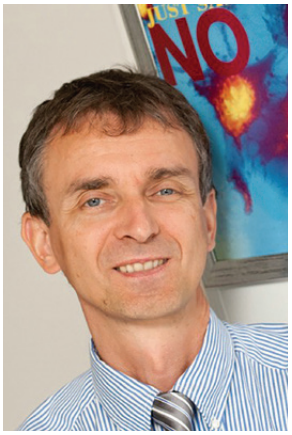
Les agonistes des récepteurs adrénergiques Beta-3: potentiel thérapeutique dans le traitement du prédiabète et de l'insuffisance cardiaque

Lauriane Y.M. Michel[1], Jean-Luc Balligand[1,2]

1. Pôle de Pharmacologie et Thérapeutique, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain, Bruxelles
2.Département et Service de Médecine interne, Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles



Jean-Luc Balligand

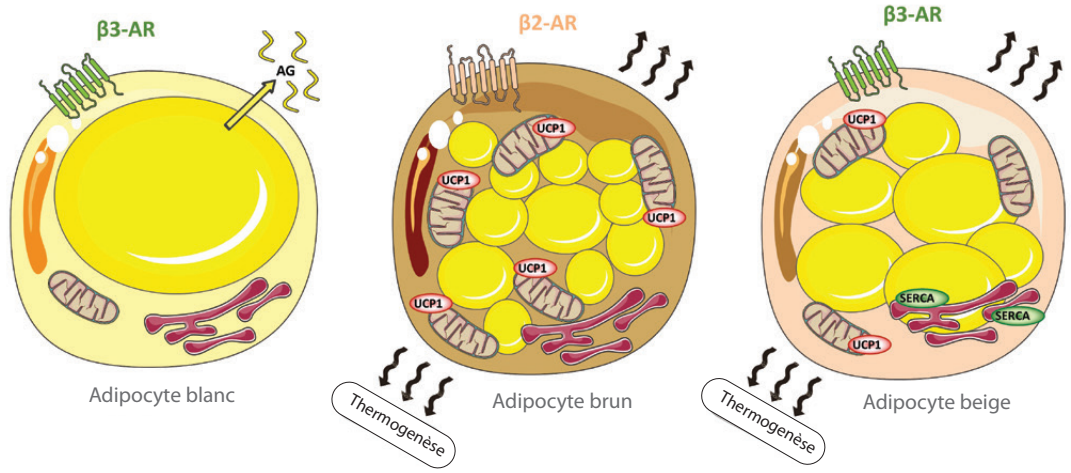
Lauriane Michel

Ces dernières années, le troisième isotype de bêta-adrénorecepteurs (ß3-AR) a trouvé un regain d'intérêt dans les recherches visant à prévenir et traiter les dysfonctions métaboliques.
À l'origine de ce regain est l'autorisation de mise sur le marché d'une nouvelle famille d'agonistes ayant une spécificité accrue pour le récepteur humain. Approuvée par les autorités sanitaires pour le traitement de l'hyperactivité vésicale, l'utilisation d'agoniste stimulant le ß3-AR adipocytaire se révèle prometteuse dans le traitement des dérégulations métaboliques, notamment chez le patient prédiabétique, avec une amélioration significative de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline. En outre, les données précliniques suggèrent également un apport bénéfique de la stimulation du ß3-AR cardiomyocytaire chez les patients à haut risque de développer une insuffisance cardiaque (IC). Cette revue s'attache à explorer les récents résultats cliniques ainsi que les mécanismes sous-jacents de signalisation par le ß3-AR dans les différents types cellulaires.

V2985F

Figure 1:

Mécanismes de thermogenèse des différents tissus adipeux chez l'homme. Ces processus impliquent la stimulation des récepteurs ß-adrénergiques activant la lipolyse des gouttelettes lipidiques (en jaune) ainsi que le découplage de la respiration mitochondriale par UCP1 et du captage du Ca^{2+} par le réticulum endoplasmique (en rose) par SERCA. Dans les adipocytes blancs, la stimulation du ß3-AR induit uniquement une lipolyse menant à la libération d'acides gras non-esterifiés (AG) sans thermogenèse.



Implications du ß3-AR dans les tissus adipeux

L'intérêt pour le récepteur beta-adrénergique ß3 (ß3-AR) a émergé dans les années 80 suite à son identification dans les tissus adipeux chez des modèles précliniques de rongeurs (1), en particulier dans les adipocytes bruns responsables de la thermogenèse, laissant présager un effet anti-obésité par la stimulation du ß3-AR (2). Depuis lors, les travaux de recherche ont mis en évidence des disparités dans l'expression et le rôle du ß3-AR selon le sous-type de tissu adipeux (blanc, brun, beige) ainsi que le type de modèle préclinique (**Figure 1**).

Dans les **adipocytes blancs** humains, la stimulation du ß3-AR déclenche la lipolyse par l'activation de la voie de signalisation cAMP/PKA permettant la translocation de lipases à la surface de la gouttelette lipidique (3), aboutissant à la lipolyse des triglycérides stockés et donc au relargage de glycérol et d'acides gras non estérifiés dans la circulation (**Figure 1**).

Le **tissu adipeux brun**, quant à lui, dissipe l'énergie sous forme de chaleur, protégeant ainsi l'organisme contre l'hypothermie. Localisé principalement dans la région interscapulaire, il est activé lors d'une exposition au froid par la libération locale de noradrénaline générée par le système nerveux sympathique. La thermogenèse sans frisson du tissu adipeux brun est médiée par l'activation de la voie cAMP/PKA induisant une lipolyse accrue via l'activation des lipases mais aussi l'activation et la régulation positive de la protéine UCP1 (*uncoupling protein-1*) responsable du découplage mitochondrial. Des travaux récents attribuent la capacité thermogénique des adipocytes bruns humains au récepteur adrénergique ß2 (4), contrairement à l'activation spécifique du ß3-AR chez le rongeur, expliquant également les faibles résultats des essais cliniques visant à stimuler le tissu adipeux brun humain.

Les **adipocytes beiges** ont été identifiés dans les années 2000 au sein de dépôts de tissus adipeux blancs (5). Ces adipocytes, pourvus d'une capacité thermogénique, se développent à partir d'une cellule précurseur d'adipocyte blanc et acquiert dès lors des caractéristiques intermédiaires entre un adipocyte brun et blanc en termes de taille, de nombre de gouttelettes lipidiques ainsi que de contenu mitochondrial (**Figure 1**). Ce processus de «beigissement» d'une sous-population d'adipocytes blancs est obtenu par la stimulation du ß3-AR chez les modèles précliniques comme chez l'humain. Ces adipocytes beiges ont pour autre particularité d'effectuer leur thermogenèse en utilisant deux processus distincts: une thermogenèse dépendante d'UCP1 similaire aux adipocytes bruns, mais également une voie non canonique impliquant une thermogenèse par le découplage du transport de Ca2+ de l'ATPase SERCA2b (6). Ce dernier processus est médié à hauteur de 70% par l'activation de ß3-AR, les 30% restants étant imputé à ß1-AR.

Agonistes ß3-AR: efficacité et tolérabilité

La possibilité de stimulation pharmacologique a suscité un grand intérêt, le ß3-AR étant une cible d'autant plus intéressante qu'il n'est pas soumis aux phénomènes de désensibilisation, contrairement aux autres ß-AR, et que son expression est limitée à quelques organes (tissu adipeux, vessie, myocarde, endothélium) présageant d'une action pharmacologique efficace à long terme avec un risque d'effets secondaires réduit.

Les résultats prometteurs des agonistes ß3-AR sur les modèles précliniques d'obésité obtenus dans les années 80 n'ont pas été retrouvés lors des essais cliniques. Certains agonistes ont été abandonnés du fait de leur faible sélectivité pour le ß3-AR humain

Tableau 1:

Effets métaboliques observés dans les études cliniques utilisant les agonistes ß3-AR (n.m.: non mesuré).

		NCT02596776 (10)	NCT03049462 (9)	NCT02919176 (11)
Intervention	Agoniste	mirabegron	mirabegron	mirabegron
	Nombre de patients	6	14	13
	Type de patients	Personnes obèses	Personnes en bonne santé	Personnes agées, obèses
	Durée traitement	10 semaines	4 semaines	12 semaines
	Dose/jour	**50mg**	**100mg**	**50mg**
Masse corporelle	Poids	=	=	=
Activation tissu adipeux brun	^{18}FDG	n.m.	↗	= (8 sans tissu adipeux brun)
	Volume tissu adipeux brun	n.m.	↗	=
Effets cardio-vasculaires	Rythme cardiaque	=	↗ 6.4 ± 2.3	=
	Tension artérielle systolique	=	↗ 8.2 ± 2.5	=
	Tension artérielle diastolique	=	=	=
Activation tissu adipeux blanc	Acides gras non estérifiés	n.m.	↗	↗
	Adiponectine	n.m.	↗	=
Beigissement	UCP1	↗	n.m.	↗
	Cidea	↗	n.m.	↗
Paramètres métaboliques	Sensibilité à l'insuline	n.m.	↗	↗
	Tolérance au glucose	n.m.	↗	↗

causant une activation des ß1-2AR et de nombreux effets secondaires; les autres furent également écartés parce que ne satisfaisant pas les critères principaux des essais cliniques comme la stimulation du tissu adipeux brun, la réduction de l'obésité et du poids corporel. Ces médiocres résultats, initialement attribués à la faible quantité de tissu adipeux brun présent chez les patients âgés et/ou obèses sont dorénavant expliqués par les travaux récents remettant en cause le rôle du ß3-AR dans le tissu adipeux brun humain (4).

Au début des années 2000, le ß3-AR est identifié comme le récepteur prédominant de la relaxation du muscle lisse du détrusor humain. Un nouvel agoniste ß3-AR de spécificité supérieure pour le récepteur humain, le **mirabegron**, est testé et validé dans le traitement de l'hyperactivité vésicale et obtient en 2012 l'autorisation de mise sur le marché en Europe. L'innocuité cardiovasculaire du mirabegron a été soigneusement évaluée (en particulier du fait de l'expression de ß3-AR dans l'endothélium vasculaire et le myocarde). Pour la dose actuelle recommandée de 50mg/jour, une augmentation de la fréquence cardiaque (FC) d'environ 1bpm et de la pression artérielle systolique (PAS) < 1mmHg sont observés. L'intervalle QTc n'est allongé qu'à la dose suprathérapeutique de 200mg. Un deuxième agoniste ß3-AR, le **vibegron**, est actuellement en essai clinique de phase III dans le traitement de l'hyperactivité vésicale (EMPOWUR).

Effet des agonistes ß3-AR sur les tissus adipeux

La disponibilité de nouveaux agonistes ß3-AR tels que le mirabegron ainsi que la (re)découverte du tissu adipeux beige chez l'homme adulte ont mené à de nouveaux essais cliniques visant à prévenir et/ou retarder les dysfonctions métaboliques.

Aucun des essais cliniques réalisés n'ont observé de perte de poids ou de changement de la masse adipeuse. Cependant, toutes les études évaluant l'effet chez des sujets en bonne santé d'une dose unique de mirabegron (7, 8) ou d'un traitement prolongé de 4 semaines (9) corroborent une augmentation de la dépense énergétique au repos ainsi que la stimulation du tissu adipeux blanc comme du tissu adipeux brun pour des doses de 100mg ou plus. Il est cependant difficile de conclure quant à la spécificité pour le ß3-AR de la stimulation du tissu adipeux brun, la dose administrée pouvant être jusque 4 fois supérieur à la dose journalière recommandée de 50mg/jour.

Les essais cliniques évaluant l'effet d'un traitement de 10 à 12 semaines à la dose recommandée (50mg/j) sur des patients obèses et/ou âgés n'ont révélé aucun effet cardiovasculaire indésirable (10, 11) (**Tableau 1**). De la même manière, avec ce dosage, aucune augmentation de la dépense énergétique ni activation du tissu adipeux brun n'a été observée chez les patients pourvus de tissu

Tableau 2:

Les agonistes ß3-AR dans les études cliniques portant sur l'IC.

		BEAT-HF I	BEAT-HF II	SPHERE-HF	BETA3-LVH
Description	Patients	70	56	80	296
	Pathologie	IC avec fraction d'éjection réduite (≤40%) NYHA Classe II-III	IC avec fraction d'éjection réduite (< 35%) NYHA Classe III-IV	Hypertension pulmonaire chronique secondaire à l'IC	Cardiopathie structurelle à haut risque de développement ou d'aggravation d'ICFEP NYHA Classe II max.
	Rationnel provenant des études pré-cliniques	Réduction du stress oxydatif et de l'accumulation Na^+ myocytaire Amélioration de la fraction d'éjection dans l'IC	Réduction du stress oxydatif et de l'accumulation Na^+ myocytaire Amélioration de la fraction d'éjection dans l'IC pour FE < 35%	Amélioration hémodynamique pulmonaire, remodelage et performance du VD	Amélioration de la relaxation diastolique du VG, réduction hypertrophie et fibrose myocardique
Intervention	Agoniste	Mirabegron	Mirabegron	Mirabegron	Mirabegron
	Dose/jour	25-300mg	300mg	50-200mg	50mg
	Durée	6 mois	6 mois	4 mois	12 mois
	Traitement additionnel	Inhibiteurs ß1/ ß2-AR	Inhibiteurs β1/ β2-AR	-	-
Paramètres étudiés	Primaires	Fraction d'éjection VG	Fraction d'éjection VG	Résistance vasculaire pulmonaire	Indice de masse VG (par IRM) Fonction diastolique (E/e')
	Secondaires	Fonction diastolique Paramètres reflétant le remodelage myocardique	Fonction diastolique Paramètres reflétant le remodelage myocardique	Paramètres reflétant le remodelage myocardique Fraction d'éjection VD	Paramètres reflétant le remodelage myocardique et la fibrose cardiaque (IRM) Effet systémique sur la fonction endothéliale Activation du tissu adipeux (PET-CT) Paramètres métaboliques
Résultats		Pas d'amélioration de la fraction d'éjection du VG Bénéfice suggéré pour patients avec une dysfonction sévère du VG	Attendus en 2021	Attendus en 2021	Attendus en 2022

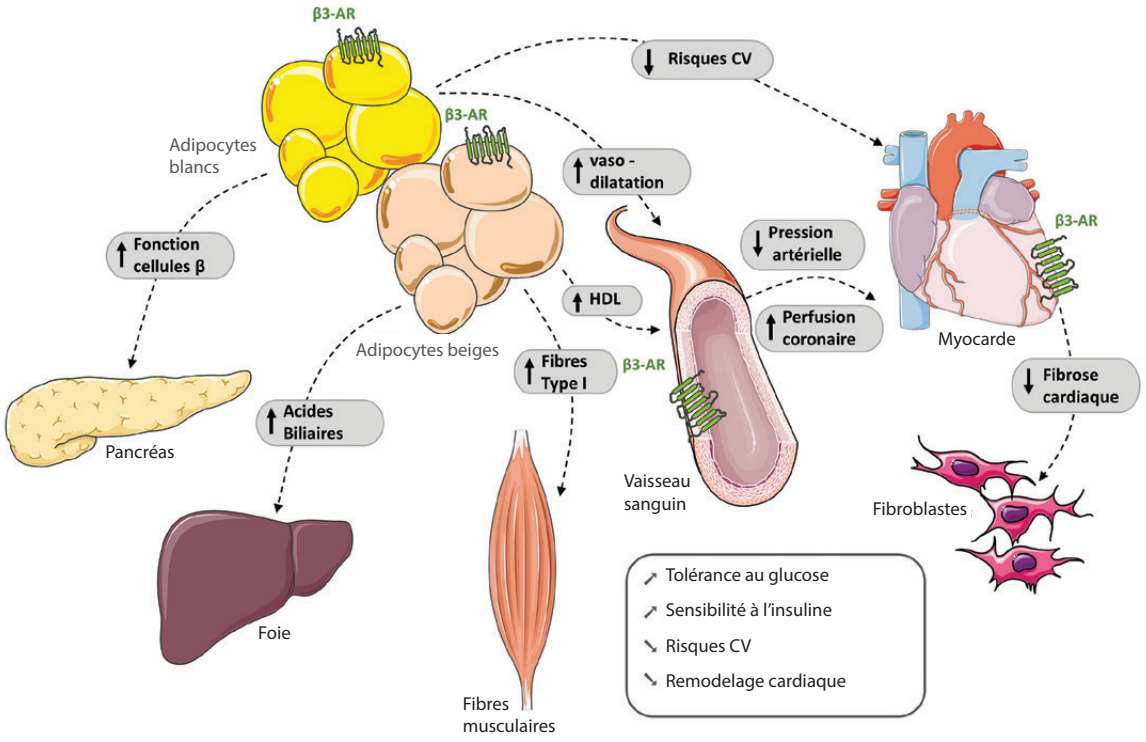
adipeux brun (par ailleurs réduit chez les sujets obèses et âgés). Ces résultats confortent l'idée que **seuls des dosages supra-thérapeutiques entraînent des effets secondaires cardiaques à la suite d'une activation aspécifique des ß1-AR et ß2-AR, et activent la thermogenèse du tissu adipeux brun par la stimulation aspécifique du ß2-AR**.

En revanche, à la dose thérapeutique de 50mg/jour, on observe une activation significative des adipocytes blancs et beiges (10, 11) ainsi que l'induction d'un «beigissement» du tissu adipeux blanc significativement plus élevée que celle induite par une exposition au froid ou par le traitement avec l'anti-diabétique pioglitazone à la dose de 30mg/jour (12).

Cette stimulation des adipocytes par le mirabegron a été associée à une **amélioration significative de la tolérance au glucose et**

Figure 2:

Effets systémiques des agonistes ß3-AR. Représentation des effets des agonistes, tant directs sur les tissus exprimant les récepteurs ß3-adrénergiques, qu'indirects par la libération de médiateurs (encore à identifier) agissant à distance sur d'autres organes.



de la sensibilité à l'insuline chez les sujets sains et obèses (9-11), malgré l'absence de changement mesurable de la glycémie à jeun et de l'insulinémie. Bien que ces études n'incluent pas de groupe placebo, les résultats semblent prometteurs; 5 des 9 patients prédiabétiques inclus dans une des études ne l'étaient plus à la fin du traitement (50mg/j-10 semaines) selon les critères de l'*American Diabetes Association* (11). Ces améliorations sont plus que probablement imputables à un effet sur les tissus adipeux blanc et beiges, même si les métabolites et /ou adipokines impliqués dans la communication avec les tissus périphériques (e.a. pancréas, muscles, cœur) à l'origine de la régulation du métabolisme restent encore à identifier.

L'administration d'agonistes ß3-AR de manière systémique est susceptible d'affecter différemment les tissus adipeux en fonction du contenu en adipocytes beiges, de la capacité lipolytique ainsi que des niveaux d'expression du ß3-AR. Au niveau vasculaire, la stimulation par ß3-AR du tissu adipeux périvasculaire génère une libération de NO dépendante de l'AMPc qui atténue la réponse contractile des artères mésentériques et de l'aorte chez les rongeurs (13, 14). De récentes études mettent également en évidence une **teneur plus élevée en adipocytes beiges dans le tissu adipeux viscéral humain que dans le tissu adipeux sous-cutané** (15). Cette constatation est d'autant plus importante que **le «beigissement» du tissu adipeux viscéral est susceptible d'avoir un impact sur la santé humaine, car l'abondance du tissu adipeux blanc viscéral est associée à un risque accru de diabète, d'hypertension et d'athérosclérose (16) et également au vieillissement cardiaque** par la sécrétion d'adipokine profibrotique (17). Ainsi le tissu adipeux peut affecter la biologie des tissus périphériques et des organes n'exprimant pas le ß3-AR de manière endogène.

Effets systémiques de la stimulation adipocytaire

C'est notamment le cas pour la régulation de la glycémie. L'amélioration de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline observée dans les études cliniques après traitement au mirabegron suggère un meilleur captage du glucose par les tissus périphériques. Si les index d'insulino-sensibilité Matsuda et HOMA-IR ne sont pas affectés par le traitement au mirabegron, celui-ci induit bien une augmentation de l'effet de l'insuline mesuré par clamp euglycémique hyperinsulinémique (11).

En parallèle, l'augmentation de la tolérance au glucose suggère également une amélioration de la fonction des cellules ß des ilots de Langerhans. Si l'insulinémie n'est significativement augmentée qu'à la dose de 100mg/jour (9), l'index insulinogénique ainsi que l'index de disposition sont augmentés dès 50mg/jour et corroborent une amélioration de la sécrétion d'insuline et de la fonction des cellules ß pancréatiques (9, 11). Ces résultats sont en concordance avec les études récentes démontrant une hausse de la sécrétion d'insuline causée par la stimula-

tion du tissu adipeux par les agonistes ß3-AR (18). Cet effet serait en partie lié à la lipolyse dans les tissus adipeux blancs libérant des acides gras non-esterifiés qui agissent sur le recepteur GPR40 des cellules bêta (19).

Le mirabegron agit également sur l'**axe hépatobiliaire** avec une augmentation des acides biliaires de 49% chez les sujets traités avec 100mg de mirabegron pendant 4 semaines (9). Cette observation semble en lien avec l'**augmentation du turnover des HDL** (+8%) attribuée à la thermogenèse dans le tissu adipeux brun à cette dose, les particules HDL étant ensuite absorbées et converties dans le foie en acides biliaires. Des études complémentaires sont nécessaires pour étudier l'impact potentiel des agonistes ß3-AR sur la diminution du risque d'athérosclérose, comme suggéré récemment (20).

Finalement, chez les sujets traités durant 12 semaines par 50mg/jour de mirabegron, une conversion significative du type de fibre squelettique est observée dans les biopsies de *vastus lateralis* avec une **composition plus élevée de fibres musculaires de type I**, à contraction lente et de métabolisme plus oxydatif (11). Cependant, les facteurs responsables de cet effet à distance du tissu adipeux restent à identifier.

Agonistes ß3-AR dans le système cardiovasculaire

Le traitement par agonistes ß3-AR impacte également le système cardiovasculaire du fait de l'expression du ß3-AR dans le myocarde et l'endothélium. **La stimulation du ß3-AR dans les myocytes cardiaques et les cellules endothéliales, aboutit à l'activation des enzymes synthétisant le monoxyde d'azote** (NO), les NOS (i).

En conditions physiologiques, la production de NO dans le myocyte cardiaque atténue l'augmentation de la contractilité médiée par le ß1-AR et favorise la **relaxation myocardique** par l'activation de la protéine kinase G (PKG) phosphorylant de multiples cibles en aval modulant le couplage excitation-contraction, la sensibilité des myofilaments au Ca2+ et la rigidité des myocytes (décrit en détails dans (21).

À court terme, cette signalisation ß3-AR, dans des situations pathologiques, peut diminuer l'inotropisme (tout comme les ß1-bloquants), **justifiant peut-être l'utilisation future d'antagonistes ß3-AR dans l'insuffisance cardiaque aiguë. À long terme, l'activation du ß3-AR contrecarre les effets délétères de la surstimulation du ß1-AR, en protégeant du remodelage cardiaque par sa capacité anti-hypertrophique et anti-fibrotique** (22, 23). Cette protection est attribuable aux effets antioxydants des NOS qui atténuent la fibrose en diminuant la libération d'agents paracrines profibrotiques par les myocytes (22); à ces effets bénéfiques s'ajoutent une extrusion améliorée du Na+ réduisant la surcharge nocive de Na+ intracellulaire et l'activation prolongée de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) (24), résultant en un flux autophagique renforcé. En outre, cette protection est renforcée par l'augmentation du niveau d'expression du ß3-AR dans le myocarde en conditions pathologiques, notamment dans l'IC ischémique, la cardiomyopathie dilatée, le sepsis et le diabète (25, 26).

Les effets protecteurs du ß3-AR cardiomyocytaire sont renforcés par l'action du ß3-AR endothélial permettant la vasodilatation coronaire augmentant la perfusion myocardique (médiée par les réponses dépendantes et indépendantes du NO), ainsi que par la libération paracrine de NO améliorant la relaxation ventriculaire (27).

Les données précliniques prometteuses quant à l'utilisation des agonistes ß3-AR dans le traitement et la prévention de l'insuffisance cardiaque (28, 29) justifient le lancement de plusieurs essais cliniques testant l'administration du mirabegron afin de prévenir et/ou retarder le remodelage cardiaque. L'activation régulée de la voie NOS/guanylate cyclase soluble (sGC) par les agonistes du ß3-AR pourrait se révéler une stratégie plus mesurée que l'activation indiscriminée de cette voie sGC dans tous les tissus par des activateurs («ciguats»), provoquant des effets secondaires limitants tels que l'hypotension. Trois essais cliniques sont actuellement en cours (**Tableau 2**), visant des patients soit à risque de développer une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (étude «BETA3-LVH»), soit souffrant d'hypertension pulmonaire pré- et post-capillaire secondaire à l'insuffisance cardiaque (étude «SPHERE-HF») (30), soit d'une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite sévère (étude «BEAT-HF II»). Les résultats de ces trois essais cliniques sont attendus pour 2021-22.

À ce jour, l'effet d'un traitement chronique par un agoniste ß3-AR sur la fonction cardiaque de patients atteints de diabète de type II ou de syndrome métabolique à risque de développer une insuffisance cardiaque reste à prouver cliniquement. L'amélioration de l'état métabolique global réduisant les facteurs de risque cardiovasculaire ainsi que la diminution des phénomènes de remodelage cardiaque par le mirabegron sont susceptibles de réduire l'incidence de l'insuffisance cardiaque chez ces patients. C'est ce que teste, entre autres, l'essai «BETA3_LVH» en cours (31), dont le recrutement inclut une forte proportion de patients de ce type.

Conclusions

Que ce soit par leur activation systémique (Figure 2) ou localisée dans les adipocytes blancs et beiges et les myocytes cardiaques, les agonistes ß3-AR récemment rendus disponibles représentent une voie thérapeutique attrayante pour le traitement de dysfonctions métaboliques, notamment chez les patients prédiabétiques, mais également de différentes formes d'insuffisance cardiaque. La signalisation croisée entre les différents organes affectés par les agonistes ß3-AR commence à être mieux comprise, mais nécessite des efforts de recherche supplémentaires pour en dévoiler tout le potentiel thérapeutique, en particulier par les effets du ß3-AR adipocytaire sur les tissus périphériques.

Références sur wwx.vcp-bhl.be