

Activité anticancéreuse de la metformine : nouvelles perspectives pour une vieille molécule



Rev Med Suisse 2010; 6: 1601-7

E. Beck
A. J. Scheen

Dr Emmanuel Beck
 Pr André J. Scheen
 Université de Liège
 Service de diabétologie, nutrition
 et maladies métaboliques
 et Unité de pharmacologie clinique
 Département de médecine
 CHU Sart Tilman
 4000 Liège, Belgique

Anti-cancer activity of metformin: new perspectives for an old drug

Type 2 diabetes is associated with a higher risk of cancer, which appears more obvious since the reduction of cardiovascular mortality. All glucose-lowering oral agents do not have the same impact on cancer: the risk is increased with sulfonylureas and decreased with metformin (and glitazones). Numerous epidemiological observational and case-control studies showed that metformin is associated with a lower incidence of cancer and a lower cancer-related death rate. A dose-response relationship and a relation between duration of prior treatment with metformin and the protective effect against cancer have been reported. Mechanisms involved are the activation of the AMPK enzyme and the inhibition of the mTOR pathway. Studies with metformin are ongoing in the field of oncology, especially as adjunct to treatment of breast cancer.

Le diabète de type 2 est associé à un risque accru de cancer, d'autant plus évident qu'on maîtrise mieux la mortalité cardiovasculaire. Tous les traitements antidiabétiques n'ont pas le même impact sur le cancer: le risque est accru avec les sulfonyles et diminué avec la metformine (et les glitazones). De nombreuses études épidémiologiques observationnelles et cas-témoins récentes révèlent qu'un traitement par metformine est associé à une nette réduction de l'incidence de néoplasies et de la mortalité par cancer. Il existe une relation dose-réponse et une relation entre la durée préalable du traitement par metformine et l'effet protecteur observé. Les mécanismes invoqués sont l'activation de l'enzyme AMPK et l'inhibition de la voie mTOR. Des études avec la metformine sont en cours en oncologie, notamment dans le cancer du sein.

INTRODUCTION

Le diabète, en particulier le diabète de type 2, est connu pour augmenter le risque de cancer.^{1,2} Plusieurs types de cancer ont été impliqués, notamment le cancer du sein,³ mais aussi le cancer du pancréas, le cancer du côlon et l'hépatocarcinome, notamment. Divers mécanismes ont été incriminés pour expliquer cette association entre diabète de type 2 et cancer. Parmi ceux-ci, l'obésité (hyperœstrogénémie),⁴ l'insulinorésistance avec hyperinsulinémie compensatoire (insuline en tant de facteur de croissance)⁵ et l'hyperglycémie chronique (glucose comme substrat énergétique)⁶ paraissent pouvoir jouer un rôle, au moins dans l'accélération de la prolifération d'un cancer débutant, par exemple au niveau du sein.⁷ La problématique du cancer chez le patient diabétique de type 2 deviendra d'autant plus préoccupante que, dans le même temps, on développe des stratégies pour mieux contrôler les facteurs de risque conduisant aux maladies cardiovasculaires.⁸ En effet, cette stratégie ciblant l'ensemble des risques amènera une réduction de la mortalité cardiovasculaire de telle sorte que les patients diabétiques de type 2, à l'espérance de vie améliorée, seront susceptibles de développer l'un ou l'autre cancer. Par ailleurs, deux méta-analyses récentes ont montré que la mortalité postopératoire des patients diabétiques opérés d'un cancer était augmentée de plus de 50% par comparaison à celle des patients non diabétiques⁹ et que la mortalité toutes causes à long terme des patients cancéreux diabétiques était également accrue d'environ 40% par rapport aux sujets normoglycémiques.¹⁰

La problématique diabète-cancer a acquis une place de première importance en diabétologie depuis qu'il est apparu, en 2009, que les divers traitements proposés pour traiter l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 pouvaient avoir des effets contrastés sur le risque de cancer.¹¹ Ainsi, les médicaments qui augmentent les concentrations circulantes d'insuline de façon chronique (insulinothérapie exogène, insulinosécrétagogues de la famille des sulfonyles) augmentent le risque alors que les médicaments qui, par un effet insulinosensibilisateur, ont pour effet de réduire les taux circulants d'insuline ont tendance à réduire ce risque (metformine, thiazolidinediones ou glitazones).¹²



La metformine est utilisée depuis plus de 50 ans pour traiter les patients diabétiques de type 2 et a été longtemps positionnée dans le traitement du sujet diabétique obèse.^{13,14} Elle est maintenant considérée comme le premier choix, en association avec les mesures hygiéno-diététiques, dès que le diagnostic de diabète de type 2 est posé, quel que soit l'indice de masse corporelle du patient, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication (en particulier, pas d'insuffisance rénale).¹⁵ La metformine a démontré sa capacité à réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire associée au diabète de type 2,¹⁶ en plus de ses effets positifs sur les lésions de microangiopathie, ce qui a contribué à son hégémonie dans la prise en charge pharmacologique du patient diabétique de type 2.¹⁷

Lors de la controverse récente concernant un risque accru de cancer induit par l'insuline, et davantage peut-être par certains analogues de l'insuline (insuline glargine), il est apparu que le risque était en partie lié à la posologie journalière d'insuline.^{5,18} Par ailleurs, la metformine, connue pour exercer un effet d'épargne insulinaire,¹³⁻¹⁵ semble bien être associée à un risque diminué de cancer et/ou être capable d'annuler le risque accru induit par l'insuline lorsqu'elle est associée à l'insulinothérapie.¹² L'effet protecteur de la metformine vis-à-vis de la croissance tumorale est corroboré par des études animales et des expérimentations in vitro¹⁹ et fait actuellement l'objet d'investigations en cancérologie, notamment dans le cancer du sein, avec des résultats prometteurs.^{20,21}

Le but principal de ce travail est de résumer les données épidémiologiques concernant l'utilisation de la metformine et la diminution du risque de cancer dans la population diabétique de type 2.

MÉTHODES

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche dans Medline des articles publiés en anglais ou en français entre 2000 et 2010, avec comme

mots-clés «metformin» et «cancer» ainsi que «diabetes» et «cancer». Les listes bibliographiques des articles originaux et des articles de revue ont été scrutées de façon à identifier d'éventuels articles supplémentaires. Nous avons analysé séparément les effets de la metformine, comparée à un traitement sans metformine (généralement un sulfamide), sur l'incidence du cancer, d'une part, et sur la mortalité par cancer, d'autre part.

RÉSULTATS

Effets sur l'incidence du cancer

Depuis les données rapportées dans le numéro de septembre de *Diabetologia* 2009, ayant rassemblé quatre articles plus un éditorial consacrés au risque de cancer en relation avec le type de traitement antidiabétique,¹¹ des observations de plus en plus nombreuses ont été rapportées dans la littérature concernant l'impact de la metformine sur la réduction de l'incidence du cancer (tableau 1).

Etudes observationnelles

Une étude rétrospective britannique a comparé la survenue d'une tumeur solide en fonction de différents traitements antidiabétiques (antidiabétiques oraux, insuline humaine ou analogues de l'insuline) dans une cohorte de 62809 patients diabétiques de type 2 suivie pendant quatre à cinq ans.¹² Le groupe metformine a présenté le plus faible risque de cancer par rapport aux groupes traités par sulfonylurées ou insuline. Si l'on donne la valeur de référence 1 pour le groupe metformine, le hasard ratio (HR) est de 1,08 (intervalle de confiance à 95% (IC 95%): 0,96-1,21) dans le groupe metformine plus sulfonyleurée, 1,36 (IC 95%: 1,19-1,54) dans le groupe traité par sulfamides en monothérapie et 1,42 (IC 95%: 1,27-1,60) dans les groupes recevant différents types de schémas d'insulinothérapie. De plus, l'ajout de la metformine à l'insulinothérapie permet de réduire significativement la progression vers le cancer (HR: 0,54; IC 95%: 0,43-0,66). Dans cette étude, l'effet positif de la

Tableau 1. Effets protecteurs vis-à-vis du cancer d'un traitement prolongé par metformine analysé dans des études observationnelles de cohorte ou dans des études cas-témoins chez des patients diabétiques de type 2

OR = Odds ratio de développer un cancer chez les sujets traités par metformine par rapport aux sujets non traités par cet antidiabétique oral (après ajustement pour divers facteurs confondants). IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

Type de cancer	Référence	n	n	OR	IC 95%
Etudes de cohorte		Sans metformine	Avec metformine		
Tous	Currie et coll. ¹²	7439	31 421	0,74	0,65-0,84
Tous	Libby et coll. ²²	4085	4085	0,63	0,53-0,75
Etudes cas-témoins		Témoins	Cas		
Tous	Evans et coll. ²³	1846	923	0,79	0,67-0,93
Tous	Monami et coll. ²⁴	195	195	0,28	0,13-0,57
Pancréas	Li et coll. ²⁵	109	259	0,38	0,22-0,69
Hépatocarcinome	Hassan et coll. ²⁶	1 104	420	0,30	0,20-0,60
	Donadon et coll. ²⁷	490	465	0,33	0,10-0,70
Prostate	Wright et coll. ³⁰	942	1 101	0,56	0,32-1,00
Sein	Bodmer et coll. ³¹	1 153	305	0,44	0,24-0,82



metformine était objectivé pour le cancer du côlon et celui du pancréas, mais non encore vérifié pour le cancer du sein ou de la prostate.

Dans une autre étude britannique observationnelle portant sur deux groupes de 4085 sujets avec un diabète de type 2 suivis pendant dix ans, le groupe traité par metformine avait une incidence de 7,3% de cancers diagnostiqués, contre 11,6% dans le groupe comparatif non traité par metformine.²² Le temps moyen d'apparition de cancer était de 3,6 ans pour les utilisateurs de metformine et de 2,5 ans chez les patients servant de comparaison. Ces valeurs sont confirmées après ajustement pour l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, l'hémoglobine glyquée, la consommation de tabac et l'utilisation d'autres thérapeutiques, autant de paramètres susceptibles d'influencer l'incidence de cancer dans ces populations. La chronologie des événements est également intéressante à analyser. Au-delà de deux ans de suivi, un effet protecteur apparaît, proportionnel à la dose de metformine prescrite, et cet effet s'accroît avec la durée du traitement. Globalement, le groupe traité par metformine avait une incidence ajustée de cancer 37% plus faible que le groupe non traité par metformine.²²

Etudes cas-témoins

Un groupe de chercheurs britanniques a utilisé la même base de données que celle analysée dans l'étude précédente afin de constituer un groupe de 11 876 patients diabétiques, répartis en deux sous-groupes : l'un recevant de la metformine et l'autre non (groupe témoin).²³ Dans le groupe metformine, l'incidence de cancer était de 36,4% tandis que dans le groupe témoin, elle atteignait 39,7%. Cette différence est à la limite de la signification statistique. L'odds ratio (OR) non ajusté était de 0,86 (IC 95% : 0,73-1,02) en faveur de la metformine chez les patients recevant ce traitement durant l'année précédente. Cependant, l'OR descend à 0,79 (IC 95% : 0,67-0,93) si tout traitement par metformine est pris en compte durant les huit années qui précèdent, avec une diminution devenant statistiquement significative. Il est intéressant de noter qu'une relation entre la dose journalière de metformine et la réponse observée existait également dans cette étude.

Dans une étude cas-contrôles italienne, d'une durée de 6,5 années, comparant 195 cas de cancer contre 195 cas-témoins, un modèle multivarié a montré que l'exposition à la metformine pendant plus de 36 mois était associée à une réduction marquée et hautement significative du risque de cancer (OR=0,28; $p < 0,001$).²⁴ Inversement, un traitement par glibenclamide pendant au moins 36 mois était associé à un risque accru de cancer (OR=2,62; IC 95% : 1,26-5,42; $p = 0,009$). En ce qui concerne la metformine, l'effet protecteur est déjà significatif après douze mois de traitement.

Les effets de la metformine ont également été analysés sur un type de cancer spécifique plutôt que sur le risque de cancer en général : le cancer du pancréas,²⁵ l'hépatocarcinome,²⁶⁻²⁹ le cancer de la prostate³⁰ et le cancer du sein.³¹ Dans les quatre cas de figure, il existait également une réduction de l'incidence de cancer dans la population traitée par metformine par comparaison à la population ne recevant pas de metformine, traitée par sulfamides (ou éventuellement par insuline).

Ainsi, dans une étude cas-contrôles portant sur 1836 sujets, dont 368 diabétiques, les patients traités par metformine avaient un risque de cancer du pancréas significativement plus bas que le groupe n'ayant pas reçu de metformine (OR=0,38; $p = 0,001$) et ce, après ajustement pour différents paramètres confondants.²⁵ Au contraire, le risque était accru chez les patients traités par insuline ou par sulfamides. Cette différence a persisté lorsqu'on a restreint l'analyse aux patients ayant un diabète depuis plus de deux ans ou n'ayant jamais reçu d'insuline.

Plusieurs études,²⁶ dont trois successives du même groupe,²⁷⁻²⁹ ont démontré que la présence d'un diabète de type 2 augmente significativement le risque de développer un hépatocarcinome et qu'un traitement par metformine réduit significativement ce risque alors qu'un traitement par sulfamides ou par insuline l'accroît nettement (tableau 1). Le diabète est associé à un risque accru d'hépatocarcinome, d'autant plus que la durée de l'hyperglycémie est longue. En ce qui concerne l'influence possible du traitement antidiabétique, une première étude cas-témoins a rapporté un OR ajusté de 0,3 (IC 95% : 0,2-0,6) pour les biguanides (metformine), comparé à 0,3 (IC 95% : 0,1-0,7) pour les thiazolidinediones, 7,1 (IC 95% : 2,9-16,9) pour les sulfamides, 1,9 (IC 95% : 0,8-4,6) pour l'insuline et 7,8 (IC 95% : 1,5-40,0) pour le régime seul.²⁶ Dans une autre étude cas-témoins portant sur plus de 1500 sujets, comparant l'association entre le diabète de type 2 et l'hépatocarcinome, il a été mis en évidence une réduction du risque de ce type de cancer dans le groupe traité par metformine (OR=0,33; IC 95% : 0,1-0,7), contrastant avec une augmentation du risque dans le groupe traité par insuline ou par sulfamides (OR=2,99; IC 95% : 1,34-6,65), par comparaison à un groupe de sujets contrôles ou de sujets cirrhotiques.²⁷ Ces données ont été confirmées dans deux travaux ultérieurs du même groupe, l'un insistant sur le rôle particulièrement délétère d'un mauvais contrôle glycémique,²⁸ l'autre se focalisant davantage sur le rôle protecteur de la metformine en analysant une base de données un peu plus large.²⁹

Dans une étude cas-témoins concernant des hommes âgés de 35 à 74 ans, l'utilisation de la metformine a été trouvée plus fréquemment chez les sujets témoins que chez les sujets atteints d'un cancer de la prostate (4,7 versus 2,8%, $p = 0,04$).³⁰ Ceci correspond à une diminution de 44% du risque relatif. Cette diminution était observée dans la population caucasienne (largement majoritaire dans ce travail), mais pas chez les hommes afro-américains, pour une raison qui n'apparaît pas clairement.

En utilisant le registre anglais de recherche clinique de médecine générale, une étude cas-témoins a été conduite chez 22 621 femmes diabétiques de type 2 de façon à évaluer l'effet des divers antidiabétiques oraux sur le risque de développer un cancer du sein.³¹ Au total, 305 cas de cancer du sein ont été identifiés. Il apparaît qu'une utilisation prolongée de metformine (> 5 années) est associée à une nette diminution du risque, avec un OR ajusté de 0,44 (IC 95% : 0,24-0,82) par rapport aux femmes non traitées par le biguanide.

Etudes contrôlées randomisées

Dans l'étude de référence dans le domaine du diabète



de type 2 qu'est l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), il n'y a pas, à notre connaissance, de données publiées concernant la mortalité ou l'incidence de cancer en fonction du traitement antidiabétique utilisé (l'essai s'est intéressé prioritairement aux complications microangiopathiques et à la mortalité cardiovasculaire), mais, de toute façon, le groupe metformine était relativement restreint dans cet essai.¹⁶

Une analyse post-hoc de la problématique des cancers dans deux autres grandes études, l'étude ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) et l'étude RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in DIABETES) a été publiée tout récemment, vu la polémique ambiante.³² Dans l'étude ADOPT comparant trois types de monothérapie orale chez des nouveaux patients diabétiques de type 2 suivis pendant 4-5 années, le nombre de cancers a été de 50 (3,4%) dans le groupe metformine, 55 (3,8%) dans le groupe rosiglitazone et 55 (3,8%) dans le groupe glibenclamide. Après ajustement pour la durée d'exposition au traitement, le HR de cancer dans le groupe metformine a été calculé à 0,78 (IC 95%: 0,53-1,14) versus le groupe glibenclamide et à 0,92 (IC 95%: 0,63-1,35) versus le groupe rosiglitazone. Dans l'étude RECORD évaluant différents types de bithérapie, la combinaison sulfamide-metformine a été associée à davantage de cancers que l'association sulfamide-rosiglitazone (HR: 1,22; IC 95%: 0,86-1,74) ou que l'association metformine-rosiglitazone (HR: 1,33; IC 95%: 0,94-1,88). Dans cette étude, il n'y a pas eu de comparaison directe entre metformine et sulfamide. Quoi qu'il en soit, les auteurs concluent que la metformine n'offre pas de protection contre le cancer supérieure à celle apportée par la rosiglitazone, mais que les résultats ne permettent pas de réfuter une possible protection de la metformine par comparaison au sulfamide.

Effets sur la mortalité liée au cancer

Il avait été rapporté, dès 2002, dans une cohorte de 12272 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 5,1 années, que la mortalité totale des personnes traitées par metformine était moins élevée que celle des individus traités par sulfamides, avec un OR ajusté de 0,60 (IC 95%: 0,49-0,74).³³ Cette diminution était proche de celle observée pour la mortalité d'origine cardiovasculaire (OR ajusté = 0,64; IC 95%: 0,49-0,84). Dans cette étude, il n'était cependant pas fait spécifiquement mention des décès par

cancer. Depuis lors, plusieurs travaux se sont intéressés à l'effet des différents antidiabétiques oraux, en particulier de la metformine, sur la mortalité liée au cancer (tableau 2).

Une première étude de cohorte italienne, observationnelle et rétrospective, a comporté 3002 patients diabétiques de type 2 consécutifs chez lesquels 87 cas de cancer ont été diagnostiqués lors d'un suivi de 4,3 années en moyenne. Elle a montré que les médicaments insulinosécrétagogues (essentiellement les sulfonilurées) étaient associés à une augmentation de la mortalité par cancer (HR=2,25; IC 95%: 1,10-4,78; p=0,034), après ajustement pour l'âge, le sexe et un score de maladie chronique, de façon assez comparable à ce qui est observé avec l'insuline.³⁴ Par contre, les médicaments insulinosensibilisateurs (principalement la metformine) n'étaient pas associés à pareille augmentation du risque (OR=0,77; IC 95%: 0,28-2,15; NS) en comparaison aux patients diabétiques de type 2 non traités par un médicament hypoglycémiant.

L'étude ZODIAC, une étude de cohorte prospective réalisée aux Pays-Bas portant sur 1353 patients diabétiques de type 2, a analysé plus spécifiquement la mortalité liée au cancer.³⁵ Après un suivi moyen de 9,6 années, le HR ajusté était de 0,43 dans le groupe traité par metformine par rapport au groupe ne recevant pas la metformine; cette étude a montré une relation dose-effet avec un HR de 0,58 pour tout incrément de 1 g de metformine par jour. Cette protection apportée par la metformine permet aux patients diabétiques traités par ce médicament d'avoir une mortalité liée au cancer comparable à celle de la population générale, contrairement aux patients diabétiques ne recevant pas ce traitement qui ont un taux de mortalité par cancer nettement accru.

Dans l'étude britannique déjà citée,²² la proportion des patients diabétiques de type 2 qui sont décédés d'un cancer a été environ deux fois moindre dans le groupe traité par metformine (3%) que dans le groupe comparateur (6,1%). Cette différence se retrouve en ce qui concerne la mortalité totale (14,9 % versus 34,8 %, respectivement). La durée médiane de survie a été de 3,6 années dans le groupe metformine et de 2,6 années dans le groupe comparateur.

Enfin, dans une cohorte canadienne portant sur une population de 10309 sujets diabétiques de type 2, après un suivi moyen de cinq ans, la mortalité liée au cancer dans le groupe metformine était de 3,5%, dans le groupe sulfonilurées de 4,9%, et dans le groupe insuline de 5,8%.³⁶

Tableau 2. Incidence de mortalité par cancer chez les patients diabétiques de type 2 traités par metformine par comparaison aux autres traitements antidiabétiques

Référence	Base de données (n)	Durée du suivi (années)	Événements Cancers (n)	OR	IC 95%
Monami et coll. ³⁴	3002	4,3	87	0,77	0,28-2,15 (*)
Libby et coll. ²²	8170	8	771	0,63	0,49-0,81
Landman et coll. ³⁵	1353	9,6	122	0,43	0,23-0,80
Bowker et coll. ^{36,37}	10309	5,4	407	0,80	0,65-0,98

OR = Odds ratio de décéder d'un cancer chez les sujets traités par metformine par rapport aux sujets non traités par cet antidiabétique oral (après ajustement pour divers facteurs confondants). IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

(*) non significatif versus patients sans traitement, contrastant avec un risque accru (OR=2,25; IC 95%: 1,10-4,78; p=0,034) pour les patients traités par insulinosécrétagogues versus patients sans traitement.



Après ajustement multivarié, la cohorte traitée par sulfamides présentait une mortalité excessive due au cancer par rapport à celle traitée par metformine avec un HR ajusté de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,6; $p=0,012$). Le traitement par insuline était associé à un HR encore plus élevé de 1,9 (IC 95%: 1,5-2,4; $p < 0,0001$). Ces données ont été confirmées par une nouvelle analyse sur la même cohorte.³⁷ Après un suivi moyen de 5,4 années, 407 cas de cancer ont été identifiés. Après ajustement pour l'âge, le sexe et un score de maladie chronique, le HR de mortalité par cancer dans le groupe metformine était de 0,80 (IC 95%: 0,65-0,98) par comparaison aux patients traités par sulfamides en monothérapie. Par ailleurs, dans cette cohorte, le passage à l'insuline augmentait le HR de décès par cancer, et ce d'autant plus que la quantité d'insuline délivrée par année était élevée.

DISCUSSION

Toutes les données récemment publiées concordent en indiquant une réduction significative du risque de développer ou de décéder d'un cancer chez les patients diabétiques de type 2 traités depuis plusieurs années par metformine par rapport à ceux non traités par metformine (en général traités par un sulfamide). Ceci a été démontré pour tous les types de cancer pris globalement, mais aussi pour certains types de cancer comme le cancer du pancréas, l'hépatocarcinome, le cancer de la prostate et le cancer du sein. Les résultats paraissent consistants qu'ils aient été obtenus dans des études observationnelles, dans des études cas-témoins ou encore dans les essais cliniques randomisés analysés de ce point de vue. Même si les études observationnelles et les études cas-témoins ne sont pas exemptes de biais, cette congruence de résultats positifs est plutôt rassurante et plaide pour le bien-fondé de ce nouveau concept selon lequel la metformine pourrait éviter ou ralentir la survenue d'un cancer.^{20,21} Par ailleurs, dans certaines études, une relation entre la dose de metformine et l'importance de la protection observée^{22,23} ou encore entre la durée du traitement préalable par metformine et le taux de protection^{22,23} a été rapportée, ce qui, bien évidemment renforce l'argumentation en faveur d'un effet protecteur du biguanide. Les glitazones pourraient également exercer une protection contre la progression vers un cancer, mais les données disponibles sont beaucoup moins nombreuses à ce jour.^{32,38} Les données les plus défavorables ont été observées dans les groupes de patients traités par les insulinosécrétagogues (sulfonylurées) et par insuline exogène. Les différences persistent après ajustement pour les facteurs confondants, tenant compte des caractéristiques différentes (âge, poids corporel, durée du diabète, ...) des populations recevant ces divers traitements. En ce qui concerne les sulfamides, tous ne semblent pas assimilables de ce point de vue et le risque paraît surtout marqué pour le glibenclamide et serait moindre pour le gliclazide.³⁹ En ce qui concerne l'insuline exogène, le risque paraît lié à la dose journalière utilisée (y compris avec l'insuline glargine),^{11,18} qui est, par ailleurs, un marqueur de l'insulinorésistance.⁵

Au vu de ces résultats épidémiologiques remarquables, de nombreuses recherches expérimentales ont été initiées

au cours des deux dernières années pour démembrer les mécanismes moléculaires susceptibles d'expliquer l'effet protecteur de la metformine contre la progression vers un cancer, en comparaison à d'autres médicaments hypoglycémisants.¹⁹ L'analyse détaillée de ces travaux sort du cadre de ce travail d'autant plus que les mécanismes sont multiples, complexes et encore imparfaitement connus.^{5,40} Le mécanisme qui vient le premier à l'esprit du clinicien est l'effet insulinosensibilisateur de la metformine qui permet d'améliorer le contrôle glycémique ou d'obtenir la même qualité d'équilibration avec des taux circulants plus bas d'insuline (que celle-ci soit d'origine endogène ou exogène).¹³⁻¹⁵ Comme l'utilisation de fortes doses d'insuline a été montrée comme un facteur de risque dans les études épidémiologiques,^{11,18} et comme l'insuline est connue comme étant un facteur de croissance (en partie via l'activation des récepteurs à l'IGF (Insulin-Growth Factor),⁴¹ on peut trouver dans cette hypothèse, à tout le moins, une base rationnelle simple pour expliquer l'effet protecteur observé.⁵ Un argument supplémentaire pourrait être la diminution de l'incidence de cancers rapportée avec une autre classe d'antidiabétiques oraux, encore plus spécifiquement insulinosensibilisateurs, les glitazones.^{32,38} Sur le plan moléculaire, cependant, les mécanismes impliqués apparaissent bien plus complexes. L'effet antitumoral de la metformine semble être médié par sa capacité à majorer le signal cellulaire de l'AMPK (AMP-activated protein kinase).⁴² La metformine active la voie de l'AMPK en inhibant la respiration mitochondriale et en augmentant le substrat pour la voie de l'AMPK, à savoir le 5'-AMP. Pour rappel, cette voie de l'AMPK régule la balance énergétique cellulaire en restaurant les taux intracellulaires en ATP et en réduisant sa concentration en ADP. Ceci revient à diminuer le potentiel énergétique cellulaire et donc à compromettre ses potentialités de croissance et de développement. En effet, l'activation de la voie de l'AMPK inhibe une voie cellulaire complexe appelée mTOR (mammalian Target Of Rapamycine), impliquée dans la synthèse protéique et la croissance cellulaire. Cependant, l'activation de la voie mTOR par la metformine pourrait aussi se faire indépendamment de l'activation de l'AMPK, comme montré récemment.⁴³ Un autre mécanisme qui pourrait être impliqué serait une inhibition de l'aromatase par la metformine.⁴⁴ Cet effet serait assez logiquement plus marqué sur les cancers hormono-dépendants; en effet, l'aromatase est l'enzyme du tissu adipeux convertissant les androgènes circulants d'origine surrénalienne en œstrogènes et elle représente une cible thérapeutique bien connue dans le traitement du cancer du sein.

Les données épidémiologiques obtenues dans la population diabétique de type 2 et les progrès réalisés dans la connaissance des effets moléculaires de la metformine ont conduit les oncologues à s'intéresser de plus près à cette molécule.^{20,21,45} L'intérêt se focalise actuellement dans le traitement du cancer du sein. Il a été montré que les femmes diabétiques de type 2 ayant un cancer du sein traité par chimiothérapie néoadjuvante ont un meilleur taux de réponse complète lorsqu'elles sont traitées par ailleurs par de la metformine (24%) que lorsqu'elles reçoivent un autre traitement antidiabétique oral que la metformine.⁴⁶



L'utilisation de la metformine était un facteur prédictif indépendant de réponse complète (OR: 2,95; $p=0,04$), après ajustement pour divers facteurs confondants. Ces résultats et d'autres ont été considérés comme suffisamment prometteurs pour initier plusieurs grands essais avec la metformine dans le traitement du cancer du sein.^{40,47} Si les résultats s'avéraient positifs, il ne fait aucun doute qu'il s'agirait là d'un atout inespéré dans la lutte contre le cancer du sein qui touchent de nombreuses femmes, diabétiques ou non.

CONCLUSION

La problématique du cancer devient de plus en plus préoccupante dans la population atteinte d'un diabète de

type 2. En effet, celle-ci présente une incidence de cancer nettement accrue, un moins bon pronostic et une augmentation de la mortalité. La metformine, antidiabétique oral efficace peu onéreux qui occupe déjà une position privilégiée dans le traitement du diabète de type 2, paraît bien être associée à une réduction de l'incidence de cancer et une diminution de la mortalité qui l'accompagne. Les mécanismes sous-jacents sont complexes, mais de mieux en mieux connus, et intéressent au plus haut point les oncologues. Des études sont actuellement en cours, notamment en complément d'une chimiothérapie dans le cancer du sein. Si ces résultats sont positifs, il ne fait guère de doute que cette vieille molécule qu'est la metformine se verra offrir une seconde jeunesse avec de nouvelles perspectives inattendues à l'horizon. ■

Implications pratiques

- > Le patient diabétique de type 2 est exposé à un risque accru de cancer et ce risque augmentera d'autant plus que les stratégies seront mises en place pour prévenir une mortalité prématurée par maladies cardiovasculaires
- > Les raisons d'un risque accru de cancer sont sans doute multiples, notamment la présence simultanée d'une obésité, d'une insulino-résistance avec hyperinsulinisme compensateur et d'une hyperglycémie chronique
- > Tous les traitements pharmacologiques ne paraissent pas avoir la même influence sur ce risque lié au cancer: certains semblent le diminuer (glitazones et surtout metformine), d'autres paraissent l'augmenter (sulfamides, insuline à hautes doses)
- > Au vu des résultats positifs concordants des études observationnelles disponibles avec la metformine, cette molécule offre un avantage supplémentaire inattendu, qui doit faire conforter sa première place dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2, a fortiori chez les patients à risque de cancer
- > Des études sont actuellement en cours évaluant l'efficacité de la metformine comme adjuvant dans le traitement du cancer du sein, ce qui ouvre de nouvelles perspectives, tout aussi remarquables qu'inattendues, pour cette vieille molécule

Bibliographie

- 1 Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
- 2 ** Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
- 3 Schott S, Schneeweiss A, Sohn C. Breast cancer and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010 Jun 8, epub ahead of print.
- 4 Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:71-83.
- 5 * Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci* 2010;118:315-32.
- 6 Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324:626-31.
- 7 Wysocki PJ, Wierusz-Wysocka B. Obesity, hyperinsulinemia and breast cancer: Novel targets and a novel role for metformin. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10:509-19.
- 8 Scheen AJ, Paquot N. Approche multirisque du patient diabétique de type 2: désaccord sur les valeurs cibles suite à l'étude ACCORD. *Rev Med Suisse* 2010;6:1582-7.
- 9 Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:931-9.
- 10 * Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2754-64.
- 11 ** Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
- 12 * Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
- 13 Scheen AJ, Lefebvre PJ. La metformine: des effets métaboliques aux indications thérapeutiques. *Med Hyg* 1993;51:1993-8.
- 14 Scheen AJ. Current management of coexisting obesity and type 2 diabetes. *Drugs* 2003;63:1165-84.
- 15 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30.
- 16 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- 17 Kooy A, de Jager J, Leher P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616-25.
- 18 Mannucci E, Monami M, Balzi D, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; June 14, epub ahead of print.
- 19 Feng YH, Velazquez-Torres G, Gully C, et al. The impact of type 2 diabetes and antidiabetic drugs on cancer cell growth. *J Cell Mol Med* 2010 May 3, epub ahead of print.
- 20 * Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. Metformin in cancer therapy: A new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther* 2010;9:1092-9.
- 21 Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP. Metformin and cancer: Licence to heal? *Expert Opin Investig Drugs* 2010 Jun 18, epub ahead of print.
- 22 Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: A cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
- 23 Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-5.
- 24 Monami M, Lamanna C, Balzi D, et al. Sulphonylureas and cancer: A case-control study. *Acta Diabetol* 2009;46:279-84.
- 25 Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-8.
- 26 Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010;116:1938-46.
- 27 Donadon V, Balbi M, Ghersetti M, et al. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;



15:2506-11.

28 Donadon V, Balbi M, Valent F, Avogaro A. Glycated hemoglobin and antidiabetic strategies as risk factors for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:3025-32.

29 Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2010;30:750-8.

30 Wright JL, Stanford JL, et al. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: Results from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2009;20:1617-22.

31 Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, et al. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 2010;33:1304-8.

32 Home PD, Kahn SE, Jones NP, et al. Experience of malignancies with oral glucose-lowering drugs in the randomised controlled ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) and RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) clinical trials. *Diabetologia* 2010 Jun 8, epub ahead of print.

33 Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in

type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2244-8.

34 Monami M, Lamanna C, Pala L, et al. Treatment with insulin secretagogues and cancer-related mortality in type 2 diabetic patients: a retrospective cohort study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:184-9.

35 Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes (ZODIAC-16). *Diabetes Care* 2009;33:322-6.

36 Bowker SL, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8.

37 Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: Assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010;53:1631-7.

38 Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Rosiglitazone and risk of cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2008;31:1455-60.

39 Monami M, Balzi D, Lamanna C, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:479-84.

40 * Duncan BB, Schmidt MI. Metformin, cancer, alpha

search. *Diabetes Care* 2009;32:1748-50.

41 Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008;8:915-28.

42 Fay JR, Steele V, Crowell JA. Energy homeostasis and cancer prevention: The AMP-activated protein kinase. *Cancer Prev Res* 2009;2:301-9.

43 Kalender A, Selvaraj A, Kim SY, et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell Metab* 2010;11:390-401.

44 Rice S, Pellatt L, Ramanathan K, et al. Metformin inhibits aromatase via an extracellular signal-regulated kinase-mediated pathway. *Endocrinology* 2009;150:4794-801.

45 Chong CR, Chabner BA. Mysterious metformin. *Oncologist* 2009;14:1178-81.

46 Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Treatment with metformin gives better response to chemotherapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3297-302.

47 Goodwin PJ, Ligibel JA, Stambolic V. Metformin in breast cancer: Time for action. *J Clin Oncol* 2009;27:3271-3.

* à lire

** à lire absolument