

La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 -2^e partie

Inhibition sélective pour traiter les anomalies métaboliques associées à l'obésité

A. Iovino, A. J. Scheen

Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique, Département de médecine, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Liège, Belgique.

Résumé

La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD1), qui convertit la cortisone (inactive) en cortisol (actif) dans les tissus cibles, est surexprimée dans certains tissus en présence d'une obésité, surtout abdominale, et pourrait jouer un rôle dans les anomalies métaboliques associées. Des inhibiteurs non sélectifs de la 11HSD1 ont déjà été testés chez l'homme et se sont révélés peu efficaces. Le développement de nouveaux inhibiteurs, plus puissants et plus sélectifs, est en cours. Des résultats préliminaires obtenus avec divers inhibiteurs sont prometteurs, avec une diminution de l'insulinorésistance, une amélioration de la tolérance au glucose ou du contrôle glycémique et une correction de certaines anomalies liées au syndrome métabolique. Si ces résultats se confirment, les inhibiteurs sélectifs de la 11HSD1 pourraient représenter à l'avenir une nouvelle classe pharmacologique d'antidiabétiques oraux. Cet article donne au lecteur un aperçu des différentes étapes de réflexion et d'expérimentations humaines qui ont mené au développement d'inhibiteurs de la 11HSD1 à visée thérapeutique.

Mots-clés : Obésité abdominale - syndrome métabolique - cortisol- 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 - inhibition sélective - diabète de type 2.

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 - Second part

Selective inhibition for the management of metabolic abnormalities associated with obesity

Summary

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11HSD1), which converts cortisone (inactive) into cortisol (active) in target tissues, is overexpressed in presence of abdominal obesity and may play a role in associated metabolic abnormalities. Non selective inhibitors of 11HSD1 have already been tested in humans, but without great success. However, ongoing development of more powerful and selective inhibitors opens new perspectives. Preliminary results appear promising, with reduced insulin resistance, improved glucose tolerance and less marked disturbances related to metabolic syndrome. If these results are confirmed, selective 11HSD1 inhibitors may represent a new class of oral antidiabetic agents in a near future. The aim of the present article /s to present the rationale and human data supporting the development of selective 11HSD1 for therapeutic use.

Key-words: Abdominal obesity - metabolic syndrome - cortisol-11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 - selective inhibition - type 2 diabetes.

Introduction

Les caractéristiques d'une enzyme appelée 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD1) ont été décrites dans un article précédent [1]. Cette enzyme joue un rôle clé dans l'exposition des tissus, en particulier le tissu adipeux et le foie, aux glucocorticoïdes (GC), et pourrait être impliquée dans la survenue du syndrome métabolique en relation avec l'obésité abdominale [2]. Cette action résulte d'une modulation locale de la transformation de cortisone inactive en cortisol métaboliquement actif. Nous avons décrit les expériences réalisées chez l'animal qui montrent un lien évident entre une surexpression de la 11HSD1 et l'apparition d'anomalies métaboliques chez la souris. Par ailleurs, le modèle de souris *knockout* (KO) démontre tout l'intérêt d'une inhibition de cette enzyme pour corriger les anomalies liées à l'obésité, ce qui a conduit au développement d'inhibiteurs spécifiques de la 11HSD1. Les raisons d'une surexpression de la 11HSD1 en présence d'une obésité ne sont pas tout à fait bien comprises dans les modèles animaux. Chez l'homme, bien que des polymorphismes du gène codant pour la 11HSD1 aient été mis en évidence, leur répercussion clinique n'apparaît pas clairement.

Des facteurs nutritionnels, hormonaux ou inflammatoires, connus pour être altérés dans l'obésité, pourraient certainement jouer un rôle dans l'activité accrue de la 11HSD1 [1].

Les buts du présent article sont, d'abord, de décrire les données expérimentales obtenues chez l'homme plaçant pour une suractivité de la 11HSD1 en présence d'une obésité, ensuite, de rapporter les résultats enregistrés jusqu'à présent avec des inhibiteurs de la 11HSD1. Les premiers inhibiteurs étaient peu spécifiques mais, récemment, l'industrie pharmaceutique a développé des antagonistes plus sélectifs [3]. Ceux-ci sont actuellement évalués en phase préclinique et clinique avec, comme objectif, de les positionner dans le traitement de l'obésité abdominale et du syndrome métabolique, y compris et, peut-être surtout, le diabète de type 2 [4].

Activité de la 11HSD1 chez l'homme

La 11HSD1 est présente dans un grand nombre de tissus, mais elle l'est particulièrement dans le foie et le tissu adipeux. Il est admis que la fonction de la 11HSD1 est de moduler l'exposition locale, dans les tissus cibles, aux GC. Un grand nombre de facteurs sont susceptibles de jouer un rôle dans la régulation de l'activité de cette enzyme : citons notamment des facteurs nutritionnels, hormonaux ou encore inflammatoires [1]. Ces données fondamentales concernant la 11HSD1 ont été décrites de manière approfondie dans un premier article, y compris les données animales concernant des expérimentations visant à surexprimer ou à inhiber l'enzyme [1]. Dans le présent article, nous focaliserons notre attention sur les données humaines, permettant de comprendre le cheminement réflexif qui a mené au développement d'inhibiteurs sélectifs de la 11HSD1.

Études sur des cellules en culture

En 1997 déjà, Bujalska *et al.* ont étudié l'expression et l'activité de la 11HSD1 dans des cellules adipeuses omentales et sous-cutanées mises en culture. Ils ont mis en évidence une activité plus élevée dans le tissu adipeux omental et une augmentation d'activité de la 11HSD1 lors d'un traitement par cortisol et insuline. Les auteurs ont conclu à l'époque que l'obésité abdominale pouvait refléter un « Cushing omental » [5]. Nous savons actuellement que la situation n'est pas aussi simple. Les diverses études menées chez l'homme plaident pour une altération de l'activité de la 11HSD1 au sein de divers tissus, mais ne retrouvent pas une augmentation globale de l'activité de la 11HSD1 associée à l'obésité. En effet, par exemple, la mesure de la production splanchnique totale de cortisol ne montre pas d'augmentation en présence d'une obésité ou d'un diabète de type 2 [6]. De même, le taux de production de cortisol à partir de la cortisone n'est globalement pas altéré chez le sujet obèse [7]. On peut cependant envisager qu'une activité accrue dans certains tissus soit compensée par une activité diminuée dans d'autres, la résultante finale étant l'absence de différence significative de façon globale.

La recherche s'est penchée sur le statut d'activité de la 11HSD1 dans différents tissus spécifiques, particulièrement ceux impliqués dans les métabolismes lipidique et glucidique. Ainsi, des cellules provenant du tissu adipeux viscéral, du tissu adipeux sous-cutané et du foie ont été mises en culture. Les résultats ne sont pas univoques. Certaines études montrent une augmentation d'expression dans la graisse sous-cutanée, mais non dans la graisse viscérale [8]. D'autres ne trouvent aucune différence d'expression dans ces deux tissus [9]. D'autres encore mettent en évidence une augmentation d'expression dans les deux tissus adipeux, mais de façon plus marquée dans la graisse sous-cutanée [10,11]. Enfin, il a également été décrit une expression de la 11HSD1 plus grande dans le tissu adipeux viscéral que dans celui sous-cutané [12, 13]. Des biais, liés notamment aux conditions de prélèvement, sont certainement en partie responsables de ces divergences. De plus, il est sans doute important de noter que les données obtenues par analyse de ces biopsies *in vitro* ne sont pas tout à fait représentatives de ce qui se passe en réalité, dans la mesure où un grand nombre de facteurs régulateurs de l'activité de la 11HSD1 *in vivo* ne sont pas pris en compte. Il ne faut, en effet, pas perdre de vue que ces systèmes sont très complexes et qu'ils sont soumis à une régulation impliquant des mécanismes compensatoires très précis, déjà discutés dans un premier article [1].

Études in vivo

Qu'en est-il de l'activité de la 11HSD1 *in vivo* ? Le dosage du cortisol dans la veine porte ou dans les veines drainant le tissu adipeux sous-cutané n'a pas montré d'augmentation du cortisol par rapport à la concentration artérielle [14]. Cette méthode n'est cependant pas capable de détecter une production excessive de cortisol si d'autres enzymes, simultanément, dégradent celui-ci. Pour tenter d'apprécier le plus justement possible l'activité de la 11HSD1 chez l'homme, les chercheurs ont eu recours à un système de canulation artério-veineuse utilisé simultanément à la perfusion d'un traceur. Les résultats obtenus sont pour le moins étonnants. En effet, une production importante de cortisol est retrouvée dans le territoire splanchnique, mais celle-ci est attribuée principalement à l'activité de la 11HSD1 hépatique. Cela confirme, en fait, des résultats obtenus antérieurement

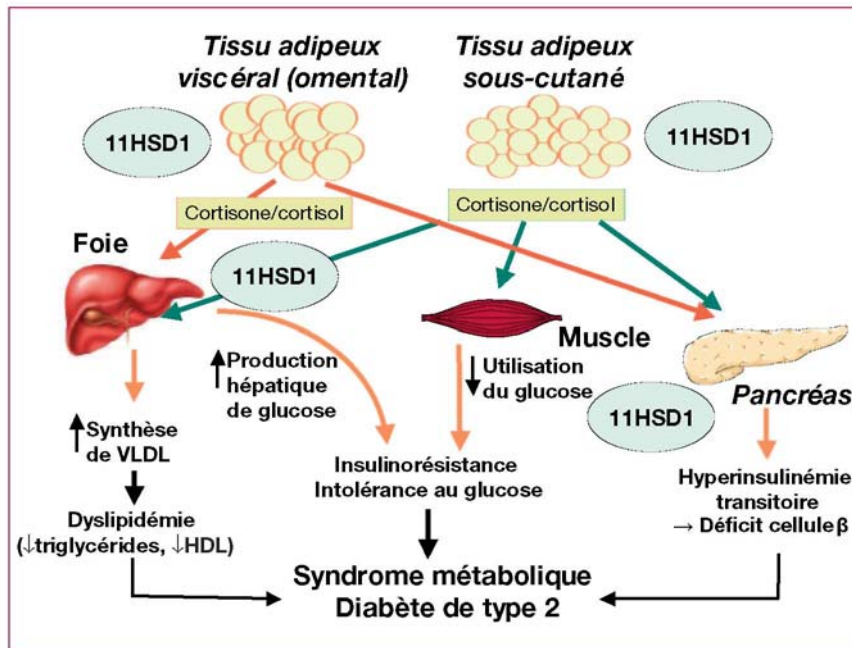
chez le chien [14]. La production omentale est insuffisante à accroître le taux de cortisol portai et donc n'est pas responsable d'une exposition hépatique accrue au cortisol, comme cela avait été pourtant suggéré au départ [5, 15]. En revanche, une production de cortisol significative a été retrouvée dans les veines drainant le tissu adipeux sous-cutané [14]. Cette production est peu susceptible d'influencer le taux de cortisol sérique en raison, notamment, de la régulation et de l'ajustement des taux sériques de cortisol par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Par conséquent, l'impact métabolique le plus probable de cette source de cortisol est de nature auto-crine ou paracrine sur les tissus adipeux environnants [14].

Une seconde étude menée chez des sujets obèses non diabétiques confirme que le foie est responsable de l'immense majorité de la production splanchnique de cortisol, alors que la production viscérale est quasi nulle [16]. En revanche, cette étude montre une production viscérale de cortisone libérée dans la veine porte et fournissant ainsi la 11HSD1 hépatique en substrat pour la production de cortisol [16]. L'impact réel de cette cortisone sur l'activité hépatique de la 11HSD1 est encore à déterminer. Le foie est donc le siège d'une production de cortisol par l'intermédiaire de la 11HSD1. Quant à savoir si cette activité est accrue ou, au contraire, diminuée dans l'obésité, il n'est pas aisé d'émettre une opinion ferme. Il apparaît dans plusieurs études que, chez l'individu obèse, l'activité de la 11HSD1 dans le tissu hépatique est abaissée d'environ 50 % [17-19]. Cette observation associée à une sécrétion accrue de cortisol provenant du tissu adipeux périphérique pourrait expliquer, par un mécanisme de compensation, les taux inchangés de cortisol circulant plasmatique en présence d'une obésité [14]. Quoi qu'il en soit, le fait de savoir si l'inhibition de la 11HSD1 doit surtout viser le foie ou le tissu adipeux chez l'homme avec un syndrome métabolique reste une question non entièrement résolue (*figure 1*) [20].

Les études qui ont tenté de corréler les activités de la 11HSD1 dans le tissu adipeux sous-cutané et le tissu omental, respectivement, et les anomalies cliniques sur le plan métabolique ont rapporté des résultats apparemment contradictoires. Ainsi, il a été montré que la diminution de la tolérance au glucose et l'insulinorésistance accompagnant l'obésité sont associées à une augmentation d'activité de la 11HSD1 mesurée dans le tissu adipeux sous-cutané [21]. En revanche, dans une autre étude récente, une augmentation de l'activité de la 11HSD1 dans le tissu adipeux omental, davantage que dans le tissu sous-cutané, a été démontrée être associée aux anomalies métaboliques observées chez des femmes obèses [13].

Une autre question importante est de savoir si l'excès de production de cortisol est une cause, ou plutôt une conséquence de l'obésité abdominale. Une étude a montré que l'expression de la 11HSD1, élevée au départ, diminue significativement avec la perte de poids [22]. Selon ces auteurs, une augmentation de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien favorise le développement d'une obésité sélectivement abdominale et d'une insulinorésistance, alors que la modification de l'activité de la 11HSD1 ne serait qu'une conséquence et non une cause d'obésité [22]. Les chercheurs ont également analysé les variations d'activité de la 11HSD1 associées à l'obésité, compliquée ou non d'un diabète de type 2. Une étude a montré une diminution d'activité de la 11HSD1, objectivée par une réduction de la transformation de cortisone en cortisol dans l'obésité, alors que chez les patients diabétiques, l'activité de la 11HSD1 n'était pas diminuée, voire était augmentée [23]. On a alors émis l'hypothèse qu'une réduction d'activité de la 11HSD1 en présence d'une obésité pouvait être un mécanisme protecteur, empêchant l'évolution vers un diabète de type 2. L'échec de ce processus de protection conduirait progressivement au diabète de type 2 et potentialiserait les anomalies métaboliques qui y sont souvent associées. Ce scénario est d'autant plus plausible qu'il a été rapporté chez l'animal qu'une augmentation de l'activité de la 11HSD1 dans le pancréas, amenant à une exposition excessive des îlots de Langerhans en GC, était capable, par un effet paracrine, de limiter la sécrétion d'insuline par les cellules β [24]. Malgré d'importantes discordances et un manque d'unité dans les résultats et hypothèses émises au sujet de la 11HSD1, il est manifeste qu'une altération du profil d'activité de la 11HSD1 est observée en présence d'une obésité, ce qui plaide pour un rôle de cette enzyme dans la survenue des complications métaboliques regroupées sous le vocable « syndrome métabolique » [2]. Dès lors, la 11HSD1 paraît représenter une cible thérapeutique intéressante, notamment dans la prise en charge du syndrome métabolique et du diabète de type 2 [4]. Cette conclusion justifie le nombre élevé d'inhibiteurs sélectifs de la 11HSD1 actuellement en cours de développement, avec des perspectives cliniques potentiellement intéressantes [3].

Figure 1 : Illustration des principaux sites où l'enzyme 11 (β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD1) est impliquée dans les dysrégulations métaboliques pouvant conduire au syndrome métabolique et/ou au diabète de type 2 chez le sujet obèse.
VLDL : Very low density lipoproteins ; HDL : High density lipoproteins.



Essais d'inhibition de la 11HSD1 chez l'homme

S'appuyant sur les similitudes existant entre le syndrome métabolique et le syndrome de Cushing [2] et sur la réversibilité des caractéristiques du Cushing (y compris les anomalies métaboliques) lors d'une suppression de l'excès en GC [25], diverses recherches ont été menées afin de diminuer l'action locale des GC dans le syndrome métabolique [26]. Initialement, un antagoniste des récepteurs aux GC (RU38486) avait été développé, mais celui-ci supprimait le feedback négatif des GC sur l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien. Il en résultait une stimulation ACTH-dépendante de la glande surrénalienne, se répercutant sur toutes les lignées : androgènes, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes. De plus, cet antagoniste n'exerçait pas de spécificité tissulaire dans son action avec, comme conséquence, que le patient était exposé à un déficit global en GC et donc à un risque élevé de crise addisonienne [25,27]. Dès lors, l'inhibition de la 11HSD1, modulant localement l'exposition des tissus au cortisol, semble une approche pharmacologique plus prometteuse [1, 4].

Données initiales avec la carbénoxolone

Alors que la recherche pharmacologique privilégie d'abord les essais chez l'animal, de manière tout à fait inhabituelle, les premiers inhibiteurs de la 11HSD1 furent testés chez l'homme, un peu par hasard à vrai dire. En effet, la carbénoxolone, un médicament dérivé de la réglisse utilisé autrefois dans le traitement de l'ulcère peptique, s'est révélée être un inhibiteur de la 11HSD1 [1]. Chez des sujets sains traités par cet agent, il a été constaté une sensibilité accrue à l'insuline lors d'un « clamp hyperinsulinique euglycémique » [28]. Chez des sujets diabétiques de type 2, une diminution de production hépatique de glucose a été observée [29]. Cependant, dans une autre étude réalisée chez des sujets obèses, aucun bénéfice sur la sensibilité hépatique à l'insuline n'a pu être mis en évidence [30]. Ceci pourrait être dû au fait que la carbénoxolone agit essentiellement dans les hépatocytes, qui présentent une activité 11HSD1 déjà abaissée dans l'obésité, et n'exerce aucune activité dans les adipocytes [26, 30]. Il est possible également que la carbénoxolone ne soit pas assez active pour bloquer suffisamment l'activité de la 11HSD1. Par ailleurs, ce dérivé de la réglisse inhiberait aussi la 11HSD de type 2, ce qui expose, théoriquement, le patient à une rétention sodée, une hypokaliémie et une hypertension artérielle par fixation inappropriée du cortisol sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes [30]. Ce type d'inhibiteur non sélectif n'a donc pas d'avenir en clinique.

Données expérimentales avec de nouveaux inhibiteurs sélectifs de la 11HSD1

Des lignées de préadipocytes humains, mises en culture, ont permis de tester l'effet de différents inhibiteurs de la 11HSD1. Une étude récente avec le PF-877423, antagoniste sélectif pour la 11HSD1, a montré une réduction de la capacité des préadipocytes humains en culture à se différencier et à accumuler des lipides intracellulaires [31]. Cet effet de limitation de l'adipogenèse concernait le tissu adipeux sous-cutané exclusivement.

Une étude a consisté en l'administration orale d'un inhibiteur sélectif de la 11HSD1, le PF-00915275, ainsi que de prednisone (transformée via la 11HSD1 en prednisolone) [32]. Elle a montré qu'une réduction significative de l'exposition tissulaire à la prednisolone pouvait être obtenue avec cet inhibiteur et qu'une diminution des métabolites urinaires des GC était également observée. Le PF-00915275 n'a occasionné aucun effet indésirable à toutes les doses utilisées. De plus, aucune modification de l'activité de la 11HSD2 (estimée par le rapport cortisol libre/cortisone libre urinaire) n'a été mise en évidence, confirmant la sélectivité de cet inhibiteur pour la 11HSD1.

Perspectives cliniques et thérapeutiques

Dans le domaine de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2

L'intérêt majeur dans la littérature scientifique pour la 11HSD1 a été aiguë par la perspective de développer des inhibiteurs spécifiques de cette enzyme [3] et d'exercer ainsi des effets métaboliques favorables, en particulier chez les sujets avec un tissu adipeux viscéral excessif. Si les résultats préliminaires obtenus dans les modèles animaux [1] et chez l'homme (voir ci-dessus) se vérifient, on peut, en effet, considérer que ce type d'inhibiteur sélectif de la 11HSD1 devrait être capable d'améliorer les anomalies en relation avec le syndrome métabolique, y compris le diabète de type 2 et, *in fine*, les maladies cardiovasculaires [4]. De ce point de vue, il est intéressant de noter que certains produits naturels utilisés en phytothérapie pour améliorer le contrôle glycémique se sont révélés exercer une activité inhibitrice sur la 11HSD1 [33]. Plusieurs firmes pharmaceutiques développent actuellement des inhibiteurs sélectifs de la 11HSD1 [3]. Les essais sont, pour la plupart, à des étapes préliminaires. Néanmoins, certaines molécules sont déjà à un stade relativement avancé de développement clinique, en fin de phase 2 ou en début de phase 3. Un essai clinique récent, de phase 2, a montré que l'administration de INCB013739, un inhibiteur sélectif de la 11HSD1, est capable d'améliorer la sensibilité hépatique et périphérique à l'insuline ainsi que de diminuer la glycémie à jeun et la cholestérolémie chez des patients obèses diabétiques de type 2, lors d'un traitement chronique oral de 28 jours [34]. Par ailleurs, la tolérance au composé était très bonne. Le même inhibiteur sélectif de la 11HSD1 a été récemment testé dans une population plus importante de patients diabétiques de type 2 traités par metformine [35]. Cette étude dose-réponse vs placebo a montré qu'une administration orale d'INCB 13739 pendant 12 semaines diminue significativement le taux d'HbA1c de 0,6 % avec 100 mg et de 0,5 % avec 200 mg par jour. Par ailleurs, elle confirme une réduction significative des concentrations de cholestérol LDL avec cette molécule, par ailleurs bien tolérée. Une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques d'ACTH a été observée (résultant sans doute d'un phénomène de compensation), mais sans augmentation des concentrations périphériques de cortisol. Ce travail démontre, pour la première fois dans un grand essai clinique contrôlé, qu'une inhibition spécifique de la 11HSD1 est capable d'améliorer significativement et cliniquement le contrôle glycémique et lipidique du patient diabétique de type 2 [4] et confirme donc les espoirs soulevés par les essais animaux [21]. Ainsi que nous l'avons discuté dans l'article précédent [1], une synergie pourrait être envisagée entre l'activation des récepteurs PPAR γ (*Peroxisome proliferator activated receptors-gamma*) et l'inhibition de la 11HSD1. Il n'est donc pas étonnant que l'industrie pharmaceutique tente de développer de nouveaux médicaments dotés d'une double activité « agoniste PPAR γ et inhibitrice 11HSD1 », destinés au traitement du diabète de type 2 [36]. On ne dispose cependant pas encore de données cliniques concernant les effets métaboliques de ce type de molécules.

Dans des domaines non liés à l'obésité

Il est sans doute utile de rapporter l'intérêt porté aux inhibiteurs de la 11HSD1 dans le cadre de la prise en charge de nombreux états et pathologies autres que l'obésité abdominale et ses répercussions métaboliques. En effet, des bénéfices de type pléiotropique leur sont attribués. Cela n'est, en fait, pas étonnant vu la grande diversité de fonctions dans lesquelles les GC sont impliqués. L'ostéoporose induite par la corticothérapie est un problème clinique fréquemment rencontré. L'inhibition de la 11HSD1 pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans ce domaine. En effet, l'enzyme a été identifiée dans l'os par dosage de l'activité enzymatique et par immunohistochimie [37]. La présence de cette enzyme conduit à la synthèse locale de GC. L'activité de la 11HSD1 semble s'accroître avec l'âge dans les ostéoblastes en culture et pourrait participer à l'ostéoporose liée à l'âge par augmentation de l'imprégnation locale en GC [37]. Il semble donc qu'une inhibition pharmacologique

de cette enzyme puisse être envisagée comme traitement de l'ostéoporose sénile et, *a fortiori*, l'ostéoporose cortico-induite. D'autres domaines pourraient également être investigués. Ainsi, il a été rapporté que la carbénoxolone, inhibiteur non sélectif de la 11HSD1, réduit la pression intraoculaire. Comme l'humeur aqueuse contient des concentrations de cortisol plus de 10 fois supérieures à celles de la cortisone, cela laisse présumer l'existence d'une activité réductase apparentée à celle de la 11HSD1. Dès lors, l'administration locale d'un inhibiteur sélectif et puissant de la 11HSD1 pourrait constituer un nouveau traitement du glaucome [37]. Enfin, les antagonistes sélectifs de la 11HSD1 seraient susceptibles de jouer un rôle dans la prise en charge de pathologies complexes telle que le déclin cognitif. En effet, les GC sont impliqués dans de nombreuses fonctions du système nerveux central, la neurotransmission, le métabolisme cellulaire ou encore la division neuronale [30, 38]. De plus, il semble qu'une élévation chronique des GC, comme observée dans un syndrome de Cushing, soit néfaste pour les fonctions cognitives et émotives des patients. Des arguments croissants plaident pour une augmentation du taux de GC, chez les rongeurs et chez les humains, associée avec le déclin cognitif lié à l'âge [30, 38].

Conclusion

Jusqu'à présent, la plupart des stratégies dans le domaine de l'obésité ont ciblé le système nerveux central, en espérant influencer le comportement alimentaire et freiner l'appétit, ou encore le tractus digestif, dans le but de réduire l'absorption de nutriments, en particulier les graisses. Une stratégie innovante serait de moduler le métabolisme intermédiaire dans les tissus jouant un rôle clé dans le contrôle énergétique et les régulations métaboliques. De ce point de vue, la 11HSD de type 1 représente actuellement une des pistes les plus prometteuses. En effet, même si nous sommes encore loin de cerner l'entière des mécanismes régulant la 11HSD1, ni la signification des changements de son activité en présence d'une obésité ou d'un diabète dans différents tissus potentiellement concernés, il est de plus en plus évident que cette enzyme joue un rôle dans la pathologie de l'obésité et du syndrome métabolique. En témoigne la recherche effervescente, fondamentale et clinique, sur ce sujet, concrétisée par de très nombreuses publications récentes dans les plus grands journaux scientifiques. Nous attendons impatiemment les résultats de la poursuite des premières grandes études de phase 2 et de phase 3 chez l'homme avec les inhibiteurs spécifiques de la 11HSD1 en cours de développement qui pourraient, à terme, représenter une nouvelle classe de médicaments antidiabétiques oraux.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêt relatif à cet article, et n'avoient reçu aucun financement pour sa réalisation.

Références

- [1] Iovino A, Scheen AJ. La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1.1^e partie : Rôle de l'exposition tissulaire au cortisol dans le risque métabolique lié à l'obésité. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2009;3:507-13.
- [2] Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, et al. Clinical review. The pathogenetic role of Cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2692-701.
- [3] Boyle CD, Kowalski TJ. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents. *Exp Opin Ther Pat* 2009;19:801-25.
- [4] Tomlinson JW, Stewart PM. Modulation of glucocorticoid action and the treatment of type-2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:607-19.
- [5] Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet* 1997;349:1210-3.
- [6] Basu R, Singh RJ, Basu A, et al. Obesity and type 2 diabetes do not alter splanchnic Cortisol production in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3919-26.
- [7] Sandeep TC, Andrew R, Homer NZM, et al. Increased in vivo regeneration of Cortisol in adipose tissue in human obesity and effects of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor carbenoxolone. *Diabetes* 2005;54:872-9.
- [8] Alberti L, Girola A, Gilardini L, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome are associated with increased expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obese subjects. *Int J Obes* 2007;31:1826-31.

- [9] Paulsen SK, Pedersen SB, Fisker S, *et al.* 11 β -HSD type 1 expression in human adipose tissue: impact of gender, obesity, and fat localization. *Obesity* 2007;15:1954-60.
- [10] Desbriere R, Vuaroqueaux V, Achard V, *et al.* 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 mRNA is increased in both visceral and subcutaneous adipose tissue of obese patients. *Obesity* 2006;14:794-8.
- [11] Munoz R, Carvajal C, Escalona A, *et al.* 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is overexpressed in subcutaneous adipose tissue of morbidly obese patients. *Obes Surg* 2009;19:764-70.
- [12] Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, *et al.* 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004;25:831-66.
- [13] Veilleux A, Rhéaume C, Daris M, *et al.* Omental adipose tissue type 1 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase oxoreductase activity, body fat distribution, and metabolic alterations in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3550-7.
- [14] Stimson RH, Andersson J, Andrew R, *et al.* Cortisol release from adipose tissue by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in humans. *Diabetes* 2009;58:46-53.
- [15] Andrew R, Westerbacka J, Wahren J, *et al.* The contribution of visceral adipose tissue to splanchnic Cortisol production in healthy humans. *Diabetes* 2005;54:1364-70.
- [16] Basu R, Basu A, Grudzien M, *et al.* Liver is the site of splanchnic Cortisol production in obese nondiabetic humans. *Diabetes* 2009;58:39-45.
- [17] Rask E, Olsson T, Soderberg S, *et al.* Tissue-specific dysregulation of Cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1418-21.
- [18] Stewart PM, Boulton A, Kumar S, *et al.* Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone->cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1022-7.
- [19] Rask E, Walker BR, Soderberg S, *et al.* Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3330-6.
- [20] Stewart PM, Tomlinson JW. Selective inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 for patients with metabolic syndrome, is the target liver, fat, or both? (commentary). *Diabetes* 2009;58:14-5.
- [21] Tomlinson JW, Finney J, Gay C, *et al.* Impaired glucose tolerance and insulin resistance are associated with increased adipose 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and elevated hepatic 5 α -reductase activity. *Diabetes* 2008;57:2652-60.
- [22] Purnell JQ, Kahn SE, Samuels MH, *et al.* Enhanced Cortisol production rates, free Cortisol, and 11 Beta HSD-1 expression correlate with visceral fat and insulin resistance in men: effect of weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E351-7.
- [23] Valsamakis G, Anwar A, Tomlinson JW, *et al.* 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in lean and obese males with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4755-61.
- [24] Swali A, Walker EA, Lavery GG, *et al.* 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 regulates insulin and glucagon secretion in pancreatic islets. *Diabetologia* 2008;51:2003-11.
- [25] Nieman LK, Chrousos GP, Kellner C, *et al.* Successful treatment of Cushing's syndrome with the glucocorticoid antagonist RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:536-40.
- [26] Walker BR, Andrew R. Tissue production of Cortisol by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and metabolic disease. *Ann NY Acad Sci* 2006;1083:165-84.
- [27] Friedman JE, Sun Y, Ishizuka T, *et al.* Phospho-enolpyruvate carboxykinase (GTP) gene transcription and hyperglycemia are regulated by glucocorticoids in genetically obese db/db transgenic mice. *J Biol Chem* 1997;272:31475-81.
- [28] Walker BR, Connacher AA, Lindsay RM, *et al.* Carbenoxolone increases hepatic insulin sensitivity in man: a novel role for 11 oxosteroid-reductase in enhancing glucocorticoid receptor activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3155-9.
- [29] Andrews RC, Rooyackers O, Walker B. Effects of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:285-91.
- [30] Wamil M, Seckl JR. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a promising therapeutic target. *Drug Discov Today* 2007;12:504-20.
- [31] Bujalska IJ, Gathercole LL, Tomlinson JW, *et al.* A novel selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor prevents human adipogenesis. *J Endocrinol* 2008;197:297-307.

- [32] Courtney R, Stewart PM, Toh M, *et al.* Modulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β HSD) activity biomarkers and pharmacokinetics of PF-00915275, a selective 11 β HSD1 inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:550-6.
- [33] Gumy C, Thurnbichler C, Aubry EM, *et al.* Inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by plant extracts used as traditional antidiabetic medicines. *Fitoterapia* 2009; Jan 23 [Epub ahead of print].
- [34] Hawkins M, Hunter D, Kishore P, *et al.* INCB013739, a selective inhibitor of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β HSD1), improves insulin sensitivity and lowers plasma cholesterol over 28 days in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2008;57(Suppl.1): A99-A100 [Abstract 344-OR].
- [35] Rosenstock J, Banarer S, Fonseca V, *et al.* Efficacy and safety of the 11-B-HSD1 inhibitor, NCB13739, added to metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2009;58(Suppl.1): LB3 [Late breaking abstract 7-LB].
- [36] Ye YL, Zhou Z, Zou HJ, *et al.* Discovery of novel dual functional agent as PPAR γ agonist and 11beta-HSD1 inhibitor for the treatment of diabetes. *Bioorg Med Chem* 2009;17:5722-32.
- [37] Vantghem MC, Marcelli-Tourvieille S, Defrance F, *et al.* 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases. *Avancées récentes. Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68:349-56.
- [38] Strachan MWJ, Reynolds RM, Frier BM, *et al.* The role of metabolic derangements and glucocorticoid excess in the aetiology of cognitive impairment in type 2 diabetes. Implications for future therapeutic strategies. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:407-14.