

L'enzyme 11 β -HSD1 : une nouvelle cible potentielle pour le traitement du diabète de type 2 et des maladies métaboliques liées à l'obésité

Emmanuel Beck (1), André J. Scheen (2)

(1) Assistant (2) Professeur de Clinique (3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie Clinique, Département de Médecine, CHU Liège, Belgique.

Correspondance :

Professeur André Scheen
Département de Médecine
CHU Sart Tilman (B35)
B-4000 4000 Liège Belgique
Tel : 32-4-3667238
Télécopie : 32-4-3667068
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be

La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β HSD1) est une enzyme intervenant dans la transformation de cortisone en cortisol, notamment dans le tissu adipeux et le foie. Elle pourrait être impliquée dans la physiopathologie de l'obésité abdominale, composante centrale du syndrome métabolique, situation proche du syndrome de Cushing. Des inhibiteurs synthétiques sélectifs de la 11 β HSD1 sont en cours de développement avec des résultats préliminaires encourageants, mais qui doivent encore être améliorés avant de constituer une véritable approche innovante dans la prise en charge pharmacologique de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2.

11 BETA-HSD1 ENZYME, A NEW POTENTIAL TARGET FOR THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES AND METABOLIC DISORDERS ASSOCIATED WITH OBESITY

Abstract :

The 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β HSD1) enzyme promotes the local conversion from cortisone to cortisol, especially in the adipose tissue and the liver. It may play a role in the pathophysiology of abdominal obesity and the metabolic syndrome, both showing some similarities with the Cushing syndrome. Synthetic selective inhibitors of 11 β HSD1 are currently in development with encouraging preliminary results that remain, however, to be further improved. Selective inhibitors of 11 β HSD1 may represent an innovative approach in the pharmacological management of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes.

INTRODUCTION

Le syndrome de Cushing se caractérise, notamment, par une obésité centrale, une dysglycémie et une hypertension artérielle. Ces anomalies ressemblent à celles du syndrome métabolique associées à l'obésité abdominale (1,2). Le cortisol est une hormone contrecarrant l'action de l'insuline et l'insulinorésistance est une anomalie importante dans le syndrome métabolique et le diabète de type 2 (DT2). Bien que la cortisolémie et la cortisolurie soient, en général, normales ou à peine accrues dans l'obésité commune, un hypercorticisme tissulaire local pourrait exister en raison d'un dysfonctionnement de l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β HSD1), responsable de l'activation de cortisone en cortisol, en particulier dans le tissu adipeux et le foie, offrant, dès lors, une nouvelle cible thérapeutique potentielle (3-5).

Le présent article a pour but de décrire le rôle de la 11 β HSD1, de résumer les anomalies en cas d'obésité, avec ou sans DT2, et de rapporter brièvement les premiers résultats obtenus chez l'homme avec des inhibiteurs sélectifs de la 11 β HSD1.

ROLE DE LA 11 β HSD1

La 11 β HSD1 intervient dans la transformation de cortisone (inactive) en cortisol (actif) (Figure 1) (2-5) L'exposition tissulaire aux glucocorticoïdes est ainsi modulée localement, indépendamment des variations plasmatiques nyctémérales du cortisol. La distribution de la 11 β HSD1 est ubiquitaire, mais, dans le cas particulier, elle contrôlerait, à un niveau pré-récepteur, les régulations métaboliques dans le tissu adipeux et dans le foie. Dans le tissu adipeux, la 11 β HSD1 jouerait, en outre, un rôle capital dans la différenciation cellulaire (3,5,6).

La régulation de cette enzyme se fait essentiellement par un contrôle de son expression, mais une régulation post-transcriptionnelle a également été proposée, via l'hexose-6-phosphate déshydrogénase (H6PDH) et l'approvisionnement en cofacteur (NADPH) (Figure 1) (2-4). La régulation de la 11 β HSD1 dépend de facteurs inflammatoires, hormonaux, nutritionnels et, potentiellement, pharmacologiques (3,5,6).

DYSFONCTIONNEMENT DE LA 11 β HSD1 DANS L'OBESITE

De nombreuses données animales sont en faveur d'une dysrégulation de la 11 β HSD1 en présence d'une obésité et des modèles de knock-out ou de surexpression de cette enzyme ont confirmé son important rôle métabolique (2-5). En 1997, une expression de la 11 β HSD1 supérieure dans le tissu adipeux péri-viscéral est retrouvée par rapport au tissu adipeux sous-

cutané chez l'homme, ce qui a conduit au concept de « Cushing omental » (7). Cependant, les études *in vitro* ultérieures ne se sont pas révélées univoques (2,4-6). Les résultats des études *in vivo*, analysant les contributions respectives du tissu adipeux (viscéral ou sous-cutané) et du foie, chez l'homme de poids normal ou le sujet obèse, sont également disparates (8). Dès lors, la cible préférentielle (foie ou tissu adipeux) des inhibiteurs de la 11 β HSD1 susceptibles d'être utilisés chez l'homme reste discutée (2,4,5).

Une diminution d'activité de la 11 β HSD1 a été observée chez le sujet obèse non diabétique, mais pas chez le patient obèse DT2 où elle peut même être augmentée (9). Une réduction d'activité de la 11 β HSD1 pourrait être un mécanisme protecteur empêchant le sujet obèse d'évoluer vers un DT2. L'échec de ce processus pourrait mener progressivement au DT2 et aux anomalies métaboliques associées.

ESSAIS D'INHIBITION PHARMACOLOGIQUE DE LA 11 β HSD1

Différents médicaments, utilisés dans le traitement des maladies métaboliques (fibrates, glitazones, metformine), de même que le salicylate, semblent diminuer l'activité de la 11 β HSD1, quoique de façon variable (3,5). L'industrie pharmaceutique tente de développer des inhibiteurs synthétiques, plus puissants et plus sélectifs, de la 11 β HSD1 (10,11). Dans une étude contrôlée de 12 semaines versus placebo chez des patients DT2 sous metformine, une réduction significative du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de l'ordre de 0,4-0,5% avec une dose orale de 100-200 mg par jour d'INCB 013739 a été observée, avec, également, une légère diminution pondérale, une baisse de la glycémie à jeun, une réduction des marqueurs d'insulinorésistance et une amélioration du profil lipidique (12). D'autres résultats encourageants ont été observés avec le MK-0916 chez le patient obèse DT2 (réduction de 0,3% du taux d'HbA_{1c}, du poids et de la pression artérielle) (13) ou avec le MK-0736 chez le patient hypertendu (légère réduction du poids corporel, de la pression artérielle et du cholestérol LDL) (14). Ces essais démontrent l'intérêt thérapeutique potentiel des inhibiteurs sélectifs de la 11 β HSD1 dans la prise en charge de l'obésité, du syndrome métabolique et du DT2. Cependant, globalement, les résultats cliniques sont encore insuffisants par comparaison à ceux obtenus avec d'autres classes de médicaments déjà disponibles.

De nouveaux inhibiteurs de la 11 β HSD1 sont à une phase précoce de développement (5,11,15). Même si cette voie s'avère prometteuse, le chemin sera sans doute encore long

avant qu'un inhibiteur spécifique de la 11 β HSD1 puisse être utilisé un jour en clinique.

CONCLUSION

Une alternative dans le traitement de l'obésité pourrait être de s'attaquer, non pas à l'excès de poids en tant que tel, mais bien aux perturbations fonctionnelles adipocytaires (« adiposopathie »). L'étonnante similitude existant entre le syndrome de Cushing et le syndrome métabolique associé à l'obésité abdominale a suscité l'intérêt pour la 11 β HSD1, une enzyme qui transforme la cortisone inactive en cortisol métaboliquement actif au niveau tissulaire. Les études réalisées, même si elles sont assez disparates, plaident pour une dysfonction de la 11 β HSD1 dans le tissu adipeux et le foie des sujets obèses et/ou DT2. Au vu des résultats de quelques essais cliniques préliminaires, l'inhibition de la 11 β HSD1 représente une approche innovante potentielle dans le traitement de l'obésité et de ses complications métaboliques, y compris les maladies cardiovasculaires.

Figure 1 : La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β HSD1) transforme la cortisone, inactive sur le plan métabolique, en cortisol, métaboliquement actif, avec le NADPH comme cofacteur, essentiellement dans le tissu adipeux et le foie, et représente une nouvelle cible thérapeutique pour des inhibiteurs sélectifs. Dans le rein, une 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 contrôle la réaction enzymatique inverse, du cortisol vers la cortisone.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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: 2692-701.
2. Iovino A, Paquot N, Scheen AJ. Moduler l'exposition tissulaire au cortisol, nouvelle perspective pour réduire le risque métabolique associé à l'obésité. *Rev Med Liège* 2010 ; 65: 140-6 (accessible online : www.rmlg.ulg.ac.be)
3. 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.
4. Iovino A, Paquot N, Scheen AJ. Réduction du risque métabolique associé à l'obésité en modulant l'exposition tissulaire au cortisol. *Rev Med Suisse* 2010; 6 : 1608-12.
5. Gathercole LL, Lavery GG, Morgan SA et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1: translational and therapeutic aspects. *Endocr Rev* 2013 ; 34 : 525-55.
6. Stulnig TM, Waldhäusl W. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1-11.
7. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet* 1997; 349: 1210-3.
8. 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.
9. 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.
10. Wang M. Inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in antidiabetic therapy. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 203: 127-46.
11. Anagnostis P, Katsiki N, Adamidou F et al. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: novel agents for the treatment of metabolic syndrome and obesity-related disorders? *Metabolism* 2013; 62: 21-33.
12. Rosenstock J, Banarer S, Fonseca V et al. Inhibition of 11 β HSD1 in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1516-22.
13. Feig PU, Shah S, Hermanowski-Vosatka A et al. Effects of an 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, MK-0916, in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 498-504.

14. Shah S, Hermanowski-Vosatka A, Gibson K et al. Efficacy and safety of the selective 11 β -HSD-1 inhibitors MK-0736 and MK-0916 in overweight and obese patients with hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5: 166–176.
15. Anderson A, Walker BR. 11 β -HSD1 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Drugs* 2013; 73: 1385-93.