

**15<sup>eme</sup> congrès national de l'AILA**  
**10 & 11 octobre 2024- Hôtel El Aurassi, Alger**



**Nouvelles recommandations dans la prise en charge du DT2 :  
Qu'en est il de la place de la metformine ?**



**A BEHIDJ**

Endocrinologue-Diabétologue libéral

# Problématiques ?

## Le diabétique continue de mourir de son cœur !

Quatre études à long terme:

UKPDS 33

ACCORD

ADVANCE

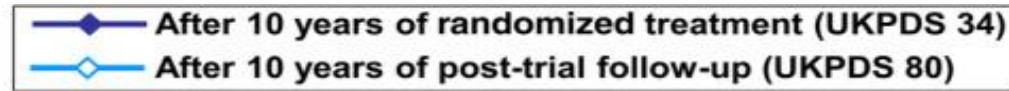
VADT

**Le contrôle glycémique (objectif HbA1c de 6,3 % à 7,4 %) ne réduit pas incidences des événements macrovasculaires et de la mortalité dans le diabète de type 2 (DT2) ?!**

# 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,  
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.

Confirmation de la protection dans le groupe metformine après un suivi de 10 années



No. patients/

La metformine est devenue une icone grâce à l'étude UKPDS

- Réduction de la mortalité et des infarctus du myocarde (sous groupe obèses avec DT2 récent).
- UKPDS (lancet 1998): positionnement favorable par rapport à l'insuline et sulfamides.

## La metformine ...

- ✓ Effet antidiabétique connu déjà 1918.
- ✓ Antidiabétique oral fin des années ( commercialisé en 1957 ).
- ✓ Seulement sur le marché américain dans les années 90 (FDA 1994).
- ✓ IDF : Metformine première intention 2005.



Galega officinalis

### Vrai antidiabétique !

- Mécanisme d'action **non pancréatique**, complexe (foie ,intestin..)
- Bon antihyperglycémiant **sans hypoglycémie ni prise de poids**.
- Effet **anti-inflammatoire**.
- Effets de **protection cardiovasculaire** confirmés dans des études de cohorte de vraie vie.

Pharmacocinétique clinique de la metformine

[André J. Scheen](#) 30 , pages 359–371 ( 1996 )

Diabetologia  
DOI 10.1007/s00125-017-4318-z

COMMENTARY

**Metformin: historical overview**

Clifford J. Bailey<sup>1</sup>

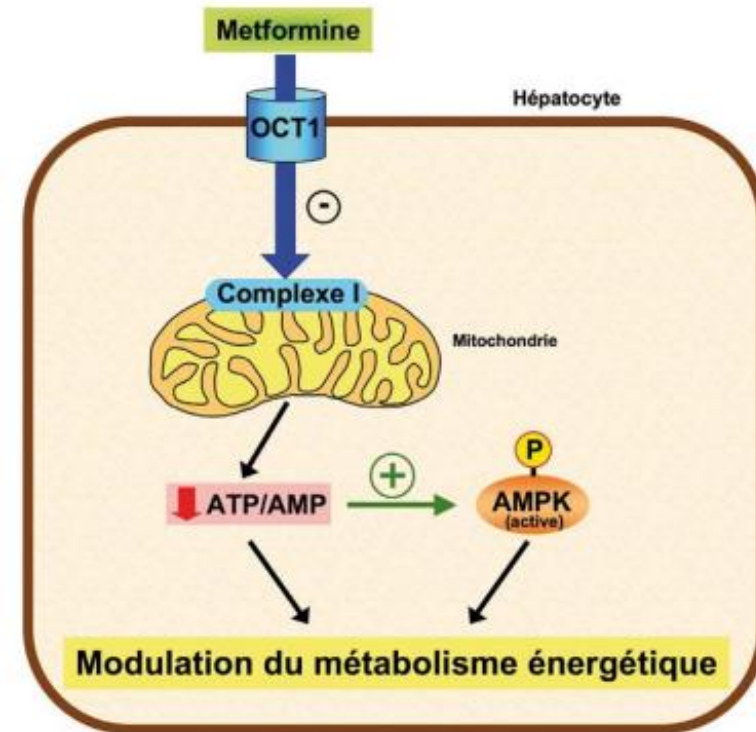
## Mécanismes d'action de la metformine

**Le foie est l'organe cible de la metformine via son transporteur OCT1**  
(transporteur de cations organiques)

Inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale (complexe 1).

Réduction de la synthèse de l'ATP (diminution de rapport ATP/AMP) va diminuer la néoglucogenèse et la lipogenèse.

Activation de l'AMPK va moduler la néoglucogenèse et le métabolisme lipidique.



- la stimulation de la production du Glucagon-like peptide 1 (GLP-1).
- régulation de l'apport alimentaire et la dépense énergétique via un récepteur cérébral.

**El-Mir MY et al.** Dimethylbiguanide Inhibits Cell Respiration via an Indirect Effect Targeted on the Respiratory Chain Complex I\* *J Biol Chem* 2000; 275 :223-8.

**Foretz M et al.** Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews | Endocrinology* 2019; 15: 569-89.

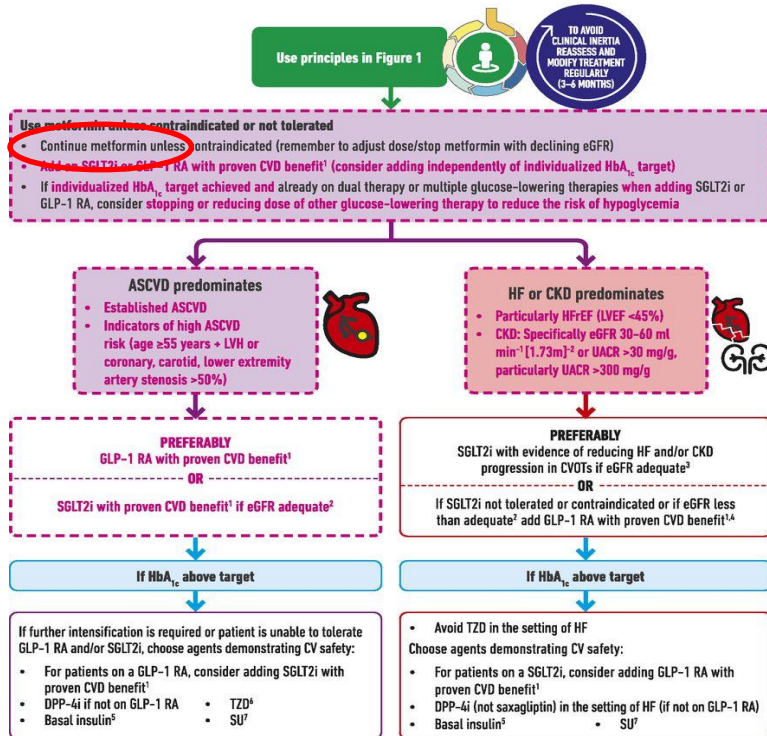
**Natali A et al.** Metformin is the key factor in elevated plasma growth differentiation factor-15 levels in type 2 diabetes: a nested, case-control study. *Diabetes Obes. Metab.* 2018 ;412-6.

**Coll AP et al.** GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance *Nature.* 2020. 578: 444-8.

**Que s'est-il passé depuis 2019 ?**

# Débat exacerbé en 2019 par les cardiologues !!!

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN THOSE WITH **INDICATORS OF HIGH-RISK** OR ESTABLISHED ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD), CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) **OR HEART FAILURE (HF)**



- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.
- Be aware that SGLT2i labeling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin has primary renal outcome data from CREDENCE. Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DAPA-HF

Updates to the 2018 consensus report are indicated in magenta font

- Caution with GLP-1 RA in ESRD
- Degludec and U100 glargine have demonstrated CVD safety
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia. Glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i

LVH = Left Ventricular Hypertrophy; HFREF = Heart Failure reduced Ejection Fraction  
UACR = Urine Albumin-to-Creatinine Ratio; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction



European Society of Cardiology

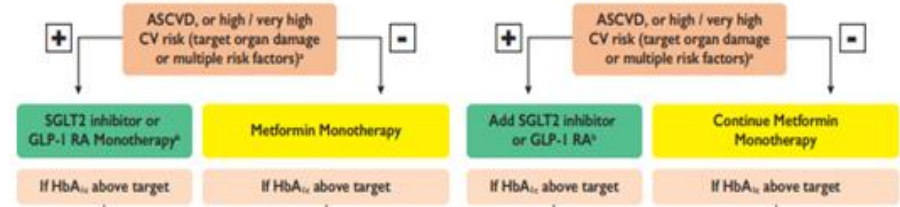
European Heart Journal (2019) 00, 1–49  
doi:10.1093/eurheartj/ehz486

ESC GUIDELINES



## 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

### A Type 2 DM - Drug naïve patients



European Society of Cardiology

European Journal of Preventive Cardiology (2021) 28, 66–68  
doi:10.1093/eurpc/zwaa157

INVITED EDITORIAL

## Type-2 diabetes patients at high risk for cardiovascular events: time to challenge the 'metformin-always first' paradigm

Victor Aboyans<sup>1\*</sup> and Naveed Sattar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Dupuytren University Hospital, Inserm 1094 & RD, Limoges University, 2, Martin Luther King ave, 87042 Limoges, France; and <sup>2</sup>Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, 126 University Pl, Glasgow G12 8TA, UK

Online published ahead of print 17 January 2021

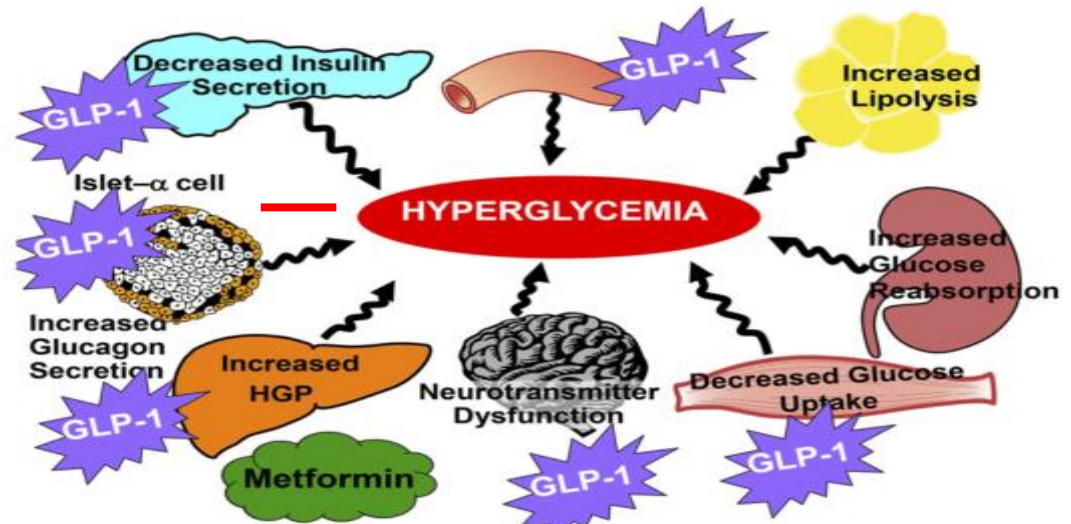
Metformine confirmée comme premier choix dans la position ADA/EASD 2019



# Ce débat concernant la metformine n'est pas neuf, initié en Diabétologie depuis 2017

Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm?  
No! Metformin Should Remain the Foundation Therapy for Type 2 Diabetes

*Diabetes Care* 2017;40:1128–1132 | <https://doi.org/10.2337/dc16-2372>



*Current Diabetes Reports* (2018) 18:64  
<https://doi.org/10.1007/s11892-018-1035-z>

PHARMACOLOGIC TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES (HE LBOVITZ AND G. BAHTIYAR, SECTION EDITORS)

**Should Metformin Remain First-Line Medical Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease? An Alternative Approach**

Josephine L. Harrington<sup>1</sup> • Natalia de Albuquerque Rocha<sup>1,2</sup> • Kershaw V. Patel<sup>1,2</sup> • Subodh Verma<sup>4</sup> • Darren K. McGuire<sup>1,2,3</sup>

Le débat  
continue  
En 2021 !

**Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes?**

Chelsea Baker<sup>1</sup>, Cimmaron Retzik-Stahr, Vatsala Singh, Renee Plomondon, Victoria Anderson and Neda Rasouli

*Ther Adv Endocrinol Metab*

2021, Vol. 12: 1–13

DOI: 10.1177/  
2042018820980225

© The Author(s), 2021.  
Article reuse guidelines:  
[sagepub.com/journals-permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)



## Pourquoi la metformine risque -t-elle de chuter comme traitement de première ligne ?

Study name	Medication	Metformin at baseline (%)	HR		
			All	Metformin	No metformin
GLP-1 RAs					
ELIXA	Lixisenatide	67	1.02 (0.89, 1.17)	Not reported	
LEADER	Liraglutide	76	0.87 (0.78, 0.97)	0.97 (0.85, 1.10)	0.79 (0.64, 0.97)
HARMONY	Albiglutide	73	0.78 (0.68, 0.90)	0.77 (0.65, 0.92)	0.79 (0.62, 1.00)
EXCEL	Weekly exenatide	76	0.91 (0.83, 1.0)	Not reported	
REWIND	Dulaglutide	81	0.88 (0.79–0.99)	Not reported	
SUSTAIN 6	SQ semaglutide	74	0.74 (0.58, 0.95)	Not reported	
PIONEER 6	Oral semaglutide	77	0.79 (0.57, 1.11)	Not reported	
SGLT-2 inhibitors					
EMPA-REG	Empagliflozin	74	0.86 (0.74–0.99)	0.92 (0.77–1.10)	0.72 (0.56, 0.93)
CANVAS	Canagliflozin	77	0.86 (0.75–0.97)	0.91 (0.78–1.07)	0.76 (0.61, 0.94)
DECLARE	Dapagliflozin	82	0.83 (0.73, 0.95)	Not reported	
VERTIS CV	Ertugliflozin	76	0.97 (0.85, 1.11)	0.92 (0.79, 1.07)	1.13 (0.87, 1.48)

Résumé des résultats CVOT pour les RA du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2, y compris le pourcentage de participants prenant de la metformine à la ligne de base et le RR pour le critère d'évaluation principal dans l'ensemble de la cohorte, dans le sous-groupe prenant de la metformine et dans le sous-groupe ne prenant pas metformine au départ.

# Débat a été réactivé par les cardiologues 2021 !!!



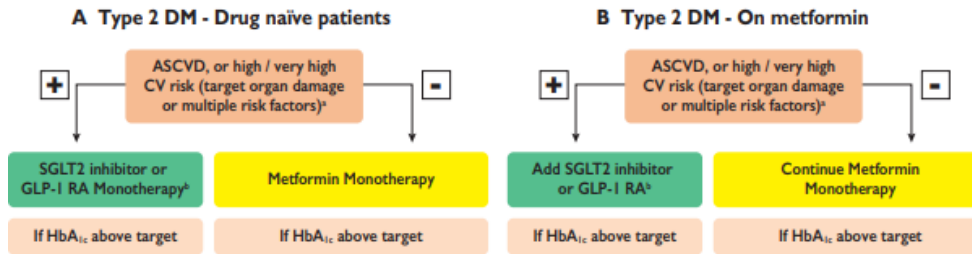
European Heart Journal (2019) 00, 1–69  
doi:10.1093/eurheartj/ehz486

ESC GUIDELINES



## 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

Metformine  
en 2<sup>ème</sup>  
position !



European Journal of Preventive Cardiology (2021) 28, 66–68  
doi:10.1093/eurjpc/zwaa157

INVITED EDITORIAL

## Type-2 diabetes patients at high risk for cardiovascular events: time to challenge the 'metformin-always first' paradigm

Victor Aboyans<sup>1\*</sup> and Naveed Sattar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Dupuytren University Hospital, Inserm 1094 & IRD, Limoges University, 2, Martin Luther King ave, 87042 Limoges, France; and <sup>2</sup>Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, 126 University Pl, Glasgow G12 8TA, UK

Online publish-ahead-of-print 17 January 2021

2021



# Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

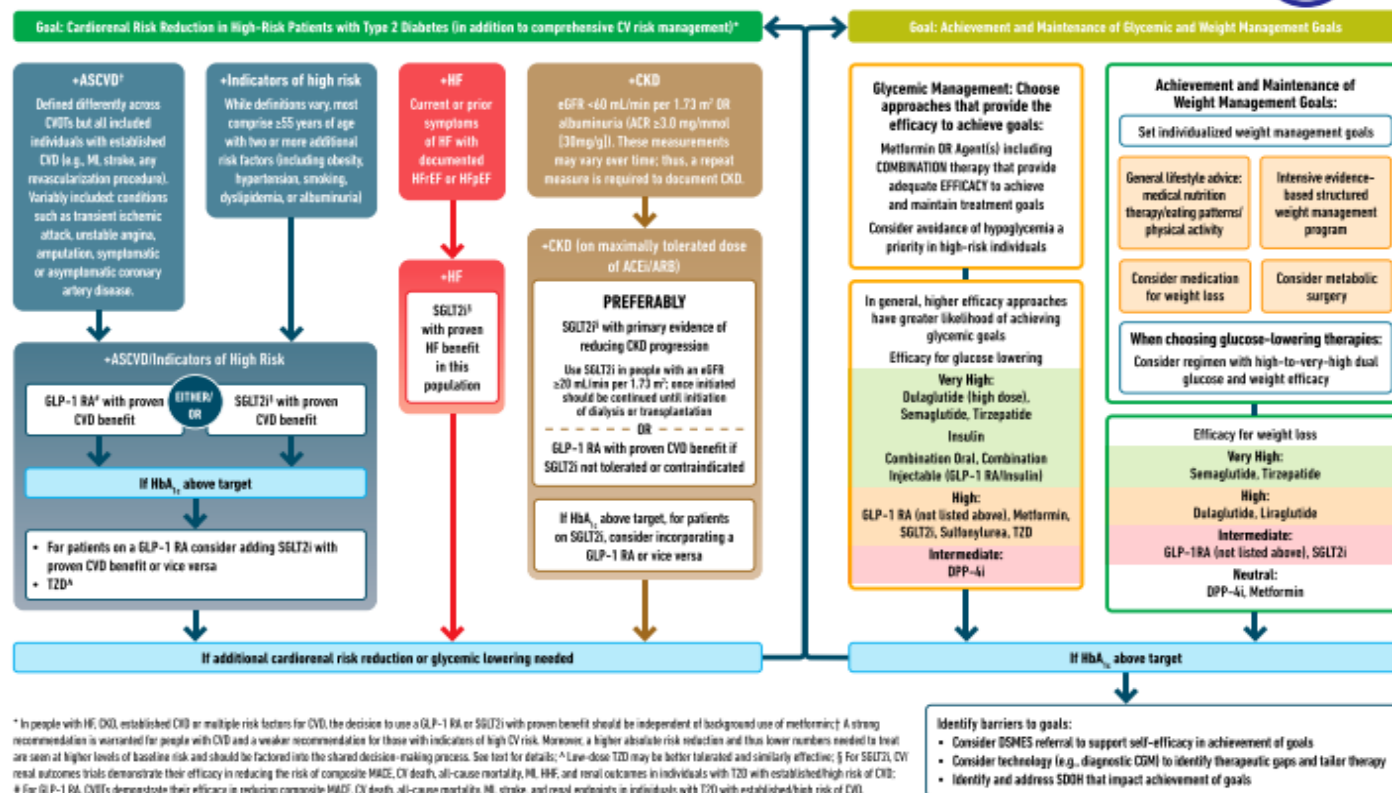
<https://doi.org/10.2337/doi22-0034>



Melanie J. Davies,<sup>1,2</sup> Vanita R. Arora,<sup>3</sup>  
 Billy S. Collins,<sup>4</sup> Robert A. Gabbay,<sup>5</sup>  
 Jennifer Green,<sup>6</sup> Nisa M. Maruthur,<sup>7</sup>  
 Sylvia E. Rasas,<sup>8</sup> Stefano Del Prato,<sup>9</sup>  
 Chantal Mathieu,<sup>10</sup>  
 Geltrude Mingrone,<sup>11,12,13</sup>  
 Peter Rossing,<sup>14,15</sup> Tsvetelina Tankova,<sup>16</sup>  
 Apostolos Tzioupas,<sup>17,18</sup> and John B. Buse<sup>2,19</sup>

## USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

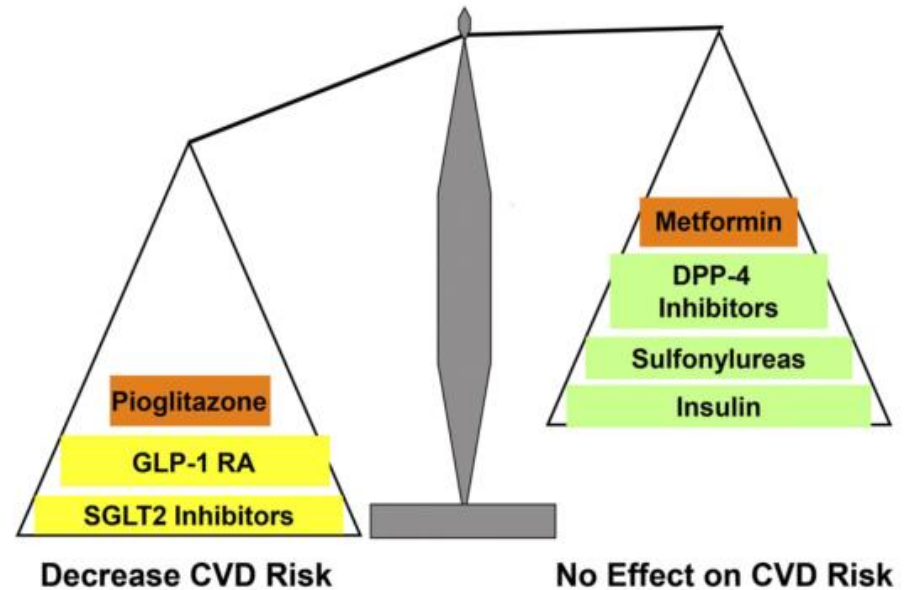
HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



**Figure 3—Use of glucose-lowering medications in the management of type 2 diabetes.** ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACR, albumin/creatinine ratio; ARB, angiotensin receptor blocker; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CGM, continuous glucose monitoring; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HHF, hospitalization for heart failure; MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction; SDOH, social determinants of health; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; TZD, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinedione



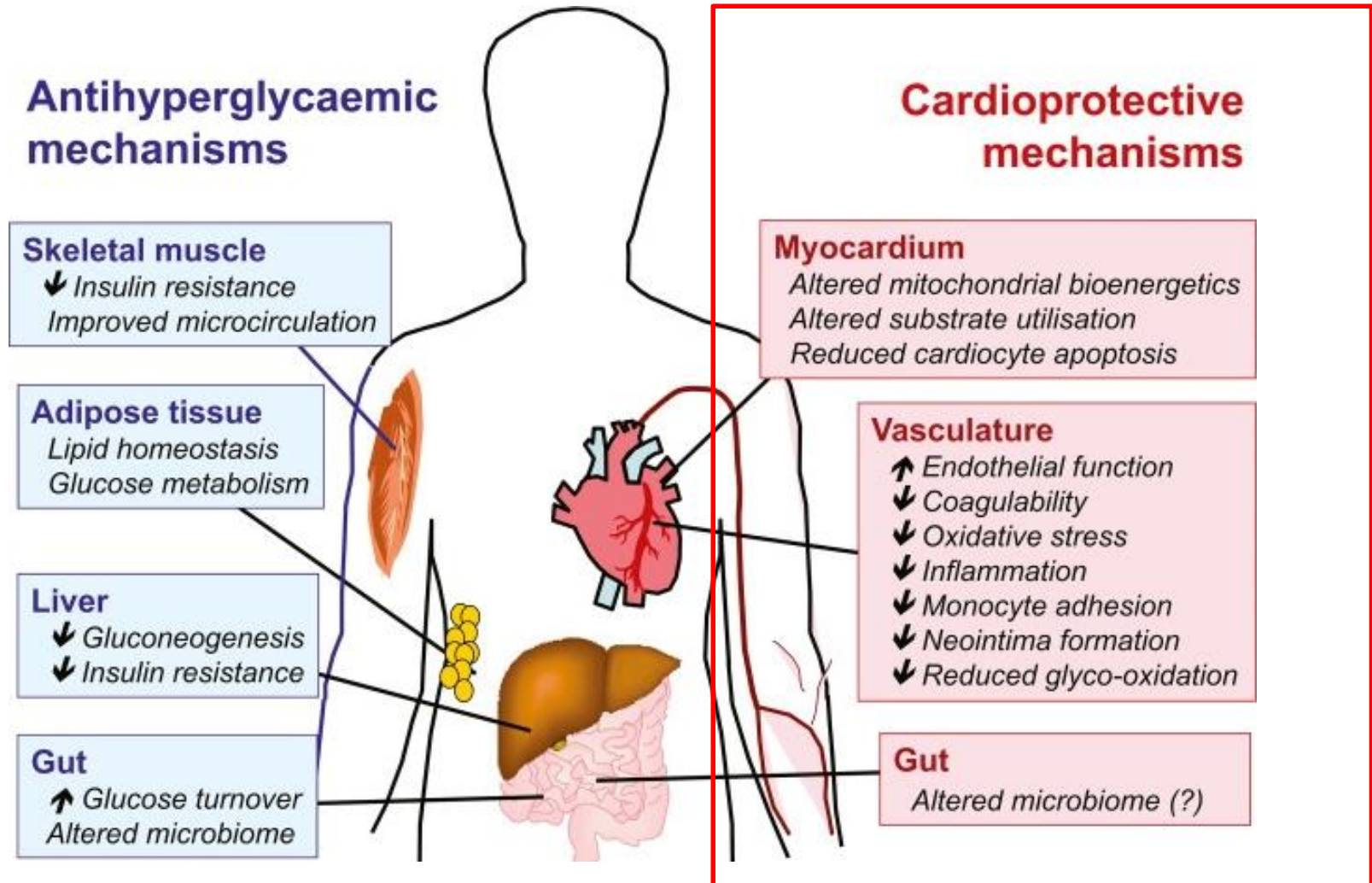
**Tous les agents antidiabétiques  
ne sont pas égaux dans leur capacité  
à réduire le risque cardiovasculaire.**



Essai/an	Comparaison	Population étudiée	N	Principal(s) résultat(s) cardiovasculaire(s)	RR (IC à 95 %)	P
UKPDS 34 ( <u>4</u> ) (1998)	Metformine vs régime alimentaire	Patients en surpoids nouvellement diagnostiqués DT2	1 704	Mortalité toutes causes confondues	0,64 (0,45, 0,91)	NR
	Metformine vs SU/insuline			Infarctus du myocarde	0,61 (0,41, 0,89)	0,010
MAISON ( <u>6</u> ) (2009)	Metformine vs placebo	Patients DT2 sous insuline	390	MACE étendu *	0,61 (0,40, 0,94)	0,02
PROPAGATION-DIMCAD ( <u>7</u> ) (2013)	Metformine vs glipizide	Patients DT2 atteints de coronaropathie	304	MACE étendu †	0,54 (0,30, 0,90)	0,026

Essais cliniques randomisés portant sur la metformine et les résultats cardiovasculaires

# Au delà de contrôle glycémique ...Metformine !





# Diminution de la mortalité de toutes causes chez le patients diabétiques de type 2 avec syndrome coronarien aigu ou insuffisance cardiaque ,sous metformine



Références	Comparateurs	HR	IC 95%
Inzucchi et coll., 2005 <sup>21</sup>	Tout traitement sauf un agent insulino-sensibilisateur	0,92	0,81-1,06
Horsdal et coll., 2008 <sup>22</sup>	Tout sulfamide	0,58 (*)	0,47-0,72
Jorgensen et coll., 2010 <sup>23</sup>	Tout sulfamide	0,8	0,71-0,88
Jorgensen et coll., 2011 <sup>24</sup>	Glibenclamide (glyburide)	0,4	0,18-0,9
Mellbin et coll., 2011 <sup>25</sup>	Tout traitement sauf la metformine	0,65	0,47-0,9
(*) Mortalité à 30 jours; mortalité à un an après ajustements multiples: HR=0,96 (0,71-1,31). HR: hasard ratio; IC 95%: intervalle de confiance à 95%.			

Références	Comparateurs	HR	IC 95%
Masoudi et coll., 2005 <sup>33</sup>	Tout traitement sauf insulinosensibilisateur	0,87	0,78-0,97
Eurich et coll., 2005 <sup>34</sup>	Tout sulfamide	0,7	0,54-0,91
Andersson et coll., 2010 <sup>35</sup>	Tout sulfamide	0,85	0,75-0,98
McDonald et coll., 2010 <sup>36</sup>	Pas d'antidiabétique *	0,65	0,48-0,87
Aguilar et coll., 2011 <sup>37</sup>	Tout traitement sauf metformine	0,76	0,63-0,92
Roussel et coll., 2010 <sup>20</sup>	Tout traitement sauf metformine **	0,69	0,54-0,9
Eurich et coll., 2013 <sup>38</sup>	Tout traitement (surtout sulfamide) ***	0,8	0,74-0,87
HR: hasard ratio; IC 95%: intervalle de confiance à 95%. * Comparé au sulfamide versus sans traitement: HR=0,84 (0,67-1,06). ** Registre REACH. *** Revue systématique de neuf études de cohorte.			

Diminution de la mortalité de toutes causes chez des patients diabétiques de type 2 avec syndrome coronarien aigu traités par metformine par comparaison à un traitement sans metformine.

Diminution de la mortalité de toutes causes chez des patients diabétiques de type 2 avec insuffisance cardiaque stable traités par metformine par comparaison à un traitement sans metformine.

## **Effets des agents hypoglycémiants sur les résultats cardiovasculaires et rénaux chez les sujets atteints de diabète de type 2 : une méta-analyse mise à jour d'essais contrôlés randomisés avec arbitrage externe des événements**

Edoardo Mannucci <sup>1</sup>, Marco Gallo <sup>2</sup>, Andréa Giaccari <sup>3</sup>, Ricardo Candido <sup>4</sup>, Basilio Pintaui <sup>5</sup>, Jean Targher <sup>6</sup>, Matteo Monami <sup>1</sup>,  
Panel conjoint SID-AMD pour les lignes directrices italiennes sur le traitement du diabète de type 2

### Résultats

Nous avons inclus des essais contrôlés randomisés réalisés sur la metformine (n = 17), la pioglitazone (n = 20), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (n = 9), les sécrétagogues de l'insuline (n = 42), les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (n = 67), agonistes des récepteurs du peptide-1 de type glucagon (n = 45) ou inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose-2 (SGLT-2i ; n = 42) et insuline (n = 18). L'agoniste du récepteur du peptide-1 de type glucagon et le SGLT-2i ont été associés à une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues [odds ratio de Mantel-Haenszel (MH-OR), intervalle de confiance à 95 % : 0,88 (0,83 ; 0,95) et 0,85 (0,79 ; 0,91), respectivement] et MACE [MH-OR, intervalle de confiance à 95 % : 0,89 (0,84 ; 0,94) et 0,90 (0,84 ; 0,96), respectivement]. Le SGLT-2i était associé à un risque réduit d'HHF [MH-OR 0,68 (0,62 ; 0,75)], à une aggravation de l'albuminurie [MH-OR 0,67 (0,55 ; 0,80)] et à un doublement de la créatinine sérique [MH-OR 0,58 (0,44 ; 0,44 ; 0,79)]. La metformine et la pioglitazone étaient associées à un risque significativement plus faible de MACE [MH-OR 0,60 (0,47 ; 0,80) et 0,85 (0,74 ; 0,97), respectivement] et la pioglitazone à un risque plus élevé de HHF [MH-OR 1,30 (1,04 ; 1,62)]. Les sécrétagogues de l'insuline étaient associés à un risque accru de mortalité toutes causes confondues [MH-OR 1,12 (1,01 ; 1,24)] et de MACE [MH-OR 1,19 (1,02 ; 1,39)].



# Metformine



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com

Diabetes & Metabolism 37 (2011) S1-S25



### Expert consensus on management of diabetic patients with impairment of renal function

*F. Bonnet<sup>a</sup>, E. Gauthier<sup>b</sup>, H. Gin<sup>c</sup> (Coordinator), S. Hadjadj<sup>d</sup>, J.-M. Halimi<sup>e</sup>,  
T. Hannedouche<sup>f</sup>, V. Rigalleau<sup>f</sup>, D. Romand<sup>g</sup>, R. Rousset<sup>h</sup>, P. Zaoui<sup>i</sup>*

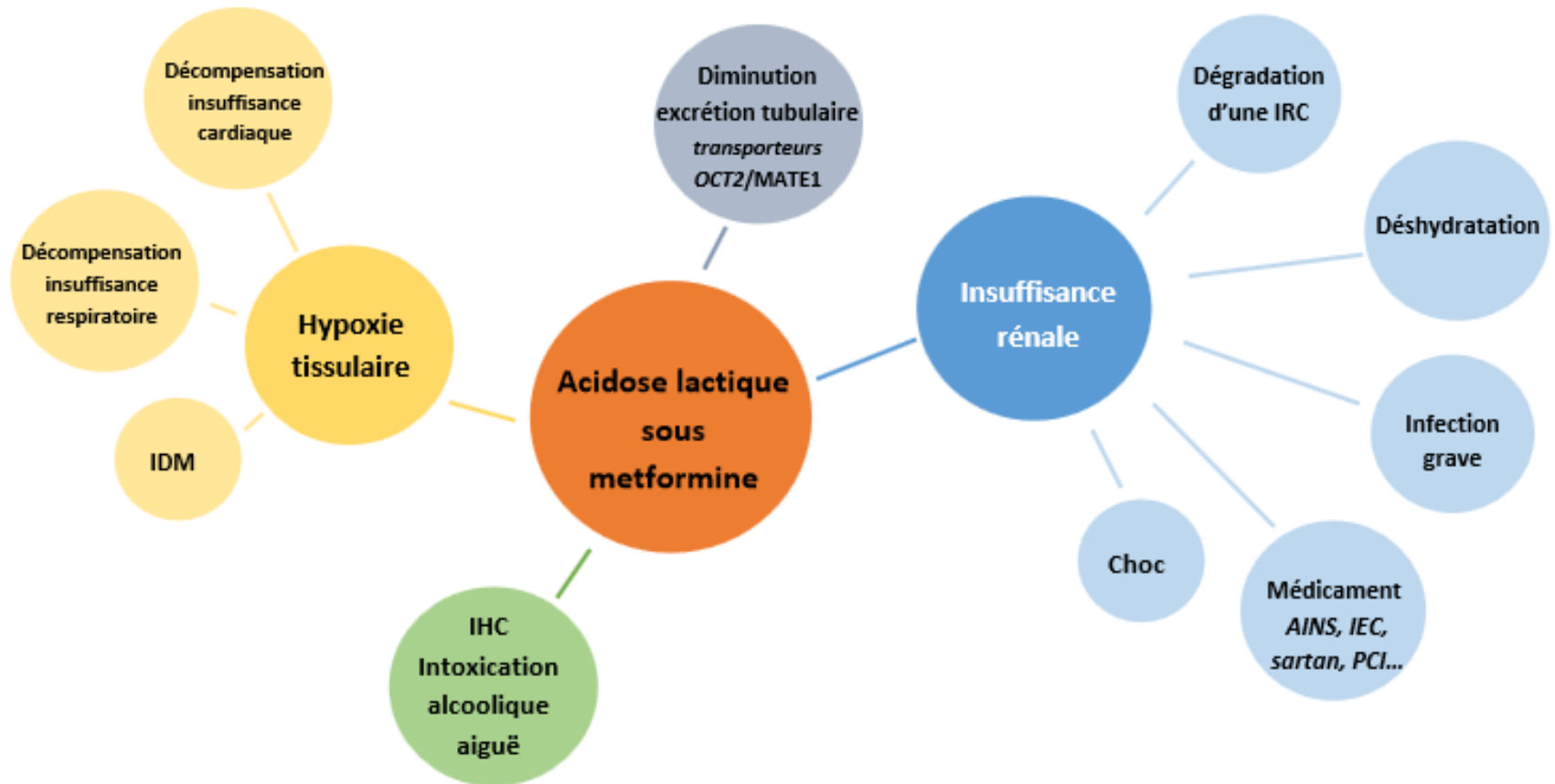
#### ***Recommendation***

**R 10** – Metformin remains the first-line drug for the management of type 2 diabetes, even in cases with renal impairment. Its dosage must be reduced (divided by 2) when creatinine clearance is between 60 and 30 ml/min; it must be withdrawn below 30 ml/min (*Grade B*).

- ✓ **Prévention : en cas d'hypovolémie aiguë, interrompre temporairement la metformine, les diurétiques, les bloqueurs du SRA**

# Risque de l'acidose lactique ?

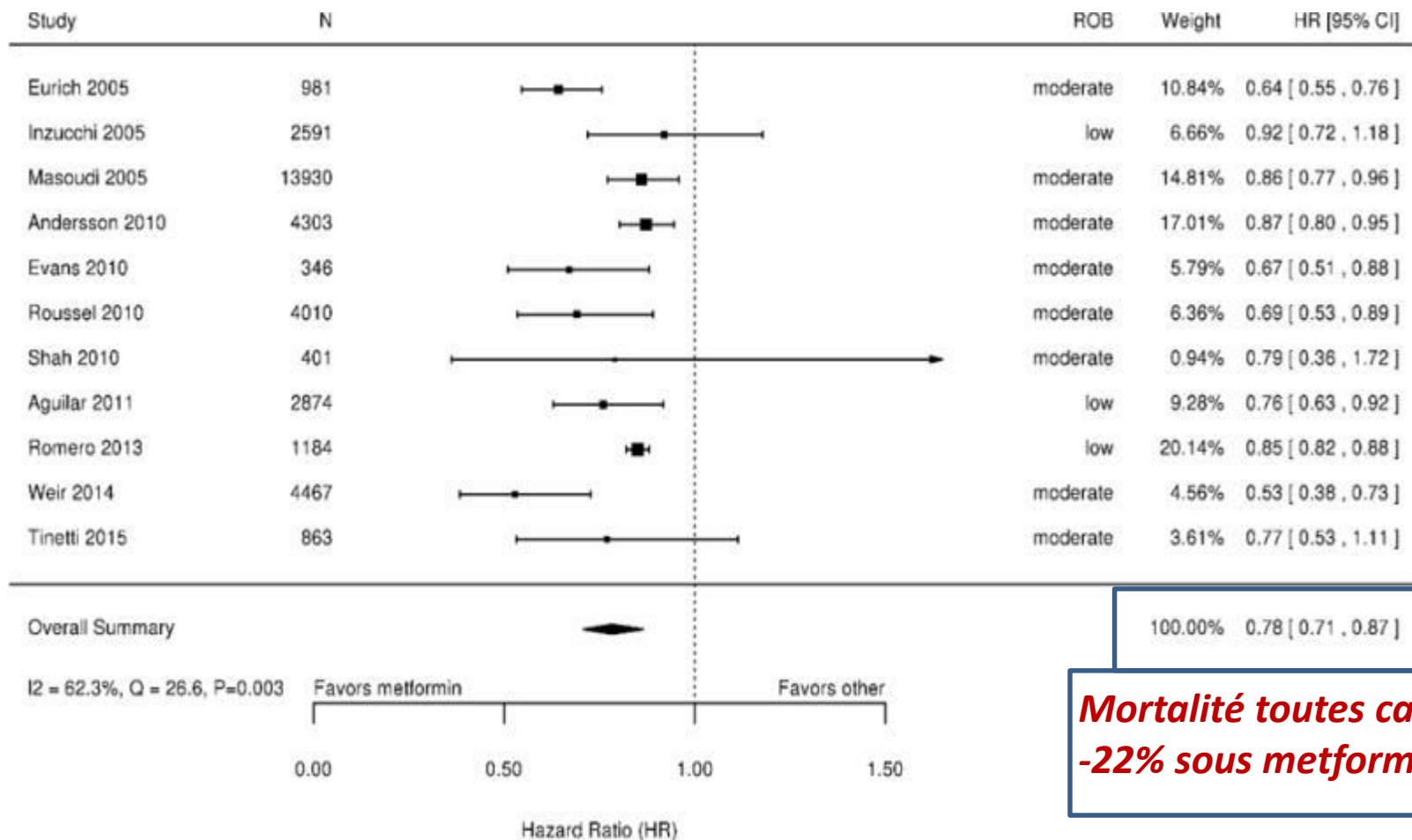
## Facteurs de risque d'acidose lactique sous metformine



# Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease

## A Systematic Review

Matthew J. Crowley, MD, MHS; Clarissa J. Diamantidis, MD, MHS; Jennifer R. McDuffie, PhD; C. Blake Cameron, MD, MBI; John W. Stanifer, MD, MSc; Clare K. Mock, MD; Xianwei Wang, MD; Shuang Tang, PhD; Avishek Nagi, MS; Andrzej S. Kosinski, PhD; and John W. Williams Jr., MD, MHS



## Effet anti-inflammatoire de la Metformine en cas de sepsis.

# Dysglycemia and Glucose Control During Sepsis

Mark P. Plummer, MBBS<sup>a,b,\*</sup>, Adam M. Deane, PhD<sup>a,b</sup>

Clin Chest Med 37 (2016) 309–319

chronic hyperglycemia (HbA1c >7%). The current Surviving Sepsis Campaign recommendations for all patients with severe sepsis are for intravenous insulin therapy to be commenced when the blood glucose exceeds 10 mmol/L, 180 mg/dL, with the goal of maintaining blood glucose between approximately 8 and 10 mmol/L, 144 to 180 mg/dL. How-

glycemia. It is also increasingly evident that strategies are required to minimize all 3 domains of sepsis-induced dysglycemia. The design of future randomized controlled trials should include consideration of hyperglycemia, hypoglycemia, and glycemic variability as important outcomes with variable associations with mortality based on pre-morbid glycemic control.

diabetic patients according to premorbid glycemic control are required to further delineate the importance of, and mechanisms for, the protective effect of chronic hyperglycemia in patients presenting with sepsis who have preexisting diabetes before their acute illness.<sup>36</sup>

A protective effect of oral hypoglycemic agents has also been proposed as a putative contributory factor explaining the paradox of improved outcome in septic patients with diabetes. There are recent data that suggest that metformin use before ICU admission may have a protective effect via an attenuation of the inflammatory response.<sup>37</sup> Preclinical studies have reported that metformin, when compared with placebo, reduces mortality in murine models of endotoxemia and acute lung injury via a reduction in proinflammatory cytokines and neutrophil activation.<sup>38,39</sup> In a parallel study of 40 nondiabetic mice using a lipopolysaccharide model of mouse sepsis, Tsoyi and colleagues<sup>38</sup> demonstrated a dramatic survival benefit in those mice pretreated with metformin (n = 20) compared with placebo (n = 20) (survival 75% vs 17%; P<.05). There are, however, limited data in

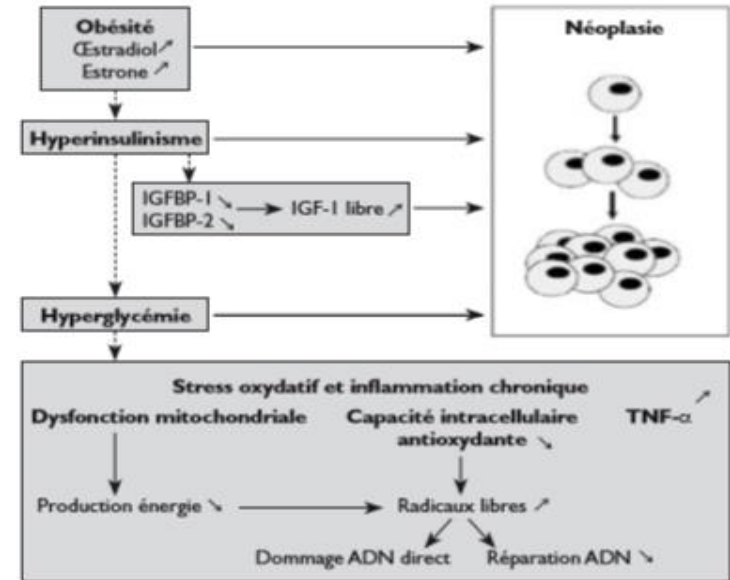
humans. In a retrospective observational study of 1284 patients with diabetes undergoing cardiac surgery, patients who were receiving metformin had fewer postoperative infections when compared with those patients not receiving metformin (0.7% in metformin users vs 3.2% in nonusers; odds ratio [OR] 0.2, 95% confidence interval [CI] 0.1, 0.7).<sup>40</sup> A retrospective, observational, multicenter study of 7404 critically ill adult patients with type 2 diabetes reported that users of metformin, both as monotherapy and in combination with other antidiabetic drugs, had less mortality at day 30 when compared with nonusers after adjustment for age, sex, diabetes duration, preadmission HbA<sub>1c</sub>, preadmission morbidity, and use of concurrent cardiac medications (adjusted hazard ratio 0.84, 95% CI 0.75–0.94).<sup>37</sup> Metformin use was identified by data matching to a registry of filled prescriptions within 90 days before ICU admission, and medication compliance is unknown; however, any nonadherence would, if anything, bias estimates toward no association.<sup>37</sup>

Treatment with metformin during critical illness is contentious because of the risk of lactic acidosis

# Diabète, Metformine et Cancer

## Etudes et méta-analyses :

- Sur-risque des Kc pancréas, le foie, le côlon, les seins, les voies urinaires et l'endomètre **X 2 à 3 fois**
- Sur-risque de diabète chez les cancéreux **32 à 42 %**



## La metformine : anti-cancer

- ✓ baisse indirecte du taux circulant d'insuline
- ✓ voies de signalisation intracellulaire ( stimule une protéine suppresseur de tumeur LKB1)
- ✓ Inhibe cellule lymphocyte T régulateur
- ✓ inhibe la voie de signalisation intracellulaire dépendante de l'insuline et d'IGF-1 favorisant la prolifération cellulaire.

Diabetes care , juin 2022

Evans JM et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. Diabet Med 2001;18:483-8.  
Luo Z et al. AMPK the metabolic syndrome and cancer. Trends Pharmacol Sci 2005; 26:69-76.





## Metformine et grossesse: Résultats rassurants

Open access

Original research

BMJ Open  
Diabetes  
Research  
& Care

### Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study

Kerstin M G Brand <sup>1</sup>, Laura Saarelainen,<sup>2</sup> Jaak Sonajalg,<sup>3</sup> Emmanuelle Boutmy,<sup>1</sup> Caroline Foch <sup>1</sup>, Marja Vääräsmäki,<sup>4,5</sup> Laure Morin-Papunen,<sup>4,5</sup> Judith Schlachter,<sup>1</sup> CLUE Study Group, Katja M Hakkarainen,<sup>6</sup> Pasi Korhonen<sup>2</sup>

### Résultats de l'exposition *in utero* à la metformine chez les enfants nés de femmes diabétiques de type 2 (MiTy Kids) : suivi à 24 mois de l'essai contrôlé randomisé MiTy

par Blandine Tramunt

Feig DS. & al., Outcomes in children of women with type 2 diabetes exposed to metformin versus placebo during pregnancy (MiTy Kids): a 24-month follow-up of the MiTy randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Mars. doi : 10.1016/S2213-8587(23)00004-9

**Résultats rassurants quant à l'exposition *in utero* à la metformine en termes d'effets à long terme chez des enfants nés de mères DT2.**

## PaSAuRA

Le Bulletin des Centres de Pharmacovigilance  
de la région Auvergne-Rhône-Alpes

N°8 – Mars 2023



### Metformine - Grossesse

Date de mise à jour : 20.11.20

#### GLUCOPHAGE® - STAGID®

La metformine est un antidiabétique oral de la famille des biguanides indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Certains équipes l'utilisent dans la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques et la poursuivent en début de grossesse, voire toute la grossesse. D'autres l'utilisent dans le diabète gestationnel. Ses effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux. En cas d'insuffisance rénale, une acidose lactique peut survenir.

#### ETAT DES CONNAISSANCES

- **Passage placentaire**
  - La metformine passe le placenta. Les concentrations plasmatiques néonatales sont similaires voire supérieures à celles de la mère.
- **Aspect malformatif**
  - Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la metformine au 1er trimestre de la grossesse sont très nombreuses et reassurantes. Il s'agit pour l'essentiel de patientes traitées pour syndrome des ovaires polykystiques.
- **Aspect fœtal et néonatal**
  - Aux 2ème et 3ème trimestres, les données publiées sont très nombreuses et aucun effet néonatal particulier n'est retenu chez les nouveau-nés.

#### EN PRATIQUE

Un diabète déséquilibré en période pré-conceptionnelle est responsable d'une augmentation de la fréquence des malformations

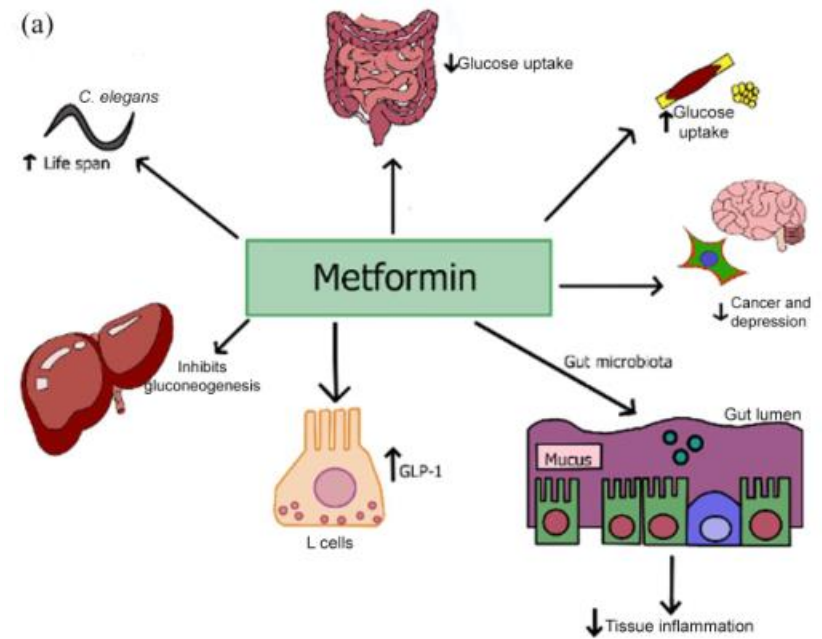
- **En prévision d'une grossesse / En préconceptionnel**
  - Dans le diabète : une consultation pré-conceptionnelle est nécessaire chez les femmes diabétiques afin d'obtenir le meilleur équilibre glycémique possible avant la conception. Si la metformine est efficace, elle peut être poursuivie dans la perspective d'une grossesse.
  - Dans le syndrome des ovaires polykystiques, la metformine peut être poursuivie au moins jusqu'à la confirmation de la grossesse.
- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**
  - Rassurer quant au risque malformatif de la metformine.
  - La poursuite de la metformine en cours de grossesse sera évaluée au cas par cas.
  - La découverte d'une grossesse chez une femme diabétique nécessite une prise en charge multidisciplinaire adaptée.
- **Traiter une femme enceinte**
  - L'utilisation de la metformine est possible quel que soit le terme de la grossesse si les spécialistes prenant en charge la patiente le jugent pertinent.



# La metformine est-elle un médicament miracle ?



- ☐ Prédiabète
- ☐ DT1 (double diabète)
- ☐ SOPK e fertilité
- ☐ Anti-cancer
- ☐ Anti-âge
- ☐ Maladies neuro-dégénératives (Alzheimer, Parkinson ,SEP)
- ☐ Microbiote intestinal
- ☐ Anti-inflammatoire
- ☐ Anti-Covid sévère (étude Coronado)
- ☐ Enfant de plus de 10 ans et l'adolescent





## **Pourquoi la metformine doit rester comme traitement de premier choix en diabétologie ?**

- **Très large expérience clinique positive d'utilisation depuis plus de 65 ans.**
- **Très faible coût versus nouvelles molécules .**
- **Bon anti hyperglycémiant (pas d hypoglycémie et prévention des complications).**
- **Sécurité de la metformine démontrée en cas d'insuffisance cardiaque stable et d'une maladie rénale modérée.**
- **Etudes CVOT avec ARGLP1 et gliflozine ,une très large majorité ( > 75%) déjà sous metformine ( Protection cardio-rénale par ces nouvelles molécules en présence de metformine ! ).**
- **Méta-analyse des études observationnelle en vraie vie confortent la metformine.**

# La metformine pourra reprendre sa place comme traitement de première ligne !

Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm?  
No! Metformin Should Remain the Foundation Therapy for Type 2 Diabetes

*Diabetes Care* 2017;40:1128–1132 | <https://doi.org/10.2337/dc16-2372>

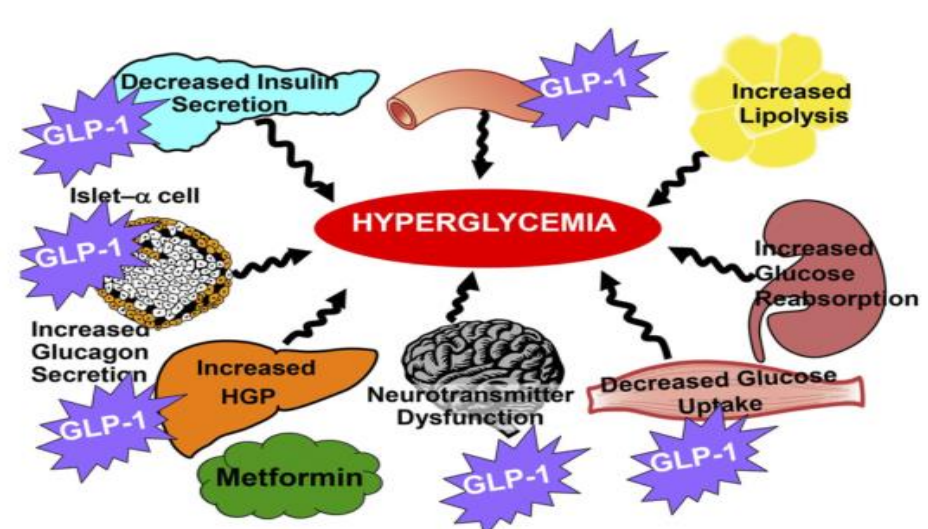
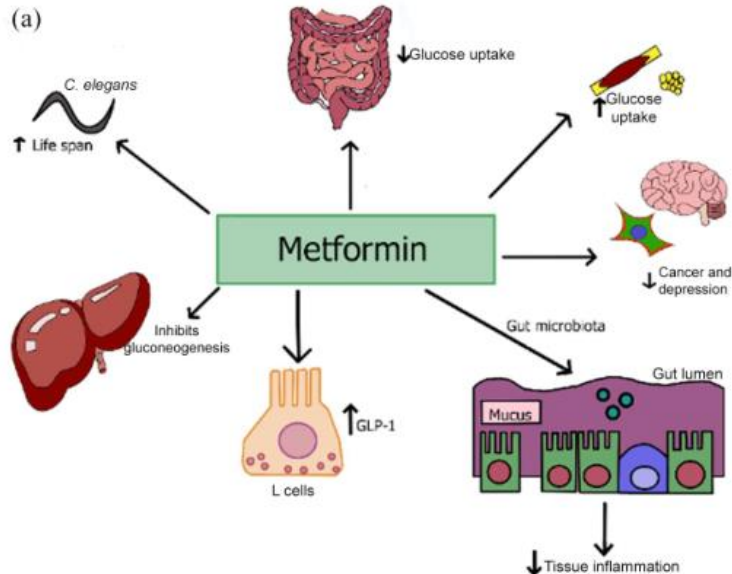
*Silvio E. Inzucchi*



Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm?  
Yes! GLP-1 RAs Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm

*Diabetes Care* 2017;40:1121–1127 | <https://doi.org/10.2337/dc16-2368>

*Muhammad Abdul-Ghani<sup>1,2</sup> and Ralph A. DeFronzo<sup>1</sup>*



## Le futur de la metformine ?

- Bithérapie fixe avec les nouvelles thérapeutiques : IDDP4 et ISGLT2 ...
- Les essais cliniques visent à évaluer les avantages supplémentaires de la metformine pour les personnes diabétiques et non diabétiques sont en cours :
  - **VA-IMPACT (morbi-mortalité chez les pré diabétiques à très haut cv)**
  - **DEMFOS**
  - **TAME**
  - **ePREDICE**

Si ces essais confirment les avantages supplémentaires de la metformine, cela constituera un argument de poids en faveur du maintien de la metformine comme traitement de première intention.

**Merci pour votre attention**