

La Métformine dans la Prise en Charge de l'Infertilité du SOPK hors FIV Etude prospective comparative à propos de 63 cas.

Khaled Boudhrâa, Mohamed Amine Jellouli, Mouna Amri, Monia Farhat, Fatma Torkhani, Mohamed Faouzi Gara.

Service de Gynécologie obstétrique –CHU Mongi Slim La Marsa-TUNIS

K. Boudhrâa, M. A. Jellouli, M. Amri, M. Farhat, F. Torkhani, M. F. Gara.

K. Boudhrâa, M. A. Jellouli, M. Amri, M. Farhat, F. Torkhani, M. F. Gara.

La métformine dans la prise en charge de l'infertilité du SOPK hors FIV
Etude prospective comparative à propos de 63 cas.

Indication of metformin in the management of hormonal dysfunction secondary to polycystic ovarian syndrome : prospective comparative study about 63 cases.

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°05) : 335 - 340

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°05) : 335 - 340

R É S U M É

Prérequis : Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le dérèglement hormonal le plus fréquent chez la femme. Il est responsable d'infertilité par anovulation et de signes cliniques d'hyper-androgénie. L'amaigrissement, proposé en première intention aux femmes en surpoids ou obèses atteintes de SOPK, vise à réduire l'hyperinsulinisme et l'hyperandrogénie. Pour parvenir plus rapidement à cet amaigrissement et combattre les effets de l'hyperinsulinisme, certains auteurs ont eu l'idée de traiter ces femmes par la Métformine, un biguanide antidiabétique.

But : L'objectif de notre travail est de démontrer si la Métformine peut être un traitement de première intention ou un simple adjuvant permettant d'optimiser l'utilisation du Citrate de Clomifène dans le traitement de cette infertilité hors fécondation in vitro (FIV).

Méthodes : Afin de répondre à ces interrogations, nous avons réalisé une série prospective comparative chez 63 patientes porteuses de SOPK. Deux bras ont été distingués pour l'induction de l'ovulation, après 08 semaines de régime hypocalorique. Le premier avec du Citrate de Clomifène (CC) seul pendant 05 jours à la dose de 100mg/j. Versus le Citrate de Clomifène précédé par de la Métformine prise au préalable 08 semaines au moins à la dose de 850mg pris 2 fois par jour. Les 2 groupes étant comparables et la répartition des patientes dans les deux groupes est aléatoire.

Résultats : L'âge moyen des patientes dans les deux groupes est de 30.63 ans avec un BMI moyen de 29,88kg/m². On a observé une perte de poids moyenne de 6.2% dans les deux groupes (P=0.04). La durée moyenne d'infertilité est de 2.49 ans. On a observé un rétablissement des cycles ovulatoires respectivement de 53.12% (p=0.02) dans le groupe « Etude » et de 32.25% dans le groupe « Témoin » (p=0.07). Nous avons obtenu un taux de grossesses menées à terme de 34% dans le groupe Métformine et 12.9% pour le groupe Citrate de Clomifène avec respectivement onze et quatre grossesses ce qui témoigne d'une différence significative entre les deux groupes (p=0.04).

Conclusion : Il existe un bénéfice additionnel donc dans l'utilisation de la Métformine pour lutter contre l'hyperinsulinisme et par conséquent la dysovulation et l'infertilité du SOPK. Ce bénéfice est observé dans le rétablissement des cycles ovulatoires et dans l'amélioration des résultats de l'induction de l'ovulation par le citrate de Clomifène hors FIV.

S U M M A R Y

Background : Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the most common hormonal dysfunction in women. It's a cause of female infertility by oligoanovulation, clinical and biochemical hyperandrogenism and polycystic ovaries. Weight loss, firstly proposed in overweight or obese patient suffering from PCOS, aims to reduce hyperinsulinism and hyperandrogenism. Recently, Metformin, an insulin sensitizer, has been proposed as an alternative first line treatment for polycystic ovarian syndrome by improving hyperinsulinemia and hyperandrogenism in these women.

Aim : The aim of our study, and through a literature review, is to demonstrate if Metformin should be used as a first-line drug for infertile women with this syndrome or as an adjunction to Clomifene Citrate, the longest established treatment already used in this syndrome.

Methods : A prospective comparative study including 63 patients with PCOS has been done during 2 years. Women were randomly allocated to clomifene + Metformin (Metformin group, Metformin took during 8 weeks, 850 mg twice a day, plus Clomifene 100 mg per day during five days) or Clomifene only (100 mg per day during five days). All patients underwent a two-month's diet.

Results : The middle age was about 30.63 years and the body mass index (BMI) was about 29.88 kg/ m². We noticed a 6.2% weight loss in both groups (a non significant difference in p=0.04). The median of infertility period was about 2.49 years. The ovulation rate in the Metformin group was 53.12% (significant difference for inducing ovulation p=0.02) and 32.25% in Clomifene group (non-significant difference 0.07). There was also a significant difference for ongoing pregnancies (p=0.04). In fact, 11 on 32 patients (34%) achieved a full-term pregnancy in Metformin group versus only 4 ones on 31 patients (12.9%) in Clomifene group.

Conclusion : Our conclusion is that Metformin is an effective addition to Clomifene Citrate in term of reestablishment of ovulation and full-term pregnancies achievement, excluding ART cycles.

Mots-clés

SOPK- Métformine- Induction de l'ovulation- Clomifène

Key- words

PCOS – Metformin – ovulation induction – Clomifene

بفتحارج نطاق ليبياً المتفورمين في الإحاطة بعدم الخصوبة عند دراسة حول 63 حالة

الباحثون : خالد بوذراع - محمد امين الجلولي - منى عمري - منية فرحات - فاطمة الطرخاني - محمد فوزي قارة.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un dysfonctionnement hormonal fréquent chez la femme, responsable d'infertilité par anovulation et de signes cliniques d'hyper-androgénie. Le continuum de son évolution, de la puberté à l'âge adulte, se traduit par une grande variabilité du tableau clinique, éventuellement tardif, voire réversible. Si une anomalie génétique primitive intra-ovarienne touchant les enzymes de la stéroïdogenèse est vraisemblable, une insulino-résistance est très fréquemment associée à ce syndrome. La prise en charge de ce syndrome implique des thérapeutiques variées, diététiques, médicales ou chirurgicales. L'amaigrissement, proposé en première intention aux femmes en surpoids ou obèses atteintes de SOPK, vise à réduire l'hyperinsulinisme et l'hyperandrogénie. Cependant, cet amaigrissement n'est pas facile à obtenir chez les femmes présentant un SOPK, du fait du caractère androgénique de l'obésité. Pour parvenir plus rapidement à cet amaigrissement et combattre les effets de l'hyperinsulinisme, certains ont proposé de traiter ces femmes en surpoids ou obèses atteintes de SOPK par la Metformine, un biguanide antidiabétique car la Metformine sensibiliserait les tissus périphériques aux effets de l'insuline, réduisant donc l'insulinorésistance, l'hyperinsulinisme et l'hyperandrogénie, améliorant ainsi l'ovulation spontanée.

OBJECTIFS

La Metformine doit-elle être un traitement de première intention ou un simple adjuvant permettant d'optimiser l'utilisation du citrate de clomifène dans le traitement de cette infertilité hors fécondation in vitro (FIV) ?

Afin de répondre à ces interrogations, nous nous sommes proposés de vérifier ces données à travers une série prospective comparative à propos de 63 patientes porteuses de SOPK. A travers nos résultats et une revue de la littérature, nous nous sommes fixés comme objectif d'analyser les particularités de l'adjonction de la Metformine au citrate de clomifène lors de l'induction de l'ovulation chez ces patientes porteuses de SOPK en termes de reprise de cycles ovulatoires, de taux de grossesses, d'avortement et de taux de parité.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au service de Gynécologie Obstétrique du CHU Mongi Slim La Marsa de Tunis, sur une période de 24 mois allant du 1er Juillet 2006 au 30 Juin 2008 où 63 patientes ayant un SOPK selon les critères de Rotterdam 2003 et souffrant d'hypofertilité (nulliparité avec nulligestité ou paucigestité) en rapport avec le SOPK exclusivement, ont été colligées. Nos 63 patientes ont été réparties de façon aléatoire en deux groupes comparables. Les deux groupes ont suivi durant 08 semaines un régime hypocalorique associé à des conseils sur l'hygiène de vie tels une activité physique modérée de trente minutes par jour, l'arrêt du tabac, la diminution de la consommation de café... Deux bras ont été distingués par la suite pour l'induction de l'ovulation. Le premier bras comprend 31 patientes ayant bénéficié de citrate de clomifène (CC) seul pendant 05 jours à

la dose de 100mg/j, défini comme groupe «Témoin». Le deuxième bras comprend les 32 autres patientes ayant bénéficié du citrate de clomifène précédé par de la Metformine prise au préalable 08 semaines à la dose de 850mg pris 2 fois par jour, défini comme «groupe Etude». Chez ces patientes, après avoir exclu les autres causes de stérilité (masculine, tubaires, cervicales), un suivi par monitoring et un déclenchement de l'ovulation ont été effectués durant 3 à 6 cycles d'induction avec des rapports spontanés. L'information a été recueillie à partir d'une enquête sur dossiers et a concerné les données suivantes : l'âge de la patiente, les antécédents, le BMI et la régularité des cycles initialement et en post-régime (cycles ovulatoires), la durée de l'hypofertilité, la gestité en pré-thérapeutique et les grossesses menées à terme en post-thérapeutique.

RESULTATS

1-Age :

Le groupe «Etude» et le groupe «Témoin» étaient comparables en terme d'âge moyen ($30,55 \pm 3,24$ vs $30,72$ ans $\pm 2,91$; NS) avec des extrêmes allant de 25 à 39 pour le groupe «étude» et de 23 à 37 pour le groupe «témoin»

2-Antécédents familiaux :

Des antécédents familiaux de diabète ont été retrouvés chez 19 (30.2%) de nos patientes et de HTA chez 13 (20.6%) d'entre elles

3. Caractéristiques cliniques en pré-thérapeutique :

3.1. Caractères des cycles menstruels :

L'âge moyen de début des ménarches a été de $12,9 + 1,8$ ans. Les troubles du cycle menstruel ont été retrouvés chez 73% de nos patientes, composés essentiellement de spanioménorrhée (79%)

3.2. Gestité

La moyenne des grossesses de nos patientes a été de 0.43 grossesses (extrêmes de 0 à 3). 43 de nos patientes, soit 68.25% d'entre elles, étaient nulligestes.

3.3. Durée d'infertilité :

La durée moyenne d'infertilité de nos patientes a été de 2.49 années (extrêmes de 1 à 5). 29 de nos patientes (46%) ont une infertilité moyenne de 02 ans.

3.4. BMI :

Le groupe «Etude» et le groupe «Témoin» étaient comparables en terme de BMI moyen avant le début des protocoles (29.97 kg/m² ± 1.67 vs 29.77 kg/m² ± 1.91 ; $p=0.403$ ns) avec des extrêmes allant de 26 à 33 pour le groupe «Etude» et de 25 à 32 pour le groupe «Témoin»

4. Caractéristiques cliniques en post-thérapeutique:

4.1. Caractéristiques des cycles :

4.1.1 Caractéristiques générales des cycles menstruels:

On a enregistré une amélioration significative des cycles menstruels au sein des 2 groupes réunis: 28 patientes (44.44%) ont vu ainsi leurs cycles redevenir réguliers.

4.1.2 Caractéristiques des cycles menstruels dans le groupe «Etude» :

On a enregistré une amélioration significative des cycles menstruels au sein du groupe «Etude» : 17 patientes (53.12%)

ont vu ainsi leurs cycles redevenir réguliers.

4.1.3 Caractéristiques des cycles menstruels dans le groupe «Témoin» :

On a enregistré une amélioration mais non significative des cycles menstruels au sein du groupe étude : 10 patientes (32.25%) ont vu ainsi leurs cycles redevenir réguliers

4.2. BMI :

4.2.1 Caractéristiques du BMI dans le groupe «Etude» :

On enregistré une différence significative au sein du groupe «Etude» en matière de BMI avec chute de $29.97 \text{ kg/m}^2 \pm 1.78$ à $29.13 \text{ kg/m}^2 \pm 1.57$ avec $p=0.02$.

4.2.2 Caractéristiques du BMI dans le groupe «Témoin» :

On n'a pas enregistré de différence significative au sein du groupe «Témoin» en matière de BMI (chute de $29.77 \text{ kg/m}^2 \pm 1.78$ à $29.27 \text{ kg/m}^2 \pm 1.47$ avec $p=0.07$)

4.3 Grossesses menées à terme :

Nous avons enregistré un taux significativement élevé de grossesses menées à terme dans le groupe «Etude» (11 vs 4, $p=0.045$).

DISCUSSION

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la plus fréquente des endocrinopathies de la femme jeune, avec une prévalence de 6 à 10% [2,3] dans la population générale. Il s'agit de la première cause des anovulations et de l'hirsutisme. L'infertilité qui en découle est liée à l'augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de LH, conduisant à une augmentation des androgènes intra-folliculaires, une inhibition de la croissance de la granulosa (avec diminution de l'activité aromatasase), une reprise prématurée de la méiose ovocytaire et une avance de la maturation endométriale. Les troubles du cycle du SOPK sont proportionnels à l'obésité, à l'hyperandrogénie et l'hyperinsulinisme. Le SOPK, ainsi expliqué, est donc un syndrome qui se constitue dès la période péripubertaire [5,6], mais il est malheureusement découvert à un âge souvent tardif, en général en rapport avec l'âge du mariage, de plus en plus tard dans notre pays, et le désir de grossesse.

En effet, l'âge moyen de diagnostic était de 30.65 ± 3.05 ans et comparable entre les deux groupes d'étude ainsi qu'aux données de la littérature : 30 ± 2 ans [7,8].

Par ailleurs, l'insulinémie résultante de l'insulinorésistance, considérée comme primum ovium de ce syndrome, engendrerait à long terme un diabète insuliné, une HTA, une altération endothéliale pouvant conduire à des IDM et des complications à type de diabète gestationnel insuliné ou pré-éclampsie. Si ces facteurs n'ont pas été inclus dans notre étude, nous avons par contre relevé un taux élevé d'antécédent familial de diabète ou d'HTA (respectivement de 30.2 % et de 20.6%). Ce taux a été retrouvé à des valeurs semblables dans les travaux de Sam S [9] et Norman RJ [10] et expliquerait donc à la fois cette étroite relation entre l'insulinorésistance et les complications surcitées, ainsi que l'origine génétique de ce syndrome. En effet, la preuve d'une cause génétique sous-jacente au SOPK existe [11]. Elle se fonde sur l'analyse de groupements de cas familiaux. La plupart des études sont en accord avec un profil de transmission polygénique multifactoriel, autosomal

dominant. Des études de liaison et d'association impliquent une région du chromosome 19p13.3 responsable du sur-règlement dans les cellules de la thèque interne dans le SOPK.

Ainsi, bien que décrit pour la première fois en 1935 [12], le SOPK continue de susciter l'intérêt aussi bien des gynécologues-obstétriciens que des endocrinologues car la prise en charge de ce syndrome implique des thérapeutiques variées, diététiques, médicales voire même chirurgicales.

Partant du fait que l'obésité est un élément clinique déterminant, toutes les thérapeutiques ont visé en premier lieu à agir sur cet élément et à réduire le BMI [13].

L'amaigrissement, proposé en première intention aux femmes en surpoids ou obèses atteintes de SOPK, vise à réduire l'hyperinsulinisme et l'hyper-androgénie. Cependant, cet amaigrissement n'est pas facile à obtenir chez les femmes présentant un SOPK, du fait du caractère androgénique de l'obésité (répartition abdominale des graisses), des antécédents d'amaigrissement et de reprise du poids, et de l'anxiété de l'infertilité s'ajoutant au problème de poids.

Le citrate de Clomifène (CC) était le traitement de première intention de l'infertilité dans le SOPK. En effet, il agit sur le phénomène de rétroaction négative sur l'hypophyse et permet de rétablir le pic inter cyclique de FSH.

Pour parvenir plus rapidement à cet amaigrissement et combattre les effets de l'hyperinsulinisme, certains auteurs ont eu l'idée, dès 1994, de traiter ces femmes en surpoids ou obèses atteintes de SOPK par la Metformine, un biguanide antidiabétique [14,15].

Ces quinze dernières années ont été marquées par la «mode de la Metformine» dans le SOPK, même si cette molécule n'a pas d'AMM en dehors du diabète. De nombreuses études ont ainsi jailli, avec différentes utilisations potentielles et les méta-analyses se sont enrichies surtout entre 2007 et 2009.

La première étude réalisée par Vélasquez a été une étude non contrôlée en 1994 concernant 26 patientes ayant un SOPK, obèses avec un BMI de $29,5 \text{ kg/m}^2$ en moyenne, traitée par 3 doses de 500 mg de Metformine pendant 8 semaines seulement sans modification du régime. Les résultats montraient une diminution du BMI de 7%, une diminution de la sécrétion de l'insuline de 35% au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), une augmentation de la SHBG de 20%, sur le plan clinique un rétablissement des cycles ovulatoires dans 50% des cas et la survenue de 3 grossesses spontanées [14]. La première conclusion apportée par cette étude était la diminution de 7% du BMI. Nous avons retrouvé dans notre étude un taux comparable (6.2 % : chute du BMI moyen de 29.87 kg/m^2 à 29.13 kg/m^2). Cette amélioration était significative pour le groupe «Etude» avec $p=0.02$ et non significative pour le groupe témoin ($p=0.07$).

Certains auteurs ont évalué des critères cliniques et biologiques en pré-traitement pour connaître leur part dans la réponse au traitement. Moghetti a suggéré comme facteurs prédictifs positifs de réponse à la Metformine un taux élevé d'insuline, un faible taux d'androsténédione et une spanioménorrhée moins sévère [17]. Eisenhardt a suggéré le rôle d'une insulinorésistance sévère [18]. Fleming ne retrouve aucun des critères précédents [19]. La méta-analyse récente de Creanga [20]

permet d'observer que plus les femmes sont obèses, plus elles répondent à la Metformine. Le taux de réponse est très élevé lorsque la durée d'étude est inférieure à 3 mois. Sans qu'il soit possible de conclure, il semble y avoir un intérêt à associer plus de 4 semaines la Metformine au traitement [21]. Récemment, l'analyse d'une cohorte de patientes hollandaises traitées par Metformine a montré comme facteurs prédictifs de réponse : un âge supérieur à 28 ans et un rapport taille/hanche élevé ($\geq 0,85$). Ni le taux de testostérone, ni l'IMC, ni la glycémie, ni l'indice d'insulinorésistance ne sont prédictifs [22].

Par la suite s'est posée la question : Faut-il utiliser d'emblée la Metformine comme traitement de première intention de l'infertilité ou l'utiliser secondairement après échec ou résistance au CC ?

Dans les analyses de Lord [15] et de Kashyap [23], la Metformine apparaît plus performante qu'un placebo en ce qui concerne l'ovulation (respectivement OR : 3,88 avec IC95: 2,25-6,69 et OR : 1,5 avec: 1,13-1,99). Moghetti [17] a suivi 32 femmes plus de 26 mois et retrouve des cycles ovulatoires chez 54% de celles-ci. Kumari [24] constate paradoxalement un effet plus important d'un traitement de 3 mois par 1500 mg par jour de Metformine chez les femmes minces (IMC moyen : 24) par rapport aux obèses (IMC moyen : 36) : ovulation dans respectivement 88 et 29% des cas et conception dans 65 et 18% des cas. Tang [26] note l'absence d'effet de la Metformine (1700 mg par jour) par rapport au placebo chez des femmes avec SOPK et IMC > 30. Enfin, Ehrmann [27] confirme cette absence d'effet de la Metformine en cas d'obésité morbide (IMC > 40).

Palomba [28] avait, quand à lui, comparé la Metformine (1700 mg par jour) au Citrate de clomifène (150 mg par jour, 5 jours) dans un groupe de femmes de poids normal ou obèses avec SOPK. Le taux d'ovulation était identique avec ces deux traitements (62,9 versus 67%), mais le taux de grossesses évolutives était supérieur dans le groupe Metformine : 15,1 versus 7,2% avec des taux cumulatifs à 6 mois de 69 versus 34% ($p < 0,001$). Neveu [29] a comparé la Metformine au citrate de clomifène puis à l'association des deux après trois mois de Metformine seule. Il en ressort que la Metformine améliore significativement (75,4 versus 50 %) le taux d'ovulation par rapport au citrate de clomifène (sans différence avec l'association des deux traitements), mais n'augmente pas le taux de grossesses et leur évolution (fausses couches spontanées). À l'inverse, Legro [30] rapporte des taux de grossesses inférieurs avec la Metformine par rapport au citrate de clomifène (8,4 versus 13,4%, non significatif), avec des taux de grossesses multiples abaissés avec la Metformine (0 contre 6% avec le citrate de clomifène). Dans les analyses de Lord [15] et de Kashyap [23], l'association Metformine et citrate de clomifène augmente les taux d'ovulation et de grossesses par rapport au citrate de clomifène seul (respectivement OR : 4,41 avec IC95: 2,37-8,22 et OR : 3,04 avec IC95 : 1,77-5,24). Moll [31] et Legro [30] ne retrouvent pas de différence entre l'association des deux traitements et le citrate de clomifène seul : pour la première étude, le taux cumulatif de grossesses est de 56 versus 61%, et pour Legro [30] de 13,7 versus 13,4% par cycle. Cependant, dans ces deux études, le taux de grossesses multiples est fortement abaissé : 2,3 versus 5,7%, et 3,1 versus

6%. Siebert [32], dans une analyse récente, rapporte un effet très significatif de l'adjonction de Metformine au citrate de clomifène chez les femmes précédemment résistantes au citrate de clomifène ($p < 0,0001$ avec IC95:3,59-12,96).

Nous avons choisi dans notre étude de comparer les effets du citrate de Clomifène seul au citrate de Clomifène associé à la Metformine. Ce dernier groupe, groupe «étude», a enregistré un rétablissement de cycles menstruels réguliers ovulatoires de 53.12% ($p=0.02$) contre 32.25% ($p=0.08$) pour le groupe «Témoin». Cette différence significative a été retrouvée aussi pour le taux des grossesses à terme avec un total de 11 grossesses pour le groupe «Etude» pour 4 grossesses seulement pour le groupe ($p=0.045$).

Les premières métaanalyses sur l'utilisation de la Metformine dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) étaient optimistes [15] : Versus placebo, les taux d'ovulation étaient augmentés (RR = 3,88) sans que les taux de grossesses ne soient significativement augmentés. Versus citrate de clomifène (CC) seul, l'association CC + Metformine obtenait une augmentation significative du taux de grossesse clinique (RR = 4,88). En 2007, cependant, dans l'étude PPCOS (Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome) comparant CC seul, Metformine seule et CC + Metformine, la Metformine obtenait un taux d'enfants vivants plus faible que le CC. La combinaison CC + Metformine entraînait une légère augmentation (non significative) de ce taux. Plus l'indice de masse corporelle (IMC) était élevé, moins la probabilité d'obtenir une grossesse était bonne [30].

Un deuxième bémol a été apporté par une étude évaluant l'effet de l'association CC + Metformine versus CC + placebo chez des femmes dont le diagnostic de SOPK venait d'être établi, et donc qui n'étaient pas a priori résistantes au CC. Aucune différence significative n'a été établie entre CC seul et l'association CC + Metformine [31].

A. Dunaif, spécialiste du SOPK aux Etats-Unis, a repris, dans une revue publiée en 2008 [33], les deux études précédentes avec une étude de Palomba [28] publiée en 2005, qui montrait une différence significative du taux de grossesse chez les femmes traitées par Metformine. Cependant, le même groupe italien, dans une étude postérieure [5], comparant CC et Metformine à la dose de 1700 mg/j ≥ 6 mois en première ligne dans le traitement des patientes infertiles présentant un SOPK, n'a pas montré de différence significative ni sur le taux d'ovulation ni sur le taux de grossesse ni sur le taux de fausse couche spontanée (FCS). La probabilité cumulée de première grossesse en fonction du temps était de 7 mois avec la Metformine et de 5 mois avec le CC, sans que la différence ne soit significative. Très récemment, une autre méta-analyse a repris les résultats des études comparant Metformine versus placebo et Metformine + CC versus placebo + CC [20]. Concernant les taux d'ovulation, la Metformine seule obtient une amélioration significative versus placebo, de même que l'association Metformine + CC versus placebo + CC. Mais concernant les taux de grossesse, il n'y a pas de différence significative entre Metformine seule et placebo. L'association Metformine + CC, comparée à placebo + CC, obtient une légère augmentation du taux de grossesse débutante.

Par ailleurs, l'étude de Palomba [35] montre une augmentation

significative des taux de grossesses (21,8 versus 13,4%), de naissances (86 versus 64,5%) et une diminution significative du taux de fausses couches spontanées (9,3 versus 29%) après coelioscopie diagnostique et traitement à la Metformine (1700 mg par jour, 6 mois) par rapport à la réalisation d'une multiperforation ovarienne par coelioscopie avec traitement par polyvitamines au décours. Dans cette étude, les taux d'ovulation ne sont pas différents (54,8 versus 53,2%).

L'étude Doldi [36], menée sur 40 patientes, a testé un prétraitement par Metformine pendant 2 mois (1500 mg par jour) avant une stimulation par FSH et antagoniste de la GnRH. Le nombre d'unités de FSH (18 ± 6 versus 24 ± 8 ampoules), le taux d'œstradiol le jour du déclenchement ($2\ 400 \pm 600$ versus $3\ 370 \pm 900$ pg/ml) et le taux d'HSO (5 versus 15%) étaient significativement diminués en cas de prétraitement. Costello [41] fait le même constat dans sa méta analyse sur le risque d'HSO (OR clomifène : 0,21 avec IC95:0,11-0,41), mais sans bénéfice en termes de taux de grossesses et de naissances. Tang [26] rapporte une diminution du taux d'HSO de 3,8 versus 20% ($p = 0,023$) en cas de prétraitement par la Metformine (débutée avec l'agoniste en protocole long), avec un taux de grossesses évolutives (> 12 semaines) par transfert significativement plus important sous Metformine (44 versus 16% avec placebo ; $p = 0,022$). L'étude de Glueck [37] avait rapporté une diminution des fausses couches spontanées du premier trimestre après traitement par la Metformine (passage de 62 à 26 % dans le même groupe de femmes, $p < 0,0001$).

Boomsma [38] montre dans sa méta-analyse une diminution des complications obstétricales des SOPK après prétraitement par la Metformine (fausses-couches spontanées, diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie, prématurité et mortalité périnatale).

Gilbert [39] rapporte lui une diminution significative des malformations fœtales (1,7 versus 7,2%) après Metformine. Thatcher [40] ne constate pas d'augmentation des anomalies congénitales ou de l'hypertension artérielle gravidique en cas de SOPK, mais note une diminution des fausses couches spontanées et de la prématurité en cas de traitement par Metformine. Ces complications, tout comme le diabète gestationnel, semblent liées à l'obésité et à l'insulino-résistance des femmes présentant un SOPK.

L'étude Cochrane publiée en janvier 2007 a voulu comparer les effets de cette molécule par rapport à la contraception oestroprogestative (EP) sur les signes cliniques d'acné,

d'hirsutisme, de survenue de diabète, de maladie cardiovasculaire et du risque de cancer de l'endomètre (41). Cette analyse de la littérature n'a sélectionné, sur des critères méthodologiques rigoureux, que six études, chacune réalisée sur un nombre réduit de femmes. Dans cinq cas sur six, la pilule étudiée contenait de l'acétate de cyprotérone. Les études chez les adolescentes n'ont pas été retenues, car les traitements étaient évalués sur des périodes trop courtes, le groupe contrôle inexistant et/ou le critère principal de jugement était biologique et non clinique. La synthèse de cette analyse montre un effet équivalent de l'hirsutisme et l'acné. La Metformine, si elle diminue davantage l'insulinémie que la pilule oestroprogestative, elle ne possède pas d'effet significatif sur la glycémie. Elle n'induit pas d'augmentation des triglycérides, contrairement à la pilule. Les effets secondaires étaient, cependant, plus importants sous Metformine que sous pilules, en particulier les effets digestifs à type de nausées ou de diarrhée. De plus, les troubles du cycle étaient améliorés de manière statistiquement plus importante par la pilule oestroprogestative. Ainsi, cette étude Cochrane remet en cause le bénéfice de la Metformine, en dehors de la prise en charge de l'infertilité. Il est à noter qu'aucune étude n'a pu être sélectionnée pour évaluer le risque de diabète ou de maladie cardiovasculaire, ni le risque de cancer de l'endomètre.

CONCLUSION

Il existe un bénéfice additionnel dans l'utilisation de la metformine pour lutter contre l'insulinorésistance et par conséquent la dysovulation et l'infertilité du SOPK. Ce bénéfice est observé dans le rétablissement des cycles ovulatoires et dans l'amélioration des résultats de l'induction de l'ovulation par le CC hors FIV (bien que utilisé hors AMM). Son association avec le citrate de clomifène augmente les taux de grossesses, en particulier chez les femmes antérieurement résistantes à ce produit ; améliore les taux de grossesses par rapport à la multiperforation ovarienne ; diminue les risques d'HSO et de grossesses multiples ainsi que les taux de fausses couches spontanées du premier trimestre. La metformine améliore donc les taux d'ovulation, mais est moins efficace seule qu'en association avec le citrate de clomifène ou les gonadotrophines en ce qui concerne les taux de grossesses. Ces résultats sont optimisés par la perte de poids grâce aux conseils hygiéno-diététiques. En effet le «métabolique» revient encore et toujours dans la physiopathologie du SOPK.

Références

1. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome .The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril 2004;81:19-25.
2. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2006;21:1387-99.
3. Legro RS, Barnhart HX, Schaff WD et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2007;356:551-66.
4. Wickenheisser JK, Quin PG. Differential activity of the cytochrome P450 17-hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene

- promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2304-11
5. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;91:492-497
 6. Ibanez L, de Zegher P, Potati N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;1:599-604
 7. Jedel E, Kowalski J, Stener-Victorin E. Assessment of health-related quality of life: Swedish version of polycystic ovary syndrome questionnaire. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:1329-35.
 8. Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod.* 2008;14:15-25.
 9. Sam S, Legro RS, Bentley-Lewis R, Dunaif A 2005 Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4797-4802.
 10. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad USA* 1998;95:14956-60.
 11. Amato P, Simpson J-L. Génétique du syndrome des ovaries polykystiques. EMC (Elsevier SAS, Paris). Gynécologie, 140-A-20, 2006.
 12. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91
 13. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:162-8.
 14. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-54.
 15. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-3.
 16. Christin-Maitre S. La Metformine : une alternative pour traiter l'infertilité. *Gynéco Obstét et fertilité* 2009;37:12-13
 17. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:139-46.
 18. Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, Germeyer A, von Wolff M, Hamann A, et al. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:946-52.
 19. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:569-74
 20. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:959-68.
 21. Sinawat S, Buppasiri P, Lumbiganon P, Pattanittum P. Long versus short course treatment with metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in women with PCOS (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006226.
 22. Moll E, Korevaar JC, Bossuyt PM, van der Veen F. Does adding metformin to clomifene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* 2008;23:1830-4.
 23. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004;19:2474-83.
 24. Kumari AS, Haq A, Jayasundaram R, Abdel-Warek 10, Al Haija SA, Alva-res M. Metformin monotherapy in lean women with polycystic ovary syndrome *Reprod Biomed Online* 2005;10:100-4.
 25. Kjotrod SB, Von Doring V, Carlsen SM. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod* 2004;19:1315-22.
 26. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006;21:80-9.
 27. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:524-30.
 28. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-time treatment for ovulation induction in non obese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4068-74.
 29. Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007;87:113-20.
 30. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD et al Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-66.
 31. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, Van der Veen F. Effect of clomiphene citrate plus metformin and clomiphene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome; randomized double blind clinical trial. *BMJ* 2006;332:1485.
 32. Siebert TI, Kruger IF, Steyn DW, Nosarka S. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006;86:1432-7.
 33. Dunaif A. Medscape. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome-a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:272-83.
 34. Palomba S, Orio F, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Clomiphene citrate versus metformin as first-line approach for the treatment of anovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3498-503.
 35. Palomba S, Orio F Jr, Nardo LG et al. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4801-9.
 36. Doldi N, Perciso P, Di Sebastiano F, Marsiglio E, Ferrari A. Gonadotrophin-releasing hormone antagonist and metformin for treatment of polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:235-8.
 37. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17:2858-64.
 38. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008;26:72-84.
 39. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:658-63.
 40. Thatcher SS, Jackson EM. Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertil Steril* 2006;85:1002-9.
 41. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitizing drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1): CD005552.