

Metformine et cancer

RÉSUMÉ : La metformine est un antidiabétique oral, base du traitement médicamenteux du diabète de type 2, et qui pourrait avoir des effets particuliers sur certains cancers. En effet, des données épidémiologiques suggèrent que les patients diabétiques traités par metformine ont un risque moins élevé de développer des cancers. Des données expérimentales montrent de plus que la metformine ralentit la prolifération des tumeurs *in vitro* et dans des modèles animaux. Le mode d'action de la metformine dans le domaine oncologique est complexe et ne saurait se limiter à la réduction de l'insulinorésistance (facteur de risque de survenue des cancers). Ces données doivent être confirmées dans d'autres études plus spécifiques et surtout dans des essais cliniques (qui sont en cours) posant clairement la question de l'emploi de la metformine comme traitement adjuvant en cancérologie.



→ C. AMOUYAL¹, B. VIOLLET^{2,3},
F. ANDREELLI^{1,2,3}

1. Service de Diabétologie, CHU Pitié-Salpêtrière, APHP, PARIS.

2. Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS, UMR 8104, PARIS.

3. Inserm, U1016, PARIS.

Les principales complications des diabètes restent les complications micro- et macrovasculaires. Ces dernières réduisent significativement l'espérance de vie des patients diabétiques, en particulier ceux de type 2. Récemment, une littérature basée sur de nombreuses études épidémiologiques a mis l'accent sur un risque plus élevé de cancers dans les populations diabétiques de type 2 par rapport à la population générale. Les cancers concernés sont les cancers du pancréas, du côlon et du sein [1, 2].

Le diabète est également un facteur de risque de surmortalité des patients atteints d'un cancer (surrisque d'environ 40 %) par rapport aux patients non diabétiques [3]. Un facteur qui semble important à prendre en compte dans la relation diabète de type 2 et risque plus élevé de développer un cancer est l'insulinorésistance. Celle-ci, par l'hyperinsulinisme qui la caractérise, pourrait jouer un rôle non négligeable dans ce risque. En effet, l'insuline est non seulement la seule hormone hypoglycémisante, mais c'est aussi un facteur de croissance puissant, en particulier

par le biais des IGF (*insulin-like growth factors*) [2]. L'insulinorésistance pourrait également expliquer le risque plus élevé de cancers dans la population obèse non diabétique [1].

L'hyperglycémie chronique est un autre facteur important à prendre en compte. Les cellules cancéreuses en croissance ont besoin de sources d'énergie, et le glucose est une excellente source d'ATP. D'autre part, la transition G1/S du cycle cellulaire dépend de la disponibilité en glucose, ce qui pourrait être un autre mécanisme du lien entre hyperglycémie et cancer. Mais il ne faut pas oublier que d'autres facteurs comme l'âge, la sédentarité, le régime alimentaire, le tabac et les facteurs familiaux de susceptibilité aux cancers sont autant de facteurs de risque qui peuvent également se cumuler dans la population diabétique.

Plusieurs études observationnelles ont montré que la metformine réduit l'incidence de divers cancers dans la population diabétique de type 2 [4-11]. Cette constatation, étonnante, a pourtant été confirmée dans de nombreuses études. A l'inverse, il n'y a pas encore de consen-

LE DOSSIER

La metformine

sus sur le rôle éventuellement délétère des agents pharmacologiques augmentant l'insulinémie (sulfamides hypoglycémifiants, insulinothérapie) sur le risque de survenue d'un cancer [2]. Des études sont nécessaires pour éclaircir ce point. Nous focaliserons cet article sur les connaissances nouvelles concernant metformine et cancer.

Metformine et cancer : études épidémiologiques

Les études épidémiologiques montrent une diminution du risque de cancer et de la mortalité liée au cancer chez des patients diabétiques traités par metformine. Une étude cas-témoins comportant 11 876 patients diabétiques de type 2 rapporte une réduction du risque de développer un cancer de 23 % dans le groupe traité par metformine par rapport au groupe sans metformine [7]. L'étude suggère d'une part un effet dose (plus la quantité de metformine est importante, plus la réduction du risque de survenue d'un cancer est importante) et un effet temps (réduction du risque de cancer de 46 % chez les patients traités par metformine depuis plus de cinq ans). Une autre étude cas-témoins a démontré des résultats similaires [8]. Les études observationnelles ont également confirmé un risque moindre de survenue d'un cancer dans la population diabétique traitée par metformine. Ainsi, dans l'étude de G. Libby *et al.*, le groupe traité par metformine avait une incidence de 7,3 % de cancers alors que celle-ci était de 11,6 % dans le groupe sans metformine [9].

Les effets des différentes classes d'anti-diabétiques sur la survenue de tumeurs solides ont été étudiés rétrospectivement sur une cohorte de 62 809 patients diabétiques de type 2 [4]. Le groupe de patients diabétiques traités en monothérapie par metformine a présenté le plus faible risque de survenue d'un cancer par rapport aux patients diabétiques traités par sulfonurées ou insuline. Le surrisque

constaté avec l'insuline en monothérapie était moindre si la metformine était associée, témoignant encore une fois d'un effet particulier de la metformine.

Une autre question posée dans les études est de savoir si la metformine pourrait réduire spécifiquement le risque de survenue d'un type de cancer plutôt qu'un autre. Cela semble effectivement être le cas. En effet, quelques études suggèrent que la metformine pourrait plutôt réduire le risque de survenue des cancers de la prostate [10], du sein [11], du pancréas [12] et du foie [13]. Les résultats de ces études cas-témoins doivent néanmoins être confirmés par des études spécifiques.

Un autre aspect intéressant est celui de l'effet possible de la metformine sur la mortalité liée aux cancers. Une étude observationnelle et rétrospective a montré que la proportion de patients diabétiques décédés d'un cancer après un suivi moyen de cinq ans était de 3,5 % dans le groupe traité par metformine, 4,9 % pour le groupe traité par sulfonurées et de 5,8 % pour le groupe traité par insuline [14]. Des résultats similaires ont été rapportés pour d'autres études après un suivi moyen de cinq ans retrouvant une diminution de la mortalité par cancer chez les patients traités par metformine en comparaison avec des patients traités par des insulinosécrétagogues (sulfamides) ou par insuline (dont la quantité délivrée est directement liée au taux de mortalité) [15-16]. Enfin, l'étude ZODIAC (pour *Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care*) a montré après un suivi moyen de dix ans que la mortalité liée au cancer était fortement réduite (et rejoignait celle de la population non diabétique atteinte d'un cancer) chez les patients diabétiques traités par metformine par rapport aux patients diabétiques ne recevant pas de metformine [17].

Enfin, il a été suggéré récemment que la metformine pourrait être employée comme adjuvant en complément d'une

chimiothérapie dans le cancer du sein. En effet, S. Jiralerspong *et al.* montrent que le traitement par metformine améliore le taux de réponses (défini par une absence de tumeur dans le tissu prélevé au cours de la chirurgie) chez des patientes ayant un cancer du sein traitées par une chimiothérapie néoadjuvante [18]. Cet effet est particulièrement net chez les femmes diabétiques traitées par metformine comparées à celles ne l'étant pas.

Evidences expérimentales

In vitro, la metformine est capable de limiter (à des doses très supérieures à celles employées chez l'Homme) la prolifération de lignées cancéreuses issues de cancer du sein, du côlon, de l'ovaire, du pancréas et de la prostate [19]. Plusieurs études utilisant des modèles murins de carcinogénèse ont confirmé l'effet anti-néoplasique de la metformine en accord avec les études épidémiologiques. Dans divers modèles animaux, la metformine administrée par voie orale ou intrapéritonéale réduit de manière significative la croissance de xénogreffes de cellules cancéreuses de poumon, de côlon, de pancréas, de prostate et du sein.

La metformine est également capable de réduire le risque d'apparition d'un cancer dans des modèles murins prédisposés. Ainsi, un traitement chronique par metformine augmente de 8 % la survie de souris exprimant l'oncogène HER-2 (gène de prédisposition aux tumeurs mammaires) [20], réduit la formation et la croissance de tumeurs chez les souris PTEN ± et APC (Min/+) [21, 22] ou soumises à une carcinogénèse chimique [23, 24]. Ces effets bénéfiques de la metformine ne sont qu'en partie seulement explicables par une réduction de l'insulinorésistance et de l'insulinémie circulante. D'autre part, les doses de metformine utilisées dans ces études sont très supérieures à celles employées chez l'Homme.

Mécanismes de l'effet antitumoral de la metformine

Il est encore difficile de comprendre les effets potentiellement anti-tumoraux de la metformine dans leur globalité. Les mécanismes sont complexes. Si l'on reste sur le versant hypoglycémiant de la metformine, on sait que ce composé permet un meilleur contrôle de la production hépatique de glucose en réduisant la néoglucogenèse. Cela se traduit chez le patient diabétique de type 2 par une amélioration de la glycémie et une réduction de l'hyperinsulinémie. Celle-ci est connue pour augmenter les taux circulants d'IGF-1 qui possède d'importants effets mitogènes (en particulier sur le foie, le côlon, l'ovaire ou le sein) [2]. La réduction de l'hyperinsulinisme par la metformine pourrait être un mécanisme plausible de l'effet de ce composé sur le risque de cancers. Un autre mécanisme potentiel d'action de la metformine est d'interférer avec la voie AMPK (AMP kinase)/mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), une voie de signalisation moléculaire connue pour réguler la synthèse protéique. Cette voie est elle-même régulée par la voie insuline-PI-3 kinase de manière physiologique. Mais cette dernière est souvent constitutivement activée (et donc n'est plus inhibée) dans les cellules cancéreuses, ce qui active en retour la voie mTOR et facilite la synthèse protéique. L'inhibition de cette voie par la metformine provoque expérimentalement une réduction de la prolifération des cellules cancéreuses (car la synthèse protéique est bien entendu nécessaire lors de la division cellulaire).

Un autre mode d'action possible de la metformine est du ressort des aspects métaboliques. En effet, les cellules cancéreuses ont besoin d'un apport important en énergie pour couvrir un certain degré de stress métabolique (vascularisation limitée, hypoxie relative). Pour cela, les cellules cancéreuses adaptent leur métabolisme et utilisent le glucose afin de générer suffisamment d'ATP.

Un des principaux modes d'action de la metformine est d'inhiber la respiration mitochondriale et de réduire ainsi la production d'ATP. Par ce mécanisme, la metformine peut aggraver la carence énergétique des cellules cancéreuses, ce qui favorise leur apoptose. Ce type de mécanisme a été mis en évidence dans les cellules de cancer de la prostate in vitro. Enfin, in vitro, la metformine est capable par des mécanismes encore imparfaitement compris d'interférer avec le cycle cellulaire des cellules cancéreuses, ce qui contribue à contrôler leur division.

Emploi de la metformine en oncologie

Il est indéniable que les données épidémiologiques humaines et les données expérimentales in vitro et in vivo (modèles animaux) suggèrent un intérêt potentiel de la metformine comme agent thérapeutique en oncologie. Si les études épidémiologiques montrent un effet marqué dans la population diabétique de type 2, les mécanismes moléculaires en jeu et les données expérimentales suggèrent un potentiel d'emploi dans la population non diabétique. Il s'agira bien entendu ici d'associer la metformine aux thérapeutiques oncologiques classiquement employées. Des études cliniques sont de ce fait en cours pour déterminer l'efficacité et la toxicité de la metformine dans le traitement du cancer en complément des thérapeutiques habituelles comme la chimiothérapie, la radiothérapie ou différents agents anti-cancéreux [25-27]. Les patients inclus ne sont pas forcément diabétiques, ce qui permet de tester la tolérance du composé dans cette population. D'autre part, il faut réévaluer le risque d'acidose lactique lors de l'emploi de ce composé chez les patients atteints de cancers et s'assurer que la metformine n'interfère pas avec certains composés employés dans les chimiothérapies.

Conclusion

Plusieurs études récentes épidémiologiques suggèrent fortement un effet favorable de la metformine dans la réduction du risque de survenue des cancers (dans une population particulièrement exposée) et un intérêt potentiel comme adjuvant thérapeutique en oncologie. Des études cliniques sont en cours, en particulier dans le cancer du sein, et pourraient conduire à de nouvelles indications de l'un des plus anciens antidiabétiques oraux.

Bibliographie

1. GIOVANNUCCI E, HARLAN DM, ARCHER MC *et al.* Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1674-1685.
2. SIMON D. Diabetes mellitus and cancer. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2009; 3: 320-327.
3. 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: 2754-2764.
4. CURRIE CJ, POOLE CD, GALE EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009; 52: 1766-1777.
5. BECK E, SCHEEN AJ. Anti-cancer activity of metformin: new perspectives for an old drug. *Rev Med Suisse*, 2010, 6: 1601-1607.
6. SMITH U, GALE EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*, 2009; 52: 1699-1708.
7. EVANS JM, DONNELLY LA, EMSLIE-SMITH AM *et al.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*, 2005; 330: 1304-1305.
8. MONAMI M, LAMANNA C, BALZI D *et al.* Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol*, 2009; 46: 279-284.
9. 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: 1620-1625.
10. WRIGHT JL, STANFORD JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*, 2009. 20: 1617-1622.
11. BODMER M, MEIER C, KRAHENBUHL S *et al.* Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1304-1308.

LE DOSSIER

La metformine

12. LI D, YEUNG SC, HASSAN MM *et al.* Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2009; 137: 482-488.
13. 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: 1938-1946.
14. BOWKER SL, MAJUMDAR SR, VEUGELERS P *et al.* Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider. *Diabetes Care*, 2006; 29: 1990-1991.
15. 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: 184-189.
16. BOWKER SL, YASUI Y, VEUGELERS P *et al.* Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia*, 2010; 53: 1631-1637.
17. LANDMAN GW, KLEEFSTRA N, VAN HATEREN KJ *et al.* Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care*, 2010; 33: 322-326.
18. JURALERSPONG S, PALLA SL, GIORDANO SH *et al.* Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 3297-3302.
19. BEN SAHRA I, LE MARCHAND-BRUSTEL Y, TANTI JF *et al.* Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther*, 2010; 9: 1092-1099.
20. ANISIMOV VN, BERSTEIN LM, EGORMIN PA *et al.* Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Exp Gerontol*, 2005; 40: 685-693.
21. HUANG X, WULLSCHLEGER S, SHPIRO N *et al.* Important role of the LKB1-AMPK pathway in suppressing tumorigenesis in PTEN-deficient mice. *Biochem J*, 2008; 412: 211-221.
22. TOMIMOTO A, ENDO H, SUGIYAMA M *et al.* Metformin suppresses intestinal polyp growth in ApcMin/+ mice. *Cancer Sci*, 2008; 99: 2136-2141.
23. MEMMOTT RM, MERCADO JR, MAIER CR *et al.* Metformin prevents tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010; 3: 1066-1076.
24. BOJKOVA B, ORENDAS P, GARAJOVA M *et al.* Metformin in chemically-induced mammary carcinogenesis in rats. *Neoplasma*, 2009; 56: 269-274.
25. JALVING M, GIETEMA JA, LEFRANDT JD *et al.* Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*, 2010; 46: 2369-2380.
26. HIRSCH HA, ILIOPOULOS D, TSICHLIS PN *et al.* Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res*, 2009; 69: 7507-7511.
27. BEN SAHRA I, LAURENT K, GIULIANO S *et al.* Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Res*, 2010; 70: 2465-2475.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.