

Année 2021

Mémoire N°: MS184

Mémoire de fin d'études

N° : MS184

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
*en **GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE***

Intitulé

**PROGRÈS DE LA RECHERCHE SUR LA
METFORMINE DANS LE TRAITEMENT DU
DIABÈTE GESTATIONNEL :
REVUE DE LITTÉRATURE.**

Présenté par :

Docteur NAH Anass

Encadré par :

Professeur LAKHDAR Amina

Session juillet 2021

Table des matières

I.	Introduction :	4
II.	Sécurité de la metformine pour la progéniture des femmes enceintes atteintes de DG :..	6
A.	Effets de l'exposition prénatale à la metformine sur la croissance et le développement à long terme de la progéniture :	6
B.	Effets de l'exposition prénatale à la metformine sur les anomalies embryologiques :	8
1.	Progrès de la recherche en expérimentation animale :	8
2.	Progrès de la recherche en matière d'application clinique	9
III.	Évaluation de l'efficacité de la metformine dans le traitement du DG:	10
A.	Influence sur la glycémie des femmes enceintes :	14
B.	Influences maternelles de la metformine:	20
1.	Influence sur les Troubles hypertensifs pendant la grossesse:	20
2.	Influence sur le mode d'accouchement:	21
3.	Influence sur la prise de poids:	21
4.	accouchement prématurée:	22
5.	Effet sur les taux sériques de cystatine C (CysC) et d'homocystéine (Hcy) chez les femmes enceintes:	23
C.	Effets néonataux de la metformine:	24
1.	Hypoglycémie néonatale:	24
2.	Taux d'occupation de l'unité de soins intensifs néonataux (USIN):	24
3.	Poids de naissance du nouveau-né:	25
4.	Macrosomie et dépassement de terme (DT):	26
D.	Effets indésirables:	26

IV. Effet de la metformine sur l'incidence du DG chez les femmes enceintes atteintes de SOPK:.....	29
V. Directives et recommandations relatives à la metformine pour le traitement du DG :...	31
VI. Conclusions:	35

❖ Résumé:

❖ Abreviations:

❖ Bibliographie:

I. Introduction :

Le diabète gestationnel (DG) désigne différents degrés d'anomalie du métabolisme du glucose pendant la grossesse, où la glycémie n'atteint pas le niveau du diabète hors grossesse. Il représente 80 à 90 % des grossesses avec hyperglycémie (1). Avec les changements de mode de vie, l'augmentation de l'âge de la grossesse et l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) au cours des dernières années, l'incidence du DSG a augmenté pour atteindre environ 15 à 20 % (2).

Par rapport aux femmes enceintes en bonne santé, les femmes enceintes atteintes de DG sont plus susceptibles de développer des complications maternelles et infantiles, et ont tendance à souffrir de diabète de type 2 (3), de maladies cardio-vasculaires, de dyslipidémie et de troubles métaboliques après l'accouchement (4-6). Par conséquent, un traitement actif a un impact significatif sur le pronostic maternel et infantile

. Le contrôle de la glycémie pendant la grossesse dépend principalement d'une combinaison de mesures d'hygiène, de médicaments et d'auto-surveillance de la glycémie (7). À l'heure actuelle, certaines institutions suggèrent de gérer la glycémie par une thérapie diététique (8-12) et que l'insuline ou les hypoglycémifiants oraux devraient être utilisés chez les patientes qui ne sont pas en mesure de contrôler efficacement leur glycémie par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls

. L'insuline a toujours été le médicament hypoglycémiant préféré des femmes atteintes de DG qui ne peuvent pas contrôler leur glycémie par des interventions sur le mode de vie. Toutefois, le traitement à l'insuline présente certains inconvénients, notamment les injections quotidiennes multiples, la possibilité d'hypoglycémie, l'augmentation de l'appétit et la prise de poids (13).

La metformine est un médicament qui joue un rôle dans l'inhibition de la gluconéogenèse hépatique et l'augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline.

Un vaste essai contrôlé randomisé (ECR) publié en 2008 a montré que la metformine seule ou l'insuline utilisée en association avec la metformine sont des options thérapeutiques sûres et efficaces pour les femmes atteintes de DG (14).

Actuellement, l'essai clinique le plus important et le plus long sur la metformine dans la prévention du diabète est le Diabetes Prevention Plan/Diabetes Prevention Plan Outcome Study (DPP/DPPOS) (15). Cet ECR, basé sur les données de 3 234 adultes, a également montré que la metformine pouvait aider à prévenir le diabète lors d'un suivi à long terme ; cependant, l'utilisation de la metformine reste controversée. Certaines études soutiennent l'utilisation de la metformine pour le contrôle de la glycémie chez les femmes enceintes (13,16), tandis que d'autres montrent un risque accru d'événements indésirables (17).

La présence du syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK) - l'une des maladies endocriniennes les plus courantes liées à l'hyper insulinémie et à la résistance à l'insuline chez les femmes en âge de procréer - augmente le risque de développer un DG (18).

Une étude a révélé que l'adhésion à la metformine chez les patientes atteintes de SOPK réduisait le risque de DG et de syndrome d'hypertension gravidique (19) ainsi que le taux de fausse couche en début de grossesse (20) ; cependant, selon les directives 2020 de l'American Diabetes Association (ADA), la metformine ne doit être utilisée qu'au cours du premier trimestre de la grossesse pour traiter le SOPK et pour induire l'ovulation.

À l'heure actuelle, le DG n'a pas été inclus dans les indications de la metformine. Par conséquent, afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité de la metformine dans le traitement du DG, nous avons effectué une revue de la littérature actualisée des études portant sur l'utilisation de la metformine dans le traitement du DG.

Nous présentons l'article suivant conformément à la liste de contrôle du rapport d'examen narratif.

II. Sécurité de la metformine pour la progéniture des femmes enceintes atteintes de DG :

Les préoccupations concernant la sécurité de la metformine pendant la grossesse ont en partie porté sur le passage potentiel du médicament à travers la barrière placentaire.

Eyal et al. (21). ont constaté que la concentration de metformine dans le sang du cordon ombilical du fœtus pouvait atteindre des niveaux aussi élevés que ceux de la mère. L'innocuité de la metformine pour la progéniture des femmes enceintes atteintes de DSG est discutée.

A. Effets de l'exposition prénatale à la metformine sur la croissance et le développement à long terme de la progéniture :

Une étude (l'expérience MIG : l'ECR Metformin in Gestational Diabetes) a révélé qu'à l'âge de 2 ans, la progéniture des mères ayant pris de la metformine pendant la grossesse avait une teneur en graisse sous-cutanée plus élevée que celle des mères ayant pris de l'insuline, mais avait une teneur en graisse globale similaire (22).

L'étude suggère que l'exposition à la metformine in utero peut affecter les schémas de dépôt des graisses de la progéniture, conduisant à un schéma de croissance plus sain, avec plus de

réserves de graisse sous-cutanée et moins de graisse ectopique ou viscérale. Mais l'étude a également conclu qu'un suivi ultérieur est important et que les effets du post-partum sur la croissance peuvent l'emporter sur les effets de l'exposition à la metformine au cours du dernier trimestre (22).

À l'âge de 9 ans, il a été constaté que les enfants exposés à la metformine avaient un poids, un bras, un tour de taille, un rapport taille-hauteur, un IMC et une masse graisseuse abdominale plus importants (23). En analysant plus avant les causes, l'étude suggère qu'en plus du rôle de la metformine, l'apport nutritionnel du fœtus, le sexe et l'environnement post-natal peuvent être des facteurs supplémentaires importants à prendre en compte.

Il existe des interactions importantes entre ces facteurs et la metformine, qui peuvent affecter la grossesse et le pronostic à long terme (23)

. Carlsen et al ont constaté que les enfants (quel que soit leur sexe) nés de mères ayant reçu un traitement à la metformine pendant la grossesse étaient plus lourds à l'âge d'un an (24).

Cette différence de poids persistait après ajustement des facteurs affectant le développement du poids, tels que l'âge gestationnel, le poids à la naissance, l'IMC maternel, la taille de la mère et la durée de l'allaitement, et ne pouvait être attribuée au phénomène "grosse maman- gros bébé". De même, Ijäs et al. ont constaté que les enfants exposés à la metformine étaient plus lourds à 12 mois, et plus grands et plus lourds à 18 mois (25).

Pour mieux comprendre les effets à long terme de l'exposition prénatale à la metformine sur la santé de la progéniture, une revue systématique et une méta-analyse ont été réalisées à partir des ECR publiés (26). L'examen a porté sur 11 ECR - avec un total de 823 mères souffrant de DG ou de SOPK - et a montré que l'exposition prénatale à la metformine était associée à une plus grande prise de poids chez les enfants, tandis que les paramètres de composition corporelle, de métabolisme et de développement neurophysiologique étaient similaires entre les deux groupes.

Par conséquent, selon l'étude actuelle, il a été constaté que la progéniture des femmes enceintes souffrant de DSG et traitées par la metformine est plus susceptible de connaître une prise de poids.

Il ne faut pas négliger l'importance des facteurs environnementaux dans la croissance et le métabolisme de la progéniture. Par conséquent, d'autres études sont nécessaires pour examiner les effets de l'exposition fœtale à la metformine sur la composition corporelle de la progéniture.

B. Effets de l'exposition prénatale à la metformine sur les anomalies embryologiques :

1. Progrès de la recherche en expérimentation animale :

La relation entre l'exposition prénatale à la metformine et l'incidence des anomalies de la progéniture reste équivoque dans les études animales.

Le principal mécanisme d'action de la metformine consiste à augmenter l'activation de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) (27).

L'activation de l'AMPK peut interférer avec l'expression de gènes embryonnaires, en particulier en inhibant l'expression de PAX3 - un gène associé à la fermeture du tube neural - ce qui augmente par conséquent le risque d'anomalies du tube neural (28).

Denno et Sadler ont démontré que la metformine peut entraîner une diminution des protéines dans le sac vitellin et un retard dans la fermeture du tube neural chez les animaux (29)

. Parallèlement, il a été démontré que la metformine a des effets antiacides foliques similaires à ceux de certains médicaments de chimiothérapie (28), ce qui suggère que la metformine a certains effets tératogènes .

Lee et al. ont constaté que bien que la metformine augmente l'AMPK et inhibe l'expression de PAX3 dans les cellules souches embryonnaires de souris in vitro, aucun résultat négatif n'a été observé, ce qui indique que la metformine ne provoque pas de malformation chez les souris (30).

2. Progrès de la recherche en matière d'application clinique :

Les études cliniques suggèrent que la metformine a peu d'effet sur les embryons (31). Le transport de la metformine par le transporteur cationique organique (OCT) est très limité, de sorte que la possibilité d'exposer les tissus embryonnaires à la metformine est extrêmement faible.

Inversement, certaines caractéristiques physiologiques et métaboliques des embryons peuvent limiter l'effet tératogène de la metformine

. À l'heure actuelle, la metformine n'a pas montré d'effet significatif en pratique clinique sur la survenue d'anomalies de la descendance chez les femmes enceintes souffrant de DG. Une méta-analyse menée par Gilbert et Koren portant sur huit études sur la metformine a révélé que l'exposition à la metformine au cours du premier trimestre n'augmentait pas le risque de malformation fœtale (32). L'étude a révélé que le taux moyen de malformation dans le groupe non traité était d'environ 7,2 %, alors que le taux trouvé dans le groupe traité à la metformine était d'environ 2,5 %.

Après ajustement pour tenir compte des biais de publication, le traitement à la metformine au cours du premier trimestre était associé à un effet protecteur statistiquement significatif de 57 % (32).

Bolton et al. ont mené un ECR dans lequel 66 femmes atteintes de SOPK dans le groupe expérimental ont reçu de la metformine au cours du premier trimestre de la grossesse, tandis que 66 femmes du groupe témoin ont subi un retrait de la metformine au cours du premier

trimestre de la grossesse (toutes les femmes étaient déjà sous metformine pour leur SOPK avant la grossesse) ; aucune différence significative dans les malformations congénitales n'a été constatée dans le groupe metformine par rapport au groupe témoin (33). En 2019, Bao et al. ont réalisé une méta-analyse, qui a également révélé que l'utilisation de la metformine par la mère au cours du premier trimestre de la grossesse n'augmentait pas le risque de malformations congénitales chez la progéniture (34).

Dans la présente étude, nous avons constaté que le traitement maternel à la metformine n'augmentait pas l'incidence des malformations fœtales.

Cependant, la question de savoir si la metformine joue un rôle potentiel dans la prévention et le traitement des malformations fœtales n'a pas encore été conclue, et des échantillons supplémentaires sont nécessaires pour une étude plus approfondie.

III. Évaluation de l'efficacité de la metformine dans le traitement du DG:

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur l'efficacité de la metformine dans le traitement du DG. Certaines études estiment que les taux de glucose sanguin chez les femmes atteintes de DG peuvent être gérés efficacement avec la metformine sans qu'il y ait de conséquences néfastes pour la mère et l'enfant. Au contraire, d'autres études estiment que la metformine n'a pas eu un effet clair sur le contrôle de la glycémie et la réduction des effets indésirables pour la mère et le nourrisson, mais qu'elle a plutôt augmenté certains des effets indésirables. Au cours de la dernière décennie, un certain nombre d'études rétrospectives et prospectives randomisées, ainsi que des méta-analyses connexes, ont été publiées pour comparer les taux de glycémie prénatale et les résultats maternels chez les femmes souffrant de DG traitées avec différents traitements. Par conséquent, pour mieux comprendre l'effet thérapeutique de la metformine sur le DG, nous avons résumé certaines études sur le contrôle de la glycémie par la metformine chez les femmes enceintes atteintes de DG afin d'explorer davantage l'effet de la metformine sur la glycémie dans le DG dans le tableau 1 (35-51). Parallèlement, nous avons

également résumé les essais contrôlés randomisés (36-37, 39-41, 52-57), les études d'observation (43, 58-63) et les méta-analyses (34, 44-51, 64-69) des effets de la metformine sur les issues maternelles et infantiles des femmes enceintes atteintes de DSG, et nous avons discuté des effets de la metformine sur les issues maternelles et infantiles du DSG dans le tableau 2.

Tableau 1 : Études sur le contrôle de la glycémie par la metformine chez les femmes enceintes atteintes de DG.

auteur/annee /region	Type de recherche	Experimental group/Control group	Number of experimental/control group (GDM)	Controle glycémique (Metformin)	Indicateurs blood postprandial glucose; HbA1C)	(fasting glucose; blood glucose)
Ashoush, 2016, Egypt (35)	RCT	Metformin/insulin	47/48	Better	Fasting blood glucose	
Arshad, 2017, Pakistan (36)	RCT	Metformin/insulin	32/39	Better	HbA1C	
Mesdaghinia, 2013, Iran (37)	RCT	Metformin/insulin	100/100	No difference	HbA1C at the beginning of pregnancy	
Spaulonci, 2013, Brazil (38)	RCT	Metformin/insulin	47/47	Better	Not to mention	
Ruholamin, 2014, Iran (39)	RCT	Metformin/insulin	50/50	No difference	Fasting blood glucose; postprandial blood glucose	
Nachum, 2017, Israel (40)	RCT	Metformin/glyburide	51/53	No difference	Not to mention	
Silva, 2010, Brazil (41)	RCT	Metformin/glyburide	40/32	No difference	Fasting blood glucose; HbA1C; postprandial blood glucose	
Moore, 2010,	RCT	Metformin/gly	75/74	No	Fasting blood	

American (42)			buride			difference	glucose; postprandial blood glucose
Rai, 2009, India (43)	Observational study		Metformin/insulin	30/30	Better		Not to mention
Kitwitee, 2015, Thailand (44)	Meta		Metformin/insulin	8 RCTs	No difference		Fasting blood glucose; HbA1C; postprandial blood glucose
Li, 2014, China (45)	Meta		Metformin/insulin	11 RCTs	No difference		Fasting blood glucose; HbA1C
Amin, 2015, Thailand (46)	Meta		Metformin/glyburide	3 studies	Worse		Fasting blood glucose
Singh, 2015, Australia (47)	Meta		Metformin/insulin	7 RCTs	No difference		Not to mention
Poolsup, 2014, Thailand (48)	Meta		Metformin/insulin/glyburide	13 studies	Better		Postprandial blood glucose
Feng, 2017, China (49)	Meta		Metformin/insulin/	17 studies	Better		HbA1C
Jiang, 2015, China (50)	Meta		Metformin/insulin/glyburide	18 RCTs	No difference		Fasting blood glucose; HbA1C
Gui, 2013, China (51)	Meta		Metformin/insulin	5 RCTs	Better		Fasting blood glucose

A. Influence sur la glycémie des femmes enceintes :

D'après le tableau 1, il existe encore quelques différences quant à l'efficacité de la metformine dans le contrôle de la glycémie chez les femmes atteintes de DG. Une ECR réalisée par Silva et al. a comparé le contrôle glycémique de la metformine et du glyburide chez des femmes enceintes atteintes de DG, et n'a trouvé aucune différence significative dans le contrôle glycémique (41,42). Ruholamin et al. ont également constaté que la metformine ne présentait aucune différence dans le contrôle de la glycémie chez les femmes enceintes atteintes de DG par rapport à l'insuline dans les ECR (39) ; cependant, une étude a constaté que la metformine était plus efficace que l'insuline pour réduire la glycémie à jeun et l'hémoglobine glycosylée (70).

Compte tenu des différences existantes, de nombreux chercheurs ont effectué des méta-analyses afin d'explorer plus avant l'effet de la metformine sur la glycémie chez les femmes enceintes. Jiang et al. (50) ont évalué systématiquement les effets thérapeutiques de la metformine, de l'insuline et du glyburide chez les femmes enceintes atteintes de DG à l'aide des données de 18 ECR, et ont constaté qu'il n'y avait pas de différences entre les effets des trois médicaments sur la glycémie à jeun et les taux d'hémoglobine glyquée.

Une méta-analyse portant sur 12 ECR et 5 études observationnelles ou rétrospectives cas-témoins a révélé que les femmes enceintes traitées par la metformine avaient des taux d'hémoglobine glyquée plus stables que celles traitées par l'insuline (49). Une méta-analyse réalisée par Gui et al. a révélé que le taux d'hémoglobine glyquée postprandial.

Les taux de glycémie chez les femmes atteintes de DG traitées par la metformine étaient inférieurs à ceux des femmes traitées par l'insuline pendant la première semaine suivant le traitement (51).

En raison des différents indicateurs d'observation adoptés par les différentes études, des différents moments pour évaluer la glycémie chez les femmes enceintes, et du fait que certains

patients atteints de DG prenant de la metformine ont besoin d'insuline supplémentaire pour contrôler la glycémie, il est impossible de déterminer si la metformine a un effet indépendant sur le contrôle glycémique chez tous les patients.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer plus précisément le contrôle glycémique de la metformine chez les femmes enceintes atteintes de DG.

Tableau 2: Essai contrôlé randomisé, études d'observation et méta-analyse des effets de la Metformine sur les résultats maternels et infantiles chez les femmes enceintes souffrant de DG.

Author/year/region	Research type	Experimental group/Control group	Number of experimental/control group (GDM)	Adverse mother outcome (metformin) (decrease/increase/no difference)	Adverse fetal outcome (metformin) (decrease/increase/no difference)
Bao, 2019, China (34)	Meta	Metformin/insulin	17 CTs	①/-/②③⑤	①②④⑤/-/-
Arshad, 2017, Pakistan (36)	RCT	Metformin/insulin	32/39	③/-/-	②⑤/-/-
Mesdaghinia, 2012, Iran (37)	RCT	Metformin/insulin	100/100	④⑤/-/①②	③/-/①③
Ruholamin, 2014, Iran (39)	RCT	Metformin/insulin	50/50	-/-/⑤	-/-/①③
Nachum, 2017, Israel (40)	RCT	Metformin/glyburide	51/53	-/-/-	-/-/-
Silva, 2010, Brazil (41)	RCT	Metformin/glyburide	40/32	④/-/-	-/-/-
Rai, 2009, India (43)	Observational study	Metformin/insulin	30/30	-/-/-	②/-/-
Kitwitee, 2015, Thailand (44)	Meta	Metformin/insulin	8 RCTs	-/-/-	①②/-/-

Li, 2015, China (45)	Meta	Metformin/insulin	11 RCTs	①④/-/②	①③/-/-
Amin, 2015, Thailand (46)	Meta	Metformin/glyburide	3 studies	-/-/③⑤	-/-/①③
Singh, 2015, Australia (47)	Meta	Metformin/insulin	7 RCTs	④/⑤/-	①/-/-
Poolsup, Thailand (48)	2014, Meta	Metformin/insulin/ glyburide	13 studies	①/⑤/-	-/-/-
Feng, 2017, China (49)	Meta	Metformin/insulin	17 studies	①④/-/③⑤	①/-/-
Jiang, 2015, China (50)	Meta	Metformin/insulin/ glyburide	18 RCTs	④/⑤/-	-/-/-
Gui, 2013, China (51)	Meta	Metformin/insulin	5 RCTs	①④/⑤/-	-/-/-
Ijäs, 2011, Finland (52)	RCT	Metformin/insulin	50/50	-/③/-	-/-/③⑤
Niromanesh, 2012, Iran (53)	RCT	Metformin/insulin	80/80	④/-/-	①/-/-
Tertti, 2013, Finland (54)	RCT	Metformin/insulin	110/107	-/-/②④	-/-/③
Ainuddin, Pakistan (55)	2015, RCT	Metformin/insulin	75/75	④/-/⑤	③/-/-
Silva, 2012, Brazil (56)	RCT	Metformin/glyburide	104/96	-/-/③	③/-/ /①②⑤

George, 2015, India (57)	RCT	Metformin/glyburide	79/80	-/-/-	①/-/-
Balani, 2012, UK (58)	Observational study	Metformin/Dietary measures alone	324/175	-/-/-	④⑤/-/-
Balani, 2009, UK (59)	Observational study	Metformin/insulin	100/100	④⑤/-/ /①②③	②/-/④
Goh, 2011, New Zealand (60)	Observational study	Diet/metformin/insulin	371/465/ 399	③⑤/-/-	③⑤/-/-
Gandhi, 2012, UK (61)	Observational study	Metformin/Dietary and lifestyle	293/299	-/-/-	③⑤/-/-
Tertti, 2008, Finland (62)	Observational study	Diet/metformin/insulin	83/45/4 5	-/-/-	①/-/ /③④⑤
Landi, 2019, New Zealand (63)	Observational study	Metformin/insulin	3,818/3, 450	-/-/-	①⑤/-/ /③

Tableau 2: suite

Author/year/region	Research type	Experimental group/ Control group	Number of experimental/ control group	Adverse mother outcome (metformin) (decrease/increase/no difference)	Adverse fetal outcome (metformin) (decrease/increase/no
--------------------	---------------	--------------------------------------	--	--	---

			(GDM)		difference)
Zhu, 2016, China (64)	Meta	Metformin/insulin	8 RCTs	④/- /(②③⑤)	①②/- /④⑤
Liang, 2017, China (65)	Meta	Metformin/insulin/ glyburide	32 RCTs	-/-/-	④⑤/-/-
Su, 2014, China (66)	Meta	Metformin/insulin/	6 RCTs	④/⑤/-	①③/-/-
Guo, 2019, China (67)	Meta	Metformin/insulin/ glyburide	41 studies	①②④/- /-	①②③ ④/-/-
Butalia, 2017, Canada (68)	Meta	Metformin/insulin	16 studies	①/-/③⑤	①⑤/-/-
Tarry-Adkins, 2019, China (69)	Meta	Metformin/insulin	28 studies	-/-/-	③/④/-

Adverse outcomes for mothers: ① gestational hypertension; ② preeclampsia; ③ cesarean delivery; ④ pregnant women gain weight; ⑤ preterm birth. Adverse fetal outcome: ① neonatal hypoglycemia; ② neonatal intensive care unit occupancy rate (NICU); ③ newborns gain birth weight; ④ macrosomia; ⑤ older than gestational age (LGA).

B. Influences maternelles de la metformine:

1. Influence sur les Troubles hypertensifs pendant la grossesse:

Le tableau 2 montre que presque toutes les méta-analyses suggèrent que la metformine pourrait réduire le risque d'hypertension pendant la grossesse, malgré des opinions divergentes sur son effet sur le développement de la pré éclampsie. Une méta-analyse de 11 ECR - incluant 2 712 femmes enceintes atteintes de DG - a comparé l'efficacité de la metformine et de l'insuline, et a constaté que la metformine était associée à une plus faible incidence d'hypertension gestationnelle, mais sans différence significative dans l'incidence de la pré éclampsie (45).

Tertti et al. (54) ont également montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans l'incidence de la pré éclampsie entre les groupes metformine et insuline, tout en suggérant qu'une taille d'échantillon plus importante aurait pu produire des différences significatives. Guo et al. (67). ont trouvé que la metformine réduisait l'incidence de la pré éclampsie

Par rapport à l'insuline sur une méta-analyse. Ceci est incompatible avec les résultats de certaines méta-analyses précédentes (34,64). L'analyse de la cause des résultats, a révélé que la taille de l'échantillon dans cette étude menée par Guo et al. est très riche.

Parmi les 41 études, un total de 14 études portant sur 3402 patients atteints de DSG ont pris la prééclampsie comme résultat de la metformine et de l'insuline. La taille de l'échantillon des études était nettement supérieure à celle des autres méta-analyses, ce qui peut être l'une des raisons de la différence statistique entre la metformine et l'insuline dans l'incidence de la prééclampsie.

2. Influence sur le mode d'accouchement:

Le tableau 2 montre que la metformine n'a pas augmenté l'incidence des césariennes chez les femmes enceintes atteintes de DG dans la plupart des études.

En comparant le groupe metformine et le groupe insuline avec le groupe régime, Silva et al. (71). ont constaté que le mode d'accouchement n'était pas significativement différent, ce qui suggère que le régime de traitement n'affecte pas le mode d'accouchement.

Une étude prospective comparant des femmes atteintes de DG traitées par la metformine et l'insuline à des femmes traitées par des interventions diététiques a montré que les femmes traitées par l'insuline avaient un taux de césarienne plus élevé que les femmes traitées par la metformine ou par des interventions diététiques (60) .

Ijäs et al. ont suggéré que les patientes atteintes de DG traitées par la metformine avaient un taux de césarienne plus élevé (52).

3. Influence sur la prise de poids:

Zhang et al. (72). ont constaté que les femmes atteintes de DG traitées par la metformine présentaient un IMC, une masse corporelle pendant la grossesse plus faible que celles traitées par l'insuline ainsi qu'une qualité d'accouchement globale significativement plus bonne.

Dans un ECR comparant l'efficacité de la metformine seule, de la metformine combinée à l'insuline et de l'insuline seule chez des femmes atteintes de DG, Ainuddin et al. ont constaté que les femmes du groupe insuline seule avaient un poids de grossesse significativement plus élevé que celles du groupe metformine combinée à l'insuline (55).

Une autre méta-analyse a montré que les femmes enceintes traitées par la metformine avaient moins de prise de poids entre l'enregistrement et la 36-37e semaine de gestation que celles du groupe insuline, ce qui suggère que la metformine est bénéfique pour prévenir la prise de poids,

même lorsque la metformine est insuffisante et qu'une supplémentation en insuline est nécessaire (49).

Cependant, d'autres études ont montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la prise de poids entre les groupes metformine et insuline (54).

4. Accouchement prématurée:

Le tableau 2 montre que la relation entre la prise en charge du DG par la metformine et l'augmentation du risque d'accouchement prématuré est peu concluante et controversée.

Ainuddin et al. (55) ont comparé des groupes de femmes atteintes de DG traités par la metformine seule, par la metformine combinée à l'insuline et par l'insuline seule et n'ont montré aucune différence significative entre les groupes en ce qui concerne les taux de naissances prématurées. Bao et al. (34) ont également montré que l'utilisation de la metformine et de l'insuline dans le cas du DG n'avait pas de différence significative en ce qui concerne les taux de naissances prématurées.

Ces résultats contrastent avec ceux de Mesdaghinia et al. dont l'ECR a montré que la metformine était associée à un risque plus faible de naissance prématurée chez les femmes enceintes par rapport à l'insuline (37) ; des études observationnelles soutiennent également cette conclusion (60). Inversement, une méta-analyse a suggéré que la metformine pouvait augmenter dans une certaine mesure l'incidence des accouchements prématurés chez les femmes enceintes (47).

5. Effet sur les taux sériques de cystatine C (CysC) et d'homocystéine (Hcy) chez les femmes enceintes:

Des études ont montré qu'une augmentation du taux d'Hcy peut réduire la sensibilité à l'insuline et augmenter le taux de glucose dans le sang, ce qui est directement lié au développement de la maladie et aux complications maternelles et infantiles.

La polyurie causée par l'hyperglycémie chez les patients atteints de DG entraînera une perte excessive de vitamines B hydrosolubles et d'acide folique et une augmentation des taux sériques d'Hcy.

Dans le cas du DG, le taux sérique de CysC peut favoriser la réponse inflammatoire, endommager les vaisseaux sanguins et inhiber l'activité de l'enzyme de décomposition de l'Hcy, entraînant un cercle vicieux d'hyperglycémie.

C'est pourquoi elle est souvent utilisée comme indicateur de pronostic du DG et des issues maternelles et infantiles.

Une étude a révélé que les taux sériques de CysC et d'Hcy chez les femmes enceintes traitées par la metformine étaient significativement plus bas que chez celles traitées par l'insuline (73).

Wu et al. ont également constaté que la metformine associée à l'insuline est plus susceptible de réduire les concentrations sériques de CysC et de Hcy que l'insuline seule dans le traitement du DG (74-76). Dans une certaine mesure, la CysC et l'Hcy peuvent refléter les lésions de la fonction rénale et de l'intima vasculaire ;

Cependant, en raison du manque de données pertinentes, des études supplémentaires sont nécessaires pour montrer si la metformine peut réduire efficacement les lésions rénales et de l'intima vasculaire chez les femmes enceintes atteintes de DG.

C. Effet néo-natale de la metformine:

1. Hypoglycémie néo-natale:

Une récente étude de cohorte rétrospective (63) a révélé que la metformine réduisait significativement l'incidence de l'hypoglycémie néo-natale chez les femmes enceintes atteintes de DG par rapport au traitement par l'insuline.

Une ECR a constaté que l'hypoglycémie néo-natale était plus élevée dans le groupe insuline que dans le groupe metformine (38), tandis qu'une méta-analyse récente suggère que le risque d'hypoglycémie néo-natale dans le groupe metformine était plus faible que dans le groupe insuline (34,69).

Inversement, une autre ECR comparant les résultats néo-natales chez les femmes atteintes de DG traitées par la metformine par rapport à l'insuline n'a trouvé aucune différence significative dans l'incidence de l'hypoglycémie néonatale (39).

Bien qu'il existe un certain désaccord sur la capacité de la metformine à réduire l'incidence de l'hypoglycémie néonatale, nous n'avons trouvé aucun rapport suggérant que la metformine augmente l'hypoglycémie néonatale (tableau 2).

2. Taux d'occupation de l'unité de soins intensifs néo-natale (USIN):

Une étude cas-témoins a comparé les issues de grossesse de 100 femmes atteintes de DG prenant de la metformine à celles de 100 femmes atteintes de DG prenant de l'insuline et a constaté que l'incidence d'occupation de l'USIN était significativement plus élevée dans le groupe insuline (19%) que dans le groupe metformine (6%) (59).

Le tableau 2 montre que de multiples méta-analyses ont montré que la metformine peut réduire le taux d'occupation de l'USIN néonatale par rapport à l'insuline (34,44-45,67).

De plus, Ainuddin et al. ont constaté que le taux d'occupation de l'USIN dans le cas d'une insulinothérapie seule était significativement plus élevé que dans le cas d'une thérapie à la metformine avec insuline et d'une thérapie à la metformine seule (55) ;

D'autres études n'ont pas montré de différence statistiquement significative dans le taux d'occupation de l'USIN et la durée d'occupation entre la metformine et la gestion de l'insuline (54).

3. Poids de naissance du nouveau-né:

Ainuddin et al. (55) ont comparé le poids des nouveau-nés dans les groupes insulinothérapie, metformine et metformine avec insulinothérapie.

Ils ont constaté que le poids des nouveau-nés dans le groupe insulinothérapie était relativement élevé, alors que les différences entre le groupe metformine et le groupe metformine avec insuline n'étaient pas statistiquement significatives, ce qui suggère que la metformine peut améliorer le poids des nouveau-nés.

Un ECR a constaté que le poids des nouveau-nés du groupe metformine était inférieur à celui du groupe insuline, ce qui indique que la metformine pourrait réduire le poids des nouveau-nés dans une certaine mesure (77).

De plus, nous avons constaté que plusieurs méta-analyses ont montré que la metformine réduisait le poids des nouveau-nés par rapport à l'insuline (45,66,67) ; cependant, une récente étude de cohorte rétrospective n'a montré aucune différence cliniquement significative dans le poids moyen des nouveau-nés entre les femmes enceintes traitées par la metformine et l'insuline (63).

Une autre ECR n'a montré aucune différence statistiquement significative du poids moyen à la naissance entre les groupes traités par la metformine et l'insuline (54).

4. Macrosomie et dépassement de terme (DT):

La macrosomie est l'une des complications néo-natales les plus courantes du DG. Une étude a suggéré qu'un contrôle strict et une surveillance étroite de la glycémie chez les patients atteints de DSG entre 32 et 37 semaines de gestation sont nécessaires pour réduire l'incidence de la macrosomie (78).

Des études ont révélé que l'incidence de la macrosomie chez les femmes atteintes de DG traitées à la metformine était significativement inférieure à celle du groupe traité à l'insuline (61).

Une étude de cohorte rétrospective a révélé que l'incidence de la macrosomie était significativement plus faible chez les femmes atteintes de DG traitées par la metformine que chez celles traitées par le régime alimentaire seul (59).

De multiples méta-analyses ont également montré que la metformine pouvait réduire l'incidence de la macrosomie et du DT par rapport au traitement du DG par l'insuline (44,50,64,65) ; cependant, d'autres études ont suggéré que l'utilisation de la metformine ne réduisait pas significativement l'incidence de la macrosomie et du DT (52,59,62).

Ainuddin et al. ont constaté qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans l'incidence du DT et de la macrosomie entre les groupes traités par la metformine, l'insulinothérapie et la metformine associée à l'insulinothérapie (55).

D. Effets indésirables:

des études ont révélé que les femmes enceintes traitées à la metformine présentent une fréquence plus élevée de carence en vitamine B12 (28).

Plusieurs études ont rapporté des modifications de la vitamine B12 et de l'acide folique chez les femmes enceintes atteintes de DG traitées par la metformine (70).

Des concentrations réduites d'acide folique et de vitamine B12 peuvent avoir un certain effet sur le développement de la mère et de sa progéniture ; cependant, il semble que ces réductions de concentrations puissent avoir une signification clinique uniquement chez les femmes présentant un risque de carence grave (70).

En plus des effets de la metformine sur la glycémie et les résultats maternels chez les femmes enceintes atteintes de DG, d'autres effets indésirables peuvent également survenir au cours de la prise du médicament. Les problèmes gastro-intestinaux - tels que nausées, vomissements et diarrhée - sont les effets indésirables les plus courants. Ces effets indésirables diminuent avec le temps et peuvent être atténués en réduisant la dose et en prenant la metformine avec de la nourriture (79-80).

Récemment, il a été signalé qu'un probiotique peut améliorer la tolérance gastro-intestinale de la metformine (81). L'acidose lactique associée à la metformine (MALA) est l'effet indésirable le plus grave du médicament, mais elle est rare chez les patients ayant une fonction hépatique et rénale normale, avec seulement 3 cas pour 100 000 (82).

Une revue systématique n'a montré aucune différence dans l'incidence de l'acidose lactique entre la metformine et les autres hypoglycémisants oraux (83).

La présence d'une acidose lactique chez les patients traités par la metformine ne signifie pas qu'elle est causée par la metformine, mais peut également être due à la présence d'autres facteurs de risque, tels qu'une maladie cardiaque, une insuffisance rénale, une maladie pulmonaire chronique, une maladie hépatique chronique, l'âge et une maladie gastro-intestinale aiguë.

Misbin et al. (84) ont fait état de 66 cas de diagnostic de MALA et ont constaté que seulement 47 d'entre eux étaient liés à l'utilisation de la metformine, et que sur ces 47 cas, 43 présentaient

d'autres facteurs de risque, notamment une maladie cardiaque, une insuffisance rénale, une maladie pulmonaire chronique avec hypoxie et un âge supérieur à 80 ans, seuls quatre des cas originaux étant vraiment liés à la metformine.

D'autres ont également suggéré que la survenue du MALA n'était pas nécessairement causée par l'administration de metformine (85-86).

Les complications associées au patient peuvent avoir un impact négatif sur l'utilisation de la metformine, notamment en cas de maladie rénale chronique, qui peut affecter l'excrétion du médicament.

En cas d'insuffisance cardiaque congestive et de maladie hépatique chronique, cela peut affecter la clairance de l'acide lactique et favoriser son accumulation.

Dans une analyse rétrospective de 559 cas confirmés d'acidose lactique associée à la metformine (87), Isabelle et al. ont constaté que presque tous les cas examinés (97 %) présentaient des facteurs de risque indépendants d'acidose lactique, notamment : atteinte rénale, choc, atteinte hépatique, déshydratation, insuffisance cardiaque et maladie gastro-intestinale aiguë.

. L'étude suggère que la metformine, lorsqu'elle est utilisée à des doses thérapeutiques, pourrait ne pas jouer de rôle dans le développement de l'acidose lactique ou pourrait seulement jouer un rôle de promoteur, plutôt qu'un rôle majeur.

Un risque accru d'acidose lactique lié à l'utilisation de la metformine est donc discutable (88). D'autres effets secondaires moins fréquents comprennent l'altération du goût, l'élévation des transaminases et l'urticaire (82).

IV. Effet de la metformine sur l'incidence du DG chez les femmes enceintes atteintes de SOPK:

Le SOPK est la maladie endocrinienne anovulatoire la plus courante chez les femmes en âge de procréer, avec une prévalence d'environ 7-15% (89).

Des études ont montré que le SOPK est associé à une hyper insulinémie et à une résistance à l'insuline qui peuvent être aggravées pendant la grossesse, ce qui rend les femmes atteintes de cette maladie sujettes au DSG (18).

Une vaste étude de cohorte suédoise a révélé que la présence d'un SOPK doublait le risque de développer un DG pendant la grossesse (90).

. Begum et al. ont mené une ECR auprès de femmes enceintes souffrant de SOPK. L'échantillon était composé de 59 patientes non diabétiques souffrant de SOPK, qui avaient conçu en prenant de la metformine et différents agents inducteurs d'ovulation. Vingt-neuf d'entre elles ont continué à prendre de la metformine tout au long de la grossesse et 30 ne l'ont pas fait ; dans cette étude, on a constaté que les femmes atteintes de SOPK voyaient leur risque de DSG réduit de neuf fois avec le traitement à la metformine (91).

Une méta-analyse a montré que le traitement à la metformine pendant la grossesse pouvait réduire l'incidence du DG chez les femmes enceintes atteintes de SOPK (92) ;

cependant, une autre méta-analyse comprenant 11 études a montré que le traitement à la metformine chez les femmes enceintes atteintes de SOPK n'avait aucun effet sur l'incidence du DG dans cette population (93).

En outre, si les méta-analyses ont montré que l'utilisation de la metformine dans le cadre du SOPK pouvait réduire de manière significative l'incidence des avortements et des naissances prématurées, aucune différence significative n'a été rapportée pour l'incidence du DG, de l'hypertension gestationnelle et de la prééclampsie avec ou sans traitement à la metformine (94,95).

Selon les lignes directrices 2020 de l'ADA, la metformine devrait être utilisée au cours du premier trimestre de la grossesse pour le traitement du SOPK et l'induction de l'ovulation, mais la poursuite de l'utilisation de la metformine après le premier trimestre peut augmenter le risque d'issue défavorable de la grossesse chez les femmes atteintes du SOPK.

Un essai prospectif, randomisé et multicentrique chez des femmes enceintes atteintes de SOPK visant à déterminer les effets préventifs de l'exposition à la metformine du premier trimestre à l'accouchement sur les complications de la grossesse n'a révélé aucune différence significative entre la metformine et le placebo en ce qui concerne les principales issues liées à la grossesse ou aux nouveau-nés (96).

Tan et al. (94). pensent que la résistance à l'insuline (RI) et l'hyperinsulinémie peuvent conduire à la tendance des événements indésirables chez les femmes atteintes de SOPK. Compte tenu de l'effet de la RI sur la physiologie de la grossesse, il est suggéré que la poursuite du traitement par la metformine peut être bénéfique pour les femmes atteintes de SOPK. Cependant,

Gonzalez et al. ont constaté que l'arrêt de la metformine après le diagnostic de grossesse chez les femmes souffrant de SOPK ne semble pas être associé à un risque plus élevé de fausse couche (31). Pour les femmes atteintes de SOPK, l'utilisation prolongée de la metformine après le diagnostic de grossesse ne semble pas avoir de sens.

Actuellement, les études sur la poursuite du traitement par la metformine au cours du premier trimestre de la grossesse chez les femmes enceintes atteintes de SOPK ont montré qu'aucune issue défavorable ne semble se produire avec la poursuite de l'utilisation de la metformine au cours du premier trimestre de la grossesse.

Cependant, en raison de données limitées, les risques/bénéfices de la poursuite du traitement par la metformine au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse chez les patientes atteintes de SOPK restent incertains.

Il est recommandé de traiter les patientes atteintes de SOPK avec de la metformine sur une base judicieuse, et de suivre attentivement les directives et réglementations cliniques.

V. Directives et recommandations relatives à la metformine pour le traitement du DG :

La metformine n'a pas été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) pour la prise en charge du DSG et figure sur la liste des médicaments de classe B (70).

Nous avons constaté qu'il n'y a pas de consensus clair concernant l'efficacité du traitement à la metformine chez les femmes enceintes atteintes de DG en ce qui concerne ses effets sur les malformations fœtales, la croissance et le développement à long terme de la progéniture, la glycémie chez les femmes enceintes et les résultats pour la mère et le nourrisson.

Nous avons également constaté qu'il existe des différences significatives entre les directives concernant le traitement du DG par la metformine dans différents pays (Tableau 3), certaines directives indiquant que la metformine est un traitement de première intention pour le DG (9,97) et d'autres directives suggérant que les preuves sont insuffisantes pour que la metformine remplace le traitement par l'insuline dans le DG (98).

L'utilisation d'antidiabétiques pour la gestion de la glycémie pendant la grossesse n'est pas non plus recommandée dans les récentes directives indiennes (99), tandis que les dernières directives de l'Australasian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS) (100) et de l'Australian Electronic Treatment Guidelines (eTG) (100) recommandent également de remplacer le traitement par l'insuline et d'utiliser la metformine uniquement chez les patientes opposées aux injections d'insuline ; cette directive peut être liée au manque de données sur la sécurité à long terme de la metformine chez les nouveau-nés et les fœtus.

En ce qui concerne la posologie de la metformine dans la gestion du DSG, des études ont révélé que, par rapport au post-partum, le taux de clairance rénale de la metformine au cours des deuxième et troisième trimestres était considérablement accru (de 29 %), ce qui correspond à une augmentation du débit plasmatique rénal et du taux de filtration glomérulaire pendant la grossesse (21,101).

Les patients peuvent donc avoir besoin d'une dose plus élevée de metformine pour obtenir un effet hypoglycémique suffisant. La dose actuelle de metformine utilisée pour traiter les femmes atteintes de DG est de 500 à 2 500 mg/jour, et l'impact de doses supérieures à 2 500 mg/jour sur la sécurité maternelle, fœtale et néonatale n'a pas été déterminé.

Tableau 3 :Conditions d'utilisation de la metformine dans les différentes directives

Guide	Country	Year	Requirements
The American Diabetes Association (ADA)	American	2020	L'insuline est la première ligne de traitement du DG aux États-Unis. Bien que plusieurs essais contrôlés randomisés aient démontré l'efficacité limitée de la metformine et du glyburide pour réduire les taux de glucose dans le traitement du DG, ces médicaments ne sont pas recommandés comme agents de première ligne pour le DG parce qu'ils traversent le placenta et qu'il n'y a pas de données pour démontrer la sécurité de la progéniture ; la metformine, lorsqu'elle est utilisée pour traiter le syndrome des ovaires polykystiques et induire l'ovulation, doit être arrêtée à la fin du premier trimestre.
American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)	American	2018	Pour les femmes qui refusent d'utiliser l'insuline, ou l'obstétricien ou les infirmières en obstétrique pensent que les femmes ne peuvent pas utiliser l'insuline en toute sécurité, le patient avec la metformine est un choix de deuxième ligne raisonnable, mais il est nécessaire d'informer les patients le risque d'effets indésirables, tels que l'augmentation de la prématurité, les médicaments à travers le placenta, et le manque de données à long terme sur l'évaluation de l'exposition aux médicaments des risques de croissance fœtale tardive

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)	–	2015	L'insuline, le glyburide et la metformine sont des options thérapeutiques sûres et efficaces pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse si la glycémie ne peut être contrôlée uniquement par des modifications du mode de vie.
The National Institutes of Health Care Excellence (NICE)	UK	2015	La metformine est utilisée si l'objectif de glycémie n'est pas atteint par des modifications du mode de vie dans un délai de 1 à 2 semaines. Si le patient ne tolère pas ou ne peut pas accepter la metformine, on utilise l'insuline.
International Diabetes Federation (IDF)	–	2009	Si les objectifs de glycémie ne sont pas atteints après une à deux semaines de modification du mode de vie, il convient d'abaisser la glycémie. L'insuline est un traitement de choix, mais il y a maintenant suffisamment de preuves pour envisager la metformine et le glyburide chez les femmes dont on sait qu'elles sont à risque. La thérapie combinée n'a pas été étudiée spécifiquement
The Australasian Diabetes Pregnancy Society (ADIPS) and the Australian Electronic Treatment Guidelines (eTG)	Australi an	2005	Il est recommandé de changer le traitement à l'insuline et d'utiliser la metformine uniquement dans les cas suivants : les patients sont opposés aux injections

VI. Conclusions:

Notre étude a révélé que la progéniture des femmes enceintes atteintes de DSG exposées à la metformine avant la naissance était plus susceptible de développer un trouble du métabolisme des graisses et de prendre du poids au cours de sa croissance et de son développement ultérieurs.

La plupart des études suggèrent que la metformine n'augmente pas l'incidence des malformations de la progéniture dans les expériences sur les animaux ou dans les études cliniques concernant l'effet de la metformine sur l'incidence des malformations de la progéniture.

Bien que l'effet du traitement par la metformine sur divers résultats maternels (hypertension gestationnelle, prééclampsie, césarienne, gain de poids, accouchement prématuré) et fœtaux (hypoglycémie néonatale, occupation de l'USIN, gain de poids néonatal à la naissance, macrosomie et LGA) soient encore divergents, la plupart des études ont montré que la metformine n'augmente pas l'incidence de ces résultats indésirables

. Par conséquent, la metformine semble être un médicament oral efficace et sûr pour remplacer l'insuline dans le traitement du DG. Cependant, en raison de certaines limites de l'étude, des échantillons de plus grande taille sont nécessaires pour évaluer les complications maternelles et néonatales du DG traité par la metformine et pour évaluer les données de suivi à long terme des enfants nés de femmes atteintes de DG traitées par la metformine, afin de déterminer la sécurité de ce médicament dans le traitement du DG.

À l'avenir, l'accent devrait être mis sur les effets à long terme de l'utilisation de la metformine pendant la grossesse sur les enfants et leur future progéniture, ce qui fournira des preuves plus solides concernant la sécurité et l'efficacité de ce traitement.

Résumé :

Titre : Progrès de la recherche sur la metformine dans le traitement du diabète gestationnel.

Auteur : NAH Anass.

Type d'étude : revue de littérature.

Resultat :

Le diabète gestationnel (DG) désigne un métabolisme anormal du glucose qui se produit pendant la grossesse, où la glycémie n'atteint pas le niveau du diabète déclaré pendant la grossesse. Un mauvais contrôle de la glycémie chez les patients atteints de DSG peut constituer une menace sérieuse pour les femmes enceintes et leurs fœtus en donnant lieu à des issues de grossesse défavorables pour les mères et les nourrissons.. Des recherches récentes ont également mis en évidence la valeur clinique de la metformine avec son application dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), réduisant le risque de DG et de syndrome d'hypertension gestationnelle ainsi que le taux de fausses couches en début de grossesse ; cependant, il n'existe pas de consensus clair concernant l'efficacité du traitement à la metformine chez les femmes enceintes atteintes de DG en ce qui concerne ses effets sur les malformations fœtales, la croissance et le développement à long terme de la progéniture, la glycémie chez les femmes enceintes et les résultats pour la mère et le nourrisson. Par conséquent, une meilleure compréhension de la sécurité et de l'efficacité de la metformine dans le traitement du DG fournira une base théorique pour le choix de médicaments raisonnables et l'observation des tendances et des résultats de la maladie. Cette revue résume la littérature la plus récente sur la sécurité et l'efficacité du traitement par la metformine dans le cas du GDM. Parallèlement, l'effet de la metformine sur l'incidence du DG chez les femmes enceintes atteintes de SOPK est également discuté.

Mots-clés : Diabète gestationnel (DG), metformine, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

Abstract:

Title: Research progress on metformin in the treatment of gestational diabetes.

Author: NAH Anass.

Study type: literature review

Gestational diabetes mellitus (GDM) refers to abnormal glucose metabolism that occurs during pregnancy, where blood glucose levels do not reach the level of diabetes reported during pregnancy. Poor glycemic control in patients with GDM can pose a serious threat to pregnant women and their fetuses by resulting in adverse pregnancy outcomes for mothers and infants.. Recent research has also highlighted the clinical value of metformin with its application in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS), reducing the risk of GDM and gestational hypertension syndrome as well as the rate of miscarriage in early pregnancy ; however, there is no clear consensus regarding the efficacy of metformin treatment in pregnant women with GDM with respect to its effects on fetal malformations, long-term growth and development of the offspring, blood glucose levels in pregnant women, and maternal and infant outcomes. Therefore, a better understanding of the safety and efficacy of metformin in the treatment of GDM will provide a theoretical basis for reasonable drug selection and observation of disease trends and outcomes. This review summarizes the most recent literature on the safety and efficacy of metformin therapy in GDM. At the same time, the effect of metformin on the incidence of GDM in pregnant women with PCOS is also discussed.

Keywords: gestational diabetes (GDM), metformin, polycystic ovary syndrome (PCOS).

الخلاصة:

العنوان: تقدم البحث حول الميتفورمين في علاج سكري الحمل.

المؤلف: النج أنس.

نوع الدراسة: مراجعة الأدبيات

يشير سكري الحمل (GDM) إلى التمثيل الغذائي غير الطبيعي للجلوكوز الذي يحدث أثناء الحمل ، حيث لا يصل الجلوكوز في الدم إلى مستوى السكري الصريح أثناء الحمل. يمكن أن يشكل ضعف التحكم في نسبة الجلوكوز في الدم لدى مرضى GDM تهديدًا خطيرًا للنساء الحوامل وأجنةهن من خلال التسبب في نتائج الحمل السلبية للأمهات والرضع. أبرزت الأبحاث الحديثة أيضًا القيمة السريرية للميتفورمين من خلال استخدامه لعلاج متلازمة المبيض المتعدد الكيسات (PCOS) ، مما يقلل من خطر الإصابة بمتلازمة ارتفاع ضغط الدم الحولي و GDM إلى جانب معدل الإجهاض في بداية الحمل ؛ ومع ذلك ، لا يوجد إجماع واضح بشأن فعالية علاج الميتفورمين لدى النساء الحوامل المصابات بـ GDM فيما يتعلق بآثاره على تشوه الجنين ، ونمو النسل على المدى الطويل وتطوره ، وجلوكوز الدم لدى النساء الحوامل ، ونتائج الأمهات والرضع. لذلك ، لفهم سلامة وفعالية الميتفورمين في علاج GDM بشكل أكبر ، سيوفر الأساس النظري لاختيار الأدوية المعقولة ومراقبة اتجاهات المرض ونتائجه. تلخص هذه المراجعة أحدث الأدبيات حول سلامة وفعالية علاج الميتفورمين في GDM. وفي الوقت نفسه ، تمت مناقشة تأثير الميتفورمين على حدوث GDM عند النساء الحوامل المصابات بمتلازمة تكيس المبايض.

الكلمات المفتاحية: سكري الحمل (GDM) ؛ ميتفورمين. متلازمة المبيض المتعدد

الكيسات (متلازمة تكيس المبايض)

❖ **Abréviations:**

DG: diabète gestationnel.

DT : dépassement de terme.

PE : pré éclampsie.

FIGO : la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique.

SOPK : du syndrome des ovaires poly kystiques.

FDA : Food and Drug Administration.

MALA : L'acidose lactique associée à la metformine.

USIN : l'unité de soins intensifs néo-natale.

OCT : transporteur cationique organique.

ECR : essai contrôlé randomisé.

ADA : l'American Diabetes Association.

ADIPS : Australasian Diabetes in Pregnancy Society.

eTG : Australian Electronic Treatment Guidelines.

❖ Bibliographie:

1. Akinci B, Celtik A, Genc S, et al. Évaluation de l'intolérance aux glucides du post-partum et des facteurs de risque cardiovasculaire. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:361-7.
2. Akinci B, Celtik A, Yener S, et al. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2010;93:1248-54.
3. Akinci B, Celtik A, Yuksel F, et al. Increased osteoprotegerin levels in women with previous gestational diabetes developing metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91:26-31.
4. Landon MB, Mele L, Spong CY, et al. La relation entre la glycémie maternelle et l'issue périnatale. *Obstet Gynecol* 2011;117:218-24.
5. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16.
6. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al.(FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131 Suppl 3:S173-211.
7. Diabetes in pregnancy gestion de la préconception à la période postnatale. NICE guideline. Published 25th Feb 2015. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>
8. IDF GDM Model of Care: Implementation Protocol: Guidelines for Healthcare Professionals. Available online: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/77-idf-gdm-model-of-care-implementation-protocol-guidelines-for-healthcareprofessionals.html>
9. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4227-49.
10. Norman RJ, Wang JX, Hague W. Should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:245-50.

11. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
12. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, et al. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia* 2017;60:1601-11.
13. Gutzin SJ, Kozer E, Magee LA, et al. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10:179-83.
14. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000;17:507-11.
15. Sheehan MT Syndrome des ovaires polykystiques : diagnostic et prise en charge. *Clin Med Res* 2004;2:13-27.
16. Khattab S, Mohsen IA, Aboul Foutouh I, et al. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:789-93.
17. Nawaz FH, Rizvi J. Continuation of metformin reduces early pregnancy loss in obese Pakistani women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:184-9.
18. Eyal S, Easterling TR, Carr D, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2010;38:833-40.
19. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011;34:2279-84.
20. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000456.

21. Carlsen SM, Martinussen MP, Vanky E. Metformin's effect on first-year weight gain: a follow-up study. *Pediatrics* 2012;130:e1222-6.
22. Ijäs H, Vääräsmäki M, Saarela T, et al. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. *BJOG* 2015;122:994-1000.
23. Xu Q, Xie Q. Long-term effects of prenatal exposure to metformin on the health of children based on follow-up studies of randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:1295-303.
24. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60:1577-85.
25. Luciano-Mateo F, Hernández-Aguilera A, Cabre N, et al. Nutrients in Energy and One-Carbon Metabolism: Learning from Metformin Users. *Nutrients* 2017;9:121.
26. Denno KM, Sadler TW. Effects of the biguanide class of oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis. *Teratology* 1994;49:260-6.
27. Lee HY, Wei D, Loeken MR. Lack of metformin effect on mouse embryo AMPK activity: implications for metformin treatment during pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:23-30. Gonzalez CD, Alvariñas J, Bagnes MFG, et al. Metformin and Pregnancy Outcomes: Evidence Gaps and Unanswered Questions. *Curr Clin Pharmacol* 2019;14:54-60.
28. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:658-63.
29. Bolton S, Cleary B, Walsh J, et al. Continuation of metformin in the first trimester of women with polycystic ovarian syndrome is not associated with increased perinatal morbidity. *Eur J Pediatr* 2009;168:203-6.

30. Bao LX, Shi WT, Han YX. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019. [Epub ahead of print]. doi: 10.1080/14767058.2019.1670804.
31. Ashoush S, El-Said M, Fathi H, et al. Identification of metformin poor responders, requiring supplemental insulin, during randomization of metformin versus insulin for the control of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42:640-7.
32. Arshad R, Khanam S, Shaikh F, et al. Feto-maternal outcomes and Glycemic control in Metformin versus insulin treated Gestational Diabetics. *Pak J Med Sci* 2017;33:1182-7.
33. Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, et al. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. *Int J Prev Med* 2013;4:327-33.
34. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, et al. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:34.e1-7.
35. Ruholamin S, Eshaghian S, Allame Z. Neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin in compare with insulin: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2014;19:970-5.
36. Nachum Z, Zafran N, Salim R, et al. Glyburide Versus Metformin and Their Combination for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Diabetes Care* 2017;40:332-7.
37. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, et al. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;111:37-40.
38. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115:55-9

39. Rai L, Meenakshi D, Kamath A. Metformin--a convenient alternative to insulin for Indian women with diabetes in pregnancy. *Indian J Med Sci* 2009;63:491-7.
40. Kitwitee P, Limwattananon S, Limwattananon C, et al. Metformin for the treatment of gestational diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109:521-32.
41. Li G, Zhao S, Cui S, et al. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:111-20.
42. Amin M, Suksomboon N, Poolsup N, et al. Comparison of glyburide with metformin in treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2015;35:343-51.
43. Singh KP, Rahimpanah F, Barclay M. Metformin for the management of gestational diabetes mellitus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55:303-8.
44. Poolsup N, Sukomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e109985.
45. Feng Y, Yang H. Metformin - a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:1874-81.
46. Jiang YF, Chen XY, Ding T, et al. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2071-80.
47. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.

48. Ijäs H, Vääräsmäki M, Morin-Papnen L, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG* 2011;118:880-5.
49. Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:422-9.
50. Tertti K, Eblad U, Koskinen P, et al. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:246-51.
51. Ainuddin J, Karim N, Hasan AA, et al. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country: a randomized control trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107:290-9.
52. Silva JC, Fachin DR, Coral ML, et al. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2012;40:225-8.
53. George A, Mathews JE, Sam D, et al. Comparison of neonatal outcomes in women with gestational diabetes with moderate hyperglycaemia on metformin or glibenclamide--a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55:47-52.
54. Balani J, Hyer S, Johnson A, et al. Pregnancy outcomes after metformin treatment for gestational diabetes: a case- control study. *Obstet Med* 2012;5:78-82.
55. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med* 2009;26:798-802.
56. Goh JE, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabet Med* 2011;28:1082-7.

57. Gandhi P, Bustani R, Madhuvrata P, et al. Introduction of metformin for gestational diabetes mellitus in clinical practice: Has it had an impact? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;160:147-50.
58. Tertti K, Ekblad U, Vahlberg T, et al. Comparison of metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes: a retrospective, case-control study. *Rev Diabet Stud* 2008;5:95-101.
59. Landi SN, Radke S, Boggess K, et al. Comparative effectiveness of metformin versus insulin for gestational diabetes in New Zealand. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019;28:1609-19.
60. Zhu B, Zhang L, Fan YY, et al. Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ir J Med Sci* 2016;185:371-81.
61. Liang HL, Ma SJ, Xiao YN, et al. Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes mellitus: An updated PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7939.
62. Su DF, Wang XY. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:353-7.
63. Guo L, Ma J, Tang J, et al. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2019;2019:9804708.
64. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, et al. Short- and long- term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2017;34:27-36.
65. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne S
treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002848.

66. Priya G, Kalra S. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs Context* 2018;7:212523.
67. Silva AL, Amaral AR, Oliveira DS, et al. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)* 2017;93:87-93.
68. Zhang SM, Wang YF, Li XQ, et al. Effects of metformin on gestational outcomes and neonates in patients with gestational diabetes mellitus. *Laboratory Medicine and Clinic* 2017;14:2592-5.
69. Chen HB, Gao CY, Lai LS. Effect of metformin on pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China* 2018;18:1632-1633, 1636.
70. Geng H, Ding XY, Duan BD. Curative effect of metformin combined with insulin as part in treatment of gestational Diabetes mellitus and the impact on the levels of serum cystatin C and homocysteine. *Maternal and Child Health Care of China* 2018;33:796-9.
71. Wu YY. Effect of metformin hydrochloride combined with insulin on serum cystatin C, homocysteine and maternal and infant outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes New World* 2018;21:76-7.
72. Nie JX. Effect of insulin combined with metformin on patients with gestational diabetes and pregnancy curative effect on serum CysC and Hcy levels. *Chinese Journal of Practical Medicine* 2017;44:35-8.
73. Hickman MA, McBride R, Boggess KA, Strauss R. Metformin compared with insulin in the treatment of pregnant women with overt diabetes: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2013;30:483-90.
74. Kong LY, Yang HX. Effects of gestational diabetes mellitus on fetal growth rate. *Chinese Journal of Perinatal Medicine* 2014;(8):521-6.

75. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e015.
76. Bishop KC, Harris BS, Boyd BK, et al. Pharmacologic Treatment of Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2019;74:289-97.
77. Greenway F, Wang S, Heiman M. A novel probiotic containing a prebiotic and an antioxidant augments the glucose control and gastrointestinal tolerability of metformin: a case report. *Benef Microbes* 2014;5:29-32.
78. Sinai Talaulikar V, Tang T, Yasmin E. Role of Metformin in Women's Health: Review of Its Current Place in Clinical Practice and Emerging Indications for Future. *Obstet Gynecol Surv* 2016;71:307-17.
79. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD002967.
80. Misbin RI, Green L, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338:265-6.
81. Ralph DeFronzo, G. Alexander Fleming, et al. Metformin- associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism Clinical and Experimental* 2016;65:20-9.
82. Salvatore T, Pafundi PC, Marfella R, et al. Metformin lactic acidosis: Should we still be afraid? *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107879.
83. Kuan IHS, Savage RL, Duffull SB, et al. The Association between Metformin Therapy and Lactic Acidosis. *Drug Saf* 2019;42:1449-69.
84. Mathieu C. Metformin-associated lactic acidosis: time to let it go? *J Diabetes Complications* 2015;29:974-5.

85. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:39.
86. Roos N, Kieler H, Sahlin L, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ* 2011;343:d6309.
87. Begum MR, Khanam NN, Quadir E, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:282-6.
88. Zhao J, Liu X, Zhang W. The Effect of Metformin Therapy for Preventing Gestational Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020;128:199-205.
89. Zhuo Z, Wang A, Yu H. Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2014;2014:381231.
90. Tan X, Li S, Chang Y, et al. Effect of metformin treatment during pregnancy on women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med* 2016;39:E120-31.
91. Feng L, Lin XF, Wan ZH, et al. Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic

