipids and cell proteins, and DNA damage, which can have a negative impact on the oocyte and on the embryo and its implantation.

As for the use of antioxidants by hypofertile men, the evidence shows that taking antioxidants is associated with a nearly 5-fold increase in the probability of a live birth. The use of antioxidants by hypofertile men is also associated with a significant increase, of about 4-fold, in the probability of a spontaneous pregnancy. Lastly, no difference in the occurrence of a spontaneous abortion has been observed. Furthermore, an analysis of the literature showed that taking coenzyme Q10 improves seminal parameters (sperm concentration and motility). Lastly, a systematic review and meta-analysis found that taking L-carnitine is associated with an increased probability of spontaneous pregnancy.

Regarding the use of antioxidants in the treatment of female hypofertility, the gathered data shows that it is not associated with an increased probability of a live birth or spontaneous pregnancy.

In conclusion, a good amount of evidence tends to show that taking antioxidants could play a positive role in the management of hypofertility. However, the level of evidence associated with the observed results varies.

# SIGLES ET ACRONYMES

AOX	Antioxydant
BDIPSN	Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels
CMQ	Collège des médecins du Québec
CoQ10	Coenzyme Q10
DRO	Dérivé réactif de l'oxygène
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
mg	Milligramme
mcg	Microgramme
ng	Nanogramme
NPN	Numéro de produit naturel
PSN	Produit de santé naturel
RC	Rapport de cote
RPSN	Règlement sur les produits de santé naturels
SAOT	Statut antioxydant total
TRA	Technique de reproduction assistée
UI	Unité internationale



---

# INTRODUCTION

---

Les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sont des combinaisons de vitamines, de minéraux et de divers suppléments destinés à optimiser le potentiel de fertilité et à accroître les chances de conception. Ils sont homologués par Santé Canada en tant que produits de santé naturels à titre d'antioxydants pour le maintien d'une bonne santé.

Le recours à ces produits est de plus en plus fréquent dans le domaine de la fertilité, et certains médecins ont demandé l'avis du Collège des médecins du Québec (CMQ) afin de savoir, selon les données actuelles de la science, quelle est leur place dans le traitement de l'infertilité. Le CMQ a donc demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de vérifier s'il existait des fondements scientifiques qui appuient l'utilisation de ces produits dans le traitement de l'infertilité. Cette note informative constitue un état des connaissances à ce sujet.

La note informative présente, dans un premier temps, les principales caractéristiques et indications des produits Fertil Pro<sup>MD</sup> selon le fabricant et Santé Canada. Par la suite, les résultats et les conclusions d'études ayant évalué l'effet de certains antioxydants et autres principes actifs présents dans les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> pour contrecarrer l'hypofertilité masculine et féminine sont décrits.

---

# 1 MÉTHODOLOGIE

---

## 1.1 Description de la gamme de produits Fertil Pro<sup>MD</sup>

- Fertil Pro<sup>MD</sup> LQ
- Fertil Pro<sup>MD</sup> pour femmes + vitamine D3
- Fertil Pro<sup>MD</sup> MTL pour hommes
- Fertil Pro<sup>MD</sup> pour hommes + L-carnitine
- Fertil Pro<sup>MD</sup> UBIQ
- Progestia<sup>MD</sup>

### Questions d'évaluation

Quels sont les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> disponibles sur le marché? Quelles sont leurs caractéristiques et leurs indications selon le fabricant et selon Santé Canada?

### Stratégie de recherche d'information

Les recherches ont été effectuées à l'aide des monographies de produits publiées par le fabricant ainsi que par la consultation de la Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels de Santé Canada (BDIPSN).

De plus, une recherche additionnelle particulière a été menée afin de repérer les études ou documents qui n'ont pas été publiés dans les périodiques ayant un processus de révision par des pairs (littérature grise). Les noms commerciaux des cinq produits étudiés ont constitué les mots clés à la base de la recherche. La recherche d'information pour ce type de littérature a été réalisée sur les sites d'organismes gouvernementaux et les sites Web jugés pertinents. La liste des sites Web consultés est présentée à l'annexe B.

## 1.2 Efficacité et innocuité de la gamme de produits Fertil Pro<sup>MD</sup>

### Question d'évaluation

Quelle est l'efficacité et l'innocuité des produits Fertil Pro<sup>MD</sup>?

### Stratégie de recherche d'information

La stratégie de recherche d'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique. La recherche de l'information publiée dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs (littérature scientifique) a été réalisée dans les bases de données suivantes : MEDLINE, EBM REVIEWS et EMBASE. Dans un premier temps, la recherche a été faite à l'aide des noms commerciaux propres à la gamme de produits Fertil Pro<sup>MD</sup>. Ensuite, elle a été complétée en utilisant une stratégie basée sur l'exploration de deux concepts :

1. La problématique étudiée (infertilité);
2. Les principes actifs constituant les produits à évaluer (ingrédients).

Pour le premier concept, soit la problématique étudiée (infertilité), les termes suivants ont été utilisés :

- **INFERTILITY** : infertility[mh] OR infertility[tiab] OR sterility[tiab] OR sub-fertility[tiab] OR subfertility[tiab]
- **FERTILITY** : fertility OR fecundability OR fecundity OR subfecundity

Pour le second concept, soit les principes actifs, la recherche a été menée en utilisant le libellé des six ingrédients suivants :

- Bêta-carotène
- Coenzyme Q10
- L-arginine
- L-carnitine
- Lycopène
- Vitamine D3

Le choix des ingrédients a été fait en fonction de leur potentiel d'activité sur les paramètres évalués, soit le nombre de naissances vivantes, le nombre de grossesses spontanées ainsi que la quantité et la mobilité des spermatozoïdes. Pour chacun de ces ingrédients, différents termes et synonymes ont été utilisés dans le but de repérer le maximum d'information pertinente :

- **BÊTACAROTÈNE** : beta carotene[mh] OR beta carotene[tiab] OR betacarotene[tiab] OR vectoron[tiab]
- **COENZYME Q10** : coenzyme Q10[nm] OR coenzyme Q10[tiab] OR CoQ 10[tiab] OR CoQ10[tiab] OR Q-ter[tiab] OR ubidecarenone[tiab] OR ubiquinone 50[tiab] OR ubiquinone Q10[tiab] OR ubisemiquinone[tiab]
- **L-ARGININE** : arginine[mh] OR arginine[tiab]
- **L-CARNITINE** : carnitine[mh] OR carnitine[tiab] OR bicarnesine[tiab] OR vitamin BT[tiab]
- **LYCOPÈNE** : lycopene[nm] OR lycopene[tiab]
- **VITAMIN D3** : cholecalciferol[mh] OR cholecalciferol\*[tiab] OR calciol[tiab] OR vitamin d3[tiab] OR vitamin d 3[tiab]

Une recherche complémentaire a été menée afin de répertorier les études ou documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs (littérature grise). La recherche d'information pour ce type de littérature a été faite sur les sites Web jugés pertinents (p. ex. : agences d'évaluation des technologies de la santé, organismes gouvernementaux) à l'aide des moteurs de recherche Google et Google Scholar.

La recherche documentaire s'est limitée aux études publiées en langue française ou anglaise et réalisées chez l'humain.

## Légende

- **mh** : medical search headings (MeSH);
- **tiab** : title abstracts;
- **nm** : name.

---

## 2 DESCRIPTION, CARACTÉRISTIQUES ET INDICATIONS DES PRODUITS FERTIL PRO<sup>MD</sup>

---

Actuellement, aucune allégation précise n'apparaît sur l'étiquette des produits Fertil Pro<sup>MD</sup> autre que celles reconnues par Santé Canada<sup>1</sup>. Pour obtenir le droit de vendre un produit de santé naturel au Canada, une demande de licence de mise en marché doit être soumise à Santé Canada. Elle doit comporter les preuves attestant l'innocuité et l'efficacité du produit de santé naturel en fonction des indications thérapeutiques recommandées<sup>2</sup>.

### 2.1 Fertil Pro<sup>MD</sup> LQ

#### Description et caractéristiques

Fertil Pro<sup>MD</sup> LQ est un produit de santé naturel approuvé par Santé Canada (NPN 80025458). Il contient un supplément de :

- Coenzyme Q10 : 100 mg
- L- arginine : 1000 mg

Les capsules renferment également les ingrédients non médicinaux suivants :

- Cellulose microcristalline
- Gélatine
- Stéarate de magnésium

#### Indications d'usage recommandées par le fabricant<sup>3</sup>

- Renforcer et optimiser le potentiel de fertilité féminine de façon sécuritaire et naturelle dans le cadre d'un régime alimentaire et d'un mode de vie sains.
- Augmenter la vascularisation des tissus.

#### Indications d'usage reconnues par Santé Canada

- Antioxydant pour le maintien d'une bonne santé.
- Aide au maintien et au soutien de la santé cardiovasculaire.

---

1. Communication personnelle avec Y. Abitbol de la compagnie Yad-Tech (20 mai 2014).

2. Santé Canada. Base de données des produits de santé naturels homologués [site Web]. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/lnhpd-bdpsnh-fra.php>.

3. Information provenant du site Web de la compagnie Yad-Tech (<http://www.yadtech.com/fr/>).

## 2.2 Fertil Pro<sup>MD</sup> pour femmes + vitamine D3

### Description et caractéristiques

Fertil Pro<sup>MD</sup> pour femmes + vitamine D3 est un produit de santé naturel approuvé par Santé Canada (NPN 80035639). Il contient la combinaison de vitamines et de minéraux suivants et vise à moduler le stress oxydatif en améliorant les processus de défense par les antioxydants de façon à accroître la fertilité et à améliorer la santé de la reproduction :

- Acide folique : 1 mg
- Cuivre : 2 mg
- Fer : 22 mg
- Magnésium : 120 mg
- Vitamine B6 : 2 mg
- Vitamine B12 : 0,28 mcg
- Vitamine D3 : 1000 UI (ou 25 mcg)
- Zinc : 20 mg

Les capsules renferment également les ingrédients non médicinaux suivants :

- Cellulose microcristalline
- Cire de carnauba
- Hydroxypropylcellulose
- Phosphate de calcium dibasique
- Dioxyde de silicium colloïdal
- Stéarate de magnésium

### Indications d'usage recommandées par le fabricant

- En période de préconception, fournir un apport vitaminique complet pour les femmes qui essaient de concevoir.
- Optimiser le potentiel de fertilité féminine de façon sécuritaire et naturelle dans le cadre d'un régime alimentaire et d'un mode de vie sains.

### Indications d'usage reconnues par Santé Canada

- Supplément de vitamines et de minéraux.
- Contribue au maintien d'une bonne santé.
- Aide à réduire le risque d'anomalie du tube neural lorsque pris en période de préconception et en début de grossesse.
- Aide à la formation des globules rouges.

## 2.3 Fertil Pro<sup>MD</sup> MTL pour hommes

### Description et caractéristiques

Fertil Pro<sup>MD</sup> MTL pour hommes est un produit de santé naturel approuvé par Santé Canada (NPN 80031912). Il contient la combinaison suivante de suppléments, vitamines et minéraux :

- Coenzyme Q10 (100 mg)
- Bêtacarotène (3 mg ou 5 000 UI)
- Lycopène (2 mg)
- Vitamine D (25 mcg ou 1 000 UI)

Les capsules renferment également les ingrédients non médicinaux suivants :

- Cellulose microcristalline
- Dioxyde de silicium
- Eau purifiée
- Hypromellose
- Stéarate de magnésium

### Indications d'usage recommandées par le fabricant

- Vise à optimiser le potentiel de fertilité masculine et à accroître les chances de conception (conçu pour améliorer la mobilité des spermatozoïdes).
- Accroître les chances de conception naturelle chez les hommes souffrant d'une concentration insuffisante de spermatozoïdes.

### Indications d'usage reconnues par Santé Canada

- Antioxydant pour le maintien d'une bonne santé.
- Aide au maintien et au soutien de la santé cardiovasculaire.

## 2.4 Fertil Pro<sup>MD</sup> pour hommes + L-carnitine

### Description et caractéristiques

Fertil Pro<sup>MD</sup> pour hommes + L-carnitine est un produit de santé naturel approuvé par Santé Canada (NPN 80040821). Il contient la combinaison suivante de minéraux et de vitamines :

- Acide folique : 1 mg
- L-Carnitine : 400 mg
- Sélénium : 80 mcg
- Vitamine B12 : 50 mcg
- Vitamine C : 300 mg;
- Vitamine E : 67 mg ( $\alpha$ - tocophérol)
- Zinc : 30 mg

Les capsules renferment également les ingrédients non médicinaux suivants :

- Cellulose microcristalline
- Cire de carnauba
- Dioxyde de silicium colloïdal
- Hydroxypropylcellulose
- Phosphate de calcium dibasique
- Stéarate de magnésium

### Indications d'usage recommandées par le fabricant

- vise à optimiser le potentiel de fertilité masculine et à accroître les chances de conception.
- Optimiser la mobilité des spermatozoïdes, renforcer la préservation de l'intégrité de leur ADN et, dans l'ensemble, accroître le nombre de spermatozoïdes chez les hommes souffrant de problèmes d'infertilité.

### Indications d'usage reconnues par Santé Canada

- Supplément de vitamines et de minéraux.
- Facteur contribuant au maintien d'une bonne santé.

### Contre-indications et effets indésirables connus

Santé Canada recommande aux personnes ayant une carence en L-carnitine (primaire ou secondaire) et recevant de la levocarnitine de ne pas utiliser le produit. Des symptômes gastro-intestinaux bénins (nausées transitoires, vomissements, crampes abdominales, diarrhée) ont été rapportés lors de la prise de L-carnitine. De plus, une faible incidence de convulsions a été rapportée avec la L-carnitine chez les personnes avec ou sans troubles épileptiques préexistants.

## 2.5 Fertil Pro<sup>MD</sup> UBIQ

### Description et caractéristiques

La gamme de produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sera enrichie dans les prochaines semaines du Fertil Pro<sup>MD</sup> UBIQ qui contient de l'ubiquinol (forme biologiquement active de la coenzyme Q10).

Le Fertil Pro<sup>MD</sup> UBIQ est un produit de santé naturel approuvé par Santé Canada (NPN 80042494). Il contient l'ingrédient médicinal suivant :

- Ubiquinol (coenzyme Q10) : 50 mg

Les capsules renferment également les ingrédients non médicinaux suivants :

- Cire d'abeille
- Caramel
- Gélatine
- Glycérine
- Lécithine
- Eau purifiée
- Huile de fève de soja

### Indications d'usage recommandées par le fabricant

- La forme biologique la plus active de la coenzyme Q10 est l'ubiquinol.
- Il a été reconnu par de nombreuses études que cette forme active améliorerait la santé des ovules et du sperme tout en jouant un rôle clé dans la protection de l'ADN cellulaire.
- L'ubiquinol est considéré comme un des antioxydants les plus puissants.

### Indications d'usage reconnues par Santé Canada

- Source d'antioxydants pour le maintien d'une bonne santé.
- Aide à soutenir la santé cardiovasculaire.

## 2.6 Progestia<sup>MD</sup>

### Description et caractéristiques

Le supplément prénatal Progestia<sup>MD</sup> est un produit de santé naturel approuvé par Santé Canada (NPN : 80037185) qui combine dans une gélule unique des micronutriments et des acides gras essentiels. Il est destiné aux femmes au stade de la préconception et de la grossesse et contient la combinaison d'ingrédients suivante :

- Acide folique : 1 mg
- Acides gras (d'huile de poisson)
  - DHA (acide docosahexaénoïque) : 300 mg
  - EPA (acide eicosapentaénoïque) : 70 mg
- Cuivre (hvp chélate) : 2 mg
- Fer (fumarate) : 45 mg
- Iode (iodure de potassium) : 150 mcg
- Vitamine A (acétate) : 5 000 UI
- Vitamine B6 : 10 mg
- Vitamine B12 (méthylcobalamine) : 12 mcg
- Vitamine D3 : 1 000 UI (25 mcg)
- Vitamine E (tocophérol) : 50 UI
- Zinc (gluconate) : 15 mg

Les capsules renferment également les ingrédients non médicinaux suivants :

- Cire d'abeille
- Eau purifiée
- Gélatine
- Glycérine
- Lécithine et poudre de caroube

### Indications d'usage recommandées par le fabricant

Les acides gras favorisent le développement du cerveau du fœtus et pourraient améliorer la fonction cérébrale et cognitive du bébé.

La consommation d'acides gras en quantité suffisante peut aider à réduire les risques d'accouchement prématuré, de faible poids à la naissance et de malformations congénitales.

### Indications d'usage reconnues par Santé Canada

- Supplément de vitamines et de minéraux.
- Aide au métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines.
- Aide au développement et au maintien des os et des dents.
- Source d'acides gras oméga-3 pour le maintien d'une bonne santé.
- Aide à prévenir l'anémie ferriprive.

**Tableau 1** Résumé des principaux effets des produits Fertil Pro<sup>MD</sup> selon le fabricant

PRODUIT	OPTIMISATION DU POTENTIEL DE FERTILITÉ CHEZ L'HOMME	OPTIMISATION DU POTENTIEL DE FERTILITÉ CHEZ LA FEMME	AUGMENTATION DE LA MOBILITÉ DES SPERMATOZOÏDES	AUGMENTATION DU NOMBRE DE SPERMATOZOÏDES	AUGMENTATION DE LA VASCULARISATION DE L'ENDOMÈTRE	FAVORISE LE DÉVELOPPEMENT DU FŒTUS	AMÉLIORATION DE LA SANTÉ DES OVULES ET DU SPERME (PROTECTION CELLULAIRE)
FERTIL PRO <sup>MD</sup> LQ		✓			✓		
FERTIL PRO <sup>MD</sup> FEMMES + VITAMINE D3		✓					
FERTIL PRO <sup>MD</sup> MTL POUR HOMMES	✓		✓				
FERTIL PRO <sup>MD</sup> POUR HOMMES + L-CARNITINE	✓		✓	✓			
FERTIL PRO <sup>MD</sup> UBIQ	✓	✓					✓
PROGESTIA <sup>MD</sup>		✓				✓	

**Tableau 2** Résumé des principales indications des produits Fertil Pro<sup>MD</sup> selon Santé Canada et le fabricant

NOM COMMERCIAL	NPN	DATES D'HOMOLOGATION ET DE MODIFICATION DES LICENCES PAR SANTÉ CANADA	INDICATIONS D'USAGE RECONNUES PAR SANTÉ CANADA	INDICATIONS DU FABRICANT
FERTIL PRO <sup>MD</sup> LQ	80025458	2011-05-25 et 2011-08-23	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antioxydant pour le maintien d'une bonne santé.</li> <li>▪ Aide au maintien et au soutien de la santé cardiovasculaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Augmenter la vascularisation des tissus.</li> <li>▪ Renforcer et optimiser le potentiel de fertilité féminine de façon sécuritaire et naturelle dans le cadre d'un régime alimentaire et d'un mode de vie sains.</li> </ul>
FERTIL PRO <sup>MD</sup> FEMMES + VITAMINE D3	80035639	2012-09-20	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Supplément de vitamines et de minéraux.</li> <li>▪ Contribue au maintien d'une bonne santé.</li> <li>▪ Aide à réduire le risque d'anomalie du tube neural lorsque pris en période de préconception et en début de grossesse.</li> <li>▪ Aide à la formation des globules rouges.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En période de préconception, fournir un apport vitaminique complet pour les femmes qui essaient de concevoir.</li> <li>▪ Optimiser le potentiel de fertilité féminine de façon sécuritaire et naturelle dans le cadre d'un régime alimentaire et d'un mode de vie sains.</li> </ul>
FERTIL PRO <sup>MD</sup> MTL POUR HOMMES	80031912	2012-05-02	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antioxydant pour le maintien d'une bonne santé.</li> <li>▪ Aide au maintien et au soutien de la santé cardiovasculaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vise à optimiser le potentiel de fertilité masculine et à accroître les chances de conception (conçu pour améliorer la mobilité des spermatozoïdes).</li> <li>▪ Accroître les chances de conception naturelle chez les hommes souffrant d'une concentration insuffisante de spermatozoïdes.</li> </ul>
FERTIL PRO <sup>MD</sup> POUR HOMMES + L-CARNITINE	80040821	2013-03-13 et 2013-08-12	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Supplément de vitamines et de minéraux.</li> <li>▪ Contribue au maintien d'une bonne santé.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vise à optimiser le potentiel de fertilité masculine et à accroître les chances de conception.</li> <li>▪ Optimiser la mobilité des spermatozoïdes, préserver l'intégrité de leur ADN et accroître leur nombre chez les hommes souffrant d'infertilité.</li> </ul>

NOM COMMERCIAL	NPN	DATES D'HOMOLOGATION ET DE MODIFICATION DES LICENCES PAR SANTÉ CANADA	INDICATIONS D'USAGE RECONNUES PAR SANTÉ CANADA	INDICATIONS DU FABRICANT
FERTIL PRO <sup>MD</sup> UBIQ	80042494(50 mg)	2013-05-28	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Source d'antioxydants pour le maintien d'une bonne santé.</li> <li>▪ Aide à soutenir la santé cardiovasculaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ C'est la forme biologique la plus active de la coenzyme Q10 ou ubiquinol.</li> <li>▪ Il a été reconnu par de nombreuses études que cette forme active améliorerait la santé des ovules et du sperme tout en jouant un rôle clé dans la protection de l'ADN cellulaire.</li> </ul>
PROGESTIA <sup>MD</sup>	80037185	2012-11-06 et 2013-06-16	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Supplément de vitamines et de minéraux.</li> <li>▪ Aide au métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines.</li> <li>▪ Aide au développement et au maintien des os et des dents.</li> <li>▪ Source d'acides gras oméga-3 pour le maintien d'une bonne santé.</li> <li>▪ Aide à prévenir l'anémie ferriprive.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les acides gras favorisent le développement du cerveau du fœtus et pourraient améliorer la fonction cérébrale et cognitive du bébé.</li> <li>▪ La consommation d'acides gras en quantité suffisante peut aider à réduire les risques d'accouchement prématuré, de faible poids à la naissance et de malformations congénitales.</li> </ul>

**Tableau 3 Principaux ingrédients (antioxydants, vitamines et minéraux<sup>4</sup>) contenus dans les produits Fertil Pro<sup>MD</sup>**

INGRÉDIENTS	FERTIL PRO <sup>MD</sup> LQ	FERTIL PRO <sup>MD</sup> FEMMES + VITAMINE D3	FERTIL PRO <sup>MD</sup> MTL POUR HOMMES	FERTIL PRO <sup>MD</sup> (HOMMES) + L-CARNITINE	PROGESTIA <sup>MD</sup> (VITAMINE A)	FERTIL PRO <sup>MD</sup> UBIQ
ACIDE FOLIQUE		✓		✓	✓	
ACIDES GRAS (DHA ET EPA)					✓	
BÊTACAROTÈNE			✓			
COENZYME Q10 (UBIQUINOL)	✓		✓			✓
CUIVRE		✓			✓	
FER		✓			✓	
IODE					✓	
L- ARGININE	✓					
L- CARNITINE				✓		
LYCOPÈNE			✓			
MAGNÉSIUM		✓				
SÉLÉNIUM				✓		
VITAMINE A					✓	
VITAMINE B6		✓			✓	
VITAMINE B12		✓		✓	✓	
VITAMINE C				✓		
VITAMINE D (D2 OU D3)		✓	✓		✓	
VITAMINE E				✓	✓	
ZINC		✓		✓	✓	

4. Les caractéristiques des principaux ingrédients contenus dans la gamme des produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sont présentées à l'annexe B.

---

## 3 USAGE DES ANTIOXYDANTS DANS LES CAS D'HYPOFERTILITÉ

---

Aucune étude évaluant spécifiquement et directement l'effet des produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sur les paramètres d'intérêt (nombre de naissances vivantes, nombre de grossesses spontanées et quantité - mobilité des spermatozoïdes) n'a été repérée. Toutefois, l'effet de plusieurs principes actifs présents dans les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sur ces mêmes paramètres a été évalué de façon individuelle. À cet égard, l'annexe A présente les caractéristiques des principaux ingrédients contenus dans les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> trouvés dans la Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels de Santé Canada (BDIPSN).

La prochaine section expose tout d'abord les résultats de différents travaux portant sur le stress oxydatif. Elle présente ensuite les conclusions d'études ayant évalué l'effet de certains antioxydants et autres principes actifs contenus dans les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> pour contrecarrer l'hyperfertilité masculine et féminine.

### 3.1 Stress oxydatif et antioxydants

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et la capacité naturelle du système à les neutraliser. Un surplus de DRO provoque des dommages cellulaires et tissulaires pouvant être associés à certaines pathologies de la reproduction [Agarwal et Sekhon, 2011]. Différents facteurs environnementaux (températures élevées, radiations, pesticides, pollution, etc.), le style de vie (abus d'alcool, tabagisme, stress, obésité et carences alimentaires) et la condition médicale (infections et maladies chroniques) sont associés à des surcharges en DRO [Tremellen, 2008; Aitken *et al.*, 2004]. Les DRO reconnus comme étant potentiellement impliqués en biologie reproductive sont l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et les radicaux peroxy ( $ROO^\cdot$ ) [Sikka *et al.*, 1995]. L'excès de ces molécules altère la fonction mitochondriale, la composition des lipides membranaires et d'autres composants cellulaires comme les protéines et l'ADN.

Les antioxydants sont des molécules qui diminuent ou empêchent l'oxydation d'autres substances chimiques. Ils sont utilisés pour prévenir les surcharges en DRO dommageables pour les cellules. Les antioxydants sont fournis par la diète (vitamines et minéraux), synthétisés biologiquement (glutathion) ou par l'action enzymatique (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) [Chandra *et al.*, 2009].

### 3.2 Stress oxydatif et fertilité

Au Canada, les estimations actuelles concernant la prévalence de l'infertilité chez les couples hétérosexuels en âge de concevoir varient entre 11,5 % et 15,7 % [Bushnik *et al.*, 2012]. Ces valeurs s'accordent avec les estimations provenant d'autres pays industrialisés, soit entre 10 % et 15 % [Evers, 2002]. L'infertilité masculine justifierait de 25 % à 50 % de ces cas [Attia *et al.*, 2013; Safarinejad, 2008]. Bien que certains problèmes anatomiques comme la varicocèle ou l'obstruction du canal séminal soient mis en cause, la plupart des cas s'expliquent par une spermatogénèse anormale ou une dysfonction des spermatozoïdes [Hull *et al.*, 1985].

En contrepartie, de 40 % à 50 % des cas d'infertilité seraient liés à des problèmes gynécologiques (problèmes ovulatoires, mauvaise qualité des ovules, dommages aux trompes de Fallope et endométriose). Certaines preuves tendent à démontrer que le stress oxydatif pourrait avoir des effets indésirables significatifs sur les processus impliqués dans la naissance d'un enfant en santé [Gupta *et al.*, 2007]. Plusieurs études ont évalué l'effet du stress oxydatif sur la fertilité. Les principaux résultats observés sont les suivants :

- De 25 % à 40 % des hommes infertiles possèdent un taux plus élevé de DRO dans leur liquide séminal comparativement aux hommes fertiles [Agarwal *et al.*, 2008; Athayde *et al.*, 2007; Shekarriz *et al.*, 1995; Iwasaki et Gagnon, 1992].
- Plusieurs hommes infertiles possèdent un taux significativement plus bas d'antioxydants dans leur liquide séminal [Garrido *et al.*, 2004a; Garrido *et al.*, 2004b; Sanocka et Kurpisz, 2004; Giannattasio *et al.*, 2002; Alkan *et al.*, 1997; Fraga *et al.*, 1996].
- Les surcharges en DRO endommagent la membrane des spermatozoïdes, ce qui compromet leur mobilité et leur habileté à pénétrer la membrane des ovocytes [Hosseinzadeh Colagar *et al.*, 2013; Tavailani *et al.*, 2008; Tremellen, 2008]. De plus, la membrane des spermatozoïdes anormaux génère davantage de DRO [Sikka *et al.*, 1995].
- Les surcharges en DRO altèrent l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes [Tarozzi *et al.*, 2007; Aitken *et al.*, 1998].
- Relativement à l'infertilité chez la femme, certaines preuves indirectes obtenues à partir d'essais cliniques permettent d'associer le stress oxydatif à l'endométriose, à la dilatation des trompes de Fallope, au syndrome polykystique ovarien, à des malformations fœtales de même qu'à l'infertilité non expliquée [Ruder *et al.*, 2008; Zhao *et al.*, 2006].
- Au moment de la conception, le stress oxydatif peut engendrer l'oxydation des lipides membranaires et des protéines cellulaires de même que des dommages à l'ADN, ce qui peut avoir un effet négatif sur l'ovocyte de même que sur l'embryon et son implantation [Ruder *et al.*, 2008].
- Chez les femmes atteintes d'un syndrome polykystique ovarien, le statut antioxydant total<sup>5</sup> serait inférieur à celui des femmes non atteintes de ce syndrome [Fenkci *et al.*, 2003].

### 3.3 Antioxydants et hypofertilité masculine

Les antioxydants que l'on trouve majoritairement dans le liquide séminal sont les vitamines A, C et E, le glutathion, la coenzyme Q10, la carnitine et des éléments traces comme le zinc, le cuivre et le sélénium [Walczak-Jedrzejowska *et al.*, 2013; Omu *et al.*, 2008].

L'usage de suppléments alimentaires contenant des combinaisons de vitamines, de minéraux et d'antioxydants pour améliorer le taux de grossesse chez les partenaires d'hommes hypofertiles a été évalué. Les suppléments alimentaires contenant des antioxydants protégeraient les spermatozoïdes contre les dommages oxydatifs occasionnés à leur ADN, ce qui augmenterait le taux de grossesse [Tremellen, 2008]. Certains essais cliniques effectués avec des suppléments d'antioxydants ont démontré une augmentation du potentiel de fertilité par la réduction du stress oxydatif, du potentiel de peroxydation lipidique et de la surcharge en dérivés réactifs de l'oxygène [Eskenazi *et al.*, 2005].

---

5. Le statut antioxydant total (SAOT) est un index cumulatif du statut antioxydant dans le plasma et du contenu en radicaux libres carbonyles.

Les meilleures preuves scientifiques repérées concernant l'effet de la prise de suppléments d'antioxydants par l'homme hypofertile proviennent d'une revue systématique avec méta-analyse publiée par Cochrane en 2011 [Showell *et al.*, 2011]. Trente-quatre (34) études randomisées contrôlées dont l'objectif principal était de comparer à un placebo la prise d'un ou de plusieurs antioxydants par le partenaire masculin hypofertile ont été incluses [Peivandi *et al.*, 2010; Balercia *et al.*, 2009; Ciftci *et al.*, 2009; Safarinejad, 2009; Safarinejad et Safarinejad, 2009; Galatioto *et al.*, 2008; Omu *et al.*, 2008; Tremellen *et al.*, 2007; Sigman *et al.*, 2006; Balercia *et al.*, 2005; Greco *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2005a; Li *et al.*, 2005b; Cavallini *et al.*, 2004; Lenzi *et al.*, 2004; Zalata *et al.*, 2004; Biagiotti *et al.*, 2003; Keskes-Ammar *et al.*, 2003; Lenzi *et al.*, 2003; Zavaczki *et al.*, 2003; Lombardo *et al.*, 2002; Wong *et al.*, 2002; Nozha *et al.*, 2001; Conquer *et al.*, 2000; Akiyama, 1999; Rolf *et al.*, 1999; Omu *et al.*, 1998; Scott *et al.*, 1998; Zalata *et al.*, 1998; Merino *et al.*, 1997; Suleiman *et al.*, 1996; Kessopoulou *et al.*, 1995; Dawson *et al.*, 1990; Micic *et al.*, 1988; Wang *et al.*, 1983]. Les études devaient rapporter des données concernant, entre autres, les paramètres suivants : les naissances vivantes, les grossesses et avortements spontanés ou les paramètres séminaux (dommages à l'ADN des spermatozoïdes, leur mobilité et leur nombre). Les interventions expérimentales comprenaient des régimes variables de la prise d'un ou de plusieurs des antioxydants suivants : vitamines A, B, C, E, coenzyme Q10, L-acétylcarnitine, L-carnitine, N-acétylcystéine, thiamine, riboflavine, pyridoxine, nicotinamide, folate, acide pantothénique, biotine, cyanocobalamine, ergocalciférol, lycopène, bêta-carotène, DHA, ail, huile de palme, acides gras, sélénium, magnésium, zinc, calcium, fer, manganèse. Les principaux résultats sont présentés au tableau 4.

**Tableau 4 Principaux résultats issus de la prise d'antioxydants par l'homme selon Cochrane [Showell *et al.*, 2011]**

PARAMÈTRE	N <sup>BRE</sup> PARTICIPANTS (ÉTUDES)	SUIVI (MOIS)	RC [IC95 %]	VALEUR P	I <sup>2</sup>	ÉVÉNEMENTS (N <sup>BRE</sup> ) AOX VS Ø AOX	PREUVE (GRADE)
NAISSANCES VIVANTES	214 (3)	6 – 24	<b>4,85</b> [1,92 - 12,24]	0,0008	0 %	20 au total, 18 vs 2	Très faible
GROSSESSES SPONTANÉES	964 (15)	3 – 24	<b>4,18</b> [2,65 - 6,59]	< 0,00001	0 %	96 au total, 82 vs 14	Très faible
AVORTEMENTS SPONTANÉS	242 (3)	6 – 18	<b>1,54</b> [0,32 - 7,30]	0,59	20 %	7 au total, 5 vs 2	Très faible

Abréviations : AOX : antioxydants; I<sup>2</sup> : hétérogénéité; N<sup>bre</sup> : nombre; RC : rapport de cotes.

Les résultats démontrent que la prise d'antioxydants par l'homme hypofertile est associée à une augmentation, de près de cinq fois, de la probabilité de voir survenir une naissance vivante. Toutefois, seulement 20 naissances ont été comptabilisées à la suite de l'inclusion de 3 études de faible puissance (214 hommes). La prise d'antioxydants par l'homme hypofertile est également associée à une augmentation significative, d'environ 4 fois, de la probabilité de voir survenir une grossesse spontanée. Finalement, aucune différence relativement à la survenue d'un avortement spontané n'a été observée.

Concernant les paramètres séminaux, une seule étude a été considérée dans la revue Cochrane. Greco et ses collaborateurs ont réalisé un essai randomisé contrôlé vérifiant les effets d'un traitement antioxydant combiné de vitamines C et E (1 g par jour de chacune pendant deux mois), contre placebo, sur les paramètres séminaux de 64 hommes aux prises avec une infertilité inexplicée. Aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes avant ou après le

traitement. Toutefois, les individus du groupe expérimental ont montré une réduction significative du taux de fragmentation d'ADN des spermatozoïdes ( $22,1\% \pm 7,7$  vs  $9,1\% \pm 7,2$ ;  $p \leq 0,001$ ) [Greco *et al.*, 2005].

Certains principes actifs contenus dans les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> ont été évalués de façon individuelle. À cet égard, la coenzyme Q10 et la L-carnitine sont parmi les antioxydants les plus étudiés.

### La coenzyme Q10

La coenzyme Q10 (CoQ10) est présente dans toutes les cellules humaines. C'est un antioxydant liposoluble synthétisé par l'organisme. La CoQ10 augmenterait la quantité d'ubiquinol-10, la forme active, à l'intérieur des lipoprotéines circulantes ainsi que la résistance à la peroxydation lipidique dans le liquide séminal, ce qui réduirait le stress oxydatif auquel des cellules sont exposées [Safarinejad, 2009]. En 2013, Lafuente et ses collaborateurs ont publié une revue systématique avec méta-analyse dont l'objectif principal était d'évaluer les effets de la prise orale de CoQ10 pour le traitement de l'infertilité masculine selon les paramètres suivants : les naissances vivantes; la concentration séminale en CoQ10; la concentration en spermatozoïdes; la mobilité des spermatozoïdes.

Trois (3) études randomisées contrôlées comparant divers régimes de CoQ10 chez 149 hommes infertiles versus placebo ( $n = 147$ ) ont été incluses [Nadjarzadeh *et al.*, 2011; Balercia *et al.*, 2009; Safarinejad, 2009]. Aucun de ces essais cliniques n'a généré de données concernant les naissances vivantes. Les principaux résultats sont présentés au tableau 5 [Lafuente *et al.*, 2013].

**Tableau 5 Principaux résultats issus de la prise de coenzyme Q10 par l'homme selon [Lafuente *et al.*, 2013]**

PARAMÈTRE	N <sup>BRE</sup> PARTICIPANTS (ÉTUDES)	SUIVI (MOIS)	RR [IC95 %]	VALEUR P	I <sup>2</sup>	AOX VS Ø AOX
GROSSESSES SPONTANÉES	60 (1)	9	<b>2,00</b> [0,55 - 7,27]	0,29	S.O.	9 au total, 6 vs 3 (n)
CONCENTRATION SÉMINALE COQ10	272 (2)	9-20	<b>49,55</b> [46,44 - 52,66]	< 0,00001	17 %	88,4 vs 38,4 (ng/ml)
CONCENTRATION SPERMATOZOÏDES	332 (3)	9-20	<b>5,33</b> [4,18 - 6,47]	< 0,00001	58 %	26,4 vs 20,8 ( $\times 10^6$ /ml)
MOBILITÉ SPERMATOZOÏDES	332 (3)	9-20	<b>4,50</b> [3,92 - 5,08]	< 0,00001	0 %	27,6 vs 23,1 (%)

Abréviations : AOX : antioxydants; CoQ10 : coenzyme Q10; I<sup>2</sup> : hétérogénéité; ml : millilitre; N<sup>bre</sup> : nombre; S.O. : sans objet; ng : nanogramme; RR : risque relatif.

Comparativement à l'absence de traitement, la prise de coenzyme Q10 est associée à une probabilité accrue de présenter une amélioration de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes. Toutefois, aucune association significative n'a été établie entre la prise de coenzyme Q10 et le taux de grossesse spontanée. De plus, une étude randomisée contrôlée portant sur l'usage de la forme réduite de la coenzyme Q10 comme supplément, soit l'ubiquinol, a récemment été publiée [Safarinejad *et al.*, 2012]. L'objectif était d'examiner les effets de l'administration de l'ubiquinol sur les paramètres séminaux et sur la capacité antioxydative du liquide séminal chez 228 hommes infertiles.

Les principaux objectifs évalués étaient les suivants : la concentration des spermatozoïdes; la mobilité des spermatozoïdes; la morphologie des spermatozoïdes. Le tableau 6 présente les résultats.

**Tableau 6 Principaux résultats issus de la prise de coenzyme Q10 par l'homme selon Safarinejad et al., 2012**

PARAMÈTRE DES SPERMATOZOÏDES	COENZYME Q10 (N = 114)	Ø COENZYME Q10 (N = 114)	VALEUR P
CONCENTRATION (x 10 <sup>6</sup> /ML)	28,7 ± 4,6	16,8 ± 4,4	= 0,005
MOBILITÉ (%)	35,8 ± 2,7	25,4 ± 2,1	= 0,008
MORPHOLOGIE (% DE MORPHOLOGIE NORMALE)	17,6 ± 4,4	14,8 ± 4,1	= 0,01

Les auteurs concluent que la prise de coenzyme Q10 améliore tous les paramètres séminaux à l'étude [Safarinejad et al., 2012].

### La L-carnitine et la L-acétylcarnitine

La carnitine intervient dans le transport des acides gras du cytoplasme vers les mitochondries au cours du catabolisme des lipides. Elle est emmagasinée par les spermatozoïdes. L'effet de la prise orale de suppléments de carnitine et (ou) d'acétylcarnitine par l'homme infertile a fait l'objet d'une revue systématique avec méta-analyse en 2007 [Zhou et al., 2007]. Neuf (9) études randomisées contrôlées dont l'objectif principal était de comparer l'effet de la prise de divers régimes de L-carnitine et (ou) de L-acétylcarnitine par l'homme infertile comparativement à un placebo ont été incluses [Sigman et al., 2006; Balercia et al., 2005; Li et al., 2005a; Li et al., 2005b; Cavallini et al., 2004; Lenzi et al., 2004; Lenzi et al., 2003; Pryor et al., 2003; Vicari et al., 2002]. Les études devaient rapporter des données concernant au moins un des paramètres suivants : les grossesses spontanées, la concentration, le nombre ou la morphologie des spermatozoïdes. Les principaux résultats sont présentés au tableau 7.

**Tableau 7 Principaux résultats issus de la prise de carnitine et (ou) d'acétylcarnitine par l'homme selon [Zhou et al., 2007]**

PARAMÈTRE	N <sup>BRE</sup> PARTICIPANTS (ÉTUDES)	RC OU DM [IC95 %]	VALEUR P	I <sup>2</sup>	AOX VS Ø AOX
GROSSESSES SPONTANÉES	654 (7)	<b>RC : 4,10</b> [2,08 - 8,08]	< 0,0001	36 %	64 au total, 55 vs 9 (N <sup>BRE</sup> )
CONCENTRATION SPERMATOZOÏDES	208 (3)	<b>DM : 5,69</b> [-4,47 - 15,84]	0,27	90 %	4,0 à 18,1 vs 0,4 à 6,1 (x 10 <sup>6</sup> /ml)
MOBILITÉ DES SPERMATOZOÏDES	349 (5)	<b>DM : 7,43</b> [1,72 - 13,14]	0,01	83 %	5,3 à 16,5 vs - 0,5 à 9,3 (%)
SPERMATOZOÏDES ATYPIQUES	145 (2)	<b>DM : -5,72</b> [-7,89 - -3,56]	< 0,00001	0 %	- 8,2 à -4,3 vs - 0,9 à - 1,3 (%)

Abréviations : AOX : antioxydants; DM : différence moyenne; I<sup>2</sup> : hétérogénéité; ml : millilitre; N<sup>bre</sup> : nombre; RC : rapport de cotes.

Comparativement à l'absence de traitement, la prise de L-carnitine est associée à une probabilité augmentée de grossesse spontanée. Elle est également associée à une réduction, de près de 6 %, de la proportion du nombre de spermatozoïdes atypiques.

La section suivante présente de l'information additionnelle concernant certains antioxydants présents dans les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> et utilisés dans le traitement de l'hypofertilité masculine. Notons toutefois que les niveaux de preuve associés aux résultats présentés demeurent variables.

Les acides gras polyinsaturés sont des sources d'antioxydants qui ont des effets variés sur la fertilité masculine. En effet, les acides gras polyinsaturés influeraient sur la synthèse des prostaglandines et stéroïdes et joueraient un rôle dans la composition de la membrane cellulaire des spermatozoïdes [Wathes *et al.*, 2007]. Un autre de ces effets serait l'augmentation de la fluidité plasmique de la membrane des spermatozoïdes, ce qui faciliterait la conception. Toutefois, cette augmentation de la fluidité ferait en sorte que le sperme serait plus sensible à la surcharge en DRO ainsi qu'à la peroxydation lipidique, ce qui pourrait endommager les spermatozoïdes et engendrer une fertilité moindre [Wathes *et al.*, 2007]. En 2011, Safarinejad et ses collègues ont mesuré l'effet de la prise de suppléments d'oméga-3 sur la qualité du sperme d'hommes hypofertiles. Comparativement au traitement placebo, une amélioration significative de la quantité totale de spermatozoïdes ( $38,7 \pm 8,7 \times 10^6$  vs  $61,7 \pm 11,2 \times 10^6$ ,  $p = 0,001$ ) et de la concentration ( $15,6 \pm 4,1 \times 10^6/\text{ml}$  vs  $28,7 \pm 4,4 \times 10^6/\text{ml}$ ,  $p = 0,001$ ) a été observée dans le groupe recevant les suppléments d'oméga-3 [Safarinejad, 2011].

L'acide folique aurait un rôle dans la spermatogénèse [Amudha *et al.*, 2013; Ebisch *et al.*, 2007]. Un supplément en acide folique améliorerait la spermatogénèse ainsi que la mobilité des spermatozoïdes [Amudha *et al.*, 2013]. Une combinaison de zinc et d'acide folique augmente le compte total des spermatozoïdes de 74 %, peu importe si les hommes sont fertiles ou non [Wong *et al.*, 2002]. Aucune étude en double aveugle n'a évalué l'effet de l'acide folique seul.

La vitamine D joue un rôle dans la spermatogénèse et la maturation des spermatozoïdes. Les hommes ayant une carence en vitamine D ont un sperme de qualité moindre, cela se vérifiant tant sur le plan de la mobilité que sur celui de la morphologie des spermatozoïdes [Anagnostis *et al.*, 2013].

Le zinc est un cofacteur qui joue un rôle dans la transformation de la testostérone en sa forme plus active, la  $5\alpha$  – dihydrotestostérone, ce qui améliore la fertilité masculine [Amudha *et al.*, 2013]. Il demeure un élément important pour la santé sexuelle masculine, car de hauts niveaux se trouvent dans le liquide séminal [Amudha *et al.*, 2013]. La thérapie au zinc à travers divers mécanismes pourrait prévenir le stress oxydatif et la fragmentation de l'ADN. Omu et ses collaborateurs ont évalué l'effet de la prise orale d'un supplément de zinc seul, combiné à la vitamine E ou combiné aux vitamines C et E sur les paramètres séminaux de 45 hommes infertiles, comparativement à un placebo. Tous les régimes expérimentaux ont été associés à une amélioration significativement comparable de tous les paramètres séminaux et à une réduction du taux de cellules apoptotiques et de l'indice de fragmentation de l'ADN. Des expériences *in vitro* ont montré que la supplémentation en zinc résulte en une diminution significative de l'indice de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes (14 % - 29 %,  $p < 0,05$ ) [Omu *et al.*, 2008].

### 3.4 Antioxydants et hypofertilité féminine

L'usage de suppléments alimentaires contenant des combinaisons de vitamines et d'antioxydants pour améliorer le taux de grossesse chez les femmes hypofertiles a été évalué. À cet égard, une revue systématique avec méta-analyse, publiée par Cochrane, portant sur l'usage des antioxydants pour traiter l'hypofertilité chez la femme a été repérée [Showell *et al.*, 2013]. Dans cette revue, 28 essais randomisés contrôlés portant sur 3 548 femmes ont été compilés [Agrawal *et al.*, 2012; Batioglu *et al.*, 2012; Cicek *et al.*, 2012; Firouzabadi *et al.*, 2012; Lisi *et al.*, 2012; Aboulfoutouh *et al.*, 2011; Ciotta *et al.*, 2011; Eryilmaz *et al.*, 2011; Ozkaya *et al.*, 2011; Unfer *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2010; Nasr, 2010; Rizzo *et al.*, 2010; Aleyasin *et al.*, 2009; Papaleo *et al.*, 2009; Rashidi *et al.*, 2009; Salehpour *et al.*, 2009; Creus *et al.*, 2008; Mier-Cabrera *et al.*, 2008; Alborzi *et al.*, 2007; Gerli *et al.*, 2007; Badawy *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2006; Westphal *et al.*, 2006; Rizk *et al.*, 2005; Battaglia *et al.*, 2002; Griesinger *et al.*, 2002; Balasch *et al.*, 1997]. Les chercheurs ont comparé différents antioxydants utilisés seuls ou en combinaison (pentoxifylline, N-acétyl-cystéine, mélatonine, L-arginine, vitamine E, myo-inositol, vitamine C, vitamine D + calcium, acides gras oméga-3 polyinsaturés) versus placebo, aucun traitement ou un autre antioxydant. Les principaux résultats concernant le nombre de naissances vivantes, le taux de grossesse spontanée et l'innocuité sont présentés au tableau 8.

**Tableau 8 Principaux résultats issus de la prise d'antioxydants par la femme selon Cochrane [Showell *et al.*, 2013]**

PARAMÈTRE	N <sup>BRE</sup> PARTICIPANTES (ÉTUDES)	RC [IC95 %]	VALEUR P	I <sup>2</sup>	ÉVÉNEMENTS (N <sup>BRE</sup> ) AOX VS Ø AOX	PREUVE (GRADE)
NAISSANCES VIVANTES*	97 (2)	<b>1,25</b> [0,19 - 8,26]	0,82	75 %	41 au total, 23 vs 18	Très faible
GROSSESSES SPONTANÉES*	2441 (13)	<b>1,30</b> [0,92 - 1,85]	0,14	55 %	587 au total, 343 vs 244	Très faible
AVORTEMENTS SPONTANÉS	1456 (8)	<b>0,88</b> [0,57 - 1,36]	0,56	0 %	96 au total, 41 vs 45	Faible
GROSSESSES MULTIPLES	1022 (2)	<b>0,70</b> [0,41 - 1,21]	0,20	0 %	60 au total, 26 vs 34	Faible

Abréviations : AOX : antioxydants; I<sup>2</sup> : hétérogénéité; N<sup>BRE</sup> : nombre; RC : rapport de cotes.

\*Conception naturelle ou au moyen d'une assistance médicale.

Les résultats démontrent que la prise d'antioxydants n'est pas associée à une augmentation de la probabilité de voir survenir une naissance vivante (de 37 % chez la femme infertile sans prise d'antioxydants et de 10 % à 83 % avec prise d'antioxydants) ou une grossesse spontanée (de 23 % chez la femme infertile sans prise d'antioxydants et de 22 % à 36 % avec prise d'antioxydants). Les preuves suggérant que les antioxydants améliorent la fertilité féminine demeurent faibles, hétérogènes et limitées. En résumé, la qualité globale de la preuve à la suite de ces études s'avère faible étant donné le nombre d'études avec de petits échantillons, le haut risque de biais à l'intérieur des études et l'hétérogénéité des antioxydants utilisés.

La section suivante présente de l'information additionnelle concernant certains antioxydants contenus dans les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> et utilisés dans le traitement de l'hypofertilité féminine. Notons toutefois que les niveaux de preuve associés aux résultats demeurent variables.

L'acide aminé L-arginine possède des propriétés antioxydantes et il contribue à la réponse anti-inflammatoire en agissant contre le stress oxydatif [Ko et Sabanegh, 2012]. Il augmenterait le flot sanguin de l'endomètre et pourrait contribuer à une meilleure réponse à la stimulation ovarienne [Battaglia *et al.*, 1999]. L'arginine a fait l'objet d'une étude randomisée contrôlée visant à évaluer son effet antioxydant chez 34 femmes ayant eu recours à de l'assistance médicale à la reproduction. La réponse ovarienne à la stimulation hormonale, la réceptivité de l'endomètre et le taux de grossesse ont été évalués. Dans le groupe traité avec l'arginine (n = 17), une meilleure réponse à la stimulation ovarienne a été constatée, soit une augmentation significative du nombre d'ovocytes prélevés par femme ( $4,1 \pm 1,9$  vs  $1,6 \pm 0,5$ ; p = 0,049) et un plus grand nombre de follicules < 17 mm ( $5,2 \pm 2,3$  vs  $1,5 \pm 0,5$ ; p = 0,048) comparativement au groupe sans prise d'arginine (n = 17). Le nombre d'ovocytes transférés était plus élevé dans le groupe avec arginine, mais non significatif ( $2,4 \pm 0,5$  vs  $1,0 \pm 0,5$ ; p = 0,50). De plus, 3 grossesses ont été confirmées dans le groupe expérimental contre 0 dans le groupe témoin. Toutefois, celles-ci se sont toutes soldées par un avortement spontané précoce [Battaglia *et al.*, 1999].

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

Des études de cohortes ont démontré que, dans certains cas, les multivitamines peuvent augmenter la fertilité [Haggarty *et al.*, 2006] et même régulariser l'ovulation [Chavarro *et al.*, 2008]. La possibilité de naissances multiples après FIV augmenterait en fonction des concentrations plasmatiques d'acide folique ( $1,52$  [IC95 % :  $1,01 - 2,28$ ]; p = 0,032). Toutefois, aucune association n'a été démontrée concernant la possibilité de grossesse [Haggarty *et al.*, 2006].

La vitamine E augmenterait la croissance épithéliale à l'endomètre et améliorerait la fonction ovarienne [Ledee-Bataille *et al.*, 2002]. Afin de déterminer l'effet de la prise orale de vitamine E sur l'issue de la stimulation ovarienne et l'insémination intra-utérine, une étude randomisée a été réalisée auprès de 103 femmes infertiles. Le groupe expérimental (n = 53) a reçu 400 UI/jour (prise orale) de vitamine E du troisième au cinquième jour du cycle menstruel et l'injection de la gonadotrophine chorionique (hCG). Comparativement au groupe sans vitamine E (n = 50), l'épaisseur de l'endomètre de ces femmes, mesuré le jour de l'injection du hCG, s'est avérée augmentée de façon significative ( $9,6 \pm 2,1$  mm vs  $8,2 \pm 2,0$  mm; p < 0,001). Les taux d'implantation réussie et de grossesse spontanée étaient similaires dans les deux groupes. La prise orale de vitamine E n'a pas été associée à une amélioration de la probabilité d'une implantation réussie (RC :  $1,22$  [IC95 % :  $0,44 - 3,40$ ]; p > 0,05) ou d'une grossesse spontanée (RC :  $1,43$  [IC95 % :  $0,49 - 4,10$ ]; p > 0,05) [Cicek *et al.*, 2012].

Une étude canadienne sur la fécondation *in vitro* (FIV) suggère que la supplémentation en vitamine D pourrait contribuer à améliorer le taux de grossesse de même que les probabilités de grossesse [Garbedian *et al.*, 2013]. Le niveau sérique en 25-hydroxy-vitamine D (25 OH-D), comme marqueur de niveau de la vitamine, peut être un facteur prédictif de grossesse par FIV chez des femmes suivant le traitement contre l'infertilité. Les participantes à l'étude présentant un niveau suffisant de vitamine D (n = 95) ont eu un taux de grossesse clinique par FIV sensiblement plus élevé (52,5 % versus 34,7 %; p < 0,001) comparativement aux femmes avec un niveau insuffisant ou déficient en 25 OH-D (n = 78). Le taux d'implantation était également plus élevé chez les femmes avec un niveau suffisant de vitamine D, mais les résultats étaient non significatifs (34,5 % versus 25,6 %; p = 0,6) [Garbedian *et al.*, 2013].

---

## 4 CONCLUSIONS

---

### 4.1 Concernant les produits Fertil Pro<sup>MD</sup>

Les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sont des combinaisons de vitamines, de minéraux et de divers suppléments destinés à optimiser le potentiel de fertilité et à accroître les chances de conception. Ils sont approuvés par Santé Canada en tant que produits de santé naturels et antioxydants pour le maintien d'une bonne santé.

À ce jour, aucune étude évaluant spécifiquement l'effet des produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sur le nombre de naissances vivantes, le nombre de grossesses spontanées ainsi que la quantité et la mobilité des spermatozoïdes n'a été repérée. Toutefois, l'effet de plusieurs principes actifs présents dans les produits Fertil Pro<sup>MD</sup> sur ces mêmes paramètres a été évalué individuellement ou en combinaison, et les niveaux de preuve associés aux résultats obtenus sont variables.

### 4.2 Concernant le stress oxydatif et ses effets sur la fertilité

Certaines preuves tendent à démontrer que le stress oxydatif pourrait avoir des effets indésirables significatifs sur les processus impliqués dans la naissance d'un enfant en santé :

- De 25 % à 40 % des hommes infertiles possèdent un taux plus élevé de DRO (dérivé réactif de l'oxygène) dans leur liquide séminal comparativement aux hommes fertiles [Agarwal *et al.*, 2008; Athayde *et al.*, 2007; Shekarriz *et al.*, 1995; Iwasaki et Gagnon, 1992].
- Plusieurs hommes infertiles possèdent un taux significativement plus bas d'antioxydants dans leur liquide séminal [Garrido *et al.*, 2004a; Garrido *et al.*, 2004b; Sanocka et Kurpisz, 2004; Giannattasio *et al.*, 2002; Alkan *et al.*, 1997; Fraga *et al.*, 1996].
- Les surcharges en DRO endommagent la membrane des spermatozoïdes, ce qui compromet leur mobilité et leur habileté à pénétrer la membrane des ovocytes [Hosseinzadeh Colagar *et al.*, 2013; Tavalani *et al.*, 2008; Tremellen, 2008]. De plus, la membrane des spermatozoïdes anormaux génère davantage de DRO [Sikka *et al.*, 1995].
- Les surcharges en DRO altèrent l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes [Tarozzi *et al.*, 2007; Aitken *et al.*, 1998].
- Relativement à l'infertilité chez la femme, certaines preuves indirectes obtenues à partir d'essais cliniques permettent d'associer le stress oxydatif à l'endométriose, à la dilatation des trompes de Fallope, au syndrome polykystique ovarien, à des malformations fœtales de même qu'à l'infertilité non expliquée [Ruder *et al.*, 2008; Zhao *et al.*, 2006].
- Au moment de la conception, le stress oxydatif peut engendrer l'oxydation des lipides membranaires, des protéines cellulaires de même que des dommages à l'ADN, ce qui peut avoir un effet négatif sur l'ovocyte de même que sur l'embryon et son implantation [Ruder *et al.*, 2008].

### 4.3 Concernant l'utilisation d'antioxydants dans le traitement de l'hypofertilité masculine

- Une revue systématique avec méta-analyse publiée par Cochrane en 2011 [Showell *et al.*, 2011] a démontré que la prise d'antioxydants par l'homme hypofertile est associée à une augmentation, de près de cinq fois, de la probabilité de voir survenir une naissance vivante. Toutefois, pour ce paramètre, le niveau de preuve est faible. La prise d'antioxydants par l'homme hypofertile est également associée à une augmentation significative, d'environ 4 fois, de la probabilité de voir survenir une grossesse spontanée. Finalement, aucune différence relativement à la survenue d'un avortement spontané n'a été observée.
- Une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2013 [Lafuente *et al.*, 2013] a démontré que, comparativement à l'absence de traitement, la prise de coenzyme Q10 est associée à une probabilité accrue de présenter une amélioration de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes. Toutefois, aucune association significative n'a été établie entre la prise de coenzyme Q10 et le taux de grossesse spontanée.
- Une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2007 [Zhou *et al.*, 2007] a démontré que la prise de L-carnitine est associée à une probabilité augmentée de grossesse spontanée.

### 4.4 Concernant l'utilisation d'antioxydants dans le traitement de l'hypofertilité féminine

- Une revue systématique avec méta-analyse publiée par Cochrane en 2013 et portant sur l'usage des antioxydants pour traiter l'hypofertilité chez la femme a démontré que la prise d'antioxydants n'est pas associée à une augmentation de la probabilité de voir survenir une naissance vivante ou une grossesse spontanée [Showell *et al.*, 2013]. Les preuves suggérant que les antioxydants améliorent la fertilité féminine demeurent faibles, hétérogènes et limitées.

### 4.5 Conclusion

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

## RÉFÉRENCES

- Aboulfoutouh I, Youssef M, Khattab S. Can antioxidants supplementation improve ICSI/IVF outcomes in women undergoing IVF/ICSI treatment cycles? Randomised controlled study. *Fertil Steril* 2011;96(Suppl 3):S242 [abstract P-459].
- Agarwal A et Sekhon LH. Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoteratospermia: Is it justified? *Indian J Urol* 2011;27(1):74-85.
- Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: An update. *Am J Reprod Immunol* 2008;59(1):2-11.
- Agrawal R, Burt E, Gallagher AM, Butler L, Venkatakrisnan R, Peitsidis P. Prospective randomized trial of multiple micronutrients in subfertile women undergoing ovulation induction: A pilot study. *Reprod Biomed Online* 2012;24(1):54-60.
- Aitken RJ, Koopman P, Lewis SE. Seeds of concern. *Nature* 2004;432(7013):48-52.
- Aitken RJ, Gordon E, Harkiss D, Twigg JP, Milne P, Jennings Z, Irvine DS. Relative impact of oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa. *Biol Reprod* 1998;59(5):1037-46.
- Akiyama M. [In vivo scavenging effect of ethylcysteine on reactive oxygen species in human semen]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1999;90(3):421-8 (article en japonais).
- Alborzi S, Ghotbi S, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Alborzi M. Pentoxifylline therapy after laparoscopic surgery for different stages of endometriosis: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14(1):54-8.
- Aleyasin A, Aghahosseini M, Mohseni M, Mahavi A. Effects of pentoxifylline and vitamin E on pregnancy rate in infertile women by ZIFT: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2009;7(4):175-9.
- Alkan I, Simsek F, Haklar G, Kervancioglu E, Ozveri H, Yalcin S, Akdas A. Reactive oxygen species production by the spermatozoa of patients with idiopathic infertility: Relationship to seminal plasma antioxidants. *J Urol* 1997;157(1):140-3.
- Amudha M, Rani S, Kannan K, Manavalan R. An updated overview on causes, diagnosis and management of infertility. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2013;18(1):155-64.
- Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: A narrative review. *Int J Clin Pract* 2013;67(3):225-35.
- Athayde KS, Cocuzza M, Agarwal A, Krajcir N, Lucon AM, Srougi M, Hallak J. Development of normal reference values for seminal reactive oxygen species and their correlation with leukocytes and semen parameters in a fertile population. *J Androl* 2007;28(4):613-20.

- Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD005071.
- Badawy A, Baker El Nashar A, El Totongy M. Clomiphene citrate plus N-acetyl cysteine versus clomiphene citrate for augmenting ovulation in the management of unexplained infertility: A randomized double-blind controlled trial. *Fertil Steril* 2006;86(3):647-50.
- Balasz J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Martinez-Roman S, Manau D, Vanrell JA. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: A pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1997;12(9):2046-50.
- Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: A placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril* 2009;91(5):1785-92.
- Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of l-carnitine, l-acetylcarnitine, or combined l-carnitine and l-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2005;84(3):662-71.
- Batioglu AS, Sahin U, Gurlek B, Ozturk N, Unsal E. The efficacy of melatonin administration on oocyte quality. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(2):91-3.
- Battaglia C, Regnani G, Marsella T, Facchinetti F, Volpe A, Venturoli S, Flamigni C. Adjuvant L-arginine treatment in controlled ovarian hyperstimulation: A double-blind, randomized study. *Hum Reprod* 2002;17(3):659-65.
- Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, Petraglia F, Facchinetti F, Volpe A. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum Reprod* 1999;14(7):1690-7.
- Bentov Y, Esfandiari N, Burstein E, Casper RF. The use of mitochondrial nutrients to improve the outcome of infertility treatment in older patients. *Fertil Steril* 2010;93(1):272-5.
- Biagiotti G, Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Magli C, Ferraretti A. Prostaglandins pulsed down-regulation enhances carnitine therapy performance in severe idiopathic oligoasthenospermia. *Hum Reprod* 2003;18(Suppl 1):202 [abstract P-605].
- Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S, Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Hum Reprod* 2012;27(3):738-46.
- Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnoxicam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia. *J Androl* 2004;25(5):761-72.
- Chandra A, Surti N, Kesavan S, Agarwal A. Significance of oxidative stress in human reproduction. *Arch Med Sci* 2009;5(1A):S28-S42.
- Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2008;89(3):668-76.

- Cicek N, Eryilmaz OG, Sarikaya E, Gulerman C, Genc Y. Vitamin E effect on controlled ovarian stimulation of unexplained infertile women. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(4):325-8.
- Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *Urology* 2009;74(1):73-6.
- Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: A double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(5):509-14.
- Conquer JA, Martin JB, Tummon I, Watson L, Tekpetey F. Effect of DHA supplementation on DHA status and sperm motility in asthenozoospermic males. *Lipids* 2000;35(2):149-54.
- Creus M, Fabregues F, Carmona F, del Pino M, Manau D, Balasch J. Combined laparoscopic surgery and pentoxifylline therapy for treatment of endometriosis-associated infertility: A preliminary trial. *Hum Reprod* 2008;23(8):1910-6.
- Dawson EB, Harris WA, Powell LC. Relationship between ascorbic acid and male fertility. *World Rev Nutr Diet* 1990;62:1-26.
- Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007;13(2):163-74.
- Eryilmaz OG, Devran A, Sarikaya E, Aksakal FN, Mollamahmutoglu L, Cicek N. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. *J Assist Reprod Genet* 2011;28(9):815-20.
- Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, Slotter E, Block G, Wyrobek AJ. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2005;20(4):1006-12.
- Evers JL. Female subfertility. *Lancet* 2002;360(9327):151-9.
- Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2003;80(1):123-7.
- Firouzabadi R, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, MohammadTaheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract* 2012;18(2):85-8.
- Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res* 1996;351(2):199-203.
- Galatioto GP, Gravina GL, Angelozzi G, Sacchetti A, Innominato PF, Pace G. May antioxidant therapy improve sperm parameters of men with persistent oligospermia after retrograde embolization for varicocele? *World J Urol* 2008;26(1):97-102.

- Garbedian K, Boggild M, Moody J, Liu KE. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. *CMAJ Open* 2013;1(2):E77-E82.
- Garrido N, Meseguer M, Alvarez J, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Relationship among standard semen parameters, glutathione peroxidase/glutathione reductase activity, and mRNA expression and reduced glutathione content in ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men. *Fertil Steril* 2004a;82(Suppl 3):1059-66.
- Garrido N, Meseguer M, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility. *Asian J Androl* 2004b;6(1):59-65.
- Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo G. Randomized, double blind placebo-controlled trial: Effects of Myoinositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11(5):347-54.
- Giannattasio A, De Rosa M, Smeraglia R, Zarrilli S, Cimmino A, Di Rosario B, et al. Glutathione peroxidase (GPX) activity in seminal plasma of healthy and infertile males. *J Endocrinol Invest* 2002;25(11):983-6.
- Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005;26(3):349-53.
- Griesinger G, Franke K, Kinast C, Kutzelnigg A, Riedinger S, Kulin S, et al. Ascorbic acid supplement during luteal phase in IVF. *J Assist Reprod Genet* 2002;19(4):164-8.
- Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: A systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(5):335-47.
- Haggarty P, McCallum H, McBain H, Andrews K, Duthie S, McNeill G, et al. Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilisation: Prospective cohort study. *Lancet* 2006;367(9521):1513-9.
- Hosseinzadeh Colagar A, Karimi F, Jorsaraei SG. Correlation of sperm parameters with semen lipid peroxidation and total antioxidants levels in astheno- and oligoastheno- teratospermic men. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15(9):780-5.
- Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6510):1693-7.
- Iwasaki A et Gagnon C. Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. *Fertil Steril* 1992;57(2):409-16.
- Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z, Ghazzi H, Hammami S, et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl* 2003;49(2):83-94.
- Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, Barratt CL. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril* 1995;64(4):825-31.

- Kim CH, Yoon JW, Ahn JW, Kang HJ, Lee JW, Kang BM. The effect of supplementation with omega-3-polyunsaturated fatty acids in intracytoplasmic sperm injection cycles for infertile patients with a history of unexplained total fertilization failure. *Fertil Steril* 2010;94(4 Suppl):S242 [abstract P-518].
- Kim CH, Lee SR, Koo YH, Lee HA, Lee YJ, Jeon IK, et al. N-acetylcysteine treatment improves insulin sensitivity, ovarian response to gonadotrophin and IVF outcome in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21(Suppl 1):i178 [abstract P-463].
- Ko EY et Sabanegh ES. The role of over-the-counter supplements for the treatment of male infertility—Fact or fiction? *J Androl* 2012;33(3):292-308.
- Lafuente R, González-Comadrán M, Solà I, López G, Brassesco M, Carreras R, Checa MA. Coenzyme Q10 and male infertility: A meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(9):1147-56.
- Ledee-Bataille N, Olivennes F, Lefaix JL, Chaouat G, Frydman R, Delanian S. Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 2002;17(5):1249-53.
- Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, Gandini L. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: A double-blind crossover trial. *Fertil Steril* 2003;79(2):292-300.
- Lenzi A, Sgrò P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004;81(6):1578-84.
- Li Z, Chen GW, Shang XJ, Bai WJ, Han YF, Chen B, et al. [A controlled randomized trial of the use of combined L-carnitine and acetyl-L-carnitine treatment in men with oligoasthenozoospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005a;11(10):761-4 (article en chinois).
- Li Z, Gu R, Liu Y, Xiang Z, Cao X, Han Y. Curative effect of L-carnitine supplementation in the treatment of male infertility. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)* 2005b;25(3):292-4.
- Lisi F, Carfagna P, Oliva MM, Rago R, Lisi R, Poverini R, et al. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: A pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:52.
- Lombardo F, Gandini L, Agarwal A, Sgro P, Dondero F, Lenzi A. A prospective double blind placebo controlled cross over trial of carnitine therapy in selected cases of male infertility. *Fertil Steril* 2002;78(Suppl 1):S68-9.
- Merino G, Martinez Chequer JC, Barahona E, Bermudez JA, Moran C, Carranza-Lira S. Effects of pentoxifylline on sperm motility in normogonadotropic asthenozoospermic men. *Arch Androl* 1997;39(1):65-9.
- Micic S, Hadzi-Djokic J, Dotlic R, Tulic C. Pentoxifyllin treatment of oligoasthenospermic men. *Acta Eur Fertil* 1988;19(3):135-7.

- Mier-Cabrera J, Genera-Garcia M, De la Jara-Diaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernandez-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100(3):252-6.
- Nadjarzadeh A, Sadeghi MR, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR, et al. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: A randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Endocrinol Invest* 2011;34(8):e224-8.
- Nasr A. Effect of N-acetyl-cysteine after ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant PCOS women: A pilot study. *Reprod Biomed Online* 2010;20(3):403-9.
- Nozha CF, Leila AK, Zouhir S, Hanen G, Khled Z, Tarek R. Oxidative stress and male infertility: Comparative study of combined vitamin E/selenium treatment versus vitamin B. *Hum Reprod* 2001;16(Suppl 1):111-2 [abstract P-024].
- Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA, Mathew TC. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract* 2008;17(2):108-16.
- Omu AE, Dashti H, Al-Othman S. Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: Andrological, immunological and obstetric outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79(2):179-84.
- Ozkaya MO, Naziroglu M, Barak C, Berkkanoglu M. Effects of multivitamin/mineral supplementation on trace element levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization (IVF). *Biol Trace Elem Res* 2011;139(1):1-9.
- Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2009;91(5):1750-4.
- Peivandi S, Abasali K, Narges M. Effects of L-carnitine on infertile men's spermogram: A randomised clinical trial. *J Reprod Infertil* 2010;10(4):331.
- Pryor JL, Glass SL, Campagnone J, Sigman M. Randomized double blind placebo controlled trial of carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia. *Fertil Steril* 2003;80(Suppl 3):48.
- Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009;48(2):142-7.
- Rizk AY, Bedaiwy MA, Al-Inany HG. N-acetyl-cysteine is a novel adjuvant to clomiphene citrate in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83(2):367-70.
- Rizzo P, Raffone E, Benedetto V. Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14(6):555-61.

- Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod* 1999;14(4):1028-33.
- Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman MB. Oxidative stress and antioxidants: Exposure and impact on female fertility. *Hum Reprod Update* 2008;14(4):345-57.
- Safarinejad MR. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: A double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Andrologia* 2011;43(1):38-47.
- Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol* 2009;182(1):237-48.
- Safarinejad MR. Infertility among couples in a population-based study in Iran: Prevalence and associated risk factors. *Int J Androl* 2008;31(3):303-14.
- Safarinejad MR et Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: A double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2009;181(2):741-51.
- Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: A double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2012;188(2):526-31.
- Salehpour S, Tohidi M, Akhound M, Amirzargar N. N acetyl cysteine, a novel remedy for poly cystic ovary syndrome. *Int J Fertil Steril* 2009;3(2):66-73.
- Sanocka D et Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:12.
- Scott R, MacPherson A, Yates RW, Hussain B, Dixon J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol* 1998;82(1):76-80.
- Shekarriz M, DeWire DM, Thomas AJ, Jr., Agarwal A. A method of human semen centrifugation to minimize the iatrogenic sperm injuries caused by reactive oxygen species. *Eur Urol* 1995;28(1):31-5.
- Showell MG, Brown J, Clarke J, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD007807.
- Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD007411.
- Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2006;85(5):1409-14.
- Sikka SC, Rajasekaran M, Hellstrom WJ. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *J Androl* 1995;16(6):464-8.

- Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: Protective role of vitamin E. *J Androl* 1996;17(5):530-7.
- Tarozzi N, Bizzaro D, Flamigni C, Borini A. Clinical relevance of sperm DNA damage in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2007;14(6):746-57.
- Tavilani H, Goodarzi MT, Vaisi-raygani A, Salimi S, Hassanzadeh T. Activity of antioxidant enzymes in seminal plasma and their relationship with lipid peroxidation of spermatozoa. *Int Braz J Urol* 2008;34(4):485-91.
- Tremellen K. Oxidative stress and male infertility—A clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008;14(3):243-58.
- Tremellen K, Miari G, Froiland D, Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47(3):216-21.
- Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roseff S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(4):452-7.
- Vicari E, La Vignera S, Calogero AE. Antioxidant treatment with carnitines is effective in infertile patients with prostatovesiculoeepididymitis and elevated seminal leukocyte concentrations after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory compounds. *Fertil Steril* 2002;78(6):1203-8.
- Walczak-Jedzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczler J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol* 2013;66(1):60-7.
- Wang C, Chan CW, Wong KK, Yeung KK. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril* 1983;40(3):358-65.
- Wathes DC, Abayasekara DRE, Aitken RJ. Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction. *Biol reprod* 2007;77(2):190-201.
- Westphal LM, Polan ML, Trant AS. Double-blind, placebo-controlled study of FertilityBlend: A nutritional supplement for improving fertility in women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33(4):205-8.
- Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002;77(3):491-8.
- Zalata A, Christophe A, Horrobin D, Dhooge W, Comhaire F. Effect of essential fatty acids and antioxidants dietary supplementation on the oxidative DNA damage of the human spermatozoa. *Hum Reprod* 1998;13(Abtract book 1):270-1.

- Zalata AA, Ahmed AH, Allamaneni SS, Comhaire FH, Agarwal A. Relationship between acrosin activity of human spermatozoa and oxidative stress. *Asian J Androl* 2004;6(4):313-8.
- Zavaczki Z, Szollosi J, Kiss SA, Koloszar S, Fejes I, Kovacs L, Pal A. Magnesium-ornithine supplementation for idiopathic infertile male patients: A randomized, placebo-controlled clinical pilot study. *Magnes Res* 2003;16(2):131-6.
- Zhao W, Mosley BS, Cleves MA, Melnyk S, James SJ, Hobbs CA. Neural tube defects and maternal biomarkers of folate, homocysteine, and glutathione metabolism. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(4):230-6.
- Zhou X, Liu F, Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: A systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16(Suppl 1):383-90.