

D. Moller¹, C. Kazda¹,
C. Cueille²

¹ Lilly Research
Laboratories, Indianapolis,
Indiana, États-Unis.

² Département médical
Lilly France, Suresnes,
France.

Nouvelles voies thérapeutiques du diabète de type 2 ciblées sur le glucagon et son récepteur

Type 2 diabetes: New therapeutic approaches targeting glucagon and its receptor

Résumé

De nouvelles approches thérapeutiques du diabète basées sur l'inhibition des actions du glucagon sont actuellement à l'étude. Elles confirment, s'il en était besoin, le rôle du glucagon dans la physiopathologie du diabète de type 2. Différentes stratégies visant à bloquer les effets du glucagon sont actuellement explorées : des anticorps monoclonaux du récepteur au glucagon (RG), des oligonucléotides antisens, des peptides, ainsi que des petites molécules antagonistes du RG. Les résultats précliniques et cliniques présentés ici sur ce nouveau concept thérapeutique sont prometteurs.

Mots-clés : Antagonistes du récepteur du glucagon – diabète de type 2 – glucagon – inhibition du glucagon.

Summary

New therapeutic approaches to diabetes treatment based on the inhibition of glucagon action are being currently studied. It is needless to say that these approaches confirm the role of glucagon in the physiopathology of type 2 diabetes. Different strategies aimed to block glucagon effects are being explored: monoclonal antibodies to the human glucagon receptor (GR), antisense oligonucleotides, peptides and small-molecule antagonists for the glucagon receptor. Promising preclinical and clinical results are presented in this article.

Key-words: Glucagon – glucagon inhibition – glucagon receptor antagonists – type 2 diabetes.

Introduction

Dès les années 1970, il a été émis l'hypothèse qu'au cours de la physiopathologie du diabète, il existait une anomalie bi-fonctionnelle des îlots de Langerhans qui concernait aussi bien les cellules α que les cellules β [1-4]. Mais il aura fallu attendre plusieurs décennies pour relancer ce concept. En effet, jusqu'à ces dernières années, seuls les dysfonctionnements des cellules β étaient incriminés, alors que chez le patient diabétique de type 2, il existe également des anomalies de régulation de la sécrétion de glucagon par les cellules α . Physiologiquement, l'hyperglycémie devrait inhiber la sécrétion de glucagon et donc la production hépatique de glucose. Chez les patients diabétiques, les taux de glucagon sont généralement plus élevés

à jeun que chez les sujets normaux. De plus, en période post-prandiale, alors que les taux de glucagon sont normalement réduits, ils ne sont pas freinés chez les patients diabétiques. Ainsi, l'hyperglucagonémie relative contribue à la fois à l'hyperglycémie à jeun et post-prandiale. Aussi bien chez le sujet non diabétique que chez le patient diabétique, le glucagon exerce ses effets *via* un récepteur spécifique couplé aux protéines G, récemment cloné. L'activation de ce récepteur au glucagon favorise une augmentation de la gluconéogenèse hépatique et de la glycolyse.

Des études récentes ont suggéré que jusqu'à 50 % des effets hypoglycémisants du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) chez les diabétiques de type 2 étaient dus à la suppression de la sécrétion de glucagon [5]. Ces données récentes

Correspondance :

Carine Cueille
Département médical Lilly France
13, rue Pagès
92158 Suresnes
cueille_carine@lilly.com

ont contribué à susciter l'intérêt pour cette nouvelle voie de recherche, ce qui a conduit au développement de nouveaux outils pharmacologiques capables d'agir, soit sur la sécrétion du glucagon, soit de bloquer son action, afin de contrôler ses effets hépatiques. Ces approches pharmacologiques ciblant l'action du glucagon reposent essentiellement sur la synthèse d'anticorps monoclonaux dirigés contre le glucagon ou son récepteur, sur des inhibiteurs de l'expression du récepteur (oligonucléotides antisens) ou sur des antagonistes de ce même récepteur. L'ensemble des données précliniques et cliniques suggère que l'inhibition du glucagon et de ses effets pourraient représenter une nouvelle alternative thérapeutique efficace dans le traitement du diabète de type 2.

Les anticorps monoclonaux

La thérapie ciblée à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre des ligands ou des récepteurs a connu un essor considérable ces dernières années dans des domaines thérapeutiques aussi divers que l'oncologie (cancer du sein...), l'ostéoporose et les maladies inflammatoires (anti-TNF α [*tumor necrosis factor- α*]). En diabétologie, des anticorps ciblant soit le glucagon, soit son récepteur ont été générés.

Anticorps monoclonaux ciblant le glucagon lui-même

Des anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre le glucagon (GCG-mAB), neutralisant l'action de l'hormone endogène sans affecter la sécrétion des autres hormones, ont été étudiés [6-9] chez l'animal normal et dans différents modèles animaux de diabète de type 2 [6-9]. Chez le lapin sain, en période post-absorptive, une administration unique de GCG-mAB a réduit la glycémie post-prandiale et les taux sériques d'insuline et de glucagon. Toutefois, en état d'euglycémie, les taux sériques d'insuline et de glucagon sont restés inchangés [8]. Toujours chez le lapin, dans un modèle de diabète induit par l'alloxane, l'administration unique de GCG-mAB a normalisé la glycémie

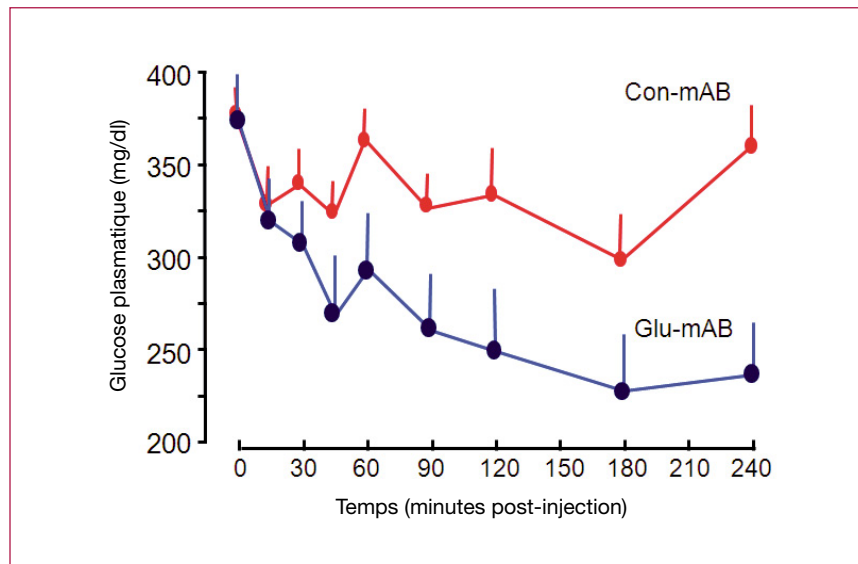


Figure 1 : Réduction de la glycémie par l'administration unique d'anticorps monoclonaux anti-glucagon (GCG-mAB) chez des lapins diabétiques (diabète induit par l'alloxane) [d'après Brand CL et al., 8] [Copyright 1996 American Diabetes Association. *Diabetes* 1996;45:1076-83. Modifications réalisées avec l'autorisation de l'*American diabetes association*]. L'administration de GCG-mAB a réduit la glycémie comparée à l'administration d'un anticorps inerte contrôlé (Con-mAB) qui est sans effet.

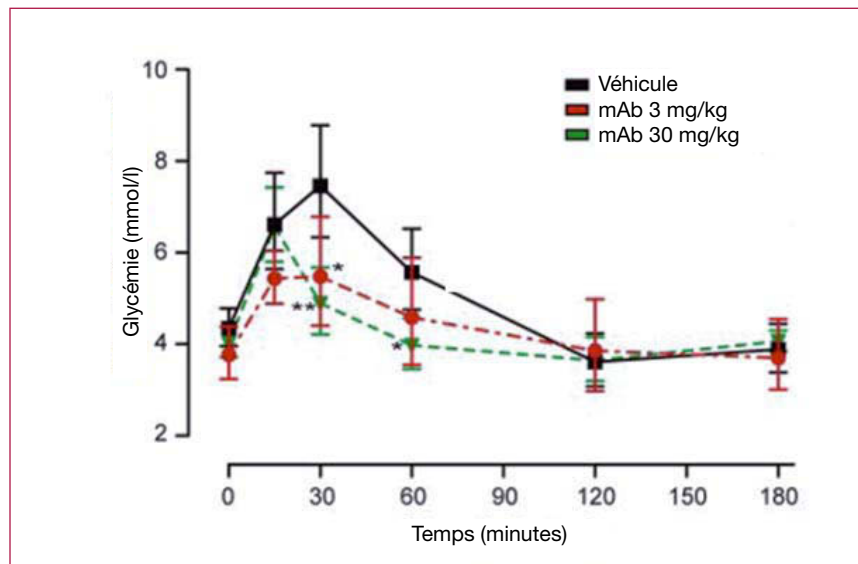


Figure 2 : Amélioration de la tolérance au glucose par le RG-mAB chez le singe [D'après Yan H et al., 12] [Reproduit à partir de la figure 6A issue de Yan H, Gu W, Yang J, et al. Fully human monoclonal antibodies antagonizing the glucagon receptor improve glucose homeostasis in mice and monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;329:102-11. Autorisation de l'*American society for pharmacology and experimental therapeutics*].

Courbe glycémique obtenue au cours d'un test oral de tolérance au glucose réalisé chez 30 singes, 8 jours après une injection unique de 3 et 30 mg/kg de RG-mAB. Des courbes comparables ont été observées quand le test a été réalisé 3 jours après l'injection d'anticorps [12]. Dix-sept jours après l'injection, les courbes glycémiques des animaux traités par l'anticorps étaient similaires à celles observées chez les animaux non traités.

Le glucagon : aspects physiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques

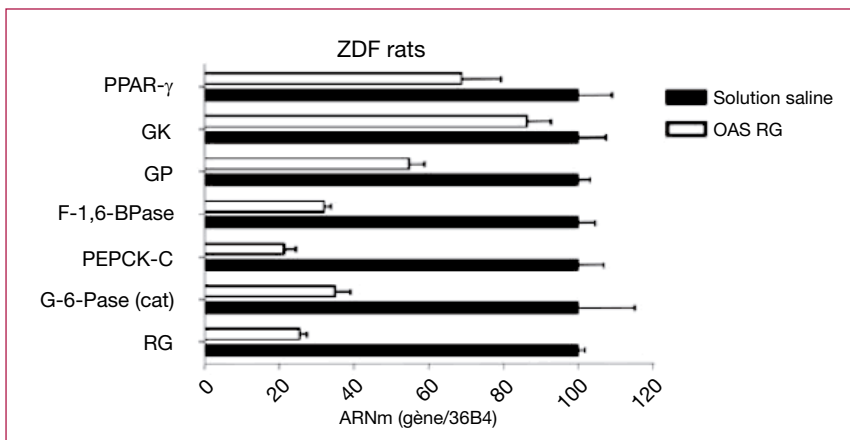


Figure 3 : Réduction de l'expression des gènes des enzymes impliqués dans la production hépatique de glucose et dans la glycogénolyse par les oligonucléotides antisens (OAS) ciblant le récepteur du glucagon (RG) [D'après Sloop KW *et al.*, 15] [Reproduit avec l'autorisation de l'American society for clinical investigation. Sloop KW, *et al.* J Clin Invest 2004;113:1571-81]. Le profil d'expression des ARN messager (ARNm) codant pour les enzymes impliquées dans la néoglucogénèse et la glycogénolyse a été établi à partir d'hépatocytes de rats Zucker diabetic fatty (ZDF) traités par un OAS pendant 4 semaines et de rats non traités.

et réduit la glucagonémie, ainsi que l'insulinémie (figure 1) [8]. Chez des souris diabétiques *ob/ob*, la réduction de l'hyperglucagonémie par un anticorps anti-glucagon a augmenté la glycogénèse hépatique, réduit la production de glucose et amélioré le contrôle glycémique à long terme [9]. Par conséquent, dans ces différents modèles animaux de diabète, les anticorps monoclonaux dirigés contre le glucagon permettent, en bloquant ses effets, de diminuer la glycémie.

Anticorps monoclonal ciblant le récepteur du glucagon

Il a été montré que le blocage des effets du glucagon *via* son récepteur pouvait constituer une autre alternative intéressante. En effet, chez des souris transgéniques invalidées pour le récepteur au glucagon (*rgcg^{-/-}/rgcg^{-/-}*), une hypoglycémie à jeun modérée, une élévation importante des taux de glucagon et de GLP-1 circulants, une diminution de la production hépatique de glucose et une amélioration de la fonction des cellules β ont été observées. Ces souris présentaient cependant une hyperplasie des cellules α [10]. L'équivalent chez l'homme de cette invalidation expérimentale a été retrouvé chez un patient porteur d'une mutation inactivatrice homozygote du gène du récepteur du

glucagon (RG). Chez ce patient, il a été observé une hyperglucagonémie, alors que la glycémie et l'insulinémie étaient normales [11]. Il est important de noter que ce patient ne présentait pas d'hypoglycémies notables dans le cadre de sa maladie.

De récentes recherches ont permis de générer des anticorps monoclonaux ciblant le RG. Ces anticorps monoclonaux humains de haute affinité, dirigés contre le RG humain (RG-mAB), possèdent une haute activité antagoniste à la fois *in vitro* et *in vivo* [11, 12]. L'injection en aigu de ces anticorps chez les souris *ob/ob* normalise pendant 8 jours la glycémie. Chez la souris normale, la glycémie à jeun a été réduite de façon proportionnelle à la dose administrée, sans entraîner d'hypoglycémie, avec une amélioration de la tolérance au glucose. Chez le singe, l'administration unique de RG-mAB a également permis d'améliorer la tolérance au glucose oral (figure 2) [12]. Cet effet s'accompagnait d'une augmentation de la glucagonémie et des concentrations sériques de GLP-1 actif, sans action significative sur l'insulinémie. Aucune hypoglycémie n'a également été observée chez ces animaux traités [12].

De même, l'administration chronique de RG-mAB chez des souris normales, obèses ou diabétiques, sous forme

d'injections quotidiennes pendant 3 à 18 semaines, a diminué la glycémie à jeun sans induire d'hypoglycémie ou d'autres perturbations métaboliques. Néanmoins, une hyperglucagonémie réversible à l'arrêt du traitement a été observée [13].

Ainsi, la neutralisation des effets du glucagon par l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre son récepteur, chez la souris et le singe, améliore efficacement la glycémie sans induire d'hypoglycémie. Il reste à évaluer l'immunogénicité d'un tel traitement et à préciser les effets à long terme de l'hyperglucagonémie. En outre, les effets à long terme de l'hyperglucagonémie, qui semblent se produire comme une réponse directe à un blocage des récepteurs du glucagon, restent à être pleinement évalués (comme discuté ci-dessous).

Les oligonucléotides antisens inhibant l'expression du récepteur au glucagon

Les oligonucléotides antisens (OAS) sont de courtes séquences de nucléotides complémentaires de l'ARN messager (ARNm). Ils inhibent la traduction du gène cible et donc la synthèse de la protéine correspondante, soit en provoquant une dégradation accélérée spécifique de cet ARNm, soit en interférant sur sa traduction en protéine. Plusieurs essais expérimentaux, testant cette nouvelle approche thérapeutique, sont en cours [14]. Sloop *et al.* [15] ont identifié, produit et caractérisé les effets biologiques de deux OAS ciblant le récepteur au glucagon. Dans des cultures primaires d'hépatocytes, ces OAS diminuent l'expression du gène du RG, de façon dose-dépendante, et le nombre de RG fonctionnels est considérablement réduit au niveau des membranes cellulaires d'hépatocytes d'animaux traités par ces antisens [15]. Cette réduction s'accompagne également d'une diminution de l'expression de plusieurs gènes d'enzymes clés de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse, en aval du récepteur, qui interviennent dans la production de glucose induite par le glucagon. Ainsi,

chez le rat *Zucker diabetic fatty* (ZDF), mais également chez le rat non diabétique, le traitement par ces OAS réduit l'expression de plusieurs enzymes impliquées dans la néoglucogenèse et la glycogénolyse dont la glucose-6-phosphatase, la phosphoénolpyruvate carboxykinase, la fructose-1,6-biphosphatase et la glycogène phosphorylase (*figure 3*). Cette réduction est corrélée à une augmentation attendue du contenu hépatique en glycogène [15]. Aucune hypoglycémie n'a été observée chez les animaux traités au cours de l'étude, probablement parce que l'effet stimulant normal des autres systèmes de contre-régulation – les catécholamines et les corticostéroïdes – a permis le maintien des niveaux de base, ainsi que celui de l'activité des enzymes clés nécessaires à la production hépatique basale de glucose à jeun [16].

Il a été observé chez les animaux diabétiques traités par OAS, une diminution de l'expression hépatique du RG qui s'accompagnait d'une réduction de l'hyperglycémie. Du fait du mode d'action

et de la longue demi-vie des oligonucléotides, l'effet sur la glycémie a été observé dans les 48 heures qui ont suivi la première administration et s'est maintenu dans le mois qui a suivi l'arrêt du traitement. En effet, 4 semaines après le début du traitement, les animaux étaient toujours normoglycémiques [15].

Parallèlement, chez les animaux normaux et diabétiques, le traitement par les OAS a induit une hyperglucagonémie s'accompagnant d'une hypertrophie ou d'une hyperplasie des cellules α chez certains des animaux traités. Cette dernière est caractérisée par la présence de cellules hypertrophiées, disposées préférentiellement à la périphérie des îlots, et par un doublement du nombre de cellules sécrétant le glucagon (*figure 4*). Il semblerait que l'hypersecretion de l'hormone et l'hyperglucagonémie associée soient plus liées au défaut de signalisation du glucagon qu'à un effet direct des OAS sur les cellules α [15]. Par ailleurs, comme cela a été observé dans d'autres modèles utilisant des antagonistes du RG [13], l'hyperglucagonémie des animaux traités

par OAS est réversible et la glucagonémie se normalise 8 semaines après l'arrêt de l'administration des OAS.

Le traitement par les OAS a également amélioré la fonction des cellules β . Ainsi, après 4 semaines, la glycémie à jeun des rats ZDF traités par l'OAS, ainsi que la courbe d'excursion glycémique après administration intrapéritonéale de glucose, se sont normalisées. De plus, une réponse insulinique prononcée est observée (*figure 5*). Cette dernière pourrait être attribuée à une production accrue de GLP-1. En effet, le traitement par l'OAS induit une augmentation plasmatique de GLP-1 et d'insuline. L'augmentation de la production de GLP-1 est probablement la conséquence d'une augmentation de l'expression du gène du préproglucagon (gène codant à la fois pour le glucagon et le GLP-1) au niveau des cellules α . En revanche, aucune augmentation d'expression de GLP-1 n'a été observée au niveau intestinal [15].

Ainsi, ces OAS, en inhibant le récepteur au glucagon, réduisent la production hépatique de glucose et normalisent

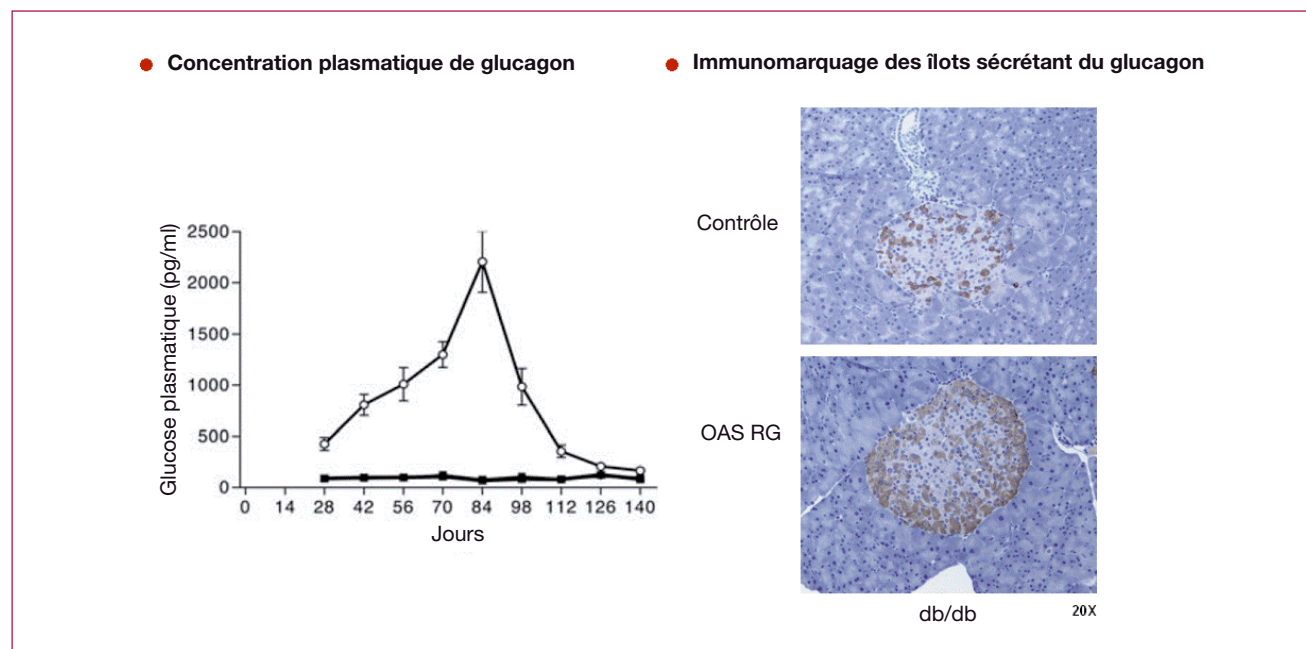


Figure 4 : Hyperglucagonémie et hypertrophie des cellules α induites par les oligonucléotides antisens (OAS) inhibant l'expression des récepteurs du glucagon (RG) [D'après Sloop KW *et al.*, 15] [Reproduit avec l'autorisation de l'American society for clinical investigation. Sloop KW, *et al.* *J Clin Invest* 2004;113:1571-81].

Glucagonémie et examen histologique d'une coupe pancréatique (immunomarquage des cellules sécrétant le glucagon) de rats *db/db* traités pendant 4 semaines par l'OAS du récepteur du glucagon (RG) ou par un OAS témoin (n'affectant pas l'expression du gène du RG). Dans les îlots, la coloration grise représente les cellules sécrétant le glucagon immunomarcués.

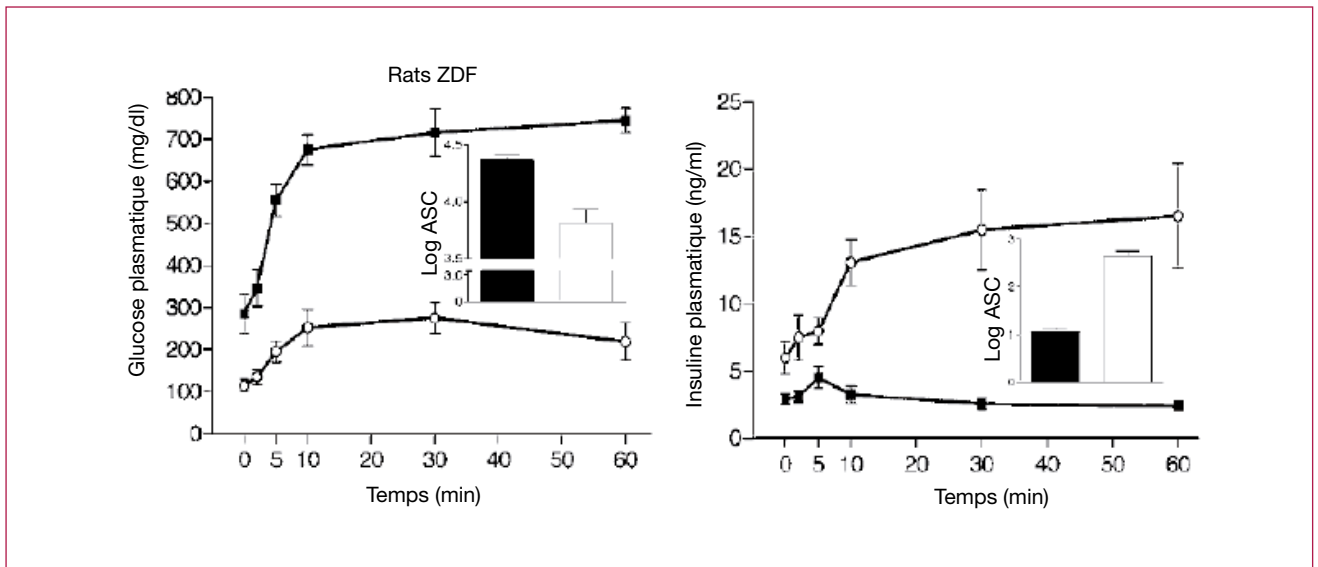


Figure 5 : Amélioration de la fonction des cellules β après traitement avec des oligonucléotides antisens (OAS) inhibant l'expression des récepteurs du glucagon (RG) [D'après Sloop KW et al., 15] [Reproduit avec l'autorisation de l'American society for clinical investigation. Sloop KW, et al. J Clin Invest 2004;113:1571-81].

Test de charge au glucose par voie intrapéritonéale (2 g/kg) réalisé chez des rats *Zucker diabetic fatty* (ZDF), 4 semaines après traitement par l'OAS ou par une solution saline. Log ASD : logarithme de l'aire sous courbe.

totalemment l'hyperglycémie chez les animaux diabétiques. Ils semblent également améliorer la fonction des cellules β via le GLP-1 produit par les cellules α . Ils constituent donc une approche pharmacologique séduisante, dont il faudra vérifier les effets chez l'homme.

Les antagonistes du récepteur au glucagon

Les peptides

Les études des relations entre la structure et la fonction du glucagon ont permis de distinguer les éléments structuraux de l'hormone impliqués dans la liaison au récepteur, de ceux responsables de la transduction du signal et de générer de nombreux antagonistes peptidiques du récepteur plus ou moins puissants [16-18]. Bien que, pour la plupart, ces peptides se soient montrés efficaces pour réduire la glycémie dans des modèles expérimentaux d'animaux diabétiques, leur développement clinique chez l'homme a, dans la majorité des cas, peu progressé. En effet, le principal écueil semble être lié au mode d'administration parentéral, associé au fait qu'une exposition à

des doses importantes de peptides est nécessaire [19].

Les petites molécules non peptidiques antagonistes du récepteur au glucagon

Du fait de ces problèmes rencontrés avec le peptide, il a été développé des molécules non peptidiques, non dégradées par les peptidases, avec une durée de vie augmentée. À ce jour, plusieurs molécules, administrables *per os*, sont à l'étude [19-22].

Données précliniques

La liaison du glucagon à son récepteur stimule l'adénylate cyclase, ce qui induit la production d'AMP cyclique (AMPC) intracellulaire responsable de la transduction du signal. La skyrine est l'une des premières petites molécules à avoir été identifiée. Elle ne modifie pas la liaison du glucagon à son récepteur, mais elle empêche l'activation de l'adénylate cyclase [23]. Quant aux autres petites molécules antagonistes, elles sont le plus souvent caractérisées par leur haute affinité pour le RG, l'inhibition compétitive de la liaison du glucagon au RG, l'absence d'activation de l'adénylate cyclase et une réduction

du contenu intracellulaire en AMPC *in vitro* [19-21]. Dans des cultures primaires d'hépatocytes humains, ces antagonistes inhibent la glycogénolyse induite par le glucagon [19]. Dans un modèle de foie isolé perfusé de souris exprimant le récepteur humain, ces antagonistes bloquent la glycogénolyse de façon dose-dépendante. *In vivo*, chez des souris non diabétiques exprimant le RG humain, ces antagonistes inhibent aussi l'augmentation de la glycémie consécutive à l'injection intrapéritonéale de glucagon [19]. Enfin, chez le chien, un autre antagoniste inhibe la capacité du glucagon à augmenter la production hépatique de glucose [22]. Chez des souris diabétiques *ob/ob* [21], l'administration unique d'un antagoniste de très haute affinité pour le récepteur (IC_{50} : 167 nmol pour le murin et 7,3 nmol pour l'humain) permet une diminution de la glycémie à jeun de façon dose-dépendante (figure 6) [21]. Son administration quotidienne réduit significativement les taux plasmatiques de fructosamine (un marqueur des variations à moyen terme de la glycémie), qui deviennent alors équivalents à ceux retrouvés chez des souris non diabétiques (figure 6), suggérant ainsi une amélioration du contrôle glycémique.

Après 2 semaines de traitement, le contrôle de l'hyperglycémie est similaire à celui observé après une administration aiguë de cet antagoniste, suggérant qu'un effet durable est possible malgré l'augmentation des niveaux circulants de glucagon. Par ailleurs, les antagonistes du récepteur du glucagon ne font pas varier l'insulinémie qui reste inchangée tout au long du traitement [21].

Données chez l'homme

Il n'existe que très peu de données publiées sur les effets des antagonistes du récepteur au glucagon chez l'homme. Les seules disponibles concernent le Bay 27-9955 [20]. Il s'agit d'un composé non peptidique, qui bloque de façon compétitive les interactions du glucagon avec son récepteur (IC50 : 110 nmol/l). Cet antagoniste a été étudié chez le chien et le singe. Pour évaluer ses effets chez l'homme, une étude croisée, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo, a été réalisée chez 14 volontaires sains. Les sujets ont reçu de la somatostatine pour inhiber la sécrétion endogène d'insuline et de glucagon. Parallèlement, l'administration d'insuline permettait de compenser la carence en insuline endogène et la per-

Les points essentiels

- Les antagonistes du glucagon et de son récepteur (anticorps monoclonaux, oligonucléotides antisens et petites molécules) constituent une nouvelle approche thérapeutique prometteuse du diabète de type 2.
- Ils s'opposent aux effets hyperglycémiant du glucagon et normalisent l'hyperglycémie chez les animaux diabétiques, sans induire d'hypoglycémie.
- Chez l'animal, leur effet s'accompagne le plus souvent d'une hyperplasie des îlots α et d'une hyperglucagonémie réversible.

sion de glucagon permettait d'induire une hyperglucagonémie isolée. L'efficacité du composé Bay 27-9955 à bloquer l'action hyperglycémiant du glucagon a été évaluée par la mesure de la glycémie [20]. La production de glucose a été estimée par la perfusion d'une solution de glucose marquée (glucose H²-6,6), avant et pendant l'expérimentation [20]. Bay 27-9955 a été bien toléré, aucun effet secondaire métabolique ou clinique n'a été rapporté au cours de l'étude. Chez les sujets sous placebo, la glycémie a atteint son maximum (9,3 mmol/l) sous perfusion de glucagon, puis a diminué à la fin de l'administration du glucagon. Dans le groupe traité par l'antagoniste (Bay 27-9955), le pic glycémique induit par le glucagon a été éteint et l'augmentation

de la glycémie a été moins importante qu'avec le placebo (figure 7). Quant à la production de glucose, elle a augmenté rapidement après l'administration de glucagon dans le groupe placebo, alors qu'elle est restée constante dans le groupe traité par le Bay 27-9955 [20]. Ainsi, chez le sujet sain, cet antagoniste s'oppose efficacement aux effets du glucagon exogène : il inhibe la production de glucose, ce qui se traduit par l'absence d'augmentation de la glycémie. Ces résultats sont très encourageants et constituent la première démonstration des effets bénéfiques du blocage du RG chez l'homme sain sur l'hyperglycémie induite par une hyperglucagonémie. Toutefois, ces résultats sont à confirmer chez le patient diabétique.

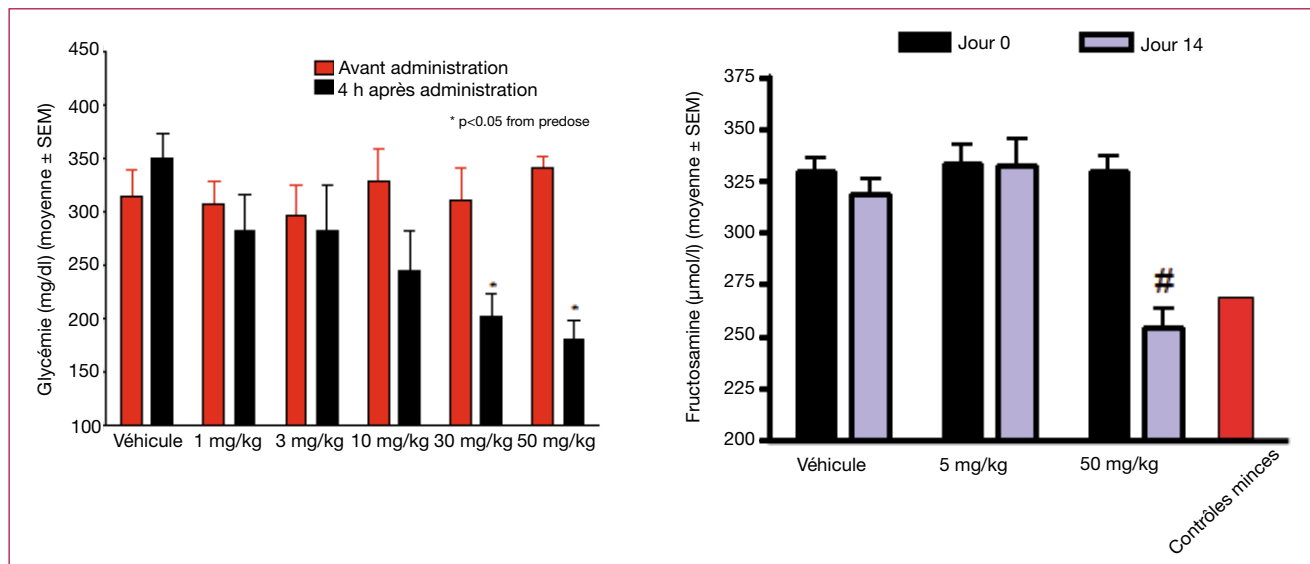


Figure 6 : Un antagoniste du récepteur du glucagon améliore le contrôle glycémique *in vivo* chez la souris *ob/ob* [D'après 21].

Panneau de gauche : mesure de la glycémie à jeun 4 heures après une administration unique de l'antagoniste du récepteur au glucagon ou du véhicule. Quatre heures après l'administration unique de 50 mg/kg de ce composé, on observe une diminution de 50 % de la glycémie.

Panneau de droite : mesure des taux plasmatiques de fructosamine après 14 jours d'administration quotidienne de l'antagoniste du récepteur du glucagon. Avec la dose de 50 mg/kg, on observe une réduction de la fructosaminémie à un niveau équivalent à celui des animaux non diabétiques.

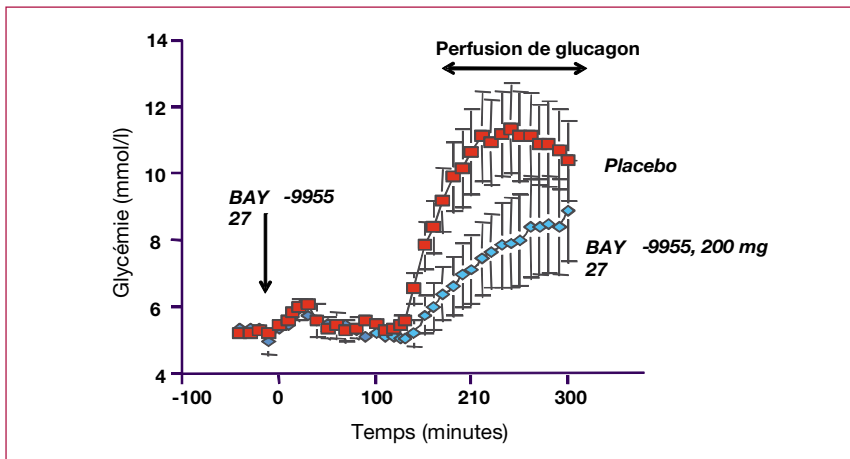


Figure 7 : L'antagoniste du récepteur du glucagon, Bay 27-9955, s'oppose aux effets du glucagon exogène chez l'homme [D'après Petersen KF *et al.*, 20] [Reproduit à partir de la figure 4C issue de Petersen KF, Sullivan JT. Effects of a novel glucagon receptor antagonist (Bay 27-9955) on glucagons-stimulated glucose production in humans. *Diabetologia* 2001;44:2018-24. Avec l'aimable autorisation de Springer Science & Business Media].

Après inhibition de la sécrétion endogène d'insuline et de glucagon par la somatostatine, 14 volontaires sains ont été traités par placebo et Bay 27-9955 aux doses de 70 et 200 mg en prise unique (seuls les résultats de la dose de 200 mg sont présentés). Un apport exogène d'insuline était assuré pendant toute la durée de l'expérimentation pour compenser l'absence de sécrétion endogène de l'hormone. Une hyperglucagonémie a été induite par une perfusion de glucagon 2 heures après l'administration de l'antagoniste.

Conclusion

Le traitement du diabète de type 2 ciblant les anomalies de sécrétion du glucagon constitue une nouvelle approche thérapeutique séduisante pour réduire l'hyperglycémie. Mais celle-ci est-elle sans risque ? À l'heure actuelle, il existe encore des limites à son utilisation. On peut se demander si l'inhibition des effets du glucagon pourrait empêcher la contre-régulation en cas d'hypoglycémie ? Cependant, il n'a pas été observé d'hypoglycémie chez les animaux traités par des oligonucléotides antisens du RG, y compris en période de jeûne prolongé.

L'inhibition des récepteurs du glucagon n'a pas pour seul effet celui d'agir sur la production hépatique de glucose. Par exemple, le glucagon inhibe la synthèse et la sécrétion des triglycérides et augmente l'oxydation des acides gras. Chez les souris dépourvues de récepteurs au glucagon, ces effets sont abolis et il pourrait exister une augmentation du risque de dyslipidémie et de stéatose hépatique [24]. Toutefois, ce phénotype n'a pas été observé chez les animaux traités par des oligonucléotides antisens du RG, ni chez les souris où le RG a été bloqué par un antagoniste.

Il reste qu'à l'instar de ce qui est observé chez les souris invalidées pour le RG, certains des produits testés entraînent une hypertrophie ou une hyperplasie des îlots α , dépendante de l'espèce. L'hyperplasie des cellules α peut certainement se produire chez les rongeurs sous traitement par OAS. Une étude récente a suggéré qu'il pouvait exister une conversion de cellules adultes α en cellules β chez des souris ayant subi une ablation importante de cellules β [25]. Les conséquences de ces observations et les effets potentiels à long terme doivent donc être étudiés.

Chez l'homme sain, une petite molécule non peptidique antagoniste du récepteur s'est montrée efficace à contrecarrer l'effet hyperglycémiant du glucagon.

Actuellement, des essais cliniques sont en cours afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de certaines de ces nouvelles molécules. Les résultats attendus devraient permettre de répondre à ces interrogations.

Remerciements

Les auteurs remercient le Docteur Rachel Levy-Toledano (RLT Pharma consulting) qui a apporté son aide pour la préparation de ce manuscrit. Cette prestation a été financée par les Laboratoires Lilly France.

Conflits d'intérêt

Les auteurs sont employés d'Eli Lilly company et détiennent des actions Eli Lilly.

Références

- [1] Unger RH, Aguilar-Parada E, Müller WA, Eisentraut AM. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1970;49:837-48.
- [2] Müller WA, Faloon GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. *N Engl J Med* 1970;283:109-15.
- [3] Assan R, Hauteceuvre G, Guillemant S, et al. Évolution de paramètres hormonaux (glucagon, cortisol et hormone de croissance) et énergétiques (glucose, acides gras libres, glycérol) dans dix acidocétoses diabétiques graves traitées. *Pathol Biol (Paris)* 1969;17:1095-105.
- [4] Unger RH, Orci L. Glucagon and the α cell: physiology and pathophysiology (second of two parts). *N Engl J Med* 1981;304:1575-80.
- [5] Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, et al. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. *Diabetes* 2010;59:1765-70.
- [6] Brand CL, Rolin B, Jørgensen PN, et al. Immunoneutralization of endogenous glucagon with monoclonal glucagon antibody normalizes hyperglycaemia in moderately streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1994;37:985-93.
- [7] Brand CL, Jørgensen PN, Knigge U, et al. Role of glucagon in maintenance of euglycemia in fed and fasted rats. *Am J Physiol* 1995;269:E469-77.
- [8] Brand CL, Jørgensen PN, Svendsen I, Holst JJ. Evidence for a major role for glucagon in regulation of plasma glucose in conscious, nondiabetic, and alloxan-induced diabetic rabbits. *Diabetes* 1996;45:1076-83.
- [9] Sørensen H, Brand CL, Neschen S, et al. Immunoneutralization of endogenous glucagon reduces hepatic glucose output and improves long-term glycemic control in diabetic *ob/ob* mice. *Diabetes* 2006;55:2843-8.
- [10] Ali S, Drucker DJ. Benefits and limitations of reducing glucagon action for the treatment of type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E415-21.
- [11] Nishimura E, Gelling RW, Hansen LH, et al. Glucagon receptor gene overexpression and ablation in mice and human. *Endocrine Society* 2001, Denver, CO [Abstract S23].
- [12] Yan H, Gu W, Yang J, et al. Fully human monoclonal antibodies antagonizing the glucagon receptor improve glucose homeostasis in mice and monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;329:102-11.

- [13] Gu W, Yan H, Winters KA, et al. Long-term inhibition of the glucagon receptor with a monoclonal antibody in mice causes sustained improvement in glycemic control, with reversible α -cell hyperplasia and hyperglucagonemia. *J Pharm Exp Ther* 2009;331:871-81.
- [14] Rayburn ER, Zhang R. Antisense, RNAi and gene silencing strategies for therapy: mission possible or impossible? *Drug Discov Today* 2008;13:513-21.
- [15] Sloop KW, Caho JX-C, Siesky AM, et al. Hepatic and glucagon-like peptide-1-mediated reversal of diabetes by glucagon receptor antisense oligonucleotide inhibitors. *J Clin Invest* 2004;113:1571-81.
- [16] Ahn JM, Medeiros M, Trivedi D, Hruby VJ. Development of potent truncated glucagon antagonists. *J Med Chem* 2001;44:1372-9.
- [17] Unson CG, Wu CR, Fitzpatrick KJ, Merrifield RB. Multiple-site replacement analogs of glucagons. A molecular basis for antagonist design. *J Biol Chem* 1994;269:12548-51.
- [18] Pan CQ, Buxton JM, Yung SL, et al. Design of a long acting peptide functioning as both a glucagon-like peptide-1 receptor agonist and a glucagon receptor antagonist. *J Biol Chem* 2006;281:12506-15.
- [19] Qureshi SA, Rios Candelore M, Xie D, et al. A novel glucagon receptor antagonist inhibits glucagon-mediated biological effects. *Diabetes* 2004;53:3267-73.
- [20] Petersen KF, Sullivan JT. Effects of a novel glucagon receptor antagonist (Bay 27-9955) on glucagon-stimulated glucose production in humans. *Diabetologia* 2001;44:2018-24.
- [21] Moyers JS, Hawkins ED, Brozinick JT, et al. Small molecule glucagon receptor antagonists exhibit glucose lowering in ob/ob mice. *Diabetes* 2006;55(suppl.1):A126-A127.
- [22] Rivera N, Everett-Grueter CA, Edgerton DS, et al. A novel glucagon receptor antagonist, NNC 25-0926, blunts hepatic glucose production in the conscious dog. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:743-52.
- [23] Parker JC, McPherson RK, Andrews KM, et al. Effects of skyrin, a receptor-selective glucagon antagonist, in rat and human hepatocytes. *Diabetes* 2000;49:2079-86.
- [24] Girard J. Rôle du glucagon dans la physiopathologie du diabète. *Med Clin Endocrinol Diab* 2010;47:1-6.
- [25] Thorel F, Népote V, Avril I, et al. Conversion of adult pancreatic α -cells to β -cells after extreme β -cell loss. *Nature* 2010;464:1149-54.