

Le parcours accidenté de la metformine : de l'ombre à la lumière !

The chequered career of metformin: From darkness to light

J.-F. Blicklé

Service de médecine interne,
diabète et maladies métaboliques,
Clinique médicale B, Hôpital Civil,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Résumé

La synthèse chimique et les premières études expérimentales de l'effet hypoglycémiant de la metformine ont été quasiment contemporaines de la découverte et la diffusion de l'insuline, mais il faudra attendre la fin des années 1950 pour que reprennent les études cliniques de la molécule, conduisant à sa mise sur le marché en 1959, aux côtés de deux autres biguanides, la buformine et la phenformine. Cette dernière sera retirée du marché en raison de son risque important d'acidose lactique et de ses résultats défavorables en termes de mortalité cardiovasculaire dans l'*University Group Diabetes Program* (UGDP). La buformine connaissant le même sort, la metformine restait alors le seul représentant de la classe, et ce dans certains pays seulement, et sa place thérapeutique restait loin derrière celle des sulfamides hypoglycémiantes. Il faudra attendre la reconnaissance du rôle de l'insulinorésistance, puis l'introduction de la metformine aux États-Unis, en 1994, puis les résultats de l'*United Kingdom prospective diabetes study* (UKPDS), pour que cette molécule se hisse au premier rang de la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. Depuis lors, la metformine ne cesse de susciter des travaux dans divers domaines, plus ou moins reliés à l'insulinorésistance :

- prévention du diabète ;
- protection cardiovasculaire ;
- prévention et traitement du cancer ;
- prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques,...

Ses contre-indications sont maintenant revues à la baisse, en raison de sa bonne sécurité d'emploi et de ses bénéfices thérapeutiques variés.

Mots-clés : Metformine – biguanides – histoire – mécanismes d'action – nouvelles perspectives.

Summary

While the first chemical synthesis and experimental studies of the hypoglycaemic potency of metformin were almost contemporaneous with the discovery and the spread of insulin, the therapeutic studies restarted only during the late 50s, leading to the launching of the drug in 1959, in the meantime that two other biguanides, butformin and phenformin. The latter has been withdrawn from the market in the early 70s because of its high risk of lactic acidosis and the increase in cardiovascular mortality in the University Group Diabetes Program (UGDP). The same occurring for butformin, metformin remained the sole biguanide on the market, this is some countries only, and mainly as a second line therapy, after sulfonylureas failure. The recognition of the role of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes and the launch of metformin in the U. S., in 1994, followed a few years later by the results of the United Kingdom Diabetes Prospective Study (UKPDS) pushed the drug at the first rank in all countries. Several works are ongoing in several fields more or less related to insulin resistance: diabetes prevention, cardiovascular protection, prevention and treatment of cancer, treatment of polycystic ovary syndrome... and the contraindications of the drug have been progressively relaxed on the basis of its long term safety and various benefits

Key-words: Metformin – biguanides – history – mechanisms of action – new perspectives.

Correspondance :

Jean-Frédéric Blicklé

Service de médecine interne
Clinique médicale B
Hôpital Civil
1, place de l'Hôpital
67091 Strasbourg cedex
Jean-Frederic.Blickle@chru-strasbourg.fr

Introduction

Aujourd'hui considérée comme incontournable dans le traitement du diabète de type 2 (DT2), la metformine n'a pas toujours joui de sa notoriété actuelle. Elle aurait parfaitement pu rester, pour l'éternité, dans les cartons des chimistes, ou disparaître dans l'indifférence générale.

Les origines des biguanides

C'est à l'allemand Von Radtke qu'est attribuée la synthèse de la guanyl-guanidine et la dénomination de biguanide de la classe, en 1879 [1]. Dans les années suivantes, les procédés de synthèse et de purification des biguanides ont été améliorés. Ils restent à la base des techniques actuelles.

La première description de l'effet hypoglycémiant d'un dérivé guanidique, l'agmatine (4-aminobutyl guanidine), est due à Albrecht Kössel (1853-1927), le découvreur des bases puriques et pyrimidiques, distingué par le Prix Nobel de physiologie ou médecine, en 1910 [1]. C'est toutefois au monde végétal que fait habituellement référence l'histoire de l'utilisation des biguanides comme agent antidiabétique. Aucune, parmi les 400 plantes médicinales utilisées de par le monde pour le traitement du diabète depuis les premières descriptions de la maladie en Inde et en Egypte ancienne, n'aura atteint la notoriété de *galega officinalis* (*G. officinalis*), une plante d'abord connue sous le nom de capragine et de diverses dénominations populaires, dont celle de rue des chèvres (à l'origine du terme *capragine*), de lilas français, de putois italien, de *sanfoin* espagnol ou de faux indigo [2].

G. officinalis a été utilisée depuis le Moyen Âge dans diverses indications, dont le traitement de la polyurie liée au diabète, mais également dans la peste comme agent favorisant la sudation, ou encore pour promouvoir la lactation (d'où, peut-être, son nom de *galega*).

Le constat d'effets toxiques graves chez les herbivores consommant cette plante en grande quantité conduira, au ^{xx}e siècle, le Ministère américain de l'agriculture à en prôner l'éradication.

Parmi les alcaloïdes isolés de *G. officinalis* dans les années précédant la première guerre mondiale, figurent la guanidine, dont la toxicité hépatique et rénale a rapidement limité le développement, ainsi que d'autres dérivés, comme la galégine (isoamylène guanidine) plus propre à une utilisation thérapeutique.

Au début des années 1920, la découverte et la diffusion rapide de l'insuline a conduit à s'interroger sur l'intérêt de rechercher d'autres agents thérapeutiques du diabète. La révolution thérapeutique apportée par l'insuline n'a, toutefois, pas entraîné à un arrêt total des recherches sur les propriétés hypoglycémiantes des dérivés guanidiques chez l'animal, puis chez l'homme.

Outre la galégine, ces travaux ont porté sur la synthaline A (décaméthylène diaguanide) et la synthaline B (dodecaméthylène diaguanide). En dépit de l'efficacité limitée de ces substances et d'une toxicité digestive, hépatique et rénale non négligeable, le diabétologue américain Elliott P. Joslin (1869-1962) a noté, en conclusion de ses essais avec la synthaline, que cette dernière pouvait « être le précurseur de préparations futures meilleures, utilisables par voie orale et susceptibles de remplacer, à un certain degré, l'insuline » [2].

La metformine (1,1 diméthylbiguanide) allait être ce descendant brillant, mais l'heure de sa consécration n'était pas encore venue.

Les débuts difficiles de la metformine

La première synthèse de la metformine (diméthylbiguanide) a été réalisée en Irlande, à Dublin, par A. Werner et J. Bell, en 1922 [3]. Des évaluations de ses propriétés pharmacologiques, ainsi que celles d'autres biguanides, ont été réalisées chez l'animal, en Allemagne, dans les années ayant suivi sa découverte. La metformine était, à l'époque, surtout étudiée sous l'angle de ses propriétés antipyrétiques, mais ses effets hypoglycémiantes étaient connus, et parmi les diverses molécules testées, en 1929, par G. Hesse et G. Taubmann, c'est elle qui apparaissait la plus efficace pour réduire la glycémie.

Aucune application thérapeutique n'a toutefois fait suite à ces travaux, et il faudra attendre près de 30 ans, pour que la molécule connaisse un regain d'intérêt. Dans l'intervalle, les seuls biguanides introduits dans la pharmacopée ont été la synthaline, disponible en Allemagne jusqu'en 1945, sans grande faveur du corps médical, et la paludrine (chlorhydrate de chloroguanidine), vendue comme agent anti-paludéen, mais dotée d'un effet hypoglycémiant [1]. La metformine elle-même, sous le nom de flumamine, a été testée en Afrique du Sud comme agent antipyrétique.

C'est en 1957 que l'évaluation méthodique des potentialités antidiabétiques de la metformine a repris, en France, sous l'impulsion de Jean Sterne (1909-1997) (*figure 1*), médecin et pharmacologue clinique, formé à la diabétologie par François Rathery, à Paris, à l'hôpital de la Pitié. Sans avoir connaissance des travaux allemands de 1929, il a, en collaboration avec Denise Duval, ré-exploré les propriétés antidiabétiques de certains biguanides, et sélectionné la metformine en vue d'un développement clinique [4]. Ces travaux ont conduit à la commercialisation, en France, du Glucophage® (littéralement, « mangeur de sucre »), par les Laboratoires Aron, dès 1959, un

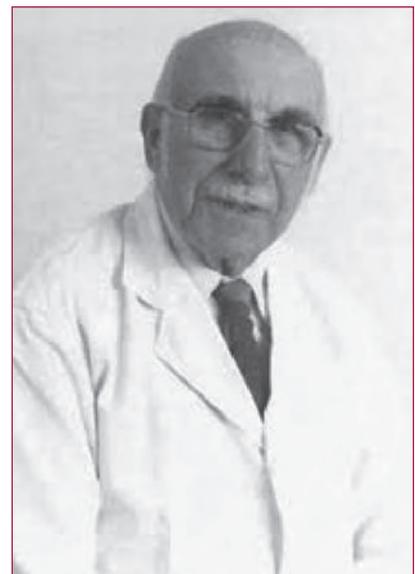


Figure 1. Jean Sterne (1909-1997).
[Copyright® Merck Santé]

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274719>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274719>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)