

La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 - 1^{re} partie

Rôle de l'exposition tissulaire au Cortisol dans le risque métabolique lié à l'obésité

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1- First part

Role of Cortisol tissue exposure in the metabolic risk associated with obesity

A. lovino, 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

L'obésité abdominale joue un rôle central dans le développement d'un syndrome métabolique. Certaines similitudes entre le syndrome métabolique et le syndrome de Cushing ont fait rechercher si un excès tissulaire en glucocorticoïdes, malgré des taux sériques normaux, ne pouvait pas jouer un rôle. La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD1), une enzyme qui convertit la cortisone (inactive) en Cortisol (actif) dans les tissus cibles, se révèle d'un grand intérêt. En effet, plusieurs études ont montré une augmentation d'expression et d'activité de cette enzyme en présence d'une obésité. Des données expérimentales obtenues sur des rongeurs mettent en évidence un lien direct entre une augmentation d'activité de la 11HSD1 et l'apparition d'anomalies métaboliques. De plus, le profil métabolique favorable des souris KO pour la 11HSD1 démontre l'intérêt d'une inhibition spécifique de cette enzyme pour corriger les anomalies métaboliques associées à l'obésité. Le développement d'inhibiteurs spécifiques de la 11HSD1 est en cours et les résultats obtenus sur les rongeurs sont prometteurs avec une amélioration des profils glucidique et lipidique. Le développement d'inhibiteurs spécifiques de la 11HSD1 ouvre des perspectives intéressantes dans le traitement du syndrome métabolique ou du diabète de type 2 associés à l'obésité abdominale en clinique humaine.

Mots-clés : Obésité abdominale ; anomalies métaboliques ; Cortisol ; 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 ; glucocorticoïdes.

Summary

Abdominal obesity plays a key role in the development of metabolic syndrome. Similarities between metabolic syndrome and Cushing disease suggest that excessive local tissue exposition to glucocorticoids, despite normal circulating plasma levels, might contribute to the pathophysiology of metabolic syndrome. To this respect, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11HSD1), the enzyme which converts cortisone (inactive) to Cortisol (active) in target tissues, raises much interest. Indeed, several studies showed both increased expression and activity of this enzyme in adipose tissues in presence of obesity. Even more striking, experimental data in rodents showed a direct link between increased 11HSD1 activity and the development of metabolic abnormalities. Furthermore, studies in mice KO for 11HSD1 confirmed the potential of inhibiting this enzyme to attenuate metabolic abnormalities related to visceral adiposity. Selective inhibitors of 11HSD1 are currently in development, and preliminary results obtained in rodents appear promising, with significant improvements in glucose and lipid profiles. The development of potent and selective 11HSD1 inhibitors may open new prospects in the treatment of metabolic syndrome or type 2 diabetes associated with abdominal obesity in humans.

Keywords : Abdominal obesity ; metabolic disturbances ; Cortisol ; 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 ; glucocorticoids.

INTRODUCTION

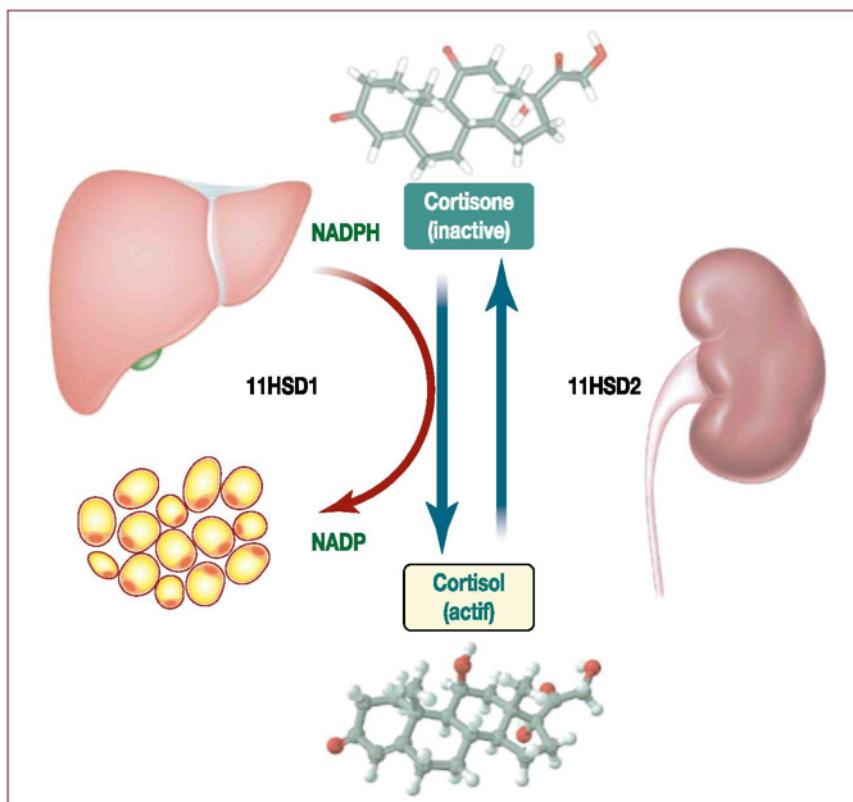
Le syndrome métabolique, associé à l'adiposité abdominale [1], partage plusieurs caractéristiques avec un état d'excès en glucocorticoïdes (GC) représenté par le syndrome de Cushing (obésité centrale, intolérance au glucose, dyslipidémie et hypertension artérielle) [2]. Cette similitude suggère que le syndrome métabolique

pourrait être lié, au moins en partie, à un excès de GC [2]. De plus, il existe un antagonisme fonctionnel entre les GC et l'insuline, en particulier vis-à-vis du métabolisme glucidique. De nombreuses études ont été menées afin de découvrir un lien entre l'obésité, en particulier l'adiposité abdominale, et un éventuel excès en GC [3]. Cependant, les concentrations plasmatiques de GC sont généralement normales, voire abaissées, dans l'obésité [3]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cet apparent paradoxe : d'une part, une sécrétion accrue de GC pourrait être compensée par une clairance augmentée, ce qui se traduit par un taux plasmatique normal ou abaissé ; d'autre part, les récepteurs aux GC, présents dans le système nerveux central et dans le tissu adipeux abdominal, présenteraient des différences fonctionnelles dans l'obésité abdominale [4]. Un contrôle de l'exposition locale aux GC dans les organes proprement dits est une autre hypothèse à considérer [2]. Dans cette optique, une enzyme cellulaire, la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD1), intervient comme amplificateur de la réponse aux GC au sein des tissus cibles [5]. Son implication dans la genèse d'un hypercortisolisme local menant à l'adiposité abdominale, composante principale du syndrome métabolique, est de plus en plus mise en avant [6, 7]. Le but de ce premier article est de présenter les principales caractéristiques de la 11HSD1. Nous résumerons également les observations disponibles chez l'animal qui plaident pour un rôle de cette enzyme dans la physiopathologie de l'obésité et des anomalies métaboliques associées. Nous envisagerons les aspects chez l'homme dans un second article, qui sera davantage consacré aux perspectives thérapeutiques centrées sur les modulations de cette enzyme.

ASPECTS FONDAMENTAUX CONCERNANT LA 11HSD1

Il était communément admis que les principaux déterminants de l'activité des GC étaient leurs concentrations plasma-tiques, en combinaison avec la densité de protéines transporteuses et le nombre de récepteurs tissulaires. Récemment est apparue l'idée d'une « régulation pré-récepteur » de l'action des GC, avec une activité enzymatique présente au sein même des tissus permettant de moduler localement la concentration et l'action du Cortisol. Ceci existe, en fait, pour de nombreuses hormones ; citons, à titre d'exemples, la 5 a-réductase pour la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone ou la 5'mono-iodinase pour la conversion de la thyroxine en triiodothyronine. L'activité des GC dépend de la présence en positon C11 d'un groupe hydroxyle, qui leur garantit l'accèsibilité à leurs récepteurs. L'enzyme responsable de la présence, ou non, de ce groupe est la 11HSD. Cette enzyme intervient dans l'interconversion du Cortisol (actif/C11 hydroxyle) et de la cortisone (inactive / C11 oxo) (*figure 1*). La 11HSD existe, en fait, sous la forme de deux isoenzymes. La distribution, le rôle et la régulation de ces deux isoenzymes sont complètement différents (*tableau 1*). **La 11 HSD de type 2 (11HSD2)** se trouve essentiellement dans le rein. Elle catalyse la réaction allant du Cortisol vers la cortisone (déshydrogénase, réaction d'oxydation) et empêche, par ce mécanisme, l'activation inappropriée des récepteurs minéralocorticoïdes par de hautes concentrations avoisinantes en Cortisol. On la retrouve également dans le placenta, où elle protégerait le fœtus d'une trop grande exposition aux glucocorticoïdes maternels. **La 11 HSD de type 1 (11HSD1)** est localisée, notamment, dans le foie, mais aussi dans le tissu adipeux. Elle catalyse la transformation de cortisone en Cortisol actif (réduction). Elle module ainsi l'exposition au Cortisol des récepteurs aux GC présents dans les tissus indépendamment de la concentration plasmatique en Cortisol [5]. Ces deux isoenzymes seraient impliquées dans toute une série de pathologies [8]. Citons, notamment, l'excès apparent en minéralocorticoïdes, le retard de croissance intra-utérin et l'hypothyroïdie pour la 11HSD2, l'ostéoporose, le syndrome des ovaires micropolykystiques et le syndrome métabolique (thématique plus spécifiquement abordée dans cet article) pour la 11HSD1. Bien que certaines études, moins nombreuses, suggèrent également une altération de l'expression de la 11HSD2 dans l'obésité [9], nous limiterons notre propos à la 11HSD1, qui semble jouer un rôle prépondérant dans la genèse des désordres métaboliques associés à l'adiposité abdominale. Il est sans doute important de noter qu'une double activité de la 11HSD1 (oxydase/réductase) est décrite, influencée, notamment, par le statut de différenciation cellulaire (*figure 2*). Néanmoins, l'action majoritaire est la réduction ; c'est pourquoi nous ne ferons référence qu'à celle-ci lorsque nous parlerons de « l'activité de la 11HSD1 ». Nous décrirons successivement la distribution, le rôle et la régulation de la 11HSD1 [10].

Figure 1 : Illustration du rôle des deux isoformes 11HSD1 et 11HSD2 de l'enzyme 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase dans l'interconversion de la cortisone (inactive/C11 oxo) et du Cortisol (actif/C11 hydroxyde). Le NADPH sert de cofacteur à la réaction de réduction catalysée par la 11HSD1 qui aboutit à l'activation de cortisone en Cortisol.



DISTRIBUTION

La 11HSD1 est exprimée surtout dans le foie, mais aussi dans un grand nombre de tissus de l'organisme. De façon typique, elle est présente dans les tissus-cibles des GC. L'expression la plus élevée de la 11HSD1 se retrouve, outre dans le foie, dans le tissu adipeux, le cerveau, les muscles squelettiques et les muscles lisses vasculaires [5]. De plus, plusieurs études ont montré une variation d'expression tissulaire de la 11HSD1 en relation avec le genre (féminin /masculin) et le poids (mince/obèse). Ces différences seront détaillées dans un prochain article, lorsque nous aborderons les données expérimentales recueillies chez l'homme.

ROLE

La fonction généralement admise pour la 11HSD1 est de permettre aux tissus-cibles de réguler leur exposition aux GC en modulant les concentrations locales en Cortisol. En effet, le Cortisol libre présente une variation nycthémérale assez importante de sa concentration plasmatique. À l'inverse, le taux de cortisone libre est assez constant et est continuellement disponible pour une transformation en Cortisol afin de garantir aux tissus cible une activation adéquate des récepteurs aux GC. La 11HSD1 intervient à ce niveau [5].

De façon plus spécifique, nous allons décrire brièvement les rôles attribués à la 11HSD1 au sein de deux tissus intervenant de façon importante dans le métabolisme glucidique/lipidique et jouant un rôle majeur dans le syndrome métabolique : le foie et le tissu adipeux.

11HSD1 dans le foie

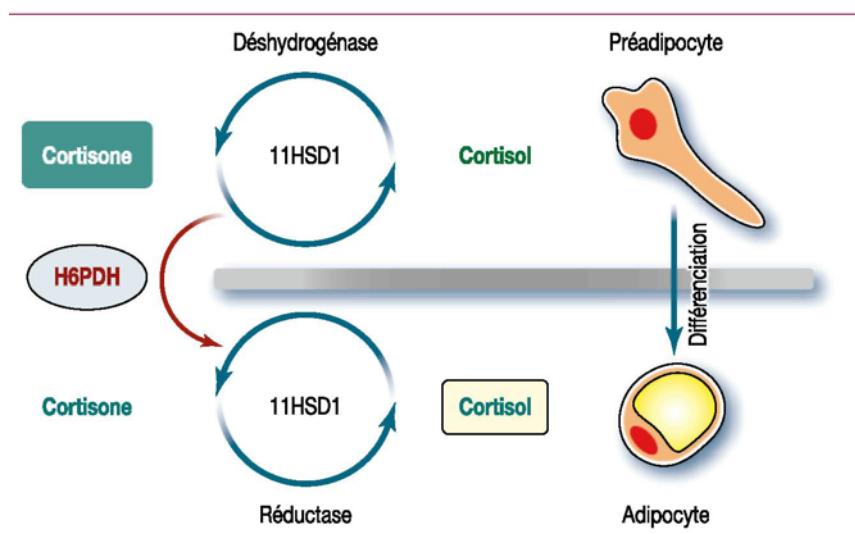
L'activité hépatique de la 11HSD1 est exclusivement de type réductase. La présence de cette enzyme dans le foie confère le pouvoir anti-inflammatoire d'une dose de cortisone administrée oralement et transformée dans les hépatocytes en Cortisol actif. D'un point de vue métabolique, le foie est le siège de la gluconéogenèse. Or, les

GC sont un des acteurs principaux régulant celle-ci et contribuant à stimuler la production hépatique du glucose. Les œstrogènes affectent également la gluconéogenèse (en la réduisant) et il semblerait que cet effet résulte, au moins partiellement, d'une diminution d'activité de la 11HSD1. Les modèles expérimentaux chez les rongeurs et les études *in vitro* suggèrent un rôle modulateur de la 11HSD1 sur la gluconéogenèse hépatique. En fait, on observe, paradoxalement, une diminution d'activité de la 11HSD1 hépatique associée à l'obésité ou au syndrome métabolique. Il a été suggéré que la réduction des taux de Cortisol hépatique qui résulte de la diminution d'expression de la 11HSD1 soit un mécanisme compensateur permettant de limiter l'hyperglycémie en augmentant la sensibilité locale à l'insuline [5].

Tableau I : Principales caractéristiques des deux isoenzymes, 11HSD de type 1 et 11HSD de type 2, de l'enzyme 11β hydroxystéroïde déshydrogénase [Adapté de la réf. 8].

11 HSD type 1	11 HSD type 2
Chromosome 1	Chromosome 16
Localisé dans foie, poumons, gonades, hypophyse, cerveau, tissu adipeux	Localisé dans reins, côlon, glandes salivaires, placenta
Activité bidirectionnelle <i>in vitro</i> (fonction du stade de différenciation adipocytaire)	Activité uniquement déshydrogénase (convertit Cortisol en cortisone)
Activité principalement réductase <i>in vivo</i> (conversion de cortisone en Cortisol)	
Cofacteur : NADH	Cofacteur : NAD
Alimente les récepteurs aux glucocorticoïdes en Cortisol	Protège les récepteurs aux minéralocorticoïdes d'une production excessive de Cortisol

Figure 2 : Illustration de la double activité de la 11HSD1 en fonction du statut de différenciation cellulaire : activité déshydrogénase prédominante au stade pré-adipocytaire (permet la prolifération en maintenant des taux bas de Cortisol) et activité réductase dominante au stade adipocytaire (permet la différenciation en élevant le taux de Cortisol). Ce changement d'activité déshydrogénase/réductase et le moment où celui-ci survient résulteraient de l'activité de l'hexose-6-phosphate déshydrogénase (H6PDH), enzyme qui fournit le NADPH, cofacteur de réduction.



11HSD1 dans le tissu adipeux

La 11HSD1 joue un rôle central dans l'adipogenèse (*figure 2*). Les cellules adipeuses expriment la 11HSD très

tôt dans leur cycle de différenciation. Les préadipocytes expriment, déjà, la 11HSD1 qui agit, à ce stade précoce, comme déshydrogénase (conduisant à l'inactivation du Cortisol). Ensuite, se produirait un « switch » avec prédominance de l'activité réductase (conduisant à l'activation de la cortisone en Cortisol). Cette modification serait due, en partie, à l'activité de l'hexose-6-phosphate déshydrogénase (H6PDH) dont nous décrirons brièvement le rôle potentiel plus loin. Le Cortisol inhibe la prolifération cellulaire, mais stimule la différenciation en adipocytes. Ainsi, une activité déshydrogénase au stade pré-adipocytaire protégerait les adipocytes d'une différenciation trop précoce et leur permettrait de proliférer. L'activité réductase, observée ensuite, marquerait la fin du stade prolifératif et orienterait les cellules vers la différenciation en adipocytes. Cette modification d'activité et le moment où celle-ci survient pourraient être capitaux dans le développement d'une adiposité abdominale [11, 12]. Chez l'homme, il a été suggéré récemment que la libération de Cortisol dans la circulation portale, suite à l'hyperactivity de la 11HSD1 dans la graisse viscérale, puisse contribuer à l'insulinorésistance hépatique en exposant le foie à de hautes concentrations locales en GC [8, 13].

REGULATION

Les mécanismes régulateurs de la 11HSD1 consistent essentiellement en un contrôle de l'expression de l'enzyme. Une régulation survenant en posttranscription a également été avancée. La 11HSD est ancrée dans la membrane du réticulum endoplasmique aux côtés d'une autre enzyme, la H6PDH, déjà citée. Cette dernière métabolise le glucose-6-phosphate et convertit le NADP en NADPH qui est un cofacteur de réduction. Un taux élevé de NADPH, directement lié à l'activité enzymatique de la H6PDH et présent à proximité de la 11HSD, orienterait cette dernière vers l'activité réductase résultant en une activation de la cortisone en Cortisol. C'est la raison pour laquelle il a été suggéré que la H6PDH jouerait un rôle critique dans la régulation de la balance cortisone/cortisol dans les tissus exprimant la 11 HSD [10, 14].

Nous détaillerons quelque peu les principaux facteurs régulant l'expression de l'enzyme.

Facteurs inflammatoires

Les cytokines, interleukine 1 (IL-1) et *Tumor necrosis factor α* (TNF-α) (adipokines), ainsi que l'IL-6 augmentent l'expression de 11HSD1. Il est à noter que le TNF-α diminue la sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux. Or, l'insuline freine les effets stimulateurs du TNF-α sur 11 HSD1. Un cercle vicieux pourrait ainsi être créé : le TNF-α diminue la sensibilité à l'insuline et, par cet effet, l'insuline bloque moins efficacement la stimulation de l'expression de la 11HSD1 par le TNF-α [12]. Une augmentation d'expression de la 11HSD1 est également observée lors de la différenciation des monocytes en macrophages. L'obésité est parfois considérée comme un état inflammatoire chronique [1]. Dès lors, il n'y a qu'un pas à franchir pour envisager que cet état inflammatoire soit, au moins partiellement, responsable de l'augmentation d'activité de la 11HSD1 observée dans l'obésité [10].

Facteurs hormonaux

L'insuline joue sans doute un rôle dans la régulation de la 11HSD1. Cependant, les données ne sont pas univoques. En effet, certains auteurs suggèrent une diminution de l'activité de la 11HSD1 [5], d'autres rapportent une augmentation légère de l'activité quand l'insuline agit seule et une augmentation nettement plus marquée lorsqu'elle agit en combinaison avec la dexaméthasone [15]. L'hormone de croissance et l'IGF-1 (*insulin like growth factor-1*) semblent diminuer l'activité de la 11HSD1 [5, 12]. Il en serait de même des œstrogènes, ce qui pourrait, au moins en partie, expliquer leurs effets métaboliques favorables et leurs effets protecteurs cardio-vasculaires avant la ménopause [12]. Il est intéressant de noter que le Cortisol est, non seulement le produit de la 11HSD1, mais qu'il stimule également l'expression de celle-ci, réalisant ainsi une régulation de type feedback positif. Par ailleurs, la cortisone, substrat de la 11HSD1, augmente aussi l'expression de cette enzyme [12].

Facteurs nutritionnels

Il est suggéré que les variations d'apports en glucides et les modifications de la glycémie, en influençant l'activité de la H6PDH citée ci-dessus, moduleraient l'activité de la 11HSD1 [10]. Plusieurs études chez les souris ont testé l'influence de différents facteurs alimentaires. Il semble qu'un régime riche en lipides soit associé à une diminution d'activité de la 11HSD1, mécanisme qui pourrait être interprété comme un mécanisme compensateur. Ces données ont mené à penser qu'un des rôles de la 11HSD1 est de faciliter l'adaptation aux modifications de régimes alimentaires et qu'une perturbation de ce mécanisme régulateur pourrait être responsable de l'augmentation de la 11HSD1 dans les tissus adipeux en présence d'une obésité [16, 17].

Facteurs et cofacteurs de transcription

Des différences de facteurs de transcription et cofacteurs pourraient expliquer certaines variations d'expression de la 11HSD1 observées au sein de divers tissus. Chez les rongeurs, il a été montré que les facteurs de transcription associés à la différentiation adipocytaire, comme les *Peroxisomeproliferator activated receptors-gamma* (PPAR γ), diminuent l'expression de la 11HSD1 par des mécanismes moléculaires encore inconnus [18].

Médicaments

Les agents antidiabétiques et hypoli-pémiants ont été étudiés. Le clofibrate (pionnier de la classe des fibrates) et la troglitazone (prise comme modèle des thiazolidinediones) diminuent de façon significative la transcription du gène de la 11HSD1. Or, on sait que le mécanisme d'action de ces médicaments passe par l'activation des PPAR α et PPAR γ , respectivement [15]. Certaines observations réfutent toutefois une activité directe des PPAR sur l'expression ou l'activité de la 11HSD1 et suggèrent plutôt que la diminution d'expression de la 11HSD1 observée lors de traitements par ago-nistes PPAR α et PPAR γ et la relative augmentation de sensibilité à l'insuline qui en résulte sont dues à une action de type indirect [19]. Cette dernière pourrait, par exemple, être induite par des modifications de distribution graisseuse, et non résulter d'une réduction intracellulaire des GC par une action directe sur la 11HSD1. La metformine semble diminuer également la transcription du gène de la 11HSD1, mais de manière beaucoup moins marquée [15]. De façon intéressante pour le clinicien, ces divers médicaments ont été proposés pour traiter l'une ou l'autre des composantes du syndrome métabolique et de nouvelles perspectives sont envisagées dans ce domaine [8].

DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LE RONGEUR

De nombreuses études ont été conduites afin de tester l'hypothèse selon laquelle une augmentation d'activité de la 11HSD1 interviendrait dans la phy-siopathologie des perturbations métaboliques en relation avec l'obésité et qu'inversement, une invalidation du gène de la HSD1 procurerait une protection contre la survenue d'anomalies métaboliques induites par des manipulations diététiques chez le rongeur. Cette étape ouvre la voie au développement d'inhibiteurs de cette enzyme susceptibles de jouer un rôle bénéfique dans ce type de pathologie chez l'homme [8].

ÉTUDES DE MANIPULATION GENETIQUE

Plusieurs modèles expérimentaux ont pu être développés. Nous limiterons notre analyse aux études les plus marquantes réalisées dans différents modèles de souris.

Un modèle de souris transgéniques surexprimant la 11HSD1 spécifiquement dans le tissu adipeux a été conçu. Ces souris ont développé toutes les caractéristiques du « syndrome métabolique », incluant obésité, hyperglycémie, résistance à l'insuline, hypertension et dyslipidémie [10, 20]. De plus, des taux élevés de GC ont été mis en évidence dans le tissu adipeux et dans la veine porte (niveau pré-hépatique), mais non au niveau systémique. Notons toutefois que l'augmentation de masse adipeuse observée chez ces souris transgéniques est due à une hypertrophie des cellules adipeuses uniquement alors que, dans l'obésité humaine, il existe une combinaison d'hypertrophie des adipocytes et d'hyperplasie des pré-adipocytes [12]. Un deuxième modèle de souris transgénique surexprimant la 11HSD1, au niveau hépatique cette fois, a permis d'observer l'apparition d'une insulinorésistance modérée, d'une dyslipidémie et d'une hypertension. En revanche, il n'y avait pas d'obésité, ni d'intolérance au glucose développées spontanément dans ce modèle [10, 20]. Le tableau du « syndrome métabolique » est donc incomplet dans cette condition de surexpression de la 11HSD1 spécifiquement dans le foie. Un troisième modèle est celui des souris *knockout* (KO) pour la 11HSD1, modèle où l'activité de l'enzyme est complètement inhibée, tant dans les adipocytes que dans les hépatocytes. Dans ces conditions, des taux plasmatiques normaux en GC s'accompagnent de taux tissulaires faibles dans les différents organes, en particulier, le tissu adipeux et le foie. De façon intéressante, ces souris semblent protégées vis-à-vis d'une dyslipidémie, d'une intolérance au glucose et d'une obésité, lorsqu'elles sont soumises à un régime riche en lipides [10,20].

Récemment, des chercheurs ont étudié l'expression de la 11HSD1 au sein des îlots de Langerhans chez le rongeur. La 11HSD1, localisée dans les cellules α , produit du Cortisol et régule la sécrétion du glucagon. De plus, il semble qu'elle limite, de manière paracrine, la sécrétion d'insuline par les cellules β [21]. Cette nouvelle donnée plaide pour une implication de la 11HSD1 dans la pathogénie du diabète de type 2, possiblement via une action pancréatique, et accroît encore l'intérêt pour le développement d'inhibiteurs de la 11HSD1 dans le traitement du diabète [8, 22].

Ces observations mettent en évidence un lien étroit entre une surexpression de la 11HSD1 et l'apparition d'anomalies métaboliques chez la souris mimant le « syndrome métabolique » chez l'homme. Par ailleurs, le modèle *knockout* démontre tout l'intérêt d'une inhibition de cette enzyme pour diminuer le risque métabolique. De plus, il semblerait que le tissu adipeux puisse être plus déterminant que le tissu hépatique dans l'apparition de l'ensemble des perturbations métaboliques observées.

ÉTUDES PHARMACOLOGIQUES

Les inhibiteurs « naturels » de la 11HSD1 sont dérivés de la réglisse, incluant l'acide glycyrrhétinique. La carbénoxolone (un médicament jadis utilisé dans le traitement de l'ulcère peptique) en est un dérivé ester. Celle-ci inhibe la HSD1 de façon très puissante, mais non spécifique. Ces dérivés ont été testés chez des rats obèses et se sont révélés pour le moins inefficaces. Ainsi, l'inhibition de la 11HSD1 est observée uniquement dans le foie, mais pas dans le tissu adipeux. Il en résulte que la carbénoxolone n'a aucun effet sur la prise alimentaire ou le gain de poids, ni sur la glycémie lors d'un test de tolérance au glucose. Cependant, elle augmente le taux de HDL chez les rats obèses et accroît la réponse insulinique plasmatique au glucose [23]. Ceci suggère qu'un traitement par inhibiteur de la 11HSD1, pour être pleinement efficace sur le plan métabolique, doit agir sur le tissu adipeux. De plus, ce type de composé, non sélectif, possède une action inhibitrice sur la 11HSD de type 2, ce qui peut occasionner des manifestations indésirables telles que rétention hydrosodée, hypertension artérielle et hypokaliémie [24].

Divers autres composés « naturels » ont aussi fait l'objet de recherches afin de déterminer leur pouvoir inhibiteur sur la 11HSD1. À titre d'exemple, des stéroïdes endogènes (dérivés des corticostéroïdes surrénaux, de la progestérone ou des androgènes) ou encore l'acide chénodésoxycholique (un acide biliaire produit par le foie) ont montré des propriétés inhibitrices de la 11HSD1 [25,26]. Leur intérêt clinique n'est cependant pas démontré.

Des inhibiteurs synthétiques, plus sélectifs vis-à-vis de la 11HSD1, ont été développés avec des résultats prometteurs [22]. Ainsi, un composé arylsulfonamidothiazole (BVT 2733) a montré une inhibition sélective de la 11HSD1 et s'est révélé efficace dans plusieurs variétés de souris diabétiques en réduisant la glycémie, l'insulinémie et la production hépatique de glucose [27, 28]. Une autre étude a montré une diminution significative du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) dans un autre modèle de souris hyperglycémique [29]. De plus, BVT 2733 diminue les taux de cholestérol, d'acides gras libres et de triglycérides plasmatiques, rappelant le modèle des souris KO décrit plus haut. Un autre inhibiteur sélectif, le composé 544, provoque une perte de poids chez des souris rendues obèses par manipulations diététiques et semble diminuer le taux de formation de la plaque athéromateuse chez des souris apoE-/- [30].

Plus récemment, un nouvel inhibiteur de la 11HSD1, le BVT 116429, a été testé sur des souris diabétiques. Cette molécule augmente modérément le taux d'adiponectine sérique ; par ailleurs, elle améliore la glycémie à jeun, de manière comparable à ce qui est observé avec la rosiglitazone. L'effet sur l'adiponectine observé dans cette étude permet d'entrevoir un autre mécanisme d'action métabolique des inhibiteurs de la 11HSD1 [29].

Un autre inhibiteur spécifique de la 11HSD1 (composé 2922) a démontré récemment sa capacité à améliorer la tolérance au glucose dans un modèle de souris génétiquement modifiée prédisposée à développer une obésité, une insulinorésistance, une dyslipidémie et une athérosclérose accélérée [31]. Une autre étude du même groupe, réalisée dans un modèle de souris rendue obète par des manipulations diététiques, suggère que l'efficacité de l'inhibiteur de la 11HSD1 sur l'homéostasie glycémique est influencée par le moment d'administration de l'agent. Ainsi, suivant le rythme circadien hormonal, l'amélioration de la tolérance au glucose est maximale lorsque l'inhibiteur de la 11HSD1 est administré l'après-midi au moment où le taux circulant de corticostérone est le plus élevé [32].

L'inhibition de la HSD1 pourrait être utilisée en complément d'autres interventions pharmacologiques. Ainsi, une étude récente a montré qu'une inhibition de la 11HSD1, couplée à une activation des récepteurs PPAR-γ (par la rosiglitazone), exerce un effet additif sur la réduction de la stéatose hépatique et de l'hypertriglycéridémie chez des rats rendus obèses par des manipulations diététiques [33]. Dans cette étude, la rosiglitazone, comme attendu, augmente nettement le taux plasmatique d'adiponectine alors que l'inhibiteur de la HSD1 accroît plutôt l'expression du récepteur à l'adiponectine. Ces données permettent d'espérer une complémentarité clinique lors de l'utilisation combinée de ces deux types de molécules, ainsi que nous aurons l'occasion de le discuter dans un prochain article [8].

CONCLUSION

Partant des similitudes morphologiques et fonctionnelles entre la maladie de Cushing et le syndrome métabolique, divers chercheurs se sont posé la question de savoir si le syndrome métabolique, avec sa composante d'adiposité abdominale, ne pourrait pas être considéré comme un « *Cushing's omental* ». L'enzyme tissulaire 11HSD1 a été incriminée dans cette problématique. Des recherches nombreuses chez les rongeurs plaident, de fait, en faveur d'une intervention de la 11HSD1, au sein des tissus adipeux, hépatique et peut-être aussi pancréatique, dans l'obésité et les anomalies métaboliques associées. Ces observations ont stimulé la recherche pharmaceutique, avec le développement d'inhibiteurs spécifiques de la 11HSD1 destinés, chez l'homme, au traitement du syndrome métabolique et du diabète de type 2 associés à l'obésité abdominale. Les données en faveur d'un rôle métabolique de la 11HSD1 chez l'homme et les perspectives thérapeutiques faisant appel à des inhibiteurs spécifiques de la 11HSD1 feront l'objet d'un prochain article [8].

Conflits d'intérêt

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

Références

- [1] Després J P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? Ann Med 2006;38:52-63.
- [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] Björntorp P, Rosmond R. Obesity and Cortisol. Nutrition 2000;16:924-36.
- [4] Ljung T, Ottosson M, Ahlberg AC, et al. Central and peripheral glucocorticoid receptor function in abdominal obesity. J Endocrinol Invest 2002;25:229-35.
- [5] 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.
- [6] Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? Lancet 1997;349:1210-3.
- [7] Tomlinson JW, Stewart PM. "Cushing's disease of the omentum"--fact or fiction? J Endocrinol Invest 2004; 27:171-4.
- [8] Vantyghem M-C, Marcelli-Tourville S, Defrance F, et al. 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénases. Avancées récentes. Ann Endocrinol (Paris) 2007;68:349-56.
- [9] Müssig K, Remer T, Haupt A, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activity is elevated in severe obesity and negatively associated with insulin sensitivity. Obesity (Silver Spring) 2008;16:1256-60.
- [10] 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.
- [11] 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;87:1205-10.
- [12] StulnigTM, Waldhausl W. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase Type 1 in obesity and Type 2 diabetes. Diabetologia 2004;47:1 -11.
- [13] 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.
- [14] Bujalska IJ, Draper N, Michailidou Z, et al. Hexose-6-phosphate dehydrogenase confers oxo-reductase activity upon 11 beta-hydroxy-steroid dehydrogenase type 1. J Mol Endocrinol 2005;34:675-84.
- [15] 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;285:10-8.
- [16] Nieuwenhuizen AG, Rutters F. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance. Physiol Behav 2008;94:169-77.
- [17] Walker BR. Extra-adrenal regeneration of glucocorticoids by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 : physiological regulator and pharmacological target for energy partitioning. Proc Nutr Soc 2007;66:1-8.
- [18] Berger J, Tanen M, Elbrecht A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit adipocyte 11 beta-

hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. J Biol Chem 2001;276:12629-35.

[19] Wake DJ, Stimson RH, Tan GD, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- α and - γ agonists on 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in subcutaneous adipose tissue in men. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1848-56.

[20] Morton NM, Seckl JR. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. Front Horm Res 2008;36:146-64.

[21] 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.

[22] Boyle CD, Kowalski TJ. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents. Exp Opin Ther Pat 2009;19:801-25.

[23] Livingstone DE, Walker BR. Is 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 a therapeutic target? Effects of carbenoxolone in lean and obese Zucker rats. J Pharmacol Exp Ther 2003;305:167-72.

[24] Stewart PM, Edwards CR. The cortisol-corti-sone shuttle and hypertension. J Steroid Biochem Mol Biol 1991;40:501-9.

[25] Latif SA, Pardo HA, Hardy MP, et al. Endogenous selective inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms 1 and 2 of adrenal origin. Mol Cell Endocrinol 2005;243:43-50.

[26] Diederich S, Grossmann C, Hanke B, et al. In the search for specific inhibitors of human 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenases (11 β -HSDs): chenodeoxycholic acid selectively inhibits 11 β -HSD-I. Eur J Endocrinol 2000;142:200-7.

[27] Alberts P, Engblom L, Edling N, et al. Selective inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 decreases blood glucose concentrations in hyperglycaemic mice. Diabetologia 2002;45:1528-32.

[28] Alberts P, Nilsson C, Selén G, et al. Selective inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 improves hepatic insulin sensitivity in hyperglycaemic mice strains. Endocrinology 2003;144:4755-62.

[29] Sundbom M, Kaiser C, Björkstrand E, et al. Inhibition of 11 betaHSD1 with the S-phenylethyl aminothiazolone BVT116429 increases adiponectin concentrations and improves glucose homeostasis in diabetic KKAY mice. BMC Pharmacol 2008;8:3.

[30] Hermanowski-Vosatka A, Balkovec JM, Cheng K, et al. 11beta-HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice. J Exp Med 2005;202:517-27.

[31] Lloyd DJ, Helmering J, Cordover D, et al. Antidiabetic effects of 11 beta-HSD1 inhibition in a mouse model of combined diabetes, dyslipidaemia and atherosclerosis. Diabetes Obes Metab 2009;11:688-99.

[32] Véniant MM, Hale C, Komorowski R, et al. Time of the day for 11 beta-HSD1 inhibition plays a role in improving glucose homeostasis in DIO mice. Diabetes Obes Metab 2009;11:109-17.

[33] 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 (Lond) 2009;33:601-4.