

Les biguanides font-ils perdre du poids ?

RÉSUMÉ : L'obésité, et notamment un excès de graisse viscérale, sont fortement impliqués dans l'apparition d'une insulino-résistance. Cela explique que 80 % des diabétiques soient en surpoids. La surcharge pondérale est un facteur déclenchant et aggravant du diabète de type 2. Limiter la prise de poids est donc au cœur de la décision thérapeutique lors de la mise en route d'un traitement hypoglycémiant.

Des études contrôlées menées de façon randomisée et en double aveugle avec la metformine chez des sujets obèses diabétiques retrouvent que cette molécule n'entraîne pas de perte de poids significative. Les études menées chez l'enfant et l'adolescent retrouvent des pertes de poids modérées mais significatives, mais elles portent sur de petites cohortes, ce qui empêche toute conclusion hâtive et définitive.

La metformine a donc un effet nul ou minime sur la perte de poids, ce qui est un point positif au sein de l'arsenal thérapeutique disponible pour les patients diabétiques de type 2, puisque la plupart des antidiabétiques entraînent une prise de poids (sulfamides hypoglycémiants, glitazones et insuline). L'effet pondéral modeste ou neutre de la metformine ne justifie pas, à lui seul, sa prescription chez les sujets diabétiques. C'est aussi son efficacité hypoglycémiante, sa capacité à réduire les complications micro- et macro-angiopathiques associées au diabète, sa bonne tolérance, son innocuité prouvée depuis plusieurs décennies qui en font la molécule de première intention dans cette pathologie.



→ S. COUDREAU
Diabétologue-Nutritionniste,
PARIS.

Les études de l'UKPDS [1] et du DCCT [2] menées dans les années 1990 et plus récemment les études ACCORD [3] et ADVANCE [4] nous ont montré qu'une diminution de l'HbA1c de 1 % permettait de réduire respectivement de 30 % et 15 % la survenue des complications micro- et macro-vasculaires sur dix ans. Dans l'étude STENO [5], une prise en charge intensive combinée de l'hyperglycémie, de l'hypertension, de la dyslipidémie et de la micro-albuminurie chez des patients diabétiques de type 2 diminue de 50 % le risque d'événements cardio-vasculaires et microvasculaires alors que l'HbA1c différait seulement de 1 % entre le contrôle et le groupe traitement intensif. Cette dernière étude témoigne du caractère complexe de la maladie diabétique qui est une pathologie chronique nécessitant une prise en charge globale. Avoir pour seul objectif thérapeutique la

glycémie chez ces patients ne suffit pas. Une prise en charge globale de tous les facteurs de risque cardiovasculaire est indispensable.

L'obésité et notamment un excès de graisse viscérale sont fortement impliqués dans l'apparition d'une insulino-résistance. Cela explique que 80 % des diabétiques soient en surpoids. Dans la *Swedish Obesity Study* [6], une diminution de 40 % de l'incidence du diabète est observée chez des sujets obèses diabétiques ayant subi dix ans auparavant une chirurgie bariatrique associée à une perte de poids très importante (par rapport à un groupe de sujets obèses diabétiques non opérés). La surcharge pondérale est un facteur déclenchant et aggravant du diabète de type 2. Limiter la prise de poids est donc au cœur de la décision thérapeutique lors de la mise en route d'un

LE DOSSIER

La metformine

Auteurs	Année de publication	Traitement	Population étudiée	Perte de poids sous biguanides
A.A.H. Lawson	1970	Metformine 1,5 ou 3 g/j 8 semaines	34 femmes obèses non diabétiques, étude en double aveugle	OUI, très modérée : -3,6 kg avec la metformine 1,5 g/j, -2 kg avec la metformine 3 g/j
J.F. Munro	1969	Phenformine 300 mg ou metformine 3 g/j 16 semaines	90 femmes obèses non diabétiques, étude randomisée, en double aveugle	OUI : -7,3, -6,5, +2,6 kg respectivement dans les groupes phenformine, metformine et placebo
A. Hart	1970	Phenformine 50 mg/j 3 mois vs placebo	50 sujets obèses non diabétiques	NON
A. Lee	1998	Metformine 850 mg/j vs placebo 24 semaines	48 femmes obèses diabétiques	OUI
M.S. Roginsky	1966		Etude en double aveugle, 26 sujets obèses non diabétiques, traitement par placebo ou phenformine 100 mg/j 15 semaines	NON : pas de perte de poids significativement plus importante entre les 2 groupes ($p = 0,09$), mais perte de poids plus importante dans le sous-groupe des sujets traités par phenformine et ayant des antécédents familiaux de diabète
B.F. Clarke	1968	Metformine 1-3 g/j 1 an puis chlorpropamide 375 mg/j 1 an (ou vice versa)	77 obèses diabétiques	OUI, très modérée : -1,3 kg à 1 avec la metformine vs +5,27 kg avec le chlorpropamide
M.J. Schwartz	1966	Phenformine 84-85 mg/jour, 21-32 semaines	99 femmes, 31 hommes	OUI, modérée : -2,7 kg. Effet hypolipémiant de la phenformine. Pas d'analyse statistique des résultats
J. Pederson	1965	1250 kcal/j, metformine 1,5-3 g/j 7-20 j	Etude non contrôlée, non randomisée, 7 patients diabétiques ou pas	NON : perte de poids équivalente (-2,3 à -2,6 kg) avec ou sans metformine mais obtenue plus rapidement sous metformine. Pas d'analyse statistique des résultats
UKPDS	1995	Randomisation pour traitement par régime, metformine, glibenclamide, insuline ou chlorpropamide 3 ans	2500 diabétiques de type 2, études en double aveugle	NON : stabilité pondérale sur 3 ans dans le groupe metformine
K.M. Levri et al.	2005	Metformine 750 à 1700 mg/j, 15 j à 1 an	Medline (1966-2003) études randomisées contrôlées en double aveugle, sujets ayant un IMC > 25 kg/m ² non diabétiques	NON : 9 études retenues, pas de perte de poids significative dans 7/9 études
ADOPT	2006	Randomisation pour traitement par metformine, glyburide ou rosiglitazone 5 ans	Près de 4360 sujets DNID, naïfs de traitement antidiabétique	Très modérée : -2,9 kg sur 5 ans dans le groupe metformine
J.A. Yanovski	2011	Metformine 2 g/j vs placebo 6 mois	Etude randomisée en double aveugle, 100 enfants (6 à 12 ans) obèses insulino-résistants	OUI : perte de poids significativement plus importante sous metformine (-3,38 kg, $p < 0,001$) et amélioration de la masse grasse ($p = 0,04$)

TABLEAU I : Effets des biguanides sur le poids depuis les années 1960.

traitement hypoglycémiant. L'objet de cet article est de faire le point sur l'effet pondéral des biguanides dont le chef de file est la metformine, hypoglycémiant actuellement recommandé en première intention chez le patient diabétique de type 2.

La metformine : traitement de première intention dans le diabète de type 2

La metformine est actuellement le traitement de première intention dans le diabète de type 2 pour les raisons suivantes :

- c'est une des classes thérapeutiques les plus efficaces pour améliorer l'équilibre glycémique puisque la metformine permet une amélioration de 1 à 2 % de l'HbA1c, cette dernière étant d'autant plus importante que l'HbA1c initiale est élevée [1];
- des études de grande envergure, notam-

ment celle de l'UKPDS [1], menées dans les années 1990, ont démontré leur intérêt pour réduire la survenue de complications micro- et macro-angiopathiques;

- sa tolérance est globalement bonne. Les troubles digestifs (ballonnements ou diarrhées) sont les plus fréquents mais souvent très améliorés par une prise des médicaments en milieu de repas. Les comas acido-cétosiques sont anecdotiques [7];
- la metformine a un effet durable dans le temps et préserve potentiellement la fonction bêta-pancréatique en ne stimulant pas la sécrétion insulínique;
- le rapport bénéfice/risque de cette classe a passé l'épreuve du temps puisque le début de sa commercialisation date des années 1950;
- contrairement aux sulfamides hypoglycémisants, aux glitazones et à l'insuline, qui font prendre du poids, les biguanides sont neutres, voire positifs, sur ce plan, comme cela est développé ci-dessous.

Effet pondéral de la metformine

1. Données chez l'adulte

Les effets des biguanides sur le poids ont été source de controverses depuis leur mise sur le marché dans les années 1960 (**tableau I**) [8-20]. Des études menées dans ces mêmes années, chez des souris

obèses, retrouvaient une perte de poids significative sous phenformine [20]. D'autres études menées un peu plus tard, dans les années 1960-1970, sur des patients obèses, diabétiques ou pas, montraient une perte de poids modérée mais significative sous metformine ou phenformine [9, 11-13]. D'autres encore, publiées à la même époque, ne confirmaient pas ces résultats [14, 20].

L'interprétation de ces études, souvent menées sur de petites cohortes, de courtes périodes et n'étant pas toujours randomisées, peut être source de discussions. Plus récemment [15-19], les effets inexistantes ou modérés de la metformine sur le plan pondéral ont été définitivement confirmés par les résultats de deux grandes études randomisées, menées en double aveugle et sur de très larges cohortes : l'étude de l'UKPDS (publiée en 1995, 2500 sujets DNID traités durant trois ans) [15] et l'étude ADOPT (publiée en 2006, 4360 DNID traités 5 ans) [18]. K.L. Levri *et al.* [17] ont publié en 2005 une revue recensant tous les articles sur medline publiés entre 1966 et 2003 sur les effets pondéraux de la metformine chez des sujets obèses non diabétiques. Parmi toutes les études publiées, seules neuf menées de façon contrôlée, randomisée et en double aveugle ont pu être retenues. Cela témoigne du faible nombre d'études vraiment exploitables scientifiquement

sur le sujet. Sur ces neuf études, sept ne retrouvaient aucun effet pondéral significatif de la metformine. Cet effet était modeste dans les deux autres.

Suite à ces résultats, les biguanides bénéficient d'une AMM pour leur propriété hypoglycémisante chez les diabétiques de type 2. Ils n'ont jamais eu d'AMM dans l'obésité ou le surpoids. L'effet pondéral neutre ou la perte de poids modérée associés à cette classe thérapeutique sont, en revanche, un des éléments qui justifie que la metformine soit l'antidiabétique de première intention dans le diabète de type 2.

2. Données chez l'enfant et l'adolescent

Une étude randomisée menée en double aveugle chez 100 enfants (6-12 ans) présentant une obésité sévère (IMC moyen = 34,6 kg/m²), insulonorésistants, a retrouvé une perte de poids modérée mais significative chez les enfants traités six mois par metformine 2 g/jour par rapport au groupe placebo (différence d'IMC: -1,09 kg/m² - p = 0,006; de poids: -3,38 kg - p < 0,001; de masse grasse: -1,40 kg - p = 0,04) [21]. D'autres études menées chez des adolescents obèses insulino-résistants ou diabétiques retrouvent une amélioration de leur insulinosensibilité et une perte de poids modeste mais significative (**tableau II**).

Population	Dose de metformine vs placebo	Evolution pondérale	Publication
9 adolescents opérés d'un craniopharyngiome	1 g/j 6 mois	1,2 vs 9,4 kg dans les 6 mois précédant l'étude	J.K. Hamilton, Int J Pediatr Endocrinol, 2011
100 enfants de 6 à 12 ans obèses non diabétiques	2 g/j 6 mois	perte de 3,38 kg de plus	J.A. Yanovski, Diabetes, 2011
Synthèse de plusieurs études, ado de 12-18 ans avec OPK	850 à 2500 g/j	Diminution du tour de taille, amélioration de l'IS et de l'ovulation, pas de perte de poids	P.M. Vuguin, Ped Health, 2010
29 obèses hyperinsulinémiques IMC > 30 kg/m ²	1 g 6 mois	Baisse de 1,3 % d'IMC	M. Freemark, Pediatrics, 2001
120 obèses de 9 à 17 ans	1 g/j 6 mois	IMC final = 26,7 vs 28,5 au début	M.E. Atabek, J Pediatr Endocrinol Metab, 2008
29 obèses insulinoR de 8 à 18 ans	2 g/j 12 mois	-4,35 kg/placebo, -1,26 d'IMC	S. Srinivasan, J Clin Endocrinol Metab, 2006

TABLEAU II : Effets de la metformine sur une population d'adolescents obèses.

Plusieurs études se sont également intéressées à l'efficacité de la metformine chez des adolescentes (12-18 ans) présentant un syndrome des ovaires polykystiques. Ces études montrent que ce traitement permet une diminution du tour de taille, une amélioration de l'insulinosensibilité (IS) et de l'ovulation, mais qu'il n'est pas associé à une perte de poids significative.

3. Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la perte de poids observée sous biguanides sont mal compris. Plusieurs hypothèses sont avancées : l'effet insulino-sensibilisateur des biguanides, en sachant que l'insuline a un effet anorexigène au niveau du système nerveux central et les troubles digestifs associés à cette classe qui limiteraient la prise alimentaire. Il n'est pas exclu qu'un effet anorexigène central puisse être impliqué. Effectivement, Matsui *et al.* ont montré récemment que la metformine augmentait les taux de GLP-1 chez des souris soumises à un régime hypercalorique [22]. Par ailleurs, G. Aubert *et al.* ont observé chez des souris obèses traitées par metformine une perte de poids associée à une augmentation de l'expression du récepteur de la leptine dans le noyau arcué [23].

Conclusion

Le traitement par metformine permet une perte de poids modeste, voire inexistante, chez les adultes. Un effet amaigrissant modeste est, par contre, souvent retrouvé dans les études menées chez des adolescents, tout en retenant que ces dernières sont réalisées sur de petites cohortes. L'effet "amaigrisseur" de la metformine, souvent rapporté, est donc surévalué et n'est pas étayé scientifiquement. Les études ne retrouvent, au mieux, qu'une perte de poids modérée en précisant que la plupart de ces dernières sont menées sur de petits effectifs et de courtes périodes. Les grandes études menées chez l'adulte sur de larges cohortes et de plus longues

périodes ne retrouvent pas de perte de poids significative. Il n'est donc pas licite d'utiliser abusivement et de façon non conforme aux recommandations de la Haute Autorité de santé la metformine à visée amaigrissante, pour un effet pondéral souvent plus espéré ou fantasmé que réel. La metformine est un antidiabétique qui n'a pas lieu d'être utilisé chez les sujets obèses non diabétiques.

Cependant, le fait que la metformine n'entraîne pas de prise de poids est déjà, en soi, un point positif au sein de l'arsenal thérapeutique disponible pour les patients diabétiques de type 2 puisque les sulfamides hypoglycémisants, les glitazones et l'insuline font, eux, prendre du poids. L'effet pondéral modeste ou neutre de la metformine ne justifie pas, à lui seul, sa prescription chez les sujets diabétiques. C'est son efficacité hypoglycémisante [1], sa capacité à réduire les complications micro- et macro-angiopathiques associées au diabète [1, 3, 4], sa bonne tolérance, son innocuité prouvée depuis plusieurs décennies [7] qui en font la molécule de première intention dans cette pathologie.

Bibliographie

1. MATTHEWS DR. The natural history of diabetes-related complications: the UKPDS experience. *Diabetes Obes Metab*, 1999 Sep; 1 Suppl 2: S7-13.
2. NATHAN DM *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2643-2653.
3. DLUHY RG *et al.* Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2630-2633.
4. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2560-2572.
5. PEDERSEN O *et al.* Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism*, 2003; 52: 19-23.
6. SJOSTROM L *et al.* Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2683-2693.
7. Eisenberg Center at Oregon Health & Science University Comparing Oral Medications for Adults With Type 2 Diabetes: Clinician's Guide. 2007.
8. PEDERSON J. The effect of metformine on weight loss in obesity. *Acta Endocrinologia*, 1965; 49: 479-486.
9. SCHWARTZ MJ *et al.* The effect of phenformin hydrochloride on serum cholesterol and triglyceride levels of the stable adult diabetic. *Metabolism*, 1966; 9: 808-822.
10. ROGINSKY MS, BARNETT J. Double-blind study of phenethyl-diguanide in weight control of obese nondiabetic subjects. *Am J Clin Nutr*, 1966; 19: 223-226.
11. CLARKE BF *et al.* Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and blood-glucose response of uncontrolled obese diabetics. *Lancet*, 1968; 20: 123-126.
12. MUNRO JF *et al.* Weight-reducing effect of biguanides in obese non-diabetic women. *British Medical Journal*, 1969; 2: 13-15.
13. LAWSON AA *et al.* Comparison of fenfluramine and metformin in treatment of obesity. *Lancet*, 1970; 2: 437-441.
14. HART A *et al.* Treatment of obese non-diabetic patients with phenformin. A double-blind cross-over trial. *Br Med J*, 1970; 1: 22-24.
15. DAVIS TM *et al.* Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care*, 2001; 24: 1167-1174.
16. LEE A *et al.* Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res*, 1998; 6: 47-53.
17. LEVRI KM *et al.* Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med*, 2005; 3: 457-461.
18. KAHN SE *et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2427-2443.
19. YANOVSKI JA *et al.* Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes*, 2011; 60: 477-485.
20. DANOWSKI TS. Diabetes mellitus and obesity: phenformin hydrochloride as a research tool. *Metabolism*, 1967; 16: 865-869.
21. YANOVSKI JA *et al.* Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes*, 2011; 60: 477-485. Epub 2011 Jan 12.
22. MATSUI Y, HIRASAWA Y, SUGIURA T *et al.* Metformin reduces body weight gain and improves glucose intolerance in high-fat diet-fed C57BL/6j mice. *Biol Pharm Bull*, 2010; 33: 963-970.
23. AUBERT G, MANSUY V, VOIROL MJ. The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression. *Metabolism*, 2010.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.