



Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Paris le 12 juillet 2010

Information presse

Le médicament en première ligne dans le traitement du diabète de type 2 dévoile ses secrets de fonctionnement

La metformine est le médicament le plus prescrit pour traiter les patients atteints de diabète de type 2 appelé aussi diabète non insulino-dépendant. Cette molécule réduit l'hyperglycémie en diminuant la production de glucose par le foie. Dans un article publié le 1^{er} juillet 2010 dans *The Journal of Clinical Investigation*, une équipe de chercheurs français vient d'identifier le mécanisme non élucidé d'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine.

La metformine est un antidiabétique oral commercialisé en France depuis 1979 sous l'appellation de Glucophage®. Ce médicament est utilisé avec succès depuis plus de 40 ans dans le traitement du diabète de type 2, en particulier chez les patients en surpoids ou obèses, pour son efficacité, sa faible capacité à provoquer des hypoglycémies et l'absence de prise de poids. Malgré ces performances et une large utilisation, le mécanisme d'action de la metformine reste mal compris.

Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, la glycémie se maintient au-dessus des valeurs normales. À long terme, de graves complications vasculaires peuvent survenir si la glycémie n'est pas abaissée. Chez les diabétiques de type 2, la metformine réduit l'hyperglycémie par inhibition de la production excessive de glucose par le foie.

En 2001, une équipe américaine a montré que la metformine active une enzyme sensible aux variations des niveaux d'énergie dans la cellule : l'AMPK (AMP-activated protein kinase). Depuis quelques années, il est admis mais pas formellement démontré que la metformine améliore l'hyperglycémie en inhibant les gènes responsables de la production de glucose dans le foie via l'activation de l'AMPK.

La metformine inhibe la production de glucose en diminuant le niveau énergétique du foie

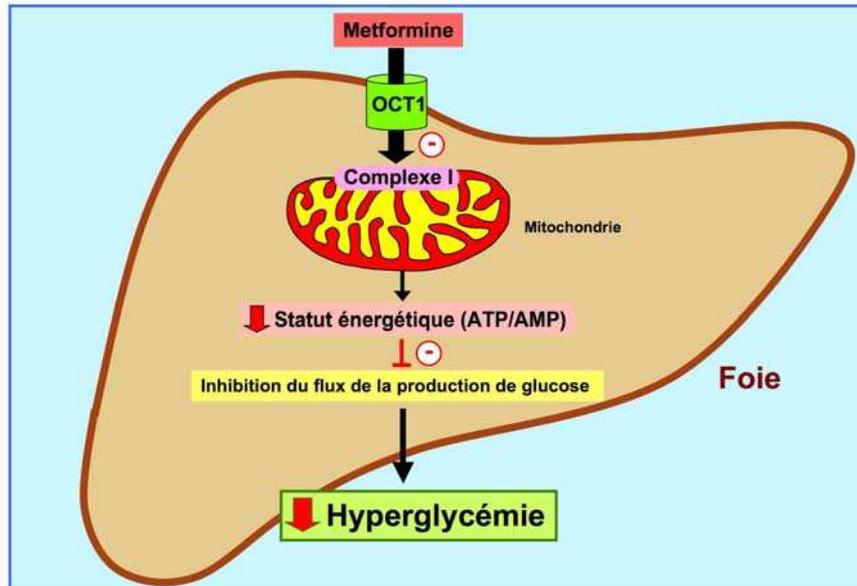
Dans cette nouvelle étude, Marc Foretz, chercheur au CNRS, Benoit Viollet, chercheur à l'Inserm et leur équipe (Inserm U1016, CNRS, UMR8104, Université Paris Descartes) ont démontré que la modulation de l'activité de l'AMPK n'a pas de conséquence directe sur la régulation de la production de glucose par le foie. De plus, ils ont prouvé que le mode d'action à court terme de la metformine est indépendant de l'AMPK et d'un effet génique. Finalement, ces chercheurs montrent que le médicament inhibe la production de glucose hépatique par un mécanisme purement énergétique en modifiant le fonctionnement des mitochondries, un organite cellulaire produisant de l'énergie sous forme d'ATP¹.

En effet, la formation de glucose par le foie nécessite un apport important d'énergie sous forme d'ATP. L'administration de metformine entraîne une diminution modérée de la

¹ L'adénosine triphosphate ou ATP sert notamment à emmagasiner et à transporter de l'énergie dans la cellule.

production d'ATP dans les cellules du foie mais suffisante pour réduire le flux de la production de glucose hépatique.

Mécanisme d'action de la metformine (crédit M Foretz/CNRS)



Par ailleurs, les chercheurs suggèrent qu'un autre mécanisme pourrait être impliqué dans l'action antidiabétique de la metformine sur le long terme. Ils proposent que l'activation de l'AMPK par la metformine pourrait améliorer la stéatose hépatique, une accumulation de lipides dans le foie fréquemment associée au diabète de type 2. Cette seconde voie déclencherait une meilleure sensibilité à l'insuline et empêcherait l'emballement de la production hépatique de glucose.

Ce travail a permis d'identifier un nouveau mécanisme permettant le contrôle de la production de glucose dans le foie et offre également des perspectives thérapeutiques dans le traitement de la stéatose hépatique.

Pour en savoir plus :

Source:

Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state.

Marc Foretz,^{1,2} Sophie Hébrard,^{1,2} Jocelyne Leclerc,^{1,2} Elham Zarrinpashneh,³ Maud Soty,^{4,5,6} Gilles Mithieux,^{4,5,6} Kei Sakamoto,³ Fabrizio Andreelli,^{1,2,7} and Benoit Viollet^{1,2}

¹Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS (UMR 8104), Paris, France.

²Inserm, U1016, Paris, France

³MRC Protein Phosphorylation Unit College of Life Sciences, University of Dundee, Dundee, United Kingdom

⁴Inserm, U855, Lyon, France

⁵Université de Lyon, Lyon, France.

⁶Université Lyon I, Villeurbanne, France.

⁷CHU Bichat Claude Bernard, Service de Diabétologie-Endocrinologie-Nutrition, AP-HP, Paris, France.

Journal of Clinical Investigation. 120(7):2355-69 <http://dx.doi.org/10.1172/JCI43661>

Références :

Lire le commentaire accompagnant l'article : Miller RA, Birnbaum MJ (2010). An energetic tale of AMPK-independent effects of metformin. *Journal of Clinical Investigation*;120(7):2267-70.

Lire également l'article de synthèse : Foretz M, Viollet B. (2010). Mécanisme d'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine : un nouveau concept pour un ancien remède. *Médecine/Sciences*. 2010 Jun-Jul;26(6-7):663-6.

Contacts chercheurs :

Marc Foretz

Email : marc.foretz@inserm.fr

Tél : 01 44 41 24 38

Benoit Viollet

Email : benoit.viollet@inserm.fr

Tél : 01 44 41 24 01

Institut Cochin, Département Endocrinologie, Métabolisme et Cancer
Equipe "Gènes, nutriments et fer"
Inserm U1016 - CNRS UMR8104 - Université Paris Descartes