



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE  
2012**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement le 21 SEPTEMBRE 2012,

sur un sujet dédié à :

**La Metformine, une vieille molécule pleine d'espoir**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Mr RINALDI DAVID

né le 04 JUIN 1987 à Thionville (57)

**Membres du Jury**

Président : M. Brigitte LEININGER-MULLER Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Juges : M. Teresa CREA Docteur en médecine, CHR Metz-Thionville.

M. Hélène GARCIA Docteur en pharmacie, titulaire à Cattenom.

M. Gabriel TROCKLE Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

# UNIVERSITE DE LORRAINE 2012

---

## FACULTE DE PHARMACIE

# THESE

Présentée et soutenue publiquement le 21 SEPTEMBRE 2012,

sur un sujet dédié à :

## **La Metformine, une vieille molécule pleine d'espoir**

pour obtenir

### **le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Mr RINALDI DAVID

né le 04 JUIN 1987 à Thionville (57)

### **Membres du Jury**

Président : M. Brigitte LEININGER-MULLER Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Juges : M. Teresa CREA Docteur en médecine, CHR Metz-Thionville.

M. Hélène GARCIA Docteur en pharmacie, titulaire à Cattenom.

M. Gabriel TROCKLE Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

**Université de Lorraine**  
**Faculté de Pharmacie**  
**Année universitaire 2011/2012**

**DOYEN**

Francine Paulus

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie Pichon

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la cellule de formations Continue et individuelle**

Béatrice FAIVRE

<b>Responsable ERASMUS :</b>	Francine KEDZIEREWICZ
<b>Responsable de la filière Officine :</b>	Francine PAULUS
<b>Responsables de la filière Industrie :</b>	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
<b>Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :</b>	Jean-Michel SIMON
<b>Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :</b>	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
<b>Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :</b>	Bertrand RIHN

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE  
Claude VIGNERON

## **PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON  
Gérard SIEST  
Claude VIGNERON

## **PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY  
Pierre DIXNEUF  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Maurice HOFFMANN  
Michel JACQUE  
Lucien LALLOZ  
Pierre LECTARD  
Vincent LOPPINET  
Marcel MIRJOLET  
François MORTIER  
Maurice PIERFITTE  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

## **MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Dominique NOTTER  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

## **ASSISTANT HONORAIRE**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

## **ENSEIGNANTS**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	Microbiologie
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie organique
Patrick MENU	Physiologie

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS  
Bertrand RIHN

Chimie thérapeutique  
Biochimie, Biologie moléculaire

### MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE  
Nathalie THILLY

Pharmacie clinique

### MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Roudayna DIAB	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	Hématologie
Adil FAIZ	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé publique
Olivier JOUBERT	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie
Christophe MERLIN	Microbiologie
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Chimie organique
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD

Anglais

## SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**





« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS  
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A  
LEUR AUTEUR ».

# *Remerciements*

**A mon directeur de thèse, Docteur Teresa Crea, médecin endocrinologue au CHR Metz-Thionville,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet, pour vos précieux conseils, et votre grande disponibilité tout au long de ce travail,*

*Pour le partage de votre expérience professionnelle qui a permis d'enrichir cette thèse,*

*Pour votre soutien et vos encouragements, et surtout votre extrême gentillesse.*

*Merci pour tout ce que vous m'avez appris et apporté.*

*Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.*

**A mon co-directeur de thèse, Mr Gabriel Trockle, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de co-diriger cette thèse et votre confiance quant à ce travail,*

*Pour vos conseils avisés, votre sympathie et votre disponibilité,*

*Pour vos enseignements pratiques durant ces six années universitaires,*

*Veillez croire en l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma profonde estime.*

**A mon président de jury, Mme Brigitte Leininger-Muller, professeur en biochimie à la faculté de pharmacie de Nancy,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse,*

*Pour vos enseignements durant toute notre formation universitaire,*

*Pour votre sourire et votre bonne humeur communicative,*

*Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de ma profonde et respectueuse gratitude.*

**A Mme Hélène Garcia, docteur en pharmacie, titulaire de la pharmacie Auloge-Garcia à Cattenom et maître de stage,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,*

*Pour m'avoir transmis votre savoir durant tous les stages réalisés dans votre pharmacie ainsi que les six mois de stage officinal,*

*Pour vos conseils éclairés,*

*Pour votre sympathie, votre patience et votre disponibilité,*

*Veillez trouver ici l'expression de ma plus grande reconnaissance et de mon estime.*

**A mes parents, Santina et Angelo,**

*Pour m'avoir soutenu et accompagné durant toute ma vie,*

*Pour avoir été toujours à mes côtés et avoir répondu toujours à mes besoins,*

*Pour toute l'affection et le bonheur que vous m'apportez chaque jour,*

*Et surtout pour la patience que vous avez eu durant ces longues années d'études,*

*Avec tout mon amour.*

**A toute ma famille,**

*Tous particulièrement à Stéphane mon frère,*

*Anne, Daniel, Franscesco et Lorenzo, et à tous mes cousins,*

*Vito et Concetta, mon oncle et ma tante,*

*Anna ma grand-mère,*

*Mes grands-parents et tout le reste de ma famille,*

*Ainsi qu'en mémoire et en l'honneur de mon grand-père Valente Pasquarelli, qui me manque énormément,*

*Pour leur soutien, leur gentillesse et leur amour,*

*Avec toute mon affection.*

**A Sarah,**

*Pour m'avoir accompagné pendant deux ans de dur labeur,  
Pour son aide, son soutien, son écoute et ses encouragements,  
Pour sa joie de vivre et tout le bonheur qu'elle m'apporte chaque jour,  
Avec mon amour le plus sincère.*

**A mes amis de la Faculté,**

*Anne-Laure, Christelle, Delphine, Stéphanie, Emilie, les deux Jérôme, Benjamin,  
Arnaud, Marceau, Cédric, Thibault, Xavier et tous les autres  
Pour ces six ans de plaisirs et de fous rires,  
Je n'oublierais jamais toutes ces soirées et ces bons moments passés,  
Pour votre soutien et votre amitié sans faille.*

**A mes amis,**

*Guillaume, Benoît, Mathieu G., Jérôme, les deux Jérémie, les deux Alexandra,  
Ludovic, Mathieu M., Julien, Melissa, Céline, Lucas, Marie, et tous les autres.  
Pour tous les bons moments passés ensemble.*

**A toute l'équipe de la pharmacie Auloge-Garcia de Cattenom et de la pharmacie Bel-Air de Thionville,**

*Pour m'avoir transmis tous vos savoirs,  
Pour votre bonne humeur et votre gentillesse,  
Pour tous les moments de joie et de rires passés ensemble.*

Un grand MERCI à toutes ces personnes qui sont très importantes à mon cœur.

## Table des matières

1	Table des Tableaux :	14
2	Table des Figures :	15
3	Sites Internet utilisés	16
4	Introduction	17
5	De la galéga officinalis à la galégine !	23
6	Premiers essais cliniques concernant la galégine :	25
6.1	Les tentatives d'essais de phase 2 chez l'homme sain	25
6.2	Les essais de phase 3 chez le patient diabétique:	26
6.3	Des essais de phytothérapie :	26
6.3.1	Utilisation des extraits mous de galega :	26
6.3.2	Utilisation des extraits fluides de galega :	27
7	Du dimethyl-biguanide au Glucophage® :	28
7.1	Les premières années de la Metformine	28
7.2	Les travaux de Jean Sterne et d'autres équipes :	29
7.2.1	Effets sur la glycémie.	29
7.2.2	Les avancées américaines :	29
7.3	Quelques étapes de la commercialisation de la Metformine :	30
7.3.1	Les premiers essais cliniques :	30
8	Généralités :	32
9	Données pharmacocinétiques :	33
9.1	Les mécanismes d'action :	35
9.2	Propriétés pharmacodynamiques :	36
9.2.1	Effet normoglycémiant :	36
9.2.2	Effet sur le métabolisme de l'acide lactique :	37
9.2.3	Effets sur le poids :	37
9.2.4	Effets sur les facteurs de risque cardiovasculaires :	37
9.3	Effets indésirables :	39
9.3.1	Les troubles digestifs	39
9.3.2	Acidose lactique	39
9.3.3	Réactions allergiques	40
9.3.4	Carences en vitamine B12	40
9.3.5	Hypoglycémies	40
9.4	Place thérapeutique de la Metformine et modalités pratiques de prescription : ....	41
10	Metformine et cancérologie	43
10.1	Les liens entre cancer et diabète	43

10.1.1	Quels sont les écueils des données publiées ?	43
10.1.2	Les études européennes	44
10.1.3	Données de l'étude coréenne	51
10.1.4	Données de l'étude japonaise	51
11	Metformine, un nouveau anticancéreux	54
11.1	Topographie des tumeurs malignes et diabète	54
11.1.1	Diabète et cancer du pancréas	54
11.1.2	Diabète et cancer de la prostate	57
11.1.3	Diabète et cancer du rein	64
11.1.4	Diabète et cancer colorectal	67
11.1.5	Diabète et cancer du sein chez les femmes diabétiques	67
11.1.6	Diabète et cancer de l'endomètre	69
11.1.7	Diabète et lymphome non-hodgkinien	71
11.1.8	Diabète et cancer du foie	71
11.2	Metformine : une nouvelle arme dans la pharmacologie anticancéreuse ?	75
12	Metformine vers la levée de certaines contre-indications ?	87
12.1	Metformine et système cardio-vasculaire	87
12.1.1	Le risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance cardiaque	87
12.1.2	Le risque cardio-vasculaire	90
12.2	Metformine et perte de poids	94
12.3	Metformine chez les personnes âgées	97
12.4	Metformine et statut vitaminique	101
12.5	Metformine et syndrome polykystique ovarien	106
12.6	Metformine et grossesse	115
12.7	Metformine et insuffisance rénale	119
12.8	Metformine et intolérance digestive	120
13	Metformine et andrologie	120
14	Conclusion	123
15	Annexes	124
16	Liste des abréviations	125
17	Bibliographie	127

## 1 Table des tableaux :

Tableau 1 : Les différentes spécialités à base de Metformine actuellement disponibles sur le marché français.....	34
Tableau 2 : Distribution du profil glycémique des patients de l'étude suédoise de Stattin et coll. [162] .....	47
Tableau 3 : Risques relatifs de cancers selon l'étude de Stattin et coll. [162].....	48
Tableau 4 : Risques relatifs de cancers chez la femme selon Stattin et coll. [162].....	49
Tableau 5 : Risques relatifs de cancers chez l'homme selon Stattin et coll. [162].....	49
Tableau 6 : Risques relatifs de cancer de la prostate en fonction de l'âge. [174].....	58
Tableau 7 : Risques relatifs du cancer du rein chez les diabétiques selon les études européennes. [103] .....	65
Tableau 8 : Risques relatifs de cancer du rein chez les diabétiques selon les études asiatiques. [103].....	66
Tableau 9 : Risques relatifs de cancer du rein chez les diabétiques selon les études américaines. [103] .....	66
Tableau 10 : Comparaison de la prévalence du diabète entre un groupe de patients atteints du cancer du foie et un groupe témoins selon différents critères. [76].....	73
Tableau 11 : Analyse bibliographique de l'effet de la Metformine administrée per os sur différents modèles animaux.....	78
Tableau 12 : Analyse bibliographique de l'effet de la Metformine administrée par voie intra-péritonéale sur différents modèles animaux. ....	79
Tableau 13 : Equations utilisées dans le calcul de la fonction rénale et leurs limites.....	99

## 2 Table des figures :

Figure 1 : <i>Mormordica Charantia</i> (photo d'après site 1.).....	22
Figure 2 : <i>Galega officinalis</i> (photo d'après site 2.).....	23
Figure 3 : La formule chimique de la Metformine (schéma d'après site 3.).....	32
Figure 4 : Action de la Metformine sur la production hépatique de glucose. (schéma d'après site 4.).....	35
Figure 5 : Risques relatifs de cancers chez les hommes diabétiques [85].....	53
Figure 6 : Risques relatifs de cancers chez la femme diabétique [85]. .....	53
Figure 7 : Action de la Metformine sur les cellules cancéreuses : inhibition du complexe I mitochondrial. Activation de la glycolyse et de l'AMPK d'où inhibition de la mTOR et donc de la prolifération cellulaire. En fonction du type cellulaire, on observe de plus une autophagie, une apoptose et un arrêt du cycle cellulaire. [86] .....	63
Figure 8 : Schéma du cycle de reproduction cellulaire (schéma d'après site 5.).....	81
Figure 9 : Schéma de la voie cellulaire mTOR d'après l'étude de J. Averous [13].....	83
Figure 10 : Mécanisme d'action de l'arrêt du cycle des cellules cancéreuses induit par la Metformine. [199] .....	85
Figure 11 : Schéma de la stéroïdogénèse ovarienne et des différents facteurs impliqués d'après Young J. et Schaison G. [194].....	107
Figure 12 : Action de la Metformine sur l'ovaire : mécanismes moléculaires et physiopathologiques d'après Diamanti. [42].....	109
Figure 13 : Comparaison des taux d'ovulation, conception, grossesses et de naissances chez des patientes avec un syndrome polykystique ovarien sous différents traitements. (Selon Legro et coll. New England Journal of Medecine [107]).....	112
Figure 14 : Différence entre différents traitements des taux d'ovulation, de conception, grossesses et de naissance chez des femmes avec un syndrome polykystique ovarien. (Selon Legro et coll. New England Journal of Medecine [107]).....	112
Figure 15 : Diagramme de classification des grades pour établir le score de Gleason. (schéma d'après site 6.).....	124



### 3 Sites Internet utilisés

1. [www.40daydetox.com](http://www.40daydetox.com)
2. [www.visoflora.com](http://www.visoflora.com)
3. [uk.wikipedia.org](http://uk.wikipedia.org)
4. [www.vulgariz.com](http://www.vulgariz.com)
5. [www.ATEurope.org](http://www.ATEurope.org)
6. [www.prostate-cancer.org](http://www.prostate-cancer.org)
7. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

## 4 Introduction

Sur le marché depuis plus de 60 ans, la Metformine reste un élément essentiel dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.

Dans la pharmacopée, il a une place particulière, source de controverses et de recherches. Ce médicament de la famille des biguanides a encore un mécanisme d'action imparfaitement analysé en 2012.

Cette anti-diabétique a une efficacité redoutable en termes de réduction de l'hémoglobine glyquée. Il est un des plus puissants sur le marché.

De nombreux travaux sont en cours pour des indications autres que diabétologiques donnant à cette vieille molécule un renouveau.

Il nous a paru intéressant de refaire le point sur son histoire, ses modes d'action, son utilisation dans certaines indications diabétologiques et ses éventuelles propriétés dans d'autres champs thérapeutiques en matière de cancérologie et de reproduction notamment.

La Metformine reste une molécule pleine de jeunesse.

**RAPPEL HISTORIQUE :**  
**LA PETITE HISTOIRE DU DIABETE.**

On ne peut dissocier l'histoire des biguanides en général de l'histoire du diabète : le diabète sucré qui se définit comme un état d'hyperglycémie permanent est dans sa forme la plus grave, celle de l'acido-cétose du diabète de type 1, est connu et décrit depuis l'Antiquité.

Le manuscrit d'Ebers qui remonte à 1550 avant JC décrit cette maladie comme la maladie des urines très abondantes. C'est à Celse que l'on doit la description du syndrome polyuro-polydipsique. L'Antiquité grecque avec Arétée de Cappadoce en fait une description clinique très précise et on lui doit le nom de « diabetes » qui signifie « siphon » et « sucré » car les diabétiques produisaient des urines abondantes et riches en glucose attirant les mouches et les abeilles. D'où le rajout plus tard de « mellitus » ou « miel » en latin.

Dès le 16<sup>e</sup> siècle, c'est le progrès de la chimie qui permet d'abord de caractériser les « urines de miel ».

Et c'est à Chevreul en 1815 que nous devons le premier dosage de glucose dans les urines. Il fait le lien entre le diabète et cette perte urinaire de sucre.

Nous ne reviendrons pas sur les différentes années de progrès qui ont permis de mettre en cause le pancréas dans la genèse de la maladie, de découvrir l'insuline et de faire progresser les découvertes biochimiques. Trois prix Nobel viennent couronner ces recherches.

Nous nous intéressons plutôt au diabète de type 2, forme la plus courante de cette maladie. C'est à Lancereaux en 1880 que l'on doit de le différencier sous le nom de diabète pléthorique du diabète de type 1 dit maigre et d'évolution mortelle.

Une première tentative de prise en charge diététique en 1798 doit être attribuée à John Rolle. Ce dernier prescrivait des conseils pour une diététique hypocalorique et hypoglycémique avec des résultats acceptables.

En 1850, Piorry soumet paradoxalement ses patients à une nourriture sucrée et abondante pour remplacer les pertes urinaires de sucre. Il obtient des résultats **très mauvais**.

Apollinaire Bouchardat, quand à lui, publie entre 1830 et 1875 un ouvrage fondamental « De la glycosurie ou diabète sucré ; son traitement diététique ». L'efficacité de cette prise en charge hygiéno-diététique est mise en évidence bien involontairement pendant le siège de Paris en 1870. Ce siège devient donc le terrain d'une expérimentation grandeur nature.

Le blocus alimentaire de notre capitale apporte un coup de grâce au bien-vivre associé au « bien-beaucoup » manger des bourgeois de Paris. [134]

Il prouve l'efficacité clinique non contestable de la diététique chez les diabétiques obèses soumis bien involontairement à une diète hypocalorique.

Allen, aux Etats-Unis, propose lui des restrictions « très basses en calories » même si il faut enfermer dans leur chambre les patients qui ne suivent pas cette prescription. La recherche est donc en marche.

La découverte de l'insuline a permis la survie des patients diabétiques de type 1 mais la prise en charge du diabète de type 2 est dès le début du 20<sup>e</sup> siècle un véritable défi.

La fin du 20<sup>e</sup> siècle et le début du 21<sup>e</sup> siècle ont vu naître plusieurs classes thérapeutiques et leur mise sur le marché. Les débuts de nombreuses étaient prometteurs, notamment la classe des glitazones dont la commercialisation était éphémère car la prise en charge du diabète de type 2 passe par le traitement de l'insulino-résistance.

La classe de référence pour la prise en charge de l'insulino-résistance reste unique sur le marché : **c'est la classe des biguanides**. [134]

**RAPPEL HISTORIQUE :**  
**LA PETITE HISTOIRE DES BIGUANIDES.**

La médecine traditionnelle a longtemps fait appel aux plantes.

Si plus de 400 plantes et substances végétales diverses ont pu être utilisées dans le traitement du diabète, certaines ont fait l'objet d'une évaluation pharmacologique et scientifique pour l'étude de leur pouvoir hypoglycémiant ou normoglycémiant.

Un certain nombre ont vu leur principe actif déterminé : on citera l'ail et l'oignon qui sont utilisés dans la pharmacopée du Moyen-âge.

Pour la médecine traditionnelle chinoise, on citera le karela appelé aussi « melon amer » ou *Momordica Charantia* contenant du gurmarin, un polypeptide semblable à l'insuline bovine et ayant donc des propriétés normoglycémiantes.

Le lupin était utilisé traditionnellement par les juifs yéménites.

D'autres plantes particulièrement riches en guanidine doivent être citées comme par exemple une variété de houx utilisée par les indiens Amaguajes et le galéga.

C'est ce galéga qui va faire l'objet de toute notre attention. [134]



**Figure 1 : *Mormordica Charantia* (photo d'après site 1.)**

## 5 De la galéga officinalis à la galéguine !

Il s'agit d'une légumineuse herbacée de la famille des Papillonacées. On l'appelle vulgairement « lilas d'Espagne » ou « Lavanèse » ou « Capragine » ou « rue des chèvres » ou « sainfoin d'Espagne » ou « faux indigo »...

Son nom dérive du grec « gala » qui signifie lait et du mot « aigos » qui signifie chèvre. C'est une plante qui pousse naturellement dans les terrains humides du pourtour méditerranéen.

Cette plante, haute de moins d'un mètre, a des tiges glabres et ramifiées. Sur ces tiges, les feuilles sont composées de 8 à 9 paires de folioles allongées.

Les fleurs sont bleu clair ou blanches. Elles conduisent à des gousses striées et bossuées.

Dans l'agriculture traditionnelle du 19<sup>e</sup> siècle, les chèvres qui la broutaient voyaient accroître leur production de lait (propriétés galactogènes). [134]



Figure 2 : Galega officinalis (photo d'après site 2.)



La première description botanique a été faite au 16<sup>e</sup> siècle par le botaniste Andrea Mattioli. Ce médecin constatait que les paysans de Toscane l'utilisaient comme savon. D'autres usages en étaient faits pour contrer la peste, le poison, les morsures de serpent et les vers.

Le médecin néerlandais Pierre de Forest rapporte dans un de ses écrits le combat d'un lézard contre une vipère. Le lézard se protège du venin du serpent en broutant du galéga d'où son utilisation contre les morsures de serpent.

Avec les siècles, d'autres usages ubiquitaires ont été faits. Les médecins anglais l'utilisent pour la dysurie et « les miasmes de l'air ». Et plus tard, au 18<sup>e</sup> siècle, elle fut utilisée pour le « feu de saint Antoine » ou « danse de saint Guy » que nous connaissons de nos jours sous le nom d'ergotisme.

Son retour en grâce dans la Pharmacopée est lié à ses propriétés galactogènes.

C'est en 1873, que Gillet Damite met en avant ses propriétés galactogènes chez la vache. On note des premières utilisations thérapeutiques sous forme de salade ou de sirop chez les nourrices mais aucun travail scientifique sérieux ne vient conforter ces observations.

C'est donc à l'usage vétérinaire et d'élevage que sert la galéga.

Il est utilisé alors comme plante d'ornements et engrais agricole, surtout en Italie.

En France, son introduction dans l'alimentation des bovins provoque des empoisonnements mortels des troupeaux. L'étude chimique du galéga a donc été publiée par le docteur Georges Tanret. Ce dernier y consacre les vingt premières années du 20<sup>e</sup> siècle. Il découvre alors un nouvel alcaloïde, la galégine. La galégine est très soluble dans l'eau et l'alcool et cristallise rapidement.

La galégine  $C^6H^{13}N^3$  est un dérivé guanidique (iso-amylène guanidine).

L'expérimentation suivante est conduite. L'ingestion d'une dose suffisante de fleurs et de graines conduit chez les animaux à sang froid (grenouilles) ou à sang chaud (lapin, chien, souris) à une mort par paralysie des centres nerveux, collapsus et asphyxie. Les effets sont dose-dépendants. Par contre l'ingestion de feuilles, de tiges et de racines n'a aucun effet toxique. L'auteur comprend alors pourquoi les troupeaux décimés au 18<sup>e</sup> siècle, l'étaient durant la période de floraison.

Les chercheurs allemands Barger et Späth confirment ces données.

Comme pour toutes les recherches dans bien des domaines, c'est la première guerre mondiale qui leur donne un coup d'arrêt. [134]

Dans l'histoire du diabète, cette première partie du 20<sup>e</sup> siècle est marquée par la tentative de chercher des extraits pancréatiques susceptibles de faire baisser le sucre dans les urines et donc in fine d'améliorer la glycémie. Pour mémoire, les essais du médecin roumain Nicolae Paulescu ont été également stoppés par les batailles de la première guerre mondiale. Il en est de même pour les essais concernant la galépine.

L'après guerre est consacrée à des tentatives thérapeutiques pour extraire la pancréine ou de trouver des drogues susceptibles de faire baisser la glycémie. George Tanret reprend donc l'étude de la galépine et de ses propriétés.

En 1927, associé à Henry Simonet, il administre à des lapins puis à des chiens, différents extraits de galépine et de galéga. Les animaux succombent à des crises d'hypoglycémie. Il remarque également comme l'a constaté le docteur Watanabé quand il utilise la guanidine chez le lapin, une réaction hyperglycémiant secondaire à l'hypoglycémie. Cette réaction de remontée de la glycémie est directement liée à la teneur en glycogène du foie. [134]

*Ainsi, naît la galépine, premier alcaloïde végétal, capable de déclencher une hypoglycémie suivie d'une hyperglycémie réactionnelle directement liée aux réserves de glycogène hépatique. Les expérimentateurs soulignent d'emblée que la marge thérapeutique est étroite car cet alcaloïde provoque la mort par hypoglycémie dès un léger dépassement de dose.*

## **6 Premiers essais cliniques concernant la galépine :**

### **6.1 Les tentatives d'essais de phase 2 chez l'homme sain.**

Faisant fi du problème de la faible marge entre la dose toxique et la dose hypoglycémiant, Tanret et Simonet expérimentent le sulfate de galépine. Leurs résultats rejoignent ceux des allemands Muller et Reinwein.

En l'absence de modifications du régime alimentaire, la galépine administrée à une faible dose quotidienne, baisse de façon transitoire la glycémie de l'ordre de 20%. Lors d'un test de charge orale en glucose, on remarque une baisse du pic d'hyperglycémie provoquée. Cela conduit aux tentatives d'essais de phase 3. [134]

## 6.2 Les essais de phase 3 chez le patient diabétique:

Reinwein publie donc en 1920 un résultat thérapeutique chez 35 diabétiques. Il décrit une diminution des glycémies moyennes chez les patients prenant du sulfate de galéguine.

En 1928, Francis Rathery, dans le service Diabétologie de la Pitié-Salpêtrière, administre des doses thérapeutiques de l'ordre de 1 à 4 mg/kg/jour. Les deltas glycémiques qu'il observe sont de « moins » 1,25 g/L chez certains malades. Il note également un effondrement proportionnel de la glycosurie.

Si ces résultats sont encourageants, plusieurs remarques doivent être faites :

- L'association avec l'insuline nouvellement découverte est encore plus intéressante sur le plan glycémique.
- Il existe un phénomène d'accoutumance qui conduit à un épuisement de l'action du produit.
- A dose élevée, les vomissements sont invalidants et limitent l'usage thérapeutique.
- Ces deux effets secondaires conduisent à l'arrêt des essais de phase 3.

***Le sulfate de galéguine ne peut soutenir la comparaison face aux insulines naissantes.***

## 6.3 Des essais de phytothérapie :

### 6.3.1 Utilisation des extraits mous de galega :

Pour éviter les effets dose-dépendants digestifs, les auteurs essaient de diminuer les doses thérapeutiques et développent la phytothérapie.

C'est en 1928 que Henry Leclerc publie des essais encourageants concernant l'extrait mou de galéga. Il administre à un diabétique porteur d'une furonculose étendue et d'une glycosurie de 60 g/L, une dose journalière de 2 g de son extrait pendant 10 jours. Au terme de cette période, il observe une baisse de la glycosurie de moitié et une amélioration des lésions cutanées.

Il conclut que : « ***le galéga peut être un adjuvant utile pour diminuer le sucre des diabétiques*** ». [134]

### 6.3.2 Utilisation des extraits fluides de galega :

C'est à Parturier et Hugonot que l'on doit des publications et des essais concernant cette forme galénique particulière.

Le protocole thérapeutique utilisé comprend une prise tri-journalière avant les repas dans un traitement séquentiel. Ils alternent des périodes de 8 jours de traitement et 8 jours de pause thérapeutique. Ce schéma est expliqué par l'épuisement de l'action du galega mais n'a aucun support pharmacologique. Les auteurs concluent que cette forme galénique a les actions suivantes :

- Activation du métabolisme glucidique, protidique et lipidique par action supposée sur la cellule hépatique. Ils indiquent donc le produit dans le diabète « léger » (car il augmente la tolérance aux hydrates de carbone).
- Ils préconisent son utilisation pour alléger le régime chez les personnes âgées. Ils soulignent son rôle potentiel dans les diabètes insulino-résistants : « *comme meilleur succédané de l'insuline* ».
- Les docteurs Parturier et Hugonot remarquent cependant que leur extrait fluide de galega ne peut remplacer l'insuline dans les diabètes graves. Ils ajoutent qu'il s'agit d'un médicament d'épargne permettant une meilleure utilisation des glucides « *une moindre rigueur du régime alimentaire chez les diabétiques simples* ». Ils décrivent également que « *ce produit permet une économie d'insuline chez les diabétiques acidotiques avec en plus une action favorable sur la cétose urinaire.* ».
- Les deux freins à ce traitement sont l'irrégularité de l'effet et la faible durée d'action.

L'histoire des biguanides s'interrompt avec la 2<sup>e</sup> guerre mondiale. Pour mémoire, cette période a permis le développement des antibiotiques et notamment ceux dérivés des sulfamides.

L'effet délétère hypoglycémiant de certaines molécules a conduit à l'émergence et à la fabrication des sulfamides hypoglycémiant qui sont, à cette époque, les premiers traitements oraux du diabète. Ces nouveaux produits, après une phase d'engouement, ont fait preuve de leurs limites : problèmes de tolérance, inactifs particulièrement dans le diabète insulino-dépendant ou de l'enfant, et hypoglycémies profondes.

Les recherches sur la classe des biguanides reprennent et notamment avec Jean Sterne pour limiter le risque hypoglycémique. [134]

## 7 Du diméthyl-biguanide au Glucophage® :

### 7.1 Les premières années de la Metformine

La naissance du Glucophage® est liée à la tentative d'éradiquer le paludisme. Nous sommes donc au lendemain de la Seconde Guerre Mondiale et le paludisme est un véritable fléau dans les empires coloniaux. L'industrie pharmaceutique naissante synthétise de nombreuses molécules utilisées comme antipaludéens. Un nouveau biguanide voit le jour, la Paludrine® (chlorhydrate de chlorguanidine ou 3359RP). Cette nouvelle molécule biguanidique développée par Davey, Curd et Rose possède les deux propriétés suivantes :

- Elle n'est pas toxique contrairement aux autres dérivés de ce groupe.
- La Paludrine® a de plus un discret effet hypoglycémiant. (effet démontré par Chain et Anderson en 1987)

Les travaux concernant les dérivés guanidiniques s'enrichissent suite à une épidémie de grippe aux Philippines. Entre août et septembre 1949, le médecin Eusébio Garcia utilise une première fois le chlorhydrate de diméthyl-biguanide « la Flumamine® ».

Cette dernière molécule est obtenue par simplification de la Paludrine® et possède un effet antigrippal reconnu par hasard : **la Metformine est donc née.**

Les études pharmacologiques s'enrichissent notamment sur la toxicité de cette famille et sur ses effets métaboliques.

Hollunger et Creutzfeld précisent leur mode d'action sur la glycémie.

Jean Sterne qui avait déjà travaillé sur la galéguine s'intéresse à cette molécule au sein du laboratoire Aron à Suresnes avec l'aide de sa collaboratrice Denise Duval.

Leurs travaux portent sur les deux axes précédents : toxicité des différents composés biguanidiques et effets sur la glycémie.

Ils étudient :

- La Phénformine (phénéthyl-biguanide).
- La Metformine (diméthyl-biguanide).

Ces deux chercheurs concluent aux termes de plusieurs années de travaux que la Metformine arrive en premier plan en termes d'efficacité et de moindre toxicité. [134]

## 7.2 Les travaux de Jean Sterne et d'autres équipes :

### 7.2.1 Effets sur la glycémie.

Les études de phase 1 chez l'animal montrent que la glycémie s'abaisse quel que soit son état : qu'il soit à jeun ou non ou qu'il soit sain ou diabétique. Ces résultats sont conformes à ceux de Hesse et Taubmann en 1929. Jean Sterne teste également la toxicité sur différentes espèces en aigu ou en chronique.

Ces essais chez l'animal ont été publiés au congrès de Diabétologie de Düsseldorf. Les auteurs ont alors souligné qu'ils faisaient des tests chez l'Homme et que ces travaux feraient l'objet d'autres publications.

Plusieurs résultats sont publiés aux termes des premiers travaux :

- *Seules des fortes doses peuvent faire diminuer la glycémie.*
- *Chez l'homme non diabétique, le produit n'a aucun effet hypoglycémiant.*

### 7.2.2 Les avancées américaines :

Alors que c'est sur la Metformine que se centrent les efforts en France, les chercheurs américains s'intéressent à la Phénformine, deuxième dérivé biguanidique. Ses pouvoirs hypoglycémiant sont bien supérieurs à ceux de la Metformine.

C'est en 1957, qu'Ungar publie ses premiers travaux sur la Phénformine. Plusieurs éléments sont mis en évidence :

- Le produit provoque de nombreux troubles intestinaux et des nausées.
- Son efficacité est liée à une meilleure utilisation périphérique du glucose.

Sont alors tour à tour étudiés les six dérivés de la Phénformine : le DBI (phénétyl-biguanide), le PEDG (phénétyl-biguanide hydrochloride), le W32 (Prontoformine retard), le DBB (amyl-biguanide), le DBC (méthyl-benzyl-biguanide) et le DBTU (iso-amyl-biguanide).

Plusieurs constatations sont faites notamment par Krall et Bradley sur ces différentes molécules : le DBI est le plus efficace. Le DBB a une efficacité intermédiaire. Le DBC et le DBTU sont les moins efficaces. Cet ordre est respecté également pour l'incidence des effets secondaires.

*C'est parce que on a privilégié la molécule la plus efficace, que l'on a eu un coup d'arrêt dans la recherche et le développement de la classe des biguanides.* [134]

En effet, Outre-Atlantique, dès les années 1958 Steiner a démontré que la Phénformine augmente l'acide lactique dans le sang. Elle diminue également l'absorption de l'oxygène dans les muscles. Plusieurs cas d'acidose lactique surviennent donc, parfois mortelles. La Phénformine est donc retirée du marché américain puis européen. Avec des conséquences encore plus importantes cette mauvaise réputation touche la Metformine qui a été longtemps non utilisable aux Etats-Unis car absente du marché.

### 7.3 Quelques étapes de la commercialisation de la Metformine :

#### 7.3.1 Les premiers essais cliniques :

En France, c'est la Metformine qui est privilégiée pour la recherche. Elle fait l'objet de nombreux essais cliniques. Ceux-ci ont lieu dans les hôpitaux parisiens. La Metformine est désormais dénommée Glucophage<sup>®</sup> : « mangeur de glucose ».

Quelques premières idées émergent de ces essais notamment sur les mécanismes fondamentaux de son action :

La Metformine est plutôt un normo-glycémiant et non pas un hypoglycémiant.

Fabriqué artisanalement par les laboratoires Aaron, le médicament obtient le visa d'exploitation numéro 2.366-19.408 par la France. Il est vendu dans des boîtes de 50 ou 100 comprimés. Il est pris en charge par l'Assurance Maladie. Le prix de vente de la boîte de 50 comprimés était de 1135 anciens francs.

La composition déclarée par le laboratoire pour un comprimé de 0,700 g est la suivante :

- NN-diméthyl-guanyl-guanidine : 0,500 g,
- Lactose : 0,165 g,
- Acétate de polyvinyle : 0,025 g,
- Stéarate de magnésium : 0,010 g.

L'entreprise Delaire à Calais fabrique les matières premières. Le produit est conditionné à Suresnes. Du point de vue chimique, la Metformine s'obtient par addition nucléophile du chlorhydrate de diméthylamine sur la cyano-guanidine puis salification par l'acide chlorhydrique, afin de stabiliser la préparation, très alcaline.

La molécule est lancée commercialement et les articles pullulent.

Nous citerons les travaux de Jean Lubetski publiés dans la Presse Médicale sur « *le traitement du diabète par le diméthyl-biguanide* ». [134]

## **Le présent de la Metformine.**



## 8 Généralités :

La Metformine est actuellement la seule représentante disponible de la classe des biguanides. Elle a été découverte en 1922 (cf historique). Cependant, son vrai développement thérapeutique n'a commencé qu'en 1957.

En effet, la Phénformine a été rapidement interdite car responsable de cas mortels d'acidose lactique et d'une surmortalité cardiaque aux Etats-Unis. Elle a donc été retirée du marché (Travaux de l'University Group Diabetes Program).

La connaissance de la physiopathologie du diabète de type 2 a mis en exergue le rôle central de l'insulino-résistance et de l'hyperinsulinisme. Cette problématique de l'insulino-résistance est à l'origine du regain d'intérêt des scientifiques américains pour la Metformine. Aussi, 37 ans après sa mise sur le marché en France, la molécule reçoit son approbation par la Food and Drug Administration (FDA) et pénètre le marché américain.

La Metformine occupe une place majeure et fondamentale dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2.

Elle répond à la formule suivante :

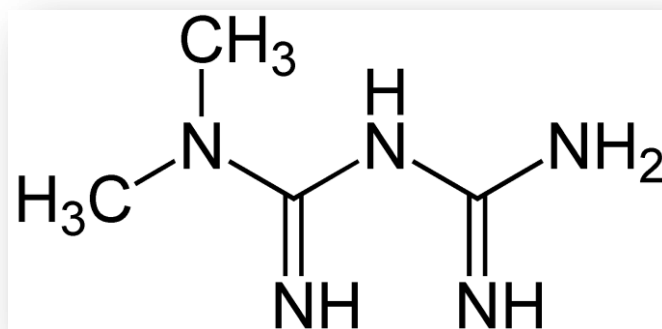


Figure 3 : La formule chimique de la Metformine (schéma d'après site 3.)

## 9 Données pharmacocinétiques :

Il s'agit d'une base faible très polaire et extrêmement soluble dans l'eau.

Elle est absorbée au niveau de l'intestin grêle provoquant un pic de concentration une à deux heures après une prise per os.

Sa biodisponibilité est de 50 à 60 %.

La Metformine n'est pratiquement pas liée aux protéines.

Sa demi-vie plasmatique est évaluée de 1,5 à 5 heures. Elle est peu métabolisée.

L'excrétion se fait par voie rénale avec une clairance de 440 ml/min en impliquant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire. [181]

La Metformine se retrouve dans différentes spécialités, même en association à d'autres molécules (Eucréas®, Glucovance®...).

Les spécialités actuellement mises sur le marché et référencées dans le Vidal® figurent dans le tableau ci-après :

**Tableau 1 : Les différentes spécialités à base de Metformine actuellement disponibles sur le marché français**

<b>Posologie maximale en mg par jour</b>	2000-3000	2000-3000	2000-3000	2800
<b>Demi-vie (en heure)</b>	6,5	6,5	6,5	6,5
<b>Élimination</b>	Rénale	Rénale	Rénale	Rénale
<b>Métabolisme</b>	non	non	non	non
<b>Liaisons aux protéines (en %)</b>	Négligeable	Négligeable	Négligeable	Négligeable
<b>Biodisponibilité (en %)</b>	50	50	50	Absorption saturable
<b>Dosage d'un comprimé (en mg)</b>	500	850	1000	700
<b>Nom commercial</b>	GLUCOPHAGE <sup>®</sup> *	GLUCOPHAGE <sup>®</sup> 850**	GLUCOPHAGE <sup>®</sup> 1000	STAGID <sup>®</sup>
<b>DCI</b>	Chlorhydrate de metformine	Chlorhydrate de metformine	Chlorhydrate de metformine	Embonate de metformine

\*9 génériques, \*\* 14 génériques

## 9.1 Les mécanismes d'action :

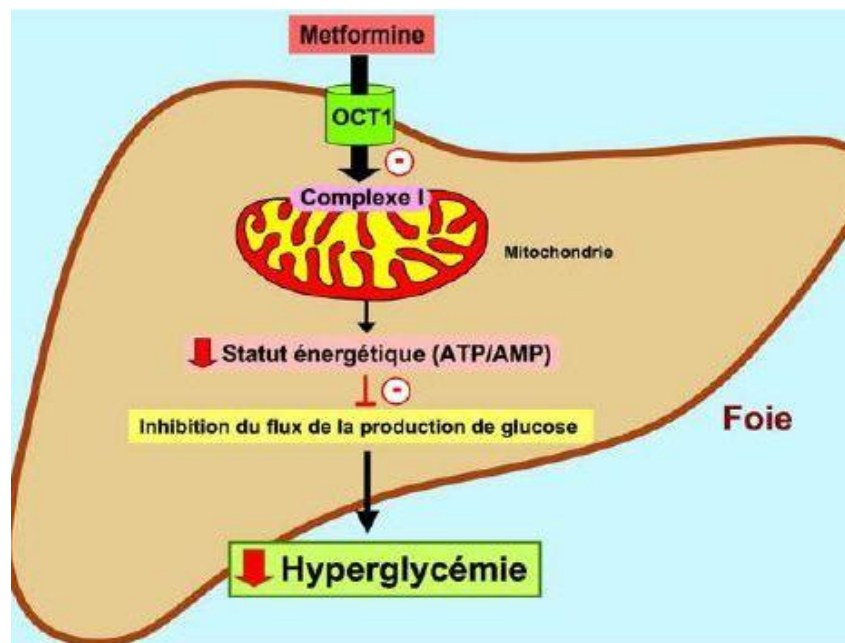
Les mécanismes d'action cellulaire de la Metformine sont encore mal connus.

Certaines études suggèrent un effet essentiellement membranaire. La liaison de la molécule à la membrane modifie sa fluidité membranaire et la conformation de certaines protéines. Sont ainsi concernés les transporteurs de glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Cette liaison protéique a pour conséquence une augmentation de la translocation des transporteurs du glucose GLUT-1 et GLUT-4, ainsi qu'une majoration de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline. [183][56]

D'autres auteurs suggèrent une action sur les chaînes respiratoires mitochondriales par une interférence avec le métabolisme du calcium. [163]

Enfin, des études plus récentes ont montré une activation par la Metformine de l'AMP-kinase. En effet, la captation cellulaire de la Metformine est assurée dans la cellule hépatique par un transporteur cationique, l'organic transporter 1 (OCT 1). La production de glucose hépatique nécessite de l'énergie sous forme d'ATP. Une administration de Metformine diminue la production d'ATP par les cellules du foie et ainsi réduit la production hépatique de glucose.



**Figure 4 : Action de la Metformine sur la production hépatique de glucose. (schéma d'après site 4.)**

## 9.2 Propriétés pharmacodynamiques :

### 9.2.1 Effet normoglycémiant :

La grande efficacité de la Metformine sur le contrôle glycémique a été largement documentée, tant en monothérapie qu'en association avec les insulino-sécrétagogues, les glitazones, l'insuline, les inhibiteurs de la DPP4 (gliptine), et les analogues du GLP1.

Elle est le comparateur de référence dans tous les travaux portant sur l'insulino-résistance notamment sur les essais concernant les glitazones, molécules actuellement abandonnées.

On observe à la fois un abaissement de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée au cours du traitement du diabète. Il est d'autant plus important que la glycémie initiale est élevée et que le taux de peptide C plasmatique, reflet de l'insulino-sécrétion et simultanément du degré d'insulino-résistance, est important.

L'effet normoglycémiant de la Metformine résulte principalement d'une diminution de la production hépatique de glucose par une inhibition de la néoglucogénèse et par une action sur la glucose-6-phosphatase.

En plus de cette action sur le foie, qui se traduit principalement par une diminution de la glycémie à jeun, la Metformine potentialise aussi l'effet de l'insuline sur la captation musculaire du glucose. Il y a une augmentation de son stockage sous forme de glycogène sans affecter son métabolisme oxydatif.

Certains auteurs attribuent cet effet périphérique davantage à une réduction de la glucotoxicité qu'à un effet sur la sensibilité à l'insuline ou l'insulino-sécrétion.

Enfin, une partie de l'action de la Metformine sur la glycémie pourrait être liée à une diminution de l'absorption intestinale du glucose.

L'amélioration du fonctionnement de la cellule  $\beta$  du pancréas endocrine en réponse au glucose est quant à elle clairement une conséquence de l'amélioration des phénomènes de glucotoxicité et lipotoxicité.

***La Metformine est donc essentiellement normoglycémiante. Elle est théoriquement sans effet si la glycémie n'est pas élevée.***

### 9.2.2 Effet sur le métabolisme de l'acide lactique :

Contrairement à la Phénformine, la Metformine n'affecte pas, aux doses thérapeutiques, les processus oxydatifs.

Elle majore cependant discrètement et de façon dose-dépendante, surtout après une prise alimentaire, les concentrations circulantes d'acide lactique : ceci par augmentation de sa production intestinale et par la diminution de la glucogénèse hépatique à partir du lactate.

Néanmoins, ce n'est qu'en cas de défaut d'élimination de la Metformine (comme par exemple l'insuffisance rénale) ou de situation pathologique conduisant à une production exagérée de lactates, qu'une acidose lactique est susceptible de se développer.

### 9.2.3 Effets sur le poids :

Contrairement à la plupart des classes d'anti-diabétiques oraux, l'utilisation de Metformine sur du long cours ne s'accompagne pas de prise de poids.

Certains auteurs rapportent même une discrète perte pondérale. [18]

L'effet pondéral de la Metformine sera analysé plus bas dans ce travail.

### 9.2.4 Effets sur les facteurs de risques cardiovasculaires :

Dans la sous-population des patients obèses de l'United Kingdom Diabetes Prospective Study (UKPDS), la Metformine a eu un effet favorable sur le risque d'infarctus du myocarde et la mortalité cardiovasculaire. Cet effet n'a pas été mis en évidence avec les autres traitements étudiés : sulfamides hypoglycémiantes et l'insuline, ni dans ce sous-groupe ni dans la cohorte principale. [176]

Cet effet protecteur vasculaire de la Metformine peut être en rapport avec son action sur l'insulino-résistance qui semble être au cœur d'un certain nombre d'anomalies regroupées sous le terme de syndrome X : on peut citer l'hypertension, l'obésité abdominale, des taux élevés de triglycérides ou encore un faible taux en HDL.

L'action de la Metformine sur l'insulino-résistance s'exprime non seulement chez le patient diabétique mais aussi dans d'autres états pathologiques comme le syndrome des ovaires polykystiques et l'hypertension artérielle mais nous nous y intéresserons que plus tard dans ce travail.

L'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la diminution de l'insulinémie circulante qui en résulte ont diverses conséquences :

- Une amélioration du profil lipidique marquée essentiellement par une baisse des triglycérides circulants susceptible d'avoir elle-même des conséquences favorables sur la composition des lipoprotéines (réduction de la proportion des petites LDL denses athérogènes) et sur le taux du HDL cholestérol. L'effet sur le LDL cholestérol circulant est quantitativement moins important. Une diminution des concentrations d'acides gras libres circulants a enfin été inconstamment rapportée.
- Une baisse modérée de la pression artérielle systolique et diastolique mise en évidence chez l'animal et de façon plus constante chez l'homme. Plusieurs mécanismes pourraient intervenir tels que :
  - l'augmentation de la production d'oxyde nitrique par les cellules musculaires lisses vasculaires,
  - réduction de la concentration intracellulaire de calcium,
  - un effet antihypertenseur central.
- Amélioration de l'activité fibrinolytique liée à une diminution du PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1), principal inhibiteur de l'activateur du plasminogène et une réduction du risque thrombotique par baisse du facteur de Von Willebrand.

D'autres effets potentiellement favorables de la Metformine ont été rapportés indépendamment de son action sur la sensibilité de l'insuline et le métabolisme du glucose :

- Une réduction de l'excrétion urinaire d'albumine, non reliée à la baisse tensionnelle,
- Une diminution de l'agrégation et de l'adhésion plaquettaire,
- Une amélioration de la relaxation vasculaire,
- Une diminution du stress oxydatif.

## 9.3 Effets indésirables :

### 9.3.1 Les troubles digestifs

Sont cités dans le Vidal<sup>®</sup>, nombre d'effets sur l'appareil digestif dont les plus fréquents sont [181]:

- Pesanteur épigastrique,
- Ballonnement abdominal,
- Nausées,
- Vomissements,
- Diarrhées,
- Agueusie,
- Inappétence.

Ces troubles dose-dépendants, sont souvent transitoires et parfois atténués par un changement de préparation pharmaceutique. On peut évaluer à 5% la proportion de patients présentant une intolérance durable à la Metformine conduisant à son arrêt. [27]

La prévention de ces troubles repose essentiellement sur l'augmentation très progressive de la posologie et la prise du médicament au milieu du repas.

### 9.3.2 Acidose lactique

C'est une complication rare (0,03 cas par 1000 années-patients) qui doit être connue en raison de son extrême gravité (mortalité proche de 50%).

Elle est généralement liée au non-respect des contre-indications ou précautions d'emploi de la molécule :

- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $\leq 60$  ml/min). Pour certains, la posologie du produit doit être réduite à moins de 1 g par jour lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/min. Ce médicament doit être arrêté complètement uniquement lorsque la clairance de la créatinine est  $\leq$  à 30 ml/min,
- Insuffisance hépato-cellulaire,
- Alcoolisme,
- Insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère,



- Situations susceptibles d'entraîner un état de choc ou une insuffisance rénale aigüe (utilisation de produits de contraste iodés, anesthésie générale, affection intercurrente sévère en particulier),
- L'âge ne représente pas en soi une contre-indication à la Metformine mais il faut s'assurer d'une fonction rénale satisfaisante.

### 9.3.3 Réactions allergiques

Elles sont très rares (rash, prurit, urticaire).

### 9.3.4 Carences en vitamine B12

Rarement symptomatiques, ces carences sont liées à une réduction de l'absorption intestinale de la cobalamine. Elles sont réversibles à l'arrêt de la Metformine ou sous l'effet d'une supplémentation orale en vitamine B12.

### 9.3.5 Hypoglycémies

En l'absence d'associations thérapeutiques telles que d'autres médicaments hypoglycémiantes, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (en particulier chez le sujet âgé), anti-inflammatoire non-stéroïdien, ou aspirine à fortes doses, de jeûne prolongé ou de prise massive d'alcool, la Metformine ne provoque pas d'hypoglycémies.

## 9.4 Place thérapeutique de la Metformine et modalités pratiques de prescription :

En raison de ces bénéfices démontrés chez les patients présentant un excès pondéral, la Metformine est le **traitement recommandé en première intention** chez les patients présentant un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> insuffisamment contrôlé par le régime, mais il peut être également utilisé en monothérapie chez des patients de poids normal.

En moyenne, une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 1,5% peut être espérée avec des résultats d'autant meilleurs que le déséquilibre glycémique initial est important.

L'instauration du traitement doit se faire de façon progressive et les comprimés pris au moment du repas.

Les posologies les plus usuelles sont de 1 700 à 2 550 mg/jour.

Il est possible de les augmenter jusqu'à 3 000 mg chez certains patients mais le gain thérapeutique entre 2 000 mg et 3 000 mg apparaît faible et inconstant.

Il est important de respecter les contre-indications et d'interrompre le traitement 48 à 72 heures avant tout geste comportant l'injection d'un contraste iodé, lors d'affections intercurrentes sévères ainsi qu'en cas d'anesthésie générale.

La Metformine peut être utilisée en association thérapeutique avec les sulfamides hypoglycémiants, avec l'ensemble des classes thérapeutiques d'anti-diabétiques actuellement sur le marché et y compris à l'insuline.

## **La Metformine, le futur.**

Le diabète de type 2 a une incidence qui ne cesse de croître à la fois dans les pays industrialisés et dans ceux en voie de développement. Nous sommes à l'aube d'une épidémie annoncée car l'incidence de la maladie se développe parallèlement au développement de l'obésité et à l'industrialisation des pays du tiers-monde. Le nombre de décès par diabète croît, ainsi que l'incidence de ses complications métaboliques et dégénératives. Le diabète est en 2011 la douzième cause de mortalité au niveau mondial et la septième cause de décès aux Etats-Unis. Parallèlement à cette croissance alarmiste, les épidémiologistes constatent une augmentation de l'incidence des néoplasies. Le cancer est la deuxième cause de mortalité mondiale. Les états diabétiques et les néoplasies sont donc deux affections dont la prévalence et l'incidence ne cessent de croître et il semble logique de rechercher un lien entre les deux.

## **10 Metformine et cancérologie**

### **10.1 Les liens entre cancer et diabète**

#### **10.1.1 Quels sont les écueils des données publiées ? :**

Le lien entre diabète et cancer est à l'origine de nombreuses controverses depuis plusieurs années. D'emblée, il faut signaler les difficultés méthodologiques des études publiées :

- Le type de diabète n'est pas toujours renseigné,
- Les études ne sont pas toujours appariées,
- Les facteurs de risque ne sont pas toujours ajustés.

Citons par exemple les données analysées à partir des certificats de décès. Ces documents administratifs ne sont pas tous exhaustivement complétés et le diabète n'y figure pas toujours. Ainsi, une première étude publiée dans le « New England Journal of Medicine » par Joslin et collaborateurs en 1959 conduisait ces auteurs à conclure à une réduction de risque de cancer chez les diabétiques... [90]

D'autres travaux ont été publiés notamment des études incluant des patients sur une plus grande période et ajustant les facteurs de confusion comme l'obésité. [62]

Soulignons que pour certaines tumeurs malignes et notamment les cancers du pancréas, il est difficile de préciser la chronologie du diabète et du cancer. Il faut également ajouter qu'il existe un facteur de confusion supplémentaire : certains traitements à visée anticancéreuse favorisent l'émergence du diabète (corticothérapie, chirurgie du pancréas...).

Dans un article de 1960, Herdan a mis en évidence une association diabète et cancer chez un grand nombre de sujets. [78]

Les études observationnelles posent le problème des facteurs confondants qui ne sont pas toujours ajustés. Ces facteurs sont :

- le poids,
- le tabac,
- les niveaux de glycémie différents,
- et l'hérédité.

Nous analyserons différentes données épidémiologiques concernant le trio, cancer-hyperglycémie-diabète.

### **10.1.2 Les études européennes :**

#### ***10.1.2.1 Données de l'étude de La Vecchia et collaborateurs.***

L'étude italienne menée par La Vecchia de 1983 à 1992 s'intéresse au lien entre diabète et cancer de façon générale. [101]

9 991 patients (âge inférieur à 75 ans et ayant un cancer) ont été inclus dont :

- 362 cas de cancer du pancréas,
- 320 cas de cancer du foie,
- 726 cas de tumeur maligne de l'endomètre.

5,1% des hommes de la cohorte sont diabétiques et 5,4% pour les femmes. Des risques relatifs (RR) sont calculés en comparaison à 7 834 témoins sans cancer admis à l'hôpital.

Ils déterminent que les diabétiques ont un risque plus élevé d'avoir un cancer avec des RR de :

- 2,8 avec un intervalle de confiance à 95% (95% CI) compris entre 2 et 3,9 pour le cancer du foie,
- 3,4 (95% CI 2,7-4,3) pour l'endomètre,
- 2,1 (95% CI 1,5-2,9) pour le pancréas.

De plus, après ajustement par l'âge, le poids et le sexe, ces valeurs augmentent à 3,0 pour le foie, 2,8 pour l'endomètre et 2,3 pour le pancréas. Ces risques restent augmentés après 10 ans de suivi.

Il y a donc aussi un risque accru de cancer du pancréas chez les diabétiques mais avec un lien difficile à faire entre qui est la cause et qui est la conséquence.

#### ***10.1.2.2 Données de l'étude danoise***

Une étude danoise réalisée en 1997 croise le registre des cancers qui se termine en 1993 avec les données de 109 581 patients diabétiques hospitalisés de 1977 à 1989.

Les auteurs calculent les RR d'incidence de cancer chez ces patients.

Pour le pancréas et tout sexe confondu, on retrouve un RR de 2,1 (95% CI 1,9-2,4). Avec un suivi de 5 à 9 ans, ce chiffre décroît à 1,3 (95% CI 1,1-1,6).

Pour les autres organes tels que le foie, les reins, l'endomètre et le tractus biliaire, une augmentation du risque de cancer est aussi observée. [189]

#### ***10.1.2.3 Données de l'étude autrichienne de Rapp et collaborateurs :***

Rapp et Coll. publient en 2006 les données issues de leur cohorte [141]. La population étudiée réside dans la province du Voralberg qui est le land le plus occidental de l'Autriche. Ils ont réussi à recruter 140 813 habitants. A l'inclusion, les sujets sont indemnes de cancer et ont bénéficié d'une mesure de la glycémie à jeun. Il faut noter le fort taux de participation car les deux-tiers de la population ont accepté d'être suivis. La moyenne d'âge à l'inclusion est de  $43 \pm 15$  ans.

La population compte 45,2% d'hommes et 54,8 % de femmes. La moyenne de durée de suivi est de  $8,4 \pm 3,8$  ans. Les auteurs ventilent les sujets en fonction du niveau glycémique à l'inclusion.

Le groupe de référence est constitué de sujets dont la glycémie appartient au deuxième quartile et au troisième quartile, soit des valeurs de glycémie à jeun comprises entre 4,2 et 5,2 mmol/L.

A noter d'emblée qu'il s'agit donc de valeurs bien inférieures à 5,5 mmol/L (soit 1 g/L). Le quartile le plus haut de glycémie correspond à une valeur de glycémie à jeun  $\geq$  à 7 mmol/L soit 1,26 g/L.

Les auteurs confirment que les sujets diabétiques ont un risque accru de cancer (5 212 cancers diagnostiqués).

#### *10.1.2.4 L'étude suédoise de Stattin et collaborateurs :*

Ces auteurs suédois ont publié en 2007 dans « Diabetes Care », une étude prospective sur le risque de cancer et d'hyperglycémie [162]. Ils ont suivi sur une période de  $8,3 \pm 3,6$  ans, une cohorte de 64 597 patients. Leur étude débute en 1985. Elle comporte :

- 31 329 hommes âgés en moyenne de 40 à 60 ans,
- 33 268 femmes de même caractéristique d'âge.

A l'inclusion, les patients subissent une mesure de glycémie à jeun sur sang capillaire. Puis, ils ont également une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO à 75 g) avec une mesure de la glycémie capillaire à la deuxième heure.

Dès l'inclusion, les auteurs constatent grâce à la mesure de la glycémie à jeun que 2,5% des patients sont diabétiques (glycémie à jeun  $\geq$  7 mmol/L), 87 % des sujets sont indemnes de trouble de la gluco-régulation (la glycémie à jeun normale) et 10,5% ont une glycémie à jeun comprise entre 6,1 mmol/L et 7 mmol/L qui sont donc qualifiés de « modérément hyperglycémiques à jeun ».

L'HGPO faite à l'inclusion répartit les sujets de manière différente : Les valeurs seuils de glycémie à la deuxième heure retenues sont une glycémie supérieure ou égale à 8,9 mmol/L pour les intolérants au glucose et une glycémie supérieure à 12,1 mmol/L pour les diabétiques.

Le tableau 2 suivant donne la nouvelle distribution.

**Tableau 2 : Distribution du profil glycémique des patients de l'étude suédoise de Stattin et coll. [162]**

	<b>Selon HGPO</b>	<b>Selon Glycémie à jeun</b>
<b>% de sujets normaux</b>	93	87
<b>% de sujets modérément hyperglycémiques</b>	6	10,5
<b>% de sujets diabétiques</b>	1	2,5

Après la période de suivi de 12 ans, 2 478 cas de cancers ont été diagnostiqués. Les auteurs calculent les RR de cancer, en fonction du quartile supérieur de glycémie par rapport au quartile inférieur pour toutes les causes de cancers et dans chaque sexe. Sur le 2 478 cas de néoplasies découvertes, plus de la moitié le sont chez des femmes.

Le RR de cancer tous sites confondus est significativement plus élevé chez les femmes que le trouble de la glycorégulation soit défini par la glycémie à jeun ou par la valeur de la glycémie à la deuxième heure après un test d'HGPO.

- Ce RR est de 26% (95% CI 1,09-1,47),  $p < 0,001$ , lorsque le diabète est défini par la glycémie à jeun,
- Il est de 31% (95% CI 1,12-1,52),  $p < 0,001$  pour le groupe qui subit une charge orale en glucose.

Les auteurs ont voulu rendre plus sûres les valeurs de la glycémie. Pour corriger cette variabilité, ils ont remesuré la glycémie à jeun en incluant près de 10 000 patients.

Après cette correction de la variabilité de la glycémie, ils voient s'accroître le RR à 75% chez les femmes qui ont une glycémie élevée. Ce RR est moindre mais à 63% si on tient compte de la glycémie à la deuxième heure.

L'analyse des 1 153 cas de cancers rapportés chez les hommes donnent des valeurs divergentes. Le RR calculé n'est pas significativement élevé.



En excluant les cancers de prostate qui sont négativement associés de manière faible au niveau glycémique, les RR de 12% et de 17% sont retrouvés. Cette élévation n'est cependant pas significative après analyse statistique.

Stattin et collaborateurs concluent donc que le RR de cancer est plus accru chez les femmes diabétiques. Ils analysent alors pour l'ensemble de leur population, le RR pour les néoplasies suivantes :

- de mélanome,
- de cancer du pancréas,
- de cancer voies urinaires,
- de cancer de l'estomac,
- de cancer du côlon,
- de cancer du rectum,
- de cancer du rein,
- de cancer des voies respiratoires.

Ils conduisent les analyses statistiques comme pour le reste de leur étude en ajustant l'indice de masse corporelle et le tabagisme.

Lorsque le diabète se définit avec une élévation de la glycémie à jeun, ils trouvent sur leurs 64 597 sujets, un RR significativement élevé pour le mélanome, le cancer du pancréas et des voies urinaires. Pour ces trois types de néoplasies, les RR accrus ne sont plus retrouvés quand on définit le diabète par une épreuve dynamique.

Les valeurs des RR quartile supérieur vs quartile inférieur sont rapportées dans le tableau 3 suivant :

**Tableau 3 : Risques relatifs de cancers selon l'étude de Stattin et coll. [162]**

<b>RR d'apparition du cancer du :</b>	<b>Pancréas</b>	<b>Voies urinaires</b>	<b>Mélanome</b>
<b>Diabète défini par glycémie à jeun</b>	2,49 (1,23-5,45) n=62 ; p=0,006	1,69 (0,95-3,16) n=97 ; p=0,049	2,16 (1,14-4,35) n=92 ; p=0,013
<b>Diabète défini par glycémie à la 2<sup>e</sup> heure</b>	0,91 (0,47-1,78) n=56 ; p=0,910	1,18 (0,65-2,17) n=83 ; p=0,781	1,69 (0,89-3,17) n=88 ; p=0,086

Dans une seconde partie de leur travail, ces mêmes auteurs se sont intéressés au RR de cancers hormono-dépendants.

Pour le cancer de l'endomètre, ils remarquent que les patientes ayant une glycémie du quartile supérieur ont un risque accru de cancer.

Chez les hommes, le diabète aurait un effet protecteur sur le cancer de la prostate. Leurs données sont significatives quelque soit la définition du diabète (valeur de glycémie à jeun ou HGPO).

Les résultats par sexe des données du travail de Stattin sont résumés dans les tableaux suivants :

**Tableau 4 : Risques relatifs de cancers chez la femme selon Stattin et coll. [162]**

<b>RR d'apparition du cancer du :</b>	<b>Sein (&lt;49 ans)</b>	<b>Ovaire</b>	<b>Endomètre</b>	<b>Tout site</b>
<b>Diabète défini par glycémie à jeun</b>	1,06 (0,82-1,37) n=510 ; p=0,454	0,89 (0,52-1,54) n=90 ; p=0,824	1,86 (1,09-3,31) n=117 ; p=0,019	1,26 (1,09-1,47) n=1,4 ; p=0,001
<b>Diabète défini par glycémie à la 2<sup>e</sup> heure</b>	1,20 (0,93-1,55) n=479 ; p=0,069	0,94 (0,53-1,65) n=84 ; p=0,955	1,82 (1,07-3,23) n=109 ; p=0,028	1,31 (1,12-1,52) n=1,3 ; p=0,001

**Tableau 5 : Risques relatifs de cancers chez l'homme selon Stattin et coll. [162]**

<b>RR d'apparition du cancer de :</b>	<b>Prostate</b>	<b>Tout site</b>
<b>Diabète défini par glycémie à jeun</b>	0,96 (0,74-1,26) n=458 ; p=0,713	1,08 (0,92-1,27) n=1,2 ; p=0,259
<b>Diabète défini par glycémie à la 2<sup>e</sup> heure</b>	0,79 (0,61-1,02) n=425 ; p=0,074	0,98 (0,84-1,16) n=1,2 ; p=0,992

#### *10.1.2.5 Données de l'étude de Vigneri et collaborateurs.*

Dans une étude publiée en 2009, l'équipe sicilienne de Vigneri confirme le lien étroit entre différentes affections malignes solides ou hématologiques et le diabète : ils décrivent un certain nombre d'éléments comme l'influence du diabète et de certaines drogues utilisées (pour le traitement de la maladie métabolique). [182]

#### *10.1.2.6 Données de l'étude de Giovanucci et collaborateurs.*

Une synthèse du lien entre diabète et cancer est faite dans Diabetes Care en 2010 par Giovanucci et coll. [62]. Ces derniers concluent sur un lien étroit dans les cas de cancers du foie, du pancréas, de l'endomètre, du sein, de la vessie ainsi que pour le côlon et le rectum. Ils retrouvent eux aussi l'effet protecteur du diabète sur les néoplasies de la prostate avec une réduction du risque de ce cancer.

L'association entre diabète et cancer est expliquée par des facteurs de risques communs tels que :

- l'âge,
- l'obésité,
- l'inactivité physique,
- l'alimentation.

Ils avancent aussi d'autres mécanismes propres au diabète :

- l'hyperinsulinémie,
- l'hyperglycémie,
- une inflammation chronique.

Ceux-ci ainsi que le rôle des différents traitements du diabète étudié par Giovannucci et son équipe seront développés plus loin.

### 10.1.3 Données de l'étude coréenne.

Une étude coréenne réalisée en 2005 consiste en une étude prospective de cohorte sur 10 ans [87]. Elle comporte plus de 1 298 385 patients dont 829 770 hommes et 468 615 femmes. Tous sont âgés entre 30 et 95 ans et sont couverts par le Système National d'Assurance Maladie avec une évaluation biannuelle entre 1992 et 1995 ainsi qu'un suivi de 10 ans. Ces caractéristiques permettent de réaliser un important et très pertinent travail. Les auteurs observent durant ces 10 années :

- 20 566 décès par cancer chez les hommes,
- 5 507 décès pour la même cause chez les femmes.

Les facteurs confondants sont le tabac et l'obésité. Ils réalisent une analyse statistique par la méthode de Cox avec des tranches de glycémies et ils observent qu'il y a un lien entre les niveaux glycémiques et le risque de décès par cancer.

Plus la glycémie est élevée, plus le risque de décès est important : en comparaison à la tranche de glycémie inférieure à 5,0 mmol/L (soit 0,9 g/L) pour des taux sanguins en glucose supérieurs à 7,8 mmol/L (soit 1,4 g/L), le risque de décès par cancer chez les hommes est de 1,29 (95%CI 1,22-1,37). Chez les femmes, il est de 1,23 (95%CI 1,09-1,39).

Ensuite, ils analysent le risque de décès par cancer organe par organe. Ils observent que c'est pour le pancréas que l'augmentation du risque est le plus significatif avec un RR de 1,91 (95%CI 1,52-2,41) pour les hommes et de 2,05 (95%CI 1,43-2,93) pour les femmes. Une élévation importante est aussi observée dans les cas de cancer du foie, de l'œsophage et du colon chez les hommes. Pour les femmes, cela est observé dans les cas du cancer du foie et du col utérin. Sur les 26 473 décès par cancer tous sexes confondus, 848 sont dus à la glycémie élevée à jeun.

### 10.1.4 Données de l'étude japonaise :

Publiée dans les « *Archives de Médecine Interne* » en 2006, l'étude japonaise inclut 97 771 sujets représentatifs de la population générale nipponne [85]. Cette étude s'est déroulée pendant environ 10 ans. Elle concerne la population entre 40 et 69 ans et repose sur le remplissage d'un auto-questionnaire. Il faut signaler l'excellent taux de réponses qui est de 86%.

Les auteurs ont défini le diabète comme une réponse positive à une des deux questions suivantes :

- Prenez vous un traitement anti-diabétique ?
- et/ou un médecin ne vous a-t-il jamais dit que vous étiez diabétique ?

Sur 46 246 hommes, 6,7% étaient diabétiques. 51 525 femmes étaient incluses dans l'échantillon dont 3,1% de diabétiques.

Cette étude est considérée comme quasi exhaustive car les auteurs ont colligé les données issues :

- de registres du cancer,
- de compte-rendus,
- d'informations hospitalières,
- de certificats de décès.

Sur le suivi de 10,7 ans en moyenne, ils dénombrent 6 462 cancers. 3 907 cancers ont été diagnostiqués chez des hommes et 2 555 chez des femmes. Concernant leurs analyses statistiques, ils ajustent un certain nombre de facteurs de confusion que sont :

- l'indice de masse corporelle,
- l'âge,
- l'habitus alcoolique,
- la consommation quotidienne de légumes verts,
- la pratique régulière d'une activité sportive.

Ils comparent les diabétiques et les non-diabétiques et démontrent un RR significativement élevé de cancer chez les hommes diabétiques par rapport aux non-diabétiques. L'augmentation rapportée chez la femme est à la limite de la significativité.

Les valeurs de ces RR sont rapportées dans les figures 5 et 6 ci-après :

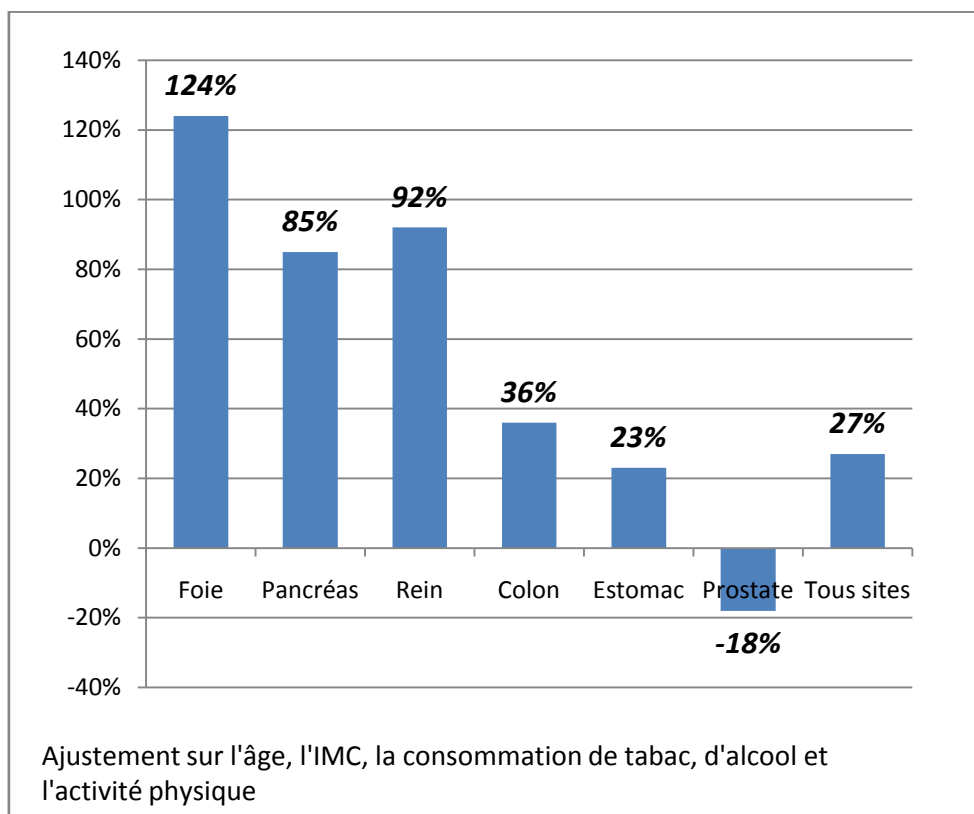


Figure 5 : Risques relatifs de cancers chez les hommes diabétiques [85].

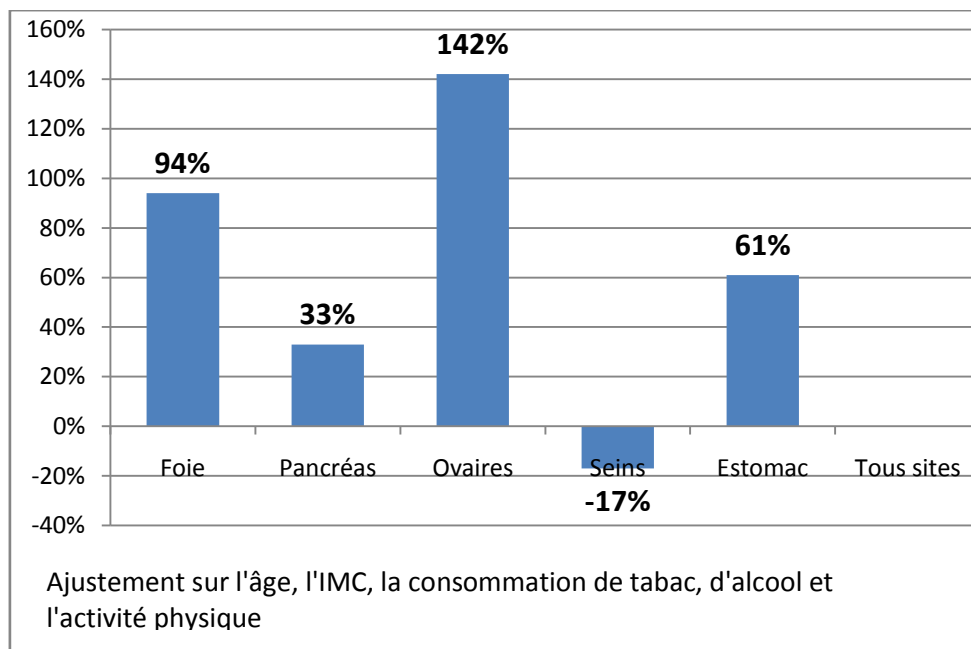


Figure 6 : Risques relatifs de cancers chez la femme diabétique [85].

Chez l'homme diabétique, l'étude japonaise démontre une augmentation significative du risque de cancer après ajustement des facteurs confondants pour les organes suivants :

- pancréas,
- côlon,
- rein,
- foie.

Chez la femme diabétique, les risques de cancer du foie et de l'estomac sont significativement élevés. Les auteurs remarquent un risque moindre mais non significatif pour le cancer du sein.

## **11 Metformine, un nouveau anticancéreux**

### **11.1 Topographie des tumeurs malignes et diabète**

#### **11.1.1 Diabète et cancer du pancréas**

Dans les années 1981, le docteur Marie-Claude Rousseau nuance les liens entre diabète et cancer du pancréas. En effet, une équipe de chercheurs canadiens avaient mise en évidence le résultat suivant : le risque de cancer du pancréas est deux fois plus élevé chez les diabétiques. Cependant le nombre de diabétiques inclus dans l'étude, dont le diabète est récent, est assez important. Il est difficile de savoir si le cancer était causé par le diabète ou l'inverse.

Dans un premier travail qui s'étend de 1983 à 1992, LaVecchia et coll. rapportent un RR de 2,1 (95% CI 1,5-2,9) chez les diabétiques en ce qui concerne le cancer pancréatique par rapport au groupe témoin. [101]

Une étude italienne de Gullo parue dans « *New England Journal of Medicine* » étudie 720 patients atteints d'un cancer du pancréas ainsi que 720 témoins [72]. Dans le groupe « patients », 22,8% ont un diabète de type 2 et dans le groupe témoin, ils ne sont que 8,3%. Dans la majorité des cas de cancer du pancréas, c'est-à-dire chez 56,1% des personnes, le diagnostic du diabète est fait de façon concomitante. Dans 15,9% des cas le diagnostic du diabète est fait deux ans avant la découverte du cancer du pancréas. Le lien entre les deux maladies est fort avec un RR de 3,04 (95% CI 2,21-4,17).

Et, selon les auteurs, le diabète est provoqué par la tumeur et non l'inverse. Le diabète, dans cette étude, n'est pas un facteur de risque de cancer du pancréas.

Everhart en 1995, trouve un RR d'incidence de cancer du pancréas de 2,1 (95% CI 1,6-2,8) chez les diabétiques. [54]

Une étude danoise réalisée en 1997 vient confirmer ce résultat avec un RR de 2,1 (95% CI 1,9-2,4). [189]

En 1999, l'étude de Silverman aux Etats-Unis est une étude cas-témoin utilisant 484 personnes et 2 099 témoins. [158]

Il démontre que le diabète peut être aussi bien un facteur de risque de cancer mais également un facteur de complication des tumeurs. Chez les diabétiques diagnostiqués depuis moins de 10 ans, le risque est accru de 50% concernant le cancer du pancréas. Cette étude ne montre pas de différence s'il y a un traitement par l'insuline.

Une autre étude américaine faite en 2000 par l'équipe de Susan Gapstur porte sur des employés de la ville de Chicago. Elle essaye de déterminer le lien entre le cancer du pancréas et le niveau glycémique post-charge en glucose. [61]

Le groupe étudié comporte 20 475 hommes et 15 183 femmes âgés de 25 à 40 ans entre 1963 et 1973. Ils constatent 96 hommes décédés par cancer du pancréas et 43 femmes. En tenant compte du niveau glycémique après charge et en ajustant tous les autres risques de cancer (âge, tabac, obésité...), ils obtiennent :

- un RR de 1,65 (95% CI 1,05-2,60) pour des niveaux glycémiques post-charge compris entre 6,7 et 8,8 mmol/L,
- un RR de 1.60 (95% CI 0,95-2,70) pour des niveaux glycémiques compris entre 8,9 et 11 mmol/L,
- un RR de 2,15 (95% CI 1,22-3,80) pour des niveaux glycémiques supérieur à 11 mmol/L.

On observe donc un lien positif entre risque de cancer du pancréas et diabète. Ce lien est d'autant plus fort que les niveaux glycémiques sont élevés. De plus, le sexe masculin joue un rôle favorisant. Le risque accru du cancer du pancréas est d'autant plus important que la glycémie est élevée.

L'étude suédoise de Feng Wang réalisée en 2003 émet deux hypothèses [185] :

- Est-ce le cancer du pancréas qui provoque un diabète ?
- Ou est-ce l'inverse, c'est-à-dire que les conditions que crée le diabète seraient à l'origine du cancer du pancréas ?



Il constate que dans 80% des cas de cancer du pancréas, on observe aussi un diabète associé ou une intolérance au glucose. Il conclut qu'il n'y a pas encore de réponse à cette question et que le lien entre ces deux maladies est bien plus complexe que prévu.

Les deux hypothèses semblent se compléter.

Huxley et coll. ont fait la synthèse de certaines méta-analyses concernant le risque de cancer du pancréas chez le diabétique [82]. Ils étudient à partir d'une base informatique 17 études cas-témoin ainsi que 19 études basées sur des cohortes. Ces recherches débutent en 1966 et se poursuivent jusqu'en 2005. 9 220 personnes font partie de cette étude. Après ajustement par l'âge et le sexe, on obtient un RR de cancer du pancréas chez les diabétiques de type 2 de 1,82 (95% CI 1,66-1,89).

De plus, si la durée du diabète est inférieure à 4 ans, le risque de cancer du pancréas est accru de 50% comparé aux individus dont le diagnostic est plus ancien.

Dans l'étude japonaise de Inoué de 2006, le RR de développer un cancer du pancréas chez les hommes est de 1,85 (95% CI 1,07-3,20). Chez les femmes, il est à peine plus bas de 1,33. (95% CI 1,02-1,57). [85]

Aussi en 2006, Wang trouve des RR différents selon la durée du diabète pour les patients sous Metformine. Entre 1 et 4 ans de diabète diagnostiqué, le RR est de 2,4 (95% CI 1,4-4,0), entre 5 et 9 ans, le RR est de 2,0 (95% CI 1,2-3,4), et si la durée est supérieur à 10 ans, le RR est de 0,86 (95% CI 0,52-1,4). [185]

Ces patients voient donc ces RR diminuer au fil des années et cela vient montrer l'action protectrice du biguanide par rapport aux patients sous insuline qui eux ont un RR de cancer du pancréas 6,8 fois plus élevé.

Dans l'étude suédoise de Stattin de 2007, le risque est de 2,49 (95 % CI 1,23 à 5,45) quand le diagnostic de diabète est fait par la glycémie à jeun. Lorsqu'il est fait sur la glycémie après une charge orale au glucose, ce risque est moindre à 0,91 (95 % CI 0,47-1,78), sans distinction de sexe. [162]

Aussi comme vu plus haut dans l'étude coréenne, les auteurs observent une augmentation du risque de cancer du pancréas chez les diabétiques : RR de 1,91 (95% CI 1,52-2,41) pour les hommes et de 2,05 (95% CI 1,43-2,93) pour les femmes. [87]

En conclusion, chez les patients diabétiques, l'incidence du cancer du pancréas peut varier un peu d'une étude à l'autre du fait des différentes conditions expérimentales et des biais.

***Cependant dans tous les travaux, on observe une augmentation de l'incidence du risque de cancer et de mortalité chez les diabétiques.*** [159]

### 11.1.2 Diabète et cancer de la prostate :

L'étude de La Vecchia menée entre 1983 et 1992 recherche le lien entre diabète et cancer. Ce travail est fait sur tous les organes. Elle fut réalisée dans le Nord de l'Italie sur 9 991 patients. Les chercheurs observent donc un RR de 0,7 (95%CI 0,3-1,6)

(Un cancer de la prostate est survenu chez 125 hommes).

On constate moins de cancer de la prostate chez les patients diabétiques. [101]

Une autre étude dirigée par Carmen Rodriguez à Atlanta met aussi en évidence une baisse du risque de cancer de la prostate chez les patients diabétiques. Cela est d'autant plus marqué après une longue évolution du diabète. [144]

Cette analyse a été faite en 1992 avec des questionnaires de rappel en 1997 et 1999.

72 670 hommes ont été étudiés. On observe 5 318 cas de cancer de la prostate avec un RR de 0,67 (95% CI 0,6-0,75). Ce travail montre donc aussi une diminution des cas de cancer de la prostate chez les diabétiques.

De plus, cette publication américaine est intéressante car elle différencie les diabètes d'apparition récente et les diabètes évolués. On observe que pour les patients ayant un diabète depuis moins de 3 ans, il y a une augmentation du risque d'apparition du cancer de la prostate avec un RR de 1,23 (95% CI 0,92-1,65). Pour les hommes avec un diabète plus ancien (supérieur à 4 ans) le RR est de 0,63 (95% CI 0,56-0,71), ce qui montre une diminution du risque d'apparition du cancer de la prostate.

Une étude coréenne réalisée par le docteur Chin-Hsiao Tseng entre 1995 et 2006 a analysé le lien entre le cancer de la prostate et le diabète. Dans cette étude, il a utilisé une cohorte de 494 630 hommes de 40 ans et plus. Les patients sont d'origine taïwanaise.

Il établit des RR par tranche d'âge. [174]

Les résultats sont résumés dans le tableau 6 ci-après :

**Tableau 6 : Risques relatifs de cancer de la prostate en fonction de l'âge. [174]**

<b>Tranche d'âge (en année)</b>	<b>Tous âges</b>	<b>40-60</b>	<b>65-74</b>	<b>+ de 75</b>
<b>Risque Relatif</b>	5,83	2,09	1,35	1,39
<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	5,10-6,66	1,60-2,74	1,07-1,71	1,12-1,71

On observe donc bien dans cette étude une augmentation de l'incidence du risque de cancer chez les patients diabétiques. Ces données contrastent avec les nombreux autres travaux.

#### **Quelles sont les explications à ces risques différents ?**

Les auteurs l'expliquent par le fait suivant : l'hyperinsulinisme qui serait retrouvé qu'au début du diabète stimulerait la cancérogénèse.

L'insuline intervient sur les taux plasmatiques circulants d'IGF1 : ainsi un taux élevé d'insuline induit une élévation puis une décroissance de l'IGF1 libre par un phénomène de contre-régulation. L'IGF1 a un effet sur la cancérogénèse : on observe donc une augmentation du risque d'apparition du cancer de la prostate en début de diabète et une diminution d'incidence dans les cas de diabète évolué. Dans ce dernier cas, l'hyperinsulinisme est moins fréquent par épuisement des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas.

Ils constatent par ailleurs des taux faibles de testostérone et de sex-binding protein chez ces patients. La baisse de ces deux hormones expliquerait la diminution du risque de cancer de la prostate chez ces personnes car ce cancer est hormono-dépendant.

L'étude américaine de Zhihong Gong vient confirmer cette hypothèse. Elle comporte 10 258 participants. Cette analyse est menée par le centre de prévention du cancer de la prostate. 1 936 cancers de la prostate sont diagnostiqués grâce aux biopsies de prostate. Les analyses sont conduites avec un modèle de régression logistique pour mettre en évidence les facteurs favorisant la survenue d'un cancer de la prostate. [66]

Ils différencient les cancers de haut grade et ceux de bas grade en fonction du score de Gleason (Gleason  $\geq$  à 7) (Voir Annexe).

Pour les hommes avec un IMC à 25 kg/m<sup>2</sup>, le risque d'avoir un cancer de la prostate est diminué de 18% pour les cancers de bas grade. Par contre, il est augmenté de 29% pour les cancers de haut grade.

Pour les très hauts grades, le risque est augmenté de 78%.

Si on s'intéresse au facteur diabète, on observe une diminution du risque de 47% pour les bas grades et de 28% pour les hauts grades. Les auteurs concluent que l'obésité n'est pas un facteur confondant pour ce cancer car il augmente le risque de cancer de haut grade et diminue celui de bas grade.

Il est aussi démontré que les effets du diabète, de l'obésité et de la topographie de l'obésité sont indépendants pour le risque de cancer de la prostate. Pourtant, cela semble paradoxal car il y a un lien étroit entre obésité et diabète. Ces résultats suggèrent que pour la prostate, le risque réduit associé au diabète n'est pas lié à l'obésité mais à d'autres mécanismes.

### **Quels pourraient être ces mécanismes ?**

Ils ont été vu précédemment et nous les reprécisons.

Le diabète implique des niveaux d'insuline profondément altérés associés à des taux d'IGF1 bioactifs différents. Cela expliquerait les différentes incidences de cancer de la prostate chez les diabétiques. Au début de l'évolution du diabète, les taux d'insuline et d'IGF1 sont augmentés d'où un risque plus élevé de cancer de la prostate. Puis, avec l'apoptose des cellules  $\beta$  des îlots de Langherans du pancréas dans les cas de diabète évolué, les niveaux d'insuline passent en dessous de la norme d'où la baisse du risque de cancer.

La moindre bioactivité de l'IGF1 est liée à une modulation de l'IGF-binding protein elle-même modulée par le niveau d'insuline. S'il y a une baisse de l'insuline circulante, on observe une baisse de l'IGF1-binding protein porteuse d'où une diminution de l'IGF1.

Cette association, qui est différente selon le moment du diagnostic, est très difficile à démontrer. En effet, le cancer de la prostate et le diabète sont deux affections chroniques dont on a rarement un début clinique aigu. Le début exact de ces différentes maladies est donc impossible à estimer.

### **Quelles sont les difficultés rencontrées pour comparer ces différentes études ?**

Le diagnostic du cancer n'est pas identique pour chaque étude. Certaines font appel à des biopsies, d'autres se réfèrent aux taux de PSA et d'autres utilisent des gestes cliniques comme le toucher rectal pathologique. Il existe aussi une interaction avec les drogues qui traitent le diabète et avec ses complications.

L'étude de Zhihong Gong démontre également un lien entre le risque de cancer de prostate et la taille du patient [66]. Elle a comme avantage de recourir aux 3 méthodes de diagnostic du cancer de la prostate que sont : la biopsie, le toucher rectale et le taux de PSA. En effet, lorsqu'un individu avec un IMC compris entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>, il y a un lien positif démontré avec les cancers de la prostate de bas grade. D'autres études comme celle d'Andersson en 1996, Giovannucci en 1998 et Engeland en 2003 ont démontré le lien entre cancer de la prostate et la taille. Cependant, aucune des trois n'avaient différencié par type histologique et grade de la tumeur. [7][63][49]

### **Quelles sont les explications de ce lien ?**

Les adultes de grandes tailles seraient exposés dans l'enfance à des facteurs génétiques et environnementaux qui augmenteraient le risque de cancer de la prostate. L'étude de Glander s'intéresse aux taux d'IGF1 et l'étude de Mauras aux niveaux des stéroïdes.

La taille pour les adultes en surpoids n'est qu'un élément confondant et joue un rôle d'autant moins important que l'obésité est importante.

### **Quel est le lien réel entre cancer de la prostate et diabète ?**

En 2006, Giovannucci et Kasper entreprennent une méta-analyse comprenant 19 études de 1971 à 2005 qui réalise des risques relatifs d'apparition du cancer de la prostate chez les diabétiques. Ils retrouvent un risque relatif moyen de 0,84 (95%CI 0,76-0,93). Il y a donc une diminution du risque de 16%. Ils s'intéressent ensuite aux différentes études de cohorte. Ils observent dans ce cas une diminution du risque de 19%. Pour les études cas-témoin seules, ils décrivent une baisse de 11%. [92]

En ce qui concerne l'analyse des sous-groupes, ils diagnostiquent le cancer de la prostate grâce au taux de PSA. Dans ces conditions, il existe une baisse du risque de 6% et quand ils ajustent avec d'autres facteurs confondants, le RR est de 0,93.

Ils concluent à une baisse du risque de cancer de la prostate chez le diabétique. Les mêmes mécanismes physiologiques précédemment décrits expliquent la baisse du risque.

Dans une autre étude américaine publiée en 2009, Jocelyn Kasper essaie d'expliquer le lien entre diabète et cancer de la prostate. Le travail débute en 1986 et inclut des hommes travaillant dans le domaine de la santé jusqu'en 2004. Sur 51 529 patients inclus, 4 511 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été détectés. Les résultats sont très intéressants. En comparaison aux patients non-diabétiques, les hommes diabétiques de ce groupe ont un RR de 0,83 de développer un cancer de la prostate. Si le diagnostic du diabète n'est pas fait depuis au moins un an, le risque relatif est accru à 1,30 (95%CI 0,97-1,72). [93]

En fait, les auteurs démontrent que plus le diagnostic du diabète est ancien plus le risque d'apparition du cancer de la prostate est faible. Donc, le facteur « temps » joue un rôle important. Ces données confirment le résultat des études précédentes et elles confortent les résultats publiés après 1994.

En effet, avant cette date, le taux de PSA sanguin n'était pas disponible et les études publiées non concluantes. Après 1994, l'ensemble des travaux confirme la diminution de l'incidence de cancer de la prostate en cas de diabète.

L'équipe du docteur Waters a réalisé en 2009 une étude de cohorte avec une analyse multiethnique. Elle inclut une population de 86 303 hommes de toutes origines. Les auteurs ont diagnostiqué 5 941 nouveaux cas de cancer de la prostate sur 12 ans. Sur l'ensemble de tous les diabétiques, le RR est de 0,81 (95%CI 0,74-0,87). [188]

Pour le sous-groupe ne comprenant que les hommes américains ayant des ancêtres européens, le RR est encore plus bas, de 0,65 (95%CI 0,50-0,84). Chez les noirs américains, le RR est plus élevé de 0,89 (95%CI 0,77-1,03).

Cependant, il reste inférieur à 1.

Ils observent des niveaux de PSA moyen diminués pour tous les hommes quel que soit leur origine ethnique.

Ils concluent que le diabète est bien un facteur protecteur pour le cancer de la prostate. Cependant, d'autres études seraient nécessaires pour étudier l'impact des facteurs environnementaux et génétiques.

### **Quelle est l'effet de la Metformine ?**

Evans publie dans le « *BMJ* » en 2005 et Bowker dans « *Diabetes Care* » en 2006 que la Metformine réduit le risque de cancer et la mortalité. [52][29]

Il faudrait d'autres études qui examinent les taux d'IGF1 et de stéroïdes en fonction des traitements et du type de diabète pour analyser de façon plus précise la réduction du risque de diabète de la prostate chez les diabétiques. [155]

Un autre travail fait à Seattle par les docteurs Wright et Stanford en 2009 confirme l'action protectrice de la Metformine et son activité antitumorale contre le cancer de la prostate.

La population masculine étudiée est d'origine caucasienne. Ces hommes âgés de 35 à 74 ans ont eu un cancer de la prostate entre 2002 et 2005 et vont être comparés à des témoins selon un schéma d'étude « cas-témoins ». [192]

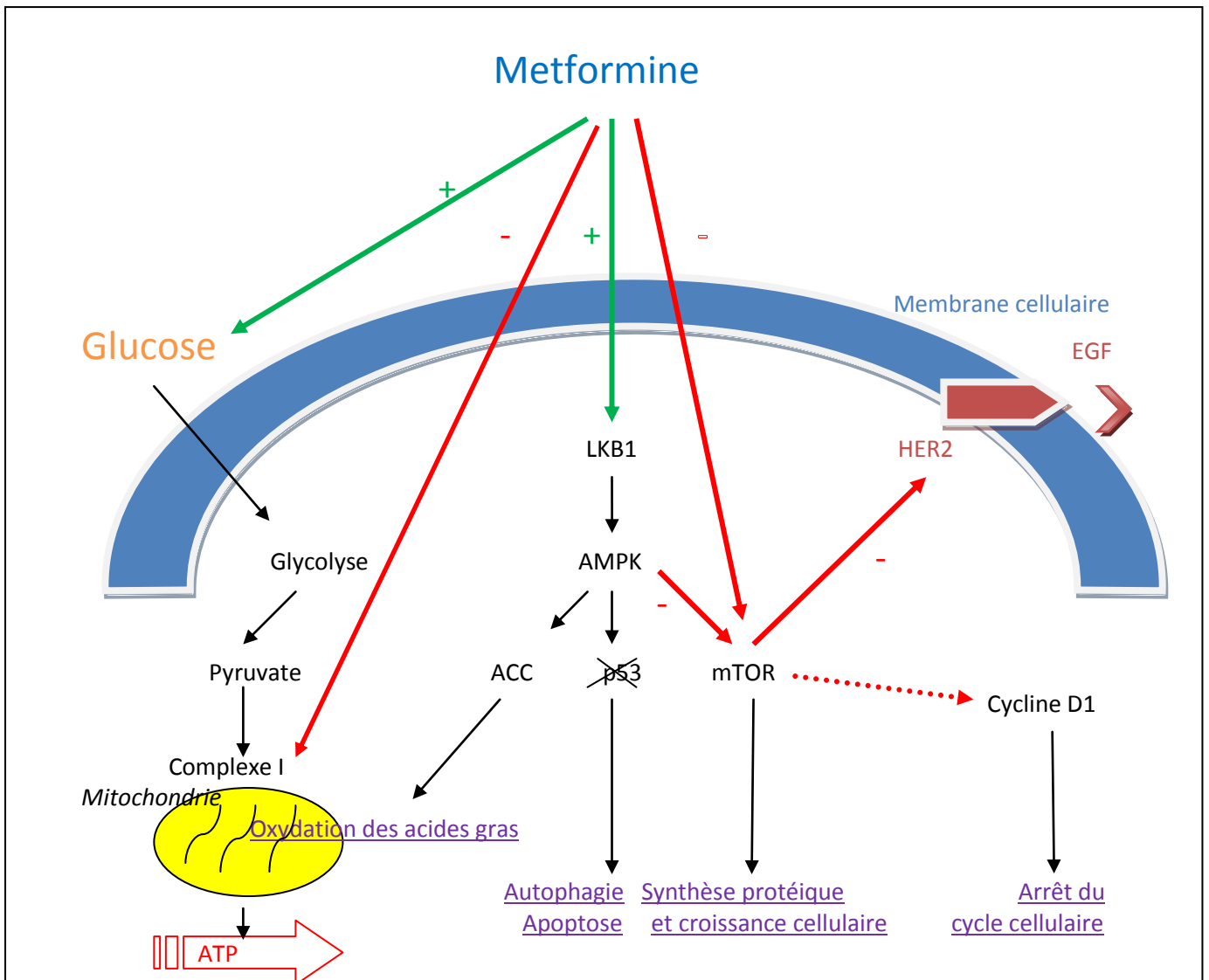
Une régression logistique est réalisée sur les 1 001 cas de cancer récéncés. Chez les patients utilisateurs de Metformine, on observe une diminution du risque de cancer de prostate de 44%. Les auteurs soulignent que ces résultats ne concernent que les patients d'origine caucasienne et n'observent aucune diminution pour les patients d'origine africaine.

Cette étude cas-témoin conforte ce qui avait été trouvé par d'autres travaux comme Wang en 2006 démontrant une diminution du risque de cancer de la prostate chez les patients diabétiques et notamment un rôle potentiellement antitumoral de la Metformine. [185]

### **Quels sont les mécanismes cellulaires impliqués ?**

La Metformine aurait un certain nombre d'activités antitumorales sur la cellule. Elle possède une activité antinéoplasique en activant les voies de l'AMP-kinase, la voie P53, la contre régulation de la voie D1 de la cycline et supprime l'expression de l'HER2. [20]

La figure 7 comprenant ces différentes voies permettra de les illustrer :



**Figure 7 : Action de la Metformine sur les cellules cancéreuses : inhibition du complexe I mitochondrial. Activation de la glycolyse et de l'AMPK d'où inhibition de la mTOR et donc de la prolifération cellulaire. En fonction du type cellulaire, on observe de plus une autophagie, une apoptose et un arrêt du cycle cellulaire. [86]**

D'autres auteurs expliquent que la diminution du risque de cancer de la prostate serait provoquée par les modifications hormonales et métaboliques consécutives au diabète. Ce dernier instaurerait un milieu moins carcinogène pour la prostate. Ils émettent l'hypothèse de la présence du variant génétique TCF2 (Transcription Factor 2) sur l'ADN du diabétique, et pour les diabètes de type Mody, qui expliqueraient ce lien à la baisse entre diabète et cancer de la prostate. [144]



Plus récemment, l'étude d'Evans publiée en 2005 dans le « *BMJ* » démontre que les patients qui prennent de la Metformine ont un risque sensiblement diminué d'être atteints par un cancer de la prostate mais par d'autres cancers. Son travail porte sur l'analyse d'une base de données qui croise la prescription de Metformine et l'incidence des cancers. Il en résulte une baisse de 23% de cancers chez les patients sous Metformine. Cette baisse est encore plus forte pour les personnes qui prennent la Metformine sur une longue période. (Ces données générales seront reprises plus loin). [52]

L'étude de Bowker en 2006 analyse aussi les fichiers de mortalité par cancer d'une province canadienne et la prise d'un traitement antidiabétique (Metformine et sulfonylurées). [29]

Si les patients prennent des sulfamides hypoglycémiantes, on observe une augmentation du risque de cancer alors qu'on voit l'inverse pour la Metformine.

Cette étude montre une action de la durée du traitement : plus la prise de Metformine est longue plus le risque de cancer baisse. Cependant, les auteurs soulignent l'existence d'un « biais ethnique » pour les effets de la Metformine. Le risque relatif de cancer de prostate est plus faible chez les européens-américains que chez les africains traités par Metformine. Une des explications environnementales viendrait du fait que les africains viennent plus tard aux soins et auraient un contrôle glycémique plus mauvais.

**En conclusion : les différentes études montrent que les patients diabétiques ont un risque moindre d'être atteints d'un cancer de la prostate par rapport à la population générale et particulièrement les hommes d'origine caucasienne ou européenne.**

**De plus, il est démontré le rôle protecteur de la Metformine contre le cancer de la prostate et cette action est d'autant plus marquée que le traitement est long.**

### 11.1.3 Diabète et cancer du rein :

De nombreuses études de cohorte ont montré que le risque de cancer du rein est accru en cas de diabète. Les travaux ne sont cependant pas tous concordants. [103][112][189]

Dans une publication de 2005, Washio et son groupe de chercheurs japonais n'ont pas mis en évidence un risque augmenté. [187]

Dans un second travail réalisé en 2007, ils ont démontré une augmentation du risque de cancer et ont tenté d'en trouver les raisons. [186]

En ce qui concerne l'obésité, ils mettent en évidence un lien direct car la prévalence de l'obésité au Japon n'est pas comparable à celle des autres pays développés.

Ils analysent l'impact de l'hypertension artérielle. Ils expliquent partiellement le risque de décès plus important par ce dernier facteur. Cependant, ils ne trouvent pas d'autres facteurs confondants après ajustement par âge et par sexe.

Dans une population caucasienne, une méta-analyse plus récente publiée dans « Diabetologia » met en évidence une association positive entre diabète et cancer du rein. Les auteurs ont analysé 9 études de cohorte et le RR va de 0,52 à 2,50 en fonction des populations étudiées. Ils situent le RR moyen à 1,42 (95% CI 1,06-1,91). [103]

Ils démontrent qu'il y a bien un lien positif entre diabète et cancer du rein. Les explications physiopathologiques sont les mêmes que pour les autres organes avec le rôle de l'hyperinsulinisme et la voie de l'IGF1. Ces données sont résumées dans les tableaux 7, 8 et 9 suivants :

**Tableau 7 : Risques relatifs du cancer du rein chez les diabétiques selon les études européennes. [103]**

<b>Etude</b>	<b>Pays</b>	<b>Sexe</b>	<b>Age</b>	<b>Nombre de personnes</b>	<b>Risque relatif (95% CI)</b>
Wideroff et al. [189]	Danemark	Homme	Tout âge	109 581	1,40 (1,20-1,60)
Wideroff et al. [189]	Danemark	Femme	Tout âge		1,70 (1,40-1,90)
Hemminki et al. [77]	Suède	Homme/Femme	>39	125 126	2,50 (2,28-2,75)
Swerdlow et al. [165]	Royaume-Uni	Homme/Femme	30-49	5 066	1,13 (0,54-2,08)
Ogunleye et al. [131]	Ecosse	Homme/Femme	Tout âge	9 577	0,52 (0,21-1,27)

**Tableau 8 : Risques relatifs de cancer du rein chez les diabétiques selon les études asiatiques. [103]**

<b>Etude</b>	<b>Pays</b>	<b>Sexe</b>	<b>Age</b>	<b>Nombre de personnes</b>	<b>Risque relatif (95% CI)</b>
Khan et al. [94]	Japon	Homme	40-79	56 881	1,10 (0,26-4,72)
Khan et al. [94]	Japon	Femme	40-79		2,36 (0,30-18,53)
Inoue et al. [85]	Japon	Homme	40-69	97 771	1,92 (1,06-3,46)
Inoue et al. [85]	Japon	Femme	40-69		1,36 (0,32-5,78)
Jee et al. [87]	Corée du Sud	Homme	30-95	829 770	1,21 (0,98-1,53)

**Tableau 9 : Risques relatifs de cancer du rein chez les diabétiques selon les études américaines. [103]**

<b>Etude</b>	<b>Pays</b>	<b>Sexe</b>	<b>Age</b>	<b>Nombre de personnes</b>	<b>Risque relatif (95% CI)</b>
Atchison et al. [10]	Etats-Unis	Homme	18-100	4 501 578	1,09 (1,03-1,16)
Nicodemus et al. [129]	Etats-Unis	Femme	55-69	34637	1,68 (0,88-3,21)

A ce jour, aucune grande étude spécifique n'est parue quant à l'effet de la Metformine sur le cancer rénal.

#### 11.1.4 Diabète et cancer colorectal :

Larsson et coll., dans une méta-analyse éditée en 2005, regroupent 15 études dont 6 études cas-témoin et 9 études de cohorte. Ils concluent que malgré l'hétérogénéité des travaux, le RR est élevé à 1,30 (95% CI 1,20-1,40). [102]

Les valeurs moyennes qu'ils retrouvent sont de façon plus précise, de 1,33 (95% CI 1,23-1,44) chez la femme et de 1,29 (95% CI 1,15-1,44) chez l'homme.

Ces auteurs font également une distinction en fonction des sites anatomiques du gros intestin. Le RR qu'ils trouvent est de 1,43 (95% CI 1,28-1,60) pour le côlon et de 1,33 (95% CI 1,23-1,44) pour le rectum.

L'étude de Flood publiée en avril 2010 rapporte que dans la population diabétique, le risque de cancer colorectal est augmenté. Le RR est de 1,60 (95% CI 1,18-2,18). [55]

Plus distinctement, il suggère aussi qu'après 4 années de développement de diabète, le risque relatif de cancer colorectal est accru.

Les causes physiopathologiques avancées sont toujours les mêmes avec le rôle de l'hyperinsulinisme relatif et des facteurs de croissance.

Les travaux concernant l'effet de la Metformine dans la carcinogénèse colique ont été publiés par Algire et collaborateurs. Il s'agit de travaux expérimentaux. Il a été prouvé que chez la souris porteuse d'un cancer colique provoqué cliniquement et favorisé par des diètes riches en acides gras et hypercaloriques, l'administration de Metformine réduit l'évolution des cellules tumorales par effet sur la voie de l'AMPK.

Les auteurs y voient une voie prometteuse dans la prise en charge du cancer colique (voie métabolique). [2]

A ce jour, il n'y a pas de publications concernant les cancers coliques chez l'homme et le rôle éventuel de la Metformine.

#### 11.1.5 Diabète et cancer du sein chez les femmes diabétiques:

Une étude chinoise menée par l'équipe du docteur Liao publiée en 2010 confirme que la population asiatique a une incidence moindre de cancer du sein par rapport aux femmes caucasiennes. [110]

Ils s'intéressent au cancer du sein chez la femme et au rôle potentiel du diabète. Ils comparent un groupe de femmes diabétiques à un groupe de femmes non-diabétiques.

Ils incluent 143 femmes dans chaque groupe qui sont appariées pour :

- la parité,
- l'indice de masse corporelle,
- l'âge de la ménopause,
- le nombre de récepteurs hormonaux excepté les récepteurs à la progestérone exprimés par le tissu tumoral.

Après différents ajustements, comme la taille de la tumeur, le stade, la distance des ganglions, les auteurs démontrent que chez les femmes diabétiques de type II, le diabète est un facteur de risque promoteur de cancer et notamment chez les femmes non-ménopausées. D'autres études beaucoup plus anciennes montrent une incidence de 18 à 20% de cancer du sein chez la femme avec un diabète. [85][87][141][162][174]

Par ailleurs, dans une étude de 2010, Li démontre que la présence d'un diabète est associée à un RR de 2,2 de présenter un second cancer du sein. [109]

Publié dans « *Diabetes care* » en 2010, un travail de Bodmer et coll. confirme un effet bénéfique de l'usage à long terme de la Metformine pour diminuer le risque de cancer du sein. Il étudie une base de données contenant 22 621 patientes sous différents traitements anti-diabétiques. Il réalise une étude cas-témoin et après ajustement, les auteurs identifient 305 cas de cancer du sein avec un âge moyen de  $67,5 \pm 10,5$  ans. Les patientes du groupe « Metformine » ainsi que les 120 témoins sous Metformine depuis au moins 5 ans ont un RR de cancer du sein de 0,44 (95% CI 0,24-0,82) par rapport aux autres personnes prenant un autre traitement antidiabétique. [23]

**Une diminution du risque de cancer du sein est donc observée chez ces patientes diabétiques de type 2 sous Metformine.**

La même année, l'équipe du docteur Gonzalez-Angulo, l'équipe du docteur Wysocki, ainsi qu'en 2011, celle du docteur Schott viennent confirmer ces résultats. [67][154][191]

### 11.1.6 Diabète et cancer de l'endomètre :

Shoff et coll. ont démontré, après ajustement, que le RR de cancer de l'endomètre chez les femmes diabétiques est augmenté à 1,86 (95% CI 1,37-2,52). Pour les auteurs, il y a certainement un lien avec le surpoids. [157]

C'est en faisant différents ajustements que les chercheurs publient dans l' « *American Journal of Epidemiology* » que seules les femmes obèses diabétiques ont un RR accru en ce qui concerne le cancer utérin.

Une étude épidémiologique de Kristin montre un certain niveau de discordance car le facteur confondant est l'obésité. Les facteurs explicatifs sont d'ordre hormonal et ont un lien avec l'hyperinsulinisme. [100]

Le docteur Rebecca Troisi publie dans la même revue une étude tenant compte des taux circulants d'hormones sexuelles et de C-peptide à jeun. [173]

Sur 3 ans, 165 femmes ménopausées et ayant un cancer de l'endomètre sont incluses. L'auteur n'arrive pas à démontrer que le risque accru de cancer de l'endomètre chez ces femmes est lié aux taux élevés d'insuline.

Andersson et coll. ont analysé une cohorte de 24 664 femmes ménopausées. Ce groupe est suivi pendant 12 ans. 346 cas de carcinome de l'endomètre ont été observés. Ils ont conduit différents traitements statistiques. Ils ont notamment ajusté les groupes sur les IMC et sur les valeurs du rapport taille/hanche. Ils concluent que le RR de cancer de l'endomètre chez la femme diabétique est de 1,43 (95%CI 1,36-1,50). [6]

Ce RR accru existe quelque soit l'indice de masse corporelle.

En effet, le rôle de l'indice de masse corporelle a été associé au risque accru de cancer de l'endomètre par différents travaux : Tretli en 1990, Swanson en 1993, Ballard-Barbash en 1996, Goodman en 1997, Furberg et Jonsson en 2003, Schouten en 2006 et Bjorge en 2007. [17][22][60][68][89][152][164][172]

Lindermann et coll., dans une étude norvégienne s'intéressent au même sujet. [113]

C'est pourquoi ils ont étudié 36 761 femmes norvégiennes sur 15 ans de suivi en tenant compte de l'IMC, du diabète et du tabac.

Ils démontrent qu'il y a une association très forte entre l'IMC et le cancer de l'endomètre. Elle est d'autant plus forte si les femmes sont diabétiques.

Ce RR est de 3,13 (95% CI 1,92-5,11).

L'étude de Saltzman et coll. a tenté aussi de vérifier si le lien avec le diabète était confondant avec l'IMC. Ils ont analysé 1 303 cas de cancer de l'endomètre. Ils les ont comparé à 1 779 témoins entre 1985 et 1999. [150]

Le résultat est le suivant :

- le risque de cancer de l'endomètre associé au diabète de type II ne varie pas avec l'IMC.
- Le facteur de risque pour ces auteurs est seulement le diabète.

Une autre étude de cohorte de Friberg et coll. en 2007 conclut à un risque deux fois supérieur pour l'apparition d'un cancer de l'endomètre chez une patiente si elle est diabétique. Ces auteurs proposent une réduction du poids et une augmentation des activités comme actions importantes de prévention du cancer de l'endomètre chez les femmes diabétiques. [59]

Enfin des publications plus anciennes de 2003 incluant 29 187 patientes de 1965 à 1999 s'intéressent au diabète de type 1. Dans ce cas aussi, le RR de cancer de l'endomètre est accru et s'élève à 2,7 (95% CI 2,57-2,83). [197]

Ce sur-risque de cancer endométrial est diminué en cas d'utilisation de Metformine.

En 2010, Cantrell et coll. décrivent les mécanismes de l'action anticancéreuse de la Metformine [31]. Pour eux, la Metformine inhibe la prolifération cellulaire en agissant sur les voies de l'AMPK et de la mTOR.

Ces essais sont fait sur des lignées cellulaires de carcinome endométrial.

Deux autres études en 2012 analysent l'effet de la Metformine en tant qu'adjuvant des traitements anticancéreux. Elles arrivent toutes deux aux mêmes conclusions. [44][74]

Il a été démontré in vitro sur des lignées cancéreuses de cellules de l'endomètre que la Metformine potentialise l'action de chimiothérapies telles que le cisplatine ou la paclitaxel. Ils obtiennent de meilleurs résultats en associant la Metformine à ces traitements et ils pensent pouvoir diminuer les doses d'anticancéreux à administrer d'où moins d'effets secondaires.

Tout comme Cantrell, les auteurs expliquent que la Metformine a un effet sur la prolifération cellulaire par la voie de la mTOR et un grand potentiel thérapeutique futur est envisagé par les auteurs.

Rattan en 2011 décrit ces mêmes voies mais sur des lignées cellulaires de carcinomes ovariens [142]. Des études cliniques et thérapeutiques à échelle humaine doivent être réalisées pour confirmer cette action chez la femme.

### **11.1.7 Diabète et lymphome non-hodgkinien :**

Une étude réalisée en 2000 à Turin analyse les facteurs associés aux risques de cancer hématopoïétique. C'est une étude cas-témoin multicentrique. Elle inclut 1 718 témoins ainsi que 1 486 hommes et 1 183 femmes malades pendant 3 ans. Parmi tous ces patients, 183 étaient diabétiques. Pour ces chercheurs, il n'y a aucun lien entre le diabète et les maladies hématopoïétiques. [122]

L'étude américaine de Cerhan conduit au même résultat après une analyse de 1 321 personnes âgées entre 20 et 74 ans et VIH négatif. Ce travail dura 2 ans entre 1998 et 2000. [32]

Pour le lymphome non-hodgkinien, il y a encore très peu d'études et aucun travail pertinent n'a été publié à ce jour.

### **11.1.8 Diabète et cancer du foie :**

Le carcinome hépato-cellulaire est la cinquième cause la plus fréquente de tumeurs malignes dans le monde et la troisième cause de décès par cancer. Le diabète de type 2 est actuellement connu pour être un facteur de risque du cancer du foie. De nombreuses études ont montré cette association ainsi que pour les cirrhoses et les infections à virus de l'hépatite C.

Une première étude dirigée par Davila en 2005, utilisant une base de données médicales, obtient une augmentation du risque de cancer du foie chez les diabétiques deux fois plus élevé par rapport aux non-diabétiques. Pour l'auteur, le diabète est un facteur de risque indépendant de carcinome hépatocellulaire. [40]

Une étude cas-témoin rétrospective réalisée de janvier 1994 à juin 2006 comprend 465 patients ayant un cancer du foie comparés à 490 témoins. Une distinction est faite pour les patients atteints de diabète de type 1 ou 2 et les alcooliques. Après analyse multi-variée, les chercheurs confirment que le diabète est un facteur indépendant du carcinome.

Pour ces médecins, le lien entre diabète et cirrhose est dû aux taux d'acides gras libres accrus au cours de la stéatopathie non alcoolique qui fait le lit du cancer. [43]



Hans-Olov Adami en Suède étudie la relation entre cancer du foie et diabète. Il observe un nombre de cancers du foie et du tractus biliaire élevé chez les diabétiques. Cette étude a été réalisée de 1965 à 1983 avec un suivi de 1 à 24 ans.

Il déclare 819 cas de cancer du foie et 286 des voies biliaires sur les 153 800 patients. Il confirme aussi le lien entre cancer hépato-biliaire et diabète. [1]

Les études réalisées par Coughlin confirment que chez les hommes diabétiques le risque de cancer du foie est accru : il est difficile de dire que c'est exclusivement le diabète car il y a de nombreux facteurs confondants. [37]

Dans d'autres études, le diabète de type 2 peut être la conséquence du carcinome et non la cause. Les auteurs insistent aussi sur le lien temporel entre diabète et cancer. [85][87][141]

Donadon et coll. ont démontré que les patients diabétiques de type 2 ont un risque accru de cancer du foie indépendamment des facteurs de confusion. [43]

Le diabète est plus souvent la cause que la conséquence. Pour ces auteurs, le diabète est associé à un risque augmenté par 3 d'avoir un cancer du foie. Ils indiquent aussi que s'il y a un diabète préexistant, il est nécessaire d'imposer une surveillance poussée sur l'apparition de cancer du foie et sur les autres cancers.

Hassan publie en 2009 l'impact de la durée du diabète sur le risque de cancer du foie. Il observe un risque accru avec une durée plus grande de diabète. Il note aussi une baisse du risque de développer un cancer du foie de 70% quand un traitement par un biguanide est pris. Cette baisse du risque n'existe pas avec les autres drogues antidiabétiques qu'il a analysé et notamment les sulfamides. [76]

Le tableau 10 ci-après résume leurs travaux en analysant la prévalence du diabète chez 140 personnes ayant un cancer du foie en comparaison à 115 personnes témoins et ceci en fonction de différents critères démographiques et de facteurs de risques du cancer du foie.

**Tableau 10 : Comparaison de la prévalence du diabète entre un groupe de patients atteints du cancer du foie et un groupe témoins selon différents critères. [76]**

Critères	Prévalence du diabète	
	Cas présentant un cancer du foie (N=140) en %	Témoin (N=115) en %
<b>Sexe</b>		
Homme	37,5	12,3
Femme	23,1	7,9
<b>Age</b>		
≤ 40 ans	6,7	2,0
41-50	10,9	7,7
51-59	27,7	10,1
60-69	47,0	10,9
≥ 70 ans	37,4	15,1
<b>Race</b>		
Blancs non-hispaniques	31,3	9,5
Hispaniques	57,1	16,7
Noirs américains	27,5	15,4
Asiatiques	16,7	37,5
<b>Virus de l'hépatite</b>		
Non présent	40,5	10,2
Virus de l'hépatite C	23,4	33,3
Virus de l'hépatite B	41,7	8,0
Virus de l'hépatite B et C	25,0	33,3
<b>Consommation de cigarettes</b>		
Oui	33,3	11,1
Non	33,3	9,8
≤ 20 paquets-années	30,4	8,9
≥ 20 paquets-années	35,2	13,3
<b>Consommation d'alcool</b>		
Oui	31,1	9,7
Non	38,0	11,3
≤ 60mL d'éthanol par jour	31,3	9,6
≥ 60mL d'éthanol par jour	30,3	10,8
<b>Antécédent familial de cancer</b>		
Oui	31,1	9,6
Non	36,4	12,4
Cancer du foie	41,7	0

Il ressort de ce travail que la prévalence du diabète est 4 fois supérieure chez les personnes ayant un cancer du foie et qu'elle est supérieure pour chaque critère par rapport aux témoins.

Les hommes âgés de 60 à 69 ans semblent plus touchés ainsi que les hispaniques et les personnes atteintes par le virus de l'hépatite B. La consommation d'alcool, de cigarettes et la présence d'un cancer dans son entourage familial augmentent le risque par 3 d'avoir un diabète pour les personnes ayant un cancer du foie.

De plus, ces mêmes chercheurs établissent le fait que c'est le diabète qui est à l'origine du cancer du foie et non l'inverse.

### **Quel est l'impact de la Metformine ?**

L'étude taïwanaise de Lee comprend 800 000 patients dont 480 984 qui ont au moins 20 ans en janvier 2000, qui n'ont pas de cancer et qui prennent ou pas de la Metformine. Les auteurs concluent que le traitement du diabète et notamment la Metformine peut affecter l'incidence du cancer et sa mortalité avec un rôle protecteur de la Metformine. [106]

Une étude écossaise réalisée par Evans en 2005 a mis en évidence le rôle protecteur de la Metformine vis-à-vis du cancer du foie. [52]

Ces données sont confirmées par l'étude de cohorte réalisée en 2009 par Libby. [111]

Un travail de Currie et coll. dans « *Diabetologia* » en 2009 suggère dans une étude rétrospective que le cancer hépatique (mais aussi colorectal et pancréatique) pourrait bénéficier de cet effet protecteur. Chez les hommes, ce lien est direct. De plus, ils observent aussi que les drogues sécrétagogues augmentent le risque de cancer contrairement à la Metformine. [39]

Une autre étude de Valter Donadon essaye de déterminer aussi le rôle de l'insuline dans le cancer du foie. L'association du diabète de type 2 et du cancer du foie est maintenant prouvée. [43]

De nombreuses publications ont rapporté une élévation des taux de mortalité par néoplasie. Des études plus récentes ont montré aussi que certaines drogues antidiabétiques favorisent des taux circulants d'insuline augmentés qui seraient plus favorables au développement de tumeurs. Ceci a été démontré avec les sulfonylurées et l'insuline. [14][29][53][91]

**La Metformine est, elle, à l'inverse, protectrice.**

## 11.2 Metformine : une nouvelle arme dans la pharmacologie anticancéreuse ? :

La Metformine interagit avec la voie AMPK/mTOR. Cette voie régule les gènes impliqués dans la néoglycogénèse. Elle a pour rôle la synthèse des protéines et la croissance des cellules.

La voie mTOR est sensible au niveau énergétique de la cellule. Elle peut être activée par des voies mitogéniques et être régulée de façon négative par la voie de l'AMPK.

Lorsque la concentration intracellulaire d'ATP diminue, l'AMPK régule négativement la voie mTOR : la concentration intracellulaire d'ATP chute et il y a inhibition de la prolifération des cellules. Cette activité antiproliférative est l'explication de l'effet antimitotique de la Metformine et qui a conduit à de nombreux travaux.

### **Rappel des données épidémiologiques en faveur du rôle anticancéreux de la Metformine :**

Un certain nombre d'éléments ont été décrits plus haut mais quelques travaux méritent encore d'être soulignés.

#### **Incidence des cancers chez les personnes traités par Metformine :**

- Evans et coll. ont publié en 2005 dans le « *BMJ* » une étude avec 11 876 diabétiques de type 2. Les travaux ont concerné la période entre 1993 et 2001. 923 patients ont développé un cancer. Les auteurs ont comparé les groupes en fonction du traitement antidiabétique. Chez les patients traités par Metformine au moins une fois dans l'année avant le diagnostic du cancer, l'incidence d'apparition d'un cancer est de 36%. On atteint 39% lorsque le patient n'a jamais eu de Metformine. Ce bénéfice du traitement par Metformine est évalué après ajustement. Ils notent une diminution de 23% du risque de cancer par rapport au groupe « témoin » chez les patients sous Metformine. La diminution est encore plus forte, à moins de 46%, après 5 ans de traitement par la Metformine. Cela suggère un lien dose-réponse entre la quantité de Metformine administrée et le risque de cancer. [52]
- Dans « *Acta Diabetologia* », en 2009, Monami et coll. ont analysé une autre cohorte durant plus de 36 mois. Ils ont montré aussi un risque diminué de cancer chez les patients traités par Metformine. [124]

- En 2010, un autre travail montre une baisse de l'incidence de cancer du sein lorsqu'il y a un traitement par Metformine et d'autres travaux pour le cancer de la prostate ont donné les mêmes résultats. [23][192]
- Libby et coll. ont étudié sur 10 ans un groupe de patients diabétiques traités par Metformine et ils l'ont comparé à un groupe de patients non traités. Chez ces derniers, le risque de cancer est de 11,6% alors qu'il n'est que de 7,3% pour le groupe « Metformine ». Après ajustement, le RR de cancer pour les patients sous Metformine est de 0,63 (95% CI 0,53-0,75). [111]

La Metformine a bien un effet protecteur.

### **Rappel des données expérimentales en faveur d'un rôle anticancéreux de la Metformine.**

Un effet sur la prolifération cellulaire a aussi été mis en évidence sur des cultures cellulaires issues de différentes tumeurs solides telles que :

- le rein,
- la prostate,
- le pancréas,
- l'ovaire,
- le côlon,
- le sein.

Cet effet anti-prolifératif varie en fonction de la concentration et est surtout mis en évidence pour des concentrations élevées de produits, c'est-à-dire de 5 à 30 mmol/L. La sensibilité des cellules tumorales à la Metformine est aussi variable en fonction de l'origine cellulaire. Ces concentrations ne sont pas observées lors d'un usage thérapeutique de la Metformine. Lors d'un usage courant, les taux plasmatiques de Metformine varient de 10 à 40 µmol/L. Différents modèles expérimentaux de cancers ont été utilisés et notamment des modèles murins.

En 2010, Green a analysé, en utilisant un modèle expérimental de xénogreffes, l'effet de la Metformine sur des cellules de leucémie myéloïde aigüe.

Il s'agit d'un effet in vitro qui a pour but d'analyser l'action inhibitrice de la Metformine sur la croissance des cellules cancéreuses.

Par ailleurs, in vivo, l'administration intra-péritonéale de la Metformine à dose de 250 mg/kg a un effet suppresseur de tumeur dans le modèle animal. [69]

Ainsi en utilisant des souris transgéniques HER-2/neu (gène muté proto-oncogène), Anisimov a montré que l'administration orale de 100 mg/kg de Metformine a un effet de non développement de tumeur de sein chez cet animal. [8]

Chez la souris PTEN +/- (gène impliqué dans le contrôle tumoral) traitée par 300 mg/kg de Metformine (dans eau de boisson), on retarde fortement le développement et la formation de tumeur.

Les souris Apc Min/+ (gène impliqué dans les cancers intestinaux) sous 250 mg/kg de Metformine per os ont montré un moindre développement de polypes intestinaux.

D'autres modèles ont été utilisés notamment de carcinogénèse chimique :

La Metformine empêche, chez des hamsters avec une insulino-résistance, la formation de lésions pancréatiques induites par des produits chimiques cancérigènes.

Il y aurait un rôle préventif de la Metformine chez ces animaux insulino-résistants avec une baisse de l'hyperinsulinémie et une baisse de l'insulino-résistance.

La Metformine réduit de manière significative et très importante la croissance de cellules cancéreuses de poumons chez la souris nude. (souris génétiquement muté sans système immunitaire).

Elle bloque aussi la croissance de cellules carcinomateuses coliques in vivo chez les souris soumises à un effet stimulateur d'une « diète » de haute énergie.

La voie de l'insulino-résistance n'est pas la seule incriminée car d'autres modèles animaux, notamment murins non-hyperinsuliniques, voient un effet anti-néoplasique de la Metformine se développer indépendamment des taux circulants d'insuline.

Ces effets bénéfiques de la Metformine dans ces modèles expérimentaux animaux sont résumés dans les tableaux 11 et 12 suivants :

**Tableau 11 : Analyse bibliographique de l'effet de la Metformine administrée per os sur différents modèles animaux.**

<b>Référence</b>	<b>Type de cancer</b>	<b>Modèle expérimental</b>	<b>Quantité de Metformine utilisée (mg/kg)</b>
<b>Huang et al. 2008 [81]</b>	Tous types	Souris PTEN+/-	300
<b>Liu et al. 2009 [114]</b>	sein	Xénogreffe de souris nude	2 mg/L dans eau de boisson
<b>Bojkova et al. 2009 [24]</b>	sein	Carcinogénèse chimique	50 à 500
<b>Anisimov et al. 2005 [8]</b>	sein (tumeur spontanée)	Souris Her2/neu	100
<b>Tomimoto et al. 2008 [170]</b>	polype	Souris APC(Min/+)	250
<b>Schneider et al. 2001 [151]</b>	pancréas	Cancer chimique chez hamster	320
<b>Ben Sahra et al. 2008* [20]</b>	prostate	Xénogreffe de souris nude	200
<b>Algire et al. 2008 [4]</b>	poumons	Xénogreffe de souris nude	50

\*dans cette étude la voie intra-péritonéale a aussi été utilisée

**Tableau 12 : Analyse bibliographique de l'effet de la Metformine administrée par voie intra-péritonéale sur différents modèles animaux.**

Référence	Type de cancer	Modèle expérimental	Quantité de Metformine utilisée (mg/kg)
<b>Buzzai et al. 2007</b> [30]	côlon	Xénogreffe de souris nude	250
<b>Hosono et al. 2010</b> [80]	Colo-rectal	Carcinogénèse chimique par azoxyméthane	250
<b>Kisfalvi et al. 2009</b> [97]	pancréas	Xénogreffe de souris nude « diète » haute énergie	250
<b>Memmott et al. 2010</b> [120]	poumons	Cancer chimique induit par tabac	250
<b>Ben Sahra et al. 2008</b> [20]	prostate	Xénogreffe de souris nude	200
<b>Green et al. 2010</b> [69]	leucémie	Xénogreffe de souris nude	250

Il est donc difficile, compte tenu des doses employées, d'extrapoler à une utilisation thérapeutique chez l'homme. Cependant, sur un modèle de xénogreffe de souris nude (tumeur du sein), l'utilisation de petites doses de Metformine en association à la doxaurubicine, prolonge la rémission et diminue la taille du cancer.

**Cela ouvre la voie à l'effet adjuvant de la Metformine.**

### **Données chez l'Homme :**

Concernant le cancer du sein, une étude observationnelle de 2009 a mis en évidence l'effet anti-tumoral de la Metformine en association avec d'autres anti-cancéreux. Cette utilisation conduit à une meilleure réponse chez les patients traités pour le cancer du sein. [88]



En effet, les auteurs ont comparé trois groupes de patients :

- Groupe 1 : patients diabétiques traités par Metformine,
- Groupe 2 : patients non diabétiques recevant de la Metformine
- Groupe 3 : patients non traités par biguanide.

Les réponses au traitement antitumoral sont améliorées de 24% dans le groupe 1 et 16% dans le second.

L'étude danoise de Bosco en 2011 arrive aux mêmes conclusions avec un effet protecteur de la Metformine pour le cancer du sein. Il trouve une diminution de 23% du risque tumoral. [26]

### **Quels sont les mécanismes impliqués ?**

Il nous faut revenir au prix Nobel de 1931 décerné à Otto Heinrich Warburg.

Ce dernier est à l'origine d'une hypothèse audacieuse sur le plan scientifique.

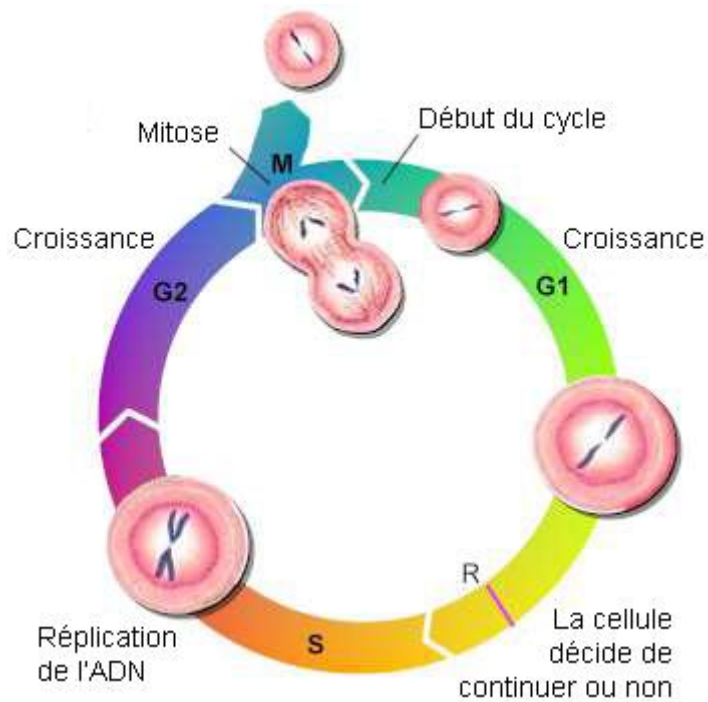
Il constate que les cellules cancéreuses ont une concentration élevée en lactates. Warburg tire la conclusion que ces cellules puisent leur énergie dans la glycolyse anaérobie. Cette particularité métabolique leur permet de s'adapter à un environnement pauvre en oxygène et utiliser le glucose via la voie des lactates. En même temps, ces cellules cancéreuses maintiennent une phosphorylation oxydative de base.

La Metformine inhibe cette phosphorylation à la fois dans les cellules normales et cancéreuses. Elle favorise la glycolyse qui est donc augmentée et diminue la concentration intracellulaire d'ATP. La Metformine intervient aussi sur le métabolisme lipidique en inhibant l'expression de l'enzyme clé de la lipogenèse, la fatty acid synthase (FAS).

La Metformine agit donc comme un inducteur de stress métabolique qui conduit à une diminution du métabolisme énergétique et des voies de l'anabolisme.

Les réponses cellulaires sont différentes avec apoptose et arrêt du cycle cellulaire. En effet, de nombreuses publications montrent un arrêt du cycle en phase G0/G1 ou en phase S. Ce cycle cellulaire est illustré dans la figure 8.

Cet effet est particulièrement démontré dans des modèles de cellules de cancer de prostate, sein et glioblastome.



**Figure 8 : Schéma du cycle de reproduction cellulaire (schéma d'après site 5.)**

Dans d'autres modèles cellulaires (sein et pancréas), la Metformine induit un arrêt du cycle cellulaire en phase S et une apoptose [20][199]. Dans ces modèles, il y a aussi une anomalie dans certains récepteurs de croissance tumorale tels qu'EGF et HER 2.

Si on s'intéresse au cancer du pancréas, un autre mécanisme a été mis en évidence. On observe un blocage de la prolifération du cancer par l'intermédiaire d'une interaction directe de la Metformine avec le récepteur à l'insuline couplée à la protéine G. Cela explique que d'autres axes doivent être explorés pour étudier l'action de la Metformine.

### **L'axe insuline/IGF1**

En 2001, Zhou et collaborateurs ont démontré la capacité de la Metformine à activer l'enzyme AMPK (AMP-activated protein kinase) dans les cellules du foie et des muscles. Cette kinase évalue les variations énergétiques de la cellule et ajuste à tout moment et de façon très précise les niveaux d'énergie de la cellule. L'activation de l'AMPK se fait par l'intermédiaire du rapport AMP/ATP intracellulaire. Si celui-ci augmente suite à un stress métabolique provoqué par une diminution de glucose, une hypoxie ou bien un effort physique, l'AMPK active les voies cataboliques qui produisent de l'ATP. [198]

Parallèlement, elle inhibe les voies anaboliques qui consomment de l'énergie dans le but de restaurer le niveau énergétique de la cellule. Pour que l'AMPK soit activée, il faut aussi une phosphorylation de la thréonine 172 de la sous-unité catalytique de cette même enzyme qui a été nommée protéine LKB1 (liver kinase B1). [156] (figure 7)

Dans certaines maladies tel que le syndrome de Peutz-Jeghers, cette protéine LKB1 est mutée (anomalie génétique) et on peut observer des cancers intestinaux et pulmonaires.

***Associée avec les molécules STRAD (STE20-Related ADaptor protein) et MO25 (Mouse protein 25), le complexe LKB1 est donc un suppresseur de tumeur en contrôlant la prolifération cellulaire.***

La Metformine n'active pas directement l'AMPK. Cependant par l'intermédiaire de l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire, elle provoque une augmentation du rapport AMP/ATP intracellulaire. On a observé que l'arrêt de production de glucose associé à une diminution de l'ATP intracellulaire par la Metformine existe aussi dans les cellules hépatiques privées d'AMPK ou de LKB1. Ceci démontre que la Metformine peut inhiber la production de glucose par une action uniquement énergétique. Néanmoins, l'action de l'AMPK joue un rôle sur l'effet à long terme de la Metformine. C'est-à-dire sur la sensibilité du foie à l'insuline et de manière indirecte sur l'effet normoglycémiant de cette molécule en bloquant la formation de glucose hépatique par l'insuline. Ceci est confirmé par l'observation suivante : la sous-unité protéique LKB1 est nécessaire à l'effet normoglycémiant de la Metformine car cet effet n'est plus présent chez les animaux privés de cette protéine. [56]

La voie LKB1/AMPK est donc importante pour l'action antidiabétique de la Metformine mais aussi pour son action anticancéreuse développée plus loin.

Il est connu que ce biguanide diminuent la production hépatique de glucose et augmentent la sensibilité des cellules à l'insuline induisant une réduction de l'hyper insulinémie.

Chez les patients diabétiques, on observe aussi une élévation des taux circulants d'IGF-1 qui stimulent la prolifération cellulaire (facteurs de croissance). Cet excès d'IGF1 favorise l'apparition de cancer dans de nombreux organes (le foie, le pancréas, le côlon,...). C'est cette théorie qui explique en partie le sur-risque de cancer chez les diabétiques de type 2. L'effet anticancéreux de la Metformine pourrait s'expliquer par la baisse des niveaux d'IGF-1 et de l'hyperinsulinémie. [14]

## Axe AMPK/mTOR

La voie mTOR est un système de régulation de la prolifération cellulaire et de contrôle de la synthèse protéique.

Dans les cellules cancéreuses, celle-ci est activée via les voies de signalisation Ras/ERK et PI-3K/AKT résumé dans le schéma 9 ci-après.

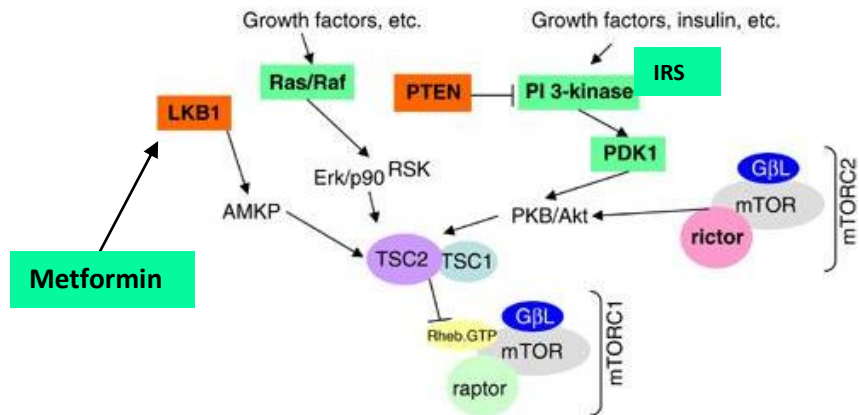


Figure 9 : Schéma de la voie cellulaire mTOR d'après l'étude de J. Averous [13]

Ces voies s'activent dans les cellules cancéreuses suite à des signaux nutritionnels et mitogènes (facteurs de croissance tels que IGF1, EGF, insuline...).

L'effet anticancéreux de la Metformine s'appuie sur l'inhibition de cette voie de signalisation mTOR par l'intermédiaire de l'activation de LKB1 et donc de l'AMPK. [45]

Celle-ci phosphoryle deux protéines pour supprimer l'action de la mTOR :

- la TSC-2 (Tuberous Sclerosis 2),
- la protéine régulatrice raptor (regulatory associated protein of mTOR).

C'est ainsi que la Metformine inhibe la croissance tumorale par l'intermédiaire du blocage de la voie mTOR.

Ces explications ont été décrites dans les travaux de Ben Sahra, Dowling, Green et Zakikhani. [20][45][69][196]

## **Inhibition de l'expression d'oncogènes.**

On sait que la Metformine inhibe la voie de signalisation mTOR ainsi que la synthèse protéique. Par ce biais, la Metformine réduit l'expression de protéines oncogéniques telles que la cycline D1 ou la protéine Bcl-XL. Cette action a été démontrée dans les cultures cellulaires de patients atteints de leucémie.

La Metformine interfère également avec l'expression de la protéine HER-2 dans les cellules cancéreuses du sein où la surexpression de cet oncogène est très forte. Ce blocage se fait par inhibition de la voie mTOR sans l'activation de l'AMPK. [69] (figure 7)

## **Notion de reprogrammation métabolique**

Un autre mode d'action sur les cellules cancéreuses de la Metformine est la reprogrammation métabolique.

Les cellules cancéreuses sont adaptées à plusieurs stress métaboliques tels que l'hypoxie ou l'apport réduit d'énergie. Dans ce contexte peu favorable, elles arrivent cependant à produire assez d'ATP pour leur survie et leur développement.

La Metformine peut empêcher cette production en bloquant la respiration mitochondriale, conduisant à un déficit en énergie pour la cellule cancéreuse. Cette situation provoque une mort cellulaire apoptique.

De plus, les cellules cancéreuses perdent leur protéine p53. Elles ont ainsi une croissance illimitée. Cependant ce qui pourrait passer pour un atout devient un désavantage car ces mêmes cellules sont incapables de répondre aux modifications métaboliques provoquées par la Metformine en condition de carence en glucose.

Dans ce cas de figure, une phosphorylation et une activation de la protéine p53 par l'AMPK sont nécessaires pour la survie des cellules cancéreuses. Cela n'étant pas possible, elles meurent par apoptose et la **Metformine devient donc à ce moment un agent anticancéreux puissant et sélectif car n'affectant pas les cellules normales.** (figure 7)

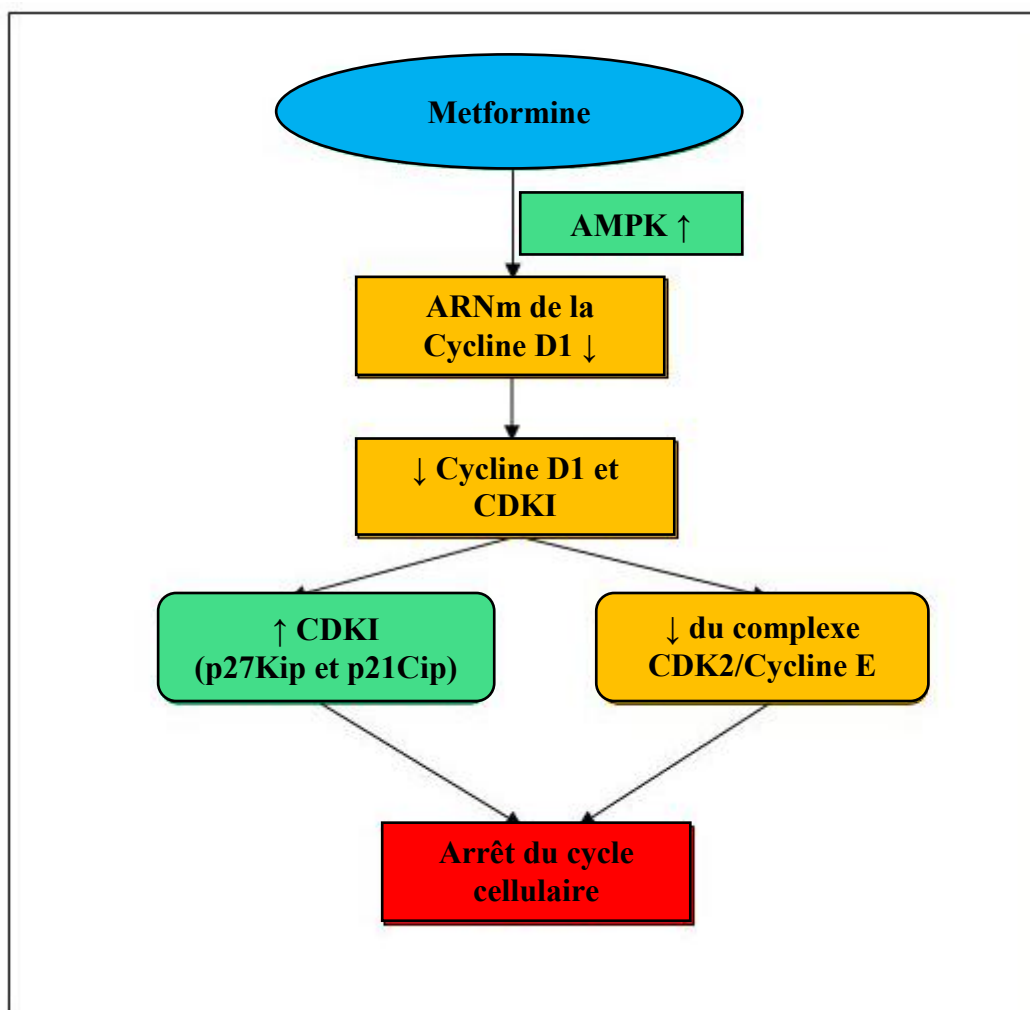
Cet effet apoptique est complété par un effet sur le niveau énergétique. De plus, les cellules cancéreuses ont aussi un déficit en LKB1. Elles sont donc rendues plus sensibles à la baisse de l'ATP provoquée par la Metformine car elles sont incapables de restaurer leur niveau énergétique. [3][19][30]

## Arrêt du cycle cellulaire

Une autre action cytotoxique de la Metformine consiste en l'arrêt du cycle cellulaire pour les cellules néoplasiques. Cela a été constaté dans une lignée cellulaire issue de lignée de cancer prostatique ainsi que dans une xéno greffe chez la souris pour des cellules de cancer mammaire. [20]

L'arrêt du cycle des cellules cancéreuses se fait en phase G0/G1 en association avec une baisse de cycline D1 ainsi qu'une diminution des inhibiteurs des cyclines dépendantes des kinases (CDKI) (exemple : p27Kip et p21Cip) provoquant une contre-régulation et donc une induction de ces mêmes inhibiteurs. [69][199]

En parallèle, on observe une diminution de l'expression des acteurs du cycle cellulaire tels que le complexe CDK2/Cycline E.



**Figure 10 : Mécanisme d'action de l'arrêt du cycle des cellules cancéreuses induit par la Metformine. [199]**

## **Effet immunitaire et anti-inflammatoire**

D'autres auteurs ont démontré un dernier effet antinéoplasique de la Metformine. Il se fait par l'intermédiaire d'une diminution de l'inflammation et une augmentation de l'immunité. Les cancers provoquent une inflammation chronique permettant leur développement. Lorsque les marqueurs de l'inflammation sont à un taux sériques élevés, cela est de mauvais pronostic pour beaucoup de cancers. De nombreuses études ont montré que la Metformine permettait de diminuer ces taux et notamment celui du marqueur TNF $\alpha$  (tumor-necrosis factor) par exemple. [71][139]

De plus, la Metformine permet d'augmenter la production de cellules T mémoire CD8+ améliorant la protection immunitaire anti-tumorale. [136]

En conclusion, toutes ces données expliquant le rôle anti-cancéreux de la Metformine a poussé les chercheurs à lancer de nombreuses études cliniques pour permettre de déterminer l'efficacité de la Metformine dans le traitement du cancer.

Certains auteurs étudient aussi la possibilité de réutiliser la Phénformine, beaucoup plus puissante que la Metformine. Ces études ont pour but de déterminer les doses efficaces de Metformine à administrer dans les protocoles de chimiothérapie.

Le rôle d'adjuvant et de traitement associé semble être mis en avant pour la Metformine dans les études que nous avons vues. Elle permet de rendre les autres traitements anticancéreux plus efficaces. [19][79][88][190]

Les résultats de ces travaux vont être déterminants pour la mise en place du biguanide dans les protocoles de chimiothérapies futurs.

## 12 Metformine vers la levée de certaines contre-indications ? :

### 12.1 Metformine et système cardio-vasculaire

#### 12.1.1 Le risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance cardiaque

Alors que la Metformine est largement utilisée en Europe depuis plusieurs années, c'est en 1995 qu'elle passe la barrière de la FDA américaine (Food and Drug Administration). En effet, elle doit faire face à une mauvaise réputation de la Phénformine qui provoque des acidoses lactiques mortelles d'où l'arrêt de sa commercialisation. L'agence américaine a donc mis la Metformine sous surveillance. Dès 1998, un article du « *New England Journal of Medicine* » s'intéresse au nombre d'acidoses lactiques sous Metformine. Les auteurs observent 28% d'acidose lactique chez les insuffisants rénaux et 64% chez les insuffisants cardiaques [121]. Cela explique l'ajout de la contre-indication « insuffisance cardiaque » dans la notice. Parallèlement à cette étude alarmiste, plusieurs études observationnelles rapportent dans le « *British Medical Journal* » que la Metformine n'a aucun effet péjoratif chez les insuffisants cardiaques. [166]

Le diabète de type 2 est souvent associé à une insuffisance cardiaque. Les diabétiques ont deux à six fois plus de risque d'en être atteints. Deux facteurs sont en cause : l'atteinte coronarienne et l'hypertension artérielle très présentes chez les diabétiques.

Ceux-ci présentent de surcroît une microangiopathie, une hypertrophie cardiaque ainsi qu'une augmentation du tissu conjonctif interstitiel.

Une des grandes contre-indications classiques des biguanides est donc l'insuffisance cardiaque et ceci a été enseigné depuis de nombreuses années aux étudiants. Cette donnée est maintenant battue en brèche :

Dans « *Circulation* » en 2005, les auteurs de l'article vont même plus loin en démontrant une baisse de la mortalité à un an en utilisant de la Metformine chez des patients âgés et insuffisants cardiaques. [116]

Ils rapportent un effet bénéfique de la Metformine : réduction de l'insulino-résistance qui améliore l'insuffisance cardiaque par une baisse des acides gras libres circulants.

En fait, la contre-indication du traitement de Metformine aux insuffisants cardiaques reste liée au risque d'acidose lactique. En effet, l'insuffisance cardiaque serait une situation où l'hypoxie cellulaire serait fréquente favorisant l'accumulation d'acide lactique.



Une étude américaine publiée dans « *Archive Internal Medicine* » en 2010 analyse la proportion d'acidose lactique au cours du diabète. [146]

Elle rapporte un taux de 2,3% d'acidose lactique chez les patients traités par Metformine et de 2,6% chez des patients diabétiques qui n'ont jamais eu de Metformine. Il n'y a donc aucune différence significative entre les patients traités ou pas. Ce travail conclut que le diabète est un facteur de risque d'acidose lactique et que la Metformine ne semble pas augmenter le risque de cette dernière.

Les auteurs s'accordent pour dire que ces deux états pathologiques (diabète et insuffisance cardiaque) suffisent à expliquer le sur-risque d'acidose lactique.

Salpeter et coll. ont publié en 2003 une méta-analyse comprenant 194 études. Aucun cas d'acidose lactique fatale ou non n'a été rapporté. Et pourtant, ils ont analysé 36 893 patients-année traités par Metformine. Ils ont publié alors un calcul statistique pour appréhender la vraie incidence de l'acidose lactique. Le chiffre très faible de 8,1 cas pour 100 000 patients-année sous Metformine a été publié. Dans le groupe non traité par Metformine, le même calcul retrouve 9,9 cas pour 100 000 patients année. Il n'y a aucune différence significative. [149]

En 2010, les mêmes auteurs publient le résultat suivant :

- ils ne retrouvent plus aucun cas d'acidose lactique sur plus de 70 000 patients-année traités par Metformine. [148]

Le registre REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) étudie en prévention secondaire le risque de mortalité chez des diabétiques sous Metformine. [145]

Les auteurs ajustent de nombreux facteurs de risque :

- Antécédents d'accidents athéromateux ou thrombotiques,
- Antécédents d'insuffisance cardiaque...

Ils calculent un score de propension lié à la Metformine afin de limiter le biais de prescription. Ils analysent le nombre de décès sur deux ans. Ils concluent qu'après ajustement, la Metformine est plutôt associée à une baisse de la mortalité de l'ordre de 24%.

- Ils ont retrouvé 221 décès sur 2 ans sur 6 002 patients utilisant la Metformine sans antécédent d'insuffisance cardiaque.

- Le nombre de décès chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque est de 116 sur 2 ans mais le groupe ne contient que 1 220 patients.

- Le groupe de patients n'utilisant pas la Metformine et n'ayant aucun antécédent cardiaque est de 9 120. Les auteurs retrouvent 488 décès sur la période de 2 ans.

- Un nombre de 419 morts est retrouvé dans le groupe n'utilisant pas de Metformine et ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. Ce groupe comporte 2 790 patients.

Les auteurs concluent à une réduction de mortalité liée à une utilisation de Metformine que les patients aient ou pas des antécédents de défaillance cardiaque. Ceux-ci suggèrent que l'ont peut exclure un risque d'acidose lactique sous Metformine, risque qui existe intrinsèquement lié à la pathologie propre des patients. Ce risque est largement équilibré grâce aux bénéfices associés par l'utilisation de ce très vieux traitement.

Un autre travail mérite à ce stade de l'exposé d'être cité. Masoudi et coll. s'intéressent à des patients diabétiques âgés pris en charge en hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Ils analysent le pronostic vital à un an. Ce pronostic serait meilleur chez les patients qui reçoivent de la Metformine à la sortie de l'hôpital par rapport aux patients qui n'en prennent pas. Cette réduction de mortalité est de 14% avec un intervalle de confiance de 3% à 22%. Le groupe « témoin » est constitué de patients qui n'ont aucun traitement d'insulino-résistance, ni Metformine, ni glitazone. [116]

D'autres travaux se sont intéressés à la réadmission hospitalière quel qu'en soit la cause et à la récurrence de la décompensation cardiaque. Ces événements sont moins fréquents chez des patients qui prennent de la Metformine. Ces travaux d'observation méritent d'être confortés par des essais randomisés contrôlés. [119]

Néanmoins, force est de constater que l'ADA (American Diabetes Association) a donc déjà modifié ses recommandations thérapeutiques. L'insuffisance cardiaque ne doit pas être une contre-indication à la Metformine : **« la Metformine peut être utilisée chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque stable si leur fonction rénale est normale. Elle doit néanmoins être évitée chez les patients avec insuffisance cardiaque instable ou hospitalisés ».**

Confortant cette position, l'étude d'Evans publiée en 2006 montre dans une étude observationnelle issue des données de l'Assurance maladie écossaise que chez les patients en insuffisance cardiaque, la mortalité est moindre. Les auteurs retrouvent une mortalité de 33% des patients sous Metformine contre 40% chez les patients sous sulfamides après ajustement des autres facteurs pronostiques. L'association sulfamides-metformine est également bénéfique. [53]

## **Par quels éléments biologiques peut-on expliquer l'effet bénéfique de la Metformine en cas d'insuffisance cardiaque ?**

Selon l'étude de Gundwar qui utilise un modèle animal, la Metformine améliorerait la fonction ventriculaire gauche. [73]

Elle favorise la survie par l'activation de la protéine kinase AMP-activée en réponse aux altérations des niveaux d'énergie cellulaire.

### **12.1.2 Le risque cardio-vasculaire**

Il nous faut rappeler que les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité chez les patients diabétiques de type 2.

L'effet éventuel des traitements antidiabétiques sur le risque coronaire et cardio-vasculaire reste une préoccupation des soignants chez les patients traités de manière chronique. Il existe actuellement une polémique sur l'effet du contrôle glycémique strict et rapide sur la mortalité globale du patient diabétique de type 2 ainsi que sur la mortalité cardio-vasculaire.

Il est donc pertinent de s'interroger et d'évaluer les effets cardio-vasculaires de chaque classe d'antidiabétiques afin d'améliorer la prise en charge globale thérapeutique.

En ce qui concerne la Metformine, il semblerait qu'il s'agisse d'un antidiabétique pour lequel de nombreuses études ont prouvé un excellent bénéfice cardio-vasculaire.

- Dans l'étude du UKPDS, le bénéfice vasculaire de ce biguanide a été prouvé chez des patients diabétiques de type 2 en surpoids ou en obésité. Malheureusement, ce groupe n'a comporté que 342 sujets. [176]
- Chez ces patients, traités en monothérapie, on remarque une baisse significative du risque de mortalité totale de 36% lorsqu'on compare ce groupe aux patients traités par régime seul puis par sulfamides hypoglycémifiants ou insuline.
- La baisse significative du risque d'infarctus du myocarde est de 39%. Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) baisse de 41% mais ce chiffre n'est pas significatif. Les patients ont été suivis en moyenne 10,7 années et prenaient en moyenne 2,55 g de Metformine par jour.

D'autres études cas-témoins ou rétrospectives ont tenté de mesurer le risque cardiovasculaire sous Metformine. [51]

De nombreuses méta-analyses ont été publiées et confirment une diminution du risque cardio-vasculaire lorsque la Metformine est utilisée seule versus les sulfamides seuls : ce qui est le plus souvent significatif, c'est la réduction du risque de mortalité cardio-vasculaire, lorsque les sujets sont sous Metformine en comparaison à d'autres drogues ou placebo. [5]

Dans une méta-analyse publiée en 2008, Selvin et coll. rapportent des RR de 0,74 (95% CI 0,62-0,89). Cette même publication retrouve une baisse non-significative des événements cardio-vasculaires. [153]

Les données de REACH publiées en juin 2010 lors du congrès américain confortent l'idée d'un effet bénéfique de la Metformine. Ce registre a inclus 19 699 patients diabétiques de type 2 présentant une maladie cardio-vasculaire avérée. [145]

Dans cette grande cohorte, un groupe de 7 457 patients traités par Metformine a été étudié. Il est comparé aux patients diabétiques non-traités par Metformine. Les patients sous Metformine ont un IMC plus important avec une différence d'IMC de plus d'1 kg/m<sup>2</sup>. Ils ont été suivis pendant deux années. Les deux groupes ont été comparés et les facteurs âge et sexe ont été ajustés. D'autres éléments confondants éventuels ont été pris en compte :

- les patients traités par Metformine prennent plus souvent des anti-agrégants et des statines
- leur glycémie moyenne est plus élevée de 0,07 mg/dl.

Le risque relatif de mortalité toutes causes confondues est significativement diminué chez les patients sous Metformine (Odds ratio ajusté : 0,76 ; p<0,001).

Fait important : dans le groupe de diabétiques présentant les contre-indications classiques de la Metformine, à savoir insuffisance rénale ou cardiaque, cet effet bénéfique est également marqué.

C'est l'association Metformine et sulfamides hypoglycémisants qui est sujet à une controverse :

- élévation importante du risque de mortalité dans l'étude de l'UKPDS : plus de 60% dans l'association Metformine-sulfamides.
- Ces données sont confortées par l'étude d'Evans en 2006 et de Rao en 2008. [53][140]
- Dans l'analyse du registre REACH, le bénéfice sur la mortalité est cité chez les patients recevant l'association sulfamides-Metformine.

***Il semble donc qu'il y a un intérêt à utiliser la Metformine en prévention secondaire du risque cardio-vasculaire.***

L'étude REACH observe sur une grande échelle un effet bénéfique y compris dans des sous-groupes qui n'auraient jamais eu de Metformine par contre-indication relative.

Cette attitude est corroborée par l'étude de Mellbin publiée en 2011 dans « Diabetologia ». L'auteur appuie son argumentation sur l'essai DIGAMI. Pour mémoire, ces essais avaient tenté de voir si l'intensification du traitement métabolique par insuline avait un effet bénéfique au cours d'un infarctus du myocarde. [119]

Dans l'étude publiée récemment et poursuivie pendant 4 ans, les auteurs ne retrouvent aucune différence entre les groupes en termes de mortalité.

- Le groupe 1 comprend les patients qui reçoivent de l'insuline pendant et après l'hospitalisation pour infarctus du myocarde.
- Le groupe 2 comporte des sujets qui n'ont de l'insuline que pendant l'hospitalisation et sont traités conventionnellement ensuite.
- Le groupe 3 ne comporte que les patients qui ont un traitement conventionnel.

La cause de mortalité est cardio-vasculaire dans 72% des cas.

Il y a tout de même beaucoup de cancers fatals : le risque est augmenté entre le groupe 1 (insuline tout le temps) et 3 (traitement conventionnel), compatible donc avec les données observationnelles qui suggèrent un sur-risque de cancer sous insuline.

En analysant les données de façon épidémiologique, on observe que l'insuline est associée à un risque accru d'évènements cardio-vasculaires non fatals, à l'exact opposé de la Metformine. Cette dernière est en plus associée à une moindre mortalité toutes causes confondues et par cancer.

La neutralisation par la Metformine d'un potentiel effet délétère de l'insuline n'a pas été évoquée et d'autres travaux sont nécessaires.

Alors que faire après un infarctus ? Donner de la Metformine ?

Le problème est que moins de 20% des sujets en recevaient après un infarctus du myocarde. Pour autant, il ne faut pas s'interdire l'insuline car le maintien de l'hyperglycémie est un facteur pronostic défavorable. On peut donc introduire l'insuline mais en conservant la Metformine qui seule ne suffit pas toujours.

**Les contre-indications historiques de la Metformine doivent donc être relativisées au vu de cette nouvelle observation de ses bénéfices.**

Cet effet bénéfique fait toujours objet à controverse. Dans un article récent, Boussageon et collaborateurs ont essayé de savoir si cet effet bénéfique de la Metformine résiste lorsqu'on analyse les études beaucoup moins importantes en nombre par une revue systématique et une méta-analyse. [28]

En effet pour les études réalisées sur de grandes cohortes de patients, la Metformine est toujours liée à une baisse de la mortalité chez des patients à haut risque tels que les insuffisants cardiaques.

Pour les personnes en surpoids, l'étude de l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) fait référence. [176]

En 1998, les auteurs retrouvent une diminution de la mortalité de 20% pour les personnes sous Metformine.

En 2008, après un suivi de 10 années, la baisse de la mortalité pour ce groupe atteint les 30%.

Cependant ces résultats sont à nuancer. Dans cette même étude, un groupe de patients se voit administrer une association de Metformine et de sulfamides. Dans ce groupe, une surmortalité est retrouvée. Celle-ci a été classée comme fluctuation statistique car le chiffre n'est pas significatif et aucune autre étude ne rapporte ces faits.

En prenant en compte cette étude ainsi que 13 autres mais de taille plus modeste, les auteurs retrouvent une neutralité d'effet de la Metformine sur la mortalité cardio-vasculaire ou la mortalité toutes causes confondues. Les RR respectifs sont de 1,05 (95% CI 0,67-1,64) et 0,99 (95% CI 0,75-1,31).

Malheureusement, ceux-ci ne permettent de tirer aucune conclusion car réalisés sur des cohortes trop petites. La conclusion est la même dans tous les travaux et indique qu'une étude complémentaire est nécessaire.

C'est pourquoi, un essai randomisé contrôlé dénommé METHOD va suivre pendant 5 ans 4000 patients diabétiques ayant un haut risque cardiovasculaire et qui auront de la Metformine en plus de leur traitement habituel. Cette nouvelle étude permettra de connaître précisément l'effet de la Metformine sur la mortalité de ces patients.

## 12.2 Metformine et perte de poids

Le diabète de type 2 est une maladie complexe. Cette affection chronique nécessite une prise en charge globale. Un excès de graisse viscérale joue un rôle prépondérant dans l'apparition d'une insulino-résistance. La surcharge pondérale est un facteur aggravant du diabète et il faut donc limiter et même diminuer le poids du patient dans sa prise en charge thérapeutique.

Nous allons donc faire le point sur un possible effet pondéral de la Metformine.

### **Quel est l'effet de la Metformine sur le poids chez l'enfant et l'adolescent ?**

Nous avons répertorié six publications concernant l'action de la Metformine sur le poids des enfants diabétiques.

Ces six études comprennent toutes un groupe « témoins » (recevant un placebo). Elles le comparent à un groupe de diabétiques sous Metformine en ce qui concerne le poids et éventuellement le tour de taille.

La première étude est publiée dans « *Pediatrics* » en 2001. Sous la direction du docteur Freemark, elle regroupe 29 enfants obèses et hyperinsuliniques avec un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Les auteurs administrent 1g de Metformine par jour à ces patients durant 6 mois et un placebo au groupe témoin. Ils constatent qu'après 6 mois de traitement, la baisse moyenne de l'IMC est de 1,3% pour le groupe « Metformine » par rapport au groupe « témoins ». [58]

Dans un autre travail de 2006, Srinivasan et coll. regroupent 29 enfants et adolescents obèses et insulino-résistants. L'âge des patients est compris entre 8 et 18 ans. Ils sont traités par Metformine avec une posologie de 2 g par jour pendant 1 an. Les patients du groupe « Metformine » ont perdu en moyenne 4,35 kg de plus par rapport au groupe « témoins » et ont une baisse de leur IMC de 1,26 kg/m<sup>2</sup>. [161]

En 2008, Atabek et coll. publient, dans le « *Journal Pediatric Endocrinology Metabolism* », une étude comprenant 120 patients obèses de 9 à 17 ans. Le groupe « Metformine » a un traitement de 1 g par jour pendant 6 mois. L'IMC de ces enfants au terme de ces 6 mois est de 26,7 kg/m<sup>2</sup> alors qu'au départ il était de 28,5 kg/m<sup>2</sup>. [9]

Vuguin et coll. en 2010 réalisent une synthèse de plusieurs études dans « *Pediatric Health* » [184]. Ces travaux portent sur des adolescents de 12 à 18 ans et ils concluent que les patients sous Metformine ont :

- une diminution du tour de taille,
- une amélioration de l'insulinosensibilité
- une amélioration de l'ovulation.
- mais aucune baisse significative du poids.

Puis, en 2011, Yanovski et coll. publient une dernière étude randomisée menée en double aveugle chez 100 enfants insulino-résistants de 6 à 12 ans. Ceux-ci présentent une obésité sévère avec un IMC moyen de 34,6 kg/m<sup>2</sup>. Les auteurs ont retrouvé une perte de poids significative chez les enfants traités pendant 6 mois par Metformine à la posologie de 2 g par jour par rapport au groupe « témoins ». La diminution moyenne de l'IMC est de 1,09 kg/m<sup>2</sup> (p=0,0006), la perte de poids est de 3,38 kg (p<0,001) et la perte de masse grasse est de 1,40 kg (p=0,04). [193]

Toutes les études décrites plus haut concordent, sauf une, sur le fait que la Metformine permet une diminution du poids chez des enfants et adolescents obèses et diabétiques.

Cette action bénéfique de la Metformine va-t-elle se confirmer chez l'adulte ?

### **Quel est l'effet de la Metformine sur le poids chez l'adulte ?**

Depuis la commercialisation de la Metformine dans les années 60, différentes études sur son action amaigrissante ont été publiées.

Ces études ont été source de controverses. Ces travaux divergent et concluent à des résultats différents.

Dès 1965, une première étude est réalisée par Pederson. Elle comporte 7 patients diabétiques ou non-diabétiques sous 3 g de Metformine par jour pendant 20 jours. Ces patients ont une ration énergétique quotidienne de 1250 kcal. Les auteurs concluent à une perte de poids identique avec ou sans Metformine. Pour eux, le biguanide n'a pas d'action sur la perte de poids. [137]

En 1968, Clarke et coll. étudient la perte de poids de 77 patients obèses diabétiques sous 3 g de Metformine par jour pendant un an puis 375 mg de chlorpropamide (anti-diabétique de la classe des sulfonylurées) pendant un an.



Eux observent, contrairement à l'étude précédente, une perte de poids modérée équivalent en moyenne à 1,3 kg chez les patients sous Metformine. Alors que sous chlorpropamide, il y a une prise de poids moyenne de 5,27 kg. [35]

En 1969, l'équipe du docteur Munro réalise une étude randomisée en double aveugle comprenant 90 femmes obèses non diabétiques sous 3 g de Metformine par jour ou 300 mg de Phénformine par jour. La durée de l'étude est de 16 semaines. L'objectif de ce travail est d'évaluer la possibilité de l'utilisation de la Metformine à visée amaigrissante chez des patientes non diabétiques. Un groupe placebo permet la comparaison.

On note une perte de poids pour les groupes « Metformine » et « Phénformine » respectivement de 6,5 kg et 7,3 kg en moyenne alors que le groupe placebo prend du poids. (2,6 kg en moyenne). [126]

En 1970, Lawson et coll. réalisent la même étude avec 34 femmes obèses non diabétiques et ils concluent aussi sur une baisse moyenne du poids de 3,6 kg durant les 8 semaines de l'étude. [104]

En 1998, dans le cadre de l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), 2500 diabétiques de type 2 sont suivis pendant 3 ans. Cette étude randomisée en double aveugle étudie 4 groupes étant respectivement sous Metformine, glibenclamide, insuline ou chlorpropamide. A la fin de ces 3 ans d'études, les auteurs concluent à l'absence d'action de ces molécules sur une perte de poids éventuelle. Ils ont observé une stabilité pondérale sur l'ensemble de la durée de l'étude. [176]

Contrairement à ce travail, Lee, en 1998, retrouve une perte de poids chez les 48 femmes obèses qui reçoivent 850 mg de Metformine par jour. [105]

En 2005, Levri et coll. réalisent une synthèse de 9 études publiées entre 1966 et 2003 pour des patients non diabétiques et ayant au moins un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>. Les posologies de Metformine varient de 750 à 1700 mg par jour pendant des durées allant de 15 jours à un an. Ils concluent sur l'absence de perte pondérale significative dans tous ces travaux. [108]

En 2006, l'étude ADOPT (A Diabetes Outcom Progression Trial) réalise une randomisation sur 4 360 sujets diabétiques, naïfs de tout traitement. Trois groupes sont formés :

- un sous Metformine,
- un sous rosiglitazone
- et un sous glyburide pendant 5 ans.

Une perte de poids modérée a été observée dans le groupe Metformine. Elle est de 2,9 kg en moyenne. [94]

De nombreuses études ont été réalisées depuis les années 60 chez l'adulte mais sont contradictoires. L'interprétation de ces résultats souvent issus de petites cohortes, d'études non randomisées et réalisées pendant de courtes périodes, est source de discussions.

Cependant, les deux dernières études randomisées, menées en double aveugle et sur de larges cohortes viennent définitivement confirmer l'absence ou le très faible effet de la Metformine sur la perte de poids chez l'adulte diabétiques ou non. [94][193]

Pourtant, certains chercheurs essaient d'expliquer les possibles mécanismes d'action physiopathologiques de la perte de poids notamment chez les enfants sous Metformine.

Ils l'expliquent par un effet insulino-sensibilisateur de la Metformine. L'insuline a bien sûr un effet anorexigène au niveau du système nerveux central. De plus, les troubles digestifs provoqués par cette classe limiteraient la prise alimentaire. [105]

Matsui et coll. ont montré récemment que la Metformine augmenterait les taux de GLP-1 chez des souris soumises à un régime hypercalorique. [118]

Aubert et coll. ont observé aussi, chez des souris obèses traitées par Metformine, une perte de poids associée à une augmentation de l'expression du récepteur de la leptine. [12]

Les mécanismes sont encore très mal compris ainsi que l'effet amaigrissant plus significatif de la Metformine chez les enfants. L'usage pédiatrique n'est actuellement pas autorisé.

La Metformine est donc encore à ce jour un antidiabétique qui n'a pas lieu d'être utilisé chez des sujets obèses non diabétiques. Cependant le fait que la Metformine ne fait pas prendre de poids au patient voir même lui en fait perdre, cela reste un atout majeur par rapport aux autres traitements antidiabétiques qui entraînent souvent une prise de poids.

### **12.3 Metformine chez les personnes âgées.**

Longtemps, la Metformine a été considérée comme un médicament dangereux pour les personnes âgées. En ce qui concerne l'utilisation de ce biguanide, l'âge avancé était une contre-indication traditionnelle. Cependant, vu les bénéfices constatés pour ce traitement, cette contre-indication a été réévaluée.

En effet, une étude rétrospective réalisée en 1998 dans le cadre de l'UKPDS compare les effets à long terme de la Metformine et de plusieurs sulfamides hypoglycémifiants chez des patients obèses diabétiques de type 2. La moyenne d'âge des patients étudiés est de 64 ans. [176]

Pour mémoire, selon la définition de l'OMS, une personne âgée se définit comme une personne de 65 ans et plus. La moyenne d'âge de cette étude se rapproche donc de cette définition. Autres faits marquants de cette étude, ce sont les sulfamides utilisés : ils ne font plus partie de la Pharmacopée française (acétohexamide, chlorpropamide, glyburide, tolbuamide et tolazamide). Les auteurs notent une meilleure survie chez les patients sous Metformine que ceux sous sulfamides isolés ou en association.

Les prescripteurs utilisent en fait de plus en plus la Metformine comme traitement de première intention chez les personnes âgées.

La Metformine présente cependant encore quelques inconvénients. Le principal reste le risque d'acidose lactique dont nous avons déjà parlé plus haut.

Cet événement est assez rare (0,03 cas pour 1 000 patients par an), cependant dans 50% des cas, l'issue est fatale.

En effet, une étude néerlandaise menée par Van Berlo en 2011, décrit des cas d'acidose lactique chez des patients diabétiques de type 2 [178]. Ces patients ont un taux sanguin de Metformine trop élevé et présentent les facteurs de risque associés tels que :

- l'insuffisance rénale,
- l'insuffisance cardiaque,
- l'alcoolisme,
- ou l'insuffisance respiratoire.

Ces insuffisances polyviscérales sont souvent présentes chez la personne âgée. Dans cette étude, la mortalité est de 31% mais il n'y a pas de corrélation entre la concentration plasmatique de lactates et de Metformine.

Les auteurs ont constaté que l'âge moyen des victimes est de 77 ans et que le facteur de risque le plus important est l'insuffisance rénale. En effet, les patients qui décèdent ont souvent à l'admission une clairance de la créatinine comprise entre 40 et 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. (Clairance calculée selon le mode MDRD). Il s'agit donc d'une insuffisance rénale chronique de grade 2.

Les auteurs se sont également intéressés aux posologies de Metformine utilisées chez ces patients décédés. Elles sont très variables d'un patient à l'autre. Des posologies faibles de Metformine de l'ordre de 750 mg/j ont pu être létales. Les auteurs rapportent le cas d'une patiente dont la double défaillance (insuffisance cardiaque et rénale modérée) a été la cause d'une acidose lactique (Sur-risque).

Actuellement en France et depuis 2006, pour pouvoir utiliser la Metformine, il faut avoir une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml/min. Il n'y a aucune possibilité d'adaptation des posologies à la fonction rénale. Cependant, il nous faut souligner qu'aucune formule de la fonction rénale n'est valide. Les personnes très âgées ont une perte de masse musculaire, peuvent avoir une dénutrition et la créatinine est donc plutôt basse. Le tableau suivant donne les limites des équations habituelles pour évaluer la fonction rénale :

**Tableau 13 : Equations utilisées dans le calcul de la fonction rénale et leurs limites**

<b>Equation utilisée</b>	<b>Principales limites</b>
Equation de Cockcroft et Gault	Importance donnée au poids Valeur faussée chez personnes très maigre ou obèses
Equation du MDRD	Peu fiable sur des âges extrêmes Dépend directement de la créatinémie

L'équation de Larsson utilisant la cystatine C semble être une alternative intéressante.

Le problème est donc d'évaluer l'éventuelle toxicité de la Metformine chez les personnes âgées : un des effets potentiels est la diminution de l'appétit sous Metformine avec diminution des ingestats. Cette action entraîne une perte pondérale mais fait l'objet de nombreuses discussions et publications. Pour les auteurs qui lui accordent un effet anorexigène, il serait dose-dépendant :

- Le mécanisme invoqué serait une chute prolongée du taux sérique de ghréline (hormone orexigène) en postprandial.

Or la perte de poids n'est pas un effet recherché chez les personnes très âgées qui sont rarement en surpoids, voir plutôt dénutries.

L'utilisation des doses les plus faibles possibles semble primordial pour gérer cet effet indésirable ainsi que pour les troubles digestifs qui sont aussi dose-dépendants. Les personnes âgées semblent avoir le plus de problèmes de tolérance avec la Metformine.

Pour autant, l'utilisation de ce biguanide présente de nombreux avantages chez eux.

Tout d'abord, elle est connue et reconnue pour être l'antidiabétique oral le plus efficace sur le marché depuis près de 60 ans.

En effet, qu'il soit utilisé seul ou en association, ce biguanide diminue de 1 à 2% le taux d'hémoglobine glyquée chez des adultes obèses ou non ayant une moyenne d'âge de 55 ans. Il a aussi un effet bénéfique sur le bilan lipidique.

Une étude réalisée par l'équipe du docteur Gregorio en 1996 vient démontrer cette action chez des patients âgés entre 70 et 80 ans. Ce travail regroupe 77 patients mal contrôlés sous sulfamides. Les auteurs modifient leurs traitements en utilisant 1,5 g de Metformine par jour. Ils observent une amélioration significative de l'hémoglobine glyquée sans augmentation de la concentration en lactates. Les patients en surpoids ont aussi maigri. Cependant, tous ces patients ne présentent aucune des contre-indications de la Metformine et aucune personne de plus de 80 ans n'a été incluse dans le groupe. [70]

Le deuxième avantage de la Metformine chez les personnes âgées est qu'elle ne provoque pas d'hypoglycémie lorsqu'elle est utilisée seule. Ceci améliore considérablement la qualité de vie de ces patients et évite notamment les risques de chutes et toutes les conséquences associées. De plus, chez les sujets déments, les hypoglycémies peuvent provoquer des fluctuations de la compétence cognitive.

Le dernier avantage est l'effet de la Metformine sur la réduction de la mortalité par rapport aux sulfamides comme évoqué plus haut dans l'étude de l'UKPDS.

Les études spécifiques chez des patients insuffisants cardiaques ont aussi démontré la réduction de mortalité sous Metformine. Cependant ceci n'est pas significatif chez les plus âgés.

Un rapport mené par l'Institut de veille sanitaire en France (étude ENTRED en 2007) montre que 45% des patients de plus de 45 ans et avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min sont sous Metformine. Il n'y a donc pas respect des contre-indications. Cette même constatation est faite pour les sulfamides : les contre-indications ne sont pas respectées avec 33% de patients qui en prennent et qui ont une clairance inférieure à 30 ml/min. Selon ce rapport, les personnes âgées recevaient le même traitement que les plus jeunes. [57]

**Dans l'idéal, la Metformine reste le traitement de première intention chez les patients âgés s'ils ne présentent aucune contre-indication.**

Le lien entre diabète et maladie d'Alzheimer a été publié dès 2004. Il semblerait dans ces observations, que les patients diabétiques présenteraient un risque accru de développer une maladie d'Alzheimer mais les mécanismes qui sous tendent ces liens sont loin d'être connus. [130]

L'équipe du docteur Chen Y., dans un travail publié en 2009, a découvert l'effet activateur de la Metformine sur la biosynthèse des polypeptides précurseurs (APP) des dépôts bêta-amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer. [34]

Plus récemment, en 2012, Imfeld et coll. ont publié les résultats d'une étude observationnelle. Cette étude cas-contrôle rétrospective à partir de registres de médecine britannique a analysé 7 000 patients âgés et souffrants d'une démence d'Alzheimer. Les auteurs les ont comparés à autant de sujets témoins appariés par l'âge et le sexe. Tous utilisent un antidiabétique par voie orale de façon chronique et aucun n'était associé à un risque accru d'atteinte d'Alzheimer sauf pour la Metformine. Les utilisateurs de Metformine ont un risque augmenté de 71%. Cependant le risque n'augmente pas en fonction de la posologie. Ce n'est donc pas dose-dépendant, et cela représente un contre-argument pour un lien de causalité. [84]

Le doute persiste encore et on sait les limites des études observationnelles.

D'autres études complémentaires devraient être faites pour pouvoir évaluer de façon plus précise le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de la Metformine chez les personnes âgées. La Metformine reste pourtant la molécule de référence s'il n'y a aucune contre-indication.

## **12.4 Metformine et statut vitaminique**

### Vitamines du groupe B :

Différentes études se sont intéressées au lien possible entre déficience en vitamine B12 et traitement par Metformine.

Une recherche turque, pilotée par l'équipe du docteur Kilicdag et coll. en juin 2005, a évalué les conséquences d'une supplémentation en vitamines du groupe B sur les concentrations plasmatiques circulantes d'homocystéine chez les patients diabétiques traités par Metformine. [95]

L'homocystéine est un acide aminé soufré qui, lors de son catabolisme, produit la méthionine. Ce catabolisme ne peut se faire sans vitamine B12. La concentration plasmatique d'homocystéine augmente de manière physiologique en absence de cette vitamine. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque vasculaire à l'origine notamment de problèmes cérébrovasculaires et nerveux.

Les auteurs turcs forment 3 groupes de patients diabétiques :

- Le premier groupe de 20 sujets reçoivent exclusivement 850 mg de Metformine 2 fois par jour.
- Le second reçoit en plus 250 mg de vitamine B1, 250 mg de vitamine B6 et 1g de vitamine B12 2 fois par jour.
- Le troisième groupe reçoit à la place de ces vitamines de l'acide folique à une dose de 174 µg 2 fois par jour tout en conservant la Metformine à la même posologie.

Dans ces trois groupes, on mesure au départ puis 3 mois plus tard les concentrations sanguines de glucose, de vitamine B12, d'homocystéine et d'acide folique. Après 3 mois, dans le groupe sous Metformine, ils observent une augmentation de la concentration plasmatique en homocystéine chez 26,5% des patients. Alors que dans les groupes 2 et 3, ils retrouvent une baisse de cette même valeur respectivement de 21,17% et de 8,33%.

Cette étude montre l'intérêt important qu'il y ait à compléter en vitamine B12 et en acide folique les patients diabétiques traités par Metformine pour éviter toutes les conséquences de l'augmentation de l'homocystéine.

Une étude chinoise organisée par le docteur Ting pour l' « *American Medical Association* » en 2006 détaille de façon précise les facteurs associés pour la carence en vitamine B12 pour les patients sous Metformine. Il utilise une base de données d'un laboratoire regroupant la mesure de la concentration plasmatique en vitamine B12 et en hémoglobine glyquée. Ils sélectionnent 155 patients diabétiques traités par Metformine et carencés en vitamine B12. Il les compare à 310 sujets n'ayant pas de carence mais traités aussi par cette même molécule. [169]

Après ajustements, les auteurs aboutissent aux conclusions suivantes :

- Il existe un lien étroit entre la carence en vitamine B12 et la durée du traitement par Metformine,
- La dose administrée a directement une influence sur la carence,
- Plus le traitement est long plus il y a un risque de déficience,
- Chez les diabétiques prenant 1g de Metformine par jour, le risque d'avoir une carence est de : 2,88 (95% CI 2,15-3,87 ;  $p < 0,01$ ).
- Chez les patients recevant de la Metformine depuis plus de 3 ans, le risque s'élève à 2,39 (95% CI 1,46-3,91 ;  $p = 0,001$ ) par rapport à des sujets en prenant depuis moins longtemps.

Après l'exclusion de 113 personnes ayant des concentrations en vitamines B12 faiblement diminuées, les auteurs se sont rendus compte que c'est bien le « facteur dose de Metformine » qui aurait le plus d'impact sur le risque de carence en vitamine B12.

Ils concluent à la possibilité d'un traitement préventif en vitamine B12 chez les patients diabétiques traités par Metformine.

En Octobre 2009, Pflipsen et coll. publient une étude dans « The Journal Of American Board of the Family medicine ». Ils veulent évaluer la prévalence de la carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques de type 2. Ils mesurent les niveaux plasmatiques en vitamine B12 chez 203 militaires de l'armée américaine suivis pour leur diabète. Après ajustement, ils évaluent à 22% (n=44) la prévalence de personnes en carence dans ce groupe de diabétiques. [138]

Les patients sous Metformine ont :

- des taux plasmatiques encore plus bas en comparaison aux patients ayant un autre traitement. (425 pg/ml contre 527,49 pg/ml  $p = 0,012$ )
- un risque accru de carence.

La prévalence de déficience en vitamine B12 chez des diabétiques de type 2 prenant une supplémentation en vitamines est significativement plus faible avec un Odds ratio de 0,31 (95% CI 0,15-0,63).



Cette étude conclut à :

- des effets néfastes de la Metformine sur la concentration plasmatique en vitamine B12,
- et inversement à l'intérêt d'une supplémentation en vitamines pour ces patients à titre préventif.

De plus, elle indique que d'autres études avec des cohortes plus grandes seraient nécessaires pour confirmer ces résultats.

Les travaux de DeJager, publiés dans le « *BMJ* » en février 2010, étudient les effets de la Metformine sur les concentrations sanguines de vitamines B12 et d'homocystéine. [41]

L'objectif de cette étude est de mesurer l'impact d'un traitement par Metformine sur la concentration de ces deux molécules. Il inclut et suit 390 patients atteints d'un diabète de type 2 et traités par insuline.

Il administre à la moitié du groupe soit un placebo soit 850 mg de Metformine, trois fois par jour et ceci pendant 4 ans et 4 mois. Les résultats montrent qu'en comparaison avec le groupe ne prenant que le placebo, le groupe sous Metformine présente une diminution des concentrations plasmatiques de vitamines B12 de 19% (95% CI de -24% à -14% ;  $p < 0,001$ ).

La concentration en folates est inférieure de 5% (95% CI -10% à -0,4% ;  $p = 0,033$ ) et la concentration en homocystéine augmente de 5% (95% CI -1% à 11% ;  $p = 0,091$ ).

Cette étude vient confirmer l'effet délétère d'un long traitement à la Metformine sur la concentration plasmatique en vitamine B12 et en homocystéine.

**La Metformine augmente le risque de carence en vitamine B12, d'hyperhomocystéinémie et donc des pathologies associées.**

Cette étude conclut que cette déficience en vitamine B12 peut être traitée de façon préventive et pose la question sur les mesures à prendre.

Une étude italienne publiée en 2010 dans « *Diabetes Care* » et réalisée par l'équipe de Stéfano Palomba confirme ce résultat. Elle démontre l'effet bénéfique d'une supplémentation en acide folique sur l'endothélium vasculaire de personnes diabétiques prenant de la Metformine et étant aussi atteintes du Syndrome polykystique ovarien. [132]

Une publication brésilienne de janvier 2011 dirigée par le docteur Nervo évalue la présence de carence en vitamine B12 chez des patients diabétiques de type 2 et traités par Metformine [127]. Il recherche aussi les facteurs associés. Cette étude croisée regroupe 144 patients. Il trouve que :

- 10 personnes ont une concentration en vitamine B12 très faible ( $< 125$  pmol/L) c'est-à-dire 6,9%,
- 53 patients ont une concentration faible (comprise entre 125 et 250 pmol/L) c'est-à-dire 36,8%.
- Donc près de 43,7% des personnes de cette cohorte ont une concentration plasmatique en vitamine B12 inférieure à la normale.

Ce travail conclut que les patients diabétiques traités par Metformine ont effectivement un risque plus élevé d'avoir une carence en vitamine B12. Les groupes de personnes qui ont le risque le plus élevé sont les personnes âgées et celles qui prennent de la Metformine depuis longtemps.

Reinstatler en 2012 arrive aux mêmes conclusions. [143]

Donc les facteurs associés au risque de carence en vitamine B12 induite par l'utilisation de ce biguanide sont de deux ordres :

- l'âge du patient,
- la durée de son traitement.

#### Vitamines du groupe D :

Une autre étude américaine réalisée par Elizabeth Kos en janvier 2011 confirme aussi le lien entre Metformine et carence en vitamine B12. Elle étudie aussi l'impact du biguanide sur les concentrations en vitamine D. [99]

Cette étude regroupe 706 patients diabétiques entre 20 et 93 ans. 42% d'entre eux sont traités par Metformine et 34% sont atteints d'ostéoporose ou d'ostéopénie.

Pour la vitamine D, la Metformine n'a aucun impact sur ses concentrations plasmatiques et elle n'interagit non plus avec le traitement compensateur en vitamine D.

## 12.5 Metformine et syndrome polykystique ovarien

Le syndrome polykystique ovarien est une des affections endocriniennes la plus répandue chez la femme. Il s'agirait pour certains endocrinologues de l'endocrinopathie la plus fréquente.

5 à 10 % des femmes sont touchées. Cette pathologie assez polymorphe est cause d'infertilité dans certains cas.

Les signes cliniques de ce syndrome sont l'obésité, une aménorrhée ou une dysménorrhée ainsi que des signes d'hyperandrogénie tels que l'acné, une hyperpilosité, une augmentation de la masse musculaire et une rauçité de la voix. De nombreuses études ont fait le lien entre cette affection et l'insulinorésistance, d'où un plus grand risque de complications cardiaques et de diabète chez ces patientes.

La traduction biologique (hormonale) est une augmentation de l'hormone LH et une diminution de la réponse biologique à l'insuline. Il existe une hypertrophie des ovaires associée à des kystes et à une augmentation des concentrations plasmatiques d'androgènes.

Ces patientes présentent un risque vasculaire élevé par des anomalies du bilan lipidique :

- élévation des triglycérides,
- baisse du HDL-cholestérol,
- une hypertension peut y être associée.

Dans le cas du syndrome polykystique ovarien, les follicules sont nombreux mais immatures : ils ne peuvent libérer un ovule d'où l'infertilité. La croissance normale du follicule est stoppée par la résistance à l'insuline. L'absence d'ovulation est associée à un taux d'androgènes et d'œstrogènes qui restent élevés.

Le diagnostic se fait sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

L'hyperinsulinisme a un effet délétère par aggravation et pérennisation des troubles de la folliculogénèse.

L'insuline a un effet pro-LH. Elle diminue par ailleurs la sex-binding protein. Ces deux effets combinés conduisent à une hyperandrogénie ovarienne dont l'effet est de mettre en croissance un nombre de follicules plus important. Ces mêmes follicules deviennent moins sensibles à la FSH d'où le trouble de l'ovulation. Il semble donc intéressant d'ajouter aux inducteurs de l'ovulation des traitements insulino-sensibilisateurs. La place de la Metformine dans ce traitement fait débat.

Effet sur la stéroïdogénèse :

L'effet de la Metformine sur les cellules de la thèque a été analysé et publié dès 1993 [46]. Il a été démontré une baisse de l'activité du cytochrome P450c17 alpha. Il s'en suit une baisse de la testostéronémie.

Les mécanismes moléculaires impliqués sont maintenant relativement bien connus et impliquent les effets directs de l'insuline sur les enzymes de la stéroïdogénèse.

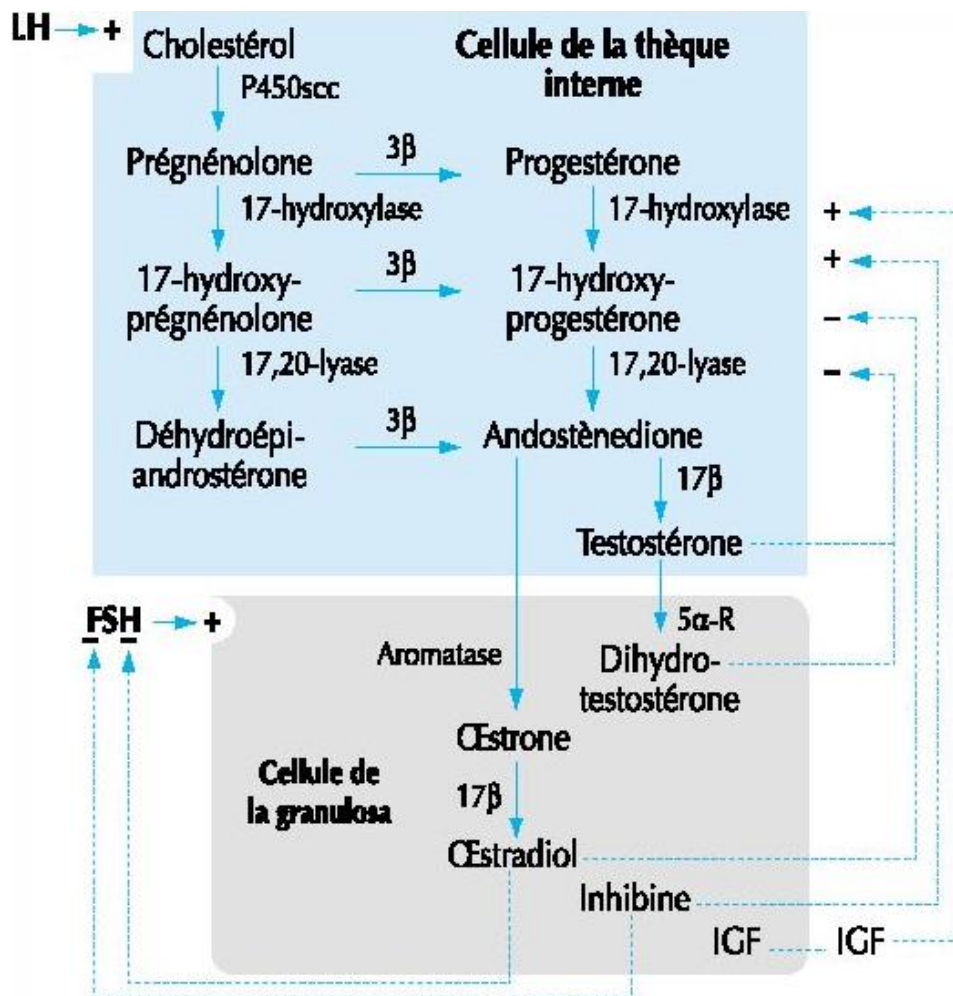


Figure 11 : Schéma de la stéroïdogénèse ovarienne et des différents facteurs impliqués d'après Young J. et Schaison G. [194]

Sont impliqués :

- la 17 alpha hydroxylase,
- la 17,20 lyase,
- la 3 beta-hydroxysteroïde déshydrogénase (3 $\beta$ ),
- le clivage des chaînes latérales par le cytochrome P450 (P450cc),
- la StAR protéine (Stéroidogenic acute regulatory protein),
- la 17 beta-hydroxystéroïde (17 $\beta$ ),
- la 5 alpha-réductase (5 $\alpha$ -R)

L'insuline a un effet régulateur sur ces différentes enzymes.

Cet effet enzymatique sur la stéroïdogénèse est affirmé par l'effet direct de concentration thérapeutique de Metformine aux niveaux des cultures cellulaires tumorales de la thèque. La Metformine provoque une chute de la synthèse en androstène-dione. Ces travaux prouvent donc que les biguanides ont un effet insulino-indépendant sur la stéroïdogénèse thécale. Il a été aussi démontré que l'inhibition s'effectue de manière préférentielle sur l'activité CYP 17 lyase plutôt que sur une activité hydroxylase. [33]

La suppression de la synthèse d'androstène-dione est constante pour Attia et coll. et se fait avant l'inhibition de la synthèse de la 17 hydroxy progestérone. [11]

#### Effet sur les cellules de la granulosa :

Les études menées sur les cellules de rat confirment un effet du traitement par Metformine sur [42] :

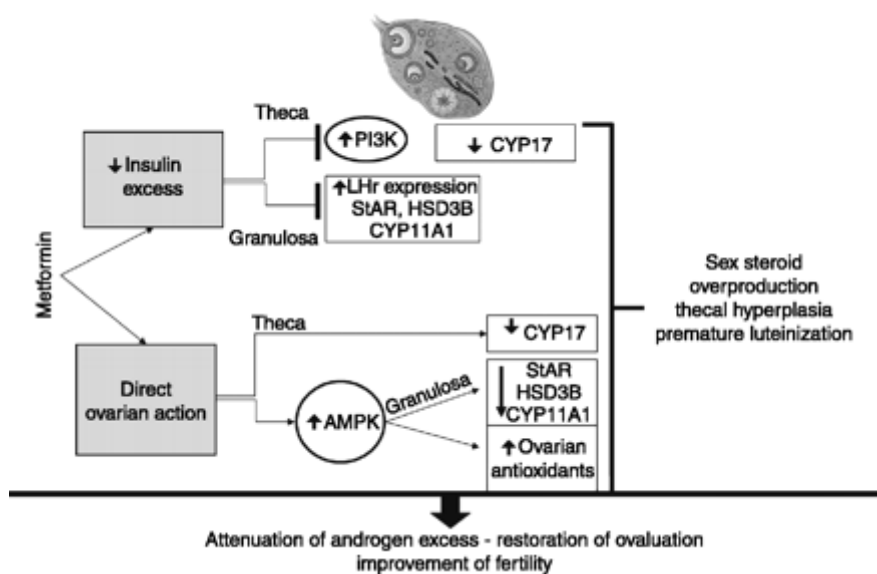
- La production basale de progestérone,
- La production basale d'œstradiol mais également,
- La production stimulée par la FSH de ces deux hormones.

La Metformine agit tout particulièrement sur les enzymes dont l'action est stimulée par la FSH :

- 3  $\beta$  Hydroxydéshydrogénase,
- StAR,
- CYP 11A1,
- l'aromatase.

Elle a une action directe et indirecte sur l'ovaire, en inhibant l'action de l'excès d'insuline sur la stéroïdogénèse et la croissance folliculaire. Dans les cellules de la thèque, la Metformine inhibe l'action du CYP 17. En ce qui concerne les cellules de la granulosa, elle inhibe l'expression des récepteurs LH, et des enzymes précédemment citées.

Il s'en suit une inhibition de la prolifération des cellules de la granulosa et une diminution de l'excès d'hormone androgène d'où une meilleure ovulation. [42]



**Figure 12 : Action de la Metformine sur l'ovaire : mécanismes moléculaires et physiopathologiques d'après Diamanti. [42]**

### Données des études cliniques :

En 2000, Pasquali et coll. ont analysé l'effet à long-terme d'un traitement par Metformine et d'une diète hypo-calorique chez des femmes présentant une obésité abdominale associée ou non à un syndrome des ovaires polykystiques [135]. Ils ont constitué deux groupes :

- le premier de 20 femmes obèses présentant la pathologie ovarienne,
- le second constitué de 20 femmes obèses appariées selon l'âge et la distribution de graisse corporelle.

Le protocole d'étude compare un traitement par Metformine (1700 mg par jour) associé à une diète hypocalorique à un traitement par placebo associé à ce même régime.

Les auteurs démontrent que le groupe ayant un traitement par Metformine en sus du régime a :

- Une plus grande perte pondérale,
- Une perte de la graisse abdominale et péri-viscérale plus conséquente,
- Un taux d'insuline sérique plus bas,
- Une testostéronémie plus basse,
- Une baisse des concentrations en leptine.

Ils concluent que l'effet de la Metformine sur l'hyperinsulinisme est bénéfique.

La Metformine seule peut-elle être un traitement de l'infertilité ?

L'effet de la Metformine comme améliorant l'induction de l'ovulation chez les femmes porteuses du syndrome des ovaires polykystiques se ferait par des actions variables :

- Baisse de l'insulinémie,
- Synthèse des androgènes intra-ovariens altérée par baisse de l'insulinémie : inhibition de la néoglucogénèse ovarienne,
- Altération de la prolifération des cellules de la thèque,
- Effet bénéfique sur la croissance endométriale.

Vandermolen et coll. confortent cette hypothèse car ils démontrent en 2001 que la Metformine améliore le taux de grossesse et d'ovulation chez les femmes qui ont un syndrome des ovaires polykystiques résistant au clomifène. Les auteurs concluent qu'en dépit de preuve sur un bénéfice des taux de naissances, il faut envisager cette alternative thérapeutique avant de mettre en place des traitements plus lourds et plus coûteux en vue d'une FIV et ce, d'autant plus, qu'il n'y a pas de sur-stimulation ovarienne. [180]

Dans un travail de Glueck et coll. publié en 2002, ils ont démontré que les femmes porteuses d'un syndrome des ovaires polykystique recevant de la Metformine comme traitement adjuvant ont un risque moindre de développer des complications péri-natales. [64]

Dans une méta-analyse publiée dans le « *BMJ* » en 2003, Lord et coll. ont essayé de déterminer quels étaient les paramètres biologiques qui permettraient de prédire la réponse ovarienne à la Metformine. [115]

Ils ont analysé les niveaux d'insuline à jeun et le rapport glycémie sur insuline. Aucun des paramètres étudiés à permis de conclure.

Une étude réalisée par Harborne en 2005 démontre qu'il faut au moins 1000 mg de Metformine par jour pour avoir des effets et qu'on peut monter jusqu'à 2000 mg chez certaines personnes. [75]

Dans la même année, Van Santbrink et coll. ont tenté de répondre à la question suivante : La Metformine modifie-t-elle la réponse ovarienne au cours des thérapies par FSH exogène chez des femmes présentant une anovulation avec des taux de gonadotrophines normaux ? Il découvre que, dans ce cas, la Metformine normalise le profil endocrinologique de ces patientes et facilite le développement folliculaire durant la thérapie par FSH exogène. [179] Des travaux ont donc été menés pour voir s'il y avait un intérêt à utiliser la Metformine dans les traitements par fécondation in vitro. Les études publiées respectivement en 2006 et 2007 par Costello et Moll n'ont pas permis de trancher. [36][123]

Les résultats de ces travaux montrent que l'usage de la Metformine diminue significativement la dose de gonadotrophines requise. Il s'en suit donc une diminution du risque d'hyperstimulation ovarienne. Par contre, l'utilisation de la Metformine comme adjuvant n'a pas d'effet significatif sur le taux de grossesses, et sur le taux d'accouchements. Elle n'influe pas non plus de manière significative sur le nombre d'ovocytes produits et ne semble pas avoir d'effet sur la durée de la stimulation.

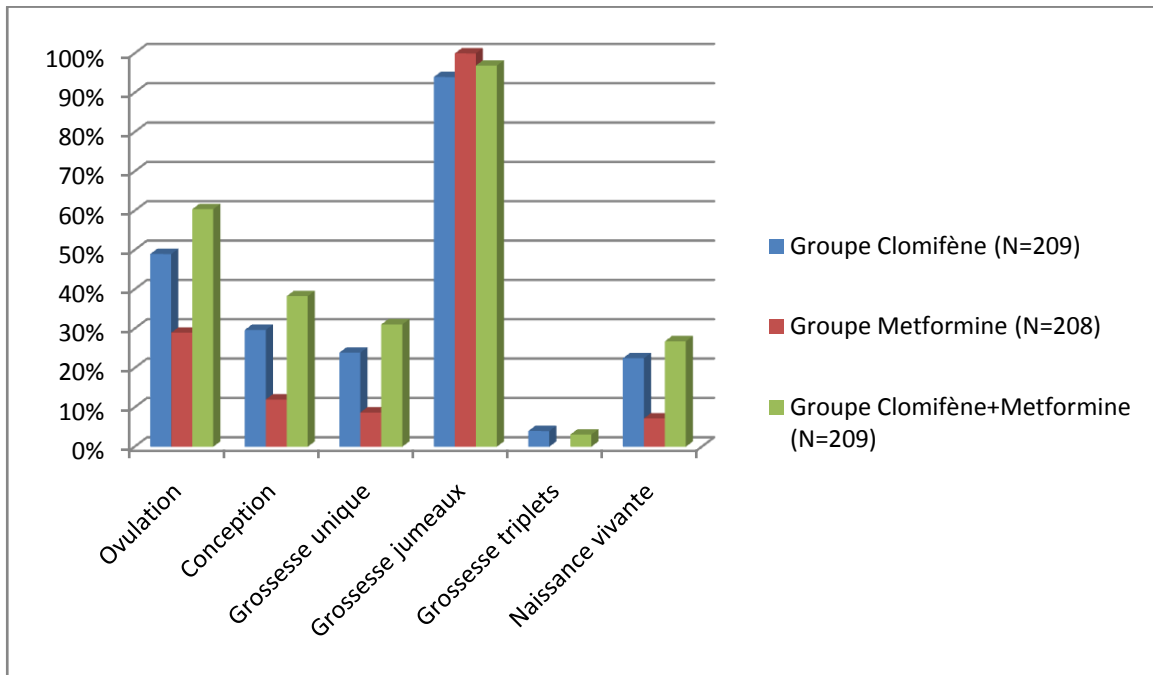
Dans un travail publié en 2007 dans le « *New England Journal of Medicine* », Legro et coll. ont inclus 626 patientes dans une grande étude randomisée. Ils ont constitué des groupes en fonction du traitement. [107]

209 patientes recevaient du clomifène, 208 de la Metformine, 209 les deux molécules. Ils ont analysé un certain nombre de paramètres, à savoir :

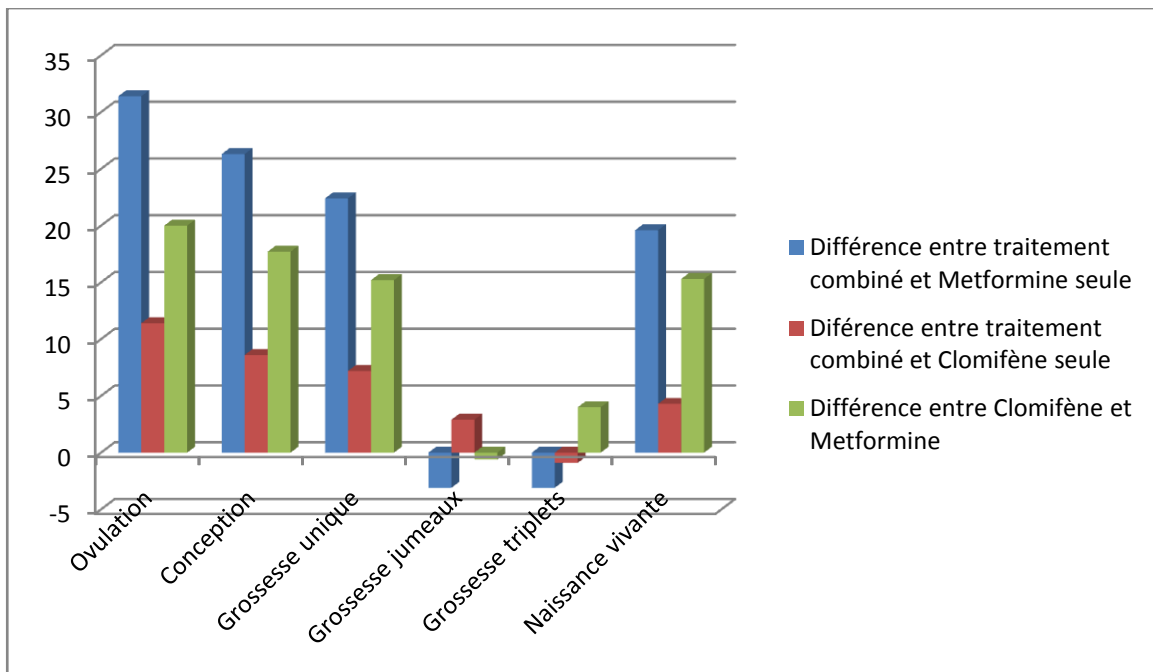
- L'obtention d'une ovulation,
- L'obtention d'une conception,
- L'obtention d'une grossesse,
- L'obtention de naissance vivante.



Les résultats sont résumés dans les graphiques suivants :



**Figure 13 : Comparaison des taux d'ovulation, de conception, de grossesses et de naissances chez des patientes avec un syndrome polykystique ovarien sous différents traitements. (Selon Legro et coll. New England Journal of Medicine [107])**



**Figure 14 : Différence entre différents traitements des taux d'ovulation, de conception, de grossesses et de naissances chez des femmes avec un syndrome polykystique ovarien. (Selon Legro et coll. New England Journal of Medicine [107])**

Pour ce qui est de l'ovulation, ils obtiennent des différences significatives lorsque le groupe est traité par les deux molécules. En ce qui concerne la conception et les grossesses, les traitements combinés ont des taux significativement supérieurs.

La Metformine serait donc un élément facilitateur.

En ce qui concerne le nombre de naissances vivantes, il n'y a aucune différence significative.

Une méta-analyse publiée par Creanga et coll. en 2008 a analysé 17 études randomisées. Ils ont donc regroupé 1 639 patientes présentant une infertilité par polykystose ovarienne. Ils ont comparé l'effet de la Metformine vs placebo, celui du citrate de clomifène et celui de la Metformine associé au clomifène. Les analyses statistiques ont permis de démontrer que, comparée à un placebo, la Metformine à elle seule améliore l'ovulation (RR=2,94).

Par ailleurs, aucune différence significative n'est retrouvée sur le taux de naissances (RR=0,44) ni sur le taux de grossesses. [38]

Dans une autre méta-analyse publiée en 2008, Mathur reprend les données précédentes. Il s'intéresse aux femmes qui n'ont pas ovulé avec le clomifène. Il montre que ces patientes pourraient bénéficier d'un traitement par Metformine comme adjuvant. Il s'appuie sur les travaux de Sonntag qui montrent que ces femmes qui résistent au clomifène tirent bénéfice de la Metformine. Cette dernière améliore l'effet de l'IGF1 dans les cellules de la granulosa. [117]

Palomba et coll. publient en 2009 un travail s'intéressant à la restauration du mécanisme ovulatoire lors de la prescription de Metformine seule. Les résultats sont concluants. [133]

Plus spécialement, Tosca et coll. ont montré que, dans les cellules de la granulosa bovine, la Metformine décroît la stéroïdogénèse et active la voie de la phosphorylation de la protéine kinase MAPK 3/ MAPK1. [171]

D'autres études ont essayé d'évaluer l'effet d'un traitement à la Metformine chez ces patientes.

L'équipe du professeur Cheang en 2009, aux Etats-Unis, a mesuré les effets sur le long terme d'un traitement à la Metformine, sans régime associé, sur les paramètres métaboliques de patientes atteintes d'un syndrome polykystique ovarien. [33]

Elle effectue une étude rétrospective sur 70 femmes puis compare les risques d'atteinte métabolique avant et après traitement.

L'administration de Metformine a débuté en moyenne chez ces patientes 36,1 mois avant l'évaluation.

Les auteurs observent que :

- l'indice de masse corporelle de ces femmes diminue en moyenne de  $1,09 \pm 3,48$  kg/m<sup>2</sup> p=0,017,
- la pression diastolique baisse de  $2,69 \pm 10,35$  mmHg, p=00378,
- la concentration en HDL-cholestérol augmente de  $5,82 \pm 11,02$  mg/dL, p<0,0001,
- le risque de syndrome métabolique après traitement à la Metformine diminue de 34,3% à 21,4% p=0,0495.

La diminution de l'indice de masse corporelle est encore plus importante chez les femmes avec un syndrome métabolique déjà présent.

Les auteurs concluent donc sur les effets bénéfiques d'un traitement à la Metformine sur le profil métabolique de ces patientes.

Une autre étude publiée en février 2011 par des auteurs égyptiens évalue les traitements optionnels en cas de syndrome des ovaires polykystiques. [16]

Dans la partie du travail qui concerne la Metformine, ils indiquent que l'utilisation de ce biguanide permet :

- une amélioration de la régularité du cycle menstruel,
- une amélioration de la régularité de l'ovulation,
- une réduction du taux d'androgènes circulants.

L'association avec une perte de poids ajoute un effet bénéfique à ces résultats. En diminuant la production hépatique de glucose, la Metformine diminue le taux de glucose circulant et permet donc d'augmenter la réponse des tissus périphériques à l'insuline. En diminuant le taux d'insuline, l'ovulation peut se faire normalement. Il y a une baisse de la synthèse d'androgènes ovariens et de l'hypercroissance de l'endomètre.

D'autres travaux ont tenté de mesurer l'impact de la Metformine lors des stimulations de l'ovulation par le citrate de clomifène et/ou gonadotrophines. Les auteurs remarquent que le taux d'ovulation s'améliore. D'autres soulignent que les posologies des traitements inducteurs d'ovulation sont moindres. Enfin, il a été publié que le risque de sur-stimulation est inférieur avec une baisse du risque de croissance pluri-folliculaire. Néanmoins, ces études n'ont pas analysé l'effet éventuel de la Metformine sur le nombre de grossesses obtenues et encore moins sur le nombre de naissances vivantes. [48][98][167]

Quels sont les mécanismes impliqués au niveau du tissu ovarien ?

Dans la revue de littérature que nous avons réalisée ainsi que dans de nombreux travaux, l'effet de la Metformine au cours de la polykystose ovarienne se résume à trois actions :

- Facilitateur de l'ovulation,
- Amélioration du cycle menstruel,
- Diminution du taux d'androgènes circulants.

Ces conclusions ont été précisées par Nestler dans un travail de 2008 dans le « *New England Journal of Medicine* ». [128]

Les mécanismes impliqués sont de deux ordres : les effets directs ovariens et les effets indirects via le contrôle de l'hyperinsulinisme. Les mécanismes directs ont été étudiés grâce aux cultures de cellules ovariennes et décrits plus haut.

## 12.6 Metformine et grossesse

Il a été établi lors des essais pharmacocinétiques que la Metformine est une molécule de petite taille qui franchit la barrière placentaire. C'est pourquoi celle-ci a toujours été contre-indiquée durant la grossesse bien qu'aucune malformation ni complication néonatale n'aient été rapportées pendant les essais cliniques ou chez les patientes atteintes de syndrome polykystique ovarien.

De plus en plus d'études viennent étayer la thèse que la Metformine pourrait, au contraire, être bénéfique dans certaines grossesses ou lors de complications comme le diabète gestationnel.

En effet, les enfants exposés au diabète in utero ont un risque plus élevé d'obésité et d'insulinorésistance. Ceci est probablement dû à des modifications épigénétiques du fœtus. La prise de Metformine par la mère diminue son insulinorésistance et influe donc sur ce phénomène.

De plus, la Metformine passe la barrière placentaire et a donc un effet direct sur l'enfant.

Une étude de cohorte randomisée a été publiée dans le « *New England Journal of Medicine* » en 2008 dans le cadre de la recherche MiG (Metformin in Gestational Diabetes). [147]

Elle regroupe 751 patientes qui sont entre 20 et 33 semaines de l'accouchement.

Elle compare deux groupes de femmes atteintes d'un diabète gestationnel et traitées soit par Metformine avec ou sans insuline ou traitées par insuline seule.

- Le premier groupe est composé de 363 femmes dont 46,3% ont eu recours à une supplémentation en insuline.
- Le second groupe est composé de 388 femmes sous Metformine seule.

Les auteurs publient les résultats suivants :

- L'incidence de complications néonatales est identique dans les deux groupes (32% dans le premier et 32,2% dans le second) ainsi que le poids moyen du nourrisson à la naissance et l'incidence des complications maternelles. (Hypertension gravidique, césarienne...).
- La Metformine présente l'avantage de diminuer le risque d'hypoglycémie néonatale sévère et la prise de poids maternelle.
- Seul inconvénient, dans le groupe « Metformine », le risque d'accouchement prématuré est plus élevé et cela reste inexpliqué.

Après ces travaux, plusieurs centres de gynécologie obstétrique ont utilisé la Metformine comme traitement du diabète gestationnel.

Ceci a permis de réaliser d'autres études cas-témoins qui ont conforté les résultats de l'étude MiG.

L'étude d'Ijäs et collaborateurs a été publiée en 2011 dans le « *BJOG* ». L'augmentation du taux de naissances prématurées n'a pas été retrouvée comme dans la première publication. Cependant le faible nombre de patientes de ces deux études en réduisent la portée. [83]

L'étude observationnelle néo-zélandaise menée par l'équipe du docteur Goh inclut, elle, un plus grand nombre de patientes. Elle se déroule entre Janvier 2007 et Décembre 2009 dans l'un des centres de l'étude MiG. [65]

- Les médecins proposent à 1269 femmes ayant un diabète gestationnel insuffisamment contrôlé par un régime seul de choisir après explications entre un traitement à la Metformine ou à l'insuline.
- Seul les femmes ayant un fœtus qui a un périmètre abdominal inférieur au dixième percentile sont contraintes par le protocole de choisir le traitement à l'insuline.
- 371 femmes n'ont qu'un régime seul,
- 399 sont sous insuline,
- 249 sous Metformine seule,
- 216 ont un traitement à l'insuline associé à la Metformine.
- Le groupe « régime seul » est composé de patientes ayant un IMC et une glycémie à jeun significativement plus faible que les femmes des trois autres groupes.
- Les patientes des trois autres groupes sont comparables pour ces deux paramètres au moment du diagnostic.

Les résultats sont les suivants :

- Le groupe « Metformine » et « régime seul » ont la même incidence de complications maternelles et néonatales. Ceci est en faveur de l'innocuité de la Metformine.
- Ils retrouvent un excès de risque de césarienne dans le groupe « insuline seule » :
  - 45,6% dans ce groupe contre 37% pour le groupe « Metformine »,
  - 34% dans le groupe « régime seul »  $p=0,02$ .
- Le groupe « insuline seule » présente aussi un risque accru de prématurité de 19,2% contre 12,5% et 12,1% dans les deux groupes précédents ( $p=0,0005$ ) ainsi qu'un pourcentage plus élevé d'enfants avec un poids excessif pour l'âge gestationnel (18,5%, 12,5% et 12,4%,  $p=0,02$ ).
- Le groupe « insuline » a aussi une incidence plus grande d'avoir des enfants hospitalisés aux soins intensifs (18,7%, 12,7% et 14% ;  $p=0,04$ ) ou des enfants ayant dû recevoir une perfusion de glucose à la naissance. (11,1%, 5,1% et 7,4%,  $p=0,004$ ).

- Il y a aussi une différence concernant les patientes « Metformine seule » et les patientes « Metformine + insuline ».
  - Ce deuxième groupe a un risque plus élevé d'hypertension gravidique (10,2% contre 6%,  $p=0,004$ ) ainsi qu'un taux plus important de nouveaux nés hospitalisés en réanimation (pendant plus de 48h) par rapport au groupe « Metformine seule » (14,7% contre 8,3%,  $p=0,03$ ).

Cette étude observationnelle démontre le bénéfice d'un traitement à la Metformine associé à un régime dans le cas d'un diabète gestationnel par rapport à l'utilisation de l'insuline. Elle confirme les données rassurantes des autres travaux effectués. Elle montre des taux quasi identique entre le groupe « Metformine seule » et le groupe « régime seul » pour toutes les complications fœtales ou maternelles.

**Cela vient donc conforter l'hypothèse d'innocuité de la Metformine lors de la grossesse.**

Les enfants de cette étude MiG ont aussi subi une mesure de leur composition corporelle pour analyser leur masse grasse. 318 enfants ont participé à cette étude. [65]

Les enfants du « groupe Metformine » ont une circonférence brachiale, un pli cutané subscapulaire et bicipital plus élevés que ceux du « groupe insuline ». Par contre, les deux groupes présentent une masse grasse totale et abdominale équivalente.

Ces résultats nous montrent que l'utilisation de Metformine pendant la grossesse a permis un stockage préférentiel de la graisse en sous cutanée chez le fœtus, d'où une diminution de la masse adipeuse ectopique ou viscérale.

Cette meilleure distribution des graisses est une marque de profil métabolique favorable qui provient de l'exposition in utero de Metformine.

Une surveillance à long terme de la masse grasse abdominale permettra de confirmer l'effet bénéfique de la Metformine à ce niveau.

La Metformine présente des résultats meilleurs que l'insuline sur le diabète gestationnel et sur les risques de complications. De plus, ce traitement est plus simple, plus sûr d'utilisation et mieux accepté par les patientes.

Son usage n'est pas encore autorisé pendant la grossesse.

## 12.7 Metformine et insuffisance rénale

La Metformine est directement écartée de l'arsenal thérapeutique des diabétiques si celui-ci est atteint d'une insuffisance rénale chronique. Le risque chez ces patients est l'acidose lactique.

Ce sont les recommandations françaises actuelles qui obligent ce retrait. Cependant, les traitements alternatifs tels que les sulfamides hypoglycémisants présentent aussi des risques qui se révèlent supérieurs à ceux de la Metformine au fur et à mesure des études.

C'est pourquoi des débats s'instaurent autour de la Metformine et de l'élargissement de ses conditions de prescription pour les insuffisants rénaux.

Plus les effets secondaires de tous les traitements anti-diabétiques sont documentés, plus la balance bénéfice-risque penche en faveur de l'utilisation de la Metformine.

Pour illustrer ce constat, une étude récente a été publiée en mai 2012 par Duong et collaborateurs : ils réalisent une étude observationnelle composée de 22 patients dont leur débit de filtration glomérulaire est compris entre 15 et 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en sachant que, selon l'HAS, l'insuffisance rénale modérée correspond à un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Ces patients sont donc au stade de l'insuffisance rénale sévère. Ils ont reçu des doses différentes allant de 250 à 2 000 mg de Metformine par jour selon les patients avec une médiane à 1 000 mg. L'étude comporte aussi deux patients dialysés qui, eux, ont reçu 250 mg de Metformine par jour. [47]

Les auteurs ont suivi les taux plasmatiques de lactates et de Metformine chez ces 22 insuffisants rénaux. Ils n'ont observé aucun lien entre la lactatémie et les doses de Metformine administrées chez tous ces patients.

Trois personnes ont eu un taux de lactates élevé (> 2,7 mmol/l) et seulement deux d'entre eux avaient une metforminémie élevée (3-5 mg/l) par rapport au niveau habituellement observé. Cependant aucune acidose lactique n'a été observée.

Cette étude nous montre que la Metformine n'est pas corrélée à un taux de lactates élevé chez les patients insuffisants rénaux.

**Les auteurs concluent donc que la Metformine peut être utilisée chez les patients insuffisants rénaux avec une diminution de la dose quotidienne ainsi qu'un suivi régulier de la metforminémie pour permettre une adaptation du traitement.**

**Elle présenterait moins d'inconvénients que les autres traitements anti-diabétiques. Mais cette utilisation n'est pas encore autorisée.**



## 12.8 Metformine et intolérance digestive

En 2012, Tarasova et coll. ont essayé d'expliquer d'où provenaient les intolérances digestives provoquées par l'administration de Metformine. 2% des patients ressentent cet effet secondaire et cela perturbe l'observance correcte du traitement et donc tous les effets bénéfiques décrits plus haut. [168]

L'équipe du docteur Tarasova explique que cette intolérance provient d'une mutation génétique des gènes codant pour les transporteurs OCT 1 au niveau du foie, OCT 2 et MATE 1 au niveau rénal. Ces transporteurs ont un rôle important dans l'action thérapeutique de la Metformine. Ces mutations affectent l'action cellulaire ou l'élimination de la drogue.

Cette étude cas-témoin a exposé des sujets à différentes doses de Metformine. Certaines personnes ont toléré le traitement et d'autres non. C'est à partir de ces sujets intolérants que les variations génétiques des transporteurs ont été trouvées.

Ce qui a été aussi observé est que ces variants, moins tolérants, étaient associés à une meilleure efficacité de la dose.

D'autres études doivent être réalisées pour confirmer ces résultats.

Si cela se confirme, même si les patients sont intolérants aux doses normales thérapeutiques de la Metformine, un bénéfice est toujours conservé lors d'administration de doses plus faibles pour éviter les problèmes digestifs.

## 13 Metformine et andrologie

Nous allons rappeler le mécanisme de l'érection avant de voir l'effet de la Metformine sur celle-ci.

A la suite de différents stimuli physiques (visuels, tactiles, auditifs,..), il se produit une libération de dopamine au niveau des noyaux para-ventriculaires provoquant la transmission d'un message nerveux par l'intermédiaire des nerfs parasympathiques non cholinergiques. Ce message induit la sécrétion d'oxyde nitre (NO) dans l'endothélium du corps caverneux du pénis.

Cette molécule est synthétisée par la nitrite oxyde synthase (NOS) se trouvant au niveau endothélial et neuronal.

Au niveau de la verge, il existe deux voies d'innervation :

- L'innervation autonome parasympathique non cholinergique mentionnée plus haut est effectrice.
- L'innervation sympathique noradrénergique est inhibitrice.

L'érection est donc le résultat d'une relaxation musculaire lisse commandée par le système nerveux central par l'intermédiaire du système nerveux parasympathique non cholinergique, dont le neurotransmetteur principal est le NO.

Le deuxième influx nerveux régulateur est le système sympathique avec la noradrénaline, qui est très important pour les mécanismes autres que l'érection. Elle est le moteur de l'acte physique.

En effet, l'activité sexuelle se traduit par une activité musculaire striée des membres et du tronc ainsi que des muscles du périnée nécessaires à l'éjaculation.

La noradrénaline provoque aussi la rétraction musculaire du corps caverneux à la fin de l'acte.

Un excès de noradrénaline entraîne une diminution, voire la disparition de l'érection.

La perception d'un stimulus sexuel, quel qu'il soit, va entraîner une augmentation du volume de la verge qui va atteindre, à un certain moment, un plateau correspondant à la rigidité efficace pour l'acte sexuel. Ce plateau va se maintenir jusqu'au moment où survient l'orgasme et généralement l'éjaculation. Dès qu'il y a l'orgasme, il y a détumescence puis phase réfractaire qui sont dépendantes de beaucoup de facteurs chez l'homme : facteur psychique lié à l'érotisme, facteur de fatigue ou encore facteur hormonal.

L'obésité est un facteur de risque connu de dysfonction érectile. [15]

Une étude antérieure publiée en 2004 par Esposito a largement démontré que la fonction érectile s'améliore par la perte de poids chez l'homme obèse ainsi que l'exercice physique. [50]

Les études animales démontrent également que des rats nourris par des charges caloriques importantes ont une baisse de la fonction érectile et ce, dès que la durée de 12 semaines de régime est atteinte. [195]

De nombreux auteurs ont expliqué ces mécanismes par des phénomènes de dysfonction endothéliale impliquant une baisse de l'expression de la NOS responsable de la fabrication de la NO provoquant l'érection.

Il a été démontré récemment que la Metformine, par la voie de l'AMP kinase, accroît l'expression de NOS à la fois au niveau neuronal et endothélial.

Cela a conduit les auteurs à étudier les effets de la Metformine in vivo chez des rats rendus impuissants par une nourriture à haute teneur en graisse. [96]

L'étude consiste à nourrir les rats pendant 5 mois avec le régime afin de les rendre obèses, pour étudier ensuite l'effet de la Metformine (300 mg/kg/jour pendant 4 semaines dans l'eau de boisson).

Il s'agit d'évaluer l'expression de la NOS-endothéliale et neuronale dans le tissu pénien.

Ces analyses faites sur les cellules après congélation confirment l'effet bénéfique de la Metformine.

Cette première étude animale a conduit des auteurs argentins à proposer la Metformine en complément du sildénafil chez des patients non diabétiques. [177]

Les auteurs concluent qu'il faut envisager ce type de traitement chez les hommes obèses impuissants.

Les auteurs incluent 30 sujets non-diabétiques mais très insulino-résistants dans un essai randomisé en double aveugle. Ils comparent sur une période de 2 à 4 mois l'effet de la Metformine par rapport au placebo mais toujours associée au sildénafil.

La Metformine améliore l'insulino-résistance mais aussi le score de dysfonction érectile à 2 mois et encore plus à 4 mois de façon significative. Le traitement par Metformine provoque par ailleurs des troubles digestifs que l'on connaît.

Les auteurs concluent à la possibilité d'utiliser la Metformine chez des patients non-diabétiques dans un cadre autre que celui métabolique.

## 14 Conclusion :

Depuis sa mise sur le marché en 1959, la Metformine a été largement prescrite sous sa forme générique.

Longtemps considérée comme un médicament potentiellement dangereux, elle a été rapidement arrêté en cas d'altération de la fonction rénale, ou d'états intercurrents qui fragilisaient le patient notamment en cas de défaillance polyviscérale.

Pourtant il est un des meilleurs anti-diabétiques et il a pu passer, chose rare pour un médicament français, la barrière de la FDA.

Cette vieille molécule semble être promue à un brillant avenir :

- Utilisation comme adjuvant en matière de cancérologie : essais actuellement très encourageants,
- Relative innocuité en utilisation gynéco-obstétricale,
- Levée progressive des contre-indications cardio-vasculaires et autres...

A chaque nouvelle publication, les groupes des patients « Metformine » sont ceux qui ont les effets les plus favorables tant sur le plan métabolique que sur le plan des risques.

Le 21<sup>e</sup> siècle voit s'enrichir la Pharmacopée de nouvelles classes thérapeutiques en matière de diabétologie : inhibiteurs de la DPP4, analogues du GLP1, inhibiteur de la SGLT2.

Cependant toutes ces nouvelles voies ne peuvent rivaliser avec la Metformine en terme d'efficacité et d'innocuité.

La Metformine garde donc toute sa place dans la pharmacologie anti-diabétique.

La Metformine reste un traitement plein d'espoir, néanmoins il faut encore quelques études randomisées contre placebo (étude à plus haut niveau de preuve) pour définitivement donner une seconde jeunesse à ce produit.

## 15 Annexes :

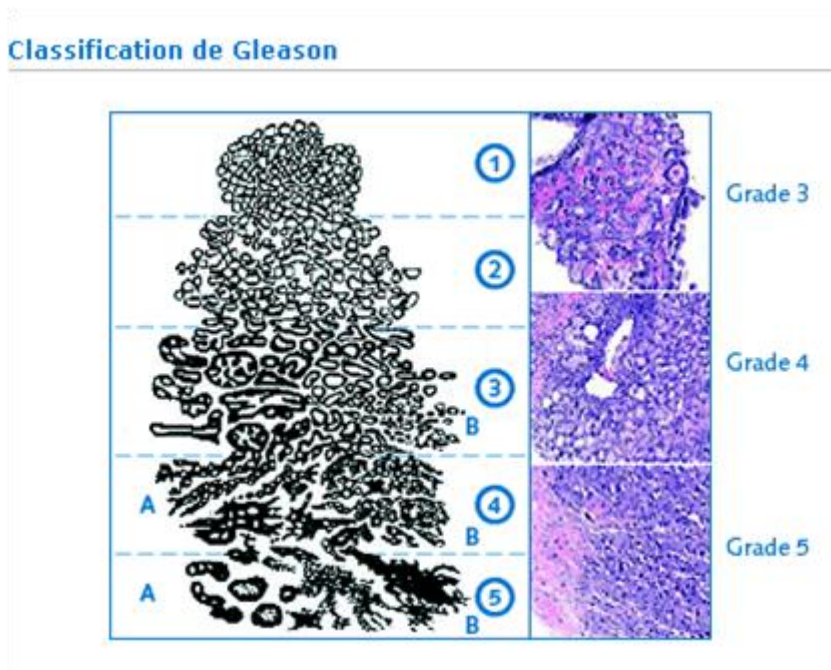
### Score de Gleason :

On pratique 3 à 6 biopsies dans chaque lobe de la prostate qui seront numérotées et reportées sur un schéma.

L'étude histologique permet de déterminer, en fonction des aspects architecturaux de l'adénocarcinome, le score pronostic de Gleason.

Le score de Gleason est basé sur le grade de différenciation architecturale de l'adénocarcinome de la prostate : 5 grades sont définis, classés de 1 à 5.

Si le cancer de prostate est hétérogène, alors on ne retient que les deux contingents les plus représentés. C'est-à-dire que les deux grades les plus fréquents sont additionnés pour obtenir le score de Gleason (par exemple : grades 3+4 = score 7).



**Figure 15 : Diagramme de classification des grades pour établir le score de Gleason. (schéma d'après site 6.)**

## 16 Liste des abréviations :

*ACC* : Acétyl-coenzyme-A carboxylase  
*ADA* : American Diabetes Association  
*ADN* : Acide désoxyribonucléique  
*ADOPT* : A Diabetes Outcom Progression Trial  
*AKT* : Protéine kinase B  
*AMP* : Adénosine mono-phosphate  
*AMPK* : Adénosine mono-phosphate kinase  
*APc* : Activated protein C  
*APP* : Protéine précurseur de l'amyloïde  
*ATP* : Adénosine tri-phosphate  
*AVC* : Accident vasculaire cérébral  
*Bcl-x1* : B-cell lymphoma/leukemia-x long  
*BJOG* : British journal of obstetrics and gynecology  
*BMJ* : British Medical Journal  
*CD8* : Cluster de différenciation 8  
*CDK2* : Cyclin-dependent kinase 2  
*CI* : Intervalle de Confiance  
*Coll.* : Collaborateurs  
*CYP* : Cytochrome P  
*DBB* : Amyl-biguanide  
*DBC* : Méthyl-benzyl-biguanide  
*DBI* : Phénétyl-biguanide  
*DBTU* : Iso-amyl-biguanide  
*DDP4* : Dipeptyl peptidase 4  
*DFG* : Débit de filtration glomérulaire  
*DIGAMI* : Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction  
*DNAPol* : ADN polymérase  
*EGF* : Epidermal growth factor  
*ENTRED* : Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques  
*ERK* : Extracellular signal-regulated kinase  
*FAS* : Fatty acid synthase  
*FDA* : Food and Drug Administration  
*FIV* : Fécondation in vitro  
*FKHR* : Forkhead in Human Rhabdomyosarcoma, FOXO1a  
*FSH* : Hormone folliculostimulante  
*GβL* : G-protein Beta-subunit-like protein  
*GLP1* : Glucagon-like peptide 1  
*GLUT 1* : Glucose transporter 1  
*GLUT 4* : Glucose transporter 4  
*GSK* : Glycogène Synthase kinase  
*GTP* : Guanosine-5'-triphosphate  
*HAS* : Haute autorité de santé  
*HbA1c* : Hémoglobine glyquée  
*HDL* : High density lipoprotein  
*HER 2* : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2  
*HGPO* : HyperGlycémie Provoquée par voie Orale  
*HSD3β* : HydroxyStéroïde Déhydrogénase 3β  
*IGF1* : Insulin-like Growth Factor

*IMC* : Indice de masse corporelle  
*IRS* : Insulin receptor substrate  
*LDL* : Low density lipoprotein  
*LH* : Hormone lutéinisante  
*LKB1* : Liver kinase B1  
*MAP* : Mitogen-activated protein  
*MAPK* : Mitogen-activated protein kinase  
*MATE1* : Multidrug and toxin extrusion transporter 1  
*MDRD* : Modification of the Diet in Renal Disease  
*MiG* : Metformin in Gestational diabetes  
*MO25* : Mouse protein 25  
*mTor* : Mammalian Target of Rapamycin  
*mTORC 1 ou 2* : Mammalian Target of Rapamycin complex 1 or 2  
*NO* : Oxyde nitré  
*NOS* : Nitrite oxyde synthase  
*OCT 1 ou 2* : Organic cation transporter 1 ou 2.  
*OMS* : Organisation Mondiale de la Santé  
*P21 Cip* : Cyclin-dependent kinase interacting protein 1  
*PAI 1* : Plasminogen activator inhibitor-1  
*PCNA* : Proliferating Cell Nuclear Antigen  
*PEDG* : Phénéthyl-biguanide hydrochloride  
*PDK1* : Pyruvate déshydrogénase kinase  
*PI 3K* : Phosphatidylinositol 3-kinase  
*PSA* : Prostate specific antigen  
*PTEN* : Phosphatase and tensin homolog  
*Raf* : Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase  
*Raptor* : Regulatory associated protein of mTOR  
*Ras* : Abréviation de "Rat Sarcoma"  
*REACH* : Reduction of Atherothrombosis for Continued Health  
*Rheb* : Ras homolog enriched in brain  
*Rictor* : Rapamycin-insensitive companion of mTOR  
*RR* : Risque Relatif  
*SGLT2* : Cotransporteur sodium-glucose de type 2  
*StAR* : Steroidogenic Acute Regulatory protein  
*STRAD* : STE20-Related ADaptor protein  
*TCF2* : Transcription Factor 2  
*TNF $\alpha$*  : Tumor necrosis factor  $\alpha$   
*TSC-1 ou 2* : Tuberous sclerosis 1 ou 2  
*UKPDS* : United Kingdom Diabetes Prospective Study  
*VIH* : Virus de l'immunodéficience humaine  
*Vitamine B12* : Cobalamine  
*W32* : Prontoformine retard

## 17 Bibliographie

1. ADAMI H., CHOW W., NYREN O., BERNE C., LINET M., EKBOM A., "et al.". *Excess risk of primary liver cancer in patients with Diabetes Mellitus*. Journal of the National Cancer Institute. 1996 ; N°20 : p. 1472-1477.
2. ALGIRE C., AMREIN L., ZAKIKHANI M., PANASCI L., POLLAK M. *Metformin blocks the stimulative effect of a high energy diet on colon carcinoma growth in vivo and is associated with reduced expression of fatty acid synthase*. Endocrine-Related Cancer. 2010 ; N°17 : p. 351-360.
3. ALGIRE C., AMREIN L., BAZILE M., DAVID S., ZAKIKHANI M., POLLAK M. *Diet and tumor LKB1 expression interact to determine sensitivity to anti-neoplastic effects of metformin in vivo*. Oncogene. 2011 ; N°30 : p. 1174-1182.
4. ALGIRE C., ZAKIKHANI M., BLOUIN M., SHUAI J., POLLAK M. *Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth*. Endocrine-Related Cancer. 2008 ; N°15 : p. 833-839.
5. ANDERSSON C., "et al." *Metformine et insuffisance cardiaque : de la contre-indication à la bonne indication ?* Médecine des maladies métaboliques. 2011 ; Hors-série N°1 : p. 59-60.
6. ANDERSON K., ANDERSON E., MINK P., HONG C., KUSHI L., SELLERS T., "et al.". *Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001 ; N°10 : p. 611-616.
7. ANDERSSON S., WOLK A., BERGSTRÖM R., GIOVANNUCCI E., LINDGREN C., BARON J., ADAMI H. *Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden*. International Journal of Cancer. 1996 ; N° 68 : p. 716-722.
8. ANISIMOV V., BERSTEIN L., EGORMIN P., PISKUNOVA T., POPOVICH I., ZABEZHINSKI M., "et al.". *Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice*. Experimental Gerontology. 2005 ; N°40 : p.685-693.
9. ATABEK M., PIRGON O. *Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2008 ; N°21 : p. 339-348.
10. ATCHISON E., GRIDLEY G., CARREON J., LEITZMANN M., MCGLYNN K. *Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes*. International Journal of Cancer. 2011 ; N°128 : p. 635-643.
11. ATTIA G., RAINEY W., CARR B. *Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells*. Fertility and Sterility. 2001 ; N°76 : p. 517-524.
12. AUBERT G., MANSUY V., VOIROL M., PELLERIN L., PRALONG F. *The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression*. Metabolism. 2011 ; N°60 : p. 327-334.
13. AVEROUS J., PROUD C. *When translation meets transformation : the mTOR story*. Oncogene, 2006 ; N°25 : p. 6423-6435.
14. AZAR M., LYONS T. *Diabetes, insulin treatment, and cancer risk : What is the evidence?* Medecine Reports. 2010 ; N°2 : p.1-4.
15. BACON C., MITTLEMAN M., KAWACHI I., GIOVANNUCCI E., GLASSER D., RIMM E. *A prospective study of risk factors for erectile dysfunction*. Journal of Urology. 2006 ; N°176 : p. 217-221.
16. BADAWY A., ELNASHAR A. *Treatment options for polycystic ovary syndrome*. International Journal Of Women's Health. 2011 ; N°3 : p. 25-35.



17. BALLARD-BARBASH R., SWANSON C. *Body weight : estimation of risk for breast and endometrial cancers*. American Journal of Clinical Nutrition. 1996 ; N°63 : p. 437-441.
18. BECKER S., DOSSUS L., KAAKS R. *Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development*. Archives of Physiology and Biochemistry. 2009 ; N°115 : p.86-96.
19. BEN SAHRA I., LAURENT K., GIULIANO S., LARBRET F., PONZIO G., GOUNON P., "et al." *Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells*. Cancer Research. 2010 ; N°70 : p. 2665-2675.
20. BEN SAHRA I., LAURENT K., LOUBAT A., GIORGETTI-PERALDI S., COLOSETTI P., AUBERGER P., "et al." *The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level*. Oncogene. 2008 ; N°27 : p. 3576-3586.
21. BEN SAHRA I., LE MARCHAND-BRUSTEL Y., TANTI J., BOST F. *Metformin in cancer therapy : a new perspective for an old antidiabetic drug*. Molecular cancer therapeutics. 2010; N°9 : p. 1092-1099.
22. BJORGE T., ENGELAND A., TRETLI S., WEIDERPASS E. *Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women*. International Journal of Cancer. 2007 ; N°120 : p. 378-383.
23. BODMER M., MEIER C., KRÄHENBÜHL S., JICK S., MEIER C. *Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer*. Diabetes Care. 2010 ; N°33 : p. 1304-1308.
24. BOJKOVA B., ORENDAS P., GARAJOVA M., KASSAYOVA M., KUTNA V., AHLERSOVA E., "et al." *Metformin in chemically-induced mammary carcinogenesis in rats*. Neoplasma. 2009 ; N°56 : p. 269-274.
25. BONNET F. *Hypoglycémiantes et risqué ischémique*. Correspondances en Métabolismes hormones diabètes et nutrition. 2010, N° 14 : p. 281-284.
26. BOSCO J., ANTONSEN S., SERENSEN H., PEDERSON L., LASH T. *Metformin and incident breast cancer among diabetic women : a population-based case-control study in Denmark*. Cancer Epidemiologic Biomarkers Prevention. 2010 ; N°20 : p. 101-111.
27. BOUCHOUCHA M., UZZAN B., COHEN R. *Metformin and digestive disorders*. Diabetes and Metabolism. 2011 ; N°37 : p. 90-96.
28. BOUSSAGEON R., SUPPER I., BEJAN-ANGOULVANT T., KELLOU N., CUCHERAT M., BOISSEL J., "et al." *Reappraisal of Metformin efficacy in the treatment of type 2 Diabetes : A meta-analysis of randomised of controlled trials*. Plos Medecine. 2012.
29. BOWKER S., MAJUMDAR S., VEUGELERS P., JOHNSON J. *Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin*. Diabetes Care. 2006 ; N° 29 : p. 254-258.
30. BUZZAI M., JONES R., AMARAVADI R., LUM J., DEBERARDINIS R., ZHAO F., "et al." *Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth*. Cancer Research. 2007 ; N°67 : p. 6745-6752.
31. CANTRELL L., ZHOU C., MENDIVIL A., MALLOY K., GEHRIG P., BAE-JUMP V. *Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation-implications for novel strategy*. Gynecologic Oncology. 2010 ; N°116 : p. 92-98.

32. CERHAN J., BERNSTEIN L., SEVERSON R., DAVIS S., COLT J., BLAIR A., "et al". *Anthropometrics, physical activity, related medical conditions, and the risk of non-hodgkin lymphoma*. *Cancer Causes and Control*. 2005 ; N°16 : p.1203-1214..
33. CHEANG K., HUSZAR J., BEST A., SHARMA S., ESSAH P., NESTLER J. *Long-term effect of Metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome*. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2009 ; N°6 : p. 110-119.
34. CHEN Y., ZHOU K., WANG R., LIU Y., KWAK Y., MA T., "et al." *Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 ; N°106 : p. 3907-3912.
35. CLARKE B., DUNCAN L. *Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and blood-glucose response of uncontrolled obese diabetics*. *Lancet*. 1968. N°1 : p. 123-126.
36. COSTELLO M., CHAPMAN M., CONWAY U. *A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome*. *Human Reproduction*. 2006 ; N°21 ; p. 1387-1399.
37. COUGHLIN S., CALLE E., TERAS L., PETRELLI J., THUN M. *Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults*. *American Journal of Epidemiology*. 2004 ; N°159 : p. 1160-1167.
38. CREANGA A., BRADLEY H., MCCORMICK C., WITKOP C. *Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis*. *Obstetrics & Gynecology*. 2008 ; N°111 ; p. 959-968.
39. CURRIE C., POOLE C., GALE E. *The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes*. *Diabetologia*. 2009 ; N°52 : p. 1766-1777.
40. DAVILA J., MORGAN R., SHAIB Y., McGLYNN K., et EL-SERAG H. *Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States : a population based case control study*. *Gut*. 2005 ; N°54 : p. 533-539.
41. DE JAGER J., KOOY A., LEHERT P., WULFFELE M., VAN DER KOLK J., BETS D., "et al." *Traitement par metformine et déficit en vitamine B12*. *Médecine des maladies métaboliques*. 2011 ; Hors-série N°1 : p. 51- 52.
42. DIAMANTI-KANDARAKIS E., CHRISTAKOU C., KANDARAKI E., ECONOMOU F. *Metformin : an old medication of new fashion : evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome*. *European Journal of Endocrinology*. 2010; N°162 : p. 193-212.
43. DONADON W., BALBI M., CASARIN P., VARIO A., et ALBERTI A. *Association between hepatocellular carcinoma and type 2 diabetes mellitus in Italy : Potentiale role of insuline*. *World Journal of Gastroenterology*. 2008 ; N°14 : p.5695-5700.
44. DONG L., ZHOU Q., ZHANG Z., ZHU Y., DUAN T., FENG Y. *Metformin sensitizes endometrial cancer cells to chemotherapy by repressing glyoxalase I expression*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2012.
45. DOWLING R., GOODWIN P., STAMBOLIC V. *Understanding the benefit of Metformin use in cancer treatment*. *BMC Medecine*. 2011 ; N°33 : p. 1-6.
46. DULEBA A., PAWELCZYK L., YUEN B., MOON Y. *Insulin actions on ovarian steroidogenesis are not modulated by metformin*. *Human Reproduction*. 1993 ; N°8 : p. 1194-1198.
47. DUONG J., ROBERTS D., FURLONG T., KUMAR S., GREENFIELD J., KIRKPATRICK C., "et al." *Metformin therapy in patients with chronic kidney disease*. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2012.

48. ELTER K., IMIR G., DURMUSOGLU F. *Clinical, endocrine and metabolic effects of Metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome : a randomized controlled study.* Oxford Journals Medicine Human Reproduction. 2001 ; N°17 : p.1729-1737.
49. ENGELAND A., TRETLI S., BJØRGE T. *Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men.* British Journal of Cancer. 2003 ; N° 89 : p. 1237-1242.
50. ESPOSITO K., GIUGLIANO F., DI PALO C., GIUGLIANO G., MARFELLA R., D'ANDREA F., "et al." *Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial.* Journal of the American Medical Association. 2004 ; N°291 : p.2978-2984.
51. EVANS J., DONEY A., ALZADJALI M., OGSTON S., PETRIE J., MORRIS A., "et al." *Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus.* American Journal of Cardiology. 2010 ; N°106 : p. 1006-1010.
52. EVANS J., DONNELLY L., EMSLIE-SMITH A., ALESSI D., MORRIS A. *Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients.* British Medical Journal. 2005 ; N° 330 : p. 1304-1305.
53. EVANS J., OGSTON S., EMSLIE-SMITH A., MORRIS A. *Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin.* Diabetologia. 2006 ; N°49 : p. 930-936.
54. EVERHART J. et WRIGHT D. *Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer.* Journal of the American Medical Association. Mai 1995. N°273 : p. 1605-1609.
55. FLOOD A., STRAYER L., SCHAIRER C. et SCHATZKIN A., *Diabetes and risk of incident colorectal cancer in a prospective cohort of women.* Cancer Causes Control. 2010 ; N°21 : p. 1277-1284.
56. FORETZ M., HÉBRARD S., LECLERC J., ZARRINPASHNEH E., SOTY M., MITHIEUX G., "et al." *Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state.* Journal of clinical Investigation. 2010 ; N° 120 : p. 2355-2369.
57. FOURNIER C., GAUTIER A., ATTALI C., "et al." *Besoins d'information et d'éducation des personnes diabétiques, pratiques éducatives des médecins, étude Entred, France.* In VS-Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2007 ; N°43 : p. 460-464.
58. FREEMARK M., BURSEY D. *The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes.* Pediatrics. 2001 ; N°107 : p.55.
59. FRIBERG E., MANTZOROS C., et WOLK A. *Diabetes and risk of endometrial cancer : a population-based prospective cohort study.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 ; N°16 : p.276- 280.
60. FURBERG A., THUNE I. *Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort.* International Journal of Cancer. 2003 ; N°104 : p. 669-676.
61. GAPSTUR S., GANN P., LOWE W., LIU K., COLANGELO L., et DYER A. ; *Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality.* JAMA. Mai 2000 ; N°19 ; p. 2552-2558
62. GIOVANNUCCI E., HARLAN D., ARCHER M., BERGENSTAL R., GAPSTUR S. "et al." ; *Diabetes and cancer : a consensus report.* Diabetes Care. 2010 ; N°33 : p 1674-1685.

63. GIOVANNUCCI E., RIMM E., STAMPFER M., COLDITZ G., WILLET W. *Diabetes mellitus and risk of prostate cancer*. *Cancer Causes Control*. 1998 ; N°9 : p. 3-9.
64. GLUECK C., WANG P., GOLDENBERG N., SIEVE-SMITH L. *Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin*. *Human Reproduction*. 2002 ; N°17 : p. 2858-2864.
65. GOH J., SADLER L., *Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice*. *Diabet Med*. 2011 ; N°28 : p. 1082-1087.
66. GONG Z., NEUHOUSER M., GOODMAN P., ALBANES D., CHI C., HSING A., "et al". *Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer : results from the prostate cancer prevention trial*. *Cancer Epidemiology Prev*. 2006 ; N°15 : p. 1977-1983.
67. GONZALEZ-ANGULO A., MERIC-BERNSTAM F. *Metformine : a therapeutic opportunity in breast cancer*. *Clinical Cancer Research*. 2010 ; N°16 : p. 1695-1700.
68. GOODMAN M., HANKIN J., WILKENS L., LYU L., MCDUFFIE K., LIU L., "et al." *Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer*. *Cancer Research*. 1997 ; N°57 : p. 5077-5085.
69. GREEN A., CHAPUIS N., MACIEL T., WILLEMS L., LAMBERT M., ARNOULT C., "et al." *The LKB1/AMPK signaling pathway has tumor suppressor activity in acute myeloid leukemia through the repression of mTOR-dependent oncogenic mRNA translation*. *Blood Journal*. 2010 ; N°18 : p. 4262-4273.
70. GREGORIO F., AMBROSI F., FILIPPONI P., MANFRINI S., TESTA I. *Is metformin safe enough for ageing type 2 diabetic patients?* *Diabetes & Metabolism*. 1996 ; N°22 : p. 43-50.
71. GRENADER T., GOLDBERG A., SHAVIT L. *Metformin as an addition to conventional chemotherapy in breast cancer*. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 ; N°27.
72. GULLO L., PEZZILLI R., MORSELLI-LABATE A. *Diabetes and risk of pancreatic Cancer*. *The New England of Journal*. 1994 ; N°331 : p. 81-84.
73. GUNDEWAR S., CALVERT J., JHA S., TOEDT-PINGEL I., JI S., NUNEZ D., "et al." *Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure*. *Circulation Research*. 2008 ; N°104 : p. 403-411.
74. HANNA R., ZHOU C., MALLOY K., SUN L., ZHONG Y., GEHRIG P., "et al". *Metformin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells through inhibition of cell proliferation and modulation of the mTOR pathway*. *Gynecologic Oncology*. 2012 ; N°125 : p.458-469.
75. HARBORNE L., SATTAR N., NORMAN J., FLEMING R. *Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005 ; N°90 : p. 4593-4598.
76. HASSAN M., CURLEY S., LI D., KASEB A., DAVILA M., ABDALIA E., "et al.". *Association of Diabetes Treatment with the risk of Hepatocellular Carcinoma*. *American Cancer Society*. 2010 ; N°116 : p. 1938-1946.
77. HEMMINKI K., LI X., SUNDQUIST J., SUNDQUIST K. *Risk of cancer following hospitalization for type 2 diabetes*. *The Oncologist*. 2010 ; N°15 : p. 548-555.
78. HERDAN G. *The Frequency of Cancer in Diabetes Mellitus*. *British Journal of Cancer*. 1960 ; N°14 : p. 449-456.
79. HIRSCH H., ILIOPOULOS D., TSICHLIS P., STRUHL K. *Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission*. *Cancer Research*. 2009 ; N°69 : p. 7507-7511.

80. HOSONO K., ENDO H., TAKAHASHI H., SUGIYAMA M., UCHIYAMA T., SUZUKI K., "et al." *Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase*. *Molecular Carcinogenesis*. 2010 ; N°49 : p. 662-671.
81. HUANG X., WULLSCHLEGER S., SHPIRO N., MCGUIRE V., SAKAMOTO K., WOODS Y., "et al." *Important role of the LKB1-AMPK pathway in suppressing tumorigenesis in PTEN-deficient mice*. *Biochemical Journal*. 2008 ; N°412 : p. 211-221.
82. HUXLEY R., ANSARY-MOGHADDAM A., BERRINGTON DE GONZALEZ A., BARZI F., et WOODWARD M. *Type-2 diabetes and pancreatic cancer : a meta-analysis of 36 studies*. *British Journal of Cancer*. 2005 ; N°92 : p. 2076-2083.
83. IJÄS H., VÄÄRÄSMÄKI M., MORIN-PAPUNEN L., KERAVUO R., EBELING T., SAARELA T., "et al." *Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study*. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011 ; N°118 : p.880-885.
84. IMFELD P., BODMER M., JICK S., MEIER C. *Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study*. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012 ; N°60 : p. 916-921.
85. INOUE M., IWASAKI M., OTANI T., SASAZUKI S., NODA M., TSUGANE S. *Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan*. *Archives of Internal Medicine*. 2006 ; N°166 : p. 1871-1877.
86. JALVING M., GIETEMA J., LEFRANDT J., DE JONG S., REYNERS A., GANS R., "et al." *Metformin : taking away the candy for cancer ?* *European Journal of Cancer*. 2010 ; N° 46 : p. 2369-2380.
87. JEE S., OHRR H., SULL J., YUN J., JI M., et SAMET J. *Fasting Serum Glucose Level and Cancer Risk in Korean Men and Women*. *JAMA*. 2005 ; N° 293 : p. 194-202.
88. JIRALERSPONG S., PALIA S., GIORDANO S., MERIC-BERNSTAM F., LIEDTKE C., BARNETT C., "et al." *Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer*. *American Society of Clinical Oncology*. 2009 ; N°27 : p. 3297-3302.
89. JONSSON F., WOLK A., PEDERSEN N., LICHTENSTEIN P., TERRY P., AHLBOM A., *Obesity and hormone-dependent tumors : cohort and co-twin control studies based on the Swedish Twin Registry*. *International Journal of Cancer*. 2003 ; N°106 : p. 594-599.
90. JOSLIN E., LOMBARD H., BURROWS R., MANNING M. *Diabetes and cancer*. *New England of Journal*. 1959 ; N°260 : p. 486-488.
91. KAHN S., HAFFNER S., HEISE M., HERMAN W., HOLMAN R., JONES N. *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. *The New England Journal of Medicine*. 2006 ; N°355 : p. 2427-2443.
92. KASPER J., et GIOVANNUCCI E. *A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer*. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. 2006 ; N°15 : p. 2056-2062.
93. KASPER J., LIU Y., et GIOVANNUCCI E. *Diabetes Mellitus and risk of prostate cancer in the health professionals follow-up study*. *National Institutes of Health*. Mars 2009 ; N°124 : p. 1398-1403.
94. KHAN M., MORI M., FUJINO Y., SHIBATA A., SAKAUCHI F., WASHIO M., "et al." *Site-specific cancer risk due to diabetes mellitus history: evidence from the*

- Japan Collaborative Cohort (JACC) Study*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2006 ; N°7 : p. 253-259.
- 95.KILICDAG E., BAGIS T., TARIM E., ASLAN E., ERKANLI S., SIMSEK E., “et al.” Administration of B-group vitamins reduces circulating homocysteine in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin: a randomized trial. Human Reproduction. 2005 ; N°20 : p. 1521-1528.
- 96.KIM Y., PARK S., KIM J., HUH J., JEON W., YOON C., “et al.”. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high-fat-fed obese rats. Journal of Andrology. 2007 ; N° 28 : p. 555-556.
- 97.KISFALVI K., EIBL G., SINNETT-SMITH J., ROZENGURT E. Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth. Cancer Research. 2009 ; N°69 : p. 6539-6545.
- 98.KOIOU E., TZIOMALOS K., DINAS K., KATSIKIS I., KALAITZAKIS E., DELKOS D., “et al.” The effect of weight loss and treatment with Metformin on serum vaspin levels in women with polycystic ovary syndrome. Endocrine Journal Advance Publication. 2010 ; N°10 : p. 1-10.
- 99.KOS E., LISZEK M., EMANUELE M., DURAZO-ARVIZU R., CAMACHO P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Praticce. 2011 ; N°18 : p. 179-184.
- 100.KRISTIN A., ANDERSON E., MINK P., “et al.”. Diabetes and Endometrical Cancer in the Iowa Women’s Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001 ; N°10 : p. 611-616.
- 101.LA VECCHIA C., NEGRI E., FRANCESCHI S., D’AVANZO B., BOYLE P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. Br. J. Cancer. 1994 ; N°70 : p. 950-953.
- 102.LARSSON S., ORSINI N., et WOLK A. Diabetes Mellitus and Risk of Colorectal Cancer : A Meta-Analysis. Journal of National Cancer Institute. 2005 ; N°97 : p. 1679-1687.
- 103.LARSSON S., WOLK A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer : a meta-analysis of cohort studies. Diabetologia. 2009 ; N°54 : p. 1013-1018.
- 104.LAWSON A., STRONG J., PEATTIE P., ROSCOE P., GIBSON A. Comparison of fenfluramine and metformin in treatment of obesity. Lancet. 1970 ; N°2 : p. 437-441.
- 105.LEE A., MORLEY J. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. Obesity Research. 1998 ; N°6 : p. 47-53.
- 106.LEE M., HSU C., WAHLQVIST M., TSAI H., CHANG Y., et HUANG Y. Types 2 Diabetes increases and Metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese : a representative population cohort study of 800 000 individuals. Biomed Central Cancer. 2010 ; p. 11-20.
- 107.LEGRO R., BARNHART H., SCHLAFF W., CARR B., DIAMOND M., CARSON S., “et al.” Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. New England Journal of Medecine. 2007 ; N° 356 : p. 551-566.
- 108.LEVRI K., SLAYMAKER E., LAST A., YEH J., FERENEC J., D’AMICO F. “et al.” Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. The Annals of Family Medicine. 2005 ; N°3 : p. 457-461.
- 109.LI C., DALING J., TANG M., MALONE K. Relationship between diabetes and risk of second primary contralateral breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2010 ; N°125 : p. 541-545.

- 110.LIAO S., LI J., WANG L., ZHANG Y., WANG C., HU M. "et al.". *Type 2 Diabetes Mellitus and characteristics of breast cancer in China. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2010 ; N°11 : p. 933-937.
- 111.LIBBY G., DONNELLY LA., DONNAN P., ALESSI D., MORRIS A., EVANS J. *New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. Diabetes Care*. 2009 ; N° 32 : p. 1620-1625.
- 112.LINDBLAD P., CHOW W., CHAN J., BERGSTRÖM A., WOLK A., GRIDLEY G. "et al.". *The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. Diabetologia*. 1999 ; N°42 : p. 107-112.
- 113.LINDERMANN K., VATTEN L., ELLSTROM-ENGH M., et ESKILD A. *Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk : a follow-up study. British Journal of Cancer*. 2008 ; N°98 : p. 1582-1585.
- 114.LIU B., FAN Z., EDGERTON S., DENG X., ALIMOVA I., LIND S., "et al." *Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. Cell Cycle*. 2009 ; N°8 : p. 2031-2040.
- 115.LORD J., FLIGHT I., NORMAN R. *Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. British Medical Journal*. 2003 ; N°327 : p. 951-953.
- 116.MASOUDI F., INZUCCHI S., WANG Y., HAVRANEK E., FOODY J., KRUMHOLZ H. *Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. Circulation*. 2005 ; N°111 : p. 583-590.
- 117.MATHUR R., ALEXANDER C., YANO J., TRIVAX B., AZZIZ R. *Use of Metformin in polycystic ovary syndrome. American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Décembre 2008; N°199 : p. 596-609.
- 118.MATSUI Y., HIRASAWA Y., SUGIURA T., TOYOSHI T., KYUKI K., ITO M. *Metformin reduces body weight gain and improves glucose intolerance in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2010 ; N°33 : p. 963-970.
- 119.MELLBIN L., MALMBERG K., NORHAMMAR A., WEDEL H., RYDEN L. *Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study. Diabetologia*. 2011 ; N° 54 : p. 1308-1317.
- 120.MEMMOTT R., MERCADO J., MAIER C., KAWABATA S., FOX S., DENNIS P. *Metformin prevents tobacco carcinogen--induced lung tumorigenesis. Cancer Prevention Research*. 2010 ; N°3 : p. 1066-1076.
- 121.MISBIN R., GREEN L., STADEL B., GUERIGUIAN J., GUBBI A., FLEMING G. *Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. New England Journal of Medicine*. 1998 ; N°338 : p. 265-266.
- 122.MITRI J., CASTILLO J., et PITTAS A. *Diabetes and risk of non-hogkin's lymphoma. Diabetes Care*. 2008 ; N°31 : p. 2391-2397.
- 123.MOLL E., VAN DER VEEN F., VAN WELY M. *The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. Human Reproduction Update*. 2007 ; N°13 ; p. 527-537.
- 124.MONAMI M., COLOMBI C., BALZI D., DICEMBRINI I., GIANNINI S., MELANI C., "et al.". *Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type2 diabetic patients. Diabetes journals*. October 2010.
- 125.MORTENSON M., GALANTE J., SCHLIEMAN M., BOLD R. *AKT: A novel target in pancreatic cancer therapy. Cancer therapy*. 2004 ; N°2 : p. 227-238.

- 126.MUNRO J., MACCUISH A., MARSHALL A., WILSON E., DUNCAN L. *Weight-reducing effect of diguanides in obese non-diabetic women*. British medical journal. 1969 ; N°2 : p. 13-15.
- 127.NERVO M., LUBINI A., RAIMUNDO F., FAULHABER G., LEITE C., FISCHER L., “et al.” *Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil*. Revista da Associação Médica Brasileira. 2011 ; N°57 : p. 46-49.
- 128.NESTLER J. *Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome*. New England Journal of Medicine. 2008 ; N°358 : p. 47-54.
- 129.NICODEMUS K., SWEENEY C., FOLSOM A. *Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women*. International Journal of Cancer. 2004 ; N°108 : p. 115-121.
- 130.NICOLLS M. *The clinical and biological relationship between Type II diabetes mellitus and Alzheimer's disease*. Current Alzheimer Research. 2004 ; N°1 : p. 47-54.
- 131.OGUNLEYE A., OGSTON S., MORRIS A., EVANS J. *A cohort study of the risk of cancer associated with type 2 diabetes*. British Journal of Cancer. 2009 ; N°101 : p. 1199-1201.
- 132.PALOMBA S., FALBO A., GIALLAURIA F., RUSSO T., TOLINO A., ZULLO F., “et al.” *Effects of metformin with or without supplementation with folate on homocysteine levels and vascular endothelium of women with polycystic ovary syndrome*. Diabetes Care. 2010 ; N°33 ; p. 246-251.
- 133.PALOMBA S., FALBO A., ZULLO F., ORIO F. *Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review*. Endocrine Reviews. 2009 ; N°30 : p. 1-50.
- 134.PASIK C. *Glucophage : 40 ans au service de la diabétologie*. Paris Media Mémoire ; 1997.
- 135.PASQUALI R., GAMBINERI A., BISCOTTI D., VICENNATI V., GAGLIARDI L., COLITTA D., “et al.” *Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000 ; N°85 : p. 2767-2774.
- 136.PEARCE E., WALSH M., CEJAS P., HARMS G., SHEN H., WANG L., “et al.” *Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism*. Nature. 2009 ; N°460 : p. 103-107.
- 137.PEDERSON J. *The effect of metformin on weight loss in obesity*. Acta Endocrinologia. 1965 ; N°49 : p. 479-486.
- 138.PFLIPSEN M., OH R., SAGUIL A., SEEHUSEN D., SEAQUIST D., TOPOLSKI R. *The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study*. Journal Of American Board of the Family medicine. 2009 ; N°22 : p. 528-534.
- 139.PICKUP J. *Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2004 ; N°27 : p. 813-823.
- 140.RAO A., KUHADIYA N., REYNOLDS K., FONSECA V. *Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies*. Diabetes Care. 2008 ; N°31 : p. 1672-1678.
- 141.RAPP K., SCHROEDER J., KLENK J., ULMER H., CONCIN H., DIEM G., “et al.” *Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria*. Diabetologia. 2006 ; N°54 : p. 945-952.



- 142.RATTAN R., GIRI S., HARTMANN L., SHRIDHAR V. *Metformin attenuates ovarian cancer cell growth in an AMP-kinase dispensable manner*. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2011. N°15 : p. 166-178.
- 143.REINSTATLER L., QI Y., WILLIAMSON R., GARN J., OAKLAY G. *Association of biochemical B12 deficiency with Metformin therapy and vitamin B12 supplements*. Diabetes Care. 2011; N°35 : p. 327-333.
- 144.RODRIGUEZ C., PATEL A., MONDUL A., JACOBS E., THUN M., et CALLE E. *Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men*. American Journal of Epidemiology. 2005 ; N°161 : p. 147-152.
- 145.ROUSSEL R., “et al.” *Effet de la metformine en prévention secondaire : les résultats du registre REACH*. Médecine des maladies métaboliques. 2011 ; Hors-série N°1 : p. 61-62.
- 146.ROUSSEL R., TRAVERT F., PASQUET B., WILSON P., SMITH S., GOTO S., “et al.” *Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis*. Archive Internal of Medecine. 2010 ; N°170 : p. 1892-1899.
- 147.ROWAN J., HAGUE W., GAO W., BATTIN M., MOORE M., MIG TRIAL INVESTIGATORS. *Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes*. New England Journal of Medecine. 2008 ; N°358 : p. 2003-2015.
- 148.SALPETER S., GREYBER E., PASTERNAK G., SALPETER E. *Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Data Base of Systematic Review. 2010 ; N°14.
- 149.SALPETER S., GREYBER E., PASTERNAK G., SALPETER E. *Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis*. Archive Internal of Medecine. 2003 ; N°163 : p. 2594-2602.
- 150.SALTZMAN B., DOHERTY J., HILL D., BERESFORD S., VOIGT L., CHEN C., “et al.”. *Diabetes and Endometrial cancer : an evaluation of the modifying effects of other known risk factors*. American Journal of Epidemiology. 2008 ; N°167 : p. 607-614.
- 151.SCHNEIDER M., MATSUZAKI H., HAORAH J., ULRICH A., STANDOP J., DING X., “et al.” *Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin*. Gastroenterology. 2001 ; N°120 : p. 1263-1270.
- 152.SCHOUTEN L., GOLDBOHM R., VAN DEN BRANDT P. *Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk : results from the Netherlands cohort study*. International Journal of Gynecological Cancer. 2006 ; N°16 : p. 492.
- 153.SELVIN E., BOLEN S., YEH H., WILEY C., WILSON L., MARINOPOULOS S., “et al.” *Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review*. Archive internal of Medecine. 2008 ; N°168 : p. 2070-2080.
- 154.SCHOTT S., BIERHAUS A., SCHUETZ F., BECKHOVE P., SCHNEEWEISS A., SOHN C., “et al.” *Therapeutic effects of Metformin in breast cancer : involvement of the immune system?* Cancer Immunology Immunother. 2011; N°11 : p. 1221-1225.
- 155.SHANNON J., TEWODEROS S., GARZOTTO M., BEER T., DERENICK R., PALMA A. *Statins and prostate cancer risk: a case-control study*. American Journal of Epidemiology. 2005 ; N° 162 : p. 318-325.
- 156.SHAW R., LAMIA K., VASQUEZ D., KOO S., BARDEESY N., DEPINHO R., “et al.” *The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin*. Science. 2005 ; N° 310 : p. 1642-1646.
- 157.SHOFF S., POLLY A., et NEWCOMB P. *Diabetes, body size and risk of endometrial cancer*. American Journal of epidemiology. 1998 ; N°148 : p. 234-240.


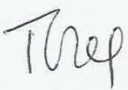




- 158.SILVERMAN D., SCHIFFMAN M., EVERHART J., GOLDSTEIN A., LILLEMÖE K., “et al.” *Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer*. British Journal of Cancer. 1999 ; N°80 : p. 1830-1837.
- 159.SIMON D., BALKAU B. *Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer*. Diabetes and Metabolism. 2010 ; N° 36 : p. 182-197.
- 160.SONNTAG B., GÖTTE M., WÜLFING P., SCHÜRING A., KIESEL L., GREB R. *Metformin alters insulin signaling and viability of human granulosa cells*. Fertility and Sterility. 2005 ; N°84 : p. 1173-1179.
- 161.SRINIVASAN S., AMBLER G., BAUR L., GARNETT S., TEPESA M., YAP F., “et al.” *Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006 ; N°91 : p. 2074-2080.
- 162.STATTIN P., BJÖR O., FERRARI P., LUKANOVA A., LENNER P., LINDAHL B., “et al.” *Prospective study of hyperglycemia and cancer risk*. Diabetes Care. 2007 ; N°30 : p. 561-567.
- 163.STEPHENNE X., FORETZ M., TALEUX N., VAN DER ZON GC., SOKAL E., HUE L., “et al.” *Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status*. Diabetologia. 2011 ; N°54 : p. 3101-3110.
- 164.SWANSON C., POTISCHMAN N., WILBANKS G., TWIGGS L., MORTEL R., BERMAN M., “et al.” *Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution*. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 1993 ; N°2 : p. 321-327.
- 165.SWERDLOW A., LAING S., QIAO Z., SLATER S., BURDEN A., BOTHA J., “et al.” *Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study*. British Journal of Cancer. 2005 ; N°92 : p. 2070-2075.
- 166.TAHRANI A., VARUGHESE G., SCARPELLO J., HANNA F. *Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated?* British Medical Journal. 2007 ; N°335 : p. 508-512.
- 167.TANG T., LORD J-M., NORMAN R., YASMIN E., BALEN A. *Insulin-sensitising drugs (Metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo-amenorrhoea and subfertility*. Cochrane Database System Revue. 2010 ; N°20 : CD003053.
- 168.TARASOVA L., KALNINA I., GELDNERE K., BUMBURE A., RITENBERGA R., NIKITINA-ZAKE L., “et al.” *Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients*. Pharmacogenetics and Genomics. 2012.
- 169.TING R., SZETO C., CHAN M., MA K., CHOW K. *Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin*. Archives of Internal Medicine. 2006 ; N°166 ; p. 1975-1979.
- 170.TOMIMOTO A., ENDO H., SUGIYAMA M., FUJISAWA T., HOSONO K., TAKAHASHI H.,”et al.” *Metformin suppresses intestinal polyp growth in ApcMin/+ mice*. Cancer science. 2008 ; N°99 : p. 2136-2141.
- 171.TOSCA L., RAME C., CHABROLLE C., TESSERAUD S., DUPONT J. *Metformin decreases IGF1-induced cell proliferation and protein synthesis through AMP-activated protein kinase in cultured bovine granulosa cells*. Reproduction. 2010 ; N°139 : p. 409-418.

172. TRETALI S., MAGNUS K. *Height and weight in relation to uterine corpus cancer morbidity and mortality. A follow-up study of 570,000 women in Norway.* International Journal of Cancer. 1990 ; N°46 : p. 165-172.
173. TROISI R., POTISCHMAN N., HOOVER R., SLITERI P., et BRINTON L. *Insulin and endometrial cancer.* American Journal of Epidemiology. 1997 ; N°146 : p. 476-482.
174. TSENG C. *Diabetes and risk of prostate cancer. A study using the National Health Insurance.* Diabetes Care Journals. 2010 ; N°34 : p. 1-6.
175. TSOYI K., JANG H., NIZAMUTDINOVA I., KIM Y., LEE Y., KIM H. “et al”. *Metformin inhibits HMGB1 release in LPS-treated RAW 264,7 cells and increases survival rate of endotoxaemic mice.* British Journal of Pharmacology. 2011 ; N°162 : p. 1498-1508.
176. UK Prospective Diabetes Study Group : *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* Lancet. 1998 ; N°352 : p.837-853.
177. VALZACCHI G., COSTANZO P., FINGER L., LAYUS A., GUEGLIO G., LITWAK L., “et al.”. *Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal non-diabetic men with insulin resistance. A prospective, randomized, double blind pilot study.* Journal of Andrology. 2011 ; p. 1-2.
178. VAN BERLO-VAN DE LAAR I., VERMEIJ C., DOORENBOS C. *Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements.* Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2011 ; N°36 : p. 376-382.
179. VAN SANTBRINK E., HOHMANN F., EIJKEMANS M., LAVEN J., FAUSER B. *Does metformin modify ovarian responsiveness during exogenous FSH ovulation induction in normogonadotrophic anovulation? A placebo-controlled double-blind assessment.* European Journal of Endocrinology. 2005 ; N°152 : p. 611-617.
180. VANDERMOLEN D., RATTS V., EVANS W., STOVALL D., KAUMA S., NESTLER J. *Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone.* Fertility and Sterility. 2001 ; N°75 : p. 310-315.
181. VIDAL 2012 Le Dictionnaire (88e édition)
182. VIGNERI P., FRASCA F., SCIACCA L., PANDINI G., et VIGNERI R. *Diabetes and cancer.* Endocrinology Relation Cancer. Décembre 2009 ; N°16 : p 1103-1123
183. VIOLLET B., FORETZ M., LECLERC J., HARDIEG., et SAKAMATO K. *Quels outils pharmacologiques utiliser pour activer l'AMPK ? AICAR, metformine ou A769662, un nouvel activateur de l'AMPK.* Diabetes and Metabolism. 2008 ; N°34 : p.23.
184. VUGUIN P. *Interventional studies for polycystic ovarian syndrome in children and adolescents.* Pediatric Health. 2010 ; N°4 : p. 59-73.
185. WANG F., HERRINGTON M., LARSSON J., et PERMERT J. *The relationship between diabetes and pancreatic cancer.* Mol Cancer. 2003 ; N°2 : p. 1-5.
186. WASHIO M., MORI M., KHAN M., SAKAUCHI F., WATANABE Y., OZASA K. *Diabetes mellitus and kidney cancer risk: the results of Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study).* International Journal of Urology. 2007. N° 14 : p. 393-397.
187. WASHIO M., MORI M., SAKAUCHI F., WATANABE Y., OZASA K., HAYASHI K. *Risk factors for kidney cancer in a Japanese population: findings from the JACC Study.* Journal of Epidemiology. 2005 ; N°15 : p. 203-211.

188. WATERS K., HENDERSON B., STRAM D., WAN P., KOLONEL L., et HAIMAN C. *Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort*. American Journal of Epidemiology. 2008 ; N°169 : p. 937-945.
189. WIDEROFF L., GRIDLEY G., CHOW W., et LINET M. *Cancer Incidence in a population-based Cohort of Patients Hospitalized with Diabetes Mellitus in Denmark*. Journal of the National Cancer Institute. 1997 ; N° 89 : p. 1360-1365.
190. WOODARD J., JOSHI S., VIOLET B., HAY N., PLATANIAS L. *AMPK as a therapeutic target in renal cell carcinoma*. Cancer Biology & Therapy. 2010 ; N°10 : p. 1168-1177.
191. WYSOCKI P., WIERUSZ-WYSOCKA B. *Obesity, hyperinsulinemia and breast cancer: novel targets and a novel role for metformin*. Expert Review of Molecular Diagnostics. 2010 ; N°10 : p. 509-519.
192. WRIGHT J., et STANDFORD J. *Metformin use and prostate cancer in Caucasian men : results from a population-based case-control study*. Cancer Causes Control. 2009 ; N°20 : p. 1617-1622.
193. YANOVSKI J., KRAKOFF J., SALAITA C., MCDUFFIE J., KOZLOSKY M., SEBRING N., "et al." *Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial*. Diabetes. 2011 ; N°60 : p. 477-485.
194. YOUNG J., SCHAISON G. *Médecine thérapeutique*. 1997 ; N°8 : p. 659-72.
195. YU J., KANG K., YOO M. *Erectile potentials of a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, DA-8159, in diet-induced obese*. Asian Journal of Andrology. 2006 ; N°8 : p.325-329.
196. ZAKIKHANI M., DOWLING R., FANTUS I., SONENBERG N., POLLAK M. *Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells*. Cancer Research. 2006 ; N°66 : p. 10269-10273.
197. ZENDEHDEL K., NYRÉN O., OSTENSON C., ADAMI H., EKBOM A., et YE W. *Cancer incidence in patients with type 1 Diabetes Mellitus : a population-based cohort study in Sweden*. Journal of the National Cancer Institute. 2003 ; N°95 : p. 1797-1800.
198. ZHOU G., MYERS R., LI Y., CHEN Y., SHEN X., FENYK-MELODY J., "et al." *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. Journal of Clinical Investigation. 2001 ; N°108 : p. 1167-1174.
199. ZHUANG Y., MISKIMINS W. *Cell cycle arrest in Metformin treated breast cancer cells involves activation of AMPK, downregulation of cyclin D1, and requires p27Kip1 or p21Cip1*. Journal of Molecular Signaling. 2008 ; N°3 : p. 18.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 SEPTEMBRE 2012

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Mr RINALDI DAVID</p> <p><u>Sujet</u> : La Metformine, Une vieille molécule pleine d'espoir</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Professeur LEININGER-MULLER Brigitte</p> <p>Directeur : Docteur en médecine CREA Teresa et Maître de conférence TROCKLE Gabriel</p> <p>Juges : Docteur en pharmacie GARCIA Hélène</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 6/7/2012</p> <p>Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p>       S. TROCKLE</p> <p></p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 12 JUIL. 2012</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Francine PAULUS</p> <p align="center"> Francine KEDZIEREWICZ Vice-doyen</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 17.07.2012</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 4039</p>

N° d'identification :

**TITRE :**

**LA METFORMINE, UNE VIEILLE MOLECULE PLEINE D'ESPOIR**

Thèse soutenue le 21 SEPTEMBRE 2012

Par RINALDI DAVID

**RESUME :**

La Metformine est le traitement anti-diabétique oral de référence. Son mode d'action est actuellement décrit ainsi : il agit par une baisse de la néo-glucogénèse hépatique, et contrôle ainsi la production hépatique de glucose anormalement élevée au cours du diabète de type 2. Il s'en suit une baisse de cette production.

Les mécanismes cellulaires impliqués sont : l'inhibition de la chaîne respiratoire de la mitochondrie qui entraîne une réduction du statut énergétique cellulaire.

Indépendamment d'un effet sur le métabolisme glucidique, l'activation du senseur énergétique AMPK induit un effet de protection cardio-vasculaire. Cette activation n'est pas nécessaire pour en avoir par contre un effet métabolique.

D'autres propriétés ont été découvertes à la Metformine car de nombreuses études épidémiologiques ont décrit un risque moins élevé de cancer et de mortalité liée au cancer chez les patients diabétiques sous Metformine.

Ce médicament a par ailleurs un effet direct contre la prolifération tumorale par l'inhibition pléiotropique de certaines voies de signalisations impliquées dans la survie cellulaire. Cette molécule agit contre le développement tumoral par contrôle des cellules souches cancéreuses (ontogénèse). Elle cible plus spécifiquement la transition épithéliomésenchymateuse et la différenciation des cellules.

Des applications gynéco-obstétricales sont en cours d'évaluation notamment dans le cas des ovaires polykystiques. Des travaux tendent à démontrer qu'il faut diminuer le nombre de contre-indications à la Metformine car celle-ci est le seul anti-diabétique oral qui est associé à une diminution de la mortalité.

La Metformine reste un traitement plein d'espoir, néanmoins il faut encore quelques études randomisées contre placebo (étude à plus haut niveau de preuve) pour définitivement donner une seconde jeunesse à ce produit.

**MOTS CLES :** Metformine, Diabète, Cancer , Contre-indication, Historique, Risques cardio-vasculaires.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Teresa CREA	CHR Metz-Thionville 2 rue de Friscaty 57100 Thionville	<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/> <b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Thème</b> <input type="checkbox"/>
Mr Gabriel TROCKLE	Faculté de Pharmacie 5 rue Albert Lebrun 54000 Nancy	

**Thèmes**

**1 – Sciences fondamentales**

**2 – Hygiène/Environnement**

**3 – Médicament**

**4 – Alimentation – Nutrition**

**5 - Biologie**

**6 – Pratique professionnelle**