

COMMENT JE TRAITE ...

PLACE DE LA METFORMINE EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

SCHEEN AJ (1), PHILIPS JC (2), KRIDELKA F (3)

RÉSUMÉ : La metformine suscite un réel intérêt dans le domaine de la gynécologie et de l'obstétrique. Cet article discute l'efficacité et la sécurité de la metformine dans la prise en charge des femmes avec un syndrome des ovaires micropolykystiques ainsi que dans la prévention, le traitement et le suivi d'un diabète gestationnel. Des données observationnelles récentes suggèrent également que la metformine pourrait jouer un rôle favorable comme traitement adjuvant dans certains cancers, dont ceux de l'endomètre et du sein.

MOTS-CLÉS : *Cancer de l'endomètre - Cancer du sein - Diabète gestationnel - Metformine - Syndrome des ovaires micropolykystiques*

ROLE OF METFORMIN IN GYNAECOLOGY AND OBSTETRICS

SUMMARY : Metformin raises much interest in the fields of gynaecology and obstetrics. This article discusses both the efficacy and safety of metformin in the management of polycystic ovary syndrome as well as in the prevention, treatment and follow-up of gestational diabetes. Recent observational data suggest that metformin may also exert positive effects as adjuvant therapy in some cancers, among which endometrial cancer and breast cancer.

KEYWORDS : *Breast cancer - Endometrial cancer - Gestational diabetes - Metformin - Polycystic ovary syndrome*

INTRODUCTION

La metformine est une molécule particulièrement remarquable, avec des restrictions d'utilisation de plus en plus limitées et des indications en augmentation, ainsi que cela a été discuté en détail dans un article récent (1). De façon un peu provocante, la metformine a même été désignée comme l'aspirine du 21^{ème} siècle (2) !

Cet article a pour objectif de discuter les indications potentielles de la metformine dans le domaine de la gynécologie et de l'obstétrique où elle suscite un intérêt grandissant (3, 4). Nous nous intéresserons à la place de la metformine dans le syndrome des ovaires micropolykystiques (OMPK), le diabète gestationnel (DG) et certains cancers gynécologiques.

SYNDROME DES OVAIRES MICROPOLYKYSTIQUES

METFORMINE, CYCLES MENSTRUELS ET OVULATION

Le syndrome OMPK se caractérise par des irrégularités menstruelles, en général une oligospanioménorrhée, voire une aménorrhée, et par des troubles de la fertilité. Il est plus fré-

quement observé chez les femmes obèses et est généralement associé à une insulino-résistance compensée par un hyperinsulinisme de façon à maintenir l'homéostasie glycémique. Au vu de ce tableau, il n'est pas étonnant qu'un traitement par metformine, en combinaison avec les mesures hygiéno-diététiques, ait été testé chez ces patientes (5). Une méta-analyse publiée en 2015 a inclus 12 essais cliniques randomisés et un total de 608 femmes avec un syndrome OMPK traitées par mesures hygiéno-diététiques. Les patientes ayant reçu un traitement par metformine ont présenté, après un suivi de 6 mois, un indice de masse corporelle (IMC) plus bas (différence moyenne -0,73 kg/m², intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % -1,14 à -0,32, P = 0,0005), résultant d'une diminution significative du tissu adipeux, et une augmentation du nombre de cycles menstruels (différence moyenne +1,06, IC 95% CI 0,30 à 1,82, P = 0,006) par comparaison aux femmes ayant reçu un placebo (6).

Une autre méta-analyse a comparé la metformine à un autre médicament insulinosensibilisateur, la pioglitazone (7). Cette dernière améliore mieux les cycles menstruels et l'ovulation que la metformine, tandis que la metformine s'avère plus efficace sur l'IMC et le score d'hirsutisme. L'analyse des réponses individuelles à la metformine chez les femmes avec OMPK montre une grande hétérogénéité, ce qui suggère l'intervention de facteurs génétiques encore à déterminer (8).

METFORMINE, FERTILITÉ ET GROSSESSE

Compte tenu de ces effets, la metformine a également été évaluée dans sa capacité non seulement à améliorer les cycles menstruels et l'ovulation, mais aussi à induire une grossesse chez les femmes présentant un syndrome OMPK.

(1) Professeur ordinaire honoraire, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège, Belgique.

(2) Professeur de Clinique, Liège Université, Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Belgique.

(3) Chargé de cours, Liège Université, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège, Belgique.

Il apparaît, cependant, que la metformine est beaucoup moins efficace que des médicaments hormonaux plus spécifiques, comme le citrate de clomiphène ou le létrozole (9). Des recommandations récentes arrivent aux conclusions suivantes (9) : la metformine ne doit pas être utilisée en première intention pour induire une grossesse, puisque le clomiphène et le létrozole ont montré une efficacité supérieure; cependant, chez les femmes résistantes à ces traitements inducteurs de l'ovulation, la metformine peut être ajoutée comme adjuvant; des réponses favorables ont été rapportées chez certaines patientes, avec une plus grande chance de démarrer une grossesse et de mener celle-ci à terme avec succès. Le traitement doit ainsi être individualisé, mais il n'existe pas actuellement de facteurs pronostiques de bonne réponse à la metformine (9). Par ailleurs, des réserves ont été émises concernant l'innocuité de la metformine au stade embryonnaire en raison du mécanisme d'action de la molécule qui réduit la production d'ATP, ce qui pourrait ralentir la maturation de l'ovocyte et le développement précoce de l'embryon (10). Pourtant, une méta-analyse des essais dans lesquels la metformine a été poursuivie durant la grossesse chez des femmes avec OMPK a montré une réduction significative des fausses couches et des accouchements prématurés par comparaison aux femmes ne recevant pas de metformine. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne des anomalies fœtales ou le poids de l'enfant à la naissance (11). Ces résultats ont été confirmés dans une autre méta-analyse de 5 essais contrôlés et de 8 études de cohortes, portant sur un total de 1.606 femmes avec OMPK enceintes (12). Il apparaît que la metformine réduit très significativement le risque de fausses couches (odds ratio ou OR 0,19, IC 95 % CI 0,12 à 0,28, $P < 0,00001$) et le risque d'accouchements prématurés (OR 0,37, IC 95 % 0,20 à 0,68, $P = 0,002$). L'image en miroir fait que la metformine augmente fortement les chances de mener la grossesse à terme (OR 5,23, IC 95 % 3,12 à 8,75, $P < 0,00001$). Au vu de ces résultats, et malgré les réticences émises par certains (5, 10), il paraît utile de poursuivre le traitement par metformine tout au long de la grossesse chez les femmes avec OMPK.

DIABÈTE GESTATIONNEL

METFORMINE ET PRÉVENTION DU DG

Deux groupes de femmes à risque de développer un DG ont été particulièrement explorées pour vérifier si elles pouvaient bénéficier d'une

protection par la metformine, les patientes avec OMPK et celles présentant une obésité.

Chez les femmes avec OMPK, une méta-analyse récente a inclus 3 essais contrôlés randomisés, 2 études observationnelles et un essai ouvert. Par rapport aux mesures hygiéno-diététiques seules, l'ajout de la metformine a significativement réduit la proportion de femmes qui ont développé un DG (13).

Par contre, les différentes études réalisées chez les femmes obèses ou avec insulino-résistance ne montrent pas de protection évidente de la metformine quant au risque de développer un DG. Ainsi, la grande étude EMPOWaR, publiée en 2015 dans le *Lancet Diabetes Endocrinology* (14), a traité des femmes avec un IMC supérieur à 30 kg/m² et avec une tolérance au glucose normale entre la 12^{ème} et la 16^{ème} semaine de gestation, soit par metformine, soit par placebo, en plus des mesures hygiéno-diététiques habituelles; elle n'a montré aucune différence dans le poids de naissance des bébés entre les deux groupes. Par ailleurs, dans un essai randomisé publié dans le *New England Journal of Medicine* en 2016 (15), chez des femmes avec un IMC supérieur à 35 kg/m², l'administration anténatale de metformine a réduit la prise pondérale chez la mère, mais n'a pas modifié l'incidence de DG ni le poids de naissance de l'enfant. Les deux études ont néanmoins confirmé la bonne sécurité d'utilisation de la metformine durant la période de grossesse, sans répercussion néfastes pour l'enfant ni pour la mère (au contraire, une réduction significative des pré-éclampsies a été rapportée dans le groupe metformine dans la seconde étude) (15). Quoi qu'il en soit, au vu de résultats négatifs de quelques essais contrôlés randomisés et d'études observationnelles, la metformine n'est pas validée dans cette indication de prévention du DG chez les femmes obèses, comme rappelé dans des revues récentes (16, 17).

METFORMINE ET TRAITEMENT DU DG

Les biguanides et les sulfamides sont disponibles pour le traitement du DT2 depuis plus de 60 ans. Malgré cette longue expérience sur le terrain, ce n'est que depuis peu que l'on dispose d'essais cliniques contrôlés durant la grossesse (18, 19). Les deux antidiabétiques oraux les mieux testés sont le glibenclamide, un sulfamide, et la metformine. Une étude clé est certainement celle, publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2008, comparant l'efficacité et la sécurité de la metformine et de l'insuline (18). Elle a montré, chez les femmes avec DG, que la metformine n'est pas associée à un taux plus

élevé de complications périnatales que l'insuline, tandis que le traitement oral est nettement préféré par les patientes par rapport au traitement injectable. Une première méta-analyse de 11 études, publiée en 2015, a montré des résultats plus favorables avec la metformine par rapport à l'insuline, avec moins de manifestations indésirables tant pour les mères (moins de prise de poids, moins d'épisodes hypertensifs, moins d'accouchements anticipés) que pour les enfants (poids de naissance inférieur, moins d'hypoglycémies néonatales, moins de séjour en soins intensifs de néonatalogie) (20). Cependant, une analyse Cochrane, publiée en 2017, a conclu que les données disponibles sont insuffisantes pour décider si une approche pharmacologique est meilleure que l'autre dans le traitement du DG; dès lors, la conclusion était que le choix doit être laissé au clinicien en fonction de son expérience personnelle ou d'éventuelles recommandations nationales (21). C'est également la conclusion d'une autre publication de 2017 selon laquelle la metformine, comme l'insuline et le glibenclamide d'ailleurs, a des avantages et des inconvénients; dès lors, il est sans doute illusoire de croire qu'un seul et même médicament antidiabétique pourra traiter toutes les femmes avec DG, quelles que soient leurs caractéristiques (22). Dans une autre méta-analyse, encore publiée la même année, il apparaît pourtant que la metformine améliore plus rapidement le contrôle glycémique et donne de meilleurs résultats en termes de complications foeto-maternelles, confirmant donc les conclusions d'une méta-analyse précédente (20), ce qui pourrait faire de la metformine un premier choix (23).

Ces derniers résultats devraient sans doute faire modifier les recommandations publiées en 2007 dans lesquelles il était mentionné que la metformine n'était pas indiquée dans le traitement du DG, si ce n'est dans le cadre d'essais cliniques contrôlés (24). C'est d'autant plus vrai qu'une méta-analyse récente a, à nouveau, confirmé que la metformine était associée à moins de désordres hypertensifs que les autres traitements anti-hyperglycémiant chez les femmes obèses avec DG (25). Au vu des résultats obtenus dans les essais cliniques comparant la metformine avec l'insuline ou avec le glibenclamide, le comité responsable des publications de la Société de la Médecine Materno-fœtale a conclu, en 2018, que, chez les femmes avec un DG non contrôlé par les mesures hygiéno-diététiques, la metformine est un premier choix pharmacologique raisonnable, facile et sûr, comme alternative à l'insuline, tout en reconnaissant qu'environ 50 % des femmes avec DG devront recourir à l'insulinothérapie pour atteindre les

objectifs glycémiques (26). Pour ce comité, la metformine apparaît préférable au glibenclamide, même si les données factuelles en faveur de l'un ou l'autre traitement restent limitées. Ces conclusions ont cependant été aussitôt contestées. En accord avec les conclusions de l'American Diabetes Association et de l'American Congress of Obstetricians and Gynecologists, d'autres auteurs privilégient toujours l'insuline car il leur apparaît prématuré de conclure, au vu des rares essais disponibles, que la metformine donne des résultats comparables à l'insuline et supérieurs au glibenclamide (27). Les recommandations les plus récentes de NICE («National Institute of Health and Care Excellence») au Royaume-Uni, comme d'autres sociétés scientifiques d'ailleurs, n'hésitent cependant plus à privilégier un traitement par metformine chez les femmes avec DG imparfaitement contrôlé par les mesures hygiéno-diététiques avant d'envisager un traitement par insuline (28). Ainsi, bien qu'il persiste des controverses, on ne peut nier qu'actuellement, la metformine occupe un rôle émergeant dans la prise en charge du DG (29).

METFORMINE EN SUIVI APRÈS UN DG

Comme discuté dans un article récent consacré à la metformine en général (1), l'American Diabetes Association recommande, depuis 2017, la prescription de metformine, en ajout aux mesures hygiéno-diététiques, pour prévenir un diabète de type 2 (DT2) chez les personnes avec diminution de tolérance au glucose considérées comme à haut risque, dont les femmes avec antécédents de DG.

Les femmes qui ont eu un DG sont à haut risque de développer un autre DG lors d'une grossesse ultérieure et, à plus long terme de présenter un DT2, *a fortiori* si d'autres facteurs de risque co-existent comme une histoire familiale ou une obésité à prédominance abdominale. Dès lors, un suivi et une prise en charge sont recommandés, avec, avant tout, des mesures hygiéno-diététiques auxquelles de la metformine pourrait éventuellement être associée.

Selon une revue Cochrane récente, il n'existe pas d'études ayant analysé spécifiquement le bénéfice d'une prise en charge, que ce soit avec des mesures hygiéno-diététiques ou de la metformine, après un premier DG pour éviter un second DG et les complications foeto-maternelles inhérentes (30).

Dans la grande étude américaine «Diabetes Prevention Program», les femmes avec antécédents de DG ont montré un risque beaucoup plus élevé (+ 71 %) d'évoluer vers un diabète que les femmes sans antécédents de DG et ce, bien que

les deux groupes présentaient une même diminution de la tolérance au glucose en dehors de la grossesse. Dans le groupe avec antécédent de DG, la metformine a réduit de 50 % le risque de progresser vers un DT2, de façon comparable à la réduction observée avec les mesures hygiéno-diététiques. Ceci est intéressant puisque dans le groupe sans antécédent de DG, la réduction avec la metformine n'a été que de 14 % alors que les mesures hygiéno-diététiques montraient toujours une réduction de 49 % (31). Néanmoins, dans une revue récente, la conclusion était que la metformine pouvait prévenir la progression vers un DT2, en ajout au style de vie, chez les femmes avec antécédent de DG, mais que les données factuelles étaient relativement faibles en l'absence de véritables essais cliniques contrôlés ciblant spécifiquement cette thématique (32).

METFORMINE ET CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Nous avons déjà discuté dans la Revue de l'intérêt porté à la metformine dans le domaine de l'oncologie (1, 33). Le domaine de la gynécologie a également été impacté par cette nouvelle

perspective, notamment pour ce qui concerne le cancer de l'endomètre et le cancer du sein (34). Pour ces deux cancers, plusieurs méta-analyses récentes ont synthétisé les effets de la metformine et leurs principaux résultats sont résumés dans le **Tableau I**. Dans l'ensemble, les résultats plaident pour un effet protecteur de la metformine. Cet effet ne se marque pas sur l'incidence du cancer (sous réserve que cette incidence a été peu étudiée), mais bien sur la mortalité qui est systématiquement réduite chez les patientes sous metformine par rapport aux patientes sans metformine et ce, pour les deux types de cancer étudiés (**Tableau I**). Il faut cependant rappeler que 50 % des décès sont dus à des complications en relation avec la médecine interne en général (dont le diabète) et non à une progression de la maladie cancéreuse. De plus, ces résultats ont été obtenus dans des études observationnelles de cohorte, ce qui expose à davantage de biais potentiels que les essais contrôlés randomisés. De tels essais mériteraient certainement d'être réalisés pour confirmer, de façon non équivoque, ces résultats prometteurs.

Tableau I. Résumé des effets de la metformine sur l'incidence des cancers de l'endomètre et du sein ainsi que sur la mortalité de toutes causes dans des méta-analyses récentes relatives à des études observationnelles. Les risques relatifs sont exprimés par les odds ratio (OR) ou hasard ratio avec intervalle de confiance à 95 % (avec valeur de P quand disponible) par rapport aux femmes non traitées par metformine

Références	Nombre d'études	Nombre de patientes	Incidence du cancer	Mortalité de toutes causes
Cancer de l'endomètre				
Perez-Lopez et coll. 2017 (38)	6	4.723	ND	0,64 (0,45 - 0,89) P = 0,009
Xie et coll. 2017 (39)	9	2.016	ND	0,51 (0,41 - 0,64) (*)
Meireles et coll. 2017 (36)	6	3.571	ND	0,82 (0,70-0,95) P = 0,09
Chu et coll. 2018 (37)	7	3.923	1,05 (0,82-1,35) P = 0,70	0,61 (0,48-0,77) P < 0,05 (**)
Cancer du sein				
Col et coll. 2012 (40)	7	418.541	0,83 (0,71-0,97)	ND
Yang et coll. 2015 (41)	15	838.333	0,964 (0,761-1,221) P = 0,761	0,652 (0,488-0,873) P = 0,004
Xu et coll. 2015 (42)	11	5.464	ND	0,53 (0,39-0,71) (***)
Tang et coll. 2018 (43)	12	16.230	0,93 (0,85-1,03)	0,55 (0,44-0,70)
ND : non disponible; (*) Survie sans progression de la maladie : OR = 0,63 (0,46-0,87); (**) Risque de récurrence du cancer : OR = 0,50 (0,28-0,92); (***) Mortalité spécifiquement liée au cancer : OR = 0,89 (0,79-1,00)				

CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Selon une revue Cochrane publiée en 2017, il existe insuffisamment de preuves pour envisager d'ajouter de la metformine à un traitement par acétate de mégestrol pour traiter une hyperplasie de l'endomètre (35). Néanmoins, une méta-analyse publiée la même année suggère que la metformine a globalement un effet positif, mais avec une grande hétérogénéité entre les études (36).

Quatre méta-analyses ont été publiées en 2017-2018 reprenant les études ayant testé l'efficacité de la metformine comme traitement adjuvant chez des femmes porteuses d'un cancer de l'endomètre. La metformine ne semble pas protéger vis-à-vis de la survenue d'un cancer de l'endomètre selon une méta-analyse (37), mais les 4 publications sont concordantes pour rapporter une réduction de la mortalité chez les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre et traitées par metformine (la plupart, mais pas toutes, avec un DT2) par rapport à celles ne bénéficiant pas de ce traitement (**Tableau I**) (36-39).

CANCER DU SEIN

Dans les études observationnelles regroupées dans des méta-analyses, il apparaît que la metformine ne réduit pas l'incidence des cancers du sein; par contre, chez les femmes présentant un cancer du sein, la metformine est associée à une réduction significative de la mortalité de toutes causes (40-43). La mortalité spécifiquement liée au cancer a été moins souvent étudiée, mais elle a été rapportée également diminuée dans une méta-analyse (42). Ces résultats sont donc assez comparables à ceux obtenus dans les cancers de l'endomètre (**Tableau I**).

CONCLUSION

La metformine occupe une place grandissante dans le domaine de la gynécologie et de l'obstétrique. Son rôle est de plus en plus confirmé comme traitement adjuvant dans la prise en charge du syndrome OMPK et du DG. Les données observationnelles prometteuses sur le pronostic vital des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre ou du sein doivent encore être confirmées dans des essais contrôlés prospectifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Lefebvre PJ, Paquot N.— La metformine revisitée : moins de restrictions et davantage d'indications. *Rev Med Liege*, 2018, **11**, 544-549.
2. Romero R, Erez O, Huttemann M, et al.— Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, **217**, 282-302.
3. Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S, et al.— Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer : established and emerging indications. *Hum Reprod Update*, 2014, **20**, 853-868.
4. 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**, 307-317.
5. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, et al.— Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, **199**, 596-609.
6. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, et al.— Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2015, **21**, 560-574.
7. Xu Y, Wu Y, Huang Q.— Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS : a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, **296**, 661-677.
8. Sam S, Ehrmann DA.— Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*, 2017, **60**, 1656-1661.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.— Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril*, 2017, **108**, 426-441.
10. Haas J, Bentov Y.— Should metformin be included in fertility treatment of PCOS patients? *Med Hypotheses*, 2017, **100**, 54-58.
11. 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**, E120-131.
12. Zeng XL, Zhang YF, Tian Q, et al.— Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016, **95**, e4526.
13. 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*, 2018, Jun 11. doi : 10.1055/a-0603-3394. [Epub ahead of print].
14. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, et al.— Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, **3**, 778-786.
15. Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, et al.— Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2016, **374**, 434-443.

16. Simmons D.— Prevention of gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 824-834.
17. Agha-Jaffar R, Oliver N, Johnston D, et al.— Gestational diabetes mellitus : does an effective prevention strategy exist? *Nat Rev Endocrinol*, 2016, **12**, 533-546.
18. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al.— Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2003-2015.
19. 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**, 332-337.
20. 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**, 111-120.
21. Brown J, Martis R, Hughes B, et al.— Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, **1**, CD011967.
22. Langer O.— Pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus: point/counterpoint. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, **218**, 490-499.
23. 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.
24. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al.— Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2007, **30** Suppl 2, S251-260.
25. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, et al.— Metformin for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, **52**, 706-714.
26. Society of Maternal-Fetal Medicine Publications Committee.— SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, **218**, B2-B4.
27. Barbour LA, Scifres C, Valent AM, et al.— A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, **219**, 367.
28. National Institute of Health and Care Excellence.— Gestational diabetes: risk assessment, testing, diagnosis and management. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/diabetes-in-pregnancy>, 2018 (latest access September 15, 2018).
29. Gray SG, McGuire TM, Cohen N, et al.— The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 765-772.
30. Tieu J, Shepherd E, Middleton P, et al.— Inter-conception care for women with a history of gestational diabetes for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, **8**, CD010211.
31. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.— Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, **93**, 4774-4779.
32. Kasher-Meron M, Grajower MM.— Preventing progression from gestational diabetes mellitus to diabetes: A thought-filled review. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, **33**. doi: 10.1002/dmrr.2909. Epub 2017 Jun 16.
33. Beck E, Scheen AJ.— La metformine : une molécule antidiabétique dotée de propriétés anti-cancéreuses. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 444-449.
34. Gadducci A, Biglia N, Tana R, et al.— Metformin use and gynecological cancers: A novel treatment option emerging from drug repositioning. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, **105**, 73-83.
35. Clement NS, Oliver TR, Shiwani H, et al.— Metformin for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, **10**, CD012214.
36. Meireles CG, Pereira SA, Valadares LP, et al.— Effects of metformin on endometrial cancer : Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2017, **147**, 167-180.
37. Chu D, Wu J, Wang K, et al.— Effect of metformin use on the risk and prognosis of endometrial cancer : a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2018, **18**, 438.
38. Perez-Lopez FR, Pasupuleti V, Gianuzzi X, et al.— Systematic review and meta-analysis of the effect of metformin treatment on overall mortality rates in women with endometrial cancer and type 2 diabetes mellitus. *Maturitas*, 2017, **101**, 6-11.
39. Xie W, Li T, Yang J, et al.— Metformin use and survival outcomes in endometrial cancer : a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, **8**, 73079-73086.
40. Col NF, Ochs L, Springmann V, et al.— Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, **135**, 639-646.
41. Yang T, Yang Y, Liu S.— Association between metformin therapy and breast cancer incidence and mortality : evidence from a meta-analysis. *J Breast Cancer*, 2015, **18**, 264-270.
42. Xu H, Chen K, Jia X, et al.— Metformin Use is associated with better survival of breast cancer patients with diabetes : a meta-analysis. *Oncologist*, 2015, **20**, 1236-1244.
43. Tang GH, Satkunam M, Pond GR, et al.— Association of metformin with breast cancer incidence and mortality in patients with type II diabetes: A GRADE-assessed systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, **27**, 627-635.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr AJ Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be