

Quels bénéfices antitumoraux attendre de la metformine ?

Emmanuel Beck, André J. Scheen

Unité de pharmacologie clinique, service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, département de médecine, Université de Liège, CHU Sart Tilman (B35), 4000 Liège 1, Belgique

Résumé

Avec la meilleure maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire, le cancer occupe une place de plus en plus importante dans les causes de mortalité des patients avec un diabète de type 2. De nombreuses études épidémiologiques observationnelles de cohortes et cas-témoins récentes révèlent que le diabète de type 2 est un facteur de risque de cancer et qu'un traitement par metformine est associé à une nette réduction de l'incidence de néoplasies et de la mortalité par cancer par comparaison à d'autres traitements antihyperglycémiant (sulfamides, insuline). Cette protection concerne quasi tous les cancers, mais semble surtout importante dans le cas des cancers digestifs et des cancers du sein. Plusieurs études ont montré une relation entre l'importance de la protection observée, d'une part, et la dose journalière de metformine utilisée et la durée d'exposition préalable, d'autre part. D'une façon générale, l'effet protecteur de la metformine s'avère plus marqué dans les études de cohortes (par ailleurs, davantage exposées à des biais) que dans les études cas-témoins. Plusieurs méta-analyses récentes ont confirmé qu'un traitement par metformine réduit l'incidence de cancers de tout type et la mortalité liée à ces cancers. En revanche, les résultats des rares essais cliniques contrôlés ne sont guère concluants, mais aucun n'a été réalisé avec l'objectif d'évaluer spécifiquement le risque de cancer. Au vu de l'ensemble des éléments cliniques prometteurs disponibles chez les patients diabétiques de type 2, des études cliniques avec la metformine sont actuellement en cours en oncologie, indépendamment de la présence d'un diabète.

Abstract

With the better management of cardiovascular risk factors, cancer plays an increasing role in the causes of death among patients with type 2 diabetes. Numerous epidemiological cohort and case-control studies showed that type 2 diabetes is a risk factor for cancer and that metformin therapy is associated with a significant reduction in the incidence of cancer and cancer-related death when compared to other glucose-lowering agents (sulfonylureas, insulin). Such beneficial effect is observed almost whatever the type of cancer, but seems to be more prominent in case of gastrointestinal and breast cancers. Several studies showed a significant relationship between the amplitude of the protection against cancer, on the one hand, and the daily dose of metformin and the duration of exposure, on the other hand. In general, the protective effect was more evident in observational cohort studies (however, more exposed to bias due to confounding factors) than in case-control studies. Several meta-analyses recently confirmed that metformin therapy reduces the incidence of cancers and cancer-related mortality. However, the results of the rather rare controlled clinical trials available are not conclusive, but none of them was performed with the objective to specifically assess cancer risk. Considering all promising clinical information in patients with type 2 diabetes, further clinical trials are currently ongoing with the aim of assessing the role of metformin in oncology, independently of the presence of diabetes.

1. INTRODUCTION

Le diabète, en particulier le diabète de type 2 (DT2), est connu pour augmenter le risque de cancer [1]. Divers mécanismes ont été incriminés pour expliquer cette association entre DT2 et cancer. Parmi ceux-ci, l'insulinorésistance avec hyperinsulinémie compensatoire (insuline en tant de facteur de croissance) et l'hyperglycémie chronique (glucose comme substrat énergétique pour des cellules en multiplication accélérée) peuvent jouer un rôle dans la prolifération d'un cancer débutant [2-4]. Cette nouvelle problématique liée au cancer occupera une place d'autant plus importante que les patients DT2 seront mieux protégés contre les maladies cardiovasculaires.

La problématique diabète-cancer a acquis une place de première importance en diabétologie depuis qu'il est apparu, en 2009, que les divers médicaments proposés pour traiter l'hyperglycémie du patient DT2 pouvaient avoir des effets contrastés sur le risque de cancer [5]. Ainsi, les agents qui augmentent les concentrations circulantes d'insuline de façon chronique (insulinothérapie exogène, surtout à haute dose, insulinosécrétagogues de la famille des sulfonylurées) accroissent le risque de cancer alors que les médicaments qui, par un effet insulinosensibilisateur, ont pour effet d'abaisser les taux circulants d'insuline (metformine, thiazolidinediones)

réduisent plutôt ce risque [6,7].

La metformine est considérée comme l'antidiabétique oral de premier choix, en association avec les mesures hygiénodiététiques, dès que le diagnostic de DT2 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 sévère) [8]. Elle s'est particulièrement imposée, dans les suites de l'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), avec la mise en évidence d'un effet de protection cardiovasculaire, apparemment supérieur à celui apporté par les sulfamides ou même l'insuline. Dans le même temps ou cet effet protecteur cardiovasculaire de la metformine est considéré comme finalement assez mal étayé en termes de médecine factuelle, comme discuté dans deux méta-analyses récentes [9,10], de nouvelles perspectives s'offrent à cette molécule dans le domaine de la prévention du cancer [11,12].

Lors de la controverse, soulevée en 2009, concernant un risque accru de cancer induit par l'insuline [5], il est apparu que la metformine était associée à un risque diminué de cancer et/ou était capable d'annuler le risque accru induit par l'insuline lorsqu'elle est associée à l'insulinothérapie [6], ce qui confirmait certaines données préliminaires publiées quelques années auparavant [13]. Depuis lors, la metformine suscite un nouvel intérêt considérable pour ses éventuels effets protecteurs contre le cancer, non seulement en diabétologie, mais aussi en cancérologie indépendamment de la présence d'un diabète [14-17].

Le but principal de ce travail est de résumer les données cliniques concernant l'utilisation de la metformine et la diminution de l'incidence des cancers et/ou de la mortalité par cancer dans la population DT2. Nous analyserons les nombreuses études épidémiologiques de cohorte et cas-témoins publiées ainsi que les données, plus rares des essais cliniques contrôlés, que ce soit sur le risque de cancer en général, quel que soit le type, ou à propos de quelques cancers spécifiques d'organe. Nous conclurons par quelques perspectives dans le domaine oncologique.

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 fin 2012, avec comme mots-clés «metformin» 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, comparé 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. Les méta-analyses publiées sur le sujet ont fait l'objet d'une attention particulière.

3. RÉSULTATS

3.1. Effets sur l'incidence du cancer

Depuis 2009 et la situation résumée dans un excellent éditorial de *Diabetologia* [5], 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. Depuis notre dernière mise au point [17], beaucoup d'études complémentaires ont été publiées. Il s'agit essentiellement d'études observationnelles, soit des études de cohorte, soit des études cas-témoins, mais aussi de plusieurs méta-analyses.

3.1.1. Etudes de cohorte

Une première étude rétrospective britannique a comparé la survenue d'une tumeur solide en fonction de différents traitements antidiabétiques dans une cohorte de 62 809 patients DT2 suivie pendant quatre à cinq ans [6] (Tableau 1). Le groupe metformine a présenté le plus faible risque de cancer par rapport aux groupes traités par sulfonyles ou insuline. Si l'on donne la valeur de référence 1 pour le groupe metformine, le *hazard ratio* (HR) est de 1,08 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,96-1,21) dans le groupe metformine plus sulfonyle, 1,36 (1,19-1,54) dans le groupe traité par sulfamides en monothérapie et 1,42 (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 ; 0,43-0,66). Dans cette étude, l'effet positif de la metformine était objective pour le cancer du côlon et le cancer du pancréas, mais non 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 DT2 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 (HR non ajusté = 0,46 ; 0,40-0,53) [18]. Ces valeurs sont confirmées après ajustement pour l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'hémoglobine glyquée (HbA1c), la consommation de tabac et l'utilisation d'autres thérapeutiques, autant de paramètres susceptibles d'influencer l'incidence de cancer dans ces populations (HR = 0,63 ; 0,53-0,75). 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 [18].

Les résultats de ces deux études contrastent avec ceux d'une troisième étude britannique, plus récente, ne montrant pas de différence significative selon le type de traitement antidiabétique initié durant les premières années d'un DT2 [19]. Ainsi, après ajustement pour divers facteurs confondants, l'incidence des tumeurs malignes solides (HR= 1,06 ; 0,98-1,15) ou hématologiques (HR = 0,98 ; 0,67-1,43) sous sulfamides s'est avérée comparable à celle rapportée sous metformine. En analysant par type de cancer, il n'y avait pas non plus de différence significative pour les cancers colorectaux, les cancers du sein et les cancers de la prostate entre les groupes sous sulfamides et sous metformine. Plusieurs raisons ont été proposées pour expliquer cette différence (cohorte plus diversifiée, plus jeune, avec une durée de traitement plus longue...), dont la plus importante réside peut-être dans le fait que cette dernière étude a exclu les cancers survenus durant la première année de traitement contrairement aux deux études précédentes. Il faut noter aussi les résultats négatifs d'une étude de cohorte réalisée chez des femmes en Grande-Bretagne et centrée sur le risque de cancer du sein. Elle n'a montré qu'une association relativement faible entre cancer du sein et diabète, fortement atténuée après ajustement pour les facteurs confondants, et n'a pas montré de différences significatives dans l'incidence de ce type de cancer entre les femmes diabétiques traitées par metformine et par sulfamides (HR= 1,04 ; 0,79–1,37) [20].

Tableau 1 : Effets de la metformine sur l'incidence de cancer dans des études observationnelles de cohorte chez des patients diabétiques de type 2. Effects of metformin on the incidence of cancer in cohort observational studies in patients with type 2 diabetes.

Type de cancer	Reference	Patients sans metformine	Patients avec metformine	OR	IC 95 %
Tous	Currie et al. [6]	7,439	31,421	0,74	0,65–0,84
Tous	Libby et al. [18]	4,085	4,085	0,63	0,53–0,75
Tous	Qiu et al. [19]	16,904 ^a	39,070	0,93	0,87–1,02
Tous	Ruiter et al. [22]	32,591 ^a	52,698	0,90	0,88–0,91
Tous	Hsieh et al. [24]	6,072 ^a	3,963	0,56	0,44–0,71
Tous	van Staa et al. [23]	68,029 ^a	109,708	0,75	0,66–0,84 ^b
				0,97	0,86–1,09 ^c
Digestifs	Lee et al. [25]	4,327	11,390	0,12	0,08–0,19

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 %.

^a Le groupe de comparaison est sous sulfamides.

^b Dans les six premiers mois suivant l'initiation du traitement.

^c Au-delà de 18 mois après l'initiation du traitement.

Dans une grande étude transversale réalisée chez des médecins généralistes allemands, les patients DT2 ont un risque accru de développer un cancer par rapport aux personnes non diabétiques, après ajustement pour divers facteurs confondants (odds ratio [OR] = 1,64 ; 1,12–2,41). Dans cette enquête, les patients DT2 recevant un traitement sans metformine ont un risque double de cancer (OR non ajusté = 2,26 ; 1,24–4,13 ; après ajustement OR = 1,85 ; 0,90–3,80), alors que ceux recevant un traitement comprenant de la metformine ont un risque quasi comparable à celui des individus non diabétiques (OR = 1,19 ; 0,63–2,23). Les mêmes résultats ont été confirmés en ce qui concerne la mortalité par cancer [21].

Une étude néerlandaise a plus spécifiquement comparé l'incidence de cancers chez les patients DT2 traités par metformine ou par sulfamides et a démontré une réduction, relativement modeste, mais significative de la survenue de cancers de tout type dans le groupe sous metformine (HR = 0,90 ; 0,88–0,91). Par ailleurs, il existait une relation dose-réponse pour ce qui concerne la metformine, mais pas pour les sulfamides [22]. En revanche, dans une autre étude de cohorte hollandaise, la réduction de l'incidence de cancer chez de nouveaux patients DT2 traités par metformine n'était significativement réduite que dans les six premiers mois par comparaison aux nouveaux patients traités par sulfamides (risque relatif [RR] ajusté = 0,75 ; 0,66–0,84). En revanche, la différence ne devenait plus significative au-delà de ce délai (par exemple, au-delà de 18 mois: RR = 0,97 ; 0,86–1,09) [23].

Plusieurs études de cohorte ont été réalisées sur la population de Taiwan. Dans une première étude, les individus diabétiques utilisateurs de metformine ont présenté, après ajustement pour l'âge et le sexe, un risque significativement moindre de cancer que les patients traités par sulfamides ou insuline (OR ajusté = 0,56 ; 0,44–0,71), avec une différence portant surtout sur les cancers du foie et du colon [24]. Cet effet a été confirmé dans une autre étude de la même équipe qui a montré une réduction très importante de tous les cancers digestifs dans le groupe traité par metformine par rapport au groupe ne recevant pas le biguanide (HR = 0,12 ; 0,08–0,19),

avec une diminution significative pour les cancers du côlon, du foie et du pancréas [25]. Dans une autre étude rétrospective, les patients traités par metformine pendant au moins trois mois ont eu un risque diminué de cancer du côlon par comparaison aux non-utilisateurs de la metformine (RR = 0,643 ; 0,490–0,845) [26]. Enfin, cet effet protecteur de la metformine a été également confirmé dans une autre grande étude de cohorte portant spécifiquement sur l'hépatocarcinome (HR = 0,49; 0,37–0,66) [27].

3.1.2. Études cas-témoins

3.1.2.1. Cancers de tout type.

Un groupe de chercheurs britanniques a utilisé la même base de données que celle analysée dans l'étude observationnelle déjà citée [18] 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) [13] (Tableau 2). L'OR non ajusté pour l'incidence de cancers était de 0,86 (0,73–1,02), à la limite de la signification statistique, en faveur de la metformine chez les patients recevant ce traitement durant l'année précédente. Cependant, l'OR descend à 0,79 (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.

Tableau 2 : Effets protecteurs vis-à-vis du cancer d'un traitement prolongé par metformine analysés dans des études cas-témoins chez des patients diabétiques de type 2. Protective effects against cancer of a prolonged treatment with metformin in case-control studies among patients with type 2 diabetes.

Cancer/Type	Référence	Témoins	Cas	OR	IC 95 %
Tous	Evans et al. [13]	1,846	923	0,79	0,67–0,93
Tous	Monami et al. [28]	195	195	0,28	0,13–0,57
Tous	Monami et al. [29]	370	112	0,46	0,25–0,85
Pancréas	Li et al. [30]	109	259	0,38	0,22–0,69
	Bodmer et al. [38]	16,578	2,763	0,87	0,59–1,29
Hépatocarcinome	Hassan et al. [31]	1,104	420	0,30	0,20–0,60
	Donadon et al. [32]	490	465	0,33	0,10–0,70
Cholangiocarcinome	Chaiteerakij et al. [35]	594	612	0,40	0,20–0,90
Colorectal	Bodmer et al. [39]	5,520	920	1,43	1,08–1,90
Prostate	Azoulai et al. [42]	7,359	739	1,23	0,99–1,52
	Wright et al. [36]	942	1,101	0,56	0,32–1,00
Sein	Bosco et al. [45]	1,154	96	0,77	0,61–0,99
	Bodmer et al. [37]	1,153	305	0,44	0,24–0,82
Ovaire	Bodmer et al. [40]	480	85	0,61	0,30–1,25
Poumon	Bodmer et al. [41]	6,174	1,029	1,21	0,97–1,50
	Smiechowski et al. [43]	7,764	808	0,94	0,76–1,17

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 %.

Dans une étude cas-témoins 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 ; 0,13–0,57) [28]. Inversement, un traitement par glibenclamide pendant au moins 36 mois était associé à un risque accru de cancer (OR = 2,62 ; 1,26–5,42). En ce qui concerne la metformine, l'effet protecteur était déjà significatif après 12 mois de traitement.

Une autre étude italienne cas-témoins a été réalisée spécifiquement chez des patients DT2 insulino-traités, avec une durée médiane de suivi de 76 mois. Après ajustement pour les comorbidités, le type et la dose d'insuline, elle a montré qu'un traitement combine avec la metformine réduisait significativement le risque de cancer (OR = 0,46 ; 0,25–0,85), ce qui n'était pas le cas avec les sulfamides. La protection apportée par la metformine était plus importante chez les patients dont le cancer apparaissait après plus de 12 mois de suivi par comparaison à ceux dont le diagnostic était posé dans la première année [29].

3.1.2.2. Cancers spécifiques d'organes.

Les effets de la metformine ont également été analysés dans des articles consacrés à un type de cancer spécifique plutôt qu'au risque de cancer en général : le cancer du pancréas [30], l'hépatocarcinome [31–34], le cholangiocarcinome [35], le cancer de la prostate [36] et le cancer du sein [37] (Tableau 2). Dans les quatre cas de figure, il existait 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). Il faut cependant noter que les résultats ne sont pas univoques et que certaines équipes ne confirment

pas ces résultats favorables. Ainsi, Bodmer et al. n'ont pas montré de diminution du risque dans le groupe sous metformine, que ce soit pour le cancer du pancréas [38], le cancer colorectal [39], le cancer de l'ovaire [40] ou le cancer du poumon [41] ; en fait, ces chercheurs n'ont trouvé un effet protecteur de la metformine que pour le cancer du sein [37]. De même, l'équipe de Suissa n'a pas montré de réduction significative lors d'un traitement par metformine pour le cancer de la prostate [42] ou le cancer du poumon [43] (Tableau 2).

Dans une étude cas-témoin 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 ; 0,22–0,69) et ce, après ajustement pour différents facteurs confondants [30]. 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 [31], dont trois successives du même groupe [32-34], ont démontré que la présence d'un DT2 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 2). Une première étude cas-témoins a rapporté un OR ajusté de 0,3 (0,2–0,6) pour les biguanides (principalement la metformine), comparé à 0,3 (0,1–0,7) pour les thiazolidinediones, 7,1 (2,9–16,9) pour les sulfamides, 1,9 (0,8–4,6) pour l'insuline et 7,8 (1,5–40,0) pour le régime seul [31]. Dans une autre étude cas-témoins portant sur plus de 1500 sujets, comparant l'association entre le DT2 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 ; 0,1–0,7), contrastant avec une augmentation du risque dans le groupe traité par insuline ou par sulfamides (OR = 2,99 ; 1,34–6,65), par comparaison à un groupe de sujets témoins ou de sujets cirrhotiques [32]. 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 [33], l'autre se focalisant davantage sur le rôle protecteur de la metformine en analysant une base de données un peu plus large [34].

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 %, $p = 0,04$) [36]. Cela correspond à une diminution de près de 50 % du risque de développer un cancer de la prostate lors d'un traitement par metformine (OR = 0,56 ; 0,32–1,00). Cette diminution était observée dans la population caucasienne (largement majoritaire dans ce travail), mais pas chez les hommes afro-américains. Un effet protecteur des traitements réduisant l'hyperinsulinémie (comme la metformine) a été confirmé dans une autre étude relative au cancer de la prostate [44].

En utilisant le registre anglais de recherche clinique de médecine générale, une étude cas-témoins a été conduite chez 22 621 femmes DT2 de façon à évaluer l'effet des divers antidiabétiques oraux sur le risque de développer un cancer du sein [37]. Au total, 305 cas de cancer du sein ont été identifiés. Il apparaît qu'une utilisation prolongée de metformine (> cinq années) est associée à une nette diminution du risque, avec un OR ajusté de 0,44 (0,24–0,82) par rapport aux femmes non traitées par le biguanide. Ces résultats ont été confirmés dans une étude cas-témoins chez des femmes danoises de plus de 50 ans, avec une réduction du risque de cancer du sein sous metformine d'une ampleur un peu moindre (OR = 0,77 ; 0,61–0,99) et une différence restant significative après ajustement pour divers facteurs confondants (OR = 0,81 ; 0,63–0,96) [45].

En revanche, les deux études cas-témoins disponibles consacrées au cancer du poumon n'ont pas montré de réduction d'incidence de ce type de cancer chez les patients DT2 traités par metformine par comparaison à ceux n'ayant pas reçu de metformine (Tableau 2) [41,43].

3.1.3. Essais contrôlés randomisés

Dans l'étude de référence dans le domaine du DT2 qu'est l'UKPDS, 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].

La problématique des cancers de deux autres grandes études, l'étude *A Diabetes Outcome Progression Trial* (Adopt) et l'étude *Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes* (Record) a fait l'objet d'une analyse post-hoc [46]. Dans l'étude Adopt comparant trois types de monothérapie orale chez des nouveaux patients DT2 suivis pendant quatre à cinq années, après ajustement pour la durée d'exposition au traitement, le HR de cancer dans le groupe metformine a été calculé à 0,78 (0,53-1,14) versus le groupe glibenclamide et à 0,92 (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; 0,86–1,74) ou que l'association metformine-rosiglitazone

(HR=1,33; 0,94–1,88). Dans cette étude, il n'y a pas eu de comparaison directe entre metformine et sulfamide. Chez les femmes ayant participé aux essais de la *Women's Health Initiative*, le risque de cancer du sein des patientes diabétiques traitées par metformine était significativement abaissé par rapport à celui des femmes non diabétiques (HR = 0,75 ; 0,57–0,99) alors qu'une tendance inverse était observée pour les patientes diabétiques non traitées par metformine (HR= 1,16; 0,93–1,45) [47].

3.1.4. Méta-analyses

Plusieurs méta-analyses, ayant inclus un nombre variable d'études, ont été publiées récemment à propos d'un possible effet protecteur de la metformine vis-à-vis du cancer, en général, et de certains types de cancers, en particulier (Tableau 3). La plupart comportent essentiellement des études observationnelles. Une seule se distingue par le fait qu'elle s'est limitée à l'analyse d'essais cliniques contrôlés randomisés [48].

3.1.4.1. Cancers de tout type et cancers spécifiques.

Dans une première méta-analyse de 11 études comportant un total de 4042 cancers, une réduction de 31 % (RR = 0,69; 0,61–0,79) a été mise en évidence chez les sujets traités par metformine par comparaison à ceux traités par d'autres médicaments antidiabétiques. L'association inverse entre metformine et cancer était significative pour le cancer du pancréas et l'hépatocarcinome et non significative pour les cancers du côlon, du sein et de la prostate. Il existait, par ailleurs, une tendance à une relation dose-réponse [49].

Une autre méta-analyse a totalisé dix études (deux essais contrôlés, six études de cohortes, deux études cas-témoins) comprenant 11 117 cas incidents de cancers parmi 210 892 patients. Le risque de cancers de tout type s'est avéré significativement plus bas dans le groupe recevant la metformine par comparaison au groupe non traité par metformine (RR = 0,67; 0,53–0,85); les réductions étaient significatives pour le cancer colorectal (RR = 0,68; 0,53–0,88; $n = 6$), pour l'hépatocarcinome (RR = 0,20 ; 0,07–0,59 ; $n = 4$) et pour le cancer du poumon (RR = 0,67 ; 0,45–0,99 ; $n = 3$) [50].

Enfin, dans une méta-analyse de 17 études incluant 37 632 cancers, l'utilisation de la metformine était associée à une réduction hautement significative des cancers tous confondus (RR = 0,61 ; 0,54–0,70) ; la différence était également significative pour le cancer colorectal (RR = 0,64 ; 0,54–0,76) et pour le cancer pancréatique (RR = 0,38 ; 0,14–0,91) [51].

3.1.4.2. Cancers spécifiques d'organe.

La plupart de ces méta-analyses spécifiques concernent les cancers digestifs, en particulier le cancer hépatocellulaire. Une seule méta-analyse s'est focalisée sur les effets de la metformine sur les cancers du sein (Tableau 3) [52].

Dans une méta-analyse de cinq études observationnelles, le traitement par metformine était associé à une réduction significative du cancer colorectal (RR = 0,63 ; 0,50–0,79) [53]. Une méta-analyse de 32 études de cohorte et de 17 études cas-témoins confirme l'association entre diabète et hépatocarcinome et démontre qu'un traitement par metformine s'avère protecteur [54]. Ainsi, le RR est évalué à 0,31 (0,19–0,49) pour les patients sous metformine alors qu'il atteint 4,0 (1,94–8,24) pour les personnes recevant un sulfamide ou une insulinothérapie. Une autre méta-analyse de sept études observationnelles (trois de cohortes et quatre cas-témoins) a montré une réduction significative du risque d'hépatocarcinome chez les patients DT2 utilisateurs de metformine par comparaison aux non-utilisateurs du biguanide (RR = 0,24 ; 0,13–0,46) [55]. Une dernière méta-analyse de quatre études, toujours centrée sur l'hépatocarcinome, a confirmé que la metformine est associée à une réduction importante du risque de ce type de cancer chez les patients DT2 (OR = 0,30 ; 0,17–0,52), même s'il existait une certaine hétérogénéité entre les études [56].

Tableau 3 : Résumé des principales méta-analyses publiées à propos des effets de la metformine sur l'incidence des cancers et la mortalité par cancer dans la population diabétique. Summary of the main meta-analyses of the effects of metformin on the incidence of cancer and cancer-related mortality in the diabetic population.

Cancers	Références	études n ^(a/b/c)	OR	IC 95 %
<i>Incidence</i>				
Tous cancers	Decensi et al. [49]	11 (3/8/0)	0,69	0,61–0,79
	Noto et al. [50]	10 (6/2/2)	0,67	0,53–0,85
	Soranna et al. [51]	17 ^d	0,61	0,54–0,70
	Stevens et al. [48]	11 (0/0/11)	1,02	0,82–1,26
Cancer colorectal	Zhang et al. [53]	5 ^d	0,63	0,50–0,79
Hépatocarcinome	Zhang et al. [55]	7 (3/4/0)	0,24	0,13–0,46
	Zhang et al. [56]	4 ^d	0,30	0,17–0,52
Cancer du sein	Col et al. [52]	7 (4/3/0)	0,83	0,71–0,97
<i>Mortalité</i>				
Tous cancers	Decensi et al. [49]	3 (3/0/0)	0,70	0,51–0,96
	Noto et al. [50]	6 (4/2/0)	0,66	0,59–0,88
	Stevens et al. [48]	13 (0/0/13)	0,94	0,79–1,12

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 %.

^a études de cohorte.

^b études cas-témoins.

^c essais cliniques contrôlés.

^d études observationnelles de type non précisé.

Dans une méta-analyse de sept études indépendantes, toutes observationnelles (quatre études de cohortes et deux études cas-témoins) réalisées après la ménopause, une réduction significative de l'incidence du cancer du sein a été mise en évidence chez les femmes traitées par metformine par rapport à celles n'ayant pas reçu ce traitement (OR = 0,83 ; 0,71–0,97). L'effet était encore plus marqué lorsque l'analyse se limitait aux traitements par metformine de longue durée (OR = 0,75 ; 0,62–0,91) ou encore aux études dont le suivi a débuté avant 1997 (OR = 0,68 ; 0,55–0,84) [52].

3.1.4.3. Méta-analyse des essais contrôlés.

Une méta-analyse s'est focalisée sur 11 essais cliniques randomisés comportant 398 cancers répertoriés parmi 51 681 personne-années. Contrairement aux méta-analyses des études observationnelles qui montrent une réduction d'environ un tiers de l'incidence des cancers chez les patients DT2 traités par metformine par rapport à ceux non traités par le biguanide, cette méta-analyse spécifique ne montre pas de différence entre les deux groupes de patients (RR= 1,02 ; 0,82–1,26). Les auteurs reconnaissent cependant les limitations de cette méta-analyse reprenant des essais cliniques d'assez courte durée et non conçus pour tester cette hypothèse [48].

3.2. Effets sur la mortalité liée au cancer

3.2.1. Cancers de tout type dans les études de cohorte

Il avait été rapporté, dès 2002, dans une cohorte de 12 272 patients DT2 suivis pendant 5,1 années, que la mortalité totale des personnes DT2 avec cancer traitées par metformine était moins élevée que celle des individus traités par sulfamides, avec un OR ajusté de 0,60 (0,49–0,74) [57] (Tableau 4). Cette diminution était proche de celle observée pour la mortalité d'origine cardiovasculaire (OR ajusté = 0,64 ; 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 4).

Une première étude de cohorte italienne, observationnelle et rétrospective, a comporté 3002 patients DT2 consécutifs chez lesquels 87 cas de cancers ont été diagnostiqués lors d'un suivi de 4,3 années en moyenne. Elle a montré que les médicaments insulinosécrétagogues (essentiellement les sulfonylurées) étaient associés à une augmentation de la mortalité par cancer (HR = 2,25 ; 1,10–4,78), 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 [58]. En revanche, les médicaments insulinosensibilisateurs (principalement la metformine) n'étaient pas associés à pareille augmentation du risque (HR = 0,77 ; 0,28–2,15) en comparaison aux patients DT2 non traités par un médicament hypoglycémiant. Dans une autre étude de cohorte réalisée à Turin, un traitement par metformine était associé à une réduction du risque de mortalité par cancer (HR = 0,56 ; 0,34–0,94), alors qu'un traitement par insuline l'augmentait (HR= 1,56 ; 1,22–1,99) et ce, après ajustement pour divers facteurs confondants dans une analyse

multivariée [59].

Tableau 4 : Incidence de mortalité par cancer chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) traités par metformine par rapport à une population de référence (groupe de comparaison variant selon les études de cohorte considérées). Incidence of cancer-related mortality in patients with type 2 diabetes treated with metformin compared to a reference population (comparison group varying according to the cohort studies considered).

Reference	Base de données (n)	Suivi (années)	Groupe de comparaison	OR	IC 95 %
Libby et al. [18]	8,170	8	DT2 sans metformine	0,63	0,49–0,81
Monami et al. [58]	3,002	4,3	DT2 sous régime seul	0,77	0,28–2,15 ^a
Bo et al. [59]	3,685	4,5	DT2 sous régime seul	0,56	0,34–0,94
Landman et al. [60]	1,353	9,6	DT2 sans metformine	0,43	0,23–0,80
Bowker et al. [62]	10,309	5,4	DT2 sous sulfamides	0,80	0,65–0,98
Currie et al. [61]	112,408 ^b	20	Non diabétiques	0,85	0,78–0,93

OR : odds ratio de décéder d'un cancer chez les sujets traités par metformine par rapport au comparateur (après ajustement pour divers facteurs confondants) ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^a Non-significatif versus DT2 sans traitement, contrastant avec un risque accru (OR = 2,25 ; IC 95 % : 1,10-4,78 ; p = 0,034) pour les patients traités par insulino-sécrétagogues versus DT2 sans traitement.

^b Parmi lesquels 8392 patients DT2.

L'étude Zodiac, une étude de cohorte prospective réalisée aux Pays-Bas portant sur 1353 patients DT2, a investigué plus spécifiquement la mortalité liée au cancer [60]. Après un suivi moyen de 9,6 années, le HR ajusté était de 0,43 (0,23–0,80) 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 (0,36–0,93) pour tout incrément de 1 g de metformine par jour.

Dans une étude britannique déjà citée [18], la proportion des patients DT2 qui sont décédés d'un cancer a été environ deux fois moindre dans le groupe traité par metformine (3,0 %) que dans le groupe comparateur ne recevant pas la metformine (6,1 %). Cette réduction, de moitié environ, de la mortalité directement due au cancer s'est répercutée sur la mortalité totale (14,9 % versus 34,8 %, respectivement). Cela a été confirmé dans une autre étude de cohorte rétrospective réalisée en Grande-Bretagne dans laquelle le traitement par metformine dans la population DT2 a réduit significativement la mortalité par cancer par rapport à un groupe témoin non diabétique (HR = 0,85 ; 0,78–0,93), alors qu'un traitement par sulfamides ou par insuline l'augmentait significativement de 13 % [61].

Dans une cohorte canadienne portant sur une population de 10 309 sujets DT2, après un suivi moyen de cinq ans, 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 (1,1–1,6). Le traitement par insuline était associé à un HR encore plus élevé de 1,9 (1,5–2,4). Ces données ont été confirmées par une nouvelle analyse sur la même cohorte [62]. 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 (0,65–0,98) par comparaison aux patients traités par sulfamides en monothérapie.

Enfin, dans une étude de cohorte chinoise centrée sur le cancer du sein, ayant comparé la survie des femmes diabétiques par rapport aux femmes non diabétiques, une analyse multivariée a montré que le sous-groupe des patientes diabétiques sous metformine avait un risque de mortalité diminué (HR = 0,762 ; 0,6–0,968), alors que le groupe non traité par metformine avait un taux de mortalité accru (HR = 1,708 ; 1,461-1,997) [63].

3.2.2. Cancres spécifiques dans les études cas-témoins

À nouveau, les données les plus nombreuses concernent les cancers de la sphère digestive (cancer colorectal, hépatocarcinome, cancer du pancréas) (Tableau 5). Après ajustement pour divers facteurs confondants susceptibles d'influencer le pronostic, les patients DT2 traités par metformine et présentant un cancer colorectal ont une amélioration de 40 % de la survie globale par comparaison aux patients recevant d'autres médicaments antidiabétiques (HR = 0,6 ; 0,5-0,8) [64]. Cet effet bénéfique a été confirmé dans une autre étude cas-témoins dans laquelle l'utilisation de la metformine était associée à une diminution du risque ajusté de la mortalité totale (HR = 0,66 ; 0,476–0,923) et de la mortalité spécifiquement liée au cancer colorectal (HR = 0,66 ; 0,45–0,975) [65]. Chez des patients avec un hépatocarcinome traité par radiofréquence, les patients DT2 sous metformine ont un taux de survie ajusté significativement meilleur que ceux ne recevant pas de metformine (HR = 0,24 ; 0,07–0,80), après ajustement pour divers facteurs confondants. En analyse multivariée, une tumeur de plus de 2,5 cm de diamètre et l'absence de traitement par metformine sortent comme facteurs de mauvais pronostic [66]. Dans une étude réalisée aux États-Unis, un traitement par metformine a été associé à une réduction significative

de la mortalité chez les patients DT2 atteints d'un cancer du pancréas dans un modèle univarié (HR = 0,68 ; 0,52-0,89). La différence par rapport au groupe ne recevant pas de metformine était encore plus nette après ajustement pour d'autres facteurs cliniques de prédiction (HR = 0,64; 0,48-0,86) ou après exclusion des patients utilisateurs d'insuline (HR = 0,62; 0,44-0,87). La metformine n'a prolongé significativement la survie que chez les patients sans métastases à l'inclusion dans l'étude [67].

Tableau 5 : Etudes cas-témoins analysant la mortalité chez les patients diabétiques de type 2 atteints d'un cancer traités par metformine («avec») par comparaison aux autres traitements antidiabétiques (« sans »). Case-control studies investigating cancer-related death rate in patients with type 2 diabetes treated with metformin ("with") compared with other glucose-lowering agents ("without").

	Avec/Sans	Suivi (mois)	HR	IC 95 %
<i>Cancer colorectal</i>				
Garrett et al. [64]	208/216	≈140	0,6	0,5–0,8
Lee et al. [65]	258/337	41	0,66	0,476–0,923
<i>Hépatocarcinome</i>				
Chen et al. [66]	31/22	32	0,24	0,07–0,80
<i>Pancréas</i>				
Sadeghi et al. [67]	117/185	24	0,64	0,48–0,86
<i>Prostate</i>				
He et al. [68]	158/116	≈120	0,55	0,315–0,96
Spratt et al. [69]	157/162	104	0,44	0,27–0,72
<i>Sein HER2+</i>				
He et al. [70]	ND	ND	0,47	0,24–0,90
<i>Sein triple négatif</i>				
Bayraktar et al. [71]	63/67	62	0,82	0,44–1,52

HR : Hasard Ratio (après ajustement pour divers facteurs confondants) ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; ND : non-disponible.

Dans le cancer de la prostate, le traitement par metformine chez les patients DT2 est associé à une amélioration globale de la survie (HR = 0,550; 0,315-0,960), même après ajustement pour les divers facteurs confondants [68]. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude récente dans laquelle la metformine améliore la survie globale (HR = 0,44 ; 0,27-0,72), mais aussi est associée à d'autres effets positifs comme une diminution des décès directement liés au cancer, une meilleure survie sans métastases à distance ou encore un moindre développement d'une résistance à la castration [69].

En ce qui concerne le cancer du sein, les résultats pourraient varier selon le type de cancer. Chez les femmes présentant un cancer du sein HER2+, un traitement par metformine prédit la longueur de la survie (HR = 0,52; 0,28-0,97) et diminue la mortalité liée directement au cancer après ajustement pour les facteurs confondants (HR = 0,47 ; 0,24-0,90) [70]. En revanche, dans une autre étude comportant des femmes avec un cancer du sein triple négatif, l'utilisation de la metformine, en ajout d'une chimiothérapie adjuvante, n'a pas influence significativement la survie des femmes diabétiques. Tout au plus, une tendance à moins de métastases à distance a été notée dans le groupe sous metformine [71].

3.2.3. Méta-analyses

Les méta-analyses qui se sont intéressées à la mortalité par cancer sont les mêmes que celles qui avaient analysé l'incidence des cancers de tout type [48-50] (Tableau 3). À nouveau, les données sont différentes selon qu'ils s'agissent de méta-analyses d'études observationnelles de cohorte ou de méta-analyses d'essais cliniques contrôlés randomisés.

Dans une première méta-analyse ne comportant que trois études observationnelles, un traitement par metformine s'est avéré être associé à une réduction de la mortalité par cancer par comparaison à un traitement ne comportant pas la metformine (RR = 0,70 ; 0,51-0,96) [49]. Une autre méta-analyse, plus récente a comporté préférentiellement des études de cohortes (n = 4) mais aussi deux essais contrôlés, pour un total de 21,195 patients DT2 et 991 décès par cancer. Le risque de mortalité par cancer chez les personnes traitées par metformine est confirmé significativement abaissé par comparaison au risque chez les non-utilisateurs de metformine (RR = 0,66 ; 0,49–0,88) [50].

En revanche, dans une méta-analyse se focalisant exclusivement sur les essais cliniques contrôlés (n=13), le RR de mortalité toutes causes a pu être calculé à partir de données comportant 552 décès durant un suivi de 66,447 patient-années. Cette méta-analyse ne démontre pas de réduction significative de la mortalité globale dans le

groupe recevant la metformine (RR = 0,94; 0,79–1,12). Cependant, les auteurs reconnaissent des limitations à leur analyse (hétérogénéité des essais, suivi trop court...) de telle sorte qu'il n'est pas permis de conclure de façon définitive [48].

4. DISCUSSION

Le DT2 est associé à un risque accru de cancer et la mortalité liée au cancer est également augmentée par rapport à ce qui est observé dans une population non diabétique [1]. Les traitements antihyperglycémiant influencent différemment le risque de néoplasies [5]. Les données récemment publiées, toutes issues d'études observationnelles, concordent en indiquant une réduction du risque de développer un cancer ou de décéder d'un cancer chez les patients DT2 traités depuis plusieurs années par metformine par rapport à ceux non traités par metformine. La réduction de l'incidence de cancer et de la mortalité par cancer s'est révélée significative pour tous les types de cancer, analyses globalement, mais aussi pour certains types de cancer comme le cancer du pancréas, l'hépatocarcinome, le cancer colorectal, le cancer de la prostate et le cancer du sein. Les résultats paraissent plus consistants lorsqu'ils ont été obtenus dans des études observationnelles de cohorte et un peu plus variables lorsqu'ils ont été enregistrés dans des études cas-témoins. Cette différence peut s'expliquer par certains facteurs confondants inhérents aux études de cohorte, en particulier les biais liés au facteur temps (durée d'exposition et de suivi) [72]. Par ailleurs, comme le comparateur est souvent un sulfamide ou l'insuline, il n'est généralement pas possible de distinguer un effet protecteur de la metformine d'un effet favorisant des traitements comparateurs qui augmentent les taux circulants d'insuline dont on pressent les effets négatifs potentiels sur l'accélération d'un cancer [4]. Les études observationnelles, souvent rétrospectives, ne sont cependant qu'indicatives, ouvrant la voie à de nouvelles hypothèses intéressantes, et leurs résultats doivent idéalement être confirmés par des essais cliniques prospectifs contrôlés [73].

En revanche, les résultats obtenus dans les essais cliniques randomisés analysés en termes de risque de survenue d'un cancer sont moins démonstratifs, comme cela a été montré dans une méta-analyse récente centrée spécifiquement sur les essais cliniques [48]. Les raisons pourraient être des protocoles d'étude non conçus a priori pour tester cette hypothèse, une durée de suivi insuffisante, un nombre d'événements de type cancer assez limités, ... Il serait donc intéressant de pouvoir planifier un grand essai clinique prospectif contrôlé, doté d'une puissance statistique suffisante, pour prouver définitivement l'hypothèse que la metformine réduit l'incidence de cancer et en diminue également la mortalité associée [73]. Par ailleurs, les données des grands essais cliniques visant à étudier les effets bénéfiques d'une intensification du contrôle glycémique n'ont pas démontré une réduction du risque de cancer par rapport au groupe de patients recevant le traitement standard [74]. L'interprétation proposée était que cette absence d'effet ne plaidait pas pour l'hypothèse selon laquelle l'hyperglycémie était liée, de façon causale, à l'augmentation du risque de cancer dans la population diabétique. Une explication alternative pourrait cependant résider dans le fait que l'intensification du traitement hypoglycémiant fait le plus souvent appel à des sulfamides et/ou une insulinothérapie à haute dose, médicaments connus pour accroître intrinsèquement le risque de cancer par rapport à un traitement de base comprenant la metformine.

Même s'il persiste certaines incertitudes, cette congruence de résultats positifs est plutôt convaincante et plaide pour le bien-fondé de ce nouveau concept selon lequel la metformine pourrait protéger contre la survenue d'un cancer ou ralentir sa progression [11,12]. Par ailleurs, dans certaines études, une relation entre la dose de metformine et l'importance de la protection observée [13,18] ou encore entre la durée du traitement préalable par metformine et le taux de protection [13,18] a été rapportée, ce qui, bien évidemment, renforce l'argumentation en faveur d'un effet protecteur du biguanide. 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 vis-à-vis du cancer, en comparaison à d'autres médicaments hypoglycémiant [14]. L'analyse détaillée de ces travaux sort du cadre de cet article de revue d'autant plus que les mécanismes sont multiples, complexes et encore imparfaitement connus [15,73,75,76].

Les données épidémiologiques obtenues dans la population DT2 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 [11,12,77,78]. L'intérêt se focalise actuellement dans le traitement du cancer du sein. Plusieurs études ont montré que la metformine sensibilisait *in vitro* les effets cytotoxiques d'agents de chimiothérapie [79] ou encore limitait la résistance au trastuzumab dans un modèle de cancer du sein HER2+ [80]. Il a été montré que les femmes DT2 ayant un cancer du sein traité par chimiothérapie néoadjuvante avaient un meilleur taux de réponse complète lorsqu'elles étaient traitées par ailleurs par de la metformine que lorsqu'elles recevaient 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. Dans une autre

étude pilote, un traitement préalable par metformine avant l'intervention chirurgicale pour néoplasie mammaire a mis en évidence une amélioration encourageante de certains marqueurs cellulaires de mauvais pronostic [81]. Ce rôle protecteur possible de la metformine est susceptible de modifier le paradigme de la prise en charge d'un cancer du sein, au moins à un stade débutant [82]. Ces résultats et d'autres ont été considérés comme suffisamment prometteurs pour initier plusieurs essais avec la metformine dans le traitement du cancer du sein [73,83]. 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 touche de nombreuses femmes, diabétiques ou non.

5. CONCLUSION

Le cancer occupe une place de plus en plus préoccupante dans la population atteinte d'un DT2. En effet, celle-ci présente une incidence de cancer significativement augmentée par rapport à une population non diabétique et se caractérise, par ailleurs, par un moins bon pronostic vital. La metformine, antidiabétique oral efficace peu onéreux qui est actuellement considéré comme le médicament de premier choix dans le traitement du DT2, paraît bien être associée à une réduction de l'incidence de cancer et à une diminution de la mortalité qui l'accompagne. Force est cependant de reconnaître que le niveau de preuve n'est pas encore maximal puisque les données plaidant pour ce concept proviennent essentiellement d'études observationnelles de cohorte ou cas-témoins. Néanmoins, ces observations ont été jugées suffisamment prometteuses pour susciter la réalisation d'études spécifiques avec la metformine en oncologie. Si les résultats de ces études en cours s'avèrent 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 jusqu'il y a peu. Ainsi, la metformine pourrait suivre l'exemple célèbre de l'acide acétylsalicylique dont les effets antiagrégants plaquettaires, unanimement appréciés en clinique actuellement, n'ont été découverts que très longtemps après la commercialisation de ce médicament.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

A J. Scheen a été invité comme conférencier, conseiller scientifique et/ou investigateur clinicien pour les firmes suivantes : AstraZeneca/BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi-Aventis et Servier.

Références

- [1] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
- [2] Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci (Lond)* 2010;118:315-32.
- [3] 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.
- [4] Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:F27-45.
- [5] Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
- [6] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
- [7] Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski RV, Williams GM, Doi SA. Diabetes and cancer II: role of diabetes medications and influence of shared risk factors. *Cancer Causes Control* 2012;23:991-1008.
- [8] Inzucchi SE, Bergental RM, Buse IB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- [9] Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221-8.
- [10] Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel IP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
- [11] Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti IF, Bost F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther* 2010;9:1092-9.
- [12] Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP. Metformin and cancer: licence to heal? *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:913-7.

- [13] Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-5.
- [14] Feng YH, Velazquez-Torres G, Gully C, Chen I, Lee MH, Yeung SC. The impact of type 2 diabetes and antidiabetic drugs on cancer cell growth. *J Cell Mol Med* 2011;15:825-36.
- [15] Emami Riedmaier A, Fisel P, Nies AT, Schaeffeler E, Schwab M. Metformin and cancer: from the old medicine cabinet to pharmacological pitfalls and prospects. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:126-35.
- [16] Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning. *Cancer Discov* 2012;2:778-90.
- [17] Beck E, Scheen AJ. Activité anticancéreuse de la metformine : nouvelles perspectives pour une vieille molécule. *Rev Med Suisse* 2010;6:1601-7.
- [18] Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. 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.
- [19] Qiu H, Rhoads GG, Berlin IA, Marcella SW, Demissie K. Initial metformin or sulphonylurea exposure and cancer occurrence among patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:349-57.
- [20] Redaniel MT, Jeffreys M, May MT, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of type 2 diabetes and diabetes treatment with breast cancer risk and mortality: a population-based cohort study among British women. *Cancer Causes Control* 2012;23:1785-95.
- [21] Baur DM, Klotsche I, Hamnvik OP, Sievers C, Pieper L, Wittchen HU, et al. Type 2 diabetes mellitus and medications for type 2 diabetes mellitus are associated with risk for and mortality from cancer in a German primary care cohort. *Metabolism* 2011;60:1363-71.
- [22] Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh IW, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulphonylurea derivatives: results from a large population-based follow-up study. *Diabetes Care* 2012;35: 119-24.
- [23] van Staa TP, Patel D, Gallagher AM, de Bruin ML. Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: a study with the General Practice Research Database and secondary care data. *Diabetologia* 2012;55:654-65.
- [24] Hsieh MC, Lee TC, Cheng SM, Tu ST, Yen MH, Tseng CH. The influence of type 2 diabetes and glucose-lowering therapies on cancer risk in the Taiwanese. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:413782.
- [25] Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, Tsai HN, Chang YH, Huang YC. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer* 2011 ; 11:20.
- [26] Tseng CH. Diabetes, metformin use, and colon cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Eur J Endocrinol* 2012;167:409-16.
- [27] Lai SW, Chen PC, Liao KF, Muo CH, Lin CC, Sung FC. Risk of hepato-cellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:46-52.
- [28] Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 2009;46:279-84.
- [29] Monami M, Colombi C, Balzi D, Dicembrini I, Giannini S, Melani C, et al. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:129-31.
- [30] Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-8.
- [31] Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Davila M, Abdalla EK, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010;116:1938-16.
- [32] Donadon V, Balbi M, Ghersetti M, Grazioli S, Perciaccante A, Delia Valentina G, et al. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:2506-11.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Chaiteerakij R, Yang ID, Harmsen WS, Slettedahl SW, Mettler TA, Fredericksen ZS, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: association between metformin use and reduced cancer risk. *Hepatology* 2013;57:648-55.
- [36] Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2009;20:1617-22.
- [37] Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 2010;33:1304-8.
- [38] Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:620-6.

- [39] Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of metformin is not associated with a decreased risk of colorectal cancer: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:280-6.
- [40] Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: a case-control analysis. *Gynecol Oncol* 2011;123:200-4.
- [41] Bodmer M, Becker C, Jick SS, Meier CR. Metformin does not alter the risk of lung cancer: a case-control analysis. *Lung Cancer* 2012;78:133-7.
- [42] Azoulay L, Dell'Aniello S, Gagnon B, Pollak M, Suissa S. Metformin and the incidence of prostate cancer in patients with type 2 diabetes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:337-44.
- [43] Smiechowski BB, Azoulay L, Yin H, Pollak MN, Suissa S. The use of metformin and the incidence of lung cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:124-9.
- [44] Hitron A, Adams V, Talbert I, Steinke D. The influence of antidiabetic medications on the development and progression of prostate cancer. *Cancer Epidemiol* 2012;36:e243-50.
- [45] Bosco IL, Antonsen S, Sorensen HT, Pedersen L, Lash TL. Metformin and incident breast cancer among diabetic women: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:101-11.
- [46] Home PD, Kahn SE, Jones NP, Noronha D, Beck-Nielsen H, Viberti G. 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;53:1838-45.
- [47] Chlebowski RT, McTiernan A, Wactawski-Wende I, Manson IE, Aragaki AK, Rohan T, et al. Diabetes, metformin, and breast cancer in postmeno-pausal women. *J Clin Oncol* 2012;30:2844-52.
- [48] Stevens RI, Ali R, Bankhead CR, Bethel MA, Cairns BJ, Camisasca RP, et al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2012;55:2593-603.
- [49] Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1451-61.
- [50] Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e33411.
- [51] Soranna D, Scotti L, Zambon A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 2012;17:813-22.
- [52] Col NF, Ochs L, Springmann V, Aragaki AK, Chlebowski RT. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:639-46.
- [53] Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:2323-8.
- [54] Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:109-22.
- [55] Zhang H, Gao C, Fang L, Zhao HC, Yao SK. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:78-87.
- [56] Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2347-53.
- [57] Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea mono-therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2244-8.
- [58] Monami M, Lamanna C, Pala L, Bardini G, Cresci B, Francesconi P, 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.
- [59] Bo S, Ciccone G, Rosato R, Villosio P, Appendino G, Ghigo E, et al. Cancer mortality reduction and metformin: a retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:23-9.
- [60] Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010;33:322-6.
- [61] Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 2012;35:299-304.
- [62] 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.
- [63] Hou G, Zhang S, Zhang X, Wang P, Hao X, Zhang J. Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of 1,013 breast cancer patients with diabetes. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:807-16.
- [64] Garrett CR, Hassabo HM, Bhadkamkar NA, Wen S, Baladandayuthapani V, Kee BK, et al. Survival advantage observed with the use of metformin in patients with type II diabetes and colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012;106:1374-8.
- [65] Lee JH, Kim TI, Jeon SM, Hong SP, Cheon JH, Kim WH. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 2012;131:752-9.

- [66] Chen TM, Lin CC, Huang PT, Wen CF Metformin associated with lower mortality in diabetic patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 858-65.
- [67] Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, Hassan M, Li D. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:2905-12.
- [68] He XX, Tu SM, Lee MH, Yeung SC. Thiazolidinediones and metformin associated with improved survival of diabetic prostate cancer patients. *Ann Oncol* 2011;22:2640-5.
- [69] Spratt DE, Zhang C, Zumsteg ZS, Pei X, Zhang Z, Zelefsky MJ. Metformin and prostate cancer: reduced development of castration-resistant disease and prostate cancer mortality. *Eur Urol* 2013;63:709-16.
- [70] He X, Esteva FJ, Ensor J, Hortobagyi GN, Lee MH, Yeung SC. Metformin and thiazolidinediones are associated with improved breast cancer-specific survival of diabetic women with HER2+ breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23:1771-80.
- [71] Bayraktar S, Hernandez-Aya LF, Lei X, Meric-Bernstam F, Litton JK, Hsu L, et al. Effect of metformin on survival outcomes in diabetic patients with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer* 2012;118:1202-11.
- [72] Suissa S, Azoulay L. Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* 2012;35:2665-73.
- [73] Duncan BB, Schmidt MI. Metformin, cancer, alphabet soup, and the role of epidemiology in etiologic research. *Diabetes Care* 2009;32: 1748-50.
- [74] Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54: 25-31.
- [75] Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol* 2012;48:R31-43.
- [76] Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1243:54-68.
- [77] Chong CR, Chabner BA. Mysterious metformin. *Oncologist* 2009;14:1178-81.
- [78] Martin M, Marais R. Metformin: a diabetes drug for cancer, or a cancer drug for diabetics? *J Clin Oncol* 2012;30:2698-700.
- [79] Liu H, Scholz C, Zang C, Sclafani JH, Habel P, Regierer AC, et al. Metformin and the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) sensitize breast cancer cells to the cytotoxic effect of chemotherapeutic drugs in vitro. *Anticancer Res* 2012;32:1627-37.
- [80] Cufi S, Corominas-Faja B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferreros C, Dorca J, Bosch-Barrera J, et al. Metformin-induced preferential killing of breast cancer initiating CD44 + CD24-/low cells is sufficient to overcome primary resistance to trastuzumab in HER2+ human breast cancer xenografts. *Oncotarget* 2012;3:395-8.
- [81] Niraula S, Dowling RJ, Ennis M, Chang MC, Done SJ, Hood N, et al. Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:821-30.
- [82] Goodwin PJ, Stambolic V, Lemieux J, Chen BE, Parulekar WR, Gelmon KA, et al. Evaluation of metformin in early breast cancer: a modification of the traditional paradigm for clinical testing of anti-cancer agents. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:215-20.
- [83] Goodwin PJ, Ligibel JA, Stambolic V. Metformin in breast cancer: time for action. *J Clin Oncol* 2009;27:3271-3.