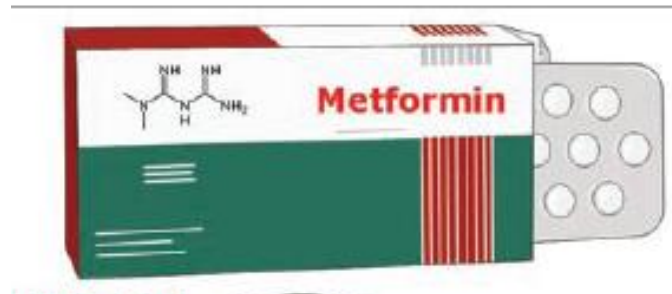


Insuline Metformine et Cancer

N Chabbert-Bufferet

Service de Gynécologie-Obstétrique Médecine de
la Reproduction.



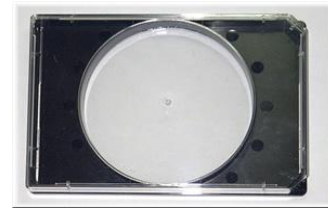
Conflits d'intérêt : aucuns.

Insuline et cancer

Age
Sédentarité
Diététique
Vit D ?

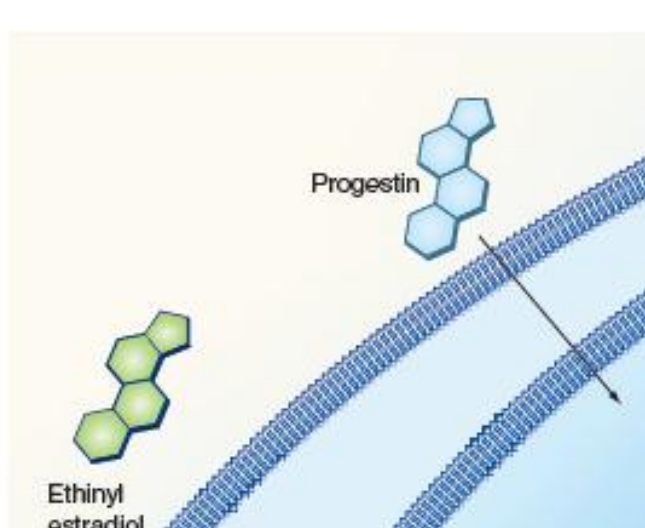
Obésité

Insulino
Résistance
Diabète de type 2



Augmentation de l'insuline

Cancer



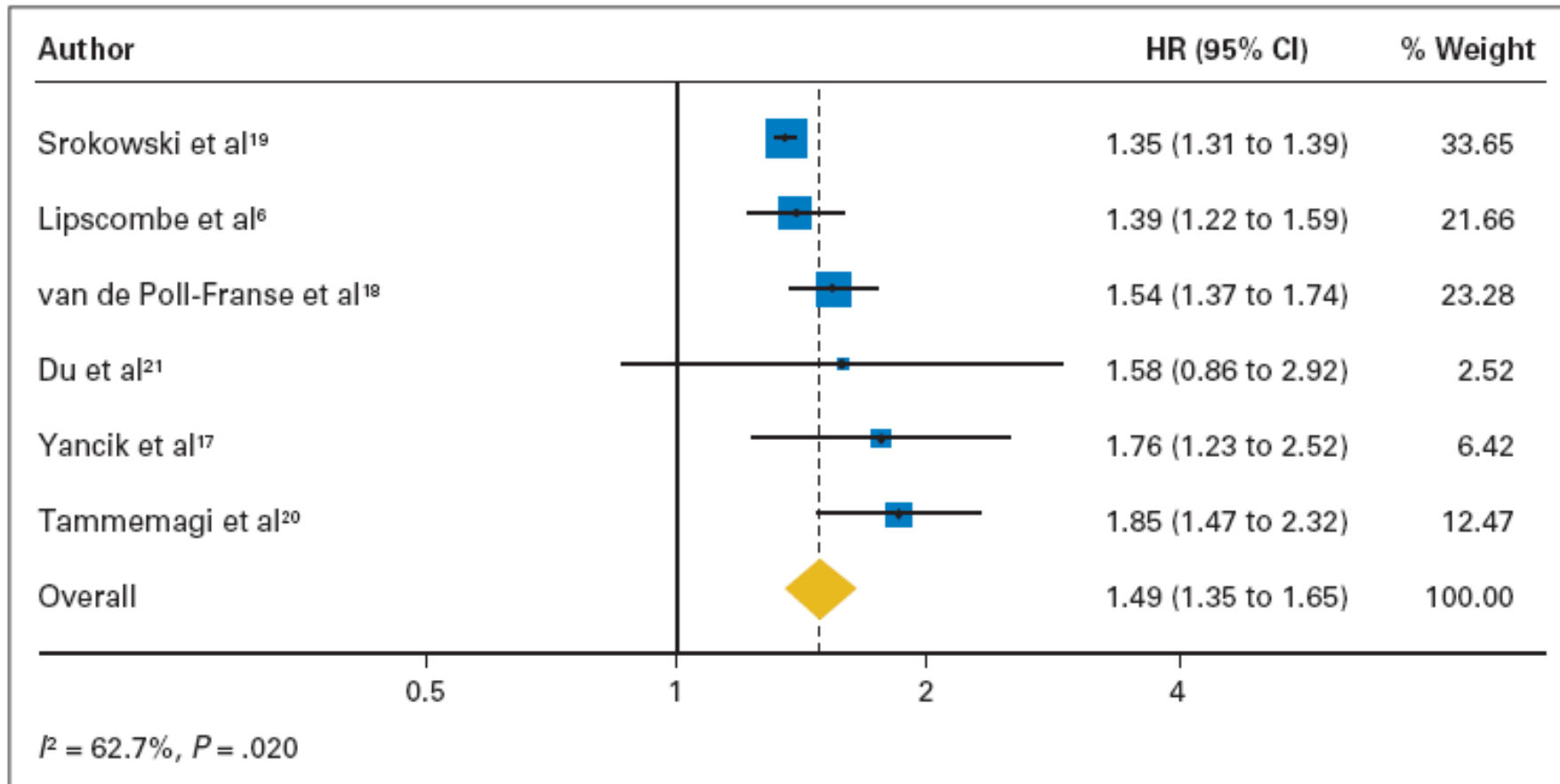
Diabète type 2 et cancer

Table 1 – Meta-analyses: diabetes as a risk factor for cancer.

Author	Tumour type	Case-control studies		Prospective cohort studies	
		#	RR (95% CI)	#	RR (95% CI)
Larsson et al. ⁷⁸	Bladder	7	1.4 (1.0–1.8)	3	1.4 (1.2–1.7)
Larsson et al. ⁷⁹	Breast	5	1.2 (1.1–1.3)	15	1.2 (1.1–1.3)
Wolf et al. ⁸⁰	Breast	4	1.1 (1.0–1.3)	6	1.3 (1.2–1.3)
Larsson et al. ⁸¹	Colorectal	6	1.4 (1.2–1.5)	9	1.3 (1.2–1.4)
Friberg et al. ⁸²	Endometrium	13	2.2 (1.8–2.7)	3	1.6 (1.2–2.2)
El-Serag et al. ⁸³	HCC	13	2.5 (1.9–3.2)	12	2.5 (1.9–3.2)
Chao et al. ⁸⁴	NHL	10	1.2 (1.0–1.4)	3	1.8 (1.3–2.5)
Mitri et al. ⁸⁵	NHL	11	1.1 (0.9–1.3)	5	1.4 (1.1–1.9)
Everhart et al. ⁸⁶	Pancreatic	11	1.8 (1.1–2.7)	9	2.6 (1.6–4.1)
Huxley et al. ⁸⁷	Pancreatic	17	1.9 (1.5–2.5)	19	1.7 (1.6–1.9)
Bonovas et al. ⁸⁸	Prostate	5	0.9 (0.7–1.2)	9	0.9 (0.9–1.0)
Kasper et al. ⁸⁹	Prostate	7	0.9 (0.7–1.1)	12	0.8 (0.7–0.9)

RR: pooled relative risk. CI: confidence interval. HCC: hepatocellular carcinoma. NHL: non-Hodgkin's lymphoma. *Number of studies.

Diabète préexistant et mortalité toutes causes chez les femmes ayant un cancer du sein



Mortalité spécifique cancer du sein chez les diabétiques type 2

- 2 études contradictoires
- Srokowski et al 2009 (14 500 cas/ 70500)

RR 1.2 [1,07-1,35] chez les femmes DT2
traitées par chimio

- Fleming et al 1999

pas de sur risque

Diabète et stade du cancer

- 4 études
- Fleming SEER femmes de plus de 67 ans
OR stade avancé 1.17 [1.06-1.27]
- Srokowski
47% des femmes diabétiques vs 42% des femmes non
diabétiques ont un stade II –III $p < 0.0001$
- Van de Poll-Franse 2007 DT2 70 ans non DT2 58 ans
750/9500:
19% vs 12% de stade III ou IV
- Yancik 1992 pas de corrélation mais biais de
stadification

Influence du diabète sur le choix du traitement

diminution des indications de chimiothérapie

Van de Poll-Franse : OR 0.52 [0.36-0.75]

Srokowski :

anthracycline OR 0.78 [0.71-0.87]

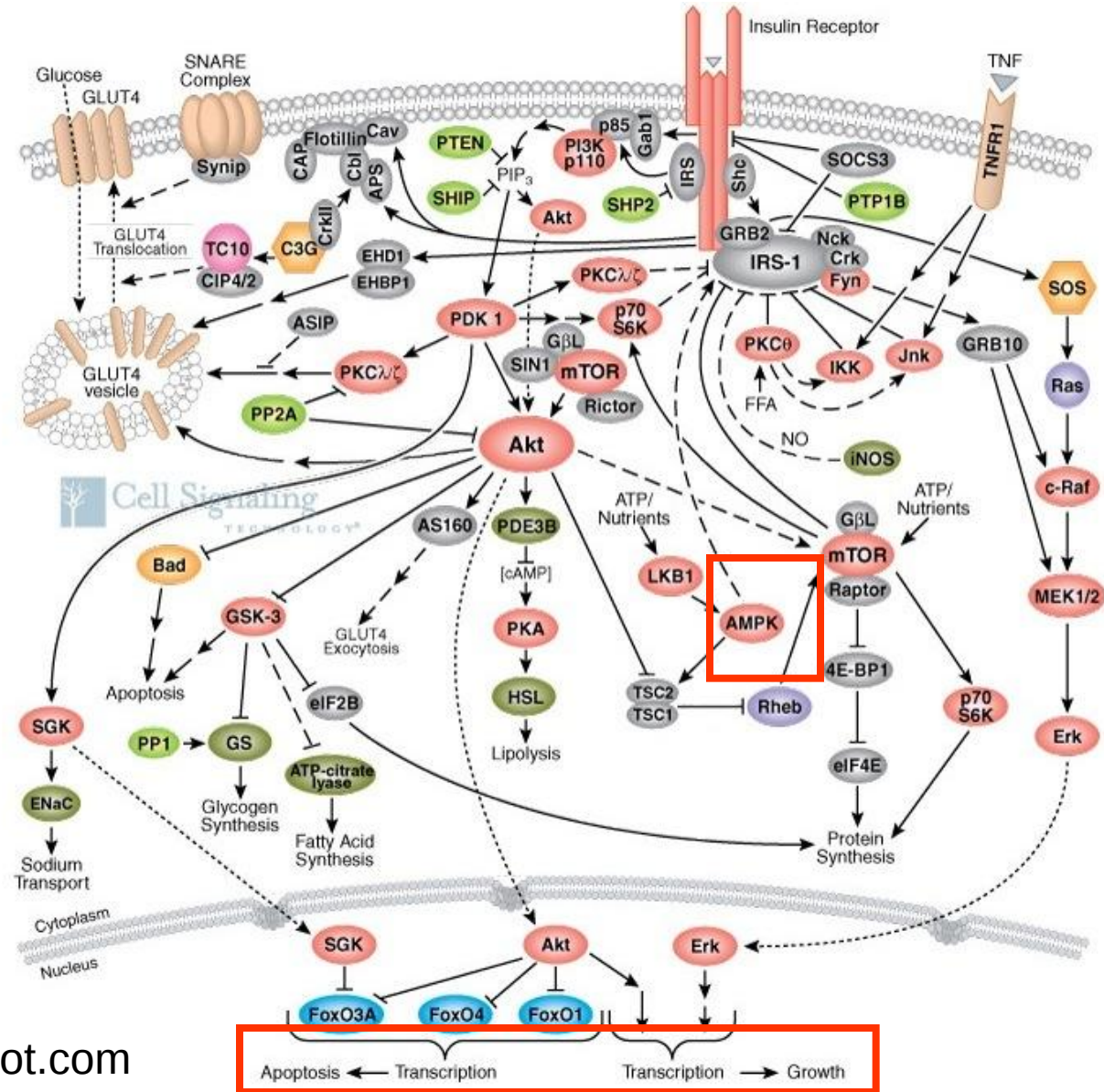
Diminution des indications de curage chez
les femmes insulínées.

Srokowski

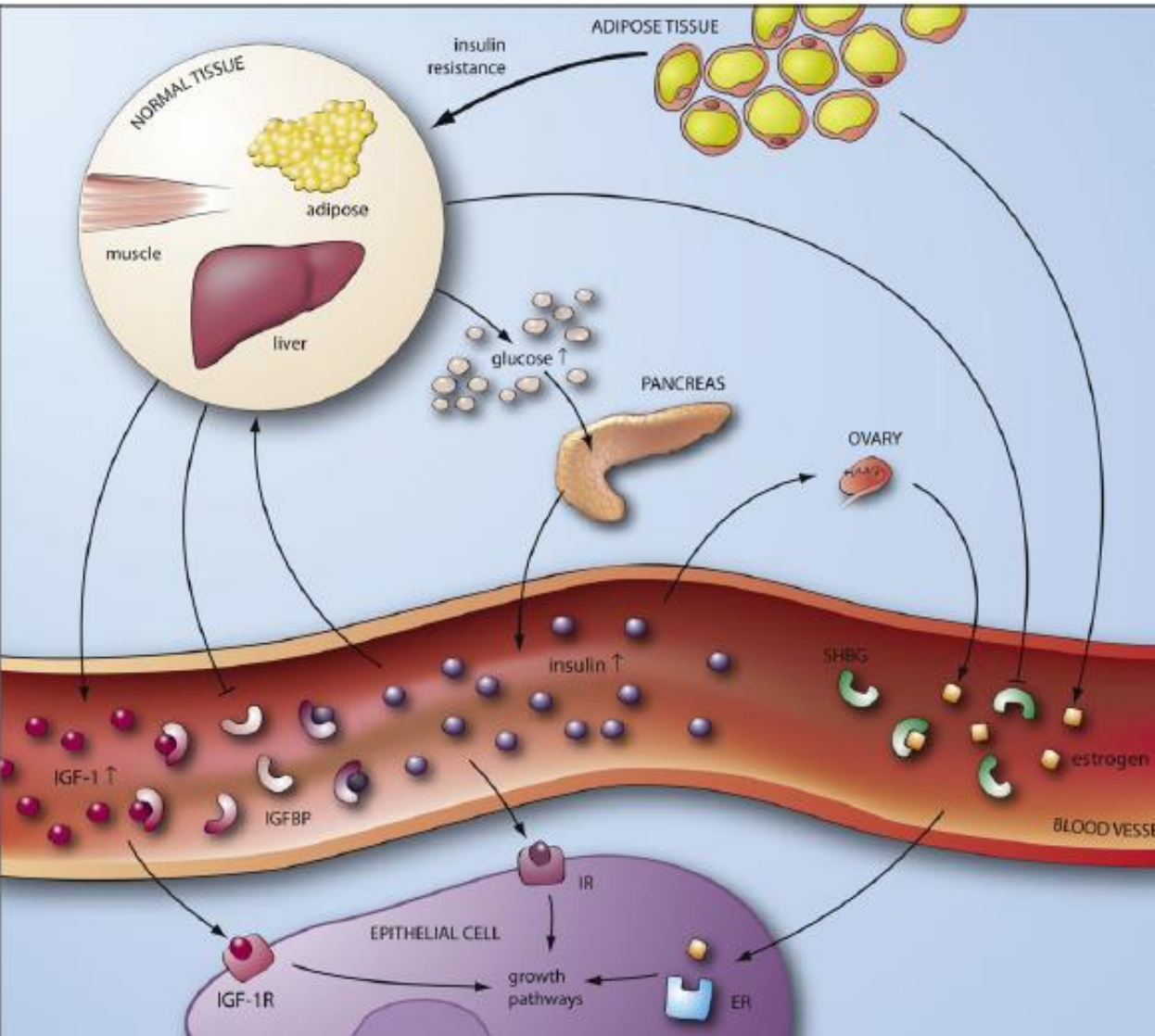
Diabète et tolérance du traitement oncologique

- Srokowski (11 826 femmes)
- Effets secondaires sévères de la chimio
RR 1.38 [1.23-1.56]
- Hyperthermie 1.43 [1.2-1.7]
- Neutropénie 1.22 anémie 1.24

Insuline

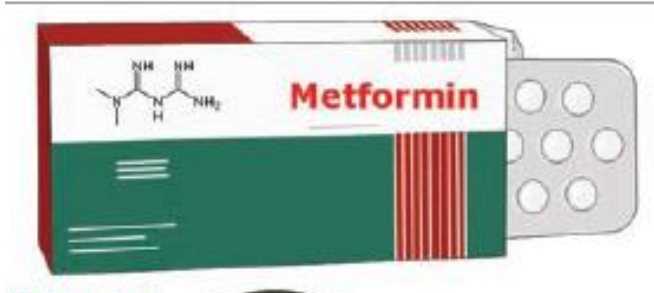


Insuline et cancer



- Moindre Insulino résistance des cellules épithéliales
- Sensibilisation aux carcinogènes chimiques (Insuline endo et exogène)
- IR A>B
- Voie MAPKinase active
- Augmentation IGF1 et 2 (production et fraction libre)

Metformine



- *Galega officinalis* infusions en Egypte ancienne et Europe médiévale pour traiter la polyurie.
- Antidiabétique oral « insulinosensibilisant » (UK 1958 Canada 1972 USA 1995)
- 1970 Vladimir Dilman : « rehabilitation métabolique »
- Début des années 2000 Anisimov : premières expériences sur les souris Tg Her2/neu

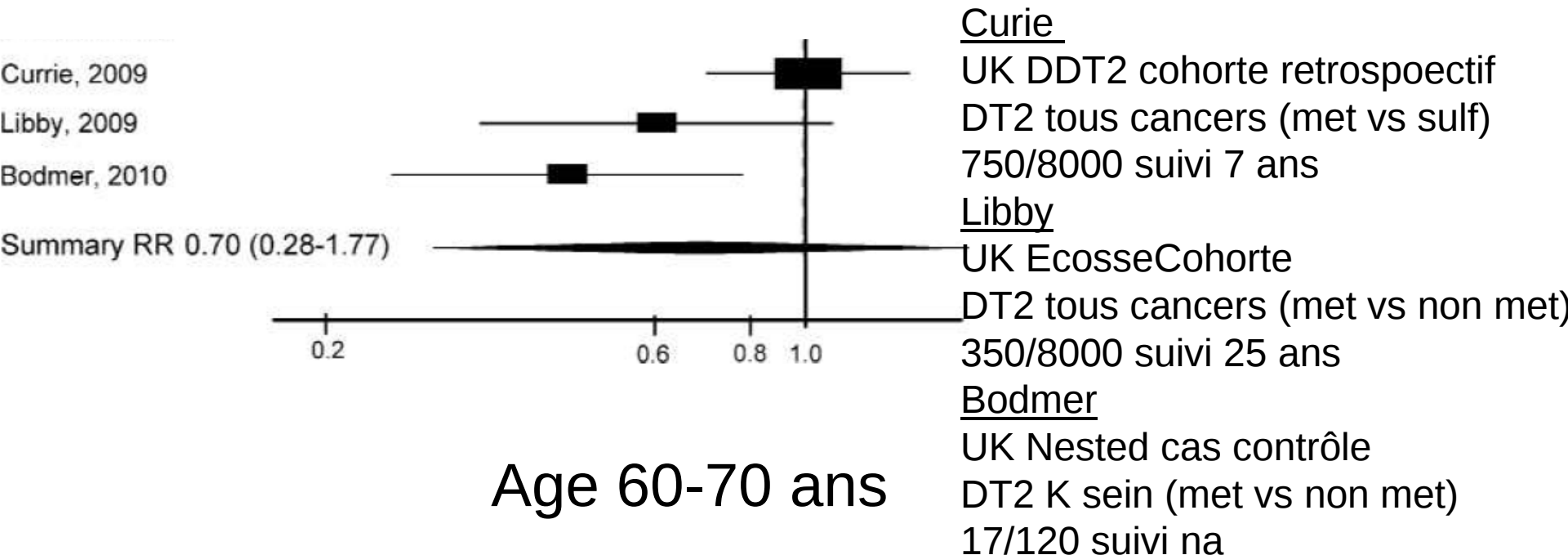
Metformine et cancer etudes de populations

- 3 etudes conduites chez les diabetiques :
 - Evans et al : OR incidence de cancer 0,85 , nouveaux utilisateurs (HR ajusté 0.53–0.75).
 - Landman et al. Reduction de la mortalité (HR 0.23–0.80) de manière dose dépendante
 - Bowker et al. réduction de la mortalité spécifique metformin vs sulfamides ou insuline (HR 0.55–0.77).
- Pas de groupe non traité mais meta-analyses récentes : pas d'effet carcinogénique de l'insuline exogene ou des insulinosécréteurs

Metformine et cancer études cliniques rétrospectives

- Jiralersprong et al.
- 2592 patientes
- CNA cancer du sein stade I ou II
- 157 DT2
- 24% p CR sous metformine vs 8% chez non metformine. Diminution du taux de pCR sous insuline , pas de différence sous insuline +metformine (valeurs HbA1C? Survie globale?)

Metformine et incidence du cancer du sein



Essais en cours

Table 2 – Registered and announced prospective trials of metformin in cancer.

Reference	Tumour type	Design	Setting	Concomitant treatment	Primary outcome
NCT00659568	Solid tumours	Phase 1b	Advanced	Temsirolimus	MTD
NCT01087983	Solid tumours	Phase 1	Advanced	Lapatinib	MTD
NCT00984490	Breast	Phase I	Neoadjuvant		Proliferation apoptosis
NCT00930579	Breast	Phase I	Neoadjuvant		AMPK mTOR
NCT00897884	Breast	Phase II	Neoadjuvant		Proliferation
NCT00881725	Prostate	Phase II	Neoadjuvant		pAKT
Martin-Castillo et al. ⁹⁰	Breast, HER-2+	Phase II	Neoadjuvant		Unknown
NCT00909506	Breast	Phase II ^a	Adjuvant	Tamoxifen	Weight loss
Muti et al. ⁹¹	Breast	Phase II ^a	Prevention		Breast cancer
Cazzaniga et al. ⁹²	Breast	Phase II ^a	Neoadjuvant		Proliferation
NCT01101438	Breast	Phase III	Adjuvant	Standard	Survival

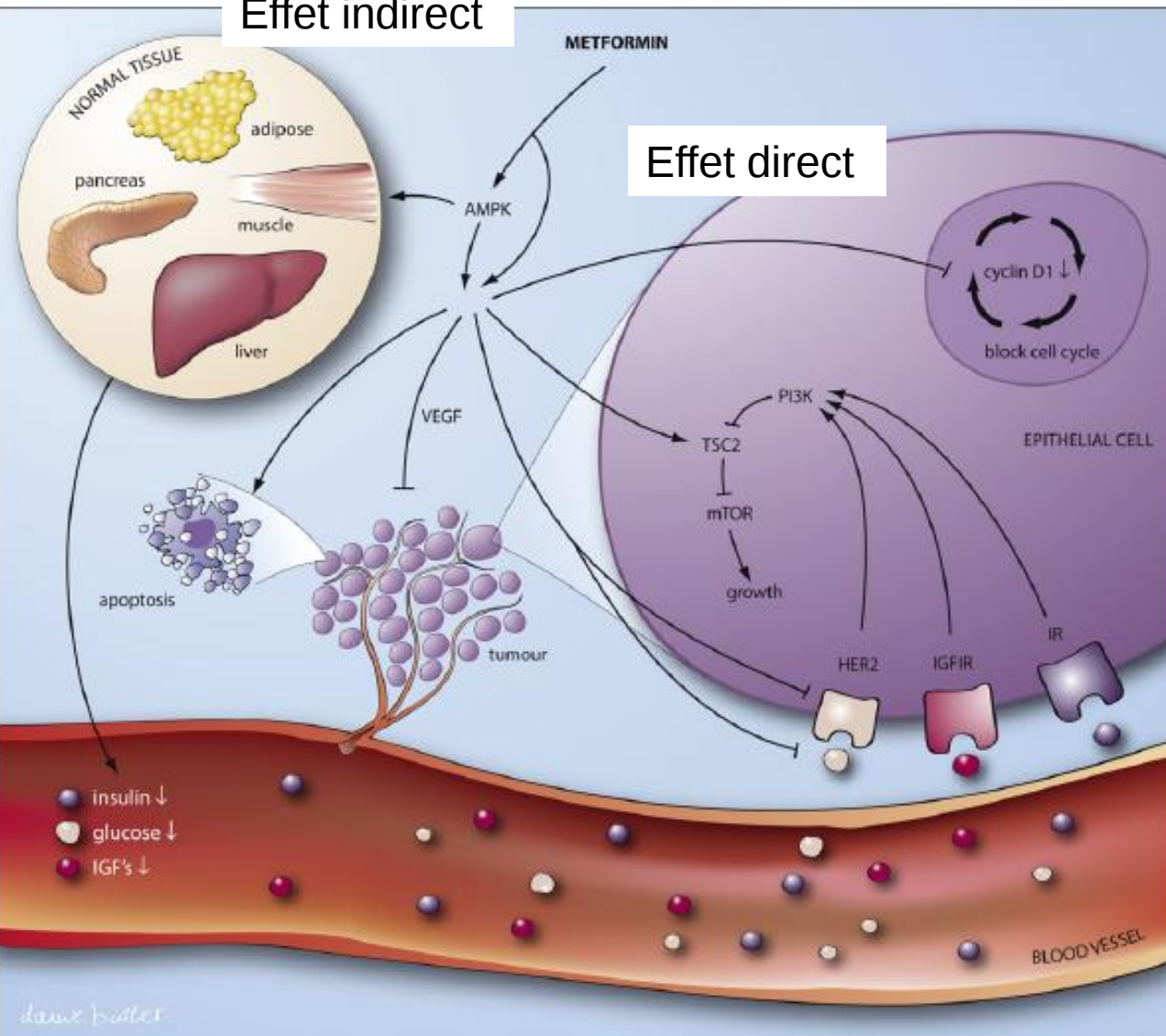
MTD: maximum tolerated dose; pAKT: phosphorylated AKT; AMPK: adenosine monophosphate kinase; mTOR: mammalian target of rapamycin.

^a Placebo controlled.

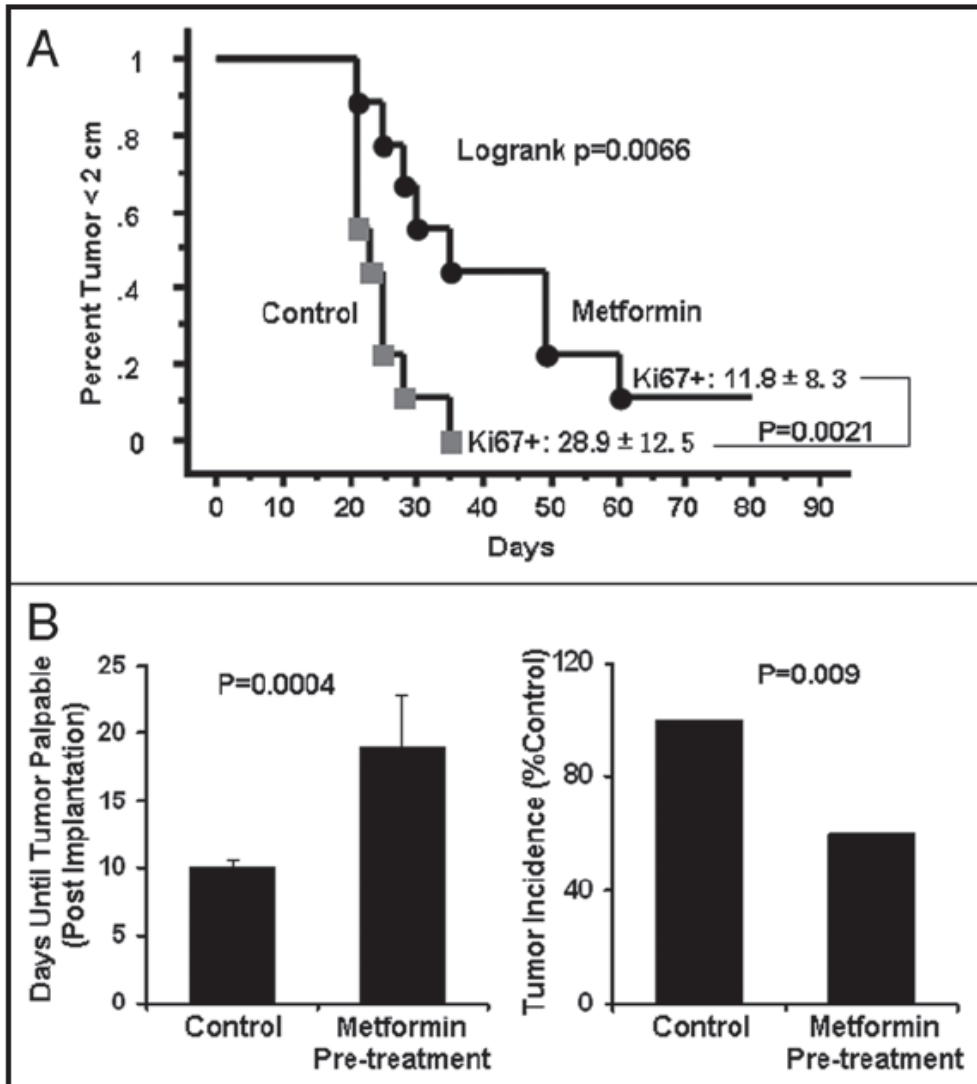
Metformine et cancer

Effet indirect

Effet direct



Metformine et cancer



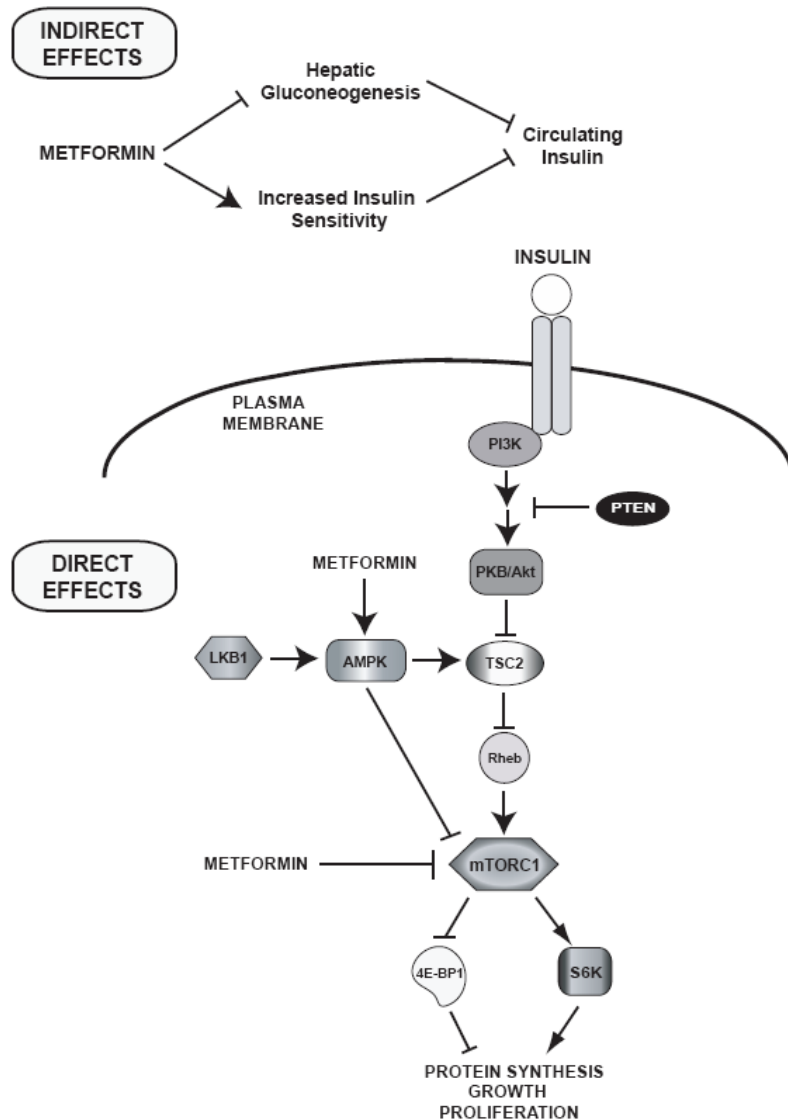
Blocage de la progression dans le cycle cellulaire et induction de caspases pro apoptotiques

(voie intrinsèque caspase 8 et extrinsèque caspase 9)

Liu et al Cell Cycle 2009

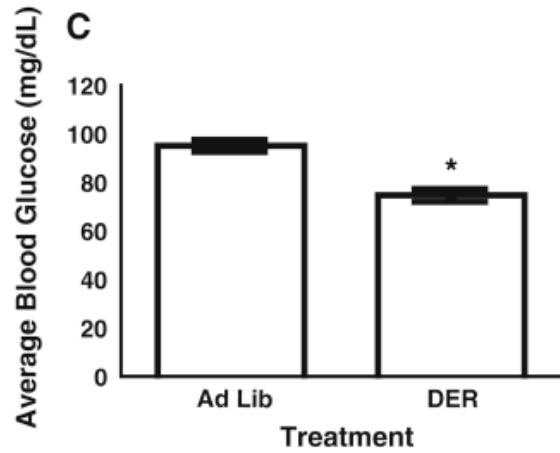
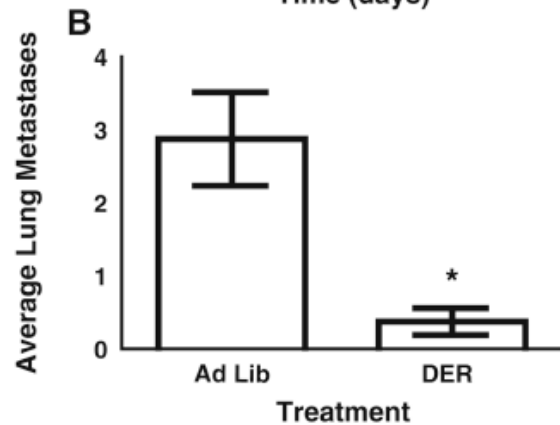
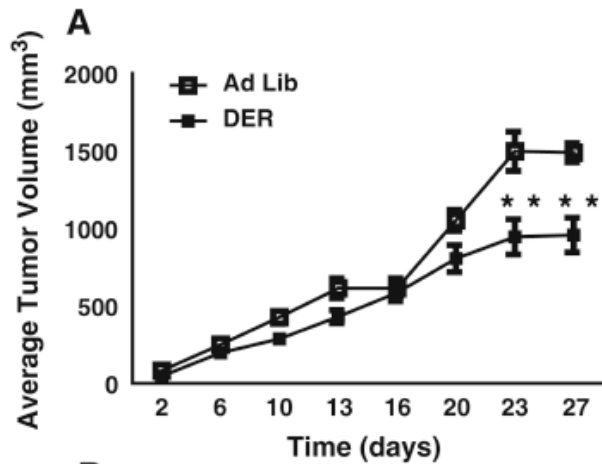
Figure 6. Metformin inhibits and prevents tumor outgrowth and growth in nude mice bearing TN breast cancer cells. TN breast cancer MDA-MB-231 cells were injected

Metformine et cancer



Blocage de la transition
epithelio
mesenchymateuse
Martin Castillo2011

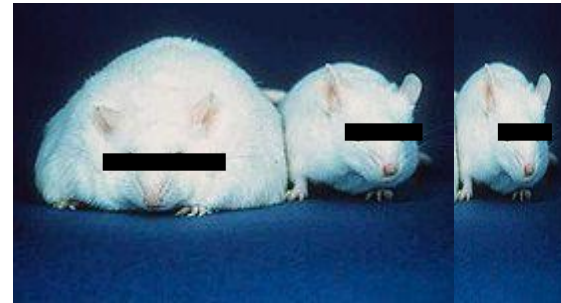
Impact de la diététique ?



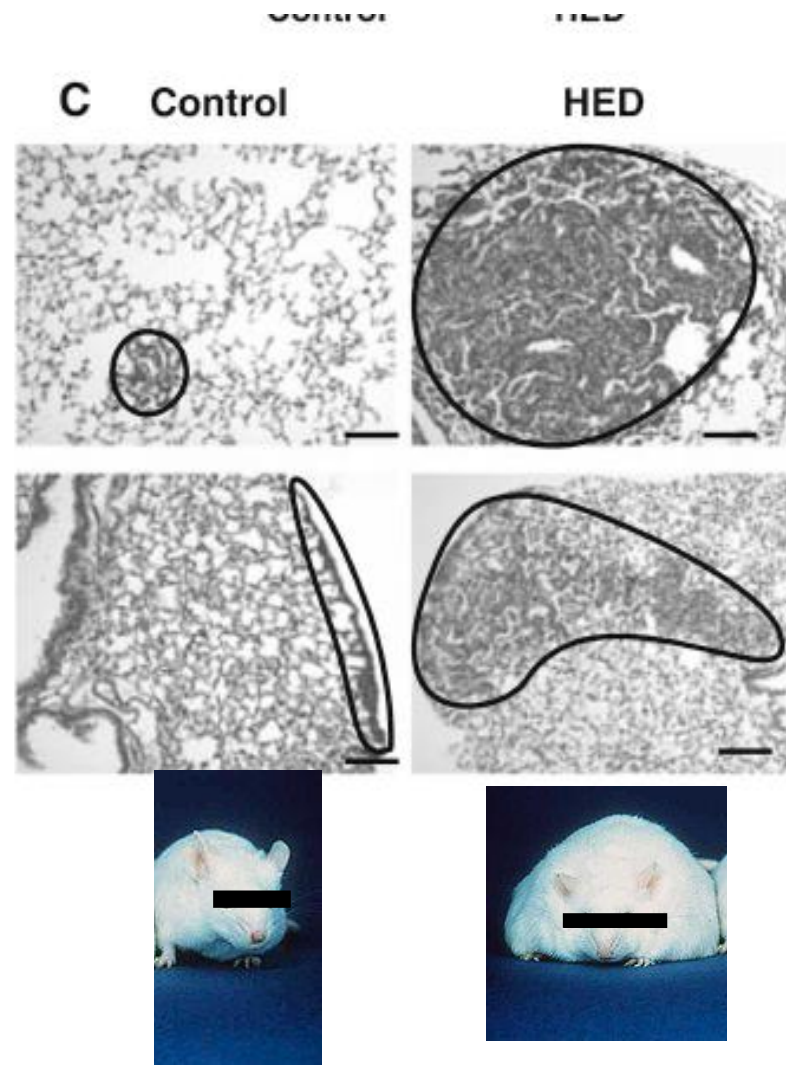
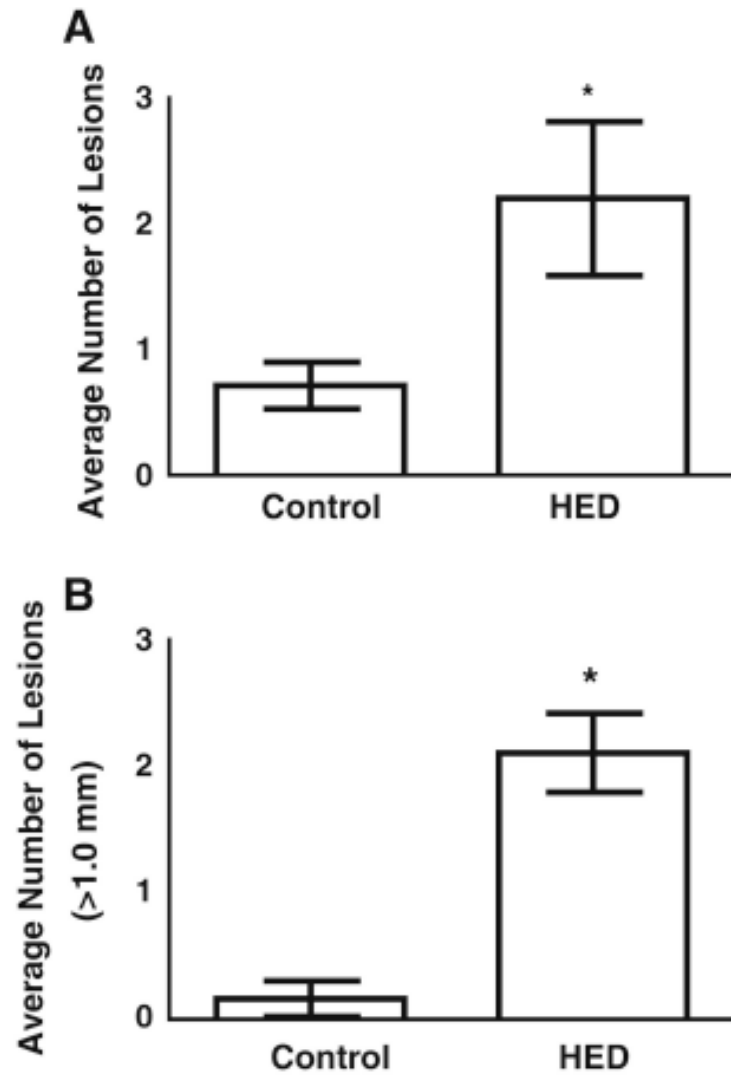
HED

Ad Lib

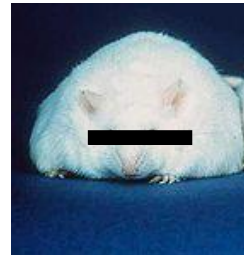
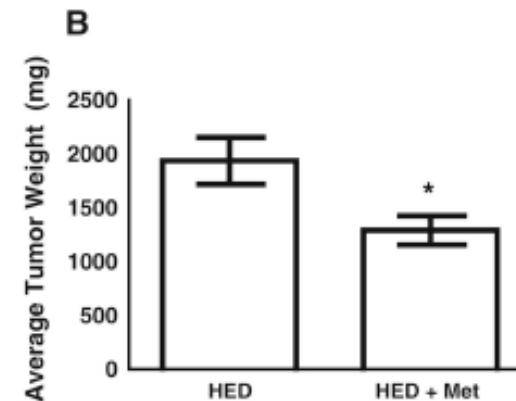
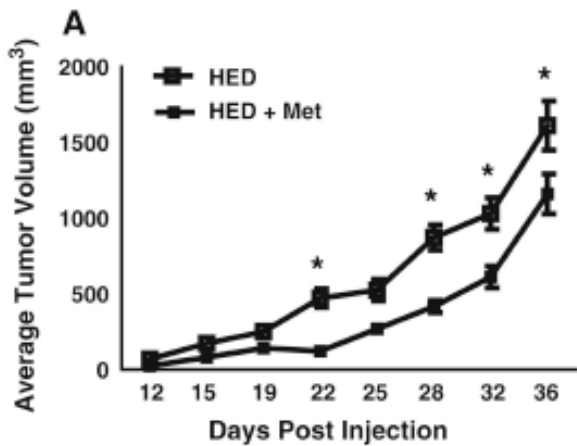
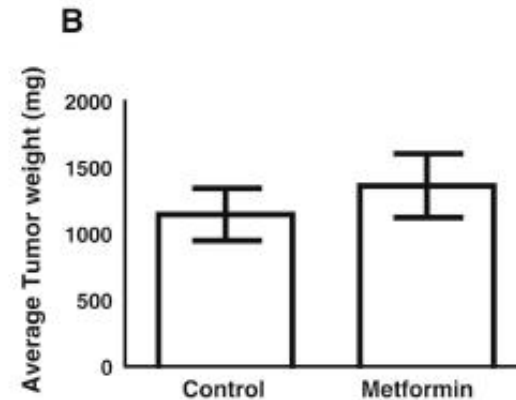
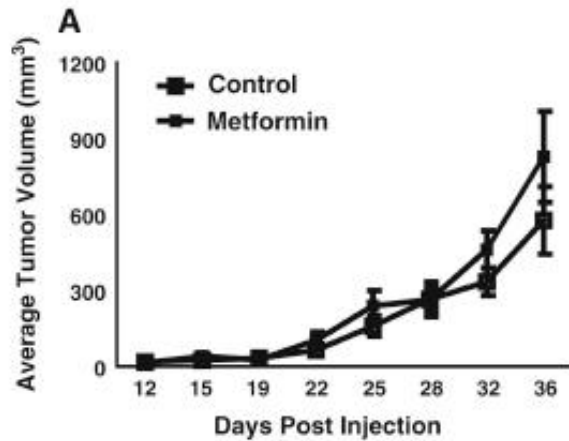
DER 70%



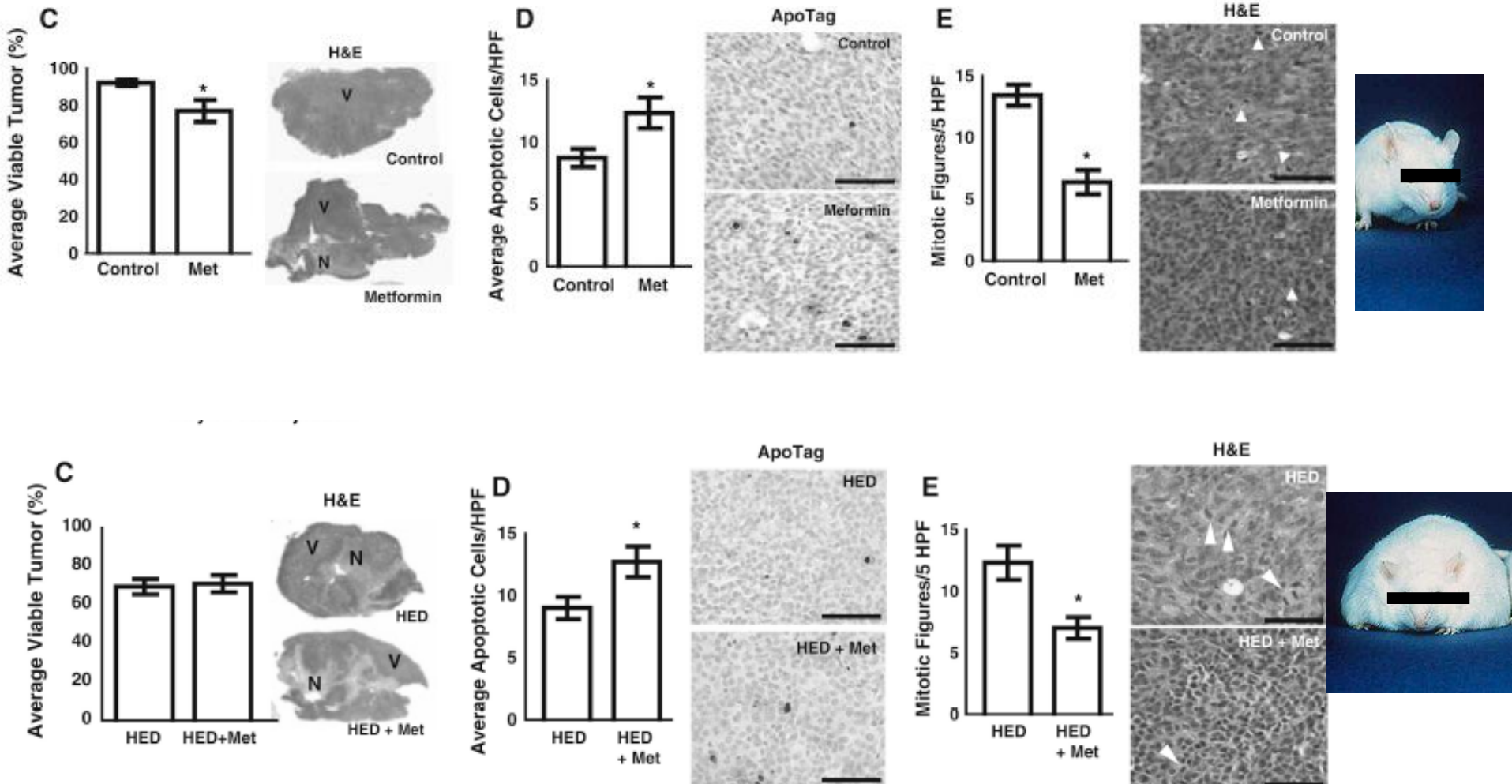
Phoenix et al BCRT 2011



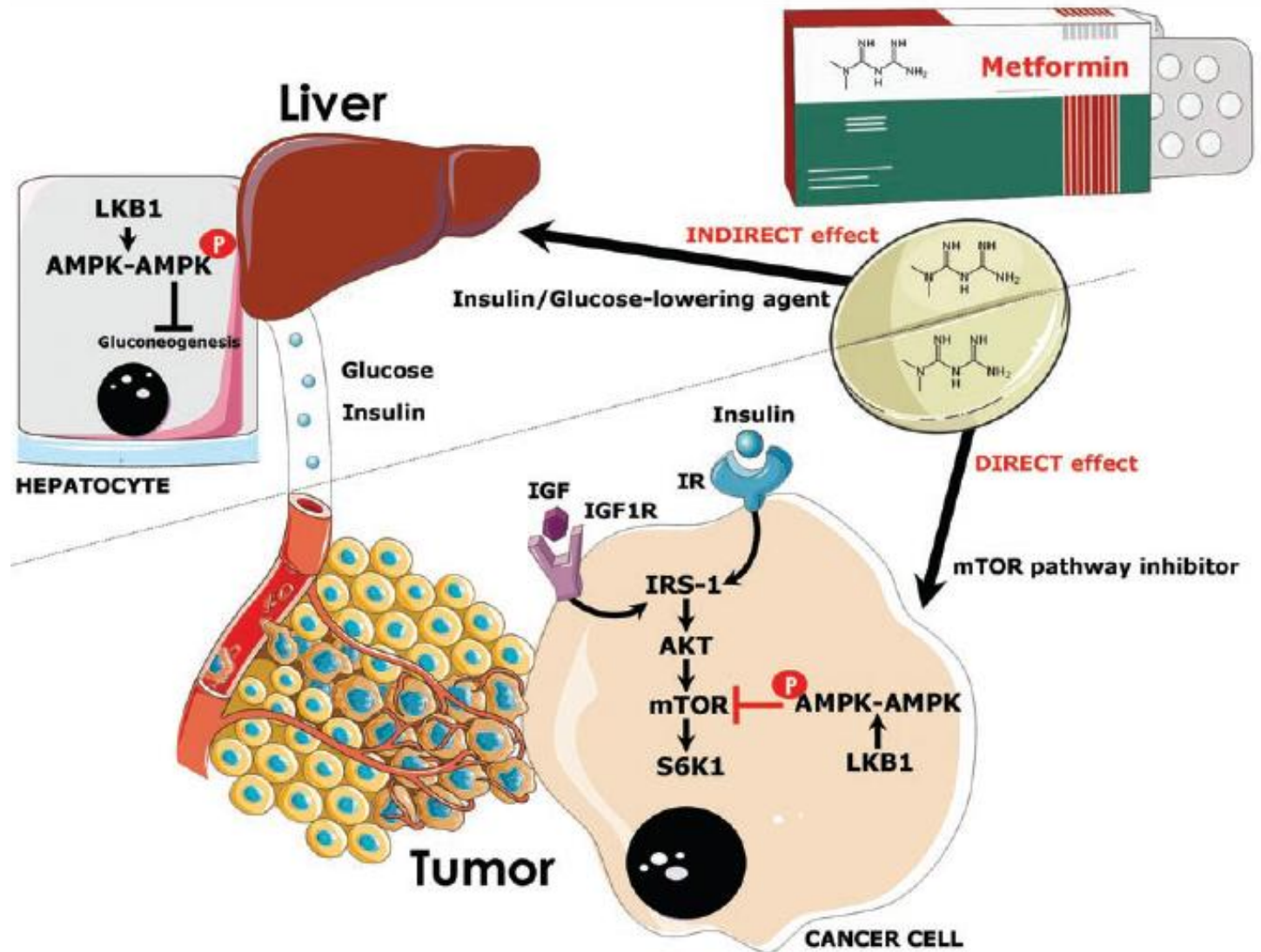
aider les gros mangeurs...☺?



aider les gros mangeurs...?



En résumé



Utilisation d'avenir?

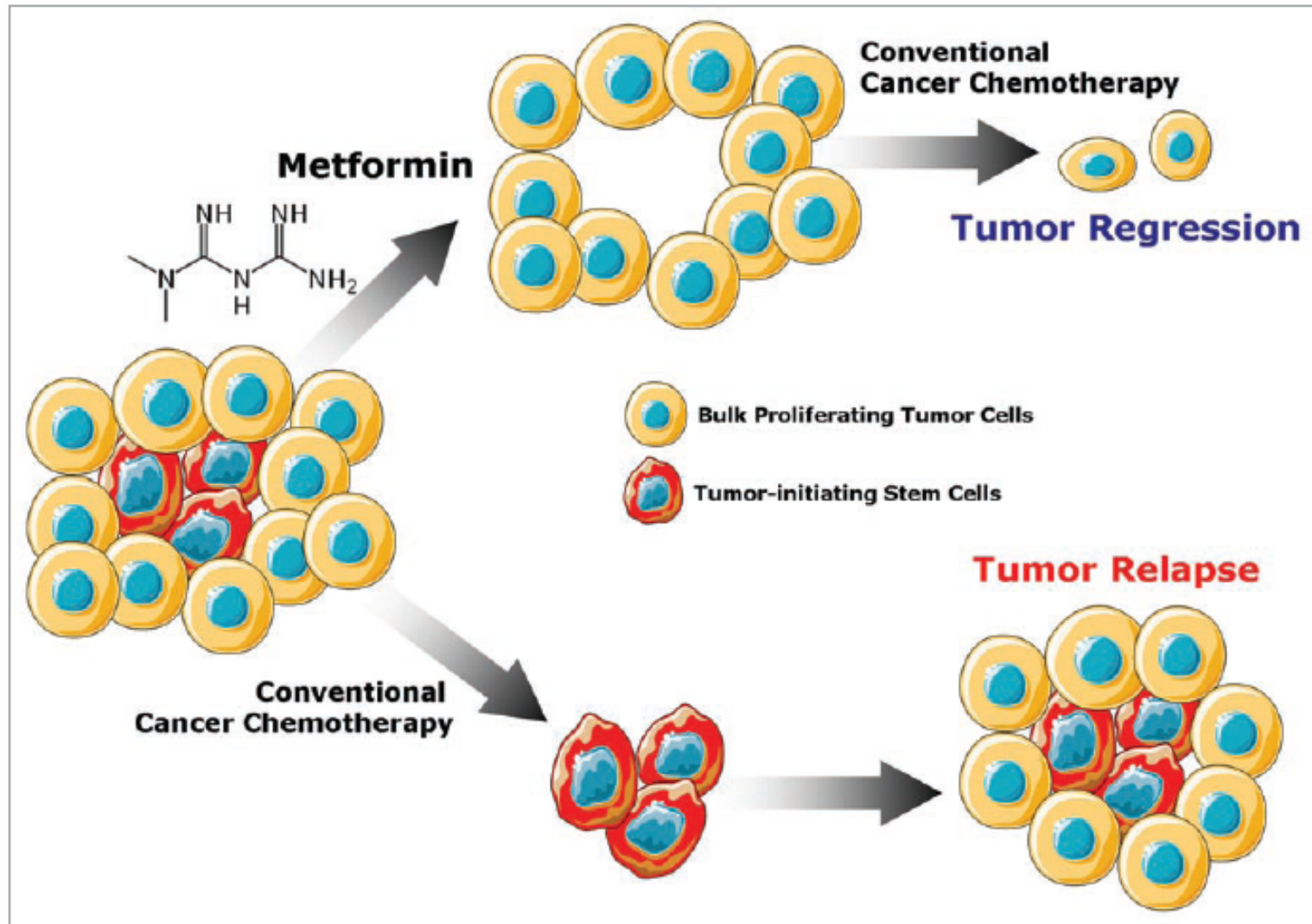
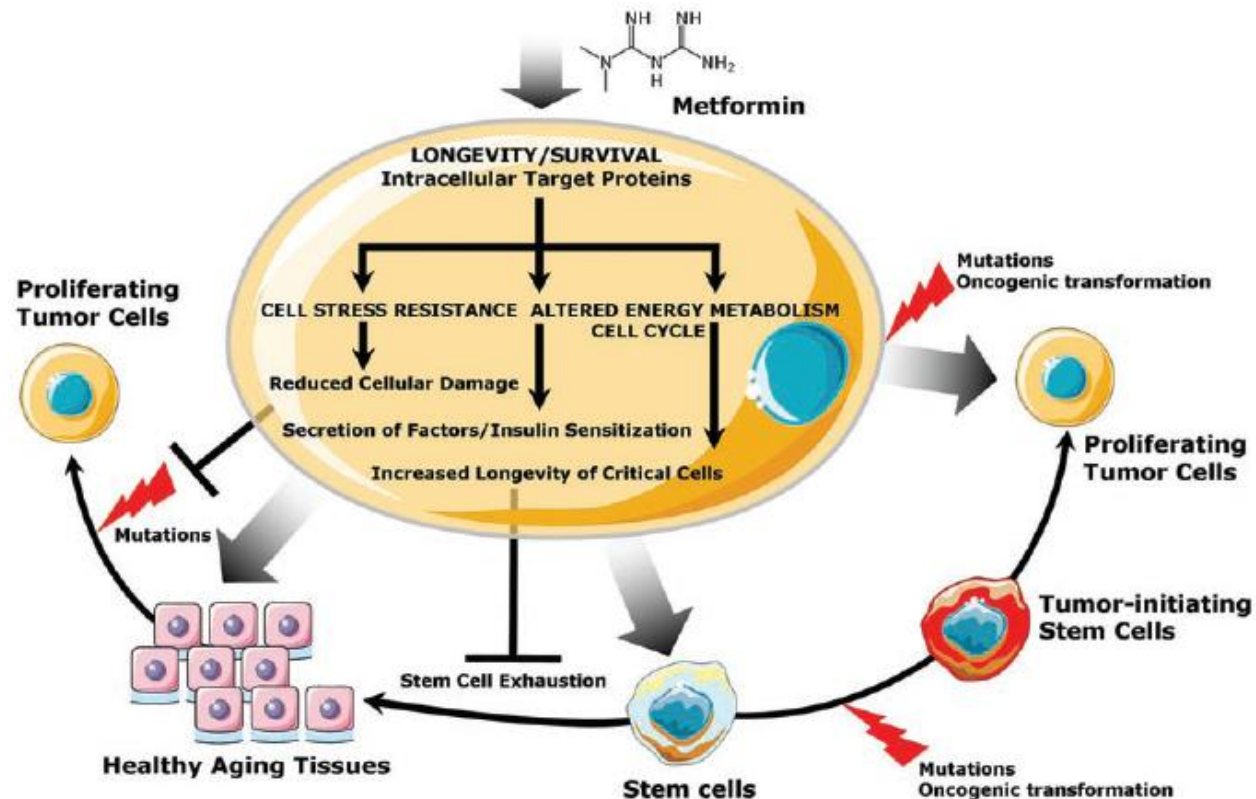


Figure 2. Metformin: A new drug to kill the "dandelion root" beneath the "cancer soil". When using conventional chemotherapy, the number of

Y a t il des risques ?

- Tolérance digestive
- Acidose lactique
- Sélection cellulaire



Conclusion

- Role promoteur de l'insuline endogène sur le cancer chez les diabétiques (1.2), non univoque
- Effet indirect de la metformine par diminution de l'insuline
- Effets directs de régulation des voies de signalisation
- Etudes cliniques prospectives en cours....

Merci de votre attention !



Augmentation de l'autophagie cellulaire

