



UCLouvain

Faculté de pharmacie

et des sciences biomédicales

La place de la metformine dans le traitement de l'infertilité chez les femmes qui souffrent de SOPK

Auteure : Salsabil Jaber

Promoteur(s) : Mathieu Luyckx

Année académique 2025-2026

Intitulé du master et de la finalité spécialisée

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave.

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont accompagnée pendant la réalisation de ce mémoire :

Mon promoteur, Mathieu Luyckx, pour sa disponibilité, son accompagnement, ses conseils avisés, ses relectures multiples et son aide précieuse tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Mes parents, pour le temps passé à la relecture de ce mémoire. De même que pour le soutien et les encouragements qu'ils m'ont apportés durant tout mon parcours universitaire.

Liste des abréviations

AMH Hormone Antimüllérienne

DHT Dihydrotestostérone

ESHRE European Society of Human Reproduction and Embryology

FIV Fécondation In Vitro

FSH Hormone folliculo-stimulante

GnRH Gonadoréline ou Gonadotrophin-releasing hormone

hCG Gonadotrophine chorionique humaine

IGF-1 Insulin-like growth factor 1 IMC Index de masse corporelle

IR Insulinorésistance

LH Hormone lutéinisante

OCT1 Organic cation transporter 1

SHBG Sex hormone binding globulin

SOPK Syndrome des ovaires polykystiques

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Figures :

Figure 1: Schéma représentant le cycle menstruel physiologique

Figure 2: Rôle de l'AMH dans l'axe hypothalamo-hypophysaire (Catteau-Jonard et al, 2016)

Figure 3: Rôle de l'AMH dans le développement folliculaire (Dumont et al., 2015).

Figure 4: Schéma illustrant le cercle vicieux entre l'insulinorésistance, l'hyperinsulinisme et l'hyperandrogénie dans le SOPK (Dunaif, 1997).

Figure 5: Résumé des gènes impliqués dans la physiopathologie du SOPK : cytochrome P450 (CYP), substrat du récepteur à l'insuline (IRS), gène de l'insuline (INS), récepteur de l'insuline (INSR), gène du récepteur aux androgènes (AR), globuline liant les hormones

Figure 6: Les manifestations du SOPK évoluent avec l'âge : à l'adolescence (15 ans), dominant l'hyperandrogénie et les cycles irréguliers ; à 25–30 ans, l'infertilité apparaît ; vers 45 ans, s'ajoute une intolérance aux glucides ; et à 55 ans, les risques cardio

Figure 7 : Mécanisme d'action du citrate de clomiphène dans le SOPK (Cunha & Póvoa, 2021).

Figure 8 : schéma représentant le mécanisme d'action de la metformine (Mohamed et al., 2021)

Figure 9 : Diagramme de flux des participantes, depuis le préscreening jusqu'à la répartition finale dans les trois groupes de traitement et les retraits survenus au cours de l'étude (Legro et al. 2007).

Figure 10 : Taux cumulés de naissances vivantes en fonction du traitement (A) et de l'indice de masse corporelle (B), exprimés en nombre de jours depuis la randomisation. L'association clomiphène–metformine montre une supériorité significative sur les deux monothérapies

Figure 11 : Diagramme de flux des participantes, depuis le préscreening jusqu'à la répartition finale dans les trois groupes de traitement et les retraits survenus au cours de l'étude (Johnson et al, 2010)

Tableaux :

Tableau 1: Les différents phénotypes du SOPK

Tableau 2 : Critères de diagnostics du syndrome métabolique

Tableau 3 : Ce tableau présente les taux de grossesse clinique, de naissance vivante, de pertes précoces et tardives, ainsi que les données sur l'ovulation selon le traitement administré et l'IMC des patientes.

Tableau 4 : Caractéristiques de base des patientes dans les trois groupes d'intervention: clomiphène seul (groupe I), metformine seule (groupe II) et association clomiphène–metformine (groupe III). Les différences entre les groupes ne sont pas statistiquement significatives pour l'ensemble des variables (Kar & Sanchita, 2015)

Tableau 5: Paramètres hormonaux et métaboliques des patientes avant traitement dans les trois groupes d'intervention : clomiphène seul (groupe I), metformine seule (groupe II) et combinaison clomiphène–metformine (groupe III). Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les groupes (Kar & Sanchita, 2015).

Tableau 6: Résultats de l'induction de l'ovulation après trois cycles de traitement : taux d'ovulation, de grossesse, de pertes précoces de grossesse (EPL), de grossesse extra-utérine, d'avortement spontané et de naissances vivantes (LBR) dans les trois groupes. Le groupe clomiphène–metformine montre les meilleurs taux d'ovulation et de naissances vivantes. (Kar & Sanchita, 2015)

Tableau 7 : Comparaisons statistiques entre les groupes : taux d'ovulation et de naissances vivantes (LBR), avec valeurs de p, rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance (CI). Seule la comparaison « clomiphène + metformine » versus « clomiphène seul » montre une différence significative pour le taux d'ovulation (Kar & Sanchita, 2015)

Table des matières

Remerciements	3
Introduction	9
I. Généralités sur le Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK)	10
1.1. Définition	10
1.2. Une pathologie aux multiples variants : les phénotypes du SOPK	12
II. Physiopathologie du SOPK	13
2.1 Physiologie du cycle menstruel normal	13
2.2. Les mécanismes physiopathologiques	16
2.2.1) Hyperandrogénie ovarienne et trouble de la folliculogénèse :	16
• 2.2.2) Insulinorésistance, hyperinsulinisme et hyperandrogénie	18
2.2.3. Facteurs génétiques et environnementaux	19
III. Impact du SOPK :	21
3.1) Manifestations cliniques	21
3.1.1) Trouble de l'ovulation	21
3.1.2) Hirsutisme :	22
3.1.3) Acné	22
3.1.4) Alopécie	22
3.1.5) Syndrome métabolique	23
3.1.6) Insulinorésistance et hyperinsulémie	23
3.1.7) Obésité et surpoids	24
3.1.8) Maladies cardiovasculaires	24
IV. Prise en charge de l'infertilité chez les femmes souffrant de SOPK	25
4.1. Définition de l'infertilité	25
4.2. Traitement non médicamenteux : règles hygiéno-diététiques	25
4.3. Traitements médicamenteux	26
4.3.1. Le citrate de clomifène	26
4.3.2. Le létrozole	28
4.3.3. Les gonadotrophines	28
4.3.4. Traitement chirurgical : drilling ovarien	29
4.3.5. Assistance médicale à la procréation : fécondation in vitro (FIV)	29
V. La Metformine	30
5.1. Indications	30
5.2. Pharmacodynamie	31
5.3. Pharmacocinétique	32
5.4. Effets indésirables et contre-indication	33
5.5. La metformine dans le SOPK	33

VI. La place de la metformine dans le traitement de l'infertilité chez les femmes souffrant de SOPK.....	34
6.1 Etude 1: Legro et al. 2007 « Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome »	35
a) Matériels et méthodes :	35
b) Résultats :	36
c) Discussion	38
d) Avantages et limites de l'étude	39
e) Conclusion :	40
6.2. Etude 2: Johnson 2010 « PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene »	40
a) Matériels et méthodes :	40
b) Résultats	41
c) Discussion :	43
d) Avantages et limites de l'étude	44
e) Conclusion :	44
6.3. Etude 3 : Kar et Sanchita 2015 « Clomiphene citrate, metformin or a combination of both as the first line ovulation induction drug for Asian Indian women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial »	45
a) Matériels et méthodes.....	45
b) Résultats.....	46
c) Discussion :	48
d) Avantages et limites de l'étude :	48
e) Conclusion :	48
6.4. Discussion générale.....	49
Conclusion et perspectives.....	51
RESUME	63
ABSTRACT.....	64

Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'une des pathologies endocriniennes les plus fréquentes chez les femmes en âge de procréer. Il affecte entre 5 % et 15 % de cette population selon les critères diagnostiques utilisés (Teedee et al, 2018).

Ce trouble se caractérise par une combinaison variable d'anovulation chronique, d'hyperandrogénie clinique ou biologique et d'aspect polykystiques des ovaires à l'échographie. Sur le plan clinique, le SOPK peut se manifester par des cycles menstruels irréguliers, une infertilité, un hirsutisme, une acné, une alopecie, et parfois une obésité abdominale. L'impact métabolique de cette affection n'est pas négligeable : elle est souvent associée à une résistance à l'insuline, qui favorise à la fois l'hyperandrogénie et les troubles ovulatoires (Escobar-Morreale, 2018).

L'infertilité, qui constitue l'un des motifs de consultation les plus fréquents chez les femmes atteintes de SOPK, résulte principalement d'une anovulation chronique. Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été mises en place pour corriger cette anovulation, notamment l'usage du citrate de clomifène, traitement de première intention dans l'infertilité anovulatoire. Néanmoins, son efficacité reste limitée chez un certain nombre de patientes, notamment celles présentant une obésité, ce qui a motivé l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques (Thaddeus et al, 2015).

La metformine, un biguanide largement utilisé dans le traitement du diabète de type 2, a suscité un intérêt croissant dans la prise en charge du SOPK. Son efficacité repose sur son action sur la résistance à l'insuline qui joue chez un grand nombre de patientes un rôle central dans le développement de l'anovulation (Massin et al, 2003). Plusieurs essais cliniques ont évalué le rôle de cette molécule, seule ou en association avec le clomifène, dans l'induction de l'ovulation et l'amélioration des chances de grossesse (Baillargeon et al, 2004 ; Fleming et al, 2002 ; Moghetti et al, 2000).

Dans ce contexte, ce mémoire vise à répondre à la problématique suivante : dans quelle mesure la metformine constitue-t-elle une alternative ou un complément efficace au citrate de clomifène dans le traitement de l'infertilité liée au SOPK ? Cet écrit se propose d'examiner les fondements physiopathologiques, les mécanismes d'action ainsi que les résultats d'études comparatives entre ces deux approches, dans le but d'évaluer la pertinence de l'intégration de la metformine dans les stratégies thérapeutiques contemporaines.

I. Généralités sur le Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK)

1.1. Définition

La première description du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) remonte à 1935, lorsque Stein et Leventhal ont mis en évidence la coexistence de trois manifestations cliniques majeures : la présence d'ovaires polykystiques, l'hirsutisme et des troubles du cycle menstruel tels que l'oligoménorrhée ou l'aménorrhée (Stein et al., 1935 ; Azziz et al., 2016). L'appellation du syndrome provient des observations initiales de Stein et Leventhal qui interprétaient les multiples structures visibles à l'échographie comme des « kystes ». Il s'agit en réalité d'une accumulation de follicules ovariens immatures bloqués dans leur développement.

C'est un trouble endocrinien chronique multifactoriel. Il constitue l'une des endocrinopathies les plus fréquentes chez la femme en âge de procréer avec une prévalence estimée entre 5 et 15% (Teedee et al, 2018). Il est actuellement la première cause d'infertilité liée à une absence d'ovulation (anovulation) (Broekmans et al, 2016 ; Teedee et al, 2018). Les patientes qui en sont atteintes présentent des manifestations cliniques variées selon le phénotype de la maladie, l'âge et le mode de vie.

Ce n'est qu'en 1990 qu'une première définition consensuelle et des critères diagnostiques précis ont été établis par le National Institutes of Health (NIH), positionnant le SOPK comme une association d'hyperandrogénie (cliniquement ou biologiquement démontrée) et de troubles de l'ovulation, après avoir éliminé toute autre cause possible (Szydlarska et al., 2017).

En 2003, la conférence de Rotterdam, organisée par l'ESHRE et l'ASRM, a enrichi la définition du SOPK en y intégrant des critères échographiques et morphologiques. Selon cette révision, le diagnostic de SOPK repose sur la présence d'au moins deux des trois critères suivants : oligo- ou anovulation, signes d'hyperandrogénie (cliniques et/ou biologiques), et aspect polykystique des ovaires à l'imagerie (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

- Oligo-ovulation ou anovulation

→ Cycles menstruels irréguliers ou absents, traduisant une dysovulation ou une absence d'ovulation.

- Une hyperandrogénie (cliniques et/ou biologiques)

→ Excès d'androgènes visibles par une pilosité excessive (hirsutisme), acné, alopecie androgénique ou confirmés par un dosage hormonal. Ce dosage réalisé par prise de sang, évalue les taux de testostérone totale, testostérone libre, androstènedione, sulfate de déhydroépiandrosterone (S-DHEA) et l'index androgénique libre (FAI).

- Morphologie ovarienne polykystique à l'échographie

→ Présence de 12 follicules ou plus par ovaire, mesurant 2 à 9 mm de diamètre, et/ou volume ovarien >10 ml.

Il est important de souligner que ce diagnostic se fait toujours après exclusion d'autres causes d'hyperandrogénie ou d'irrégularités du cycle (hyperplasie congénitale des surrénales, grossesse, hyperprolactinémie, dysthyroïdie, syndrome de Cushing etc.)

Ces critères sont reconnus internationalement et permettent d'avoir toute la diversité des profils SOPK, même s'ils sont peu spécifiques, surtout chez les jeunes femmes ayant un indice de masse corporel normal (Declaye et al., 2017 ; Imaouen et al., 2017).

Lors du congrès de l'ESHRE en 2018, de nouvelles recommandations internationales ont été émises concernant le diagnostic et la surveillance du syndrome des ovaires polykystiques. Les nouveaux critères diagnostiques s'appuient sur les recommandations de Rotterdam formulées en 2003, tout en intégrant les avancées technologiques en imagerie ultrasonore. Grâce à une meilleure résolution des appareils d'échographie, la capacité à différencier les follicules a significativement progressé, justifiant une révision du seuil échographique permettant d'identifier un ovaire polykystique. Ainsi, un SOPK est désormais défini par la présence d'au moins 20 follicules antraux de petite taille, contre 12 dans la version initiale des critères de Rotterdam, ou par un volume ovarien supérieur ou égal à 10 ml. Il convient de souligner que le SOPK demeure un diagnostic d'exclusion et que l'échographie n'est pas recommandée chez les adolescentes pour éviter le surdiagnostic lié à la physiologie pubertaire (Teedee et al, 2018 ; MCHRI, 2018).

A noter qu'une nouvelle révision a eu lieu en 2023, le diagnostic reste basé sur les critères de Rotterdam avec toujours deux critères sur trois pour le diagnostic chez l'adulte. Ce qui change c'est l'introduction du dosage de l'AMH (hormone anti-müllérienne) pour le diagnostic du SOPK. En effet il est dorénavant possible de

remplacer l'échographie par un dosage de l'AMH chez l'adulte (Teedee et al, 2023). Chez l'adolescente le dosage de l'AMH n'est pas recommandé pour les mêmes raisons que celles de l'échographie (Teedee et al, 2023).

1.2. Une pathologie aux multiples variants : les phénotypes du SOPK

Les femmes atteintes de SOPK se caractérisent par une grande diversité clinique. Afin de mieux traduire cette hétérogénéité, un groupe d'experts a défini quatre phénotypes distincts, classé de A à D selon la sévérité clinique et en fonction de la combinaison des trois critères diagnostiques établis lors du consensus de Rotterdam (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

Le phénotype A comprend les trois critères et correspond à la forme la plus sévère : la femme a des cycles très irréguliers, un excès d'androgène et une échographie révélant une architecture ovarienne typique du SOPK. Ces femmes ont un risque accru de rencontrer des problèmes métaboliques tel qu'une résistance à l'insuline, un diabète de type 2 ou certaines dyslipidémies (Krentowska & Kowalska, 2022 ; Williams, Mortada, & Porter, 2016).

Dans le phénotype D, la forme la moins sévère, il n'y a pas d'hyperandrogénie. Conséquemment, les patientes n'ont pas de problème lié à l'excès d'androgènes tel que l'hirsutisme ou l'alopécie que peuvent avoir les femmes ayant les trois autres formes de SOPK. Il associe une anovulation et une morphologie polykystique et tend à être moins symptomatique sur le plan métabolique, bien qu'il puisse affecter la fertilité (Broekmans et al., 2006 ; Farhadi-Azar et al., 2022).

Entre ces deux phénotypes, les phénotypes B et C illustrent d'autres formes du syndrome. Le premier combine anovulation et hyperandrogénie, sans trace échographique d'ovaires polykystiques (mais avec un risque métabolique similaire au phénotype A) Le second, appelé aussi phénotype ovulatoire, réunit hyperandrogénie et morphologie polykystique, mais avec une ovulation régulière.

Tableau 3: Les différents phénotypes du SOPK

Symptômes / Critères	Phénotype A (complet)	Phénotype B (sans ovaires polykystiques)	Phénotype C (ovulation préservée)	Phénotype D (sans hyperandrogénie)
Anovulation	✓	✓		✓
Hyperandrogénie (hirsutisme, acné, etc.)	✓	✓	✓	
Morphologie ovarienne polykystique	✓		✓	✓

Il est à noter que pour un même phénotype, l'expression clinique du SOPK peut être très variable d'une femme à l'autre. Les caractéristiques ethniques influencent grandement la présentation du syndrome en particulier les manifestations cutanées et métaboliques (Farhadi-Azar et al., 2022 ; Jones & Goodarzi, 2016). Les recommandations internationales récentes (2023) intègrent désormais ces différences ethniques dans le diagnostic et la prise en charge des patientes (Teede et al., 2023).

De plus, la prévalence de ces quatre phénotypes varie fortement d'une région à l'autre du monde. Par exemple, en Europe et aux États-Unis, le phénotype A est le plus fréquent avec 44,9 %, suivi des phénotypes B (14,9 %), C (16,2 %) et D (18,2 %). En Inde, la prédominance du phénotype A est encore plus marquée, atteignant 67,7 %, tandis que les phénotypes B, C et D représentent respectivement 11 %, 17,7 % et 3,6 %. En Iran, les données indiquent une répartition de 50 % pour le phénotype A, 26 % pour le B, 14 % pour le C et 10 % pour le D. Ces variations régionales soulignent l'influence des facteurs génétiques, métaboliques et environnementaux sur la présentation clinique du SOPK (Chiaffarino et al., 2022 ; Sachdeva et al., 2019 ; Farhadi-Azar et al., 2022).

II. Physiopathologie du SOPK

2.1 Physiologie du cycle menstruel normal

Le cycle menstruel se décompose en trois phases : La phase folliculaire qui commence par le premier des règles qui correspond au premier jour du cycle ; La phase ovulatoire correspond

au 14^{ème} jour du cycle pour un cycle régulier de 28 jours ; La phase lutéale qui commence à partir du 14^e jour jusqu'au 28^e jour dans un cycle classique.

- Phase folliculaire

La phase folliculaire commence le premier jour des menstruations et se termine par l'ovulation qui survient généralement le 14^{ème} jour dans un cycle typique de 28 jours.

Au cours de cette phase, l'hormone folliculostimulante (FSH) produit par l'hypophyse sous l'effet de la gonadolibérine (GnRH), stimule le recrutement et la croissance d'une cohorte de follicules. Parmi ces follicules, un seul – le plus sensible à la FSH – atteindra le stade de maturation. Ce follicule, appelé follicule de Graaf est celui qui sera sélectionné pour expulser l'ovocyte. Il va sécréter des quantités croissantes d'œstradiol sous le contrôle de la FSH qui va déclencher le pic de LH. Ce pic signe l'ovulation qui a lieu le 14^{ème} jour du cycle en moyenne et permet la libération de l'ovocyte. Durant cette phase ce sont les cellules de la granulosa qui synthétise l'œstrogène sous le contrôle de la FSH. Cette dernière est produite à partir des androgènes synthétisés par les cellules de la thèque, converti en oestrogène par l'aromatase. (Mcgee et al 2000 ; Robin et al, 2019)

De plus, l'œstrogène va agir sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et va exercer un rétrocontrôle négatif sur ce dernier ce qui va aboutir à une baisse de la sécrétion de FSH jusqu'à arriver sous un certain seuil et entraîner l'atrésie des follicules immatures via l'apoptose des cellules de la granulosa (Mcgee et al 2000 ; Robin et al, 2019) .

Ovulation

L'ovulation survient après le pic de la LH, généralement au 14^{ème} jour pour un cycle de 28 jours. L'augmentation de la LH est initiée par une augmentation importante du taux d'œstrogène produit par le follicule dominant. Cette augmentation stimule la lutéinisation des cellules de la granulosa et la synthèse de la progestérone responsable de la poussée de FSH en milieu de cycle. Par ailleurs, la LH stimule la reprise de la méiose et l'achèvement de la division cellulaire de l'ovocyte avec la libération du premier corps polaire. La LH stimule également l'augmentation du taux de prostaglandines et d'enzymes protéolytiques telles que la plasmine et le collagénase qui entraine la libération du complexe ovocyte-cumulus (Mcgee et al 2000 ; Robin et al, 2019) .

- Phase lutéale

La phase lutéale commence après l'ovulation et dure en moyenne 14 jours. Les cellules de la granulosa lutéinisées se combinent aux cellules thécales puis au stroma ovarien pour donner le corps jaune. Ce dernier sécrète principalement la progestérone, qui en synergie avec les œstrogènes prépare l'endomètre à l'implantation de l'ovule fécondé. A l'absence de fécondation, le corps jaune subit une lutéolyse sous l'influence des prostaglandines, aboutissant à la formation d'un tissu cicatriciel appelé corps albican. De plus, les sécrétions d'œstradiol et de progestérone s'effondrent ce qui mène à une augmentation de la concentration de FSH et qui déclenche un nouveau cycle (Mcgee et al , 2000 ; Robin et al 2019)

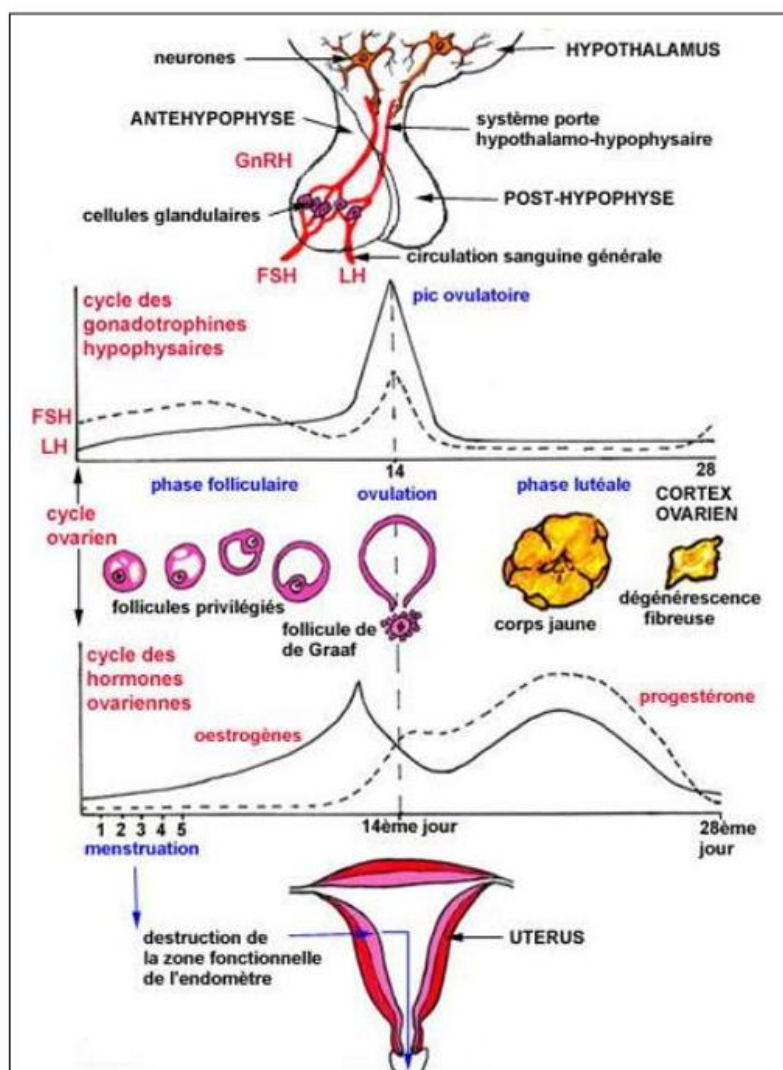


Figure 11: Schéma représentant le cycle menstruel physiologique

Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>

2.2. Les mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) sont assez complexes et restent à ce jour pas totalement compris et élucidés. Cependant, plusieurs études suggèrent que l'hyperandrogénie, les troubles de la folliculogénèse et la dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire constituent les principaux mécanismes sous-jacents et l'hyperinsulinisme un facteur aggravant.

2.2.1) Hyperandrogénie ovarienne et trouble de la folliculogénèse :

Dans le SOPK, au niveau des cellules de la thèque ovarienne, on observe un déséquilibre intrinsèque de la stéroïdogénèse dû à une surexpression des enzymes impliquées dans la synthèse des androgènes. Cette dernière se traduit par une production exagérée de testostérone créant ainsi une hyperandrogénie (hyperandrogénie primitive) (Robin et al, 2019 ; Catteau et al, 2022 ; Gourbesville et al, 2019).

De plus, cet excès d'androgène serait à l'origine de la dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire observée dans le SOPK (Blank et al, 2006). En effet cette hyperandrogénie entraîne une altération du rétrocontrôle négatif exercé par les hormones sexuelles sur la sécrétion des gonadotrophines. Cela se caractérise par une augmentation anormale de la fréquence des pulses de GnRH (gonadotropin-releasing hormone) par l'hypothalamus (Torre et Fernandez, 2007 ; Haisenleder et al 1991), entraînant une sécrétion accrue de LH au détriment de la FSH (Gourbesville et al, 2019). Cette élévation du taux de LH va stimuler les cellules thécales des ovaires qui sont responsables de la synthèse des androgènes, ce qui va aboutir à une augmentation significative de la production de testostérone (Gourbesville et al, 2019).

Par ailleurs, l'AMH qui est une hormone synthétisée par les cellules de la granulosa des follicules antraux et pré antraux est retrouvée en excès chez les femmes souffrant de SOPK. Il semblerait que ce taux élevé d'AMH exercerait une action stimulante sur les neurones hypothalamiques à GnRH, en se liant à leurs récepteurs spécifiques localisés sur les corps cellulaires. Cette interaction entraîne une hyperexcitabilité neuronale, responsable d'une augmentation de la fréquence des impulsions de GnRH, induisant à son tour une sécrétion accrue de LH par l'antéhypophyse qui aboutit, comme nous l'avons vu, à une hyperandrogénie via la stimulation de la synthèse des androgènes par les cellules de la thèque (Gourbesville et al., 2019 ; Catteau-Jonard et al., 2016).

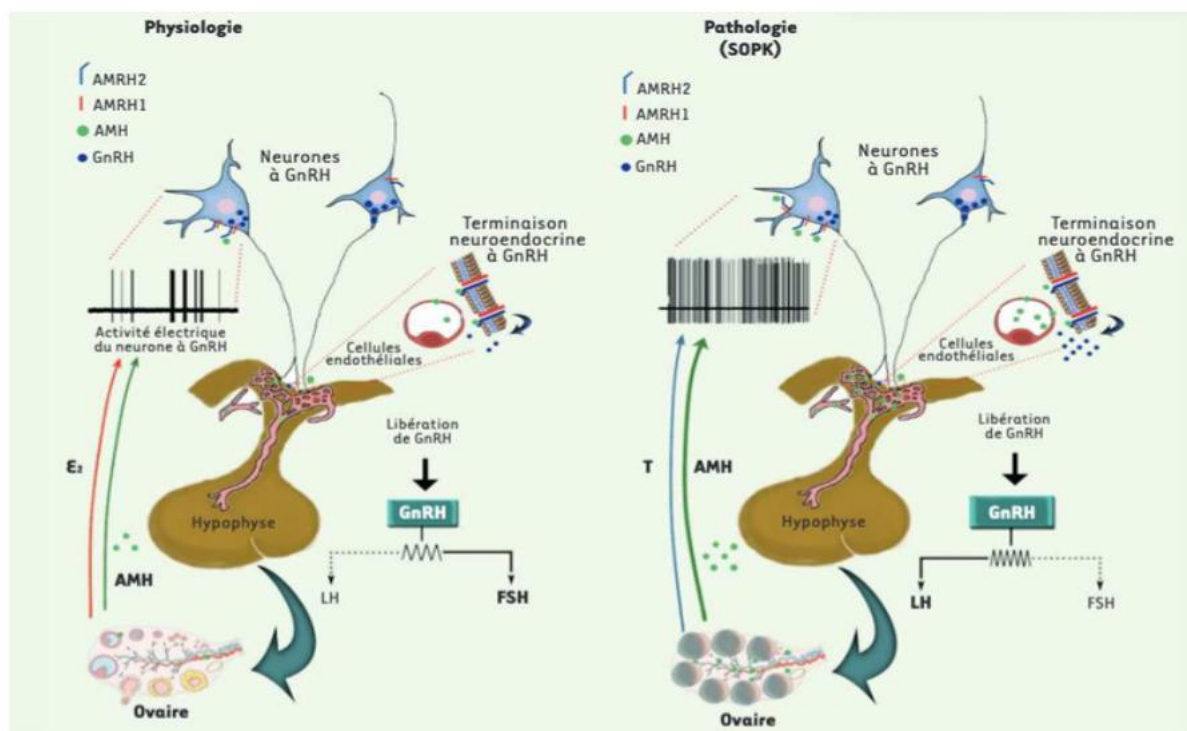


Figure 12: Rôle de l'AMH dans l'axe hypothalamo-hypophysaire (Catteau-Jonard et al, 2016)

En plus de son rôle sur la régulation de la sécrétion de la LH, l'AMH joue également dans la régulation de la folliculogénèse. Sur le plan physiologique, l'AMH agit comme un inhibiteur naturel de la FSH, limitant ainsi l'activation prématurée des follicules primordiaux par cette dernière. Ce mécanisme permet de préserver le capital folliculaire en évitant un recrutement excessif et précoce, responsable d'un épuisement accéléré de la réserve ovarienne (Iliodromiti et al., 2013) (Figure 5). Cependant, dans le SOPK, sa sécrétion excessive (deux à trois fois supérieur à la moyenne) freine l'effet de la FSH sur les follicules pré-antraux et antraux, entravant leur développement vers les stades plus avancés. Ce blocage, désigné sous le terme de « follicular arrest », empêche la sélection d'un follicule dominant, entraînant une stagnation du processus de maturation folliculaire (Dumont et al., 2015 ; Durlinger et al., 2002). Cette interruption de la croissance folliculaire conduit à une accumulation de petits follicules antraux visibles en échographie, caractéristique du syndrome des ovaires polykystiques et aux troubles de l'ovulation (Dumont et al, 2015).

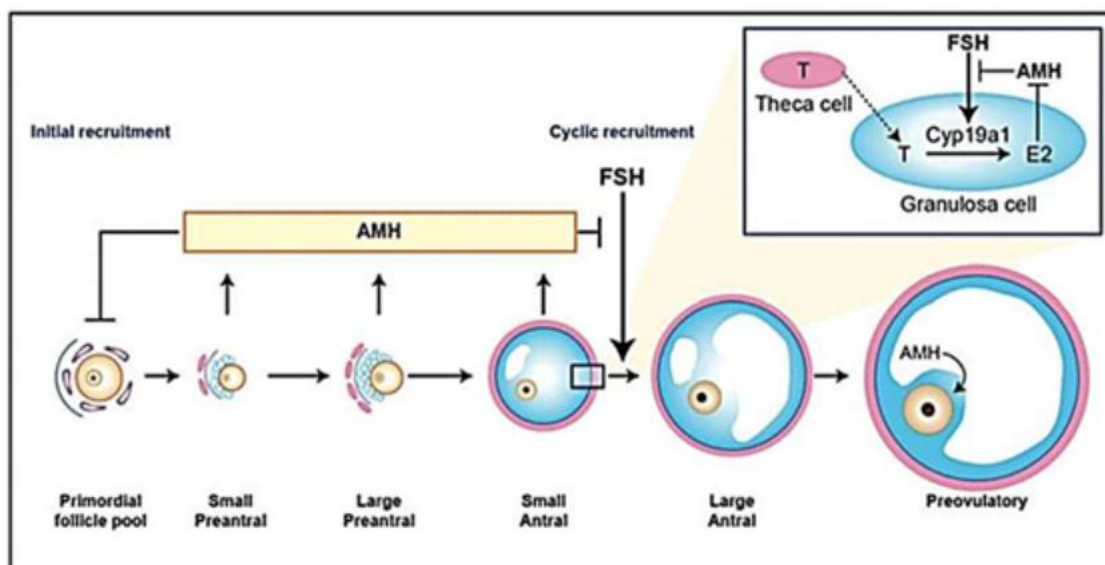


Figure 13: Rôle de l'AMH dans le développement folliculaire (Dumont et al., 2015).

D'ailleurs il a été montré une acquisition prématurée des récepteurs de la LH par les cellules de la granulosa chez les patientes atteintes de SOPK. Ce phénomène, induit par les androgènes et/ou l'insuline, entraîne une différenciation prématurée des cellules granulaires, compromettant la croissance folliculaire et la sélection du follicule dominant (Robin et al, 2010 ; Catteau-Jonard et al, 2022).

• 2.2.2) Insulinorésistance, hyperinsulinisme et hyperandrogénie

Le SOPK est fréquemment associé à une résistance à l'insuline. Cette insulinorésistance qui affecte principalement le tissu musculaire et adipeux, entraîne un hyperinsulinisme compensateur (Dunaif et al, 1997). Cette insuline en excès joue un rôle dans l'hyperandrogénie ovarienne. En effet, elle exerce une action directe sur les cellules thécales, en activant la synthèse de testostérone en augmentant l'expression et l'activité des enzymes clés de la stéroïdogénèse ovarienne, telles que la 17 α -hydroxylase et la 17,20-lyase, responsables de la biosynthèse des androgènes (Azgaou et al, 2016 ; Robin et al, 2010). Elle inhibe également au niveau du foie la synthèse de la protéine de liaison aux hormones sexuelles (sex hormone binding globulin : SHBG), ce qui entraîne une élévation des taux circulants d'androgènes libres, biologiquement actifs (Azgaou et al, 2016 ; Robin et al, 2010). Elle potentialise aussi la sécrétion de LH en agissant directement sur l'hypophyse, exacerbant la synthèse des androgènes (Azgaou et al 2019 ; Robin et al 2010). Enfin, elle réduit au niveau du foie la synthèse des protéines de liaison de l'IGF-1 (IGFBP-1), augmentant ainsi la

En parallèle, d'autres études ont montré que l'environnement joue un rôle important dans la survenue du SOPK. Par exemple, le bisphénol A ainsi que différents perturbateurs hormonaux, interfèrent avec la production des stéroïdes ou provoquent de l'inflammation, aggravant la résistance à l'insuline et l'hyperandrogénie (Jozkowiak et al., 2022).

Récemment, la recherche avance sur ce sujet et se rend compte que l'on retrouve chez uniquement 10% des patientes des mutations expliquant l'apparition du SOPK. Dans la majorité des cas, aucun facteur génétique n'est observé. Dès lors, les explications peuvent se retrouver au niveau des mécanismes épigénétiques. Ceux-ci jouent un rôle dans l'expression des gènes sans en modifier la séquence, et jouent un rôle important dans l'apparition de ce trouble. En effet, suite à des facteurs environnementaux, tels que l'alimentation ou des perturbateurs endocriniens, des modifications épigénétiques peuvent se produire, et avoir un impact sur l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme de l'insuline, la synthèse d'hormone ou la fonction ovarienne. Ceci peut mener à une anovulation et/ou la présence d'une hyperandrogénie (Bruni, Capozzi, & Lello, 2022).

A partir de ces analyses, nous comprenons l'intérêt d'une prise en charge globale des patientes atteintes de SOPK par le corps médical. Comprendre l'étiologie de ce syndrome est la base pour envisager des pistes de prévention et de traitements.

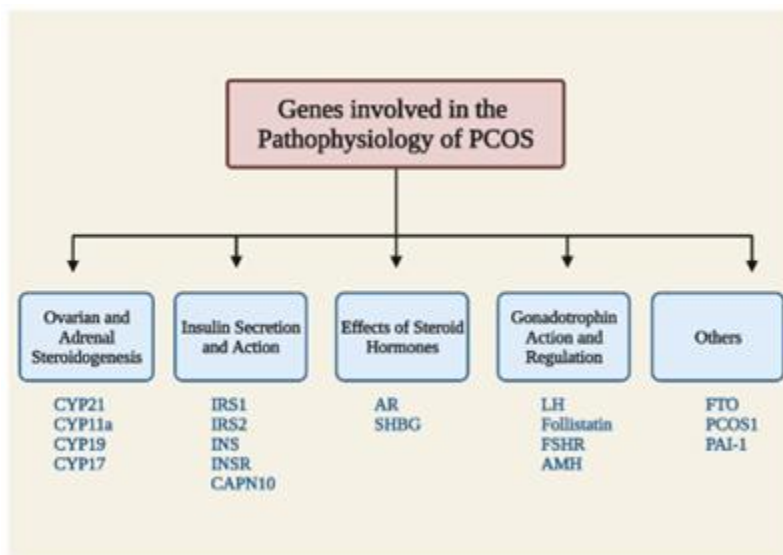


Figure 15: Résumé des gènes impliqués dans la physiopathologie du SOPK : cytochrome P450 (CYP), substrat du récepteur à l'insuline (IRS), gène de l'insuline (INS), récepteur de l'insuline (INSR), gène du récepteur aux androgènes (AR), globuline liant les hormones

III. Impact du SOPK :

3.1) Manifestations cliniques

Le SOPK s'exprime selon différentes manifestations cliniques. En effet, les symptômes varient d'une femme à l'autre mais dépendent également de l'âge de la patiente. On va retrouver chez l'adolescente et la jeune femme des symptômes liés à l'hyperandrogénie tel que l'hirsutisme, l'acné ou l'alopécie. Il y aura également le risque à cet âge d'avoir des troubles de l'ovulation qui mènent à des cycles menstruels irréguliers et à l'infertilité. Ensuite lorsque les patientes approchent la ménopause et l'atteint ce sont les symptômes et les maladies en rapport avec le syndrome métabolique qui apparaissent tel que l'insulinorésistance, le diabète de type 2 ou les maladies cardiovasculaires.

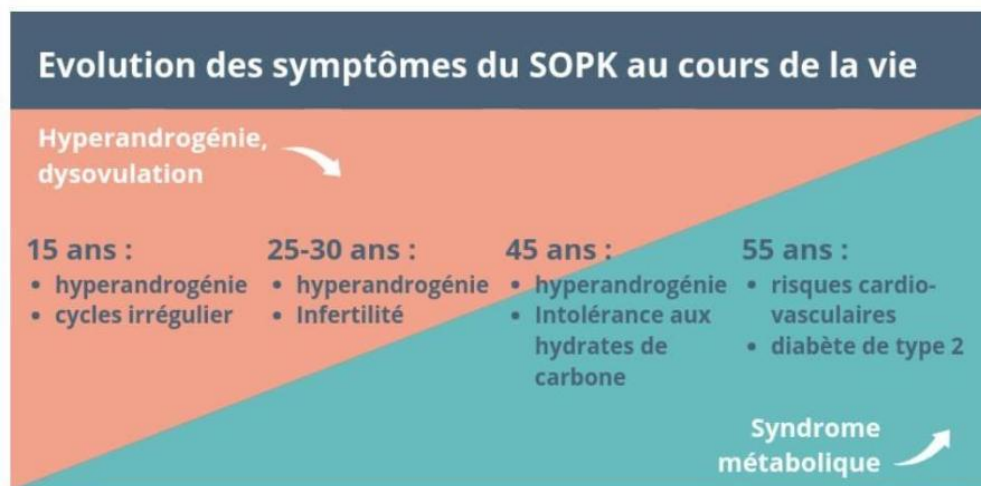


Figure 16: Les manifestations du SOPK évoluent avec l'âge : à l'adolescence (15 ans), dominent l'hyperandrogénie et les cycles irréguliers ; à 25-30 ans, l'infertilité apparaît ; vers 45 ans, s'ajoute une intolérance aux glucides ; et à 55 ans, les risques cardio

3.1.1) Trouble de l'ovulation

Les troubles de l'ovulation se caractérisent par l'absence d'ovulation entraînant des cycles menstruels irréguliers, des aménorrhées et dans certains cas, une infertilité. Ces dysfonctionnements trouvent leur origine dans plusieurs mécanismes physiopathologiques, notamment l'hyperandrogénie ovarienne, l'hyperinsulinisme associée à une résistance à l'insuline, et une altération de la signalisation paracrine intra-ovarienne, perturbant ainsi la croissance folliculaire. Ces anomalies induisent, d'une part, un arrêt de la croissance folliculaire et, d'autre part, une altération du mécanisme de dominance folliculaire, ce qui se traduit par des irrégularités menstruelles et une anovulation (Torre et Fernandes, 2007).

3.1.2) Hirsutisme :

L'hirsutisme constitue l'une des manifestations cliniques majeures du SOPK. Il concerne en effet près de 70 à 80 % des patientes atteintes, alors qu'il ne touche que 4 à 11 % des femmes dans la population générale (Spritzer et al , 2016 ; Matheson et al, 2019). Il se définit comme une croissance excessive de poils épais et pigmentés chez la femme, localisée sur des zones dites androgéno-dépendantes, correspondant à des régions où la pilosité est habituellement masculine tel que le visage, le thorax, la ligne blanche abdominale, le dos ou encore la face interne des cuisses (Spritzer et al 2022) . Son évaluation repose sur le score de Ferriman-Gallwey qui permet d'établir un degré de sévérité (absent, léger, modéré ou sévère) et qui quantifie la pilosité sur neuf régions corporelles distinctes (la lèvre supérieure, le menton, la poitrine, le haut et le bas de l'abdomen, le haut du bras, la cuisse, ainsi que le haut et le bas du dos) (Matheson et al , 2019).

3.1.3) Acné

Dans le SOPK, l'acné est fréquemment observée chez les patientes. Elle est dû à l'excès d'androgènes circulants qui stimule de manière excessive l'activité des glandes sébacées, entraînant une sécrétion accrue de sébum responsable d'une hyper-séborrhée (Vexiau et al, 2002). Ce milieu riche en sébum favorise l'apparition d'une acné dite polymorphe, caractérisée par la coexistence de lésions rétentionnelles, telles que les comédons, et de lésions inflammatoires sous forme de papules ou de pustules. Les zones les plus touchées correspondent aux régions riches en glandes sébacées, notamment le visage, le tronc antérieur, le dos et le cou (Relmond et al, 1990 . Zouboulis, 2010).

3.1.4) Alopécie

L'alopécie androgénique est caractérisée par une perte diffuse et progressive des cheveux au niveau de la région pariétale et frontale du cuir chevelu (Matheson et al, 2019 ; Rosenfield et al , 1993). Ce phénomène résulte d'un raccourcissement du cycle pileux et d'une accélération de la phase anagène (phase de croissance) induite par l'excès d'androgènes notamment la dihydrotestostérone (DHT) (Rosenfield et al, 1993). Cette accélération conduit à une miniaturisation des follicules pileux, produisant des cheveux de plus en plus fins et courts (Rosenfield et al, 1993). Elle peut être évaluée selon la classification de Ludwig, qui distingue trois stades évolutifs, allant d'une alopécie diffuse à une alopécie sévère et avancée (Contanzo, 2001).

3.1.5) Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique constitue une complication fréquemment associée au SOPK. Il est rapporté chez 33 à 46 % des patientes, un taux deux fois plus élevé que celui observé chez les femmes du même âge ne présentant pas ce trouble (Torre et fernandez, 2007). Il se définit comme un ensemble d'altérations physiologiques et biochimiques qui augmente le risque de développer des maladies cardiovasculaires ainsi que le diabète de type 2. Les patientes peuvent présenter diverses altérations métaboliques telle qu'une obésité viscérale, une élévation de la pression artérielle, une perturbation du métabolisme lipidique ainsi qu'un trouble de l'homéostasie glucidique. Son diagnostic repose sur des critères établis par un consensus basé sur les définitions proposées par l'International Diabetes Federation (IDF) et l'American Heart Association (AHA). Selon ces recommandations, la présence d'au moins trois des cinq critères diagnostiques est nécessaire pour confirmer la présence d'un syndrome métabolique (Baffet et al, 2011).

Tour de taille (obésité abdominale)	≥ 102 cm (H) - ≥ 88 cm (F)
Taux de HDL cholestérol	< 0,50 g/L (F) - < 0,40 g/L (H)
Taux de triglycérides	≥ 150 mg/dL
Tension artérielle	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 1,10 g/L

Tableau 4 : Critères de diagnostics du syndrome métabolique

3.1.6) Insulinorésistance et hyperinsulémie

L'insulinorésistance (IR) correspond à une altération métabolique dans laquelle les cellules répondent moins bien à l'action de l'insuline, entraînant une diminution de l'utilisation périphérique du glucose. En réponse à ce trouble, les cellules β des îlots pancréatiques accroissent leur production d'insuline de façon compensatoire (hyperinsulisme compensatoire), dans le but de maintenir l'équilibre glycémique et d'éviter une hyperglycémie. Ce mécanisme adaptatif permet temporairement de préserver l'homéostasie glucidique, mais peut, à long terme, mener au diabète de type 2 suite de l'épuisement des cellules pancréatiques (Torre et Fernandez, 2007). Dans le SOPK, 50 à 70% des femmes en souffrant présentent une IR et cela indépendamment de leur poids bien qu'elle soit plus fréquente chez les femmes obèses ou en surpoids et plus sévère que chez les femmes ayant un indice de masse corporel (IMC) normal. Sur le plan clinique, l'excès d'insuline circulante peut se traduire par une prise de poids ou une obésité et par l'apparition d'un acanthosis

nigricans. Cette dermatose se caractérise par une hyperpigmentation et un épaissement de la peau (hyperkératose), qui prédomine dans les zones de friction telles que les aisselles, la nuque ou les plis sous-mammaires (Essah et al ; 2006).

3.1.7) Obésité et surpoids

Un excès pondéral, qu'il s'agisse de surpoids ($IMC > 25$) ou d'obésité ($IMC > 30$), est fréquemment associé au SOPK, avec une prévalence estimée entre 40 et 60% (Thannickal et al., 2020 ; Adam et al., 1995). Chez les femmes atteintes de SOPK, l'excès de masse grasse adopte majoritairement une répartition dite androïde. Ce phénotype, décrit dans environ 80 % des cas, se traduit par une accumulation de tissu adipeux au niveau de l'abdomen (graisse viscérale) et de la partie supérieure du corps (morphologie en forme de pomme). L'évaluation clinique repose généralement sur un rapport taille/hanche supérieur à 0,85 ou sur un tour de taille supérieur à 80 cm. Cette morphologie se distingue de la morphologie gynoïde classiquement observé chez la femme, caractérisé par une prédominance de graisse au niveau des hanches et des cuisses, associée à un faible tour de taille et un tour des hanches plus développé (morphologie en forme de poire) (Healthwise: Health information ans tools : Body fat distribution). Cette distribution grasseuse est particulièrement délétère sur le plan métabolique, car elle est associée à une inflammation chronique de bas grade, à une majoration de la résistance à l'insuline et à un profil lipidique défavorable. Bien qu'elle ne soit pas un critère diagnostique du SOPK, l'obésité en aggrave la sévérité clinique, compromet la réponse au traitement, et majore les complications métaboliques. Elle est également un facteur prédictif de progression vers des pathologies chroniques, telles que le diabète ou les maladies cardiovasculaires. (Xie, Xiao, & Li, 2021 ; Amisi, 2022).

3.1.8) Maladies cardiovasculaires

Les femmes atteintes du SOPK présentent un plus grand risque de développer des maladies cardiovasculaires, en raison notamment de l'altération fréquente du profil lipidique (Kousta & Franks, 2006). Cette altération peut s'expliquer par l'excès de testostérone retrouvée chez les femmes souffrant de SOPK qui diminue l'activité de la lipoprotéine lipase qui est responsable de l'hydrolyse des triglycérides mais également par l'insulinorésistance qui limite le pouvoir antilipolytique de l'insuline (Torre et Fernandez, 2007). Cela se manifeste principalement par une réduction du taux de HDL, une élévation des triglycérides (Yilmaz et al., 2005 ; Moradi et al., 2011 ; Talbott et al., 1995) ainsi qu'une augmentation du taux de LDL, connues pour son fort potentiel athérogène (Diamanti-Kandarakis et al., 2007 ; Macut et al., 2008 ; Dejager et al., 2001). Ces LDL appelés également le mauvais cholestérol sont particulièrement

sensibles à l'oxydation, ce qui augmente leur capacité à initier ou accélérer la formation de lésions athéromateuses, contribuant ainsi au développement précoce de l'athérosclérose et prédispose au développement de maladie cardiovasculaire tel que l'infarctus du myocarde ou à l'AVC (Macut et al., 2008).

IV. Prise en charge de l'infertilité chez les femmes souffrant de SOPK

4.1. Définition de l'infertilité

L'infertilité a pour définition une absence de grossesse après un an de rapports sexuels réguliers, en absence de l'utilisation de tout moyen de contraception. Avant toute prise en charge thérapeutique, il faut évidemment faire un bilan d'infertilité complet en investiguant les autres facteurs potentiels de fertilité (Mécanique, masculin et cervicaux) (Dechanet et al., 2009). La raison de l'infertilité chez les femmes souffrant de SOPK est liée à des troubles de l'ovulation. Cela se traduit par des cycles irréguliers ou à une anovulation causée par une hyperandrogénie sous-jacente ainsi qu'un trouble de la sécrétion des gonadotrophines qui mènent à un arrêt de la maturation folliculaire (Samarasinghe et al., 2024).

4.2. Traitement non médicamenteux : règles hygiéno-diététiques

La prise en charge initiale du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) repose prioritairement sur des modifications du mode de vie, incluant une alimentation équilibrée et la pratique régulière d'une activité physique. Chez les patientes présentant un excès pondéral, une réduction du poids corporel de l'ordre de 5 à 10 % est associée à une amélioration significative du profil endocrinien et métabolique. Plusieurs études ont démontré qu'une telle perte de poids peut restaurer l'ovulation dans 55 à 100 % des cas, en fonction du phénotype et de la gravité initiale du syndrome, et réduire les manifestations cliniques telles que l'hyperandrogénie et l'insulinorésistance (Moran et al, 2009 ; Teedee et al, 2018 ; Torre & Fernandez, 2007). Il est conseillé à ces patientes de suivre un régime à faible index glycémique pour réduire les pics d'insuline, réduisant la production d'androgènes. La réduction de la consommation d'aliments riches en sucres raffinés et des aliments ultra-transformés est fortement conseillée. Une alimentation riche en fibres, légumes, protéines maigres et acides gras insaturés améliore la sensibilité à l'insuline. Cette approche permet en plus, de réduire les problèmes d'insulino-résistance, favorisant une réponse aux traitements médicamenteux déclenchant l'ovulation chez les femmes pour lesquels l'effet n'aurait pas été suffisant. Il s'agit de la première approche avant tout traitement (Cunha & Póvoa, 2021).

Néanmoins, certaines femmes rencontrent tout de même des difficultés à perdre du poids, c'est pourquoi, en second recours, la chirurgie bariatrique peut être une solution. Elle consiste soit en une réduction de l'estomac (Sleeve gastrectomy) ou alors, en une réduction de l'estomac avec un court-circuit de l'intestin (Gastric By-Pass), afin diminuer l'absorption des aliments et réduire l'appétit des patientes obèses et ainsi permettre une perte du poids significative (Samarasinghe et al., 2024).

4.3. Traitements médicamenteux

Lorsque les modifications du mode de vie ne permettent pas, à elles seules, de restaurer l'ovulation ou d'obtenir une grossesse, une prise en charge pharmacologique s'impose. Le choix du traitement repose sur plusieurs facteurs : l'âge de la patiente, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence ou non d'une insulino-résistance, ainsi que la tolérance aux médicaments. L'objectif principal de ces traitements est l'induction de l'ovulation, tout en limitant les effets secondaires et le risque de grossesse multiple. Plusieurs molécules sont actuellement disponibles dans le marché que nous allons détailler ici.

4.3.1. Le citrate de clomifène

Le traitement de première intention, pour soigner une infertilité d'origine ovulatoire, chez les femmes atteintes d'un SOPK, est le citrate de clomifène (Clomid®) (Smithson et al., 2018). Il se lie à l'axe hypothalamo-hypophysaire sur les récepteurs aux œstrogènes, et agit comme un modulateur sélectif de ces récepteurs. Comme illustré à la figure 4, il bloque le rétrocontrôle négatif des œstrogènes ce qui aboutit à une augmentation de la libération de GnRH, accroissant la sécrétion de FSH par l'hypophyse. Le rapport LH/FSH se réduit, permettant de stimuler la maturation des follicules et ainsi induire l'ovulation (Cunha & Póvoa, 2021).

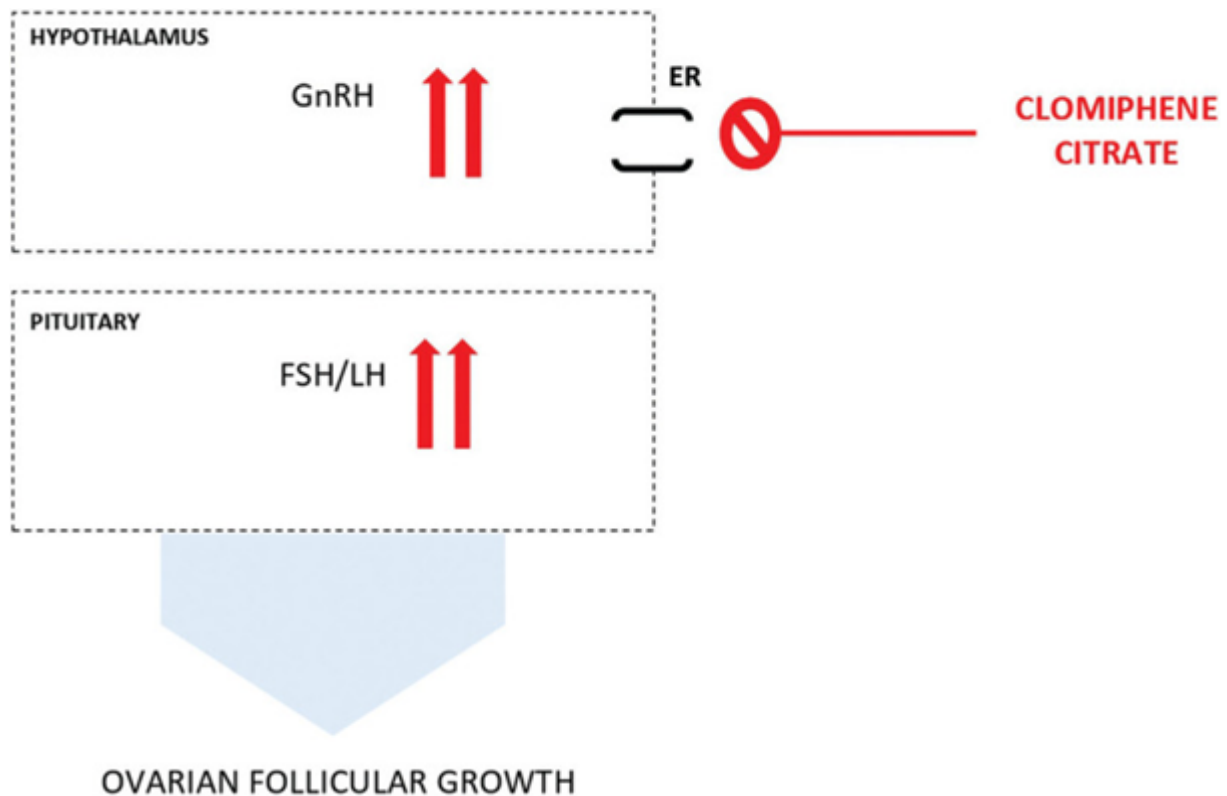


Figure 17 : Mécanisme d'action du citrate de clomiphène dans le SOPK (Cunha & Póvoa, 2021).

Le schéma posologique classique du clomifène prévoit une dose initiale de 50 mg/jour pendant 5 jours, débutant entre le 2^e et 5^e jour du cycle. En cas d'absence d'ovulation, la dose peut être augmentée de 50 mg par cycle, jusqu'à un maximum de 150 mg/jour (Smithson et al., 2018).

Par ailleurs, ce traitement permettra à plus de 75% des femmes l'utilisant d'avoir une ovulation, mais moins de la moitié tombera enceinte. Cela peut s'expliquer par le fait que ce traitement a des effets anti-oestrogéniques à cause de sa longue demi-vie plasmatique, menant à un amincissement de l'endomètre et une altération de la qualité de la glaire cervicale, rendant plus difficile la nidification de l'ovule et le passage des spermatozoïdes (Legro et al., 2015).

De plus, 15 à 40% des femmes sont résistantes à ce traitement c'est à dire qu'il ne permet pas de mener à l'induction de l'ovulation, principalement dans la population des femmes souffrant d'obésité, avec une hyperandrogénie et une insulino-résistance, obligeant ces femmes à perdre du poids au préalable (Torre & Fernandez, 2007 ; Saha, 2013). Ce traitement a aussi des effets secondaires tel que des bouffées de chaleur, des troubles de la vision ou une hyperstimulation ovarienne (RCP Clomid). Un suivi échographique est recommandé afin de surveiller la croissance folliculaire, d'éviter une hyperstimulation ovarienne et ainsi de limiter

le risque de grossesses multiples et de kystes ovariens (Feuillet conseil CHU Sainte-Justine). Le citrate de clomifène doit être poursuivi pendant au maximum six cycles, au-delà l'efficacité n'est pas démontrée et le risque d'effet secondaire est augmenté (RCP Clomid).

4.3.2. Le létrozole

Le létrozole (Femara®) est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase indiqué dans le cancer du sein mais est utilisé hors AMM dans le traitement de l'infertilité pour l'induction de l'ovulation. Son action repose sur l'inhibition de l'aromatase (enzyme qui convertit les androgènes en œstrogènes dans les cellules de la granulosa), interrompant ainsi la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes, ce qui réduit le rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et stimule la sécrétion de FSH, restaurant ainsi la maturation folliculaire (Yu et al., 2019).

Ce traitement conduit à un taux d'ovulation, de grossesse et de naissance vivante supérieur au citrate de clomifène (CC), c'est pour cela que les nouvelles recommandations internationales le privilégient au CC en première intention (Teedee et al, 2023). De plus, il induit moins de grossesses multiples et n'a pas les effets délétères sur l'endomètre et la glaire cervicale qu'on peut trouver avec le CC grâce à sa courte demi-vie. Aussi, il est plus efficace chez les femmes obèses (Amer et al, 2017). Cependant, malgré son efficacité le CC est plus fréquemment prescrit en première intention en Belgique en raison de son AMM pour cette indication.

Le schéma posologique usuel propose une dose de 2,5 mg/jour pendant 5 jours, débutée entre le 3^e et le 5^e jour du cycle menstruel, il est possible d'ajuster la dose jusqu'à un maximum de 7,5 mg en cas d'absence de réponse (Costello et al, 2019). Les effets secondaires les plus souvent retrouvés sont les bouffées de chaleur, des troubles gastro-intestinaux, des arthralgies, de la fatigue. Comme pour le CC un suivi échographique est recommandé afin de surveiller la croissance folliculaire (RCP Femara).

4.3.3. Les gonadotrophines

Les gonadotrophines exogènes représentent une option thérapeutique de seconde intention dans la prise en charge de l'infertilité chez les femmes atteintes de SOPK, en particulier en cas de résistance aux traitements oraux tels que le citrate de clomifène ou le létrozole.

Leur utilisation repose sur l'administration quotidienne par voie injectable d'hormones folliculostimulantes (FSH) qui agissent directement sur la croissance folliculaire ovarienne. L'administration débute généralement par une dose faible et progressive afin d'éviter une réponse excessive des ovaires. La réponse folliculaire est surveillée par échographie

transvaginale et dosage hormonal, afin d'ajuster la posologie et prévenir le risque d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple (Smithson et al, 2018). Une fois un ou plusieurs follicules matures identifiés (follicule de plus de 18mm), l'ovulation est déclenchée par une injection de gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Cette dernière permet de mimer le pic de LH en se fixant à son récepteur (Smitz et al, 2020). Ensuite la conception se fait, soit par un rapport sexuel, ou via une assistance (PMA).

Le principal effet indésirable de ce traitement est le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, une complication potentiellement grave résultant d'une stimulation excessive des ovaires. De plus, le risque de grossesse multiple (gémellaire ou plus) est significativement accru, justifiant un encadrement médical strict et une surveillance étroite durant tout le protocole (Torre & Fernandez, 2007 ; Smithson et al., 2018).

4.3.4. Traitement chirurgical : drilling ovarien

Le traitement chirurgical de l'infertilité dans le cadre du SOPK repose principalement sur une technique appelée drilling ovarien ou forage ovarien par laparoscopie. Cette intervention se déroule sous anesthésie générale en ambulatoire. Elle s'adresse principalement aux patientes présentant une résistance aux traitements médicaux d'induction de l'ovulation tels que le citrate de clomifène ou le létrozole.

Le drilling consiste à effectuer, sous cœlioscopie, plusieurs micro-perforations sur chaque ovaire au niveau du cortex et du stroma (structures qui synthétisent les androgènes). Ce geste a pour objectif de réduire la production excessive d'androgènes, ce qui favorise la reprise d'un cycle ovulatoire spontané. Les taux d'ovulation après drilling sont estimés entre 30 et 60 %, avec des taux de grossesse avoisinant les 50% dans les mois suivant l'intervention.

Par ailleurs, le drilling présente un risque limité de grossesses multiples par rapport aux gonadotrophines, car il ne stimule pas la croissance simultanée de plusieurs follicules (Smithson et al., 2018). Cependant, comme toute chirurgie, il comporte des risques : adhérences pelviennes, diminution de la réserve ovarienne, ou complications peropératoires, bien que celles-ci soient rares (Bordewijk et al, 2020)

4.3.5. Assistance médicale à la procréation : fécondation in vitro (FIV)

La fécondation in vitro (FIV) est le dernier recours dans la prise en charge de l'infertilité liée au SOPK, notamment après échec des traitements pharmacologiques ou chirurgicaux d'induction de l'ovulation.

Cette méthode débute par la stimulation des ovaires par des gonadotrophines exogènes à forte dose afin d'induire la maturation d'un grand nombre de follicules (Torre & Fernandez, 2007 ; Smithson et al., 2018). Cependant, afin d'éviter une ovulation prématurée, des analogues de la GnRH sont administrés durant cette phase. Les agonistes entraînent dans un premier temps une stimulation transitoire de la sécrétion de FSH et de la LH, suivie d'une désensibilisation des récepteurs à la GnRH qui va mener à une baisse drastique de la sécrétion de LH et FSH ; tandis que les antagonistes bloquent immédiatement et de manière compétitive les récepteurs de la GnRH, ceux qui mènent dans les deux cas à un blocage de l'ovulation grâce à l'inhibition du pic de LH (Cédrin-Durnerin, 2016). Une fois les follicules matures identifiés par échographie, l'ovulation est déclenchée par l'injection d'hCG. Trente-six heures après cette injection, une ponction transvaginale des ovocytes est réalisée. Ces ovocytes sont ensuite fécondés in vitro par les spermatozoïdes dans un environnement contrôlé en laboratoire. Les embryons obtenus sont par la suite transférés dans la cavité utérine pour l'implantation.

Cette technique peut être associée à un risque d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple et le taux de succès dépend de l'âge de la patiente (Torre & Fernandez, 2007 ; Smithson et al., 2018).

V. La Metformine

5.1. Indications

La metformine appartient à la famille des biguanides. Cette molécule est issue de la *Galega Officinalis*, parfois aussi appelée « herbe aux chèvres ». Elle est utilisée en première intention dans le diabète de type 2, qui est caractérisé par une hyperglycémie chronique liée à une résistance à l'insuline (Solini & Tricò, 2024). Le schéma posologique initial de la metformine chez un patient ayant une fonction rénale normale est une dose de 500 ou 850 mg deux à trois fois par jours pendant le repas (RCP Metformine). Cette posologie pourra ensuite être adaptée en fonction de la glycémie du patient une dizaine de jours après le commencement du traitement sans dépasser la dose maximale qui est de 3 g par jour en trois prises (RCP Metformine).

Cependant des études montrent que ce traitement a des effets sur d'autres pathologies. Par exemple, des publications ont montré que cette molécule a des propriétés anti-cancéreuses. En effet, elle permet de réduire le niveau d'insuline circulant et d'inhiber la voie mTOR menant à une diminution de la prolifération cellulaire (Loubiere et al, 2014), elle permet également de

prévenir certaines maladies cardiovasculaires et peut être utilisée dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique (Foretz et al., 2023 ; Dutta et al., 2023).

D'autres études ont montré qu'elle a des effets sur la longévité. Il s'agit d'un des traitements principaux employés dans des essais cliniques tels que ceux du programme TAME (Targeting Aging with Metformin). Cette étude expérimentale indique que la metformine permettrait de ralentir le vieillissement biologique, via plusieurs voies, telle qu'une réduction de l'inflammation, du stress oxydatif, etc. (Mohammed et al., 2021).

Dans le SOPK, la metformine est utilisée hors AMM principalement dans la prise en charge des patientes souffrants d'une insulino-résistance. Des données cliniques indiquent que la metformine permet une amélioration du métabolisme glucidique, une relance de l'ovulation et une régulation des cycles menstruels (Griz Notaro & Lira Neto, 2022).

5.2. Pharmacodynamie

La metformine active indirectement l'enzyme AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) impliquée dans la régulation du métabolisme. Cette enzyme inhibe la gluconéogenèse hépatique, favorise l'oxydation des acides gras, inhibe la formation des molécules lipidiques, tout en améliorant la captation périphérique du glucose (figure 8) (Foretz et al., 2023 ; Dutta et al., 2023).

Figure 10: La metformine active l'AMPK, ce qui réduit la production hépatique de glucose (via PEPCK et G6Pase), freine la synthèse des graisses (via SREBP-1c) et augmente l'absorption du glucose par les muscles (via GLUT4) (Dutta et al., 2023).

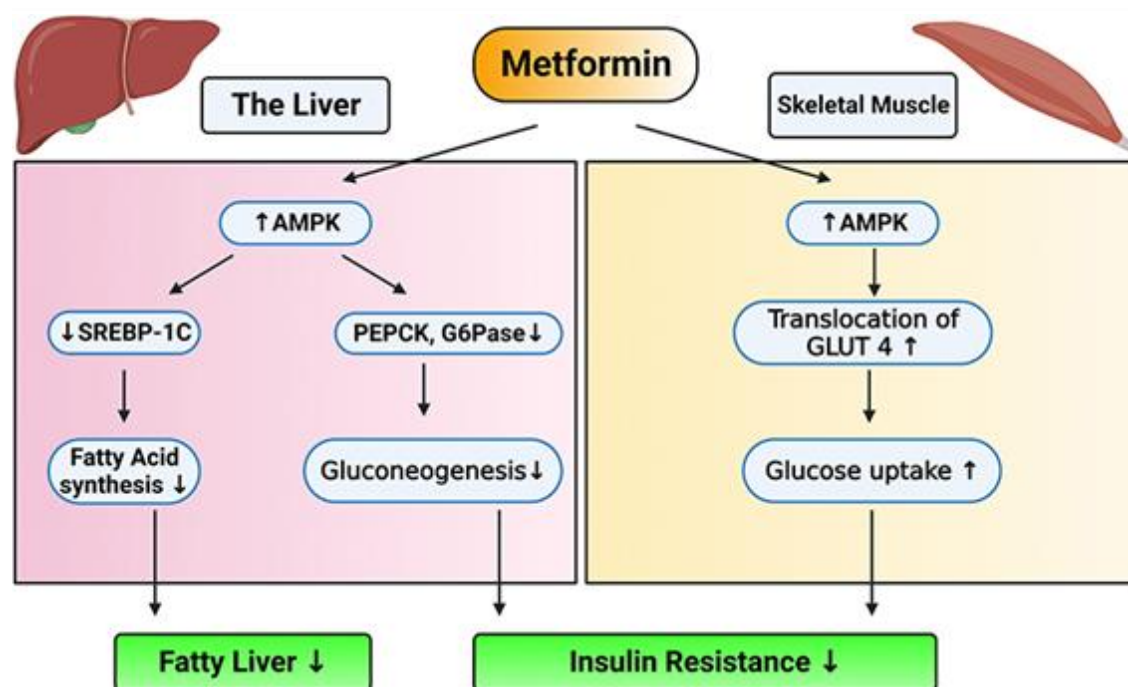


Figure 18 : schéma représentant le mécanisme d'action de la metformine (Mohamed et al., 2021)

La metformine agit en inhibant le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette chaîne respiratoire, permet à la cellule de produire suffisamment d'ATP, afin d'assurer le métabolisme de la cellule. Cette inhibition réduit donc la synthèse d'ATP, signalant à la cellule un manque d'énergie via l'augmentation du ratio AMP/ATP, entraînant une activation de l'AMPK qui va conduire à une amélioration de la sensibilité des cellules à l'insuline en stimulant la translocation des transporteurs de glucose GLUT4 à la membrane cellulaire permettant ainsi d'accroître l'absorption du glucose par les cellules (Mohammed et al., 2021). De plus l'activation de l'AMPK va permettre de diminuer la transcription des gènes PEPCK et G6Pase et ainsi diminuer la synthèse de glucose par le foie en réduisant la gluconéogenèse (Mohammed et al., 2021).

5.3. Pharmacocinétique

La metformine est administrée par voie orale aux patients. Elle est absorbée rapidement mais de manière incomplète par la partie haute de l'intestin grêle, via les récepteurs OCT1 (Organic Cation Transporter 1) avec une biodisponibilité comprise entre 50 et 60% (Foretz et al., 2023). Grâce à sa faible liaison aux protéines plasmatiques, la metformine se répartit dans tout l'organisme, et principalement au niveau des reins, du foie, des muscles et de l'intestin. Elle

n'est pas métabolisée par le foie, ni aucun autre organe, et est éliminée via l'urine en restant inchangée. Son élimination se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire et possède une demi-vie plasmatique d'environ 6,5h (RCP Metformine).

5.4. Effets indésirables et contre-indication

Les effets secondaires les plus courants de la metformine sont les troubles gastro-intestinaux tels que des nausées, de la diarrhée, des vomissements, des douleurs abdominales ainsi qu'une perte d'appétit, ils sont surtout présents en début de traitement quand il faut équilibrer les doses à administrer aux patients (RCP Metformine).

Cependant, il reste un effet secondaire apparaissant dans de rares cas, mais potentiellement mortel pour le patient, il s'agit de l'acidose lactique. C'est une complication qui provient d'une accumulation de lactate dans le corps causé par une hypoxie ou une insuffisance rénale (Foretz et al., 2023). Il résulte de l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale pouvant entraîner un mécanisme compensatoire en favorisant le métabolisme anaérobie responsable de la production de lactate.

L'utilisation de ce médicament est donc contre-indiquée dans toutes les situations pouvant mener à une acidose lactique telles que l'emploi d'une anesthésie générale, l'existence d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère, une situation d'hypoxie tissulaire provoquée par une insuffisance cardiaque ou respiratoire par exemple mais également dans une situation menant à une altération de la fonction rénale telle qu'une infection sévère avec choc septique ou une déshydratation (Solini & Tricò, 2024; Foretz et al., 2023).

5.5. La metformine dans le SOPK

La metformine s'est imposée comme une option thérapeutique pertinente dans la prise en charge de certaines patientes infertiles en raison de son effet sur l'insulinorésistance (IR). Initialement utilisée comme antidiabétique, elle améliore l'IR, réduisant ainsi l'hyperinsulinisme. Cette action entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline, de lipides plasmatiques et des androgènes ainsi qu'une augmentation des taux SHBG (Penzias et al, 2017).

Plusieurs études ont montré que la metformine agit positivement sur la fonction ovulatoire notamment avec une amélioration de la régularité menstruelle et en restaurant l'ovulation. Ces observations ont surtout lieu chez les femmes atteintes de SOPK qui présentent des troubles métaboliques (Griz Notaro & Lira Neto, 2022).

Des essais cliniques randomisés ont mis en évidence une augmentation significative des taux d'ovulation chez les femmes atteintes de SOPK traitées avec la metformine, en comparaison d'un placebo (Baillargeon et al., 2004).

Compte tenu des résultats obtenus avec la metformine face à un placebo, il serait intéressant d'évaluer son efficacité face au traitement de référence, le citrate de clomifène, et de questionner son intérêt en tant que traitement de première intention ou en adjuvant chez les femmes infertiles souffrant de SOPK.

VI. La place de la metformine dans le traitement de l'infertilité chez les femmes souffrant de SOPK

L'objectif principal de ce mémoire est d'évaluer si la metformine pourrait être une alternative efficace pour le traitement de l'infertilité chez les femmes atteintes du SOPK, en la comparant avec le citrate de clomifène, le traitement de première intention donné aux patientes.

Pour apporter une réponse à cette problématique, des articles de recherche ont été consultés en respectant l'approche reposant sur le modèle PICO (Population, Intervention, Comparaison, Outcomes). La population ciblée est celle de femmes âgées de 18 à 40 ans, en âge de procréer, souffrant d'un SOPK. L'intervention est le traitement par la metformine, seul ou avec le citrate de clomifène pour restaurer l'ovulation. Le comparateur est le citrate de clomifène, donné en tant que traitement de première intention. Les outcomes d'efficacité sont les taux d'ovulation, de grossesses et de naissances vivantes. A noter que certains critères secondaires sont observés, suivant les articles choisis.

La recherche des articles s'est réalisée dans des bases de données adaptées : PubMed, Lancet et Cochrane. Pour trouver des articles pertinents, certains mots clés ont été utilisés : « polycystic ovary syndrome », « PCOS », « metformin », « clomiphene citrate », « ovulation induction », « infertility », « randomized controlled trial ».

Les articles choisis sont des essais contrôlés randomisés, en simple ou double aveugle, avec une méthodologie précise. Trois articles répondant aux critères ont été retenus. Ces derniers comparent la metformine au citrate de clomifène seule ou en association, en observant leurs effets sur les taux de naissance, de grossesse et d'ovulation.

6.1 Etude 1: Legro et al. 2007 « Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome »

a) Matériels et méthodes :

Cette étude a évalué l'efficacité du citrate de clomifène, de la metformine ainsi que de l'association des deux traitements chez des patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). L'objectif principal était d'analyser les taux d'ovulation et de naissances vivantes dans le cadre de la prise en charge de l'infertilité associée à ce syndrome. Cette étude a été réalisée par Legro et al. en 2007, et a intégré 626 femmes souffrant de problèmes de fertilité et atteintes de SOPK. Elle a été menée dans plusieurs hôpitaux universitaires aux USA de novembre 2002 à décembre 2004.

Pour diagnostiquer le SOPK, les médecins ont utilisé comme critères : la présence d'oligoménorrhée, avec moins de huit menstruations par an, en absence de traitement, et une hyperandrogénie biologique élevée, mesurée à partir d'une élévation de taux de testostérone.

Les patientes souffrant de troubles endocriniens proches d'un SOPK au niveau de ses expressions, tels qu'une hyperprolactinémie, une hyperplasie congénitale des surrénales, un syndrome de Cushing etc. ont été exclues de l'étude. Les couples infertiles ont subi des examens complets et seuls les couples avec une participante qui avait au moins une cavité utérine normale et une trompe perméable et dont le conjoint avait un spermogramme normal (≥ 20 millions/mL de spermatozoïdes) ont pu rejoindre l'étude.

La constitution des groupes a été randomisé. Le premier groupe a reçu du citrate de clomifène (50 à 150 mg/jour pendant 5 jours, à partir du 3^e jour du cycle), le second groupe a reçu de la metformine en continu avec une libération prolongée (jusqu'à 2000 mg/jour) et le dernier groupe a reçu les deux traitements conjointement. La posologie a été adaptée suivant la réponse ovulatoire pendant au maximum six cycles, et les patientes devaient avoir des rapports sexuels non protégés réguliers pendant cette période. Elles devaient en outre, tenir un journal pour y noter, tout effet secondaire ressenti.

Ensuite, l'ovulation a été mesurée par un dosage sérique de la progestérone dont le seuil supérieur à 5 ng/mL était considérée comme reflétant une ovulation. Pour bien vérifier l'efficacité des différentes approches, aucune induction de l'ovulation, en dehors des traitements, n'a été autorisée et il n'y a pas eu d'insémination intra-utérine. L'échographie n'a pas été utilisée dans le protocole. Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de

naissances vivantes. Les critères d'évaluation secondaires incluaient quant à eux les taux d'ovulation, de grossesses, les fausses couches ainsi que les effets secondaires dus aux traitements.

b) Résultats :

Cette étude a été menée sur 626 patientes réparties dans trois groupes différents de taille semblable : 209 ont reçu du clomifène, 208 de la metformine et 209 l'association des deux traitements. Les caractéristiques des deux groupes étaient similaires, que ce soit au niveau de l'âge moyen, de l'IMC, des antécédents de fertilité, ou encore du score d'hirsutisme (figure 12).

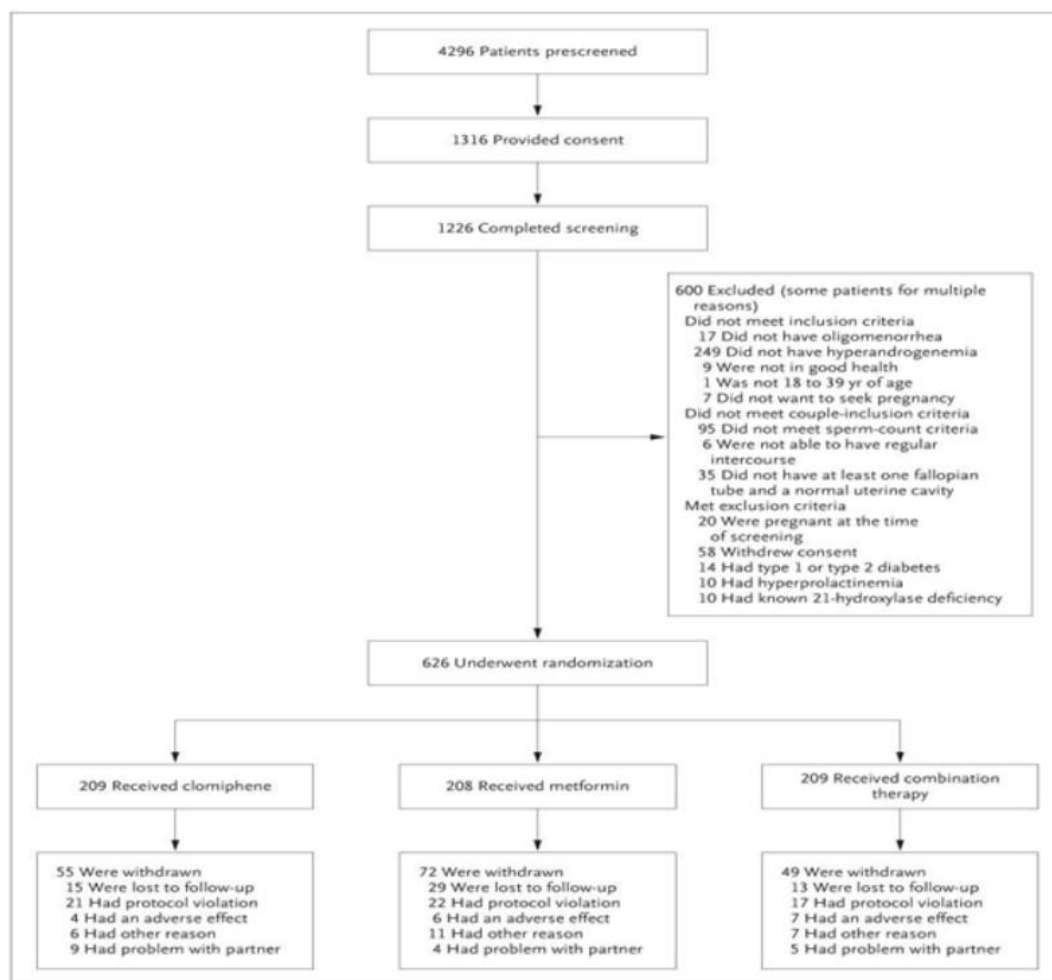


Figure 19 : Diagramme de flux des participantes, depuis le préscreening jusqu'à la répartition finale dans les trois groupes de traitement et les retraits survenus au cours de l'étude (Legro et al. 2007).

Le critère principal évalué dans cette étude était le taux de naissances vivantes. Ce taux s'est avéré significativement plus élevé dans le groupe traité par citrate de clomifène seul (22,5 %)

ainsi que dans le groupe recevant une combinaison de clomifène et de metformine (26,8 %), comparativement au groupe traité par metformine seule (7,2 % ; $p < 0,001$). La différence observée entre le groupe clomifène seul et le groupe combiné n'était pas statistiquement significative ($p = 0,31$), suggérant que l'ajout de metformine au clomifène n'améliore pas de manière significative les chances de naissance vivante. Par ailleurs, une analyse secondaire a mis en évidence une interaction avec l'indice de masse corporelle (IMC) : les femmes ayant un IMC inférieur à 30 présentaient des taux de naissance vivante plus élevés, indépendamment du traitement reçu (figure 13).

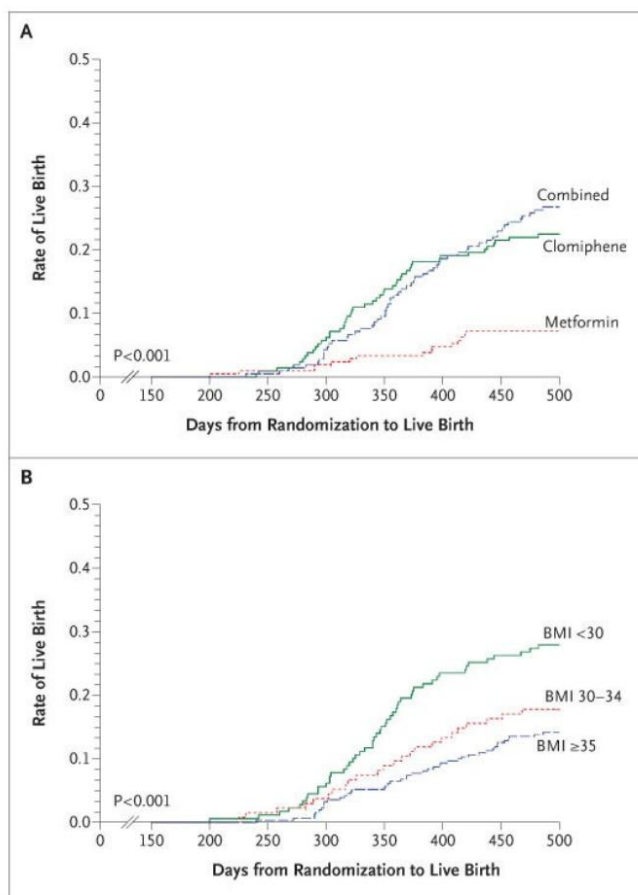


Figure 20 : Taux cumulés de naissances vivantes en fonction du traitement (A) et de l'indice de masse corporelle (B), exprimés en nombre de jours depuis la randomisation. L'association clomiphène-metformine montre une supériorité significative sur les deux monothérapies

A propos du taux d'ovulation, les résultats mettent en évidence une supériorité notable du traitement associant le citrate de clomifène à la metformine. En effet, ce traitement atteint un taux d'ovulation de 60,4 %, nettement supérieur à celui obtenu avec le clomifène seul (49 %) ou celui obtenu avec la metformine seule (29 %) ($p < 0,001$). Cette dynamique se retrouve également au niveau des taux de conception. En effet, le traitement combiné se distingue une

nouvelle fois, avec un taux de grossesse de 38,3 %, contre 29,7 % pour le clomifène seul et seulement 12 % pour la metformine seule. Pour ce qui est des fausses couches précoces, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes.

Au niveau des effets métaboliques, une baisse de la testostérone, une augmentation de la SHBG ainsi qu'une diminution des androgènes a été observée chez les patientes traitées avec la metformine ou avec le traitement combiné, tandis que l'emploi du citrate de clomifène seul a induit une augmentation de la résistance à l'insuline (HOMA-IR) et du taux d'insuline ainsi qu'une légère prise de poids.

Concernant les effets secondaires, les patientes dans les groupes prenant de la metformine se sont plaintes de problèmes gastro-intestinaux, de nausées, de diarrhée et de douleur abdominale alors que celles du groupe prenant du citrate de clomifène se sont plaintes de bouffées de chaleur et de douleurs ovariennes.

A noter qu'on n'observe pas de différences statistiquement significatives concernant les effets secondaires graves tels que des complications obstétricales.

c) Discussion

Le taux de naissance vivante dans le groupe metformine a été de seulement 7,2%, de loin inférieur aux taux obtenus avec le traitement au citrate de clomifène ou celui avec l'association des deux traitements. Ces données renforcent la place du clomifène comme traitement de première intention.

Néanmoins, cette étude a montré que l'association des deux traitements a permis d'augmenter significativement le taux d'ovulation, par rapport aux traitements qui ont été administrés seuls, mais cette augmentation du taux d'ovulation n'a pas permis une augmentation du taux de naissance vivante. Il existe donc une dissociation entre ovulation, conception et naissance vivante ce qui est un point central dans l'interprétation des résultats mais une manière classique d'étudier les traitements de fertilité. On peut expliquer ce phénomène via différents facteurs tel qu'une faible qualité ovocytaire (détermine la capacité d'un ovocyte à se développer en un embryon qui est viable) qui est un critère essentiel à la conception et à la progression de la grossesse. Mais aussi par l'amincissement de l'endomètre par le citrate de clomifène rendant la nidation difficile.

En ce qui concerne le métabolisme, la metformine reste très efficace, avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline, une baisse de l'IMC, une réduction du taux d'androgènes et de la testostérone, principalement chez les patientes obèses, avec une insulino-résistance importante. Cependant, cette étude montre qu'une amélioration des paramètres métaboliques a peu d'effet sur une amélioration des chances d'avoir une naissance vivante. Ils ne permettent pas de restaurer la fertilité d'après cette étude.

De plus, une analyse post hoc de l'IMC a permis de montrer que les patientes avec un IMC supérieur à 30 avaient moins de chance d'avoir une naissance vivante quel que soit le traitement, confirmant les impacts négatifs de l'obésité sur la fertilité.

d) Avantages et limites de l'étude

L'un des principaux atouts de cette étude réside dans la solidité de son design méthodologique. En effet, il s'agit d'un essai multicentrique, ce qui renforce considérablement la validité externe de l'étude en incluant un nombre important de participantes issues de centres variés. Ce nombre important de participants et cette diversité permet d'obtenir une puissance statistique élevée et des résultats plus facilement généralisables en raison de l'hétérogénéité de l'échantillon.

De plus, l'étude a été randomisée ce qui constitue un autre atout important de l'étude car permet de garantir la comparabilité des groupes en limitant la probabilité que les différences observées soient dues à d'autres facteurs que celle de la variable étudiée.

En plus, le choix du critère principal de jugement est pertinent et permet une évaluation directe de l'impact thérapeutique, et facilite ainsi l'interprétation et l'extrapolation des résultats. Enfin, la diversité ethnique des patientes renforce encore plus la généralisabilité des résultats et des conclusions.

Malgré sa rigueur, l'étude présente certaines limites. En effet même si le nombre total de participantes a été suffisant pour obtenir des résultats statistiquement significatifs, un taux relativement élevé de pertues de vue a été observé au fil du suivi : 15 dans le groupe clomifène, 29 dans le groupe metformine et 13 dans le groupe recevant le traitement combiné. Cette perte de sujets est susceptible d'influencer les résultats finaux, notamment ceux concernant les naissances vivantes, et constitue donc un risque de biais qui doit être pris en compte dans l'interprétation globale de l'étude.

e) Conclusion :

Pour conclure, cette étude montre que l'utilisation du clomifène seul, permet d'avoir un taux de naissance vivante qui est significativement plus élevé que celui obtenu avec la metformine seule. Le traitement combiné n'a quant à lui pas montré de bénéfice statistiquement supérieur au clomifène seul bien qu'il améliore le taux d'ovulation. Ces résultats confirment donc la supériorité du clomifène dans le traitement de l'infertilité chez ces patientes et ainsi son utilisation en première intention.

6.2. Etude 2: Johnson 2010 « PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene »

a) Matériels et méthodes :

Cette étude est un essai contrôlé randomisé multicentrique faite en double aveugle avec pour objectif de tester l'efficacité de la metformine seule ou en combinaison avec le clomifène face au citrate de clomifène seul. Ces différentes modalités de traitement sont comparées à un placebo afin de déterminer leur efficacité pour traiter l'infertilité chez les patientes atteintes d'un SOPK. Cette étude a été menée aux Royaume-Unis, dans plusieurs centres, dont la spécialité est la reproduction assistée.

L'échantillon porte sur un groupe de 171 femmes diagnostiquées avec un SOPK, selon les critères de Rotterdam de 2003. Ces femmes souffrent d'une infertilité anovulatoire ou oligo-ovulatoire depuis au moins un an. Les patientes devaient avoir un IMC supérieur à 18 kg/m². Les patientes ont été stratifiées selon la valeur seuil de 32 kg/m² afin d'avoir une randomisation différenciée selon l'IMC de la patiente.

La randomisation a été stratifiée par centre et par IMC. Pour les patientes dont l'IMC était supérieur à 32 kg/m², la metformine seule et le placebo ont été comparés, tandis que pour les patientes dont l'IMC $\leq$ 32 kg/m², la répartition se faisait entre trois sous-groupes : un groupe où les patientes recevaient la metformine seule, un groupe où les patientes recevaient le clomifène seul, et un groupe où les patientes recevaient le traitement combiné metformine + clomifène. En effet, le clomifène n'a pas été administré dans le groupe des patientes avec un IMC supérieur à 32 kg /m² car les études précédentes avaient montré une moindre efficacité du clomifène chez les patientes présentant une obésité.

Les différents traitements ont été donnés sur une période de six mois, couvrant six cycles, jusqu'à l'obtention d'une grossesse. La posologie pour la metformine a été progressivement

augmentée jusqu'à 1500 mg/jour, selon la tolérance digestive des patientes et le citrate de clomifène a été administré avec des doses allant de 50 à 150 mg (dosage croissant, suivant l'effet sur la patiente), pendant cinq jours, au début du cycle, du 2^{ème} jour au 6^{ème} jour.

Le critère principal de jugement était le taux de naissances vivantes. Cela étant, d'autres critères ont été observés, tels que le taux de grossesses cliniques, les effets indésirables ainsi que les paramètres métaboliques.

b) Résultats

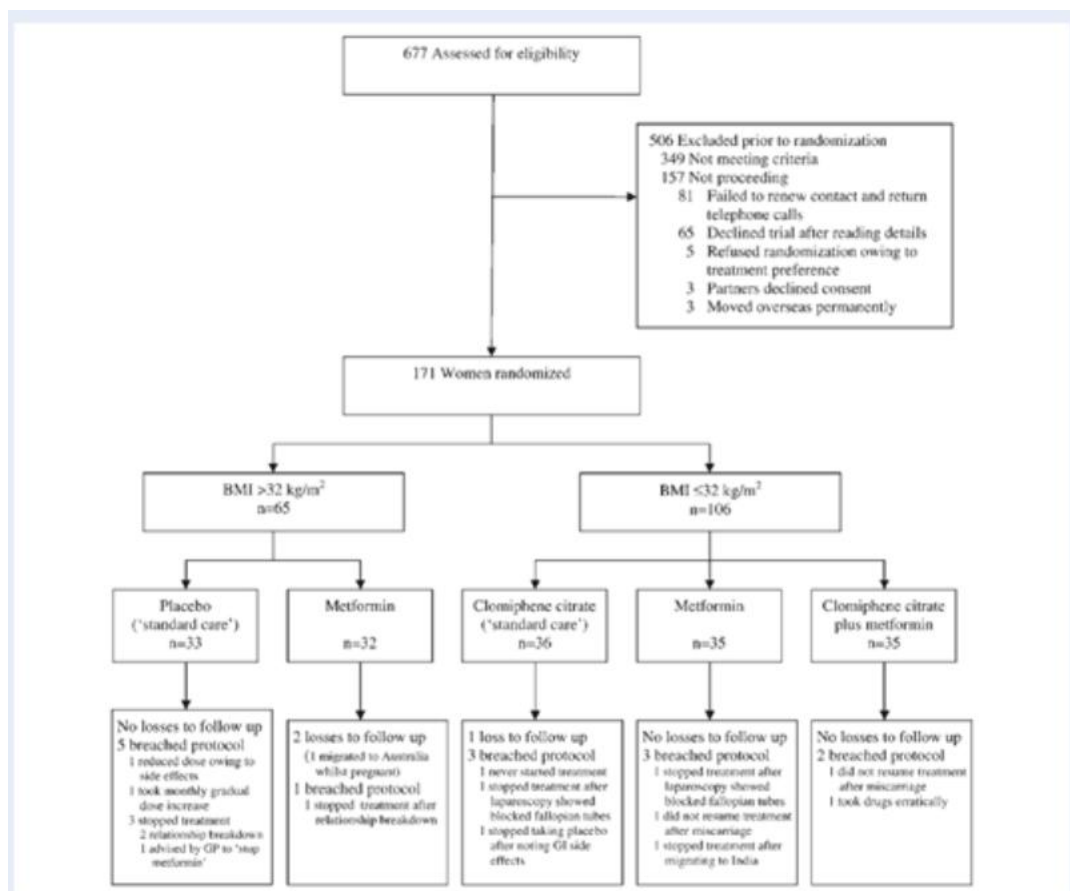


Figure 11 : Diagramme de flux des participantes, depuis le préscreening jusqu'à la répartition finale dans les trois groupes de traitement et les retraits survenus au cours de l'étude (Johnson et al, 2010)

L'étude a été menée sur 171 patientes réparties initialement en deux groupes selon leur IMC. Le premier groupe rassemblait 65 patientes présentant un IMC supérieur à 32 kg/m², tandis que le second regroupait 106 patientes dont l'IMC était inférieur ou égal à 32 kg/m². Dans un second temps, chaque catégorie a été subdivisée selon une répartition spécifique. Le groupe des patientes ayant un IMC > 32 a été réparti aléatoirement en deux bras : l'un recevant de la metformine, l'autre un placebo. Le groupe des patientes dont l'IMC était ≤ 32 a quant à lui été réparti aléatoirement en trois sous-groupes : l'un traité par metformine seule, un autre par le citrate de clomifène seul, et le dernier par la combinaison des deux médicaments. Le suivi

clinique s'est déroulé sur une durée maximale de six mois, ou jusqu'à l'obtention d'une grossesse (figure 14).

Dans le premier groupe ($IMC > 32$), une tendance en faveur de la metformine est observée, bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative. En effet, 22 % des femmes traitées par metformine ont obtenu une grossesse, contre 15 % dans le groupe placebo. De même, les taux de naissances vivantes montrent un avantage en faveur de la metformine : 16 % des patientes ont mené leur grossesse à terme dans le groupe traité, contre 6 % dans le groupe placebo. Toutefois, ces différences restent non significatives, ce qui limite la portée clinique de ces résultats.

Dans le second groupe ($IMC \leq 32$), des taux plus élevés de grossesse ont été rapportés, indépendamment du traitement administré. Les taux de conception étaient respectivement de 40 % sous metformine, 39 % sous citrate de clomifène, et atteignaient les 54 % lorsque les deux molécules étaient utilisées conjointement. Les taux de naissances vivantes ont suivi la même logique avec un taux de 29 % pour la metformine, 36 % pour le clomifène, et 43 % pour le traitement combiné.

Bien que les différences observées suggèrent une tendance favorable à l'association metformine clomifène, aucune n'a été statistiquement significative. Ainsi, malgré une dynamique indiquant une possible meilleure efficacité de la combinaison thérapeutique, les données disponibles ne permettent pas de conclure de manière formelle (tableau 5).

	BMI > 32		BMI ≤ 32		
	Placebo (n = 33)	Metformin (n = 32)	Clomiphene citrate (n = 36)	Metformin (n = 35)	Clomiphene citrate + metformin (n = 35)
Clinical Pregnancy	5	7 [†]	14	14	19
Live birth	2	5 [†]	13	10	15
Spontaneous abortion < 20 weeks	2	1	0	4	3
Fetal loss ≥ 20 weeks	0	0	0	0	0
Ectopic pregnancy	1	0	0	0	1
Termination	0	0	1*	0	0
Multiple pregnancy	1	0	1	1	1
Ovulation confirmed (+suggestive) [‡]	13 (+4)	17 (+2)	23 (+2)	23 (+0)	27 (+1)

*Termination of pregnancy for fetal hypoplastic heart at gestation 23 weeks.
[†]One patient was lost to follow-up while pregnant, so does not appear as a live birth, as the pregnancy outcome was unknown.
[‡]Ovulation was defined as 'confirmed' based either on pregnancy or a serum progesterone level >25 nmol/l (and suggestive of ovulation if serum progesterone was 15–25 nmol/l). Note that the outcome ovulation (confirmed and suggestive) was collected per randomized participant and the actual number of ovulatory and anovulatory cycles were not collected as outcome data.

Tableau 3 : Ce tableau présente les taux de grossesse clinique, de naissance vivante, de pertes précoces et tardives, ainsi que les données sur l'ovulation selon le traitement administré et l'IMC des patientes.

Concernant les effets secondaires, les patientes traitées avec la metformine se sont plaintes principalement de troubles gastro-intestinaux. Peu de grossesses multiples ont été notées, aucune hyperstimulation ovarienne ni aucun effet indésirable grave n'a été détecté. La tolérance aux traitements était relativement bonne.

c) Discussion :

Les résultats de cette étude ne montrent qu'aucun de ces traitements ne s'est montré plus efficace qu'un autre, d'un point de vue statistique, que les patientes aient un IMC élevé ou non.

Chez les patientes dont l'IMC est inférieur ou égal à 32 kg/m², l'association metformine–citrate de clomifène montre des résultats cliniquement favorables, mais qui ne sont pas statistiquement significatifs. Pour démontrer et confirmer ces résultats et voir si un effet réel existe, il faudrait inclure des échantillons de plus grande taille. Cependant, l'augmentation de la taille des groupes implique un coût logistique et financier important. Bien que les résultats de l'étude suggèrent un bénéfice potentiel de la combinaison, les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandation. En effet les résultats obtenus pourraient n'être dû qu'à un artefact statistique. Dans ce contexte, le citrate de clomifène en monothérapie reste

une option pertinente en première intention, cette étude confirmant son efficacité et sa bonne tolérance.

Pour les patientes présentant un IMC supérieur à 32 kg/m², la metformine semble améliorer les taux de grossesse et de naissances vivantes par rapport au placebo, bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives en raison de la petite taille de l'échantillon. En effet, on peut noter un écart entre la metformine et le placebo de plus d'un facteur deux, traduisant une tendance favorable pour ce traitement. Ce résultat pourrait s'expliquer par les effets bénéfiques de la metformine sur le métabolisme, en particulier chez les femmes obèses souvent touchées par l'insulinorésistance, une caractéristique très fréquente dans la population des femmes atteintes de SOPK.

d) Avantages et limites de l'étude

Comme pour l'étude de Legro et al 2007 l'un des principaux atouts de cette étude est son design méthodologique. Elle est multicentrique, randomisée et en réalisée double aveugle ce qui renforce la validité de l'étude ainsi que la fiabilité des résultats et minimise la survenue de biais. L'autre atout important de cette étude est la constitution de groupes en fonction de l'IMC. En effet l'obésité a un impact négatif sur la fertilité. Par ailleurs une obésité est fréquemment retrouvée chez les femmes souffrant de SOPK donc réalisée une analyse en prenant en compte l'IMC permet de mieux comprendre l'efficacité des traitements sur ces patientes et de l'adapter.

Cependant, elle présente certaines limites. Premièrement, la taille restreinte des sous-groupes a réduit la puissance statistique, diminuant ainsi la capacité de l'étude à mettre en évidence des différences significatives entre les traitements. Avec des échantillons plus larges, il aurait été probable que certains résultats observés atteignent une significativité statistique et ainsi permettre à l'étude de conclure sur la pertinence ou non du traitement.

De plus, l'étude sur un échantillon homogène composé de patiente de Nouvelle Zelande, ce qui limite la généralisation des résultats. Les profils métaboliques, génétiques et environnementaux pouvant varier considérablement selon les populations, l'extrapolation à d'autres groupes ethniques ou géographiques doit être réalisée avec prudence.

e) Conclusion :

Pour conclure les résultats montrent qu'il n'existe pas de preuve que l'ajout de la metformine au traitement standard soit bénéfique pour améliorer les taux de grossesse et de naissances vivantes chez les femmes infertiles atteintes de SOPK.

6.3. Etude 3 : Kar et Sanchita 2015 « Clomiphene citrate, metformin or a combination of both as the first line ovulation induction drug for Asian Indian women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial »

a) Matériels et méthodes

Cette étude contrôlée, randomisée, a été réalisée en Inde, afin de comparer l'aptitude, du citrate de clomifène, de la metformine et de la combinaison des deux à induire une ovulation, chez les femmes indiennes, atteintes de SOPK. Elle a été menée, sur deux ans, dans un hôpital universitaire. Les groupes ont été constitués au hasard, en laissant les patientes piocher, aléatoirement, une enveloppe désignant le groupe dans lequel, elles allaient être.

L'étude a porté sur 80 patientes âgées de 20 à 35 ans atteintes du SOPK, et dont le diagnostic a été fait à partir des critères de Rotterdam de 2003 précédemment expliqués. Les femmes prises dans cette étude, étaient infertiles depuis plus d'un an, et aucune autre cause d'infertilité n'était identifiée (perméabilité tubaire confirmée et spermogramme du conjoint normal). Les patientes atteintes d'autres pathologies endocriniennes (diabète, troubles thyroïdiens, hyperprolactinémie, etc.) étaient exclues.

Les femmes sont réparties au hasard en trois groupes, en alternant les patientes dans les différents groupes, au moment de l'intégration dans l'étude. Il n'y avait pas de différence significative au niveau des caractéristiques des patientes. Le groupe A, a été traité avec du citrate de clomifène seul, avec une posologie de 50 à 150 mg/j pendant 5 jours (du 2^e au 6^e jour du cycle). Le groupe B a été traité lui avec de la metformine (jusqu'à 1700 mg/j), débutée dès le premier jour du cycle et poursuivie durant six mois. Quant au groupe C il a été traité avec une combinaison de metformine (jusqu'à 1700 mg/j) et de clomifène (50 à 150 mg/j, jours 2 à 6 du cycle), selon les mêmes modalités.

Le traitement a été donné pendant six mois ou arrêté en cas de grossesse. Pendant cette étude, un dosage de la progestérone avait lieu tous les 21^{èmes} jours du cycle pour confirmer l'ovulation, et était confirmée par folliculométrie et échographie transvaginale, pour analyser le développement folliculaire.

b) Résultats

Les 80 patientes ont été suivies pendant six mois. Les caractéristiques des patientes entre les différents groupes ne présentaient pas de différences significatives. L'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la durée de l'infertilité, le tour de taille, le tour de hanches et les scores de Ferriman-Gallwey étaient comparables entre les trois groupes. Les paramètres biochimiques, tels que la folliculostimuline (FSH), la lutéinisante (LH), la thyroïdostimuline (TSH), la prolactine, l'insuline, la glycémie à jeun, le score HOMA-IR, ainsi que la prévalence de l'insulinorésistance et du syndrome métabolique, étaient également comparables entre les groupes (tableau 1 et 2).

Characteristics	Group I (CC) (n=32)	Group II (metformin) (n=24)	Group III (CC + metformin) (n=24)	P
Age	25.8±2.46	25.2±3.47	26.62±3.54	0.35
Duration of infertility (years)	2.75±1.56	1.7±1.056	2.53±2.15	0.20
BMI	26.5±3.7	24.5±5	27.2±3.7	0.11
FG score	17.64±6.64	16.07±8.11	16.24±6.78	0.53
Waist circumference	87.38±10.89	82.3±14.5	85.77±15.35	0.36
Hip circumference	96.87±12.52	94.88±13.57	97.88±10.38	0.21

BMI= Body mass index, CC= Clomiphene citrate, F-G= Ferriman-Gallwey

Tableau 4 : Caractéristiques de base des patientes dans les trois groupes d'intervention: clomiphène seul (groupe I), metformine seule (groupe II) et association clomiphène-metformine (groupe III). Les différences entre les groupes ne sont pas statistiquement significatives pour l'ensemble des variables (Kar & Sanchita, 2015)

Characteristics	Group I (CC) (n=32)	Group II (metformin) (n=24)	Group III (CC + metformin) (n=24)	P
FSH	4.59±1.27	4.78±1.47	5.01±1.36	0.3143
LH	4.58±2.9	5.68±4.15	5.46±3.17	0.0724
Prolactin	23.68±11.14	26.04±16.97	24.35±8.56	0.2980
TSH	4.97±11.91	3.43±6.02	3.98±4.08	0.1724
Fasting insulin	14.14±9.88	10.32±7.48	12.85±14.05	0.46
Fasting blood glucose	95.25±12.54	90.18±8.39	94.55±15.8	0.67
HOMA-IR	3.2±1.79	3.86±3.7	2.94±1.82	0.59
IR (HOMA-IR >4.5) (%)	33.3	23.5	15.4	
Metabolic syndrome (%)	18.2	33.3	20	

FSH= Follicle stimulating hormone, LH= Luteinizing hormone, TSH= Thyroid stimulating hormone, HOMA-IR= Homeostatic model assessment-insulin resistance

Tableau 5: Paramètres hormonaux et métaboliques des patientes avant traitement dans les trois groupes d'intervention : clomiphène seul (groupe I), metformine seule (groupe II) et combinaison clomiphène-metformine (groupe III). Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les groupes (Kar & Sanchita, 2015).

Concernant le taux d'ovulation, les résultats montrent que l'association du citrate de clomifène et de la metformine permet d'atteindre un taux significativement plus élevé (83,3 %) comparé au traitement par clomifène seul (56,2 % ; $p < 0,05$). En revanche, la différence observée avec le groupe traité uniquement par metformine (62,5 %) n'était pas statistiquement significative. Ces données suggèrent un bénéfice potentiel de la combinaison thérapeutique, bien que ce dernier ne soit pas confirmé par rapport à la metformine seule (voir tableaux 3 et 4).

Pour le taux de grossesses, il n'y a pas de différence significative entre les traitements. En effet, 50% des femmes traitées avec le traitement combiné sont tombées enceintes, 31,2 % avec le citrate de clomifène et 54,2% avec la metformine (tableau 3 et 4).

A propos des taux de naissances vivantes, les résultats obtenus n'ont pas été significativement différents également. Cependant, le taux de naissances vivantes le plus élevé a été observé dans le groupe traité par le traitement combiné (41,6%), suivi par le groupe traité avec la metformine (37,5%) et du groupe traité par le citrate de clomifène (28,1%).

	CC (n=32) (%)	Metformin (n=24) (%)	CC + metformin (n=24) (%)
Ovulation	18/32 (56.2)	15/24 (62.5)	20/24 983.3)
Pregnancy	10/32 (31.2)	13/24 (54.2)	12/24 (50)
EPL	1/10 (10)	4/13 (30.7)	2/12 (16.6)
	Ectopic pregnancy	Missed abortion	Missed abortion
LBR	9/32 (28.1)	9/24 (37.5)	10/24 (41.6)

CC= Clomiphene citrate, LBR= Live birth rate, EPL= Early pregnancy loss

Tableau 6: Résultats de l'induction de l'ovulation après trois cycles de traitement : taux d'ovulation, de grossesse, de pertes précoces de grossesse (EPL), de grossesse extra-utérine, d'avortement spontané et de naissances vivantes (LBR) dans les trois groupes. Le groupe clomiphène-metformine montre les meilleurs taux d'ovulation et de naissances vivantes. (Kar & Sanchita, 2015)

Groups	P	OR (CI)
CC versus metformin		
Ovulation rate	0.63	1.296 (0.439-3.824)
LBR	0.45	1.533 (0.496-4.746)
CC + metformin versus CC		
Ovulation rate	0.03	3.888 (1.08-13.997)
LBR	0.29	0.547 (0.178-1.677)
CC + metformin versus metformin		
Ovulation rate	0.11	0.333 (0.086-1.292)
LBR	0.76	0.84 (0.263-2.674)

CC= Clomiphene citrate, LBR= Live birth rate, OR= Odds ratio, CI= Confidence interval

Tableau 7 : Comparaisons statistiques entre les groupes : taux d'ovulation et de naissances vivantes (LBR), avec valeurs de p, rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance (CI). Seule la comparaison « clomiphène + metformine » versus « clomiphène seul » montre une différence significative pour le taux d'ovulation (Kar & Sanchita, 2015)

Dans cette étude, aucune patiente n'a présenté de grossesses multiples ni de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Néanmoins, les patientes traitées avec la metformine ont eu des effets gastro-intestinaux tels que des nausées, de la diarrhée ou des douleurs abdominales. Les

patientes traitées avec le citrate de clomifène se sont quant à elles plaintes de maux de tête et de bouffées de chaleur.

c) Discussion :

Cette étude, montre un intérêt de combiner le citrate de clomifène à la metformine, pour traiter une infertilité anovulatoire liée au SOPK, chez les patientes indiennes. En effet le taux d'ovulation est de 83,3% chez les patientes ayant reçu le traitement combiné, ce taux est supérieur aux taux de 56,2 % et de 62,5 % pour le citrate de clomifène et la metformine seule. On pourrait émettre l'hypothèse de l'existence d'une synergie entre ces deux molécules ayant des mécanismes d'action complémentaires.

Concernant les taux de grossesses et de naissances vivantes, aucun résultat significatif n'a été rapporté bien qu'il existe une tendance en faveur du traitement combiné.

d) Avantages et limites de l'étude :

L'atout principale de cette étude est qu'elle a été randomisée et contrôlée ce qui a permis d'avoir des groupes comparables et de renforcer la validité interne. De plus, cette étude a été faite sur une population souvent sous-représentée, à savoir la population indienne.

Cependant elle comporte certaines limites. En effet, compte tenu de la taille relativement restreinte de l'échantillon ainsi que du site de réalisation de l'étude (un hôpital universitaire en Inde, menant exclusivement à l'inclusion de patientes indiennes dans l'échantillon étudié), il n'est pas possible de généraliser les résultats aux autres populations.

Par ailleurs, l'article n'indique pas si l'étude a été faite en aveugle ou non, ce qui laisse à penser que le personnel médical, ainsi que les patientes connaissaient le traitement auxquels ils étaient soumis.

e) Conclusion :

Cette étude montre que la metformine est comparable au citrate de clomifène en termes de taux de grossesse et de naissance vivantes. Les taux d'ovulation et de naissances les plus élevés ont été quant à eux observés avec le traitement combiné avec un résultat statistiquement significatif pour le taux d'ovulation.

6.4. Discussion générale

Le citrate de clomifène est le traitement de première intention dans le traitement de l'infertilité anovulatoire chez les femmes souffrant de SOPK, mais 15 à 40% d'entre elles y sont résistantes. C'est pourquoi les chercheurs ont exploré d'autres alternatives telles que la metformine. En effet une insulino-résistance est fréquemment retrouvée chez ces dernières et joue un rôle important dans la physiopathologie du SOPK et en aggrave les symptômes. Cette insulino-résistance a pour conséquence un hyperinsulinisme compensatoire, l'organisme va chercher à absorber l'excès de glucose dans le sang, en produisant plus d'insuline. Cette insuline en excès va mener à une production excessive d'androgènes par les cellules thécales des ovaires et in fine à un trouble de la folliculogénèse et à une dysovulation. C'est pourquoi une insulino-résistance marquée réduit les chances d'ovulation. L'utilisation de la metformine, un insulinosensibilisant, pour traiter l'infertilité liée au SOPK semblait dès lors une alternative théorique intéressante. Elle va agir en réduisant la production hépatique de glucose et ainsi permettre de diminuer la synthèse d'insuline et aboutir à une baisse de la production des androgènes par les cellules de la thèque. De plus la metformine aurait un effet direct sur les cellules de la thèque en inhibant la CYP 17 lyase (enzyme de la stéroïdogénèse : convertit la 17-hydroxy-progestérone en androstène-dione) ce qui provoquerait une baisse de la sécrétion d'androgène(Duleba et al, 1993). Cette baisse mène à une amélioration de la folliculogénèse et donc à une augmentation du taux d'ovulation. C'est dans ce contexte que plusieurs études ont voulu comparer l'efficacité du citrate de clomifène, de la metformine et du traitement combiné et voir lequel de ces traitements induit le mieux une ovulation et conduit à une naissance vivante.

L'étude de Legro réalisée aux États-Unis sur un grand nombre de sujets a montré une supériorité significative du clomifène seul et du traitement combiné (clomifène et metformine) par rapport à la metformine seule ; mais sans différence significative entre clomifène seul et le traitement combiné sur le taux de naissance vivante. De plus, bien que le taux d'ovulation ait été nettement supérieur dans le groupe traité par l'association des deux molécules par rapport à celui traité par le citrate de clomifène ; cela ne s'est pas traduit par une augmentation statistiquement significative du taux de naissance vivante. Ces résultats affirment la position du citrate de clomifène en tant que traitement de première ligne pour les femmes infertiles souffrant de SOPK.

A l'inverse, l'étude de Kar et Sanchita réalisée en Inde sur un petit échantillon homogène composé que de femmes indiennes a montré que la metformine était aussi efficace voire légèrement supérieur que le clomifène pour induire une ovulation, une grossesse ou une naissance vivante mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Le traitement combiné était quant à lui significativement supérieur sur les taux d'ovulation par rapport au citrate de clomifène seul mais pas par rapport à la metformine seule. Ces résultats montrent donc que la metformine pourrait être une alternative efficace ou un adjuvant au citrate de clomifène sur les femmes indiennes infertiles souffrant de SOPK.

Ces résultats contradictoires avec ceux de Legro avec une nette différence au niveau du taux de naissance (7% versus 37%) montrent l'influence des caractéristiques ethniques sur l'expression du SOPK et la réponse aux traitements. En effet, en Inde le phénotype A qui est la forme la plus sévère est prédominant avec une prévalence de 67,7 % ce qui conduit à une forte prévalence à l'insulinorésistance et à l'obésité abdominale. Cette forte prévalence à l'insulinorésistance pourrait expliquer l'efficacité de la metformine chez ces femmes. Cette étude montre l'importance et le besoin d'adapter les traitements aux patientes, en tenant compte des différences ethniques ainsi que du statut génétique et métabolique.

L'étude de Johnson réalisée en Nouvelle Zélande n'a quant à elle trouvé aucune différence statistiquement significative entre les trois traitements que ce soit dans le groupe des femmes avec un $IMC \leq 32$ ou celui de celles avec un $IMC > 32$. Il n'y a donc aucune preuve que l'utilisation de la metformine en monothérapie ou en adjuvant au citrate de clomifène soit bénéfique pour améliorer les taux de grossesse et de naissances vivantes chez les femmes atteintes du SOPK. Ce manque d'obtention de résultats statistiquement significatifs dans cette étude est dû à un manque de puissance statistique dû au à un nombre insuffisant de sujets.

Par ailleurs, les résultats de Legro et al vont dans le sens de la méta-analyse de Creanga et al faites en 2008 et celle de Sharpe et al faites en 2019. En effet ces méta-analyses montrent que le traitement combiné permet une augmentation significative du taux d'ovulation et de grossesse par rapport au citrate de clomifène seul mais ne montrent pas d'augmentation significative sur le taux de naissance par rapport au citrate de clomifène seul.

Les études semblent donc soutenir l'utilisation de la metformine chez les patientes atteintes du SOPK anovulatoires, afin de favoriser l'ovulation. En effet, lorsque le critère de jugement principal était l'ovulation, l'ajout de metformine montrait un bénéfice significatif. En

revanche, lorsque le critère de jugement principal était le taux de naissances vivantes, le bénéfice n'était plus statistiquement significatif.

De plus on remarque que dans les trois études que l'IMC de la patiente a un impact sur la réponse au traitement. En effet dans l'étude de Legro et celle de Johnson, les patientes avec un IMC inférieur à 30 dans l'un et inférieur ou égal à 32 avaient un meilleur taux de naissances vivantes quel que soit le traitement. Quant à l'étude de Kar et sanchita, ils ont sélectionné des femmes non obèses avec un IMC allant de 24,5 à 27 ce qui explique probablement les bons résultats observés dans l'étude en plus des caractéristiques ethniques. Cela montre l'impact négatif de l'obésité sur la fertilité, une perte de poids permet l'optimisation du traitement et c'est pour cette raison que la prise en charge de l'infertilité débute toujours par des règles hygiéno-diététiques.

Pour conclure, la place du clomifène, comme traitement de première intention est confirmée par les différents travaux, ce traitement reste incontournable à la lumière des études analysées. C'est un médicament bien toléré avec une efficacité démontrée sur le taux d'ovulation, grossesse et de naissances vivantes. Néanmoins, ajouter à ce traitement, de la metformine permettrait, dans certaines situations, d'améliorer l'efficacité du traitement, dans une logique d'optimisation individualisée des soins.

Conclusion et perspectives

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une entité clinique complexe, caractérisée par une étiologie multifactorielle et une expression phénotypique hétérogène, variant selon les individus et les périodes de la vie. Les données issues de cette revue de la littérature mettent en évidence des résultats parfois discordants, mais convergent vers une conclusion générale : l'utilisation de la metformine seule ne permet pas de démontrer un bénéfice significatif en termes de taux de naissances vivantes. Toutefois, lorsqu'elle est associée au citrate de clomifène, certains signaux suggèrent une amélioration de l'efficacité thérapeutique, notamment sur l'induction de l'ovulation, sans que cela ne se traduise de manière systématique par une augmentation du nombre de naissances vivantes. Ainsi, le citrate de clomifène demeure le traitement de première intention de l'infertilité chez les femmes atteintes de SOPK, bien que son efficacité ne soit pas universelle.

Il apparaît de plus en plus évident qu'une prise en charge individualisée, intégrant le profil métabolique et hormonal propre à chaque patiente, constitue une approche pertinente dans le traitement du SOPK. Dans cette perspective, une meilleure caractérisation des différents phénotypes du syndrome représente une voie de recherche prometteuse. L'évaluation de l'efficacité des traitements actuellement disponibles en fonction de ces phénotypes permettrait de développer des stratégies thérapeutiques plus ciblées et personnalisées, optimisant ainsi la prise en charge et l'adéquation du traitement aux besoins spécifiques de chaque patiente.

Par ailleurs, la poursuite d'études cliniques de plus grande envergure apparaît nécessaire, incluant des populations diversifiées sur le plan ethnique et subdivisées en sous-groupes homogènes. L'utilisation de critères de jugement robustes, tels que les taux de grossesse et de naissances vivantes, est indispensable afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs et généralisables. Une autre approche consisterait à concentrer les recherches sur les patientes présentant des échecs antérieurs de traitements de l'infertilité, afin d'identifier les populations pour lesquelles une amélioration de la prise en charge est particulièrement requise.

En conclusion, ce travail met en évidence l'intérêt potentiel de la metformine dans la prise en charge de l'infertilité anovulatoire associée au SOPK, principalement en association avec le citrate de clomifène chez un sous-groupe de patientes, notamment celles présentant un profil métabolique défavorable. L'objectif thérapeutique ultime demeure l'augmentation du taux de naissances vivantes, via une induction efficace et sécurisée de l'ovulation, tout en minimisant les risques pour les patientes. À cet égard, le développement de recherches multidimensionnelles, intégrant des approches endocrinologiques, métaboliques, génétiques et épigénétiques, s'avère essentiel afin d'approfondir la compréhension du SOPK et d'améliorer durablement la prise en charge de l'infertilité associée.

Bibliographie

Adams, J., Polson, D. W., Franks, S., & Mason, H. D. (1995). Prevalence of polycystic ovaries in women with obesity. *Clinical Endocrinology*, 42(4), 359–365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02668.x>

Alfahdawi, S. M. S. (2022). Genetic polymorphisms in polycystic ovarian syndrome. *Biomedicine and Chemical Sciences*, 1(4), 259–263. <https://doi.org/10.5281/zenodo.XXXXX>

Amer, S. A., Smith, J., Mahran, A., Fox, P., & Fakis, A. (2017). Double-blind randomized controlled trial comparing letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 32(8), 1631–1638. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex235>

Amisi, C. A. (2022). Visceral obesity, inflammation and cardiometabolic risk: Implications for women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 45(9), 1731–1742. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01778-1>

Armanini, D., Boscaro, M., Bordin, L., & Sabbadin, C. (2022). Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: Focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4110. <https://doi.org/10.3390/ijms23084110>

Aversa, A., La Vignera, S., Rago, R., Gambineri, A., Nappi, R. E., Calogero, A. E., & Ferlin, A. (2020). Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: Expert consensus resolutions. *Frontiers in Endocrinology*, 11, Article 516. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>

Azgaou I, Mghari GE, Ansari NE. Syndrome des ovaires polykystiques : Physiopathologie complexe et intriquée. *J Maroc Sci Médicales* [Internet]. 2016 20(2). Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/JMSM/article/view/2570>

Azziz, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S., & Yildiz, B. O. (2006). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(3), 781–786. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2153>

Baillargeon, J. P., Luorno, M. J., Jakubowicz, D. J., Apridonidze, T., & Nestler, J. E. (2004). Metformin therapy increases ovulation rates in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 791–796. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030896>

Baillargeon, J.-P., Carpentier, A., Labrie, F., Bélanger, A., & Fortier, M. (2004). Metformin and ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81(6), 1350–1354. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.034>

Biernacka-Bartnik, A., Kocetał, P., Owczarek, A. J., Choręza, P. S., Markuszewski, L., Madej, P., Puzianowska-Kuźnicka, M., Chudek, J., & Olszanecka-Glinianowicz, M.

(2023). *The cut-off value for HOMA-IR discriminating the insulin resistance based on the SHBG level in women with polycystic ovary syndrome*. *Frontiers in Medicine*, 10, 1100547. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1100547>

Blank, S. K., McCartney, C. R., & Marshall, J. C. (2006). The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*, 12(4), 351–361. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml017>

Bordewijk, E. M., Ng, K. Y. B., Rakic, L., Mol, B. W. J., Brown, J., & Torrance, H. L. (2020). Ovarian drilling for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(2), CD001122. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001122.pub5>

Broekmans, F. J., Knauff, E. A. H., Valkenburg, O., et al. (2006). PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(10), 1210–1217. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16972863/>

Bruni, V., Capozzi, A., & Lello, S. (2022). The role of genetics, epigenetics and lifestyle in polycystic ovary syndrome development: the state of the art. *Reproductive Sciences*, 29(3), 668–679. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00515-4>

Campbell, N. A., Reece, J. B., Cain, M. L., et al. (2012). *Biologie* (9^e éd., 4^e éd. française). Pearson.

Cédrin-Durnerin, I. (2016). Protocoles de stimulation ovarienne et prévention du pic de LH en assistance médicale à la procréation. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 44(12), 713–720. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.10.004>

Catteau-Jonard, S., Dewailly, D., Prévot, V., Cimino, I., & Giacobini, P. (2016). L'hormone anti-müllérienne - Une hormone ovarienne exerçant une rétroaction hypothalamique ? [Anti-Müllerian hormone: an ovarian hormone exerting hypothalamic feedback?]. *Medicine sciences : M/S*, 32(5), 441–444. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163205005>

Chiaffarino, F., Cipriani, S., DalMartello, M., Ricci, E., Esposito, G., Fedele, F., La Vecchia, C., Negri, E., & Parazzini, F. (2022). *Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in European countries and USA: a systematic review and meta-analysis*. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.10.020>

Costanzo U. Alopécie : diagnostic et thérapie. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* n°26, 27 juin 2001

Cunha, A., & Póvoa, A. M. (2021). Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Porto Biomedical Journal*, 6(1), e116. <https://doi.org/10.1097/j.pbj.0000000000000116>

Da Silva, T. R., et al. (2024). Gut microbiota and gut-derived metabolites are altered and associated with dietary intake in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*, 17, 232. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01550-w>

Dechanet C, Brunet C, Anahory T, Reyftmann L, Hedon B & Dechaud H (2009). Infertilité du couple : De l'interrogatoire à l'orientation thérapeutique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 38, F9F18. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(09\)70227-3](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(09)70227-3)

Declaye D, Maiter D, Cuvelier M, Vanden Daelen A, de Montjoye L, Baeck M. (2017) *Dermatologie et endocrinologie*, Pause dermatologique Louvain Med; 136 (9): 529-536 <http://hdl.handle.net/2078.1/193284>

Dewailly, D., Andersen, C. Y., Balen, A., Broekmans, F., Dilaver, N., Fanchin, R., Griesinger, G., Kelsey, T. W., La Marca, A., Lambalk, C., Mason, H., Nelson, S. M., Visser, J. A., Wallace, W. H., & Anderson, R. A. (2014). The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human reproduction update*, 20(3), 370–385. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt062>

Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. (2007). Metabolic syndrome and PCOS revisited: An update on mechanisms and implications. *Diabetes Care*, 30(10), 2570–2579. <https://doi.org/10.2337/dc07-0542>.

Dokras, A., Sidhartha, T., & Kauffman, R. P. (2022). Update on polycystic ovary syndrome: Revised antral follicle count threshold in ultrasound diagnostics. *Frontiers in Medicine*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8421664/>

Dong, J., & Rees, D. A. (2024). Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology and therapeutic opportunities. *BMJ Medicine*, 3(1), e000652. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2023-000652>

DULEBA A., PAWELCZYK L., YUEN B., MOON Y. Insulin actions on ovarian steroidogenesis are not modulated by metformin. *Human Reproduction*. 1993 ; N°8 : p. 1194-1198.

Dumont, A., Robin, G., Catteau-Jonard, S., & Dewailly, D. (2015). Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13(137). <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0134-9>

Dunaif, A. (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 18(6), 774–800. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>

Duranteau L, Lefevre P, Jeandidier N, Simon T, Christin-Maitre S (2010) Rôle de la metformine dans le SOPK, *Annales d'Endocrinologie*, 71, 27-32 <https://doi.org/10.1016/j.ando.2009.12.006>

Durlinger, A. L., Visser, J. A., & Themmen, A. P. (2002). Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction (Cambridge, England)*, 124(5), 601–609. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1240601>

Dutta, S., Shah, R. B., Singhal, S., Banerjee Dutta, S., Bansal, S., Sinha, S., & Haque, M. (2023). Metformin: A review of potential mechanism and therapeutic utility beyond

diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*, 17, 4093–4115. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>

Emanuel, R. H. K., Roberts, J., Docherty, P. D., Lunt, H., Campbell, R. E., & Möller, K. (2022). A review of the hormones involved in the endocrine dysfunctions of polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 13, Article 1017468. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1017468>

Escobar-Morreale H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(5), 270–284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>

Essah, P. A., Wickham, E. P., 3rd, Nunley, J. R., & Nestler, J. E. (2006). Dermatology of androgen-related disorders. *Clinics in dermatology*, 24(4), 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.04.004>

Farhadi-Azar, M., Behboudi-Gandevani, S., Rahmati, M., et al. (2022). The prevalence of polycystic ovary syndrome, its phenotypes and cardio-metabolic features in a community sample of Iranian population: Tehran Lipid and Glucose Study. *BMC Women's Health*, 22, 117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35299965/>

Fleming, R., McNeilly, A. S., & Trew, G. (2002). The effect of metformin on ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 17(5), 1302–1309. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.5.1302>

Foretz M, Viollet B (2014) Les Nouvelles Promesses de La Metformine - Vers Une Meilleure Compréhension de Ses Mécanismes D'action. *Med Sci (Paris)*, 30 (1), 82–92. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143001018> Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2023). Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(8), 460–476. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>

Gourbesville, C., Kerlan, V., & Reznik, Y. (2019). Le syndrome des ovaires polykystiques : quelles nouveautés en 2019 ? : Keeping up with PCOS in 2019. *Annales d'endocrinologie*, 80 Suppl 1, S29–S37. [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(19\)30114-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(19)30114-3)

Griz Notaro, A. L., & Lira Neto, F. T. (2022). The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: An updated review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(3), 573–579.

Haisenleder, D. J., Dalkin, A. C., Ortolano, G. A., Marshall, J. C., & Shupnik, M. A. (1991). A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology*, 128(1), 509–517. <https://doi.org/10.1210/endo-128-1-509>

Hanna, A., Abbas, H., Yassine, F., AlBush, A., & Bilen, M. (2025). Systematic review of gut microbiota composition, metabolic alterations, and the effects of treatments on PCOS and gut microbiota across human and animal studies. *Frontiers in Microbiology*, 16, Article 1549499. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1549499>

Heidarzadehpilehrood, R., Pirhoushiaran, M., Abdollahzadeh, R., Binti Osman, M., Sakinah, M., Nordin, N., & Abdul Hamid, H. (2022). A review on CYP11A1, CYP17A1, and

CYP19A1 polymorphism studies: Candidate susceptibility genes for polycystic ovary syndrome (PCOS) and infertility. *Genes*, 13(2), 302. <https://doi.org/10.3390/genes13020302>

Hortense Baffet, Geoffroy Robin, Didier Dewailly. SOPK, syndrome métabolique et infertilité. *Médecine de la Reproduction*. 2011;13(2):91-95. doi:10.1684/mte.2011.0354

Iliodromiti, S., Kelsey, T. W., Anderson, R. A., & Nelson, S. M. (2013). Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(8), 3332–3340. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1393>

Imaouen M, Ameziane Hassani F, El Ouahabi H (2017). Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : caractéristiques cliniques, hormonales et métaboliques (à propos de 63 cas), *Annales d'Endocrinologie*, 78, 380-381. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.07.535>

Jones, M. R., & Goodarzi, M. O. (2016). Genetic determinants of polycystic ovary syndrome: Progress and future directions. *Fertility and Sterility*, 106(1), 25–32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179787/>

Johnson, N. P., Stewart, A. W., Falkiner, J., Farquhar, C. M., Milsom, S., Singh, V. P., Okonkwo, Q. L., Buckingham, K. L., & REACT-NZ (REproduction And Collaborative Trials in New Zealand), a multi-centre fertility trials group (2010). PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene. *Human reproduction (Oxford, England)*, 25(7), 1675–1683. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq100>

Jozkowiak, M., Piotrowska-Kempisty, H., Kobylarek, D., Gorska, N., Mozdziak, P., Kempisty, B., Rachon, D., & Spaczynski, R. Z. (2022). Endocrine disrupting chemicals in polycystic ovary syndrome: The relevant role of the theca and granulosa cells in the pathogenesis of the ovarian dysfunction. *Cells*, 12(1), 174. <https://doi.org/10.3390/cells12010174>

Khan, M. J., Ullah, A., & Basit, S. (2019). *Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): Current perspectives*. *The Application of Clinical Genetics*, 12, 249–260. <https://doi.org/10.2147/TACG.S200341>

Kar, S., & Sanchita, S. (2015). Clomiphene citrate, metformin or a combination of both as the first line ovulation induction drug for Asian Indian women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 8(4), 197–201. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.170373>

Kim, J. J., Choi, Y. M., Jeong, K. H., et al. (2022). Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology and therapeutic prospects. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 9785838. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9785838/>

Kousta, E., & Franks, S. (2006). Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *BMJ*, 332(7538), 456–458. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7538.456>

- Krentowska, A., & Kowalska, I. (2022). Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 38(1), e3464. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33988288/>
- Legro, R. S., Barnhart, H. X., Schlaff, W. D., Carr, B. R., Diamond, M. P., Carson, S. A., Steinkampf, M. P., Coutifaris, C., McGovern, P. G., Cataldo, N. A., Gosman, G. G., Nestler, J. E., Giudice, L. C., Leppert, P. C., & Myers, E. R. (2007). Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 356(6), 551–566. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063971>
- Legro, R. S., Dodson, W. C., Kris-Etherton, P. M., Kunselman, A. R., Stetter, C. M., Williams, N. I., Gnatuk, C. L., Estes, S. J., Fleming, J., Allison, K. C., Sarwer, D. B., Coutifaris, C., & Dokras, A. (2015). Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 4048–4058. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2778>
- Lentscher, J. A., & DeCherney, A. H. (2020). Clinical presentation and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 47(2), 205–217. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000563>
- Li, C., Cheng, D., Ren, H., & Zhang, T. (2025). *Unraveling the gut microbiota's role in PCOS: A new frontier in metabolic health*. *Frontiers in Endocrinology*, 16, Article 1529703. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1529703>
- Macut, D., Panidis, D., Glisić, B., Spanos, N., Petakov, M., Bjekić, J., Stanojlović, O., Rouso, D., Kourtis, A., Bozić, I., & Damjanović, S. (2008). Lipid and lipoprotein profile in women with polycystic ovary syndrome. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 86(4), 199–204. <https://doi.org/10.1139/Y08-014>
- Maged AM, Elsayah H, Abdelhafez A, Bakry A & Mostafa WA. (2015). The adjuvant effect of metformin and N-acetylcysteine to clomiphene citrate in induction of ovulation in patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 31(8), 635–638. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1037269>
- Massin, N., Murzilli, R., & Louvet, J.-P. (2003). Effects of metformin on insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 148(5), 659–664. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480659>
- Matheson, E., & Bain, J. (2019). Hirsutism in Women. *American family physician*, 100(3), 168–175
- McGee, E. A., & Hsueh, A. J. (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine reviews*, 21(2), 200–214. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0394>
- Moggetti, P., Tosi, F., & Castello, R. (2000). Metformin in polycystic ovary syndrome: effects on hyperinsulinemia, androgen levels, and ovulation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(9), 3270–3275. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6784>

- Mohammed, I., Hollenberg, M. D., Ding, H., & Triggie, C. R. (2021). A critical review of the evidence that metformin is a putative anti-aging drug that enhances healthspan and extends lifespan. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 718942. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.718942>
- Moradi, S., Ramezani Tehrani, F., & Azizi, F. (2011). Lipid profile in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 27(12), 1014–1018. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.588313>
- Nagy, A., & Johnson, J. (2010). Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinology & Metabolism*, 8, Article 74. <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0203-x>
- Parker, J., & Kunicki, M. (2023). Editorial: Epigenetics of polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 14, Article 1284351. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1284351>
- Puder J, Pralong F (2009). 'Syndrome des ovaires polykystiques et résistance à l'insuline', *Rev Med Suisse*, 5 (198) ; 779 – 782 DOI: 10.53738/REVMED.2009.5.198.0779
- Qu, X., & Donnelly, R. (2020). Sex hormonebinding globulin (SHBG) as an early biomarker and therapeutic target in polycystic ovary syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8191. <https://doi.org/10.3390/ijms21218191>
- Redmond, G. P., & Bergfeld, W. F. (1990). Diagnostic approach to androgen disorders in women: acne, hirsutism, and alopecia. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 57(5), 423–427. <https://doi.org/10.3949/ccjm.57.5.423>
- Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Decanter C. Le syndrome des ovaires polymicrokystiques – ou les follicules dans tous leurs excès. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2010;38(6):405-8. 2
- Robin G, Catteau-Jonard S. Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel. In: *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. 2e édition. Elsevier Masson; 2019. p. 71-86. (Pratique en gynécologie-obstétrique).
- Rosenfield, R. L., & Lucky, A. W. (1993). Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls. Clinical expressions of androgen excess. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81(1), 19–25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14688154/> 2(3), 507–532.
- Sachdeva, G., Gainder, S., Suri, V., Sachdeva, N., & Chopra, S. (2019). *Comparison of the different PCOS phenotypes based on clinical, metabolic, and hormonal profile, and their response to clomiphene*. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 23(3), 326–331. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_30_19

Saha L, Kaur S, Saha PK (2013) N-Acetyl Cysteine in Clomiphene Citrate Resistant Polycystic Ovary Syndrome: A Review of Reported Outcomes. *J Pharmacol Pharmacother*, 4 (3), 187–191. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.114597>

Samarasinghe, S. N. S., Leca, B., Alabdulkader, S., Dimitriadis, G. K., Davasgaium, A., Thadani, P., et al. (2024). Bariatric surgery for spontaneous ovulation in women living with polycystic ovary syndrome: the BAMBINI multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 403(10443), 2489–2503. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01050-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01050-9)

Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ & Balen AH (2019) Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, 1-152 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013505>

Shroff, R., Syrop, C. H., Davidson, A., et al. (2007). Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertility and Sterility*, 88(5), 1389–1395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17462641/>

Shukla, A., Rasquin, L. I., Anastasopoulou, C., et al. (2025). Polycystic Ovarian Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459251/>

Si, J., Xu, W., Qi, X., et al. (2023). Metabolic syndrome rather than other phenotypes in PCOS as a predictive indicator for clinical outcomes in IVF: Comprehensive phenotypic assessment across all PCOS classifications. *Journal of Clinical Medicine*, 12(15), 5073. <https://doi.org/10.3390/jcm12155073>

Singh, S., Pal, N., Shubham, S., Sarma, D. K., Verma, V., Marotta, F., & Kumar, M. (2023). *Polycystic ovary syndrome: Etiology, current management, and future therapeutics*. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), Article 1454. <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>

Smithson DS, Vause TDR. & Cheung AP (2018). No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(7), 978-987. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.12.004>

Solini, A., & Tricò, D. (2024). Clinical efficacy and cost-effectiveness of metformin in different patient populations: A narrative review of real-world evidence. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 26(Suppl 3), 20–30. <https://doi.org/10.1111/dom.15729>

Sophie Catteau-Jonard, Didier Dewailly . Physiopathologie des perturbations de la folliculogenèse dans le SOPK. *Médecine de la Reproduction*. 2009;11(3):191-197. doi:10.1684/mte.2009.0241

Spritzer, P. M., Barone, C. R., & Oliveira, F. B. (2016). Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Current pharmaceutical design*, 22(36), 5603–5613. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160720151243>

Spritzer, P. M., Marchesan, L. B., Santos, B. R., & Figuera, T. M. (2022). Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1922. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081922>

- Su, P., Chen, C., & Sun, Y. (2025). Physiopathology of polycystic ovary syndrome in endocrinology, metabolism and inflammation. *Journal of Ovarian Research*, 18(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01621-6>
- Sun, X., Gao, B., Ye, P., & Zhao, L. (2023). Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 14, Article 9998696. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.9998696>
- Thaddeus, J., Teede, H., & Moran, L. (2015). Anovulatory infertility and management in PCOS. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 29(3), 413–427. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.11.012>
- Talbott, E., Zborowski, J., Boudreaux, M., & Sutton-Tyrrell, K. (1995). Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 15(5), 821–826. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.15.5.821>
- Thakker, D., Raval, A., Patel, I., & Walia, R. (2015). N-acetylcysteine for polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Obstetrics and Gynecology International*, 2015, Article 817849. <https://doi.org/10.1155/2015/817849>
- Thannickal, A., Brutocao, C., & Azziz, R. (2020). Polycystic ovary syndrome and obesity: Epidemiology, mechanisms, and implications. *Current Obesity Reports*, 9(4), 359–369. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00405-1>
- Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L. J., ... Norman, R. J. (2018). International PCOS Network: Evidence-based guideline for the assessment and management of PCOS. *Human Reproduction*, 33(9), 1602–1618. <https://emedicine.medscape.com/article/404754-overview>
- Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., & Norman, R. J. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 89(3), 251–268. <https://doi.org/10.1111/cen.13795>
- Teede, H. J., Tay, C. T., Laven, J. J. E., Dokras, A., Moran, L. J., Piltonen, T. T., Costello, M. F., Boivin, J., Redman, L. M., Boyle, J. A., Norman, R. J., Mousa, A., Joham, A. E., & International PCOS Network (2023). Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*, 189(2), G43–G64. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096T>
- Tong, C., Wu, Y., Zhang, L., & Yu, Y. (2022). Insulin resistance, autophagy and apoptosis in patients with polycystic ovary syndrome: Association with the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in granulosa cells. *Frontiers in Endocrinology*, 13, Article 1091147. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1091147>
- Torre, A. and Fernandez, H. (2007) Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 36, 423–446. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2007.04.002>

Vexiau, P., & Chivot, M. (2002). Acné féminine: maladie dermatologique ou maladie endocrinienne? [Feminine acne: dermatologic disease or endocrine disease?]. *Gynécologie, obstétrique & fertilité*, 30(1), 11–21. [https://doi.org/10.1016/s1297-9589\(01\)00255-7](https://doi.org/10.1016/s1297-9589(01)00255-7)

Wang, M., Zheng, L.-W., Ma, S., Zhao, D.-H., & Xu, Y. (2024). The gut microbiota: Emerging biomarkers and potential treatments for infertility-related diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, Article 1450310. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1450310>

Williams, T., Mortada, R., & Porter, S. (2016). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *American Family Physician*, 94(2), 106–113. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0715/p106.html>

Xie, Y., Xiao, L., & Li, S. (2021). Effects of metformin on reproductive, endocrine, and metabolic characteristics of female offspring in a rat model of polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 12, Article 701590. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.701590>

Yilmaz, M., Arslan, M., & Zengin, K. (2005). Dyslipidemia and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 26(3), 289–294. <https://doi.org/10.1385/ENDO:26:3:289>

Yu, Q., Hu, S., Wang, Y., Cheng, G., Xia, W., & Zhu, C. (2019). Letrozole versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 17, 17. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0461-3>

Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Hautarzt*. 1 févr 2010;61(2):107-14

Sites internet :

<https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/> :

<https://myhealth.alberta.ca/Health/Pages/conditions.aspx?hwid=zm6365>

RCP METFORMINE

RCP FEMARA

RESUME

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'une des principales causes d'infertilité anovulatoire chez la femme. Ce trouble endocrinien complexe se caractérise par une hyperandrogénie, une ovulation irrégulière et une résistance fréquente à l'insuline. Le présent mémoire évalue et compare l'efficacité de deux traitements fréquemment utilisés pour induire l'ovulation chez les femmes atteintes du SOPK : la Metformine et le citrate de clomifène.

À travers une revue approfondie de la littérature scientifique, plusieurs études cliniques ont été analysées selon la méthode PICO. Les résultats montrent que le clomifène est plus efficace pour induire l'ovulation et aboutir à des naissances vivantes, surtout chez les femmes non obèses. En revanche, la Metformine présente un intérêt particulier chez les patientes présentant une insulino-résistance marquée. L'association des deux médicaments peut offrir de meilleurs résultats en termes de taux d'ovulation, mais elle ne démontre pas toujours un bénéfice supplémentaire en matière de naissances vivantes.

Par ailleurs, la tolérance des traitements varie : la Metformine est souvent associée à des troubles gastro-intestinaux, tandis que le clomifène peut induire des effets secondaires hormonaux (bouffées de chaleur, troubles de l'humeur). L'analyse confirme que le choix thérapeutique doit être individualisé en fonction du profil métabolique et hormonal de la patiente.

Bien que le clomifène demeure le traitement de première intention, la Metformine conserve sa place chez certaines patientes. Ce travail met en lumière l'importance d'une approche personnalisée dans la prise en charge de l'infertilité liée au SOPK.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the leading causes of anovulatory infertility in women. This complex endocrine disorder is characterized by hyperandrogenism, irregular ovulation, and frequent insulin resistance. This thesis evaluates and compares the effectiveness of two commonly used treatments for inducing ovulation in women with PCOS: Metformin and Clomiphene Citrate.

Through a comprehensive review of scientific literature, several clinical studies were analyzed using the PICO method. The findings indicate that Clomiphene is generally more effective at inducing ovulation and achieving live births, particularly in non-obese women. However, Metformin shows specific benefits in patients or those with pronounced insulin resistance. Although the combination of both drugs improves ovulation rates, it does not always translate into higher live birth rates.

Moreover, treatment tolerance differs: Metformin is frequently associated with gastrointestinal side effects, whereas Clomiphene may cause hormonal disturbances such as hot flashes and mood swings. The analysis confirms that therapeutic decisions should be tailored to each patient's metabolic and hormonal profile.

While Clomiphene remains the first-line treatment, Metformin retains its value for selected patients. This work underscores the importance of a personalized approach in managing infertility related to PCOS.