

MODULER L'EXPOSITION TISSULAIRE AU CORTISOL, NOUVELLE PERSPECTIVE POUR RÉDUIRE LE RISQUE MÉTABOLIQUE ASSOCIÉ À L'OBÉSITÉ

A. IOVINO (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : La recherche pharmaceutique tente de trouver de nouvelles alternatives médicamenteuses pour contrer les anomalies métaboliques liées à l'obésité. Dans ce contexte, la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD1) représente une piste intéressante. En effet, cette enzyme intervient dans la transformation de la cortisone inactive en cortisol actif au sein même des tissus-cibles et paraît bien être responsable d'un hypercorticisme purement local, dans le tissu adipeux et/ou dans le foie, impliqué dans la pathogénie de l'obésité abdominale, du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Dès lors, l'inhibition de cette enzyme pourrait représenter une cible pharmacologique potentielle et une perspective thérapeutique innovante. Plusieurs études, réalisées chez l'animal et chez l'homme, ont mené au développement d'inhibiteurs de la 11HSD1 de plus en plus spécifiques, avec des résultats prometteurs. En effet, une diminution de l'insulinorésistance et une amélioration des profils glycémiques et lipidiques sont observées. Cet article décrit le rationnel qui a conduit au développement d'inhibiteurs de la 11HSD1 et présente brièvement les premiers résultats obtenus avec ces molécules appelées peut-être à devenir une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux.

MOTS-CLÉS : Cortisol - Diabète de type 2 - Obésité abdominale - Syndrome métabolique - 11-b β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1

MODULATION OF TISSUE EXPOSURE TO CORTISOL, NEW PERSPECTIVE FOR REDUCING THE METABOLIC RISK ASSOCIATED WITH OBESITY

SUMMARY : Pharmaceutical research is looking for new alternatives to manage the metabolic disorders associated with obesity. In this context, 11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11HSD1) represents an interesting target. Indeed, this enzyme activates the transformation of inactive cortisone into active cortisol in various tissues. Therefore, it may be responsible for a local hypercortisolism, in adipose tissue and/or liver, which may be implicated in the pathogenesis of abdominal obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. Thus, the inhibition of 11HSD1 may represent a potential pharmacological target and an innovative therapeutic goal. Several studies in both animals and humans led to the development of specific 11HSD1 inhibitors, with promising preliminary results. Indeed, a reduction in insulin resistance and significant improvements in carbohydrate and lipid profiles have been reported. The present article describes the rationale that led to the development of specific 11HSD1 inhibitors and briefly reports the first results obtained with these molecules, which may become a new class of antidiabetic agents in the future.

KEYWORDS : Cortisol - Abdominal obesity - Metabolic syndrome - 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

L'obésité et son cortège de complications métaboliques représentent un réel problème de santé publique. La prévalence de cette pathologie s'accroît de plus en plus, et les conséquences désastreuses en termes de morbidité et de mortalité ont conduit l'Organisation Mondiale de la Santé à comparer la problématique à une véritable «épidémie» (1). Les moyens pharmacologiques actuels sont largement insuffisants pour traiter l'obésité. Bien que les habitudes hygiéno-diététiques soient la principale composante à incriminer, la recherche pharmaceutique tente de développer de nouvelles molécules afin de contrecarrer l'avancée de ce phénomène et des complications associées.

La similitude étonnante existant entre un syndrome de Cushing (état d'hypercorticisme) et une obésité abdominale, en particulier si elle est compliquée d'un syndrome métabolique (2), a mené les chercheurs à se pencher sur le rôle potentiel des glucocorticoïdes (GC) dans le développement de l'adiposité abdominale et de ses complications métaboliques (3, 4). Dès lors, le cortisol et, plus particulièrement, la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD1) font partie des pistes explorées récemment par l'industrie pharmaceutique (5). Cette enzyme intervient dans la transformation de cortisone en cortisol au sein même des tissus, contrôlant ainsi l'exposition locale au cortisol (4, 5). Diverses d'expérimentations animales et humaines ont permis d'évaluer l'intérêt que pourrait représenter le développement d'inhibiteurs de la 11HSD1 dans le traitement du syndrome métabolique et du diabète de type 2 souvent associés à l'obésité abdominale.

Cet article a pour but de présenter l'état de la question à l'intention du clinicien. Tout d'abord, nous dispenserons quelques données fondamentales concernant la 11HSD1. Ensuite

(1) Etudiante, Université de Liège.

(2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie Clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

nous synthétiserons les données expérimentales obtenues dans divers modèles animaux et nous relaterons brièvement les résultats de l'inhibition de la 11HSD1 chez le rongeur. Enfin, chez l'homme, nous présenterons successivement les données expérimentales concernant l'activité de la 11HSD1 dans le tissu adipeux sous-cutané et viscéral et dans le foie, ainsi que quelques premiers résultats cliniques obtenus avec des inhibiteurs spécifiques de cette enzyme.

DONNÉES FONDAMENTALES

Récemment est apparue l'idée d'une régulation pré-récepteur de l'action des GC, comme cela existe pour d'autres hormones. Citons, à titre d'exemple, la 5α -réductase qui transforme localement la testostérone en dihydrotestostérone ou la $5'$ -monoiodinase qui active la thyroxine en triiodothyronine. De manière quelque peu similaire, la 11HSD1 permet de moduler l'exposition tissulaire aux GC de façon indépendante des taux sanguins circulants (5). Cette enzyme est ancrée dans le réticulum endoplasmique et catalyse la transformation de cortisone (inactive) en cortisol (actif) (Fig. 1). Cette réaction de réduction utilise le NADPH comme cofacteur. Une autre enzyme, l'hexose-6-phosphate déshydrogénase (H6PDH), localisée aux côtés de la 11HSD1, assure un approvisionnement constant en NADPH (6). Le cortisol libre circule à un faible taux sanguin, alors que la cortisone circule, elle, librement en de plus grandes concentrations, ce qui la rend disponible pour une transformation intracellulaire en cortisol. La 11HSD1 permet donc aux tissus d'adapter leur propre exposition tissulaire aux GC et ce, indépendamment des grandes variations plasmatiques nyctémérales du cortisol dépendant de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (Fig. 2).

La 11HSD1 se trouve de façon typique dans les tissus-cibles des GC; citons, notamment, le foie et le tissu adipeux (5). Par exemple, dans le tissu adipeux, la 11HSD1 jouerait un rôle capital dans le processus de différenciation cellulaire et le passage de l'état préadipocytaire à l'état adipocytaire (7-9). Mais, cette enzyme, quasi ubiquitaire, est présente dans un grand nombre de tissus dans l'organisme, dont le pancréas endocrin, ce qui peut ouvrir de nouvelles perspectives dans le traitement du diabète de type 2 mais aussi une multitude d'horizons comme nous le verrons en fin d'article.

Les mécanismes modulant l'activité de cette enzyme résident essentiellement en un contrôle de l'expression de celle-ci. Une régulation post-

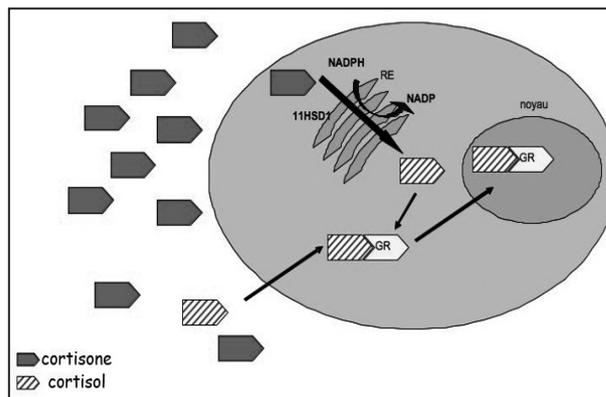


Figure 1. Action intracellulaire de la 11HSD1. La cortisone circule librement à de plus grandes concentrations que le cortisol qui circule majoritairement lié. Ici sont représentées uniquement les fractions libres de cortisol et de la cortisone. Celle-ci sert de substrat à la 11HSD1 qui permet une modulation locale de l'exposition au cortisol. Aux côtés de la 11HSD1, la H6PDH fournit le cofacteur NADPH, indispensable à la réaction de réduction catalysée par la 11HSD1. RE : réticulum endoplasmique; GR : récepteur aux glucocorticoïdes (8).

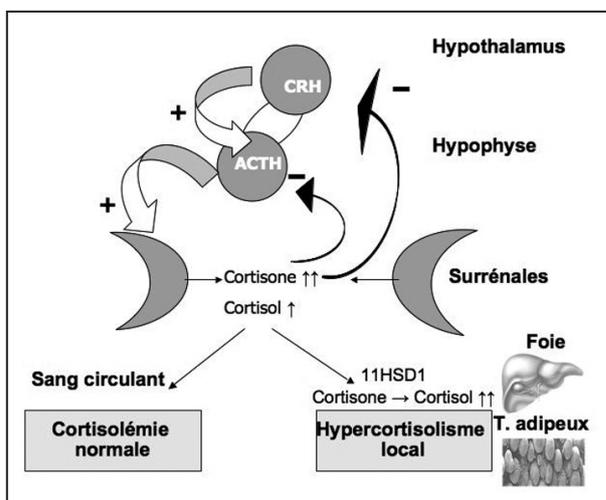


Figure 2. Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et du rôle de l'enzyme 11- β -hydrostéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD1) induisant un hypercortisolisme local (foie, tissu adipeux) alors que la cortisolémie est normale.

transcriptionnelle a toutefois été avancée, via la H6PDH citée plus haut (6). Celle-ci pourrait influencer l'activité de la 11HSD1 en modulant son approvisionnement en NADPH qui agit comme cofacteur. Les autres intervenants dans la régulation de la 11HSD1 consistent en des facteurs inflammatoires, hormonaux et nutritionnels (10). Globalement, de nombreuses cytokines ainsi que l'activation des monocytes en macrophages sont responsables d'une augmentation d'activité de la 11HSD1 (8). L'obésité, de plus en plus considérée comme un état inflammatoire chronique (2), pourrait donc être responsable d'une activité accrue de la 11HSD1 (10). Les résultats sont moins univoques en ce qui concerne les facteurs hormonaux. En effet, les œstrogènes et l'hormone de croissance semblent diminuer l'activité de la 11HSD1, alors

que le cortisol et la cortisone l'augmentent (5, 8). L'influence exacte de l'insuline sur l'activité de la 11HSD1 reste incertaine puisque des résultats disparates ont été rapportés (5, 11). Il est également suggéré que les aliments agissent sur l'activité de la 11HSD1, peut-être en influençant la H6PDH dont nous avons déjà discuté le rôle. Un des effets de la 11HSD1 pourrait être de faciliter l'adaptation du métabolisme cellulaire aux modifications de régime alimentaire (10, 11). Enfin, différentes classes médicamenteuses ont été testées, en particulier des molécules utilisées dans l'une ou l'autre composante du syndrome métabolique. C'est le cas des fibrates, des thiazolidinediones (glitazones) et de la metformine qui diminuent tous l'activité de la 11HSD1, bien qu'à des degrés divers (les glitazones étant nettement plus puissantes que la metformine à cet égard) (12, 13).

POURQUOI CET INTÉRÊT POUR LA 11HSD1?

L'implication de cette enzyme dans la pathologie de l'obésité suscite actuellement un intérêt important, comme en témoigne le nombre de publications parues récemment dans de nombreuses revues internationales de renom (13, 14). Ce qui a motivé la recherche dans ce domaine est l'existence de similitudes morphologiques et métaboliques entre le syndrome de Cushing (état d'hypercorticisme) et le syndrome métabolique (3, 4). En effet, obésité centrale, intolérance au glucose, dyslipidémie et hypertension font partie intégrante des deux tableaux (2). De plus, l'antagonisme fonctionnel entre l'insuline (hormone anabolique hypoglycémisante) et le cortisol (hormone de la contre-régulation) mène à penser qu'un excès en GC pourrait jouer un rôle majeur dans le développement du syndrome métabolique caractérisé par une insulino-résistance d'intensité variable. L'hypothèse de départ était, en toute logique, que la 11HSD1 devait être génératrice d'un hypercorticisme, menant à l'obésité abdominale et contribuant à l'insulino-résistance rencontrée dans le syndrome métabolique. Dans ce contexte, il était *a priori* logique de penser que la 11HSD1 omentale, localisée dans la graisse péri-viscérale, provoquait une augmentation des taux de cortisol circulants dans la veine porte et exposait le foie à de grandes concentrations en cortisol, à l'origine d'une insulino-résistance hépatique (15-17). Nous verrons plus loin que la situation est sans doute bien plus complexe, en tout cas chez l'homme.

ETUDES CHEZ LE RONGEUR

Une série d'expérimentations de manipulation génétique ont été menées chez la souris afin de déterminer la relation entre la 11HSD1 et l'obésité et de tester l'hypothèse selon laquelle une inhibition de la 11HSD1 pourrait être une nouvelle option thérapeutique pour l'obésité et ses complications métaboliques. Trois expériences principales méritent d'être soulignées (10). Dans la première, des souris, surexprimant la 11HSD1 dans le tissu adipeux exclusivement, développent toutes les caractéristiques, morphologiques et biologiques, du «syndrome métabolique». Dans la deuxième étude, des souris, surexprimant la 11HSD1 uniquement dans le foie, présentent une insulino-résistance modérée, de l'hypertension et une dyslipidémie, mais pas d'obésité, ni d'intolérance au glucose. Le tableau de «syndrome métabolique» est donc incomplet. Dans la troisième expérimentation, des souris chez lesquelles le gène de la 11HSD1 a été inactivé, semblent protégées vis-à-vis d'une dyslipidémie, d'une obésité ou encore d'une intolérance au glucose lorsqu'elles sont soumises à un régime riche en lipides. Deux conclusions fondamentales paraissent pouvoir être tirées de ces expériences animales : 1) l'activité de la 11HSD1 dans le tissu adipeux semble être plus déterminante que dans le foie dans le développement d'anomalies métaboliques liées à l'obésité; 2) l'inhibition de l'activité de la 11HSD1 dans le traitement de l'obésité paraît intéressante, ce qui devrait stimuler la recherche d'inhibiteurs spécifiques de cette enzyme (10).

Un autre type d'étude, menée encore une fois chez les murins, a étudié la localisation, l'expression et l'activité de la 11HSD1 dans le pancréas, site de production des deux hormones principales régulant la glycémie (18). Ce travail a montré que la 11HSD1 était présente dans le tissu pancréatique et, plus particulièrement, dans les cellules α où elle module la sécrétion de glucagon. Plus encore, une influence paracrine de la 11HSD1 sur la sécrétion de l'insuline par les cellules β a été observée. Ces résultats plaident pour une implication possible de la 11HSD1 dans la pathogénie du diabète de type 2, via une atteinte fonctionnelle pancréatique, et souligne l'intérêt thérapeutique potentiel des inhibiteurs de la 11HSD1 dans ce type de diabète.

Alors que les premiers résultats obtenus avec des inhibiteurs peu puissants et non spécifiques étaient assez décevants, une efficacité intéressante sur plusieurs facettes du «syndrome métabolique» a pu être obtenue avec de nouveaux inhibiteurs synthétiques plus spécifiques.

L'action bénéfique porte, notamment, sur les paramètres évaluant le métabolisme du glucose (glycémie, insulinémie), mais aussi sur la cholestérolémie (13). Il existe, par ailleurs, un bon espoir de complémentarité entre cette nouvelle classe médicamenteuse et d'autres molécules déjà sur le marché et utilisées dans le traitement du diabète telles que les thiazolidinediones (glitazones) (19).

ÉTUDES CHEZ L'HOMME

DONNÉES EXPÉRIMENTALES

L'hypothèse d'un «Cushing omental» pour expliquer le développement de l'obésité abdominale est née de l'existence de similitudes morphologiques et biologiques entre un excès de GC et, ce qu'il est convenu d'appeler maintenant, un syndrome métabolique (14, 15). En 1997, des chercheurs ont montré une expression de la 11HSD1 supérieure dans le tissu adipeux humain d'origine omentale par rapport à celui d'origine sous-cutanée (15). De plus, cette expression augmentait encore lors de l'exposition à l'insuline et au cortisol. De nombreuses études ont été menées depuis lors pour étayer cette hypothèse. Même si elles ne s'accordent pas toutes quant à l'activité de la 11HSD1 dans les différents tissus, les résultats plaident pour une altération du profil d'activité de cette enzyme dans l'obésité (20).

Le foie et le tissu adipeux sont, sans conteste, déterminants dans la physiopathologie du syndrome métabolique compliquant l'obésité. Il n'est dès lors pas étonnant que la recherche se soit attelée à analyser, quantifier, comparer l'activité de la 11HSD1 prioritairement dans ces deux tissus. La plupart des études (21-23), mais pas toutes (20), ont trouvé une activité 11HSD1 hépatique diminuée (et non augmentée comme on aurait pu l'attendre !) associée à l'obésité. En ce qui concerne le tissu adipeux, l'activité de la 11HSD1 est augmentée, mais de façon non univoque, pour certains surtout dans le tissu sous-cutané (14, 20, 24), pour d'autres surtout dans le tissu adipeux viscéral (5, 25), pour d'autres encore de façon comparable dans les deux sites (14). Il faut toutefois souligner que la plupart de ces études ont été réalisées sur des biopsies tissulaires et que des biais liés aux conditions de prélèvement ainsi que la non prise en compte de l'extrême complexité des mécanismes régulateurs *in vivo* de l'activité de la 11HSD1 sont, sans doute en partie, responsables de ces divergences.

Les études *in vivo* de la 11HSD1 ont pour caractéristique commune l'utilisation d'un traceur, le D4 cortisol, permettant de distinguer le cortisol issu de l'activité de la 11HSD1 du cortisol circulant d'origine surrénalienne. Deux observations plutôt étonnantes sont à souligner. La première est que, dans l'obésité, le taux d'activité de la 11HSD1 n'est globalement pas altéré (26). De même, la production splanchnique totale de cortisol à partir de la cortisone n'est pas modifiée chez le sujet obèse (27). On peut cependant émettre l'hypothèse qu'une activité accrue dans certains tissus soit compensée par une activité diminuée dans d'autres tissus, la résultante finale étant le quasi *statu quo*. L'utilisation de ce traceur a permis de constater une activité importante de la 11HSD1 dans le territoire splanchnique et de l'attribuer principalement au foie (28). Ces données sont en accord avec certaines données récentes obtenues sur des biopsies (20). Il a également été montré que l'activité 11HSD1 dans le tissu adipeux viscéral était insuffisante pour accroître fortement le taux de cortisol portal et, donc, pour exposer directement le foie à de hautes concentrations en cortisol, comme cela avait été suggéré au départ (15, 29). Par contre, une production significative de cortisol a été détectée dans les veines drainant le tissu adipeux sous-cutané. Ce cortisol n'influence probablement pas le taux de cortisol plasmatique, en raison notamment du contrôle prédominant des taux sériques par l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (Fig. 2). Dès lors, l'action de ce cortisol d'origine sous-cutanée est sans doute plutôt de nature paracrine sur les tissus environnants (28). Une autre étude, menée chez des sujets obèses, montre une libération portale de cortisone, substrat de la 11HSD1 (30). Cette cortisone pourrait activer la 11HSD1 hépatique, tout en servant de substrat. L'impact réel de cette composante reste mal connu. Face à ces résultats plutôt disparates chez l'homme, la question se pose de savoir lequel, du tissu adipeux ou du foie, doit être la cible préférentielle des inhibiteurs de la 11HSD1. Cette question fondamentale reste non résolue (31).

Les chercheurs ont également étudié les variations d'activité de la 11HSD1 chez le patient obèse, diabétique de type 2 ou non (32). L'étude a mis en évidence une diminution d'activité de la 11HSD1 chez le sujet obèse non diabétique, alors que, chez le patient obèse diabétique de type 2, l'activité n'est pas diminuée, voire est augmentée. Une réduction d'activité de la 11HSD1 en présence d'une obésité pourrait donc être un mécanisme protecteur empêchant d'évoluer vers un diabète de type 2. L'hypothèse a été

émise récemment que l'échec de ce processus mènerait progressivement au diabète de type 2 et aux anomalies métaboliques souvent associées. Cette observation doit être confrontée aux résultats obtenus dans le pancréas où, comme déjà mentionné, une augmentation d'activité de la 11HSD1 dans les îlots de Langerhans induit une production de cortisol local et peut, de manière paracrine, limiter la sécrétion d'insuline par les cellules bêta (18).

A l'évidence, ces différents résultats *in vitro* et observations *in vivo* souffrent d'un manque d'unité. Il ne fait cependant aucun doute que le profil d'activité de la 11HSD1 semble perturbé en présence d'une obésité ou d'un diabète de type 2, avec une hyperactivité dans certains tissus jouant un rôle clé dans les régulations métaboliques. Il n'est, dès lors, pas étonnant que l'industrie pharmaceutique tente de développer divers inhibiteurs sélectifs de la 11HSD1 (33).

INHIBITION PHARMACOLOGIQUE DE LA 11HSD1

De nombreux inhibiteurs synthétiques, puissants et sélectifs de la 11HSD1, sont en cours de développement et certains ont déjà fourni des résultats préliminaires prometteurs (14). Ainsi, il a été rapporté une amélioration de la sensibilité hépatique et périphérique à l'insuline, ainsi qu'une diminution de la glycémie à jeun et de la cholestérolémie chez des sujets obèses diabétiques de type 2 traités pendant 28 jours avec l'inhibiteur INCB 013739 (34). Ce même composé a été testé dans une population plus large de patients diabétiques de type 2 traités par metformine. Cette étude, dose-réponse *versus* placebo, a mis en évidence une réduction significative du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), de l'ordre de 0,5-0,6% avec 100 et 200 mg d'INCB 013739 après un traitement oral de 12 semaines (35). Par ailleurs, une diminution significative du taux de cholestérol LDL est également observée. Cet essai clinique d'envergure démontre, pour la première fois, l'intérêt thérapeutique que pourrait représenter un inhibiteur spécifique de la 11HSD1 dans la prise en charge du diabète de type 2.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES DANS D'AUTRES DOMAINES

L'ubiquité de la fonction et de la distribution des GC explique l'intérêt suscité par ces nouveaux inhibiteurs de la 11HSD1 dans le traitement de nombreuses pathologies autres que celles purement métaboliques déjà évoquées. A titre d'exemple, l'ostéoporose, le glaucome ou encore le déclin cognitif lié à l'âge font l'objet

de recherches pour tenter de positionner les inhibiteurs de la 11HSD1 dans la thérapeutique de ces affections.

L'ostéoporose connaît plusieurs causes. Outre l'ostéoporose post-ménopausique, l'ostéoporose cortico-induite et l'ostéoporose sénile sont parmi les plus fréquentes. L'enzyme 11HSD1 a été identifiée dans l'os, ce qui peut conduire à la synthèse locale de cortisol actif métaboliquement (36). On comprend alors aisément comment des inhibiteurs de la 11HSD1 pourraient agir sur l'ostéoporose induite par une corticothérapie au long cours. Chez les personnes âgées, on observe une augmentation d'activité de la 11HSD1 dans les ostéoblastes en culture, ce qui pourrait aussi contribuer à l'ostéoporose liée au vieillissement (36). Une étude récente a démontré que l'existence d'un polymorphisme du gène codant pour la 11HSD1 prédit la densité minérale osseuse et le risque de fracture chez la femme post-ménopausée, sans influencer la cortisolémie (37).

Le glaucome est une pathologie dans laquelle la pression oculaire est augmentée. Or, la carbénoxolone, inhibiteur peu sélectif de la 11HSD1, diminue la pression oculaire. De plus, des concentrations dix fois plus grandes de cortisol que de cortisone sont retrouvées dans l'humeur aqueuse. Ceci suggère qu'une activité réductase de type 11HSD1 est présente dans l'œil et que son inhibition sélective pourrait aboutir à une réduction de la pression intra-oculaire (36).

Enfin, de nombreux travaux analysent actuellement le rôle possible des GC dans l'atteinte des fonctions cognitives observées lors du vieillissement ou d'une thérapie par corticoïdes (38, 39). Il semblerait qu'un excès en GC soit néfaste pour les fonctions émotives et cognitives, en particulier chez le patient diabétique de type 2 (39). Or, des résultats obtenus chez le rongeur et chez l'homme montrent une augmentation des taux de GC dans le déclin cognitif lié à l'âge (38, 39). Les inhibiteurs de la 11HSD1 pourraient donc représenter une option thérapeutique innovante dans ce domaine d'importance pour la santé publique.

CONCLUSION

L'étonnante similitude existant entre le syndrome de Cushing, état pathognomonique d'hypercorticisme, et le syndrome métabolique associé à l'obésité abdominale a motivé l'importante recherche actuelle sur la 11HSD1. Les études réalisées chez l'animal et chez l'homme ne permettent pas encore de préciser clairement le rôle joué par la 11HSD1 et le cortisol dans

la pathogénie de l'obésité et des complications métaboliques associées. Il n'empêche qu'une activité de la 11HSD1 altérée est retrouvée au sein de divers tissus impliqués dans les métabolismes glucidiques et lipidiques, notamment le tissu adipeux (viscéral et sous-cutané) et le foie. Nos stratégies actuelles pour combattre l'obésité et ses répercussions métaboliques consistent essentiellement en une réduction de l'appétit, visant à diminuer les apports (médicaments dotés de divers effets secondaires dont plusieurs ont été retirés récemment du marché), ou une réduction de l'absorption digestive des graisses (orlistat). Les inhibiteurs de la 11HSD1 représentent une approche tout à fait innovante dans le traitement de l'obésité et de ses complications métaboliques. En effet, ceux-ci agissent à un niveau purement local, pour moduler le métabolisme de tissus fondamentalement impliqués dans les régulations métaboliques. Dès lors, de nombreuses études sont en cours pour tenter de positionner les inhibiteurs de la 11HSD1 dans le traitement du syndrome métabolique et du diabète de type 2 liés à l'obésité. Si les premières données encourageantes rapportées dans cet article sont confirmées, elles pourraient conduire à positionner les inhibiteurs sélectifs de la 11HSD1 en tant que nouveaux médicaments antidiabétiques potentiels et ce, dans un avenir plus ou moins proche.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ.— L'«épidémie» des maladies métaboliques, un problème majeur de santé publique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 87-94.
- Després JP.— Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*, 2006, **38**, 52-63.
- Björntorp P, Rosmond R.— Obesity and cortisol. *Nutrition*, 2000, **16**, 924-936.
- Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, et al.— The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome : A hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, **94**, 2692-2701.
- 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**, 831-866.
- Bujalska IJ, Draper N, Michailidou Z, et al.— Hexose-6-phosphate dehydrogenase confers oxo-reductase activity upon 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J Mol Endocrinol*, 2005, **34**, 675-684.
- Bujalska IJ, Walker EA, Hewison M, et al.— A switch in dehydrogenase to reductase activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 upon differentiation of human omental adipose stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 1205-1210.
- Stulnig TM, Waldhäusl W.— 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2004, **47**, 1-11.
- Iovino A, Paquot N, Scheen AJ.— Rôle de l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 dans le risque métabolique associé à l'obésité. *Obésité*, 2009, **4**, 181-188.
- Walker BR, Andrew R.— Tissue production of cortisol by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and metabolic disease. *Ann NY Acad Sci*, 2006, **1083**, 165-184.
- London E, Castonguay TW.— Diet and the role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 on obesity. *J Nutr Biochem*, 2009, **20**, 485-493.
- Iwasaki Y, Takayasu S, Nishiyama M, et al.— Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing state? Effects of multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic glucocorticoid-activating enzyme (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1) gene. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, **285**, 10-18.
- Iovino A, Scheen AJ.— La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 : 1^{ère} partie : rôle de l'exposition tissulaire au cortisol dans le risque métabolique lié à l'obésité. *Méd Malad Métab*, 2010, **4**, sous presse.
- Iovino A, Scheen AJ.— La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 : 2^{ème} partie : Inhibition sélective pour traiter les anomalies métaboliques associées à l'obésité. *Méd Malad Métab*, 2010, **4**, sous presse.
- Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM.— Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet*, 1997, **349**, 1210-1213.
- Tomlinson JW, Stewart PM.— «Cushing's disease of the omentum» fact or fiction? *J Endocrinol Invest*, 2004, **27**, 171-174.
- 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.
- Swali A, Walker EA, Lavery GG, et al.— 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 regulates insulin and glucagon secretion in pancreatic islets. *Diabetologia*, 2008, **51**, 2003-2011.
- Berthiaume M, Laplante M, Festuccia WT, et al.— Additive action of 11beta-HSD1 inhibition and PPAR-gamma agonism on hepatic steatosis and triglyceridemia in diet-induced obese rats. *Int J Obes*, 2009, **33**, 601-604.
- Baudrand R, Carvajal CA, Riquelme A, et al.— Overexpression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in hepatic and visceral adipose tissue is associated with metabolic disorders in morbidly obese patients. *Obes Surg*, 2010, **20**, 77-83.
- Rask E, Olsson T, Söderberg S, et al.— Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 1418-1421.
- 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**, 1022-1027.
- Rask E, Walker BR, Söderberg 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**, 3330-3336.
- Alberti L, Girola A, Gilardini L, et al.— Type 2 diabetes and metabolic syndrome are associated with increased expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obese subjects. *Int J Obes*, 2007, **31**, 1826-1831.

25. Veilleux A, Rhéaume C, Daris M, et al.— Omental adipose tissue 11 β -HSD1 oxidoreductase activity, body fat distribution and metabolic alterations in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, **94**, 3550-3557.
26. 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**, 872-879.
27. 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**, 3919-3926.
28. 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.
29. Andrew R, Westerbacka J, Wahren J, et al.— The contribution of visceral adipose tissue to splanchnic cortisol production in healthy humans. *Diabetes*, 2005, **54**, 1364-1370.
30. 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.
31. 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**, 14-15.
32. 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**, 4755-4761.
33. Boyle CD, Kowalski TJ.— 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors : a review of recent patents. *Exp Opin Ther Pat*, 2009, **19**, 801-825.
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 (Abstract). *Diabetes*, 2008, **57** (Suppl 1), A99-A100.
35. Rosenstock J, Banarer S, Fonseca V, et al.— Efficacy and safety of the 11- β -HSD1 inhibitor, INCB13739, added to metformin therapy in patients with type 2 diabetes (abstract). *Diabetes*, 2009, **59**, late breaking abstract 7-LB.
36. Vantghem MC, Marcelli-Tourvieille S, Defrance F, et al.— 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénases. Avancées récentes. *Ann Endocrinol Paris*, 2007, **68**, 349-356.
37. Hwang JY, Lee SH, Kim GS, et al.— HSD11B1 polymorphisms predicted bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women without a clinically apparent hypercortisolemia. *Bone*, 2009, **45**, 1098-1103.
38. Wamil M, Seckl JR.— Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a promising therapeutic target. *Drug Discov Today*, 2007, **12**, 504-520.
39. 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**, 407-414.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.