

**La chronique d'un
médicament admirable :**

la Metformine

Un peu d'histoire

- 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
 - L'acido-cétose du diabète de type 1, est connue et décrite depuis l'Antiquité

Un peu d'histoire

- Lancereaux en 1880 : diabète pléthorique du diabète de type 1 dit maigre et d'évolution mortelle
- Une première tentative de prise en charge diététique en 1798 : John Rolle : diététique hypocalorique et hypoglucidique avec des résultats acceptables

Un peu d'histoire

- Apollinaire Bouchardat, quant à lui, publie entre 1830 et 1875 un ouvrage fondamental " De la glycosurie ou diabète sucré ; son traitement diététique "
- Siège de Paris en 1870. Ce siège devient donc le terrain d'une expérimentation grandeur nature

Un peu d'histoire

- Allen, aux Etats-Unis, propose lui des restrictions “ très basses en calories ” :
- enferme dans leur chambre les patients qui ne suivent pas cette prescription.

Un peu d'histoire

- La prise en charge du diabète de type 2 est dès le début du 20^e siècle un véritable défi
- Le traitement de l'insulino-résistance
- La classe de référence reste unique sur le marché : **c'est la classe des biguanides**

Un peu d'histoire

La médecine traditionnelle a longtemps fait appel aux plantes :

- 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 peu d'histoire

- Un certain nombre ont vu leur principe actif déterminé :
 - on citera l'ail et l'oignon (la pharmacopée du Moyen-Âge)
- Pour la médecine traditionnelle chinoise :
 - on citera le karela appelé aussi « melon amer » ou Momordica Charantia contenant du gurmardin
 - un polypeptide semblable à l'insuline bovine et ayant donc des propriétés normoglycémiantes

Un peu d'histoire

- Des plantes particulièrement riches en guanidine doivent être citées comme par exemple une variété de houx utilisée par les indiens Amaguajes " le galéga "

De la galéga officinalis à la galéguine !

- Légumineuse herbacée de la famille des Papillonacées
- « Lilas d'Espagne » ou « Lavanèse » ou « Capragine » ou « rue des chèvres » ou « sainfoin d'Espagne » ou « faux indigo »...
- En grec « gala » qui signifie lait et « aigos » qui signifie chèvre
- Pousse naturellement dans les terrains humides du pourtour méditerranéen



De la galéga officinalis à la galéguine !

- En 1873, démonstration des propriétés galactogènes chez la vache (Gillet Damite)
- Premières utilisations thérapeutiques :
 - en salade ou sirop chez les nourrices
 - aucun travail scientifique sérieux
 - *c'est donc à l'usage vétérinaire et d'élevage que sert la galéga*

De la galéga officinalis à la galéguine !

- En France, son introduction dans l'alimentation des bovins provoque des empoisonnements mortels des troupeaux
- Dans les années 20 : étude chimique du galéga (docteur Georges Tanret) :
 - nouvel alcaloïde, la galéguine.
- La galéguine est très soluble dans l'eau et l'alcool et cristallise rapidement
- La galéguine $C^6H^{13}N^3$ est un dérivé guanidique (iso-amylène guanidine)

De la galéga officinalis à la galéguine !

L'ingestion d'une dose suffisante de fleurs et de graines :

- conduit chez les animaux à une mort par paralysie des centres nerveux, collapsus et asphyxie
- les effets sont dose-dépendants

De la galéga officinalis à la galéguine !

- Par contre l'ingestion de feuilles, de tiges et de racines n'a aucun effet toxique (les troupeaux décimés au 18^e siècle, l'étaient durant la période de floraison)

De la galéga officinalis à la galéguine !

- En 1927, Georges Tanret et Henry Simonet :
 - Administrent à des lapins puis à des chiens, différents extraits de galéguine et de galéga
 - Les animaux succombent à des crises d'hypoglycémie
 - Réaction hyperglycémiant secondaire à l'hypoglycémie
 - directement liée à la teneur en glycogène du foie

Galéguine, premier alcaloïde végétal

- Hypoglycémie suivie d'une hyperglycémie réactionnelle :
 - liée aux réserves de glycogène hépatique
 - la marge thérapeutique est étroite
- Cet alcaloïde provoque la mort par hypoglycémie dès un léger dépassement de dose

- 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

La paludrine

- 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

En résumé

- La naissance du Glucophage® est liée à la tentative d'éradiquer le paludisme
- L'industrie pharmaceutique naissante synthétise de nombreuses molécules utilisées comme antipaludéens
- Un nouveau biguanide voit le jour, la Paludrine® (chlorhydrate de chlorguanidine ou 3359RP)

Une dernière molécule est obtenue par
simplification de la Paludrine® :

la Metformine est donc née

La 2^e guerre mondiale

- 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 hypoglycémiants qui sont, à cette époque, les premiers traitements oraux du diabète.

Les 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

Les travaux de J.Sterne

- Les études pharmacologiques s'enrichissent notamment sur la toxicité de cette famille et sur ses effets métaboliques
- Hollunger et Creutzfeld précisent l'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

Les travaux de J.Sterne

- Leurs travaux portent sur les deux axes précédents : toxicité des différents composés biguanidiques et effets sur la glycémie
- Ils étudient :
 - la Phenformine (phénéthyl-biguanide)
 - la Metformine (diméthyl-biguanide)

Les travaux de J.Sterne

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

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

***C'est parce que l'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***

Dès les années 1958 Steiner a démontré que la
Phenformine :

« 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 mortels.

- **La Phenformine 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**

**La Metformine est actuellement
la seule représentante disponible
de la classe des biguanides**

L'effet hypoglycémiant de la guanidine a été découvert en 1918

En raison de sa toxicité, des dérivés ont été recherchés activement dès 1920, mais l'intérêt s'est ensuite estompé avec la découverte et l'utilisation de l'insuline

Les dates d'introduction

- 1957, la metformine en France, la phenformine aux Etats-Unis, car plus efficace mais se révélera plus toxique
- 1958, la buformine en Allemagne

Les accidents liés à la prise de phenformine ont retardé la diffusion de la metformine outre-Atlantique, approbation de la FDA américaine seulement en 1995, après que deux études multicentriques aient démontré son utilité

Mécanisme d'action antidiabétique

- Une augmentation de la sensibilité à l'insuline est responsable de l'action «anti-hyperglycémiante» de la metformine
- Elle est donc inefficace en l'absence d'insuline, et n'agit que sur les tissus cibles de l'insuline

Mécanisme d'action antidiabétique

- Son effet se traduit par une amélioration des glycémies, associée à une baisse des concentrations plasmatiques d'insuline

Mécanisme d'action antidiabétique

- Son action principale est d'amplifier l'inhibition par l'insuline de la gluconéogenèse hépatique, entraînant une diminution de la production de glucose
- Prise le soir, elle diminue la production nocturne de glucose et améliore la glycémie du matin

Mécanisme d'action antidiabétique

- Au niveau du muscle, l'action de l'insuline est également augmentée, entraînant une clairance augmentée du glucose, et probablement aussi un effet anticatabolique sur le métabolisme protidique

Mécanisme d'action antidiabétique

- En augmentant la sensibilité à l'insuline, la metformine induit une baisse des taux sanguins d'insuline qui pourrait à elle seule expliquer une baisse de poids corporel
- Néanmoins, un effet anorexigène intrinsèque est également soupçonné

Mécanisme d'action antidiabétique

- La baisse de poids consécutive se ferait surtout aux dépens du tissu adipeux, avec préservation de la masse musculaire
- La metformine est donc particulièrement indiquée chez le patient diabétique de type 2 avec excès de poids, bien que son efficacité soit la même chez le patient non obèse

Metformine et risque cardiovasculaire

- **UKPDS :**
 - Essai randomisé sur 10 ans
 - Comparer l'effet d'un traitement intensif de l'hyperglycémie par sulfonylurées, insuline ou metformine, à celui d'un traitement conventionnel en prévention primaire des complications micro- et macrovasculaires

Metformine et risque cardiovasculaire

- L'étude comportait initialement :
 - un groupe traité de manière intensive par des sulfonylurées (SUs) de 1^{re} génération (chlorpropamide et glibenclamide) ou par de l'insuline (n = 2 729)
 - un groupe conventionnel (n = 1 138) traité par régime seul

Metformine et risque cardiovasculaire

- Un groupe supplémentaire :
 - 342 patients obèses (≥ 120 % du poids idéal) a ultérieurement constitué le bras metformine
 - comparé à deux groupes témoins de même indice de masse corporelle

Metformine et risque cardiovasculaire

Le suivi des patients de l'étude randomisée initiale a été ensuite prolongé « en ouvert »

Les 279 patients encore présents de l'ancien bras metformine ont été suivis durant 10 ans supplémentaires

Par comparaison aux patients du groupe initial conventionnel :

- - 27 % de la mortalité totale ($p = 0,002$)
- - 33 % des infarctus du myocarde ($p = 0,005$)

Conséquences à plus long terme :

- les résultats de la récente étude de l'UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group) montrent qu'un contrôle intensif des glycémies avec la metformine a un effet bénéfique sur la mortalité générale et sur le risque d'accident vasculaire cérébral

Autres actions possibles des biguanides

Facteurs de risque cardiovasculaire

Sous traitement de metformine, on observe une évolution favorable du profil lipidique, en particulier des triglycérides (par diminution de production hépatique de VLDL), et du LDL-cholestérol

Autres actions possibles des biguanides

Ovaires polykystiques

La résistance à l'insuline et l'hyperinsulinisme compensatoire sont probablement impliqués dans la physiopathologie de l'hyperandrogénisme du syndrome des ovaires polykystiques (PCOS)

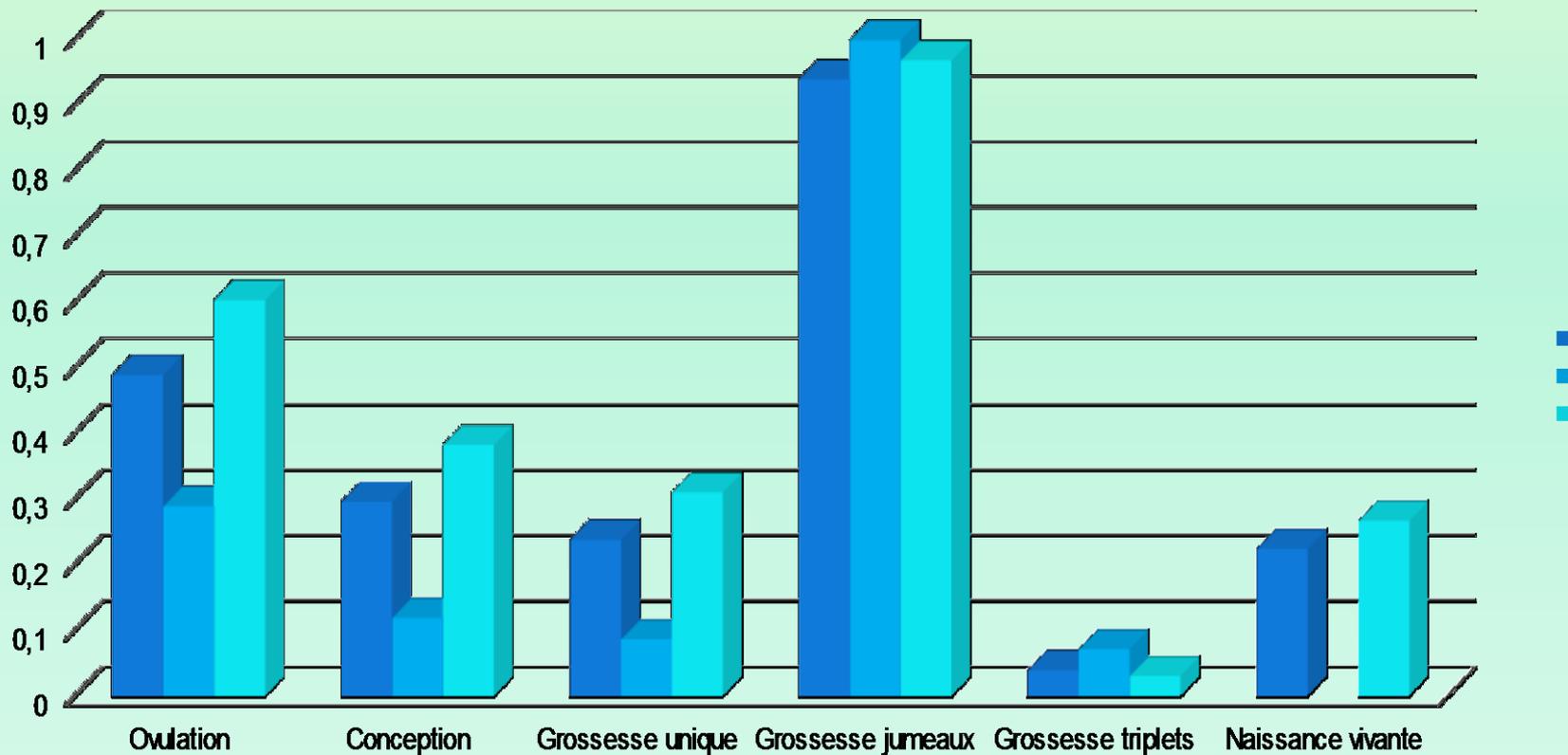
Autres actions possibles des biguanides

Ovaires polykystiques

Effet sur la sensibilité à l'insuline, la metformine a été testée chez des patientes aménorrhéiques avec PCOS et a permis d'obtenir une amélioration de l'hyperandrogénisme, une reprise d'ovulation, et un retour des règles chez la plupart (> 90%) des patientes

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)



Metformine et « femme »

- Traitement inducteurs de l'ovulation et Metformine ?
 - Metformine diminue les taux circulants de testostérone en agissant sur les enzymes de la synthèse des stéroïdes au niveau de la thèque ovarienne
 - Elle diminue l'action de l'hyperinsulinisme intra ovarien
 - Elle inhibe expression des récepteurs LH et agit sur les enzymes de la granulosa
- Donc diminution du taux d' androgènes et meilleure ovulation

- Donc la Metformine est un traitement facilitateur des inductions d'ovulation
- Utilisation comme adjuvant dans certains centres de procréation médicalement assistée
- Pas d'indication Vidal

Acidose lactique

- Deux formes d'acidose lactique : A (anaérobie), ou B (aérobie).
- Dans le type A, l'acidose est due à une hypoxie tissulaire entraînant une production anaérobie de lactates.
- Dans le type B, les lactates augmentent en l'absence d'hypoxie.

▪ Acidose lactique

- En cas de traitement par metformine, l'élévation discrète (dans les limites de la norme) des lactates après les repas est de type B.
- Elle est attribuée à une augmentation de la conversion de glucose en lactate par la muqueuse intestinale et, au niveau du foie, à une utilisation incomplète de ces lactates pour la gluconéogenèse.

. La metformine n'inhibant pas l'oxydation des lactates au niveau du muscle et du tissu adipeux le risque d'acidose lactique est négligeable, en l'absence d'hypoxie.

- La metformine et la buformine étant éliminées intactes par les reins
- Les taux de lactate peuvent augmenter en cas d'accumulation du médicament, suite à une insuffisance rénale ou lorsque l'élimination tubulaire entre en compétition avec un autre médicament (par exemple, la cimétidine).

Utilisation clinique

C'est un **NORMOGLYCEMIANT**

Poids corporel :

La metformine n'entraîne pas de prise de poids.

*le patient obèse diabétique de type 2,
Même efficacité chez le patient non obèse.*

Risque d'hypoglycémie :

la metformine est d'autant plus active
que la glycémie de départ est plus
élevée

le risque très faible d'hypoglycémie en
monothérapie.

- Ces résultats concourent à proposer la metformine comme premier choix pharmacologique pour le diabétique de type 2 insuffisamment contrôlé par le régime seul.

Metformine et cancer : études épidémiologiques

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

Metformine et cancer

Plusieurs études observationnelles ont montré que la metformine réduit l'incidence de divers cancers dans la population diabétique de type 2

Cette constatation, étonnante, a pourtant été confirmée dans de nombreuses études.

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.

Metformine et cancer : études épidémiologiques

Les études observationnelles ont également confirmé un risque moindre de survenue d'un cancer dans la population diabétique traitée par metformine.

Metformine et cancer : études épidémiologiques

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).

Metformine et cancer : études épidémiologiques

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.

Metformine et cancer : études épidémiologiques

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, du sein, du pancréas et du foie. Les résultats de ces études cas-témoins doivent néanmoins être confirmés par des études spécifiques.

Metformine et cancer :

il a été suggéré récemment que la metformine pourrait être employée comme adjuvant en complément d'une chimiothérapie dans le cancer du sein.

Metformine et cancer :

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

Metformine et cancer :

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

Evidences expérimentales

- Plusieurs études utilisant des modèles murins de carcinogenèse ont confirmé l'effet antinéoplasique 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.

Evidences expérimentales

La metformine :

- Egalement 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)

Evidences expérimentales

La metformine :

- réduit la formation et la croissance de tumeurs chez les souris PTEN \pm et APC (Min/+) ou soumises à une carcinogénèse chimique
- Ces effets bénéfiques de la metformine ne sont qu'en partie seulement explicables par une réduction de l'insulinorésistance et de l'insulinémie circulante.

Mécanismes de l'effet antitumoral de la metformine

- mécanismes sont complexes.
 - 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.

La metformine reste donc le traitement de référence...