

L'utilisation de la metformine pendant la grossesse

PAR MARIA KRAW, M.D.

La metformine est un médicament approuvé actuellement pour le traitement du diabète de type 2. Son utilisation en dérogation des directives dans le traitement de l'anovulation associée au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) a été appuyée par plusieurs études et revues systématiques. Chez les femmes qui conçoivent pendant qu'elles sont traitées avec la metformine, la question de savoir s'il faut poursuivre le traitement par la metformine pendant leur grossesse est devenue un dilemme clinique de plus en plus pertinent. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les données actuelles sur l'innocuité et l'efficacité de la metformine dans la prise en charge des grossesses compliquées par un SOPK.

Utilisation de la metformine dans le syndrome des ovaires polykystiques

Le SOPK est une affection caractérisée par une oligoanovulation, une hyperandrogénie et des ovaires polykystiques à l'examen d'imagerie¹. L'insulinorésistance est une caractéristique fréquente chez les femmes atteintes d'un SOPK. L'hyperinsulinémie en résultant contribue non seulement à un excès d'androgènes et à une anovulation, mais également à divers troubles métaboliques, tels que la dysglycémie, la dyslipidémie et l'hypertension.

La metformine est le médicament oral le plus fréquemment prescrit dans le traitement du diabète de type 2. Il agit en inhibant la production de glucose hépatique et en augmentant la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. L'utilisation en dérogation des directives de la metformine chez des femmes atteintes d'un SOPK s'est avérée améliorer le taux d'ovulation et la régularité des cycles menstruels et réduire le taux d'androgènes, l'hirsutisme et les scores d'acné. Pour obtenir de plus amples renseignements, les lecteurs sont invités à consulter une revue récente du rôle de la metformine dans le traitement du SOPK².

Au cours de ces dernières années, plusieurs études ont été publiées, celles-ci comparant l'efficacité de la metformine, du citrate de clomiphène (CC), ou de l'association des deux, dans le traitement à court terme des femmes hypofertiles atteintes d'un SOPK³⁻⁶. Une méta-analyse de 27 études de ce type dans lesquelles le taux de naissances vivantes représentait le paramètre primaire n'a révélé aucune différence entre la metformine et le CC (risque relatif [RR] 0,73; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,51-1,1) ou entre la metformine en concomitance avec le CC, et le CC seul (RR 1,0; IC à 95 %, 0,82-1,3) chez des femmes n'ayant jamais reçu ce traitement⁷. Chez les femmes résistantes au CC, la metformine en concomitance avec le CC a entraîné un taux plus élevé de naissances vivantes que le CC seul (RR 6,4; IC à 95 %, 1,2-35). Palomba et coll.⁸ a récemment publié une étude prospective, contrôlée et non randomisée confirmant des taux similaires d'ovulation, de grossesse ou d'avortement spontané chez des femmes traitées avec la metformine comparativement à celles traitées avec le CC.

Que la metformine soit administrée seule ou en association avec le CC, il est probable que certaines femmes deviendront enceintes pendant qu'elles sont traitées avec ce médicament et demanderont conseil pour savoir si elles doivent l'arrêter et quand l'arrêter. Les médecins doivent être préparés à examiner avec les patientes les risques potentiels et les bénéfices du médicament à la lumière des informations publiées actuellement disponibles.

Perte de grossesse précoce dans le SOPK

L'association entre le SOPK et la perte de grossesse précoce (PGP) demeure controversée, étant donné que l'on ne connaît pas la prévalence de la PGP chez les femmes atteintes d'un SOPK qui conçoivent spontanément. Des études observationnelles de couples en bonne santé qui conçoivent spontanément rapportent un taux de PGP de 25 % (définie comme une perte



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael

6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

de grossesse cliniquement non reconnue détectée uniquement par le dosage quotidien urinaire de gonadotropine chorionique humaine [hCG]) et un taux d'avortement spontané clinique de 8 % (défini comme une perte survenant entre 6 à 28 semaines de grossesse)⁹. Étant donné que les définitions de la PGP et de l'avortement spontané varient, une comparaison entre les études est souvent difficile.

Les études actuellement publiées sur la PGP chez des femmes atteintes d'un SOPK incluent toutes des femmes subissant une forme quelconque d'induction ou de stimulation de l'ovulation. Le CC est associé à un taux d'avortement spontané (perte de grossesse avant la 9^e semaine de grossesse) de 24 %. Les facteurs intervenant dans la PGP lorsque les patientes sont sous CC incluent la présence du SOPK, un taux élevé d'hormone lutéinisante (LH), l'obésité, l'action anti-œstrogénique du CC sur les récepteurs des œstrogènes endométriaux et la suppression de la formation de pinopode¹⁰⁻¹². On a également démontré des taux élevés de PGP dans des protocoles d'induction de l'ovulation gonadotrope à des doses conventionnelles¹³ et à de faibles doses¹⁴. Une autre variable confusionnelle est que les femmes subissant une induction de l'ovulation dans des cliniques de fertilité font habituellement l'objet d'une surveillance plus étroite au début de leur grossesse, ce qui entraîne un taux plus élevé de détection d'une PGP. Néanmoins, une méta-analyse comparant des femmes atteintes d'un SOPK chez qui l'on a réalisé une fertilisation *in vitro* avec des témoins appariées n'a indiqué aucune différence dans le nombre d'avortements spontanés par grossesse biochimique¹⁵. Enfin, les femmes atteintes d'un SOPK sont un groupe très hétérogène pour ce qui est des symptômes cliniques et des manifestations biochimiques. Les études portant sur ces femmes ont rarement la puissance nécessaire pour permettre une analyse de sous-groupe de ces différences.

Rôle de la metformine dans la réduction de la PGP dans le SOPK

Étant donné les difficultés associées à l'évaluation du risque de PGP chez les femmes atteintes d'un SOPK, il est difficile de déterminer si une intervention pourrait atténuer ce risque. Les données disponibles indiquent que la metformine a un effet protecteur sur la PGP, mais elles sont limitées par l'absence d'études prospectives randomisées (tableau 1). Si la metformine réduit le risque de PGP, on est tenté d'examiner la relation existant entre la metformine et les facteurs étiologiques associés à la PGP chez les femmes atteintes d'un SOPK.

Obésité

Le SOPK est souvent associé à l'obésité, qui seule est fortement associée à une prévalence accrue de PGP²². Bien qu'une étude par Wang et coll.²² ait démontré un taux accru de SOPK chez des femmes atteintes de PGP subissant une fécondation *in vitro* comparativement à un groupe de femmes qui n'étaient pas atteintes d'un SOPK (28 % *vs* 18 %, $p < 0,01$), cette signification a été perdue lorsque les données ont été ajustées pour tenir compte de l'obésité et du type de traitement. Les auteurs ont conclu que le taux plus élevé de PGP dans le groupe de femmes atteintes d'un

Tableau 1 : L'effet de la metformine sur la perte de grossesse précoce (PGP) dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)¹⁶

Type d'étude (n, patients)	Dose de metformine	PGP témoin (n, grossesses)	Metformine (n, grossesses)
Rétrospective cas-témoin (96) ¹⁷	1-2 g/jour durant toute la période de la grossesse	41,9 % (12/31)	8,8 % (6/68)
Pilote, prospective (19) ¹⁸	1,5-2,55 g/jour durant toute la période de la grossesse	39 % (103/265) – 73 % (16/22)	10,5 % (2/19)
De cohorte, prospective (72) ¹⁹	2,55 g/jour durant toute la période de la grossesse	62 % (62/100)	17 % (14/84)
Série de cas (48) ²⁰	1-1,5 g/jour durant 12 semaines	Estimated to 35%	35 % (7/20)
De cohorte, prospective (200) ²¹	1-2 g/jour durant toute la période de la grossesse	36,3 % (29/80)	11,6 % (14/120)

SOPK était dû à la prévalence plus élevée de l'obésité dans ce groupe de femmes.

Hyperinsulinémie et hypercoagulabilité

L'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie subséquente sont des caractéristiques fréquentes du SOPK, en particulier lorsqu'elles sont associées à l'obésité. Bien qu'une élévation du taux d'insuline n'ait pas été associée directement à la PGP, elle est fortement associée à l'obésité et à un taux élevé d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), une glycoprotéine et un inhibiteur puissant de la fibrinolyse²³. Les femmes atteintes d'un SOPK sont plus susceptibles d'avoir un génotype hypofibrinolytique pour le gène PAI-1 et un taux élevé de PAI-1²⁴. La production élevée de PAI-1 par les cellules endothéliales et les cellules endométriales déciduales pourrait favoriser la formation de caillots dans le lit vasculaire utérin²⁵. Il a été démontré que la metformine réduit le taux de PAI-1 chez les femmes atteintes d'un SOPK avant et pendant la grossesse¹⁸. Ainsi, le bénéfice potentiel de la metformine sur l'issue de la grossesse peut provenir de ses effets sur l'insuline et les concentrations de PAI-1.

Concentrations sériques élevées de LH

Environ 40 % des femmes atteintes d'un SOPK présentent des concentrations élevées de LH en phase folliculaire²⁶. Des concentrations sériques élevées de LH (> 10 UI/L) durant les phases folliculaires précoce et moyenne ont été associées à une PGP chez des femmes atteintes d'un SOPK^{27,28} et chez celles n'en étant pas atteintes²⁹. Cette association s'est maintenue même après ajustement pour tenir compte d'autres paramètres hormonaux tels que les androgènes, l'hormone folliculostimulante (FSH) et la prolactine²⁶. Bien que la metformine ait été associée à une

concentration réduite de LH³⁰, on a observé la réduction la plus importante du taux de LH après une diathermie ovarienne laparoscopique³¹. Il existe également des données indiquant que l'utilisation des agonistes de la gonadolibérine (gn-RH) pour réduire les concentrations élevées de LH pourrait réduire la prévalence de la PGP¹².

Dysfonction endométriale

Les anomalies hormonales et métaboliques observées chez les femmes atteintes d'un SOPK peuvent avoir des effets complexes sur l'endomètre, contribuant à une altération de l'implantation embryonnaire et à une PGP. Les biomarqueurs de la réceptivité endométriale à l'implantation embryonnaire (p. ex. l' $\alpha\text{v}\beta$ -intégrine³² et la glycodéline) sont réduits durant la phase lutéale et le premier trimestre de la grossesse³³. L'hyperinsulinie régule négativement la protéine se liant au facteur de croissance de type insuline 1 hépatique (IGFBP-1) qui joue un rôle dans le soutien de la grossesse précoce par la médiation de l'adhésion intracellulaire à l'interface fœtomaternelle³⁴. Un taux élevé d'insuline peut également avoir un effet néfaste sur le flux sanguin endométrial, la réceptivité de l'endomètre et la différenciation des cellules stromales de l'endomètre (décidualisation)³⁵.

Le traitement par la metformine s'est révélé accroître le taux de glycodéline et d'IGFBP-1, soit directement soit à la suite d'une réduction du taux d'insuline³⁶. D'autres effets du traitement par la metformine sur l'utérus qui pourraient affecter l'implantation incluent l'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre, la réduction de la résistance vasculaire des artères spirales et une amélioration du flux sanguin de l'utérus³⁷.

Hyperandrogénie

Un taux élevé d'androgènes est plus fréquent chez les femmes enceintes atteintes d'un SOPK que chez les femmes témoins. L'hyperandrogénie a été impliquée dans la PGP par ses effets sur la dysfonction ovarienne³⁸ et par ses effets néfastes sur la fonction de l'endomètre³⁹. En utilisant un modèle de PGP induite par les androgènes chez la souris, Solano et coll.⁴⁰ ont constaté que la metformine prévient la résorption embryonnaire induite par l'hyperandrogénisation avec la déhydroépiandrostérone.

Issues en fin de grossesse chez les femmes atteintes d'un SOPK

L'issue en fin de grossesse a été examinée dans une méta-analyse de 720 femmes atteintes d'un SOPK comparativement à 4000 témoins⁴¹. Les résultats ont révélé un taux significativement plus élevé de complications chez les femmes atteintes d'un SOPK (tableau 2).

Troubles hypertensifs liés à la grossesse

L'hyperinsulinémie et l'obésité sont associées à une hypertension induite par la grossesse⁴². Un taux élevé d'androgènes a également été associé à la pré-éclampsie^{43,44} et peut jouer un rôle dans le travail avant terme. L'androstèdione intraveineuse (IV) s'est avérée induire le travail au début du troisième trimestre chez des singes⁴⁵.

Tableau 2 : Issue de grossesses chez des femmes atteintes d'un SOPK comparativement aux témoins⁴¹

Issue	Probabilité	Intervalle de confiance à 95 %
Diabète gestationnel	2,94	1,70–5,08
Hypertension associée à la grossesse	3,67	1,98–6,81
Pré-éclampsie	3,47	1,95–6,17
Naissance avant terme (< 37 semaines)	1,75	1,16–2,62
Admission à l'USIN*	2,31	1,25–4,26
Mortalité périnatale†	3,07	1,03–9,21

* Unité de soins intensifs néonatale

† Non liée à des naissances multiples

On pense que la pré-éclampsie et la restriction de croissance foetale sont liées à une altération de l'invasion trophoblastique des artères spirales maternelles, entraînant une impédance accrue du flux de l'artère utérine⁴⁶. Dans une étude randomisée de 40 femmes enceintes, le traitement avec la metformine a réduit l'impédance de l'artère utérine et a été associé à une réduction des complications de la grossesse (accouchement avant terme, pré-éclampsie sévère ou événements post-partum)⁴⁷. Dans l'ensemble, on pourrait supposer que les effets modulateurs de la metformine sur l'hyperinsulinémie et l'hyperandrogénémie pourraient influencer sur le risque d'hypertension, de pré-éclampsie et de travail avant terme. Cependant, ces suppositions doivent être vérifiées et confirmées dans des études cliniques randomisées avant que l'on puisse tirer des conclusions sur le traitement avec la metformine dans la prévention des troubles hypertensifs liés à la grossesse.

Diabète sucré gestationnel

Étant donné que le diagnostic de diabète sucré gestationnel (DSG) est fondé sur une glycémie élevée et que la metformine réduit la glycémie, il est probable qu'un moins grand nombre de femmes traitées avec la metformine répondront aux critères du DSG. Trois études prospectives de cohorte menées par Glueck ont démontré une réduction de la prévalence du DSG associée au traitement par la metformine^{18,48,49}. Parmi les femmes atteintes d'un SOPK recevant de la metformine, seulement 3 à 7 % ont développé un DSG comparativement à 26 à 30 % au cours de grossesses antérieures pendant lesquelles elles n'étaient pas traitées avec la metformine. Chez 15 femmes qui avaient souffert antérieurement de DSG alors qu'elles ne recevaient pas de metformine, le DSG s'est développé dans 5 (31 %) des 16 grossesses ultérieures pendant lesquelles elles étaient traitées avec la metformine⁴⁹. Cependant, une étude prospective randomisée menée par Vanky et coll.⁵⁰ auprès de 40 femmes atteintes d'un SOPK n'a révélé aucune différence dans la prévalence du DSG parmi les femmes traitées avec la metformine (8/18 ; 44 %) comparativement à celles non traitées avec la metformine (9/22, 41 %). Par conséquent, même si l'on suppose que la metformine réduit le risque de DSG, cette supposition n'est pas appuyée par des études cliniques adéquates.

Innocuité de la metformine pendant la grossesse

Si la metformine doit être utilisée pendant la grossesse, d'autres données sont nécessaires sur son innocuité et ses effets sur le fœtus. Il doit être possible d'évaluer les bénéfices potentiels indiqués ci-dessus en étant certain qu'il n'y a aucun danger pour la mère ou le fœtus. La metformine figure actuellement dans la catégorie des médicaments de la classe B durant la grossesse. (Les études sur la reproduction animale n'ont pas pu démontrer un risque pour le fœtus et il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez des femmes enceintes).

Pharmacocinétique de la metformine pendant la grossesse

La metformine, un diméthylbiguanide, est un petit composé de base de 129 Da qui demeure ionisé à un pH physiologique⁵¹. L'absorption de la metformine dans le tractus gastro-intestinal (GI) est réduite en présence d'aliments et lorsque le temps de transit GI est accru. Elle se lie aux protéines plasmatiques de façon négligeable et son volume de distribution est modérément important. La metformine est éliminée par voie rénale sous forme inchangée, la clairance rénale étant supérieure au taux de filtration glomérulaire (TFG), ce qui suggère une sécrétion tubulaire active.

Les transformations physiologiques survenant durant la grossesse, telles qu'un volume plasmatique accru, une motilité GI réduite et une augmentation de 40 à 50 % du TFG au deuxième trimestre, peuvent affecter significativement la pharmacocinétique de la metformine. Hughes et coll.⁵² ont étudié les concentrations sériques de metformine (aire sous la courbe [ASC] pour le temps de concentration de 0 à 4 heures après la dose) chez 7 femmes atteintes de diabète de type 2 à deux occasions, une fois à 28-36 semaines de grossesse et une autre fois au moins 8 semaines après l'accouchement. La concentration sérique moyenne de la metformine durant la grossesse était de 80 % (IC à 95 %, 51,3-107,8 ; $p=0,053$) de la valeur post-partum. Cette diminution de l'ASC observée durant la grossesse résulte probablement d'une augmentation de la clairance rénale due à l'augmentation associée à la grossesse du TFG et d'une augmentation du volume total d'eau corporelle durant la grossesse qui pourrait diluer la concentration de ce médicament hydrophile. Les auteurs suggèrent que cliniquement, les résultats obtenus peuvent nécessiter une augmentation d'environ 20 % de la dose de metformine pour maintenir un effet thérapeutique durant le deuxième et le troisième trimestre.

Passage de la metformine à travers la barrière placentaire

On s'attendrait à un transfert placentaire élevé de metformine en raison de son bas poids moléculaire, de sa nature hydrophile et de l'absence de liaison aux

protéines plasmatique. Une technique *ex vivo* de double perfusion de lobule placentaire (DPLP) a été utilisée pour étudier le degré de transfert placentaire des médicaments *in vivo*⁵³. En utilisant la DPLP, Nanovskaya et coll.⁵⁴ ont constaté que la metformine traverse librement la barrière placentaire et que les concentrations de metformine dans la circulation foetale peuvent atteindre 50 % de celles dans la circulation maternelle. Étant donné que la metformine transférée au fœtus demeure non liée et par conséquent, active dans la circulation foetale, elle peut avoir un effet direct sur la physiologie foetale.

La même étude a révélé que le tissu placentaire conservait une faible quantité de metformine (< 20 % de celle dans la circulation maternelle). Étant donné que la plupart du médicament était dans l'eau de l'espace extracellulaire, les auteurs ont conclu qu'il est peu probable que la metformine affecte la fonction placentaire. Cette conclusion est appuyée par des données indiquant que la captation et le transport placentaires du glucose ne sont pas modifiés par la metformine⁵⁵.

Une étude examinant le sang du cordon ombilical de femmes atteintes d'un SOPK a démontré que le rapport de concentration de la metformine dans l'artère ombilicale à la veine était d'environ 1⁵⁶. Cela indique que la distribution et le métabolisme foetaux de la metformine sont probablement négligeables et que son élimination par le placenta vers la circulation maternelle est plus probable.

Effets indésirables de la metformine durant la grossesse

Des complications maternelles et néonatales ont été observées dans une étude de cohorte historique de 118 femmes atteintes de diabète de type 2⁵⁷. On a noté un risque accru de pré-éclampsie et de mortalité périnatale chez des femmes traitées avec la metformine comparativement à celles recevant des sulfonylurées ou de l'insuline. Bien que ces résultats soient préoccupants, on devrait les interpréter avec prudence, étant donné que l'étude était rétrospective, n'était pas réalisée à l'insu et n'était pas randomisée, et contenaient plusieurs variables confusionnelles. Étant donné que les femmes exposées à la metformine étaient significativement plus obèses, que le degré de contrôle glycémique était inconnu chez la plupart des patientes et que les femmes n'étaient exposées au médicament qu'après 35 semaines de grossesse, il est peu probable que le médicament ait un rôle étiologique dans la pré-éclampsie.

Plusieurs études observationnelles chez des femmes atteintes d'un SOPK traitées avec la metformine durant leur grossesse n'ont pas montré une augmentation des complications maternelles⁵⁸. Il n'y a eu aucun cas d'acidose lactique ou d'hypoglycémie maternelle^{18,47}. Une étude prospective randomisée de petite envergure a révélé un risque réduit de grossesse ou de complications post-partum chez les 18 femmes assignées au traitement avec la metformine durant leur

grossesse (3 complications mineures de la grossesse) comparativement aux 22 femmes recevant le placebo (3 complications mineures de la grossesse, 6 complications majeures de la grossesse, incluant 5 accouchements avant terme, 1 cas de pré-éclampsie sévère et 3 complications majeures post-partum : septicémie, syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA], thrombose veineuse profonde [TVP] avec embolie pulmonaire [EP] massive)⁵⁰.

Les issues néonatales ont été évaluées dans plusieurs études prospectives. Les nouveau-nés ont eu une issue favorable : l'âge gestationnel médian était de 39-39,7 semaines¹⁸ ; et ils étaient appropriés pour leur âge gestationnel^{16-18,47} et ils n'avaient pas d'hypoglycémie néonatale^{16,47}. Une méta-analyse de l'issue des grossesses après exposition pendant le premier trimestre à la metformine n'a révélé aucun risque accru de malformations majeures⁵⁹. Dans des études où les patientes ont été exposées à la metformine à un stade plus tardif de leur grossesse, un bébé présentait un foramen ovale perméable à la naissance et un autre souffrait d'achondrodysplasie¹⁶. Il est peu probable que ce dernier trouble héréditaire soit lié à l'exposition à la metformine.

Un suivi à long terme limité des bébés exposés à la metformine *in utero* n'a indiqué aucune différence dans le poids, la taille ou le développement socio-moteur comparativement à la norme à l'âge de 6 mois¹⁸. Une étude de suivi, incluant 126 bébés nés de 109 mères traitées à la metformine, a montré des résultats similaires à l'âge de 18 mois⁶⁰. Les conclusions de deux articles de revue récents sur l'innocuité de la metformine durant la grossesse et l'allaitement sont encourageantes, mais soulignent la nécessité de mener d'autres investigations pour mieux définir les risques et les bénéfices de la metformine durant la grossesse^{61,62}.

Conclusion

Bien que la metformine ne soit actuellement approuvée que pour le traitement du diabète de type 2, elle est fréquemment utilisée en dérogation des directives dans le traitement de l'anovulation associée au SOPK. Étant donné que les femmes atteintes d'un SOPK pourraient présenter un risque accru de perte de grossesse précoce, d'hypertension associée à la grossesse, de pré-éclampsie et de travail avant terme, il est tentant d'envisager de poursuivre le traitement par la metformine durant la grossesse pour réduire ces complications. Cependant, les données à l'appui sont limitées à celles issues d'études non randomisées de petite envergure et les hypothèses sont fondées sur des résultats intermédiaires et des études chez l'animal. Bien que la metformine semble sûre durant la grossesse et l'allaitement, ces données sont également limitées et la plupart sont rétrospectives. Par conséquent, même si les données sur l'utilisation de la metformine durant la grossesse compliquée par le SOPK sont extrêmement convaincantes, leur confirmation dans des études multicentriques randomisées dans lesquelles la randomisation à l'insu est adéquate

est nécessaire avant que la metformine puisse être considérée comme une norme de référence dans le traitement de ces femmes et de leurs enfants.

Références

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41-47.
2. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358:47-54.
3. 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;87:113-120.
4. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ*. 2006;332:1485-1490.
5. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et coll. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4068-4074.
6. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et coll. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356:551-566.
7. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007;13:527-537.
8. Palomba S, Orio F Jr, 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;92:3498-3503.
9. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril*. 2003;79:577-584.
10. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*. 1997;3:359-365.
11. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et coll. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988;319:189-194.
12. Creus M, Ordi J, Fabregues F, et coll. The effect of different hormone therapies on integrin expression and pinopode formation in the human endometrium: a controlled study. *Hum Reprod*. 2003;18: 683-693.
13. Homburg R, Levy T, Berkovitz D, et coll. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1993;59:527-531.
14. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low-dose gonadotrophin. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99:128-131.
15. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006; 12:13-21.
16. Lilja AE, Mathiesen ER. Polycystic ovary syndrome and metformin in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:861-868.
17. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:524-529.
18. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Wang P, Sieve-Smith L. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril*. 2001;75:46-52.
19. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod*. 2002;17:2858-2864.
20. Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77:669-673.
21. Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-Inany H. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22:680-684.
22. Wang JX, Davies MH, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res*. 2002;10:551-554.
23. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et coll. Plasminogen activator inhibitor 1 and miscarriage after metformin treatment and laparoscopic ovarian drilling in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84:761-765.
24. Glueck CJ, Sieve L, Zhu B, Wang P. Plasminogen activator inhibitor activity, 4G5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene, and first-trimester miscarriage in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2006;55:345-352.

25. McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K, Boyle J, Permezel M. Metformin in obstetric and gynecologic practice: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:118-127.
26. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:281-292.
27. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMI.* 1988; 297:1024-1026
28. Watson H, Hamilton-Fairley D, Kiddy D, et coll. Abnormalities of follicular phase luteinising hormone secretion in women with recurrent early miscarriage. *J Endocrinol.* 1989; Suppl 123: Abstract 25.
29. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility and miscarriage. *Lancet.* 1990;336:1141-1144.
30. 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;87:569-574.
31. Armar NA, Lachelin GC. Laparoscopic ovarian diathermy: an effective treatment for anti-oestrogen resistant anovulatory infertility in women with the polycystic ovary syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:161-164.
32. Gregory CW, Wilson EM, Apparao KB, et coll. Steroid receptor co-activator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2960-2966.
33. Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppälä M, et coll. Reduced serum glycodefin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:833-839.
34. Nayak N, Giudice LC. Comparative biology of the IGF system in endometrium, decidua, and placenta, and clinical implications for foetal growth and implantation disorders. *Placenta.* 2003;24:281-296.
35. Lathi RB, Swiersz L, Basina M, Giudice LC. The endometrium in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diab.* 2002;9:480-485.
36. Jakubowicz DJ, Seppälä M, Jakubowicz S, et coll. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodefin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1126-1133.
37. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et coll. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6072-6076.
38. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara HE, Perez-Bravo F, Recabarren SE. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Hum Reprod.* 2002;17:2573-2579.
39. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril.* 1998;69:682-690.
40. Solano ME, Elia E, Luchetti CG, et coll. Metformin prevents embryonic resorption induced by hyperandrogenisation with dehydroepiandrosterone in mice. *Reprod Fertil Dev.* 2006;18:533-544.
41. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:673-683.
42. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16:226-229.
43. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen E-M, Viinikka L, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:344-347.
44. Carlsen SM, Romundstad P, Jacobsen G. Early second-trimester hyperandrogenemia and subsequent preeclampsia: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:117-121.
45. Mecenas CA, Giussani DA, Owiny JR, et coll. Production of premature delivery in pregnant rhesus monkeys by androstenedione infusion. *Nat Med.* 1996;2:443-448.
46. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1416-1423.
47. Salvesen KA, Vanky E, Carlsen SM. Metformin treatment in pregnant women with polycystic ovary syndrome – is reduced complication rate mediated by changes in the uteroplacental circulation? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:433-437.
48. Glueck CJ, Phillips H, Wang P, Sieve-Smith L, Kobayashi S. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002; 77:520-525.
49. Glueck CJ, Prankoff J, Aregawi D, Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* Aug 2, 2007 Epub ahead of print.
50. Vanky E, Salvesen K, Heimstad R, Fougner KJ, Romundstad P, Carlsen SM. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod.* 2004;19:1734-1740.
51. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokin.* 1996;30:359-371.
52. Hughes RC, Gardiner SJ, Begg EJ, Zhang M. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of metformin. *Diabet Med.* 2006;23:323-326.
53. Schneider H, Dancis J. *In vitro* perfusion of human placental tissue. Dans : Keller PJ, réd. *Contribution to Gynecology and Obstetrics.* Vol 13. New York: Karger; 1985:1-189.
54. Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Patrikeeva SL, Hankins GD, Ahmed MS. Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1081-1085.
55. Elliott BD, Langer O, Schuessling F. Human placental glucose uptake and transport are not altered by the oral antihyperglycemic agent metformin. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:527-530.
56. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83:1575-1578.
57. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med.* 2000;17:507-511.
58. Glueck CJ, Bornovali S, Prankoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, preeclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med.* 2004;21:829-836.
59. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006;86:658-663.
60. Glueck CJ, Goldenberg N, Prankoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod.* 2004;19:1323-1330.
61. Homko CJ, Reece EA. Insulins and oral hypoglycemic agents in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19:679-686.
62. Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother.* 2007;41:1174-1180.

Réunions scientifiques à venir

3 au 7 mai 2008

10th European Congress of Endocrinology (ECE)

Berlin, Allemagne

Renseignements : www.ece2008.com

6 au 10 juin 2008

68th Scientific Sessions

American Diabetes Association

San Francisco, Californie

Renseignements : http://professional.diabetes.org/Congress_Display.aspx?TYP=9&SID=39&CID=58000

15 au 18 juin 2008

ENDO 2008 – The Endocrine Society

San Francisco, Californie

Renseignements : <http://www.endo-society.org/endo/>

Le Dr Kraw déclare qu'elle n'a aucun conflit d'intérêt à divulguer en association avec le contenu de cet article.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis