



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt du Myo-inositol chez les patientes ayant un syndrome des ovaires
polymicrokystiques avant et en cours de stimulation ovarienne : revue de la
littérature et résultats préliminaires.**

Présentée et soutenue publiquement le 7 avril 2014 à 16 heures
au Pôle Formation
Par Anne-Laure Rolland

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dewailly Didier

Assesseurs :

Madame le Professeur Libbrecht-Vambergue Anne

Madame le Docteur Catteau-Jonard Sophie

Monsieur le Docteur Robin Geoffroy

Madame le Docteur Peigné Maëliiss

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Catteau-Jonard Sophie

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

TABLE DES MATIERES :

RESUME :	1
I. INTRODUCTION :	3
II. REVUE DE LA LITTERATURE :	5
A. Mode d'action du Myo-inositol :	5
1. Le système de signal des IPGs :	5
2. Inositol et insulino-résistance :	8
3. DCI et SOPMK :	9
4. Du DCI au MYO dans la prise en charge du SOPMK :	9
5. Innocuité du Myo-Inositol :	10
B. Efficacité sur les facteurs métaboliques :	10
C. Efficacité sur l'hyperandrogénie :	17
D. Efficacité sur les troubles du cycle et la fertilité :	19
1. Conséquences hormonales et sur les troubles du cycle :	19
2. Efficacité lors de stimulation simple par FSH recombinante:	20
3. Efficacité lors de stimulation pluri-folliculaire en vue de FIV:	22
E. Conclusion :	26
III. NOTRE ETUDE :	27
A. Matériel et Méthode :	27
B. Résultats :	32
1. Résultats sur les effets métaboliques, hormonaux et échographiques :	33
2. Résultats pour le groupe CC et <i>rec</i> FSH :	35
3. Résultats pour le groupe IIU/FIV/ICSI :	39
IV. DISCUSSION:	40
V. CONCLUSION :	43
VI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:	44
VII. ANNEXES :	50

RESUME :

Titre : Intérêt du Myo-inositol chez les patientes ayant un syndrome des ovaires polymicrokystiques avant et en cours de stimulation ovarienne : revue de la littérature et résultats préliminaires.

Contexte : Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOMP) est la cause la plus fréquente de trouble de l'ovulation, d'hyperandrogénie et d'infertilité. L'insulino-résistance, qui l'accompagne fréquemment, est reconnue comme un facteur aggravant. La prise en charge de cette insulino-résistance est donc primordiale et certaines molécules telles que le Myo-inositol (MYO) semble avoir un intérêt particulier.

Méthode: Le but de ce travail est de faire un bilan de l'apport du MYO sur la fertilité des femmes ayant un SOMP et de déterminer grâce à une étude pilote, le nombre de patientes nécessaire pour mettre en évidence, de façon significative, les effets du MYO dans le traitement des femmes SOMP ayant un désir de grossesse et d'évaluer la faisabilité d'une telle étude. Les patientes sont incluses lors de leur bilan d'infertilité (bilan hormonal et métabolique complet) servant de bilan de base. L'objectif est d'inclure 30 patientes qui auront une induction de l'ovulation par citrate de clomifène (CC) ou FSH recombinante (*recFSH*) et 30 qui auront une prise en charge par IIU, FIV ou ICSI. Une supplémentation par MYO 1,2 g/j est mise en route deux mois avant le début de stimulation. Pour les patientes traitées par CC ou *recFSH*, un nouveau bilan métabolique et hormonal est prélevé après deux mois de prise de MYO. La stimulation suit les protocoles habituels.

Résultats: La comparaison du bilan avant et après prise de MYO, retrouve une tendance à l'augmentation de la SHBG de 4,4 nmol/l ($p=0,062$), de la LH de 0,9 UI/l ($p=0,074$), du rapport LH/FSH de 0,51 ($p=0,059$) et une augmentation significative de la SDHA de 1,55 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,035$) ($n=11$). Sur 34 cycles de CC chez 14 patientes, on retrouve un taux d'ovulation par cycle de 53%, un taux de grossesse par cycle de 23,5%, un taux de résistance au CC de 21,4%.

Conclusion: En se basant sur ces résultats préliminaires obtenus avec le CC + MYO, comparés à ceux obtenus sous protocole standard, une étude randomisée contrôlée semble réalisable. Pour être significative, l'augmentation observée dans cette étude de 50% du taux d'ovulation sous 50 mg de CC+MYO contre 50 mg de CC seul nécessiterait d'inclure 79 patientes dans chaque bras. Pour confirmer de façon significative la diminution observée (-50%) de résistance au CC sous CC+MYO contre CC seul, chaque bras devrait inclure 135 patientes. Pour confirmer de façon significative l'augmentation du taux de grossesse par cycle observée (100%) sous CC+MYO contre CC seul, chaque bras devrait inclure 59 patientes.

I. INTRODUCTION :

Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) est la cause la plus fréquente de troubles de l'ovulation, d'hyperandrogénie et d'infécondité puisqu'il touche environ 7% des femmes en âge de procréer ¹.

Chez 60 à 70 % des femmes touchées par le SOPMK, il est retrouvé un syndrome métabolique avec insulino-résistance. Cette insulino-résistance est aujourd'hui reconnue comme un facteur aggravant du SOPMK par le biais d'un hyperinsulinisme compensateur qui stimule la stéroïdogénèse entraînant une amplification de l'hyperandrogénie et des troubles de la folliculogénèse ²⁻⁴.

La prise en charge de l'insulino-résistance est donc primordiale dans le traitement du SOPMK. Elle repose essentiellement sur des règles hygiéno-diététiques, et les agents insulino-sensibilisants, tels que la Metformine, ne sont indiqués qu'en cas d'intolérance au glucose et bien évidemment de diabète de type 2.

Cependant, d'autres molécules semblent montrer un intérêt dans la prise en charge de cette insulino-résistance. Parmi ces molécules, le Myo-inositol paraît avoir des effets prometteurs dans la prise en charge du SOPMK.

Le but de ce travail est de faire un bilan de l'intérêt du Myo-inositol sur la fertilité de la femme ayant un SOPMK.

Pour cela, nous allons d'abord nous intéresser aux données de la littérature sur le Myo-inositol et de son apport dans le cadre du SOPMK.

Nous vous présenterons ensuite les résultats préliminaires d'une étude pilote en cours dans le service de Gynécologie endocrinienne et Médecine de la Reproduction du CHRU de Lille.

Cette étude a deux objectifs :

Le premier objectif est de déterminer le nombre de patientes nécessaire pour :

- mettre en évidence les effets du Myo-inositol sur les paramètres endocriniens, échographiques et/ou métaboliques des patientes ayant un SOPMK.
- déceler un effet significatif du Myo-inositol sur le taux d'ovulation et/ou de grossesse chez les patientes SOPMK en cours de stimulation par citrate de clomifène (CC) ou FSH recombinantes (*recFSH*).
- montrer un effet significatif du Myo-inositol sur les issues de stimulation de patientes SOPMK en vue d'insémination intra utérine (IIU) et de fécondation in vitro (FIV) classique ou avec injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

Le deuxième objectif est d'évaluer la faisabilité d'une telle étude sur le plan logistique et d'évaluer l'adhésion des patientes au protocole.

II. REVUE DE LA LITTERATURE :

De nombreuses études se sont intéressées au Myo-inositol. Nous allons dans un premier temps aborder le mode d'action de cette molécule puis, dans un second temps, les différents effets du myo-inositol dans le SOPMK.

A. Mode d'action du Myo-inositol :

L'inositol est un polyalcool appartenant au groupe des vitamines B et dont il existe 9 stéréo-isomères différents. Deux d'entre eux se sont avérés être des médiateurs de l'insuline : le Myo-inositol (MYO) et le D-chiro inositol (DCI).

Ces deux molécules ont une action insuline-like in vivo en ayant une fonction de médiateurs de l'insuline par la voie des inositolphosphoglycanes (IPGs), déjà connus comme seconds messagers. (Voir paragraphe suivant)

1. Le système de signal des IPGs :

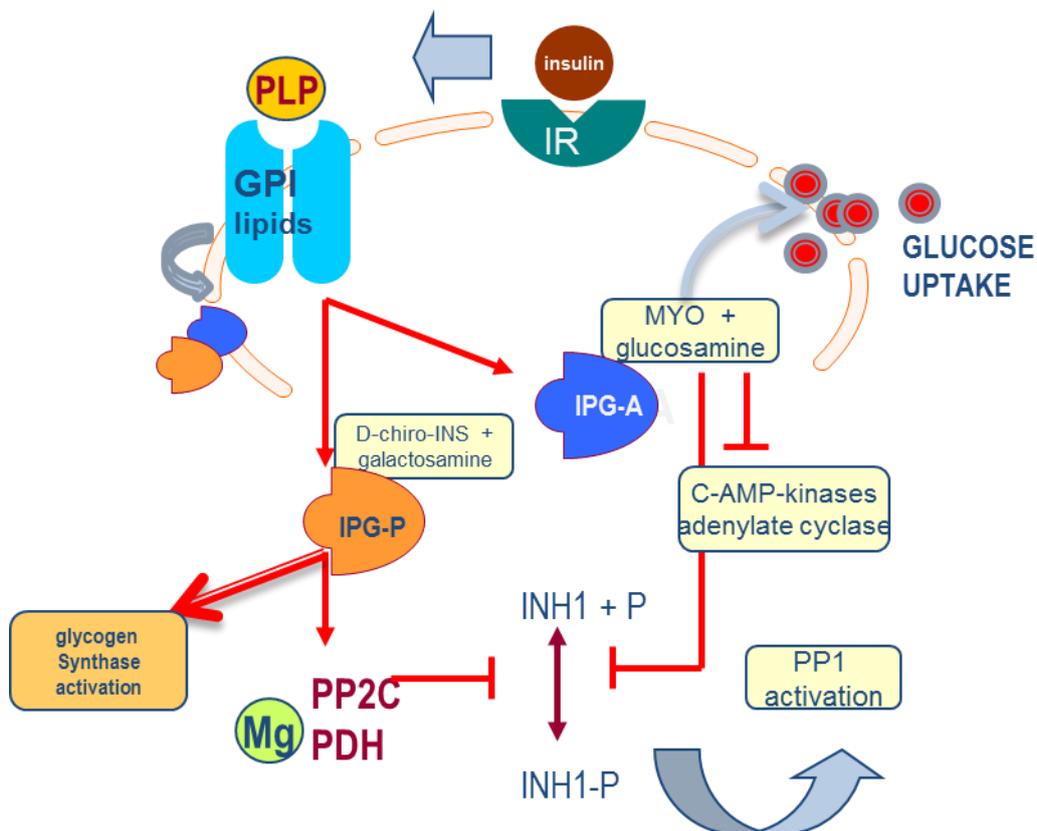
Certaines actions de l'insuline semblent impliquer des médiateurs de bas poids moléculaire : les IPGs ^{5,6}.

Lorsque l'insuline se lie à son récepteur, les médiateurs sont générés par hydrolyse de lipides glycosylphosphatidylinositol et/ou de protéines spécifiques localisées sur la partie externe de la membrane cellulaire. Ces médiateurs, une fois libérés, sont ensuite internalisés et modifient les activités des enzymes ^{7,8} et le métabolisme intracellulaire^{6,9} de manière à mimer l'action de l'insuline. Deux IPGs différents ont été extraits du foie de rat ¹⁰. L'un est le médiateur D-chiro-inositolphosphoglycane (DCI-IPG) qui active la pyruvate déshydrogénase (PDH) phosphatase. L'autre est le médiateur Myo-inositolphosphoglycane (MYO-IPG) qui inhibe l'AMP cyclique dépendant de la protéine kinase (PKA). Ces deux médiateurs semblent former une

voie alternative du signal passant par le récepteur de l'insuline ¹¹, synthétisée sur le schéma 1.

Schéma 1 : Voie alternative du signal de l'insuline passant par les IPGs :

(Source LoLi Pharma)



Légende :

IPG-P= inositol phosphoglycane activateur de la Phospho-protéine phosphatase = DCI-IPG

IPG-A= inositol phosphoglycane inhibiteur de l'AMP kinase = MYO-IPG

PP2C= Phosphoprotéine Phosphatase 2C

PDH= Pyruvate Déshydrogénase Phosphatase

Mg= Magnésium

INH 1 + P= Inhibiteur sélectif de la PP1, phosphorylée

INH 1-P= Inhibiteur sélectif de la PP1, déphosphorylée

PP1= phosphoprotéine phosphatase 1

Explications détaillées du schéma 1 :

L'insuline en se fixant à son récepteur libère les MYO-IPG (= IPG-A) et DCI-IPG (=IPG-P) par hydrolyse de lipides glycosylphosphatidylinositol (GPI lipid).

L'IPG-P activerait directement la glycogène synthase ainsi que la phosphoprotéine phosphatase 2C (PP2C) et la pyruvate déshydrogénase phosphatase (PDH). Ces deux dernières appartiennent à la famille des phosphoprotéines phosphatases activées par le métal puisqu'elles requièrent toutes deux du Magnésium (Mg) pour fonctionner.

Une fois activées, la PP2C et la PDH vont diminuer la phosphorylation de l'INH1 (inhibiteur sélectif de la sous-unité catalytique de phosphoprotéine phosphatase 1 (=PP1). Par déphosphorylation de l'INH1 (= INH1-P), il y a levée d'inhibition de la PP1.

L'IPG-A, de son côté, entraînerait une absorption directe du glucose et inhiberait l'AMPC kinase et l'adénylate cyclase qui sont tous deux responsable de l'activation par phosphorylation de l'INH1. L'IPG-A va donc par cette voie également entraîner une diminution de phosphorylation de l'INH1 permettant la levée d'inhibition de la PP1¹³.

Une fois activée, la PP1 entraîne l'activation de la glycogène synthase (par déphosphorylation).

L'activation de la voie de la glycogénogenèse et l'absorption directe du glucose par ces deux IPGs, vont ainsi permettre une diminution de la glycémie et donc un effet insuline-like.

2. Inositol et insulino-résistance :

Larner et al ont étudié l'excrétion de MYO et DCI dans les urines de patients diabétiques de type 2 et ont remarqué que l'excrétion de MYO était augmentée tandis que celle de DCI était diminuée. ^{12,13}

Il a été ensuite démontré que cette diminution d'excrétion de DCI était en fait corrélée à l'insulino-résistance plus qu'à un diabète de type 2 ¹⁴.

Baillargeon et al ont étudié cette excrétion chez des femmes américaines et grecques ayant un SOPMK et ont retrouvé, contrairement aux études précitées, une augmentation de la clairance urinaire du DCI et une réduction la disponibilité tissulaire de DCI diminuant ainsi la libération de DCI-IPG. Ces résultats peuvent exprimer un défaut de disponibilité ou d'utilisation du DCI dans le SOPMK qui peuvent contribuer à l'insulino-résistance et à l'hyperinsulinisme compensateur. ¹⁵

Ils expliquent la différence d'excrétion de DCI retrouvé par :

- l'utilisation de méthodes de mesure différentes, utilisant de multiples étapes de purification.
- la concurrence entre l'excrétion rénale du glucose et du chiro-inositol qui perturberait l'interprétation chez les personnes diabétiques, surtout si le diabète n'a pas été bien contrôlé.

Basées sur ces résultats, plusieurs études se sont donc penchées, dans un premier temps, sur les effets du DCI dans le SOMP.

3. DCI et SOPMK :

Il a été démontré que les patientes SOPMK qui ont reçu du DCI semblaient voir leur taux de cholestérol total et leur tension artérielle diminuer. Leur sensibilité à l'insuline et leur fréquence d'ovulation augmentaient. De plus, l'administration de DCI semblait améliorer l'Indice de masse corporel (IMC) et le rapport Tour de Taille/Tour de Hanche (TT/TH) ¹⁶⁻¹⁸.

4. Du DCI au MYO dans la prise en charge du SOPMK :

Le MYO est la forme la plus abondante chez l'homme tandis que le DCI est synthétisé par une épimérase insulino-dépendante qui convertit le MYO en DCI. Il est intéressant de noter que chaque organe a un rapport spécifique de MYO/DCI lié à ses propres besoins. Chaque inositol a donc un rôle spécifique.

Ainsi, le DCI peut induire la synthèse de glycogène. En particulier, des taux élevés de DCI ont été retrouvés dans des tissus de stockage du glycogène. ¹³
Par contre, Rosalbino et Raffone ont montré par une étude prospective randomisée comparative que le DCI semble détériorer la qualité ovocytaire. En augmentant progressivement la dose de DCI lors d'une stimulation pour FIV-ICSI, ils ont retrouvé une qualité ovocytaire d'autant plus mauvaise que la dose était élevée ¹⁹.

Le MYO joue, lui, un rôle crucial au niveau ovarien.
En effet, seul le MYO a été retrouvé dans le liquide folliculaire ²⁰ et une comparaison directe entre le MYO et le DCI a montré que seul le MYO semblait être capable d'améliorer la qualité ovocytaire et embryonnaire ²¹.

5. Innocuité du Myo-Inositol :

Carlomagno et Unfer ont étudié l'innocuité du MYO par une revue de la littérature incluant de nombreuses études ayant utilisée le MYO ²². Ainsi, sur 250 patients exposés au MYO sur différentes périodes, les effets indésirables retrouvés sont des effets gastro-intestinaux tels que nausées, flatulences, diarrhées à une dose de 12 g/j ou plus.

De plus, la sévérité des effets indésirables restent les mêmes à des doses plus élevées (30 g/j).

Ils notent également que le dosage le plus utilisé à 4 g par jour est complètement libre de tout effet indésirable.

Le Myo-inositol a donc été, par la suite, plus étudié et nous allons évaluer, grâce à cette revue, l'efficacité du MYO dans le traitement des patientes SOPMK.

B. Efficacité sur les facteurs métaboliques :

De nombreuses études ont évalué, entre autres, les effets du MYO sur les facteurs métaboliques. Une grande part d'entre elles se trouve dans le tableau 1.

Genazzani et al se sont plus particulièrement intéressés à la réponse de l'insuline chez 42 patientes SOPMK obèses avant et après l'administration de MYO lors d'une étude prospective non comparative ²³.

Pour chaque patiente, outre les résultats sur la fonction ovarienne, a été étudiée la sensibilité à l'insuline, évaluée par le rapport glycémie sur insulïnémie (G/l). Une

hyperglycémie provoquée orale (HGPO) avec dosage de l'insulinémie, la glycémie et le peptide C a été réalisée au début puis après 8 semaines de traitement par 2 g de MYO et 0,2 mg d'acide folique (AF) par jour.

Après 8 semaines de MYO, les résultats retrouvaient une diminution de la LH, FSH, du rapport LH/FSH, de la prolactinémie, des androgènes, de l'insulinémie et du rapport G/I. Une légère diminution de l'IMC était retrouvée et significative. L'HPGO après MYO montrait une réponse diminuée significative de l'insuline aux pics de 30, 60 et 180 minutes ainsi qu'une diminution de l'aire sous la courbe (Figure 1)

Figure 1 : Réponse de l'insulinémie lors d'une HGPO chez 42 patientes SOPMK avant et après administration de MYO pendant 8 semaines²³ :

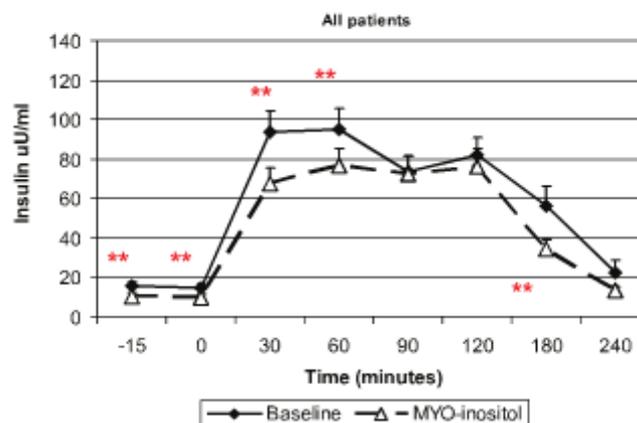


Figure 1. Insulin response of polycystic ovary syndrome (PCOS) patients ($n = 42$) to oral glucose load (OGTT) in baseline conditions (\square) and after 8 weeks of myo-inositol (MYO) administration (\blacktriangle). Mean \pm SEM. $**p < 0.01$.

Dans un second temps, après subdivision des patientes en 2 groupes selon l'insulinémie de base, les résultats montraient que le MYO est plus efficace chez patientes ayant une insulinémie élevée ($>12 \mu\text{U/ml}$).

Au total, d'après différentes études (Tableau 1), le MYO entraînerait une diminution de l'insulinémie et de l'indice HOMA ainsi qu'une augmentation de la sensibilité à l'insuline (G/I).

La baisse du cholestérol total, du LDL et des triglycérides est inconstamment retrouvée de façon significative. Au contraire, une augmentation du HDL cholestérol est fréquemment décrite. (Tableau 1)

Seule une étude s'est intéressée à l'action du MYO sur la tension artérielle (TA) et montre une diminution significative des TA systoliques et diastoliques sous MYO ²⁴.

Enfin, l'action du MYO sur l'IMC semble être favorable mais la diminution observée est rarement significative. (Tableau 1)

Cependant, ces résultats sont à nuancer par la faible puissance de ces différentes études. En effet, seule l'étude de Gerli et al en 2003 ¹⁸ inclut suffisamment de patientes.

Tableau 1 : Description des différentes études évaluant l'effet du MYO chez les patientes ayant un SOPMK : (infra)

Référence/année	Type d'étude	Nombre de sujets	Dose (par jour)	Durée (en semaines)	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Données étudiées	Résultats métaboliques	Résultats hormonaux	Résultats sur les cycles
Genazzani et al 2014 ²⁵	Etude prospective non comparative	24	MYO 3g (en 2 prises à 10h et 16h)	12	- Diagnostic de SOPMK selon les critères de Rotterdam - IMC compris entre 20 et 24 kg/m ²	- Anomalie enzymatique d'origine surrénalienne HPRL - Traitement hormonal dans les 6 mois précédent l'étude	Entre J2 et J6 : LH, FSH, PRL, E2, P, A, 17OHP, I, T et hsCRP, G/I, HGPO, test à la GnRH	- Diminution de la réponse de l'I à l'HGPO - Augmentation du rapport G/I	- Diminution de la LH, LH/FSH, E2, 17OHP, A, hsCRP ; - Diminution de l'amplitude du pic de LH au test à la GnRH ; - Diminution du score de F&G	Non étudiés mais diminution du volume ovarien
Pizzo et al 2014 ²⁶	Etude prospective comparative randomisée en double aveugle	50 MYO:25 DCI: 25	MYO 4g + AF 0.4mg Vs DCI 1g + AF 0.4mg	6 mois	Diagnostic de SOPMK selon les critères de Rotterdam	HPRL, dysthyroïdie, HCS, Sd de Cushing, hypoadostéronisme, maladie d'Addison, forme non classique de bloc en 21OH, Prise de médicaments insulino-sensibilisant, OP, anti-androgènes, gluco et cortico-stéroïdes.	IMC, PAS et D, score de F&G, score de Cremoncini (Acné) Cycles menstruels LH, FSH, LH/FSH, PRL, T, A, SDHA, SHBG, G/I, indice HOMA	- Diminution PAS et D - Diminution de l' indice HOMA* - Augmentation de la SHBG* et G/I *modification plus importante que sous DCI	Diminution de LH, LH/FSH*, T totale* et libre, A, PRL *modification plus importante que sous DCI	56% de régularisation des cycles sous MYO (pas de différence significative avec le DCI)

Artini et al 2013 ²⁷	Etude prospective comparative randomisée	50 Tt : 25 P : 25	MYO 2g + AF 0,2mg Vs AF 0,4mg	12 (avant tt pour FIV)	a) présence d'OPK à l'échographie ; b) acné ou hirsutisme modéré à sévère; c) oligoménorrhée ou aménorrhée; d) absence d'anomalie enzymatique surrénalienne ou autre maladie endocrinienne ; e) taux de PRL normal ; f) absence de ttt hormonal dans les 6 derniers mois.	Non précisés	LH, FSH, PRL, E2, 17OHP, A, T , glucose, insuline, peptide C, IMC, indice HOMA, G/I	- Diminution de l'insulinémie et augmentation de la sensibilité à l'insuline (G/I), - Diminution de l'indice HOMA (-IMC (NS))	Diminution de la LH, PRL, A, LH/FSH	Non étudiés Evaluation de la stimulation pour FIV.
Raffone et al 2010 ²⁸	Etude prospective comparative randomisée vs Metformine (M)	120 Tt : 60 M : 60	MYO 4g + AF 0,4mg MetF : 1500mg	6 mois	-<35 ans -SOPMK selon critères de Rotterdam	- Autres pathologies induisant une dysovulation, - Anomalies tubaires - Anomalies du spermogramme	- Cycles (journal tenu par chaque patiente) - P et écho vaginale (recherche follicule dominant, corps jaune) / semaine -Taux de grossesses -Taux de FCS	Non étudiés	Non étudiés	- La metformine et le MYO restaurent tous deux des cycles spontanés (pas de différence significative) - Le délai d'arrivée d'une ovulation est significativement plus court pour le groupe MYO. - Aucune différence significative sur le taux de grossesse ou de FCS.
Costantino et al 2009 ²⁴	Etude prospective comparative randomisée en double aveugle	42 Tt : 23 P : 19	MYO 4g + AF 0,4mg Vs AF 0,4mg	12 à 16	- oligoménorrhée - taux élevé de T libre et/ou hirsutisme -OPK échographique	Non précisés	TA, poids, taille, TT/TH, SBP, Stéroïdes, HPGO pour G et I, Progestérone (1/semaine)	- IMC et TT/TH: NS - Baisse de TAS et D, des TG et cholestérol total, - Augmentation de la sensibilité à l'insuline	- Pic de progestérone plus élevé, - Baisse de la T totale et libre	Restauration des cycles pour 16 patientes sur 23 (4/16 pour le groupe P)

Genazzani et al 2008 ²⁹	Etude prospective comparative randomisée	20 Tt : 10 P : 10	MYO 2g AF 0,2mg Vs AF 0,2mg	12	a) présence d'OPK à l'échographie ; b) acné ou hirsutisme modéré à sévère; c) oligoménorrhée ou aménorrhée; d) absence d'anomalie enzymatique surrénalienne ou autre maladie endocrinienne ; e) taux de PRL normal ; f) absence de ttt hormonal dans les 6 derniers mois.	Non précisés	LH, FSH, PRL, E2, A, 17OHP, cortisol, T, HGPO pour l'insuline, insulinémie, glycémie, Peptide C, écho vaginale, score de Ferriman et Gallway, IMC, HOMA-IR, Cycles (journal par patientes)	- Diminution de l'insulinémie, - Augmentation de la sensibilité à l'insuline (G/I), - Diminution de l'indice HOMA (IMC : NS)	Diminution de la LH, rapport LH/FSH, PRL.	- Diminution de la taille ovarienne, - Restauration des cycles chez les 10 patientes dont 5 aménorrhéiques.
Gerli et al 2007 ³⁰	Etude prospective comparative randomisée en double aveugle	92 Tt : 45 P : 47	MI 4g + AF 0,4mg Vs AF 0,4mg	16	- oligoménorrhée ou aménorrhée - < 35 ans - OPK échographique (critères d'Adams)	HPRL, dys-thyroïdie, HCS	LH, FSH, E2, T, A, TG, cholestérol, HDL, LDL, HPO (G et I) Activité ovarienne par monitoring E2, LH, Progestérone, fréquence ovulatoire (nb de semaine en phase lutéale / nb de semaine d'observation) TT/TH, IMC	- Diminution de la leptine - Légère diminution de l'IMC et augmentation du HDL (uniquement chez les patientes non obèses) - Pas de modification significative sur l'insulinémie, la glycémie et l'HPO	Amélioration de la maturation folliculaire (augmentation de l'E2 à J8)	- Augmentation de la fréquence d'ovulation (70% : >3 ovulations), - Délai d'arrivée de la première ovulation plus court. - Chez 12 patientes : fréquence d'ovulation normale (n=6) et grossesses (n=6)

Papaleo et al 2007 ³¹	Etude prospective non comparative.	25	MI 4g + AF 0,4 mg	6 mois	-28 à 38 ans -SOPMK selon les critères de Rotterdam	HPRL, dys-thyroïdie, HCS Cushing Pathologie tubaire ou masculine	- Cycles (journal tenu par patientes) - P, T et écho vaginale (recherche follicule dominant, corps jaune) / semaine après les premières règles.	Non étudiés	Diminution de la testostérone totale et libre	- 1 ^{ère} règles après une moyenne de 35 jours de MYO pour 22 patientes. - 18/22 : réglées tous les mois pendant l'étude - Ovulation spontanée observée par le monitoring chez ces 18 patientes. - 10 grossesses (dont 1 biochimique et 9 GIU unique dont 1FCS à 7SA)
Gerli et al 2003 ¹⁸	Etude prospective comparative randomisée en double aveugle	283 Tt : 136 P : 147	Inositol : 200mg Vs placebo	16	< 35ans -Oligoménorrhée ou aménorrhée -OPK échographique (selon les critères d'Adams)	HPRL, dys-thyroïdie, HCS	- Activité ovarienne par monitoring (E2, LH, P) ; - Fréquence d'ovulation (ratio semaines de phase lutéale/ semaines d'observation), - LH, FSH, E2, inhibine B, T, A, LDL, HDL, cholestérol total, TG, HPO pour I et G, IMC, TT/TH	- Diminution de l'IMC, et augmentation du HDL. - Pas de changement sur la glycémie ni l'insulinémie.	Augmentation de l'E2 dès la première semaine de traitement	- Moins d'échec d'ovulation. - Augmentation de la fréquence d'ovulation ; - Délai d'arrivée de la première ovulation plus court. - 8 grossesses +1FCS durant l'étude (nombre de grossesses supérieure dans le groupe inositol mais NS)

E2= Estradiolémie ; P= Progestéronémie ; T= Testostéronémie ; A= Androsténonémie ; PRL=prolactinémie ; I= Insulinémie ; G= Glycémie ;
hsCRP=high sensivity C reactiv protein
Tt : groupe ayant reçu le myo-inositol ; P= groupe ayant reçu un placebo ou de l'AF ; MYO=Myo-inositol ; AF= acide folique
HPRL=hyperprolactinémie ; HCS= Hyperplasie congénitale des surrénales
HGPO= Hyperglycémie provoquée orale
NS=Non significatif

C. Efficacité sur l'hyperandrogénie :

Zacchè et al ont montré l'efficacité du MYO sur l'hirsutisme et l'acné lors d'une étude prospective non comparative incluant 50 patientes avec un SOPMK ³².

Ont été exclues les patientes ayant des pathologies entraînant une dysovulation ou une hyperandrogénie, telles que hyperprolactinémie, hypothyroïdie, Hyperplasie Congénitale des Surrénales (HCS) et syndrome de Cushing, ainsi que les patientes ayant un IMC supérieur à 30 kg/m² ou un traitement hormonal (dont la pilule).

Chaque patiente présentait des signes d'hyperandrogénie et était classée selon la sévérité de l'acné (modérée ou sévère) et de l'hirsutisme évaluée par le score de Ferriman et Gallway (F&G) modifié (léger si score =8-9, modéré si score = 10-14 et sévère si score=15-21).

Les androgènes étaient dosés au début puis au bout de 3 mois de traitement par 2 g de MYO et 0,2 mg d'AF par jour. L'hirsutisme et l'acné étaient évalués au début, à 3 mois puis au bout de 6 mois de traitement.

Ainsi, il était retrouvé une diminution significative de la LH, testostérone totale et libre, insuline et index de HOMA. (Pas de diminution significative de la FSH et de l'androsténone). L'hirsutisme (réduction significative du score de F&G) et l'acné diminuaient tous deux au bout de six mois de traitement.

Minozzi et al ont évalué l'effet du MYO chez 46 femmes hirsutes dans une étude clinique prospective non comparative ³³.

L'hirsutisme était léger à modéré et évalué par le score de F&G modifié.

Etaient exclues, les patientes ayant une hyperprolactinémie, une hypothyroïdie, une HCS ou un syndrome de Cushing ainsi que celles ayant eu un traitement hormonal (dont la pilule) dans les six derniers mois.

L'IMC, l'hirsutisme, le dosage de cholestérol total, HDL, LDL, apolipoprotéines B, lipoprotéines, les androgènes surrénaliens et ovariens, glycémie et insuliniémie ont été évalués au début puis au bout de six mois de traitement par 4 g de MYO.

Ils ont ainsi observé une diminution significative de l'hirsutisme et de tous les androgènes, de la LH, de l'insulino-résistance (évaluée par l'indice HOMA) et du LDL cholestérol. L'augmentation du HDL cholestérol était également significative. (Voir tableau 2)

Tableau 2 : Caractéristiques des 46 patientes hirsutes au bilan de base et après 6 mois de traitement par MYO³² :

Table 1. Clinical and biochemical variables in 46 hirsute patients at baseline and after six months of treatment with myo-inositol.

<i>Variable</i>	<i>Baseline</i>	<i>After treatment</i>	<i>Difference ± SE</i>	<i>P-value</i>
BMI (kg/m ²)	27.5	25.5	-2.0 ± 1.0	NS
Hirsutism score	13.1	10.8	-2.3 ± 0.9	<0.001
Testosterone (ng/dl)	72	59	-13 ± 2.6	<0.002
Free testosterone (ng/ml)	1.8	1.0	-0.8 ± 0.4	<0.001
Free androgen index	7.3	2.3	-5.0 ± 1.7	<0.001
SHBG (µg/dl)	378	373	-5.0 ± 42	NS
Δ4-androstenedione (ng/ml)	3.2	2.5	-0.7 ± 0.2	<0.010
DHEA-S (ng/ml)	3152	2590	-562 ± 197	<0.050
LH (mIU/ml)	6.5	3.9	-2.6 ± 1.8	<0.005
FSH (mIU/ml)	6.7	5.6	-1.1 ± 0.4	NS
Oestradiol (pg/ml)	50	54	4 ± 16	NS
Cortisol (µg/dl)	20.2	31.4	11.2 ± 0.8	<0.001
Fasting glucose (mg/dl)	80	82	2 ± 1.6	NS
Insulin (µIU/ml)	12.2	8.3	-3.9 ± 1.8	NS
Insulin resistance	3.07	1.3	-1.77 ± 0.71	<0.010
Total cholesterol (mg/dl)	174	170	-4 ± 11	NS
HDL cholesterol (mg/dl)	61	70	9 ± 1.2	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	98	79	-19 ± 7.8	<0.005
HDL:LDL ratio	0.62	0.89	0.25 ± 0.04	NS
Apolipoprotein B concentration (mg/dl)	84	89	5 ± 2.5	NS
Lipoprotein(a) (mg/dl)	22	30	8 ± 2.8	NS
Triglyceride (mg/dl)	65	66	1 ± 14	NS

BMI = body mass index; DHEA-S = dehydroepiandrosterone sulphate; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; NS = difference not significant; SHBG = sex hormone-binding globulin.

Ces deux études semblent donc montrer une efficacité du MYO sur l'hyperandrogénie mais aucune des deux n'est comparative et le nombre peu élevé de patientes ne leur confère qu'une faible puissance.

D. Efficacité sur les troubles du cycle et la fertilité :

1. Conséquences hormonales et sur les troubles du cycle :

De nombreuses études ont étudié l'effet du Myo-inositol sur les facteurs hormonaux et la réinstauration d'une ovulation. L'essentiel de ces études est réuni dans le tableau 1 (supra).

Au total, sur le plan hormonal, le MYO entraînerait une diminution de la LH, du rapport LH/FSH, de la PRL et de la testostérone. Pour certains, ces effets seraient dus à une baisse de l'insulinémie et une augmentation de la sensibilité à l'insuline. ²⁹

Au niveau des cycles, les différentes études s'accordent et montrent que le MYO semble capable de réinstaurer des cycles. (Voir tableau 1)

La survenue de grossesse est difficilement interprétable car décrite différemment selon les études (β HCG positif, échographie avec activité cardiaque vue, grossesse menée à terme...).

Ces résultats sont à nuancer par la faible puissance de ces études liée à de trop petites cohortes (exceptée l'étude de Gerli et al en 2003 ¹⁸). Seules deux études ne sont pas comparatives^{25,31}. Les sept études comparatives sont randomisées ^{18,24,26-30} mais seules quatre sont en double aveugle ^{18,24,26,30}. De plus, la dose de MYO est différente selon les études rendant la comparaison difficile.

2. Efficacité lors de stimulation simple par FSH recombinante:

Morgante et al ont étudié par une étude prospective longitudinale préliminaire, le rôle de la supplémentation en Inositol chez 30 patientes SOPMK ayant une insulino-résistance, lors d'une induction de l'ovulation par gonadotrophines ³⁴. Les patientes étaient recrutées après échec de CC et seules les patientes ayant une insulino-résistance étaient incluses (selon l'indice HOMA). La stimulation par FSH recombinante (*recFSH*) suivait un protocole low dose step-down (150U/j débuté à J3 pour 3 jours puis diminution à 75U/j) surveillée par un monitoring échographique. 15 patientes recevaient en plus des gonadotrophines du Redestop (1500 mg de Myo-inositol, 100mg de lactoferrine et 20 mg de bromelaïne par jour), débuté 1 mois avant la stimulation. Les 15 patientes étaient appariées par l'âge et l'IMC à une cohorte de patientes SOPMK ayant les mêmes critères d'inclusion et le même protocole de stimulation sans Inositol. Les résultats montraient qu'au moment du déclenchement le nombre de follicules de plus de 15 et 18 mm ainsi que le taux d'E2 étaient significativement plus bas dans le groupe Inositol. De plus, aucune annulation de cycle n'a été observée dans le groupe Inositol, pour 40% dans le groupe contrôle (voir tableau 3). La supplémentation par Inositol semble donc diminuer fortement les risques de développement multi-folliculaire et ses conséquences. Il permet également de diminuer le taux d'annulation de cycle.

Tableau 3 : Comparaison entre cycles d'induction de l'ovulation par recFSH avec ou sans co-traitement par MYO³⁴ :

TABLE 1			
Comparison between ovulation induction cycles in patients with and without inositol co-treatment.			
	Without inositol	With inositol	P value
Number of cycles	15	15	
Patient age (y)	31.6 ± 2.5	31.9 ± 2.6	ns
BMI (kg/m ²)	27.2 ± 1.4	27.3 ± 1.4	ns
HOMA	2.86 ± 0.26	2.88 ± 0.29	ns
Day 3 FSH (IU/L)	6.6 ± 1.4	6.4 ± 1.1	ns
Day 3 LH (IU/L)	8.9 ± 1.3	8.3 ± 1.1	ns
PRL (ng/mL)	16.7 ± 2.7	15.7 ± 3.2	ns
17-OHP (ng/mL)	0.98 ± 0.15	1.08 ± 0.16	ns
DHEAS (μg/dL)	122.6 ± 28.7	140.2 ± 32.1	ns
Ovulation induction			
Number of follicles >15 mm in diameter	3.5 ± 1.2	2.1 ± 0.5	<.001
Number of follicles >18 mm in diameter	2.0 ± 0.9	1.1 ± 0.5	<.003
Peak E ₂ levels on day of hCG administration (pg/mL)	955 ± 342	441 ± 91	<.001
Cancellation rate (%)	6/15 (40%)	0	<.002
Clinical PR (%)	2/15 (13.3%)	5/15 (33.3%)	ns

Note: BMI = body mass index; HOMA = Homeostatic Model Assessment; 17-OHP = 17α-hydroxyprogesterone; PR = pregnancy rate; ns = not significant.

Morgante. Correspondence. Fertil Steril 2011.

Raffone et al ont comparé l'action du MYO et de la Metformine lors de l'induction d'ovulation par gonadotrophines dans d'une étude prospective randomisée ²⁸. Dans la première partie de leur étude portant sur 120 patientes SOPMK, ils ont observé le nombre de reprises de cycles spontanés et la survenue de grossesse dans chaque groupe. Les doses reçues étaient de 4 g de MYO et 0,4 mg d'AF par jour pour le groupe MYO et 1500 mg par jour pour le groupe Metformine. Ils ont ensuite repris, dans chaque groupe, les patientes résistantes au traitement et n'ayant pas obtenu de grossesse afin d'induire une ovulation mono-folliculaire par gonadotrophines (protocole step up) et comparer les résultats. Ainsi, le groupe Metformine contenait 42 patientes et le groupe MYO, 38 patientes. Après induction, un taux plus élevé de grossesse était retrouvé dans le groupe MYO mais les résultats n'étaient pas significatifs. Ces deux agents insulino-sensibilisants amélioreraient donc de façon similaires le taux d'ovulation mono-folliculaire induite par recFSH.

Au total, selon ces deux études, le Myo-inositol en réduisant l'insulino-résistance, améliorerait la fonction ovarienne et diminuerait l'hyperandrogénie ^{28,34} semblant permettre une réponse ovarienne plus efficace mais moins vigoureuse aux gonadotrophines.

Cependant, leurs effectifs sont trop faibles et les études ne sont pas menées en double aveugle amoindrissant leur significativité.

De plus, dans l'étude de Morgante et al, est utilisé un complément multi-vitaminique bien plus riche que cité dans l'article et le groupe placebo ne reçoit aucune supplémentation. Ainsi, il est difficile de savoir quelle part des résultats est imputable au Myo-inositol.

3. Efficacité lors de stimulation pluri-folliculaire en vue de FIV:

Ciotta et al ont étudié les effets du MYO sur la qualité ovocytaire chez 34 patientes ayant un SOPMK par une étude prospective en double aveugle ³⁵. Les patientes étaient séparées en deux groupes : l'un était supplémenté en MYO 2 g et acide folique 0,2 mg par jour tandis que l'autre prenait uniquement 0,2 mg d'acide folique par jour. Au bout de 3 mois de traitement, la dose totale de *rec*FSH était moins importante dans le groupe MYO, le taux d'estradiol (E2) au moment du déclenchement était plus bas et seuls 2 cycles ont été annulés (5 pour le groupe contrôle). De plus, le nombre de follicules de plus de 15 mm et d'ovocytes recueillis, était significativement plus élevé dans le groupe MYO ainsi que le nombre moyen d'embryons transférés et le nombre d'embryons scorés S1. Il était également noté dans le groupe MYO une diminution significative du nombre moyen d'ovocytes immatures.

Dans leur étude pilote (étude observationnelle monocentrique sur 6 mois), Chevalier et al ont inclus 275 patientes (pourcentage de patientes avec OPK ou SOPMK non précisé) : 147 ont reçu, en plus de 0,4 mg par jour d'AF, de l'INOFOLIC® (MYO 1,2 g + AF 0,2 mg par jour), 125 ont reçu 0,4 mg par jour d'AF seul, 1 mois avant leur stimulation pour FIV (Pas de différence significative entre les deux groupes). Ils ont ainsi observé que le nombre d'embryons de bonne qualité était significativement supérieur dans le groupe Inofolic® (17% contre 10% respectivement, $p=0,02$) et ce malgré le nombre significativement inférieur d'ovocytes recueillis (respectivement 8,6(0-29) contre 10,0(0-35) en moyenne, $p=0,04$). Cela semble suggérer que la qualité ovocytaire serait améliorée dans le groupe MYO ³⁶.

Artini et al ont étudié les effets de l'administration de MYO sur 50 patientes SOPMK lors de leur stimulation pour FIV ²⁷. Les patientes étaient séparées en 2 groupes (par randomisation) : 25 recevaient 2 g de MYO+ 0,2 mg d'AF par jour et 25 recevaient 0,4 mg par jour d'AF seul, débuté 12 semaines avant leur stimulation. Les patientes étaient toutes stimulées par le même protocole agoniste. Les résultats montraient une durée de stimulation plus courte, une dose totale de *recFSH*, un taux d'E2 au déclenchement et un nombre d'annulation pour risque d'HSO plus bas dans le groupe MYO. Lors du recueil ovocytaire, il était retrouvé un plus petit nombre de follicules de petite taille (<12 mm) et intermédiaire (12 à 16 mm). Au contraire, le nombre de follicules de grande taille (>16 mm) était significativement plus élevé (voir tableau 4). Le nombre d'ovocytes recueillis était significativement plus bas dans le groupe MYO mais ils étaient de meilleure qualité. Enfin, le taux de grossesse (β HCG positif) était considérablement augmenté dans le groupe MYO avec au final 32% de naissance (pour 12% dans le groupe contrôle) (voir tableau 5)

Tableau 4 : Caractéristiques et résultats de stimulation de chaque groupe²⁷ :

Données	Groupe A (n=25)	Groupe B (n=25)	P
Age (années)	34,9 ± 2,1	36,2 ± 2,3	NS
Durée d'infertilité (mois)	40 ± 18	42 ± 10,1	NS
IMC (kg/m ²)	26,5 ± 6,1	26,3 ± 6,8	NS
Durée de stimulation (jours)	11,5 ± 0,8	12,6 ± 1,1	0,002
Nombre d'ampoules de 75 U de FSH	27 ± 6,5	31,8 ± 9	0,002
Taux d'E2 le jour du déclenchement (pg/ml)	1839 ± 520	2315 ± 601	0,005
Nombre de cycles annulés	1	4	0,005
Nombre de follicules ≤12mm	1,2 ± 2	4,6 ± 3,6	0,002
Nombre de follicules entre 12 et 16mm	3,5 ± 2,9	7,2 ± 3,6	0,003
Nombre de follicules ≥16mm	7,4 ± 3,2	5,3 ± 3,5	0,05

NS=non significatif

Données reportées en moyenne ± DS

Tableau 5 : Issue de grossesse, qualité ovocytaire et embryonnaire dans chaque groupe²⁷ :

Caractéristiques	Groupe A	Groupe B	P
Nombre d'ovocytes recueillis	6,5 ± 3,1	10,8 ± 8,8	<0,05
Ovocytes de « qualité top » (%)	82	36	<0,05
Taux de fécondations (%)	66	60	NS
Nombre d'embryons transférés	2,5 ± 0,8	2,1 ± 0,5	NS
Embryons de « qualité top » (%)	54	64	NS
Nombre de βHCG positifs (%)	15 (60)	8 (32)	<0,05
Nombre de grossesses cliniques	10 (40)	4 (16)	<0,05
Taux d'accouchements (%)	32	12	<0,05

NS=non significatif

Données reportées en moyenne ± DS

Au total, ces différentes études concordent et montrent que le MYO diminuerait la durée de stimulation et la dose totale de *recFSH*. Il permettrait de diminuer le taux d'E2 au moment du déclenchement amoindrissant ainsi le risque d'HSG. Il augmenterait le nombre de follicules de grande taille et diminuerait le nombre de follicules intermédiaires.

De plus, s'il n'augmente pas le nombre total d'ovocytes recueillis, il améliorerait leur qualité et donc la qualité embryonnaire permettant d'obtenir plus de grossesses.

Cependant, aucune de ses études ne comporte d'effectif suffisant.

Seule une étude sur les trois a été menée en double aveugle ³⁵.

De plus, dans l'étude pilote de Chevalier et al, le protocole de stimulation n'était pas le même pour chaque patiente (choix du protocole laissé au praticien suivant la patiente).

Différence entre DCI et MYO lors de FIV/ICSI :

Unfer et al ont montré que le MYO améliore la qualité ovocytaire lors des FIV ICSI chez des patientes SOPMK plus que le DCI ²¹. 84 femmes euglycémiques ayant un SOPMK et devant être stimulées en vue d'une FIV ICSI ont été incluses : 43 ont reçu 4 g/j de MYO et 41 ont reçu 1,2 g/j de DCI, débuté 8 semaines avant la stimulation par *recFSH*. Les résultats montraient : une dose de *recFSH*, un nombre de jours de stimulation et un taux d'E2 lors du déclenchement significativement plus bas dans le groupe MYO.

Aucun cycle n'a été annulé dans le groupe MYO (contre 4 dans le groupe DCI). Il n'y avait pas de différence significative sur le nombre d'ovocytes recueillis. Par contre, le nombre d'ovocytes matures, le nombre d'embryons de « qualité top » et le nombre total

de grossesses étaient significativement plus élevés dans le groupe MYO. De plus, le nombre d'ovocytes immatures diminuait de façon significative dans le groupe MYO.

Ainsi, leur étude démontre que le MYO plus que le DCI serait capable d'améliorer la qualité ovocytaire et embryonnaire chez les patientes SOPMK euglycémiques.

E. Conclusion :

Les effets du MYO sur les facteurs métaboliques, hormonaux, sur les troubles du cycle et la fertilité semblent donc prometteurs.

Cependant, ces résultats sont à nuancer car :

- Faible puissance de la majeure partie des études analysées due à de trop petites cohortes.
- Pas de double aveugle pour la plupart d'entre elles.
- Définition du SOPMK basée sur des critères différents selon les études, parfois dépassés (critères de Adams à l'échographie).
- Pas de groupe contrôle dans certaines études.
- Dose de Myo-inositol différente dans presque toutes les études.

De nouvelles études, sur de plus grandes cohortes, comparatives, randomisées et en double aveugle seraient donc nécessaires afin d'évaluer au mieux les effets du myo-inositol dans le SOPMK.

Dans ce but, nous avons débuté une étude pilote à Lille afin de déterminer le nombre de patientes nécessaires pour déceler les effets significatifs du Myo-inositol dans la prise en charge des patientes SOPMK et d'évaluer la faisabilité d'une telle étude.

III. NOTRE ETUDE :

A. Matériel et Méthode :

Cette étude est prospective non comparative.

Les patientes sont incluses lors de leur bilan d'infertilité, réalisé en hôpital de jour de gynécologie endocrinienne à Jeanne de Flandre.

Ce bilan comprend des dosages hormonaux et une échographie par voie vaginale réalisés entre le deuxième et cinquième jour du cycle.

L'objectif est d'inclure 60 patientes réparties dans deux groupes : le premier contenant les patientes nécessitant une prise en charge par Citrate de Clomifène (CC) ou stimulation simple par FSH recombinante (*recFSH*) ; le second contenant les patientes dont la prise en charge nécessite le recours aux inséminations intra utérines (IIU), à la fécondation in vitro (FIV) ou à la FIV avec injection intra cytoplasmique spermatozoïde (ICSI).

Les critères d'inclusion sont:

- Femme âgée de 18 à 40 ans,
- Ayant un désir de grossesse,
- Ayant un SOPMK défini selon les critères de Rotterdam : compte folliculaire antral (CFA) élevé (> 19 par ovaire) et/ou un trouble du cycle et/ou une hyperandrogénie clinique (au moins deux des trois critères).

Les critères d'exclusion sont :

- BMI>40,
- Autre cause d'oligo-anovulation.

Lors de l'inclusion sont recueillis les paramètres suivants :

- Age,
- Rang et durée de l'infertilité,
- Tabagisme,
- Tour de taille,
- Poids/ Taille/ IMC,
- AMH, LH, FSH, E2, androgènes, SHBG, HDL-C,
- CFA et surfaces ovariennes.

Les patientes sont informées par oral et par écrit (Annexe 1), lors de l'inclusion, de la composition de l'INOFOLIC® (1 capsule = 600 mg de Myo-inositol + 100 µg d'acide folique), de sa posologie, de l'effet potentiel du Myo-inositol, et de la nécessité de le commencer avant la stimulation. Les patientes sont libres d'accepter ou non la prise d'INOFOLIC®. Aucun consentement écrit n'est cependant nécessaire, l'INOFOLIC® étant un complément alimentaire.

La prise doit être débutée un mois avant le prochain rendez-vous avec leur médecin référent. Les patientes sont informées par oral et par écrit (Annexe 1) de la nécessité de repasser en hôpital de jour, après leur rendez-vous, afin de préciser quelle type de prise en charge est envisagée.

Parallèlement, il est signalé, dans le dossier de la patiente, par un document visible par le praticien (Annexe 2), de son inclusion dans l'étude et de l'importance de ré-adresser la patiente en hôpital de jour une fois la technique choisie.

La supplémentation en MYO s'effectue par la prise de 2 capsules par jour d'INOFOLIC® (soit 1200 mg de MYO + 200 µg d'acide folique par jour) donnée en complément des 400 µg/j d'acide folique habituellement prescrits.

La supplémentation est débutée en moyenne 2 mois avant le début de la stimulation et est continuée au minimum pendant 3 mois pour le groupe induction simple de l'ovulation et 4 mois pour le groupe stimulation en vue d'IIU ou FIV. L'observance est contrôlée au fur et à mesure des tentatives.

Les patientes sont ensuite réparties en deux groupes selon la technique choisie.

Pour les patientes du groupe CC/recFSH, il est demandé de venir faire un nouveau bilan au deuxième jour du cycle avant de débuter leur stimulation (Annexe 3).

Ce bilan inclut les paramètres suivants :

- Tour de taille,
- Poids/ Taille/ IMC,
- AMH, LH, FSH, E2, androgènes, SHBG, HDL-C,
- CFA et surfaces ovariennes.

Ce bilan n'est pas réalisé dans le groupe IIU, FIV ISCI, afin de ne pas alourdir la prise en charge initialement plus pesante.

Il est ensuite comparé les résultats de chaque bilan pour les patientes ayant effectué le bilan initial et après deux mois de prise de MYO.

Les résultats pour chaque groupe sont comparés à notre cohorte standard de patientes traitées par CC que nous avons récemment réévaluée de manière rétrospective (résultats non publiés à ce jour). Cette cohorte est composée de 116 patientes. Ses caractéristiques sont les suivantes :

- Age médian : 28 ans,
- IMC médian : 23, 7 kg/m²,
- TT médian : 79 cm.

Ainsi, sont comparés, pour le groupe CC/recFSH :

- Nombre d'ovulations par cycle,
- Nombre de patientes sensibles à 1, 2 et 3 comprimés de CC,
- Nombre d'annulations de cycle,
- Nombre de grossesses par cycle,

Pour le groupe IIU/FIV/ICSI :

- Nombre de follicules dominants et intermédiaires,
- Nombre d'ovocytes recueillis,
- Nombre de d'ovocytes en métaphase II,
- Nombres d'embryons obtenus,
- Nombre d'annulations de cycles,
- Nombre d'HSSO,
- Nombre de grossesses,

Tests statistiques :

Le test de Wilcoxon est utilisé pour comparer le bilan initial au bilan après deux mois de Myo-inositol. Les résultats sont considérés significatifs pour un $p < 0,05$.

Le logiciel MF-Calc (<http://www.spc.univ-lyon1.fr/mfcalc/>) est utilisé pour déterminer les effectifs nécessaires pour obtenir une puissance suffisante pour une étude ultérieure randomisée contrôlée.

B. Résultats :

A ce jour, le nombre d'inclusions est de 71 patientes, réparties comme suit :

- 22 patientes dans le groupe CC/recFSH (18 pour le CC, 4 pour la recFSH).
- 2 patientes n'ont pas de traitement en dehors de la supplémentation par Myo-inositol.
- 24 patientes dans le groupe IIU/FIV/ICSI (11 en IIU, 13 en FIV ou ICSI).
- 16 exclues secondairement.
- 7 en attente de répartition.

Les causes d'exclusion secondaire sont :

- Non prise ou arrêt l'INOFOLIC® avant la fin du premier cycle car les capsules étaient trop volumineuses (pour 3 d'entre elles) ou avait des effets secondaires tels que des gastralgies (pour 1 d'entre elles).
- Perdues de vue.
- Manques de données au bilan initial.
- IMC à 40 kg/m².
- Inclusions d'OPK échographique.
- Autre cause d'oligo-anovulation retrouvée (adénome somato-lactotrope).
- Drilling après le bilan initial.

1. Résultats sur les effets métaboliques, hormonaux et échographiques :

Sur les 22 patientes du groupe stimulation simple, 11 ont eu leur bilan après 2 mois de Myo-inositol.

Les caractéristiques de ces onze patientes sont un âge médian de 27,5 (23-34) ans et un IMC médian de 28(17,5-33) kg/m².

L'évolution sous MYO figure dans le tableau 6:

Tableau 6 : Comparaison du bilan initial au bilan après deux mois de MYO :

	BILAN INITIAL Médiane (min- max)	BILAN SOUS MYO Médiane (min- max)	DIFFERENCE	P
IMC (kg/m²)	28 (17,5-33) n=11	26,7 (18,2-33) n=10	-1,3	1
TT (cm)	87 (64-94) n=10	84 (60-96) n=10	-3	0,798
SHBG (nmol/l)	30,3 (11-67,8) n=11	34,7 (12,6-73,2) n=11	4,4	0,062
HDL-C (g/l)	0,45 (0,37-0,71) n=7	0,44 (0,36-0,73) n=7	-0,01	0,465
LH (UI/l)	7,5 (3,3-12,7) n=10	8,4 (4-16,2) n=11	0,9	0,074
FSH (UI/l)	4,7 (3-6,1) n=11	4,7 (2,9-6,2) n=11	0	0,965
LH/FSH	1,66 (0,7-2,7) n=10	2,17 (0,9-3,5) n=11	0,51	0,059
Estradiol (pg/ml)	40 (17-76) n=11	39 (23-69) n=10	-1	0,553
AMH (pmol/l)	121 (52-245) n=11	80,8 (38,5-275,5) n=11	-40,2	0,859
Testostérone (ng/ml)	0,44 (0,1-0,6) n=10	0,35 (0,1-0,8) n=11	-0,09	0,646
Δ4 Androsténone (ng/ml)	2,3 (0,72-3,88) n=10	2,29 (0,29-3,67) n=11	-0,01	0,508
SDHA (μmol/l)	4,35 (2,3-7,6) n=10	5,9 (2,7-8,2) n=9	1,55	0,035*
17 OHP (ng/ml)	0,66 (0,27-1,08) n=10	0,94 (0,37-1,57) n=11	0,28	0,139
CFA moyen	41,5 (16,5-60) n=11	42,5 (20-74 ,5) n= 11	1	0,657
Surface ovarienne moyenne (cm²)	7,22 (4,06-10,33) n=11	6,57 (5,32-6,84) n=4	-0,65	0,465

IMC= Indice de Masse Corporel

TT= Tour de Taille

SHBG= Sex Hormon Binding Globulin

HDL-C= High Density Lipoprotein-Cholesterol

AMH=Hormone Anti-Müllerienne

SDHA=Sulfate de déhydroépiandrostérone

17OHP=17 Hydroxy-progestérone

CFA=Compte Folliculaire Antral

*= résultat significatif

Après deux mois de Myo-inositol, il est retrouvé une tendance à l'augmentation des médianes:

- de la SHBG de 4,4 nmol/l soit 14,5% ($p=0,062$),
- de la LH de 0,9 UI/l soit 7% ($p=0,074$)
- du rapport LH/FSH de 0,51 soit 30% ($p=0,059$).

La seule augmentation significative est celle de la SDHA de 1,55 $\mu\text{mol/l}$ soit 35,6% ($p=0,035$).

2. Résultats pour le groupe CC et recFSH :

A ce jour, 22 patientes ont été incluses dans ce groupe dont 18 sont traitées par CC.

Sur ces 18 patientes incluses:

- 2 n'ont pas encore débuté le CC
- 2 grossesses ont été obtenues sous Inofolic® seul avant de débiter le CC dont une s'est soldée par une fausse couche à 8 SA.
- 14 ont eu au moins un cycle de CC.

Les caractéristiques de ces 14 patientes sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques des patientes ayant eu au moins un cycle de CC :

	Médiane	Minimum	Maximum	N
Age	27,5	22	34	14
IMC (kg/m²)	28	17,5	33	13
TT (cm)	87	64	94	12
SHBG (nmol/l)	40,1	11	74,1	11
HDL-C (g/l)	0,53	0,37	0,71	8
LH (UI/l)	7,5	2,9	12,7	14
FSH (UI/l)	4,6	3	7	13
LH/FSH	1,57	0,7	2,7	13
Estradiol (pg/ml)	40	17	101	13
AMH (pmol/l)	107	52	245	13
Testostérone (ng/ml)	0,39	0,1	0,5	13
Δ4 Androsténone (ng/ml)	2,24	0,87	3,88	12
SDHA (μmol/l)	4,2	2,3	7,6	13
17OHP (ng/ml)	0,6	0,27	1,08	11
CFA moyen	37,5	16,5	60	13
Surface ovarienne moyenne (cm²)	7,09	4,06	10,33	12

IMC= Indice de Masse Corporel

TT= Tour de Taille

SHBG= Sex Hormon Binding Globulin

HDL-C= High Density Lipoprotein-Cholesterol

AMH=Hormone Anti-Müllerienne

SDHA=Sulfate de déhydroépiandrostérone

17OHP=17 Hydroxy-progestérone

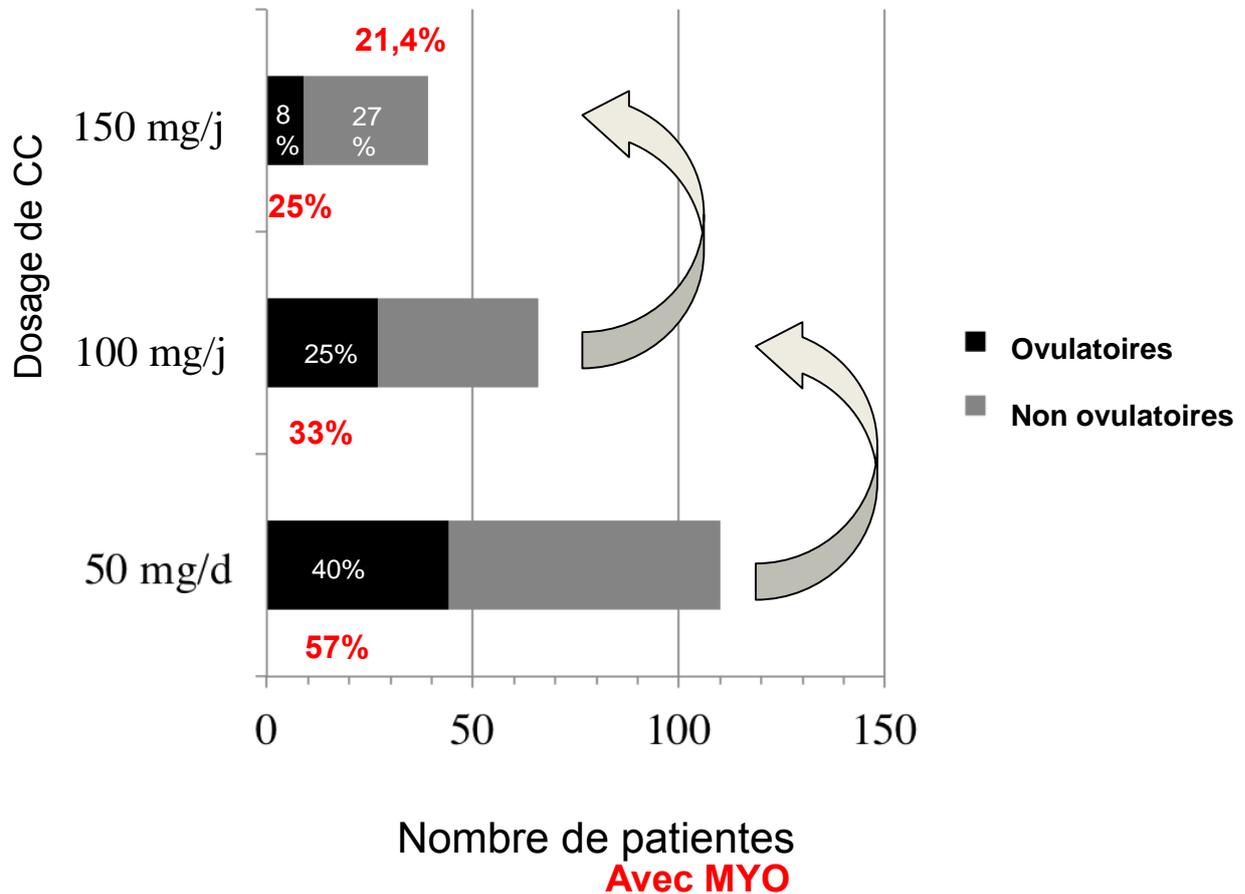
CFA=Compte Folliculaire Antral

Pour ces 14 patientes, sur un total de 34 cycles, les résultats sont les suivants :

- 8 sont sensibles à 50 mg/j de CC soit 57% et 3 grossesses ont été obtenues dès le premier cycle, une au 2^{ème} cycle et une au 3^{ème} cycle soit un total de 5 grossesses.
- 1 parmi les 8 a finalement été augmentée à 100 mg/j à son 3^{ème} cycle devant des progestéronémies limites à J24 et une grossesse a ainsi pu être obtenue.
- 2 patientes sur les 6 restantes sont sensibles à 100 mg/j soit 33 % et deux grossesses ont ainsi pu être obtenues pour l'une au premier cycle et pour l'autre au deuxième cycle.
- 1 patiente sur les 4 restantes a ovulé à 150 mg/jour soit 25%, mais devant des troubles visuels, le CC a été arrêté.
- 3 patientes n'ont pas ovulé et sont donc considérées comme résistantes au CC soit 21,4%.

Ces résultats ont été comparés à ceux obtenus dans notre cohorte de référence et sont synthétisés sur le schéma 2. Les résultats en gris et noir sont ceux de notre population de référence sous CC seul et ceux en rouge sont ceux sous MYO+CC.

Schéma 2 : taux d'ovulation par cycle sous CC+MYO, comparaison avec notre cohorte de patientes de référence traitées pas CC :



Ainsi, le taux d'ovulation sur les 34 cycles sous MYO+CC est de 53%. Le taux de grossesse par cycle sous CC+MYO est de 23,5% pour 12% dans la cohorte de référence.

L'observance est excellente dans ce groupe puisqu'aucune patiente n'a interrompu la supplémentation en Myo-inositol.

Seules 4 patientes ont été stimulées par *recFSH* ce qui est insuffisant pour présenter des résultats.

3. Résultats pour le groupe IIU/FIV/ICSI :

11 patientes ont été suivies pendant 17 cycles d'IIU.

Sur ces 17 cycles, il est retrouvé :

- 9 cycles avec ovulation mono-folliculaire soit 53%.
- Aucune hyperstimulation.
- 1 grossesse soit 6%.

Seules 4 patientes ont pu être suivies sur leur premier cycle de FIV ou ICSI ce qui est insuffisant pour présenter des résultats.

Le suivi dans ce groupe est plus complexe puisque les patientes sont gérées par de nombreuses personnes différentes tout au long de leur stimulation. L'observance y est moins bien reportée également.

IV. DISCUSSION:

Notre étude montre la faisabilité d'un programme de plus grand envergure mais avec bien plus de facilité chez les patientes traitées par CC, que ce soit au niveau du recrutement ou du suivi.

De plus, aucune étude ne s'est penchée jusque-là sur l'intérêt du MYO lors d'induction de l'ovulation par CC. En effet, deux études précédentes^{28,34} se sont intéressées à l'effet du MYO en cas de stimulation simple mais uniquement par utilisation de *recFSH*.

Pour le groupe FIV, les inclusions et le suivi des patientes se révèlent bien plus complexes. D'autres études s'étant déjà intéressées à l'effet du MYO lors de stimulation en vue de FIV^{21,27,35,36}, nous abandonnerions cet aspect.

L'abandon ne serait en fait que partiel puisqu'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) est en cours de réalisation dans l'équipe nantaise afin d'évaluer les effets du MYO lors de cycles de FIV et nous ferions partie des centres recruteurs.

L'adhésion des patientes, quel que soit le groupe, est quasi-total. Seules deux patientes ont refusé l'inclusion dans notre protocole.

Dans cette étude pilote, en se basant sur les résultats actuels et malgré le petit nombre de patientes dont le bilan hormonal et métabolique a été étudié avant et après MYO (n=11), nous remarquons une tendance à l'augmentation du taux de Sex Hormon Binding Globulin (SHBG), qui devrait devenir significative en augmentant le nombre de patientes.

La SHBG est un marqueur très représentatif de l'hyperinsulinisme et son augmentation sous Myo-inositol est donc prometteuse. Elle est, de plus, très facilement évaluable

puisque obtenue par simple prélèvement sanguin et ne nécessite pas d'être à jeun contrairement à la glycémie et l'insulinémie qui n'ont pu être étudiée. En effet, il est difficile de réaliser un bilan de contrôle à jeun dans le service après 2 mois de MYO d'un point de vue logistique, les patientes étant rajoutées au programme habituel.

Cette augmentation est du même ordre que dans d'autres études puisqu'elle est, pour nous de 4,4 nmol/l (médiane) après deux mois de Myo-inositol à raison de 1,2 g/j en capsule alors qu'elle est retrouvée à 4,48 nmol/l en moyenne ($p=0,002$) après 6 mois sous 4 g/j de Myo-inositol en sachet chez 25 patientes dans l'étude de Pizzo et al ²⁶.

Sur la base de nos résultats préliminaires, pour détecter une augmentation significative de la SHBG de 5 nmol/l sous MYO contre un placebo, chaque bras devrait inclure 182 patientes (pour une puissance à 80% et un risque α à 5%, test bilatéral). Cette estimation est vraisemblablement surestimée du fait de l'importance de l'écart-type liée au faible effectif.

L'autre paramètre ayant une tendance à l'augmentation est la LH et donc du rapport LH/FSH, mais contrairement aux autres études ^{25-27,29}, elle augmente chez nos patientes après deux mois de MYO. Cependant, la LH est un paramètre très fluctuant et sa variation est difficilement interprétable sur un petit nombre de patientes.

Le seul résultat significatif est l'augmentation de la SDHA. La relation entre SDHA et insulino-résistance et/ou hyperinsulinisme, est complexe et controversée dans la littérature. De plus, il ne semble pas exister d'étude ayant montré de variation significative du SDHA sous traitement insulino-sensibilisant.

Aucune autre modification des paramètres métaboliques n'est noté chez nos patientes, il n'y a notamment pas de modification significative de l'IMC contrairement aux études de Gerli et al en 2003 et 2007 ^{18,30}. Dans les autres études ayant étudié

les variations de l'IMC sous MYO ^{24,26,27,29}, il est retrouvé une tendance à la diminution de l'IMC mais de façon non significative.

Cependant, il est à noter que la durée de supplémentation par MYO est, à chaque fois, supérieure à celle de notre étude.

La posologie, par contre, est comparable puisque, comme le rapporte Carlomagno dans son étude de pharmacocinétique en 2012, la dose de 1,2 g par jour de Myo-inositol en capsule a le même profil pharmacocinétique que la dose de 4 g par jour en sachet donnée dans les autres études ³⁷.

Pour les résultats en cours de stimulation, nous allons essentiellement nous intéresser à ceux sous CC, les autres techniques ne comptant pas assez de cycles pour y déceler des tendances.

Bien que le nombre de cycles étudiés ne soit pas très élevé (n=34), le MYO semble améliorer la sensibilité au CC chez les patientes ayant une anovulation lié au SOPMK par rapport à notre groupe de référence qui était plus important (n=116). Il convient toutefois de rappeler qu'il ne s'agit pas d'une étude comparative.

En se basant sur nos résultats préliminaires, les calculs d'effectifs pour une étude randomisée contrôlée, afin d'avoir une puissance suffisante, sont les suivants :

- Pour détecter une augmentation significative de 50% du taux d'ovulation sous 50 mg de CC+ MYO contre 50 mg de CC seul, chaque bras devrait inclure 79 patientes (pour une puissance à 80% et un risque α à 5%, test bilatéral).
- Pour détecter une diminution significative de 50% de résistance au CC sous CC+MYO contre CC seul, chaque bras devrait inclure 135 patientes (pour une puissance à 80% et un risque α à 5%, test bilatéral)

- Pour détecter une augmentation de 100% du taux de grossesse par cycle sous CC+MYO contre CC seul, chaque bras devrait inclure 59 patientes (pour une puissance à 80% et un risque α à 5%, test bilatéral).

Il est important de noter qu'aucune donnée de la littérature ne rapporte d'effet métabolique ou hormonal de l'acide folique chez la femme en âge de procréer. Il paraît donc peu probable que la supplémentation par 0,6 mg d'acide folique (au lieu de 0,4mg habituellement) soit responsable des modifications observées sous Inofolic®.

En vue des résultats préliminaires prometteurs de cette étude pilote, une demande de PHRC est donc en cours afin de débiter une étude multicentrique, prospective, randomisée, en double aveugle, ayant pour objectif d'inclure 120 à 270 patientes éligibles à une induction de l'ovulation par CC.

V. CONCLUSION :

Cette étude prouve donc la faisabilité d'une étude prospective de plus grande envergure et la nécessité de s'intéresser plus particulièrement à l'apport du Myo-inositol lors d'induction de l'ovulation par citrate de clomifène.

Les différentes données de la littérature et les résultats prometteurs de notre étude ré-ouvrent les possibilités d'utilisation d'agents insulino-sensibilisants dans la prise en charge des patientes ayant un SOPMK, notamment par l'utilisation de produits naturels tels que le Myo-inositol.

VI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1. Norman, R. J., Dewailly, D., Legro, R. S. & Hickey, T. E. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* **370**, 685–697 (2007).
2. Dunaif, A., Graf, M., Mandeli, J., Laumas, V. & Dobrjansky, A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **65**, 499–507 (1987).
3. Dunaif, A., Mandeli, J., Fluhr, H. & Dobrjansky, A. The impact of obesity and chronic hyperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **66**, 131–139 (1988).
4. Dunaif, A., Segal, K. R., Futterweit, W. & Dobrjansky, A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* **38**, 1165–1174 (1989).
5. Alvarez, J. F. *et al.* Transport in isolated rat hepatocytes of the phospho-oligosaccharide that mimics insulin action. Effects of adrenalectomy and glucocorticoid treatment. *Biochem. J.* **274 (Pt 2)**, 369–374 (1991).
6. Shaw, M. & Cohen, P. Role of protein kinase B and the MAP kinase cascade in mediating the EGF-dependent inhibition of glycogen synthase kinase 3 in Swiss 3T3 cells. *FEBS Lett.* **461**, 120–124 (1999).
7. Thong, F. S. L., Bilan, P. J. & Klip, A. The Rab GTPase-activating protein AS160 integrates Akt, protein kinase C, and AMP-activated protein kinase signals regulating GLUT4 traffic. *Diabetes* **56**, 414–423 (2007).

8. Ng, Y. *et al.* Cluster analysis of insulin action in adipocytes reveals a key role for Akt at the plasma membrane. *J. Biol. Chem.* **285**, 2245–2257 (2010).
9. Inoki, K., Li, Y., Zhu, T., Wu, J. & Guan, K.-L. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat. Cell Biol.* **4**, 648–657 (2002).
10. Huang, J. & Manning, B. D. A complex interplay between Akt, TSC2 and the two mTOR complexes. *Biochem. Soc. Trans.* **37**, 217–222 (2009).
11. Cheang, K. I., Essah, P. & Nestler, J. E. A Paradox: the roles of inositolphosphoglycans in mediating insulin sensitivity and hyperandrogenism in the polycystic ovary syndrome. *Horm. Athens Greece* **3**, 244–251 (2004).
12. Kennington, A. S. *et al.* Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* **323**, 373–378 (1990).
13. Larner, J. D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int. J. Exp. Diabetes Res.* **3**, 47–60 (2002).
14. Ortmeyer, H. K., Bodkin, N. L., Lilley, K., Larner, J. & Hansen, B. C. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. I. Urinary excretion rate of chiroinositol is directly associated with insulin resistance in spontaneously diabetic rhesus monkeys. *Endocrinology* **132**, 640–645 (1993).
15. Baillargeon, J.-P., Nestler, J. E., Ostlund, R. E., Apridonidze, T. & Diamanti-Kandarakis, E. Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **23**, 1439–1446 (2008).

16. Nestler, J. E., Jakubowicz, D. J., Reamer, P., Gunn, R. D. & Allan, G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* **340**, 1314–1320 (1999).
17. Luorno, M. J. *et al.* Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* **8**, 417–423 (2002).
18. Gerli, S., Mignosa, M. & Di Renzo, G. C. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **7**, 151–159 (2003).
19. Isabella, R. & Raffone, E. Does ovary need D-chiro-inositol? *J. Ovarian Res.* **5**, 14 (2012).
20. Chiu, T. T. Y. *et al.* Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **17**, 1591–1596 (2002).
21. Unfer, V., Carlomagno, G., Rizzo, P., Raffone, E. & Roseff, S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **15**, 452–457 (2011).
22. Carlomagno, G. & Unfer, V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **15**, 931–936 (2011).

23. Genazzani, A. D. *et al.* Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* **28**, 969–973 (2012).
24. Costantino, D., Minozzi, G., Minozzi, E. & Guaraldi, C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **13**, 105–110 (2009).
25. Genazzani, A. D. *et al.* Myo-inositol modulates insulin and luteinizing hormone secretion in normal weight patients with polycystic ovary syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* (2014). doi:10.1111/jog.12319
26. Pizzo, A., Laganà, A. S. & Barbaro, L. Comparison between effects of myo-inositol and d-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* **30**, 205–208 (2014).
27. Artini, P. G. *et al.* Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* **29**, 375–379 (2013).
28. Raffone, E., Rizzo, P. & Benedetto, V. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* **26**, 275–280 (2010).
29. Genazzani, A. D., Lanzoni, C., Ricchieri, F. & Jasonni, V. M. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* **24**, 139–144 (2008).

30. Gerli, S., Papaleo, E., Ferrari, A. & Di Renzo, G. C. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **11**, 347–354 (2007).
31. Papaleo, E. *et al.* Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* **23**, 700–703 (2007).
32. Zacchè, M. M. *et al.* Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* **25**, 508–513 (2009).
33. Minozzi, M., D'Andrea, G. & Unfer, V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod. Biomed. Online* **17**, 579–582 (2008).
34. Morgante, G., Orvieto, R., Di Sabatino, A., Musacchio, M. C. & De Leo, V. The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil. Steril.* **95**, 2642–2644 (2011).
35. Ciotta, L. *et al.* Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **15**, 509–514 (2011).
36. Chevalier, N., Peikrishvili, R., De Vathaire, F., Régnier-Vigouroux, G., Quéré, G., Lelaidier, C.,
Supplémentation par Myo-Inositol des cycles de FIV/ICSI: étude pilote. Présentation au congrès de la FFER Rouen 2013 (Poster 93).

37. Carlomagno, G., De Grazia, S., Unfer, V. & Manna, F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin. Drug Deliv.* **9**, 267–271 (2012).

VII. ANNEXES :

Annexe 1 : Lettre d'information aux patientes :



**Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille**

Date :

Nb de boîtes remises :

Madame,

Nous venons de vous remettre des boîtes d'Inofolic caps® pour une durée de un mois.

Le traitement est à débiter un mois avant votre consultation soit le :

La posologie est de 2 capsules par jour.

Inofolic caps® est un complément alimentaire à base de myo-inositol (600mg) et d'acide folique (100µg).

Le myo-inositol améliorerait les facteurs métaboliques (poids, glycémie à jeun, cholestérol) et la fonction ovarienne chez les patientes ayant un syndrome des ovaires polymicrokystiques (richesse ovarienne importante).

L'acide folique (ou vitamine B9) diminuerait significativement le risque de certaines malformations fœtales. Il préviendrait notamment les défauts de fermeture du tube neural (tube qui donnera la colonne vertébrale, la moelle épinière et le cerveau).

Pour être efficace, ce complément alimentaire doit être initié idéalement 3 mois avant la conception.

Après avoir revu votre médecin en consultation le (date :), merci de repasser en hôpital de jour de gynécologie-endocrinienne :

Vous nous préciserez le traitement envisagé par votre gynécologue

Nous vous fournirons les nouvelles boîtes d'Inofolic Caps®.

Annexe 2 : Fiche d'information au praticien :



PROTOCOLE INOFOLIC



Votre patiente a été incluse dans le protocole **INOFOLIC** (acide folique et myo-inositol).

Elle a débuté l'INOFOLIC® 1 mois avant votre consultation.

Nous attendons votre décision de prise en charge afin de l'inclure :

- soit dans le bras stimulation simple
- soit dans le bras FIV, ICSI ou IIU.

La patiente doit impérativement repasser nous voir en hôpital de jour à l'issue de votre consultation pour recevoir la suite du traitement.

Merci de votre contribution,

*L'équipe de l'hôpital de jour
de Gynécologie Endocrinienne.*

La prescription d'acide folique doit être maintenue en parallèle (L'inofolic® ne contenant que 100 µg, les patientes ne reçoivent qu'une dose de 200 µg par jour)

Annexe 3 : Fiche de reconvoction patientes :



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

Madame,

Afin d'évaluer l'action de l'Inofolic caps® sur les facteurs métaboliques, un nouveau bilan vous sera prélevé le jour de votre début de traitement, soit le 2^e ou 3^e jour des règles.

Pour cela au premier jour des règles, merci de contacter Mme LOMBARDO

- au **03 20 44 66 34**
- du lundi au vendredi de 9h à 12h puis de 14h à 16h
- Adresse mail : pcgynecoendocrinienne@chru-lille.fr

Ainsi vous prendrez rendez-vous un matin de la semaine pour une prise de sang, mesure du poids et du tour de taille et réalisation d'une échographie dans le service de Gynécologie Endocrinienne.

AUTEUR : ROLLAND Anne-Laure

Date de Soutenance : 07 avril 2014

Titre de la Thèse : Intérêt du Myo-inositol chez les patientes ayant un syndrome des ovaires polymicrokystiques avant et en cours de stimulation ovarienne : revue de la littérature et résultats préliminaires.

Thèse - Médecine – Lille 2014

Cadre de classement : Gynécologie endocrinienne

DES + spécialité : Gynécologie médicale

Mots-clés : Myo-inositol, SOPMK, stimulation ovarienne, induction de l'ovulation.

Résumé :

Titre : Intérêt du Myo-inositol chez les patientes ayant un syndrome des ovaires polymicrokystiques avant et en cours de stimulation ovarienne : revue de la littérature.

Contexte : Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) est la cause la plus fréquente de trouble de l'ovulation, d'hyperandrogénie et d'infertilité. L'insulino-résistance, qui l'accompagne fréquemment, est reconnue comme un facteur aggravant. La prise en charge de cette insulino-résistance est donc primordiale et certaines molécules telles que le Myo-inositol (MYO) semble avoir un intérêt particulier.

Méthode: Le but de ce travail est de faire un bilan de l'apport du MYO sur la fertilité des femmes ayant un SOPMK et de déterminer grâce à une étude pilote, le nombre de patientes nécessaire pour mettre en évidence, de façon significative, les effets du MYO dans le traitement des femmes SOPMK ayant un désir de grossesse et d'évaluer la faisabilité d'une telle étude. Les patientes sont incluses lors de leur bilan d'infertilité (bilan hormonal et métabolique complet) servant de bilan de base. L'objectif est d'inclure 30 patientes qui auront une induction de l'ovulation par citrate de clomifène (CC) ou FSH recombinante (*recFSH*) et 30 qui auront une prise en charge par IUI, FIV ou ICSI. Une supplémentation par MYO 1,2g /j est mise en route deux mois avant le début de stimulation. Pour les patientes traitées par CC ou *recFSH*, un nouveau bilan métabolique et hormonal est prélevé après deux mois de prise de MYO. La stimulation suit les protocoles habituels.

Résultats: La comparaison du bilan avant et après prise de MYO, retrouve une tendance à l'augmentation de la SHBG de 4,4 nmol/l ($p=0,062$), de la LH de 0,9 UI/l ($p=0,074$), du rapport LH/FSH de 0,51 ($p=0,059$) et une augmentation significative de la SDHA de 1,55 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,035$) ($n=11$). Sur 34 cycles de CC chez 14 patientes, on retrouve un taux d'ovulation par cycle de 53%, un taux de grossesse par cycle de 23,5%, un taux de résistance au CC de 21,4%.

Conclusion: En se basant sur ces résultats préliminaires obtenus avec le CC + MYO, comparés à ceux obtenus sous protocole standard, une étude randomisée contrôlée semble réalisable. Pour être significative, l'augmentation observée dans cette étude de 50% du taux d'ovulation sous 50 mg de CC+MYO contre 50 mg de CC seul nécessiterait d'inclure 79 patientes dans chaque bras. Pour confirmer de façon significative la diminution observée (-50%) de résistance au CC sous CC+MYO contre CC seul, chaque bras devrait inclure 135 patientes. Pour confirmer de façon significative l'augmentation du taux de grossesse par cycle observée (100%) sous CC+MYO contre CC seul, chaque bras devrait inclure 59 patientes.

Composition du Jury :

Président : Pr DEWAILLY Didier

Assesseurs : Pr LIBBRECHT-VAMBERGUE Anne, Dr CATTEAU-JONARD Sophie, Dr ROBIN Geoffroy, Dr PEIGNE Maëlis