

## TRAITEMENT DE MÉTFORMINE DANS LE SYNDROME D'OVAIRES POLYKYSTIQUES (PCOS)

*Docteur Charles BRAMI Hôpital Américain de Paris - Neuilly-sur-Seine*

Cette revue de la littérature analyse les résultats comparatifs des traitements de metformine et du citrate de clomiphène chez les patientes infertiles ayant un syndrome d'ovaires polykystiques (S. Kashyap, G .A. Wells, Z. Rozenwaks - Ottavva University et Corrtell University, New York).

Sur 1 057 articles, 8 études randomisées, publiées entre 1996 et 2002, ont été sélectionnées.

Les auteurs rappellent, dans un premier temps, les critères d'inclusion définissant le PCOS :

- la conférence de consensus du NIH en 1990 retient comme critères de PCOS une anovulation chronique associée à un hyperandrogénisme (n'étaient pas pris en compte les ratios FSH/LH, images échographiques, hyperinsulinisme ;
- la conférence de consensus de 2003 tenue à Rotterdam (ESHRE et ASRM) rappelle la notion de syndrome PCOS et retient qu'au moins 2 critères sur 3 sont retenus : oligo-anovulation, signes cliniques et/ou biologiques d'hyperandrogénisme, aspect échographique d'ovaire polykystique.

Depuis quelques années, les preuves d'une relation entre PCOS et mécanisme d'insulino-résistance ont amené à proposer des traitements de l'hyperinsulinisme présents chez 50 à 100 % des femmes obèses et chez 15 à 20 % des femmes à indice de masse corporelle (IMC) normal : en effet, la perte de poids ou les traitements par metformine diminuent la sécrétion ovarienne d'androgènes ; la metformine agit principalement en inhibant la gluconéogenèse hépatique et en augmentant la consommation périphérique de glucose.

Les populations étudiées dans cette méta-analyse étaient des femmes âgées de 18 à 40 ans, présentant une infertilité primaire ou secondaire associée à un syndrome PCOS (sans autre cause d'infertilité associée).

### **Deux résultats ont été étudiés :**

- l'ovulation définie par l'augmentation des taux de progestérone en 2e partie de cycle ;
- le nombre de grossesses évolutives.

### **Les traitements comparés étaient :**

- metformine/placebo ;
- metformine/citrate de clomiphène ;
- metformine + citrate de clomiphène/placebo + citrate de clomiphène.

Les durées de prise de metformine variaient de 2 à 6 mois. Dans cette méta-analyse, les auteurs ne retrouvent pas d'étude randomisée valable comparant l'efficacité de la metformine/citrate de clomiphène sur l'induction d'ovulation et les taux de grossesse. Les résultats sont plus probants en ce qui concerne l'amélioration de l'ovulation (metformine/placebo) chez les femmes avec PCOS, mais ce bénéfice n'est plus déterminant après plus de 3 mois de traitement.

La metformine associée au citrate de clomiphène a un effet 3 à 4 fois supérieur au citrate de clomiphène seul pour l'obtention d'une ovulation (RR : 3,04 ; IC ; 1,77 à 5,24) et pour la survenue d'une grossesse (RR : 3,55 ; IC : 1.1 à 11,99).

On note également, chez les patientes ayant une PCOS sans infertilité, une amélioration de régularité des cycles et de l'ovulation.

**EN PRATIQUE :** les auteurs recommandent :

- des études randomisées comparant metformine et citrate de domiphène ;
- des études d'effets bénéfiques de la metformine sur la diminution des taux de fausse couche spontanée, des risques d'hyperstimulation ovarienne, de grossesses multiples, de survenue de diabète gestationnel et à moyen et long termes de bénéfices cardiovasculaires.

Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary, therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2004;19(11)-2474-83.