

L'effet anticancéreux de la metformine, un médicament contre le diabète

En plus de ses propriétés hypoglycémiantes utilisées pour le traitement du diabète de type 2, plusieurs observations suggèrent que le metformine pourrait également exercer une action anticancéreuse. Selon une étude récente, ce potentiel anticancéreux serait considérablement augmenté en affamant les tumeurs par la restriction calorique.

SENSIBILITÉ À L'INSULINE

La metformine est un médicament de la classe des biguanidines utilisé comme traitement de première ligne pour réduire la glycémie chez les patients diabétiques ou qui sont en voie de développer la maladie (prédiabétiques). L'effet hypoglycémiant de cette molécule est dû à une réduction marquée de la production de glucose par le foie, de même qu'à une amélioration de la sensibilité périphérique au signal de l'insuline qui permet d'améliorer la capture du glucose par différents organes (les muscles, en particulier) et de réduire ainsi la glycémie. Même si cette action ne permet pas de guérir le diabète, elle permet néanmoins d'atténuer les dommages aux vaisseaux sanguins causés par l'hyperglycémie chronique et par le fait même de réduire le risque de maladies cardiovasculaires.

EFFETS ANTICANCRÉUX

Plusieurs études ont montré que les patients diabétiques traités à la metformine avaient un risque de cancer significativement réduit comparativement à ceux qui étaient traités à l'aide d'autres médicaments hypoglycémiantes. Par exemple, une méta-analyse de 11 études qui ont examiné cette association montre une réduction de 31 % de l'incidence globale de cancer chez les patients qui reçoivent la metformine¹, un effet protecteur observé pour plusieurs cancers très communs comme ceux du côlon, du pancréas, du sein et du poumon. La réduction de l'incidence de cancers liés à l'obésité comme ceux du côlon et du sein est biologiquement plausible, car la metformine diminue les taux d'insuline et prive donc ces cancers d'un facteur très important pour leur progression. Le rôle de la metformine dans le traitement du cancer suscite donc énormément d'intérêt, avec environ 200 essais cliniques randomisés qui sont en cours pour évaluer plus précisément son potentiel anticancéreux seul, ou en combinaison avec d'autres traitements.

AFFAMER LE CANCER

De plus en plus d'études suggèrent qu'il est possible de sensibiliser les cellules cancéreuses à l'action de

certain agents anticancéreux en restreignant l'apport énergétique de façon à forcer ces cellules à ralentir leur croissance. Par exemple, il a été montré que le jeûne retarde la croissance tumorale et augmente les effets de la chimiothérapie contre plusieurs types de cellules cancéreuses², tout en améliorant la capacité du système immunitaire à empêcher la progression tumorale³.

Il semble qu'un phénomène similaire pourrait augmenter le potentiel anticancéreux de la metformine⁴. En utilisant des modèles animaux auxquels on avait greffé des mélanomes prélevés à partir de patients traités à leur clinique, une équipe de chercheurs a récemment montré qu'un jeûne intermittent de 24 h permettait de réduire considérablement les niveaux de glucose présents à l'intérieur des tumeurs. Ce phénomène n'est pas suffisant en tant que tel pour freiner la progression du cancer, mais ils ont observé que l'addition de metformine au traitement provoquait une diminution marquée de la croissance tumorale. Les mécanismes impliqués dans cette synergie sont très complexes, mais disons simplement qu'en conditions de carence en glucose, la présence de la metformine active une cascade moléculaire qui va mener à l'activation du processus

d'apoptose et donc à l'élimination des cellules cancéreuses.

L'impact de la restriction calorique sur le traitement du cancer est intéressant, mais il faut souligner que la recherche en est encore à un stade précoce et qu'il est important que les patients n'entreprennent pas un jeûne sans en discuter avec leur oncologue traitant. Les personnes touchées par le cancer ont souvent subi des pertes de poids importantes et il peut être dangereux qu'elles se privent de nourriture pendant des périodes plus ou moins prolongées.

¹ Decensi A et coll. *Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis*. Cancer Prevention Research 2010; 3: 1451-1461.

² Lee C et coll. *Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy*. Sci Transl Med. 2012; 4: 124ra27

³ Pietrocola F et coll. *Caloric restriction mimetics enhance anticancer immunosurveillance*. Cancer Cell 2016; 30: 147-160.

⁴ Elgendy M et coll. *Combination of hypoglycemia and metformin impairs tumor metabolic plasticity and growth by modulating PP2A-GSK3b-MCL-1 axis*. Cancer Cell 2019; 35: 798-815.

**Richard
Béliveau**

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

