

25% des médicaments allopathiques sont directement issus, ou ont été inspirés par des molécules végétales. Dans certaines classes, comme les anticancéreux, la proportion est même proche de 70% ! *Galega officinalis* est à plusieurs titres un des grands inspirateurs de la pharmacologie et tout semble indiquer que l'histoire se poursuit et n'est pas encore finie...

L'un des usages traditionnels du *Galega* est de contrôler la polyurie associée au diabète. Les propriétés antidiabétiques du *Galega officinalis* sont dues essentiellement à deux molécules la guanidine et la galéguine. Si la guanidine elle-même est toxique à doses élevées la galéguine est moins toxique et ses effets antidiabétiques ont été étudiés (et prouvés) chez l'animal puis, plus modestement, chez l'homme. Chez l'homme, les effets de la galéguine sont, de fait, modérés et inconstants. Un médecin français, Jean Sterne, ayant effectué des recherches en diabétologie avec la galéguine eu l'idée de tester un composé structurellement proche dit biguanide pour ses propriétés antidiabétiques. L'histoire de la metformine commençait... La metformine est un composé antidiabétique majeur (diabète de type 2) vendu sous le nom évocateur de Glucophage® depuis 1958 en Europe et accepté seulement en 1994 aux USA. Les autres représentants de la famille des biguanides (phenformine, buformine) ont tous disparu au fil du temps, victimes de leur propension à induire des acidoses lactiques. La metformine est donc un énorme succès thérapeutique... et commercial mais aussi une grande avancée scientifique. Son mécanisme d'action complexe n'est encore sans doute que partiellement connu et l'étude de toutes les interactions moléculaires de la metformine a fourni de précieuses indications pour comprendre la physiopathologie du diabète et de la prise de poids associé au diabète de type 2 sur laquelle la metformine est particulièrement active. Brièvement, la metformine est un activateur puissant d'une protéine kinase qui est sensible au statut énergétique des cellules. En agissant sur cette cible et l'ensemble de la cascade de signalisation cellulaire lié à cette kinase, la metformine inhibe la néoglucogénèse hépatique et stimule l'utilisation du glucose par les tissus

Galega officinalis est donc un bon génie pour les pharmaco-diabétologues !

Mais voilà que « traitement faisant » de nouvelles observations viennent enrichir le panel d'activité des dérivés guanidiques. Les diabétiques de type 2 ont une incidence de cancer supérieure à celle de la population normale ce qui serait une conséquence de l'insulinorésistance induisant, par réaction, une hyperinsulinémie qui active la prolifération cellulaire ; l'insuline ayant de fortes similitudes avec un facteur de croissance nommé IGF (*Insulin-like Growth Factor*). Les patients diabétiques traités par la metformine, dont les taux d'insuline sont normalisés ont, eux, une incidence de cancer qui n'est pas augmenté... Voilà donc une observation épidémiologique qui encourage à creuser les mécanismes d'actions des biguanides et investiguer pour ces molécules de nouvelles applications en oncologie...

Galega officinalis est aussi un bon génie pour les pharmaco-oncologues ! La metformine vient également de montrer un bénéfice en dermatologie dans le traitement de l'acné.

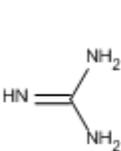
La Rue de chèvre (*Galega officinalis*) est donc une plante d'utilisation ancestrale qui nous montre combien elle peut être à l'origine de recherches modernes. Utiliser une observation clinique pour rediriger une molécule utilisée pour une application donnée vers une nouvelle application cela s'appelle aujourd'hui de façon savante le *drug repositionning* ou *drug repurposing* et c'est une stratégie de plus en plus utilisée par l'industrie pharmaceutique en mal de découverte de nouvelles molécules

innovantes. Il y a donc des congrès de *drug repositionning*, des start ups en *drug repurposing* et, dans les compagnies pharmaceutiques, des départements de *Drug re-profiling* ou *Therapeutic Switching* !

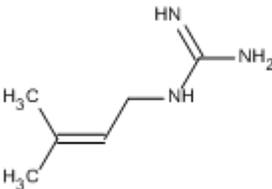
Et si nous regardions en toute modestie ce que la nature nous enseigne ?

Bibliographie complète sur demande : petitet.francois@neuf.fr et à l'ARH a.r.h@wanadoo.fr

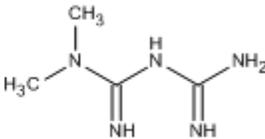
Illustration potentielle :



Guanidine



Galéine



Metformine

Bibliographie

Galega officinalis et la découverte de la metformine

Galegine and antidiabetic plants. Howlett H.C.S., Bailey C.J. in *Metformin: the gold standard*. (2007) Merck Santé

Drug discovery: metformin and the control of diabetes. Dronsfield A., Ellis P. *Education in Chemistry* (2011) Nov. 185-187.

The role of metformin and thiazolidinediones in the regulation of hepatic glucose metabolism and its clinical impact. Phielix E., Szendroedi J., Roden M. *Cell* (2011) 32: 607-616.

Metformine et cancer

Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. Dowling R.J.O., Goodwin P.J., Stambolic V. *BMC Medecine* (2011) 9:33.

Metformin and other biguanides in oncology: advancing the research agenda. Pollack M. *Cancer Prev. Res.* (2010) 3: 1060-1065.

Metformin, diabète et cancer. Mekahli F. *Louvain Med.* (2010) 129 :S26-29.

Repositionnement thérapeutique

Everything old is new again: spironolactone and metformin in the treatment of acne. Bergstrom K.G. *J. Drugs Dermatol.* (2010) 9:569-571.

The value of drug repositioning in the pharmaceutical market. Tobinik E.L. *Drug News Perspect.* (2009) 22:53-59.

Drug repositioning using in silico compound profiling. Dubus E., Iljaali I., Barberan O., Petitet F. *Future Med. Chem.* (2009) 1:1723-1736.