

LA METFORMINE REVISITÉE : MOINS DE RESTRICTIONS ET DAVANTAGE D'INDICATIONS

SCHÉEN AJ (1), LEFÈVRE PJ (2), PAQUOT N (3)

RÉSUMÉ : Commercialisée depuis plus de 60 ans, la metformine est recommandée en première intention dans le traitement du diabète de type 2, ce qui en fait, aujourd'hui, le médicament anti-hyperglycémiant le plus prescrit à travers le monde. Malgré cette longue expérience, la metformine garde ses mystères, notamment quant aux mécanismes qui sous-tendent son action antidiabétique et d'autres effets potentiels. Au cours des dernières années, certaines contre-indications à l'utilisation de la metformine ont été, au moins partiellement, levées tandis que de nouvelles indications apparaissent avec, par ailleurs, des perspectives intéressantes dans des domaines aussi importants qu'inattendus, comme le cancer ou les maladies neurodégénératives. Les résultats prometteurs des études animales et des études observationnelles humaines doivent cependant être vérifiés dans des essais d'intervention contrôlés bien conduits.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 – Cancer - Metformine - Prédiabète – Prévention - Insuffisance rénale*

REAPPRAISAL OF METFORMIN : LESS RESTRICTIONS AND MORE POTENTIAL INDICATIONS

SUMMARY : While commercialized since over 60 years, metformin is still the first-line drug recommended for the management of type 2 diabetes and is thus today the first glucose-lowering agent used worldwide. Despite this long experience, metformin retains its mysteries, especially regarding the underlying mechanisms responsible for its antidiabetic activity and other potential beneficial effects. During the last years, some contra-indications of metformin use have been at least partially withdrawn while new indications have been recognized. Furthermore, interesting prospects have been reported in important, although unexpected, medical areas such as cancer and neurodegenerative diseases. However, promising results in animal studies and observational human studies have now to be confirmed in well conducted randomized controlled trials.

KEYWORDS : *Cancer – Kidney disease – Metformin – Prediabetes – Prevention – Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

La metformine a une longue histoire de plus de 60 ans, mais reste d'une grande actualité (1). Cette molécule a acquis une immense notoriété dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) où elle est devenue le leader incontesté dans toutes les recommandations internationales, en première intention ou encore dans toutes les combinaisons thérapeutiques, en ce compris avec l'insuline (2). Même dans les situations habituellement considérées comme à risque (dont certaines seront discutées plus loin), la metformine s'est révélée apporter des bénéfices (3). La revue européenne *Diabetologia* a consacré à la metformine l'entièreté d'un numéro spécial ann-

versaire en 2017, actualisant les connaissances à propos de cette ancienne molécule (1).

La présente mise au point a pour objectif de discuter certaines levées de contre-indications et l'émergence de nouvelles indications potentielles concernant l'utilisation de la metformine en pratique clinique (4-6) ([Tableau I](#)).

SÉCURITÉ DE LA METFORMINE CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL

Le risque principal associé à la prescription de metformine est la survenue d'une acidose lactique. Celle-ci est cependant rare et survient uniquement lorsque coexistent diverses circonstances favorisant (7). De plus, une acidose lactique survenant chez un patient traité par metformine ne signifie pas nécessairement (et en fait, loin de là) que la metformine elle-même soit le facteur responsable (8). Comme la metformine est éliminée par le rein, l'insuffisance rénale a été longtemps considérée comme une contre-indication absolue à la prescription de ce médicament. Jusqu'il y a peu, la notice officielle indiquait que la metformine ne pouvait être utilisée si le débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) était inférieur à 60 ml/min/1,73 m². Au vu des données rassurantes recueillies tant dans des essais cliniques que dans des études de la vie réelle, cette limitation stricte a été levée

(1) Professeur ordinaire honoraire, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège, Belgique.

(2) Professeur ordinaire émérite, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Belgique.

(3) Chargé de cours, Liège Université, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Belgique.

Tableau I. Restrictions des limitations et nouvelles indications potentielles de la metformine

| Levées partielles des contre-indications | Nouvelles indications potentielles |
|--|--|
| Insuffisance rénale (si DFG > 30 ml/min/1,73 m ²) | Prévention du diabète de type 2 (chez patients à haut risque) |
| Imagerie avec produit de contraste | En attente de confirmation |
| Insuffisance coronaire stable | Maladies cardiovasculaires |
| Insuffisance cardiaque stable | Cancers |
| Grossesse (*) | Maladies neurodégénératives |
| DFG : débit de filtration glomérulaire (*) Voir référence (44) pour davantage d'information. | |

récemment. Le traitement par metformine peut être maintenu en réduisant la posologie chez les patients dont le DFG est entre 45 et 60 ml/min/1,73 m² (2.000 mg/jour maximum) ou même entre 30 et 45 ml/min/1,73 m² (1.000 mg/jour maximum) et ne doit être arrêté que pour une valeur en dessous de 30 ml/min/1,73 m² (9).

En raison du risque potentiel de développer une insuffisance rénale aiguë après injection d'un produit de contraste iodé, il était classiquement recommandé d'interrompre le traitement par metformine 2-3 jours avant un examen d'imagerie médicale recourant à ce type de procédure. Ici, encore, cette restriction a été atténuée selon les dernières recommandations. Chez les patients avec insuffisance rénale légère à modérée, le traitement par metformine doit être interrompu au moment de l'administration du produit de contraste et peut être réinstauré après 48 heures si le DFG est resté stable (10). Chez les patients avec fonction rénale normale (DFG > 60 ml/min/1,73 m²), aucune interruption n'est même exigée (10) et des résultats récents chez des patients ayant subi une coronarographie plaident dans ce sens (11).

SÉCURITÉ DE LA METFORMINE CHEZ LE PATIENT CARDIAQUE

Pour les mêmes raisons de crainte d'acidose lactique chez des patients potentiellement instables sur le plan hémodynamique, et donc à risque d'hypoxie tissulaire susceptible de stimuler le métabolisme anaérobie, la metformine a été longtemps contre-indiquée chez les patients avec insuffisance coronarienne ou cardiaque. De nombreuses études ont, à présent, démontré que la metformine peut être utilisée de façon sûre chez ces patients; elle serait même associée à un pronostic plus favorable par comparaison avec celui des patients non traités par ce médicament (3, 12). Une grande étude observationnelle récente a cependant montré que la

metformine ne protège pas vis-à-vis d'un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë (13). Dans toutes les situations cardiovasculaires instables, il est recommandé d'interrompre le traitement par metformine, quitte à le reprendre une fois le patient stabilisé.

PROTECTION DE LA FONCTION RÉNALE PAR LA METFORMINE

Alors que l'insuffisance rénale était redoutée en cas de traitement par metformine pour les raisons déjà évoquées, des données de plus en plus nombreuses, expérimentales et cliniques, plaident pour un rôle protecteur de cette molécule vis-à-vis de la fonction rénale (14, 15). Les mécanismes protecteurs sous-jacents apparaissent être multiples et encore imparfaitement connus, dépendant en partie, mais non exclusivement, de l'activation de l'AMPK («Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase») (15). Des données comparatives dans des études épidémiologiques sur de grandes populations suggèrent que la dégradation de la fonction rénale serait moins rapide avec la metformine qu'avec les sulfamides hypoglycémisants (15). Ces données obtenues dans des études observationnelles doivent maintenant être confirmées dans des essais d'intervention contrôlés (14).

PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2 PAR LA METFORMINE

L'étude américaine Diabetes Prevention Program (DPP), publiée en 2002, a montré que le traitement par metformine réduisait significativement, d'environ un tiers, la progression de la diminution de la tolérance au glucose vers un DT2 avéré par rapport au placebo au terme d'un suivi de 2,8 années (16). L'efficacité de la metformine était surtout observée dans le sous-

groupe des patients jeunes et/ou obèses. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études de moindre envergure (17). Dans l'enquête américaine NHANES 2005-2012, l'utilisation de la metformine chez des personnes prédiabétiques était restée très faible (moins de 1%) et seulement un peu plus importante chez les personnes qui cumulaient d'autres facteurs de risque de développer un DT2 (18). Ces taux très bas s'expliquent, notamment, par le fait qu'à cette époque, il n'y avait pas de recommandation officielle en ce sens. En 2017, l'American Diabetes Association a publié des recommandations proposant la prescription de metformine chez les patients prédiabétiques avec des facteurs de risque additionnels (indice de masse corporelle ≥ 35 kg/m², âge > 60 ans ou antécédent de diabète gestationnel) ou un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) légèrement augmenté (19). La notion d'antécédents familiaux de DT2 est, sans doute, aussi un critère à prendre en compte, au vu de la forte composante héréditaire dans la pathogénie de la maladie. Cette position de considérer la présence d'autres facteurs de risque, outre la simple présence d'une diminution de la tolérance au glucose, est confortée par une publication récente, portant sur la même cohorte DPP; elle montre, en effet, une réduction significative du risque de progression vers un DT2 chez les patients à haut risque traités par metformine, mais de façon non significative chez les patients à plus faible risque (20). Une autre étude de suivi à 10-15 ans de l'étude DPP a montré la persistance d'une réduction de progression vers un diabète de 18 % chez les sujets traités par metformine. De plus, le fait de ne pas progresser vers un DT2 est associé à une réduction de 25% de l'incidence des complications de microangiopathie. Cette étude se poursuit pour évaluer les effets à long terme sur la survenue des maladies cardiovasculaires et du cancer (21).

Chez les personnes en surpoids ou obèses, non spécifiquement à risque de développer un DT2, il n'y a pas d'indication de prescrire de la metformine dans le seul but d'aider à la perte de poids. En effet, l'amaigrissement obtenu dans ces conditions n'est, le plus souvent, que marginal et sans grand intérêt clinique (22).

PLACE DE LA METFORMINE EN ASSOCIATION À L'INSULINE

Il convient de distinguer deux cas de figure, en fonction du type de diabète. Chez les patients diabétiques de type 1, dépendants de l'insuline et généralement traités par un schéma basal-bolus, la place de la metformine reste

controversée et son intérêt réel est, à vrai dire, peu documenté (23). La metformine pourrait, néanmoins, s'avérer utile chez les patients diabétiques de type 1 obèses et traités par de fortes doses d'insuline. En effet, une méta-analyse récente des essais cliniques contrôlés a montré que l'ajout de la metformine permet de réduire l'indice de masse corporelle et le besoin quotidien en insuline (24). L'étude REMOVAL, publiée en 2017, a montré que l'ajout de la metformine au traitement par insuline chez les patients diabétiques de type 1 n'améliore pas le contrôle glycémique (25). Après un suivi de 3 années, elle a, néanmoins, mis en évidence quelques effets favorables de la metformine sur des facteurs de risque cardiovasculaire et sur des marqueurs indirects d'athérosclérose, ce qui pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans la prise en charge du diabète de type 1 à risque cardiovasculaire (26).

Chez les patients DT2, la situation est radicalement différente et il est recommandé de maintenir systématiquement la metformine lors du passage à l'insuline (2), sauf s'il existe des contre-indications comme celles discutées précédemment dans cet article. Une méta-analyse Cochrane de 2016 a montré que la metformine combinée à l'insuline est associée à une diminution significative du taux d'HbA_{1c} (-0,9%, IC 95% -1,2 à -0,5; P < 0,01; 698 participants; 9 essais), avec une perte de poids (-2,1 kg ; IC 95% -3,2 à -1,1; P < 0,01; 615 participants; 7 essais), mais au prix d'une incidence plus élevée de troubles digestifs (27). De plus, une revue narrative de 2018 a confirmé qu'outre ces effets favorables, le maintien de la metformine permet de réduire les doses d'insuline et de diminuer l'incidence des hypoglycémies (28).

TRANSPORTEURS OCT ET PERSONNALISATION DU TRAITEMENT

Il existe une certaine hétérogénéité dans les réponses individuelles à la metformine, en ce qui concerne son activité anti-hyperglycémiant mais aussi, et de façon encore plus caricaturale, les manifestations indésirables digestives qu'elle peut entraîner, très contrastées d'un patient à l'autre (29). Une variabilité interindividuelle, génétique ou acquise, dans les mécanismes de transport de la metformine via les OCT («Organic Cation Transporter») 1 et 2 pourrait en être responsable. Ainsi, le transporteur OCT1, qui est impliqué dans l'absorption de la metformine par la muqueuse intestinale, présente différents polymorphismes (30). Certaines études

récentes suggèrent que les personnes porteuses d'un polymorphisme de l'OCT1 qui réduit le transport de la metformine seraient exposées à une concentration plus élevée du médicament dans l'intestin, ce qui entraînerait les manifestations indésirables rapportées, en particulier la diarrhée (31). Une meilleure connaissance de la pharmacogénétique permettrait, sans doute, de mieux personnaliser le traitement par metformine (32).

Outre les variants génétiques de l'OCT1, des interactions médicamenteuses peuvent également interférer avec les transporteurs OCT1 et OCT2. Une majoration des troubles digestifs peut résulter d'une modification de la pharmacocinétique de la metformine, en particulier si sa concentration intestinale est accrue suite à l'ajout d'une médication inhibitrice des OCT1 comme le vérapamil ou des inhibiteurs de la pompe à protons (33). Par ailleurs, les inhibiteurs de l'OCT2, comme la cimétidine, peuvent diminuer l'élimination rénale de la metformine et augmenter ses concentrations plasmatiques.

ACTION ANTI-CANCÉREUSE DE LA METFORMINE

Outre son activité anti-hyperglycémiant, la metformine exerce d'autres propriétés intéressantes dans le domaine de la cancérologie (34). En effet, via l'activation de l'AMPK, la metformine inhibe le mTOR («mammalian Target Of Rapamycin») dont on connaît le rôle dans la tumorigénèse. Nous avons déjà discuté, en 2013, de l'intérêt porté à la metformine à la suite d'études observationnelles montrant une réduction de l'incidence des cancers et/ou de la mortalité associée au cancer chez les patients traités par metformine par rapport aux patients non traités par ce médicament (35). Depuis lors, de nombreuses études ont confirmé ces données qui restent donc un sujet de grande actualité (36-38). La protection a particulièrement été mise en évidence pour les cancers digestifs (pancréas, foie, colon), mais également pour d'autres cancers dont ceux du sein et de la prostate (35). Les résultats doivent cependant être interprétés avec prudence, compte tenu des biais potentiels inhérents aux études observationnelles. A ce jour, il n'y a pas encore eu d'essais contrôlés randomisés qui aient confirmé ces données épidémiologiques (39).

METFORMINE ET MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES OU LIÉES AU VIEILLISSEMENT

Des données récentes, à la fois animales et humaines, suggèrent que la metformine pourrait également exercer des effets favorables sur les processus neurodégénératifs (40, 41). Les mécanismes invoqués font, à nouveau, appel à l'activation de l'AMPK, à des effets anti-inflammatoires et anti-oxydants ainsi qu'à une amélioration du fonctionnement énergétique des mitochondries (40, 41).

Comme la metformine exerce des effets positifs sur les maladies cardiovasculaires, les cancers et les maladies neurodégénératives, toutes pathologies liées au vieillissement, il a même été suggéré, suite à des données animales, que la metformine pourrait être considérée comme un médicament anti-âge (42,43). Cet effet positif a été confirmé dans des études observationnelles humaines et la protection par la metformine apparaît indépendante de l'amélioration du contrôle glycémique (44). Il convient cependant à nouveau d'interpréter prudemment ces données observationnelles non exemptes de biais potentiels. Néanmoins, les données concordantes chez l'animal et chez l'homme suscitent des espoirs qu'il conviendra de confirmer dans des études d'intervention dédiées à cette thématique complexe.

METFORMINE EN COMBINAISONS FIXES

Pendant longtemps, une seule combinaison fixe était disponible, le Glucovance® associant la metformine et le sulfamide glibenclamide. Depuis quelques années, cette combinaison a été retirée du marché belge, notamment en raison du fait que le glibenclamide, grevé d'un risque accru d'hypoglycémie, a perdu son statut de sulfamide de référence en pratique clinique au profit du gliclazide. Malgré la commercialisation de nouveaux antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4, gliptines) et les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2, gliflozines), la metformine reste le pilier du traitement du DT2 (2), place encore confirmée récemment (45). Aussi, toutes les nouvelles médications orales anti-hyperglycémiantes sont également présentées en combinaisons fixes avec la metformine (Tableau II).

Tableau II. Combinaisons fixes associant la metformine actuellement commercialisées en Belgique

| DPP-4 inhibiteurs | | SGLT2 inhibiteurs | |
|--------------------------|--------------|---------------------------------|-----------------|
| Gliptine | + Metformine | Gliflozine | + Metformine |
| Alogliptine (Vipidia®) | Vipdomet® | Canagliflozine (Invokana®) | Vokanamet® |
| Linagliptine (Trajenta®) | Jentaduet® | Dapagliflozine (Forxiga®) | Xigduo® |
| Saxagliptine (Onglyza®) | Komboglyze® | Empagliflozine (Jardiance®) | Synjardy® |
| Sitagliptine (Januvia®) | Janumet® | Ertugliflozine (Steglatro®) (*) | Segluromet® (*) |
| Vildagliptine (Galvus®) | Eucreas® | | |

(*) En cours de commercialisation

CONCLUSION

Plus de 60 ans après sa commercialisation, la metformine reste une molécule d'actualité qui génère, aujourd'hui encore, de nombreuses publications. En dehors du traitement du DT2 où elle reste le leader incontesté, les champs d'action de la metformine se sont élargis au cours des dernières années. Outre une diminution des restrictions d'utilisation dans certaines circonstances (patients avec insuffisances rénale, coronaire et/ou cardiaque stables), des extensions d'indications ont été proposées, dont la prévention du DT2 chez les patients prédiabétiques à haut risque. Des domaines complètement innovants, comme le cancer et les maladies neuro-dégénératives ou liées au vieillissement, sont actuellement à l'étude après l'observation d'une série de résultats prometteurs, tant chez l'animal que chez l'Homme. La place spécifique de la metformine dans le domaine de la gynécologie-obstétrique fera l'objet d'un prochain article (46).

BIBLIOGRAPHIE

- Bailey CJ.— Metformin : historical overview. *Diabetologia*, 2017, **60**, 1566-1576.
- Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 du traitement de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2015, **11**, 1518, 1520-1525.
- Scheen AJ, Paquot N.— Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2013, **39**, 179-190.
- Adak T, Samadi A, Unal AZ, et al.— A reappraisal on metformin. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, **92**, 324-332.
- Wang YW, He SJ, Feng X, et al.— Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther*, 2017, **11**, 2421-2429.
- Foretz M, Guigas B, Bertrand L, et al.— Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*, 2014, **20**, 953-966.
- Scheen AJ.— Metformin and lactic acidosis. *Acta Clin Belg*, 2011, **66**, 329-331.
- Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, et al.— Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 1502-1512.
- Scheen AJ.— Comment je traite ... par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 190-195.
- van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al.— Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*, 2018, **28**, 2856-2869.
- Namazi MH, AlipourParsa S, Roohigilani K, et al.— Is it necessary to discontinue metformin in diabetic patients with GFR > 60 ml/min per 1.73 m² undergoing coronary angiography : A controversy still exists? *Acta Biomed*, 2018, **89**, 227-232.
- Scheen AJ, Paquot N.— Utilisation de la metformine chez le patient diabétique cardiaque : balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse*, 2013, **9**, 1527-1533.
- Weir DL, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al.— Acute vs cumulative benefits of metformin use in patients with type 2 diabetes and heart failure. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**, 2653-2660.
- De Broe ME, Kajbaf F, Lalau JD.— Renoprotective effects of metformin. *Nephron*, 2018, **138**, 261-274.
- Scheen AJ.— Effects of glucose-lowering agents on renal surrogate endpoints and hard clinical outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2018, in press.

16. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.— Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 393-403.
17. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S.— Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention. *Drugs*, 2015, **75**, 1071-1094.
18. Tseng E, Yeh HC, Maruthur NM.— Metformin use in prediabetes among U.S. adults, 2005-2012. *Diabetes Care*, 2017, **40**, 887-893.
19. American Diabetes A.— 5. Prevention or delay of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018, **41**, S51-S54.
20. Herman WH, Pan Q, Edelstein SL, et al.— Impact of lifestyle and metformin interventions on the risk of progression to diabetes and regression to normal glucose regulation in overweight or obese people with impaired glucose regulation. *Diabetes Care*, 2017, **40**, 1668-1677.
21. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, et al.— Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia*, 2017, **60**, 1601-1611.
22. Ning HH, Le J, Wang Q, et al.— The effect of metformin on simple obesity : a meta-analysis. *Endocrine*, 2018, Aug 27. doi: 10.1007/s12020-018-1717-y. [Epub ahead of print].
23. Scheen AJ.— Rôle limité des médicaments hypoglycémisants oraux dans le diabète de type 1. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 16-21.
24. Meng H, Zhang A, Liang Y, et al.— Effect of metformin on glycaemic control in patients with type 1 diabetes : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, **34**, e2983.
25. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al.— Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, **5**, 597-609.
26. Livingstone R, Boyle JG, Petrie JR, et al.— A new perspective on metformin therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2017, **60**, 1594-1600.
27. Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, et al.— Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, **9**, CD006992.
28. Abdi H, Azizi F, Amouzegar A.— Insulin monotherapy versus insulin combined with other glucose-lowering agents in type 2 diabetes : a narrative review. *Int J Endocrinol Metab*, 2018, **16**, e65600.
29. Bonnet F, Scheen A.— Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 473-481.
30. Mofu Mato EP, Guewo-Fokeng M, Essop MF, et al.— Genetic polymorphisms of organic cation transporter 1 (OCT1) and responses to metformin therapy in individuals with type 2 diabetes : A systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 2018, **97**, e11349.
31. Dujic T, Causevic A, Bego T, et al.— Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2016, **33**, 511-514.
32. Scheen AJ.— Personalising metformin therapy: a clinician's perspective. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, **2**, 442-444.
33. Pakkir Maideen NM, Jumale A, Balasubramaniam R.— Drug interactions of metformin involving drug transporter proteins. *Adv Pharm Bull*, 2017, **7**, 501-505.
34. Beck E, Scheen AJ.— Quels bénéfices anti-tumoraux attendre de la metformine ? *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, **74**, 137-147.
35. Beck E, Scheen AJ.— La metformine : une molécule antidiabétique dotée de propriétés anti-cancéreuses. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 444-449.
36. Mallik R, Chowdhury TA.— Metformin in cancer. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, **143**, 409-419.
37. Zi F, Zi H, Li Y, et al.— Metformin and cancer: An existing drug for cancer prevention and therapy. *Oncol Lett*, 2018, **15**, 683-690.
38. Safe S, Nair V, Karki K.— Metformin-induced anti-cancer activities: recent insights. *Biol Chem*, 2018, **399**, 321-335.
39. Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe VV, et al.— Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia*, 2017, **60**, 1639-1647.
40. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, et al.— Metformin - a future therapy for neurodegenerative diseases : Theme: Drug discovery, development and delivery in Alzheimer's disease. Guest Editor: Davide Brambilla. *Pharm Res*, 2017, **34**, 2614-2627.
41. Rotermond C, Machetanz G, Fitzgerald JC.— The therapeutic potential of metformin in neurodegenerative diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, **9**, 400.
42. Anisimov VN.— Metformin : do we finally have an anti-aging drug? *Cell Cycle*, 2013, **12**, 3483-3489.
43. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, et al.— Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab*, 2016, **23**, 1060-1065.
44. Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, et al.— Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control : a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 2017, **40**, 31-44.
45. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.— Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018 Oct 5. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5. [Epub ahead of print].
46. Scheen AJ, Philips JC, Kridelka F.— Comment je traite ... Place de la metformine en gynécologie-obstétrique. *Rev Med Liege*, 2018, sous presse.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr AJ Scheen, Service de Diabétologie et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be