

# LA METFORMINE : une molécule antidiabétique dotée de propriétés anti-cancéreuses

E. BECK (1), A.J. SCHEEN (2)

**RÉSUMÉ :** De nombreuses études épidémiologiques observationnelles récentes, de cohortes et cas-témoins, révèlent que le diabète de type 2 est un facteur de risque de cancer et qu'un traitement par metformine est associé à une réduction significative de l'incidence de néoplasies et de la mortalité y afférente par comparaison à d'autres traitements anti-hyperglycémiques. Cette protection concerne quasi tous les cancers, mais semble surtout importante dans les cancers digestifs et les cancers du sein. 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. Par contre, les résultats des rares essais cliniques contrôlés disponibles, analysés *a posteriori*, ne sont guère concluants, mais aucun n'avait été planifié à cet effet. Plusieurs méta-analyses récentes ont confirmé qu'un traitement par metformine réduit l'incidence de cancers de tout type (y compris cancer colo-rectal, hépatocarcinome, cancer du sein) et la mortalité liée à ces cancers. La metformine pourrait exercer son action anti-cancéreuse par un effet indirect (insuline) et par un effet direct (AMPK et mTOR). 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, notamment comme adjuvant dans le traitement du cancer du sein.

**Mots-clés :** Cancer - Diabète de type 2 - Metformine - Mortalité - Prévention

## METFORMIN, AN ANTIDIABETIC MOLECULE WITH ANTI-CANCER PROPERTIES

**SUMMARY :** 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. Such beneficial effect is observed whatever the type of cancer, but seems to be more prominent in case of gastrointestinal and breast cancers. 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. 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. Several meta-analyses recently confirmed that metformin therapy reduces the incidence of cancers (including colorectal cancer, hepatocarcinoma, breast cancer) and cancer-related mortality. Metformin may exert its anti-cancer activity by a direct effect (insulin) and an indirect effect (AMPK and mTOR). 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, especially as adjuvant in breast cancer therapy.

**KEYWORDS :** Cancer - Metformin - Mortality - Prevention - Type 2 diabetes

## 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, avec l'obésité comme facteur confondant potentiel. Nous les avons analysés brièvement dans un article précédent à propos du cancer du sein (2). Parmi ces facteurs, l'insulinorésistance avec hyperinsulinémie secondaire (insuline en tant que 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 (3-5).

La problématique diabète-cancer a acquis une place de première importance en diabétologie depuis qu'il est apparu que les divers

médicaments proposés pour traiter l'hyperglycémie du patient DT2 pouvaient avoir des effets contrastés sur le risque de cancer (6). Ainsi, les sulfamides et l'insuline exogène (surtout à haute dose), qui augmentent les concentrations circulantes d'insuline de façon chronique, semblent accroître le risque de cancer; par contre, la metformine et les thiazolidinediones, qui, par un effet insulinosensibilisateur, diminuent les taux circulants d'insuline, réduisent plutôt ce risque (7, 8).

La metformine est considérée comme l'anti-diabétique oral de premier choix, 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) (9). Lors de la controverse, soulevée en 2009, concernant un risque accru de cancer induit par l'insuline, en général, et l'insuline glargine, en particulier (6, 10), 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 était associée à l'insulinothérapie (7). Depuis notre

(1) Assistant (2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

dernière mise au point à propos d'un possible effet protecteur de la metformine sur le risque de cancer (11), beaucoup d'études observationnelles complémentaires, toutes réalisées chez des patients DT2, ont été publiées avec, dans l'immense majorité des cas, des résultats favorables. Dès lors, la metformine suscite actuellement 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 (11-14).

Le but principal de cet article 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 y afférente dans la population DT2. Par souci de concision, nous nous limiterons ici aux méta-analyses publiées récemment dans le domaine, que ce soit sur le risque de cancer en général, quel que soit le type, ou à propos de quelques cancers spécifiques d'organe. L'analyse complète de toutes les études individuelles, de cohorte ou cas-témoins, est publiée par ailleurs (15).

## MÉTHODES

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche dans Medline des articles publiés en anglais ou en français entre début 2009 et fin 2012, avec comme mots-clé «metformin», «cancer» et «meta-analysis». Nous avons analysé les effets de la metformine, comparée 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 effets positifs de la metformine sont exprimés en réduction du risque relatif (RR), du hazard ratio (HR) ou de l'odds ratio (OR) de survenue d'un cancer ou de décès lié au cancer dans le groupe traité par metformine par comparaison au groupe de référence sans metformine (16).

## RÉSULTATS

### *EFFETS SUR L'INCIDENCE DU CANCER*

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 (17-20) (tableau I), et de certains types de cancer, en particulier (21-25) (tableau II). La plupart comportent essentiellement des études

observationnelles. Une seule se distingue par le fait qu'elle s'est limitée volontairement à l'analyse d'essais cliniques contrôlés randomisés (17).

### *Cancers de tout type et cancers spécifiques (tableau I)*

Dans une première méta-analyse de 11 études comportant un total de 4.042 cancers, une réduction de 31% (RR=0,69; intervalle de confiance à 95 % : 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 (18).

Une autre méta-analyse a totalisé 10 études (2 essais contrôlés, 6 études de cohortes, 2 études cas-témoins), comprenant 11.117 cas de cancer 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 colo-rectal (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) (19).

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 colo-rectal (RR=0,64; 0,54-0,76) et pour le cancer pancréatique (RR=0,38; 0,14-0,91) (20). A l'exception du cancer colo-rectal, il y avait une certaine hétérogénéité entre les études. Dans cette méta-analyse, il n'y avait pas d'évidence en faveur d'une protection de la metformine contre le cancer du sein ou de la prostate. Enfin, contrairement à la metformine, les sulfamides n'étaient pas associés à une réduction du risque de cancer.

### *Cancers spécifiques d'organe (tableau II)*

La plupart de ces méta-analyses spécifiques concernent les cancers digestifs, en particulier le cancer hépatocellulaire. Une seule méta-ana-

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES PRINCIPALES MÉTA-ANALYSES PUBLIÉES À PROPOS DES EFFETS DE LA METFORMINE SUR L'INCIDENCE DES CANCERS (DE TOUT TYPE) DANS LA POPULATION DIABÉTIQUE. 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 %.

Référence	Études N (c/t/e)	OR	IC 95 %
Decensi et al (18)	11(3/8/0)	0,69	0,61-0,79
Noto et al (19)	10 (6/2/2)	0,67	0,53-0,85
Soranna et al (20)	17 (obs)	0,61	0,54-0,70
Stevens et al (17)	11 (0/0/11)	1,02	0,82-1,26

c : études de cohorte; t : études cas-témoins; e : essais cliniques contrôlés; obs : études observationnelles de type non précisé

lyse s'est focalisée sur les effets de la metformine sur les cancers du sein (21).

Dans une méta-analyse de 5 études observationnelles, le traitement par metformine était associé à une réduction significative du cancer colo-rectal (RR=0,63; 0,50-0,79) (22). 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 (23). 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 7 études observationnelles (3 de cohortes et 4 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) (24).

TABLEAU II. RÉSUMÉ DES PRINCIPALES MÉTA-ANALYSES PUBLIÉES À PROPOS DES EFFETS DE LA METFORMINE SUR L'INCIDENCE DE CANCERS SPÉCIFIQUES DANS LA POPULATION DIABÉTIQUE. 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 %

Type de cancer	Référence	Études N (c/t/e)	OR	IC 95%
Cancer colo-rectal	Zhang ZJ et al (22)	5 (obs)	0,63	0,50-0,79
Hépatocarcinome	Zhang H et al (24)	7(3/4/0)	0,24	0,13-0,46
	Zhang ZJ et al (25)	4 (obs)	0,30	0,17-0,52
Cancer du sein	Col NF et al (21)	7(4/3/0)	0,83	0,71-0,97

c : études de cohorte; t : études cas-témoins; e : essais cliniques contrôlés; obs : études observationnelles de type non précisé

Une dernière méta-analyse de 4 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 ces études (25).

Dans une méta-analyse de 7 études indépendantes, toutes observationnelles (4 études de cohortes et 2 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) (21).

#### Méta-analyse des essais contrôlés

Une méta-analyse s'est focalisée sur 11 essais cliniques randomisés comportant 398 cancers répertoriés parmi 51.681 personnes-année. Les essais sélectionnés comparaient la metformine avec un autre traitement anti-hyperglycémiant ou un placebo (combiné à une prise en charge usuelle), avec un minimum de 500 participants et au moins une année de suivi. 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). Il en est de même lors d'une analyse par sous-groupe, que ce soit en comparant la metformine à un comparateur actif (RR=0,98; 0,77-1,23) ou à un placebo (RR=1,36; 0,74-2,49). Les auteurs

reconnaissent cependant les limitations de cette méta-analyse reprenant des essais cliniques non conçus pour tester cette hypothèse (17).

#### EFFETS SUR LA MORTALITÉ LIÉE AU CANCER

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 (17-19). A nouveau, les données sont différentes selon qu'il s'agisse de méta-analyses d'études observationnelles de cohorte ou de méta-analyses d'essais cliniques contrôlés randomisés (tableau III).

Dans une première méta-analyse ne comportant que 3 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) (18). Une autre méta-analyse, plus récente, a comporté préférentiellement des études de cohortes (n=4) mais aussi 2 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) (19).

Par contre, dans une méta-analyse, déjà citée, se focalisant 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 patients-année. 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, durée de suivi trop courte, ...) de telle sorte qu'il n'est pas permis de conclure de façon définitive (17).

#### 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). Cette observation concerne quasi tous les types de cancer, en particulier les cancers digestifs et, comme nous l'avons discuté précédemment (2), les cancers du sein. Les traitements anti-hyperglycémiant influencent différemment le risque de néoplasies (6). Toutes les données récemment publiées, toutes issues d'études observationnelles, concordent en indiquant une réduction du risque de développer un cancer ou

TABLEAU III. RÉSUMÉ DES PRINCIPALES MÉTA-ANALYSES PUBLIÉES À PROPOS DES EFFETS DE LA METFORMINE SUR LA MORTALITÉ PAR CANCER (DE TOUT TYPE) DANS LA POPULATION DIABÉTIQUE. 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 %

Référence	Études N (c/t/e)	OR	IC 95%
Decensi et al (18)	3 (3/0/0)	0,70	0,51-0,96
Noto et al (19)	6 (4/2/0)	0,66	0,59-0,88
Stevens et al (17)	13 (0/0/13)	0,94	0,79-1,12

c : études de cohorte; t : études cas-témoins; e : essais contrôlés

de décéder d'un cancer chez les patients DT2 traités depuis plusieurs années par metformine par rapport à ceux ne bénéficiant pas d'un traitement par metformine (et généralement traités par un sulfamide) (11, 15). Ces données ont été résumées dans diverses méta-analyses centrées soit sur l'incidence du cancer, soit, moins nombreuses, sur la mortalité liée au cancer. La réduction de l'incidence de cancer et de la mortalité par cancer s'est révélée significative pour tous les types de cancer, analysés globalement (18-20), mais aussi pour certains types de cancer comme le cancer colo-rectal (22), l'hépatocarcinome (24, 25) et le cancer du sein (21), tous types étudiés dans des méta-analyses spécifiques. Les résultats paraissent plus convaincants 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 (15). Cette différence peut s'expliquer par certains facteurs confondants inhérents aux études de cohorte (26). 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 (5). Les études observationnelles, souvent rétrospectives, ne sont qu'indicatives, ouvrant la voie à de nouvelles hypothèses intéressantes, et leurs résultats doivent idéalement être confirmés par des essais cliniques prospectifs contrôlés (27).

Par comparaison aux données des études observationnelles, les résultats obtenus dans les essais cliniques contrôlés 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 avec répartition aléatoire des traitements (17). 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 limité, ... 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 (27).

Même s'il persiste certaines incertitudes, la congruence actuelle de résultats positifs est plutôt convaincante et plaide pour le bien-fondé de ce nouveau concept selon lequel la metformine pourrait éviter ou ralentir la survenue d'un cancer (15). Par ailleurs, dans certaines études, par ailleurs reprises dans les méta-analyses précitées, une relation entre la dose de metformine et l'importance de la protection observée ou encore entre la durée du traitement préalable par metformine et le taux de protection a été rapportée, ce qui renforce l'argumentation en faveur d'un effet protecteur du biguanide (15).

Au vu de ces résultats épidémiologiques remarquables, de nombreuses recherches expérimentales ont été initiées au cours des trois 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 hypogly-

cémiant (12). 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 (fig. 1) (13, 27-29). L'explication la plus simple dans un effet indirect et s'explique par une réduction des taux circulants d'insuline secondaire à la prescription de metformine correspondant à l'effet d'épargne insulinaire reconnu au biguanide (résultant essentiellement de la réduction de la production hépatique de glucose) (5). Néanmoins, un effet direct peut également être impliqué. En effet, la metformine active l'AMPK («AMP-activated protein kinase»), ce qui peut conduire à une réduction du complexe mTOR («mechanistic Target Of Rapamycin»), processus bien connu des oncologues puisqu'impliqué dans la multiplication cellulaire et cible de certaines chimiothérapies (29).

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 (30-33). L'intérêt se focalise actuellement dans le traitement du cancer du sein (2). Plusieurs études spécifiques sont actuellement en cours. Si le rôle protecteur possible de la metformine est confirmé, il pourrait modifier profondément le paradigme de la prévention et de la prise en charge d'un cancer du sein, au moins à un stade débutant (34).

## CONCLUSION

La metformine est considérée actuellement comme l'antidiabétique oral de premier choix en raison de son rapport efficacité/sécurité et de son faible coût. La metformine pourrait aussi être associée à une réduction de l'incidence de cancer et à une diminution de la mortalité qui l'accompagne (35). Ce constat est d'autant plus important que le cancer joue un rôle croissant dans la morbi-mortalité du patient DT2. Force est cependant de reconnaître que le niveau de preuve n'est pas encore maximal puisque les données plaçant 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, en particulier dans le cancer du sein. 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 bénéficiera d'une seconde jeunesse avec de nouvelles perspectives inattendues jusqu'il y a peu.

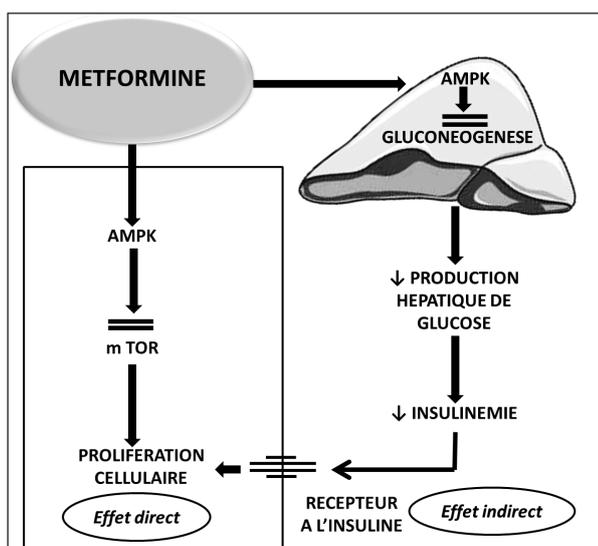


Figure 1. Illustration des deux principaux mécanismes d'action, indirect, via l'insuline et son récepteur, et direct, via l'AMPK et le complexe mTOR, susceptibles d'expliquer l'effet anti-cancéreux de la metformine.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al.— Diabetes and cancer : a consensus report. *Diabetes Care*, 2010, **33**, 1674-1685.
2. Scheen AJ, Beck E, De Flines J, et al.— Obésité, insulino-résistance et diabète de type 2 : facteurs de risque du cancer du sein. *Rev Med Liege*, 2011, **66**, 238-244.
3. Godsland IF.— Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci*, 2010, **118**, 315-332.
4. Wysocki PJ, Wierusz-Wysocka B.— Obesity, hyperinsulinemia and breast cancer: novel targets and a novel role for metformin. *Exp Rev Mol Diagn*, 2010, **10**, 509-519.
5. Cohen DH, LeRoith D.— Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr Relat Cancer*, 2012, **19**, 27-45.
6. Smith U, Gale EA.— Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*, 2009, **52**, 1699-1708.
7. Currie CJ, Poole CD, Gale EA.— The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009, **52**, 1766-1777.
8. Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, et al.— Diabetes and cancer II: role of diabetes medications and influence of shared risk factors. *Cancer Causes Control*, 2012, **23**, 991-1008.
9. Scheen AJ, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 623-631.
10. Scheen AJ, Lefebvre PJ.— Insuline glargine et cancer: une tempête dans un verre d'eau ? *Rev Med Liege*, 2009, **64**, 440-445.
11. Beck E, Scheen AJ.— Activité anticancéreuse de la metformine : nouvelles perspectives pour une vieille molécule. *Rev Med Suisse*, 2010, **6**, 1601-1607.
12. Feng YH, Velazquez-Torres G, Gully C, et al.— The impact of type 2 diabetes and antidiabetic drugs on cancer cell growth. *J Cell Mol Med*, 2011, **15**, 825-836.
13. Emami Riedmaier A, Fisel P, Nies AT, et al.— Metformin and cancer : from the old medicine cabinet to pharmacological pitfalls and prospects. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, **34**, 126-135.
14. Pollak MN.— Investigating metformin for cancer prevention and treatment : the end of the beginning. *Cancer Discovery*, 2012, **2**, 778-790.
15. Beck E, Scheen AJ.— Quels bénéfices anti-tumoraux attendre de la metformine ? *Ann Endocrinol*, 2013, **74**, 137-147.
16. Scheen AJ, Ernest P, Jandrain B.— Comment j'explore... une différence de risque de survenue d'un événement dans les études cliniques. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 597-602.
17. Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, 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**, 2593-2603.
18. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al.— Metformin and cancer risk in diabetic patients : a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res*, 2010, **3**, 1451-1461.
19. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al.— Cancer risk in diabetic patients treated with metformin : a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2012, **7**, e33411.
20. Soranna D, Scotti L, Zambon A, et al.— Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes : a meta-analysis. *Oncologist*, 2012, **17**, 813-822.
21. Col NF, Ochs L, Springmann V, et al.— Metformin and breast cancer risk : a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, **135**, 639-646.
22. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, et al.— Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2011, **34**, 2323-2328.
23. Wang P, Kang D, Cao W, et al.— Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, **28**, 109-122.
24. Zhang H, Gao C, Fang L, et al.— Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients : a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 2013, **48**, 78-87.
25. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, et al.— Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, **97**, 2347-2353.
26. Suissa S, Azoulay L.— Metformin and the risk of cancer : time-related biases in observational studies. *Diabetes Care*, 2012, **35**, 2665-2673.
27. Duncan BB, Schmidt MI.— Metformin, cancer, alphabet soup, and the role of epidemiology in etiologic research. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 1748-1750.
28. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, et al.— Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol*, 2012, **48**, R31-43.
29. Gallagher EJ, LeRoith D.— Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann NY Acad Sci*, 2011, **1243**, 54-68.
30. Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, et al.— Metformin in cancer therapy : a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther*, 2010, **9**, 1092-1099.
31. Chong CR, Chabner BA.— Mysterious metformin. *Oncologist*, 2009, **14**, 1178-1181.
32. Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP.— Metformin and cancer : licence to heal? *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, **19**, 913-917.
33. Martin M, Marais R.— Metformin : a diabetes drug for cancer, or a cancer drug for diabetics? *J Clin Oncol*, 2012, **30**, 2698-2700.
34. Goodwin PJ, Stambolic V, Lemieux J, 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**, 215-220.
35. Zhang P, Li H, Tan X, et al.— Association of metformin use with cancer incidence and mortality : a meta-analysis. *Cancer Epidemiol*, 2013, **37**, 207-218.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Belgique. Email : Andre.Scheen@chu.ulg.ac.be