

Le rimonabant améliore le profil de risque cardio-métabolique chez le sujet obèse ou en surpoids : synthèse des études «RIO»

A. J. Scheen¹ ; L. G. Van Gaal² ; J.-P. Després³ ; X. Pi-Sunyer⁴ ; A. Golay⁵ ; C. Hanotin⁶

¹Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1, Belgique ; ²Département de diabétologie, métabolisme et nutrition clinique Hôpital universitaire d'Anvers Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, Belgique ; ³Institut du Cœur de Québec Centre de recherche de l'hôpital de Laval Ste-Foy, QC G1V 4G5, Canada ; ⁴Obesity Research Center, St-Luke's-Roosevelt Hospital WH 1020, New York, NY 10025, Etats-Unis ; ⁵Service d'éducation thérapeutique des maladies chroniques HUG, 1211 Genève 14, Suisse ; ⁶Sanofi-Aventis 46, Quai de la Rapée, 75012 Paris, France.

Résumé

RIO (Rimonabant In Obesity and related disorders) est un vaste programme d'études de phase 3 (L 6600 patients suivis pendant 1-2 ans) évaluant l'efficacité et la sécurité du rimonabant (5 ou 20 mg/j), premier antagoniste des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde, chez des sujets obèses ou en surpoids avec ou sans comorbidités (RIO-Europe et RIO-North America), avec une dyslipidémie non traitée (RIO-Lipids) ou avec un diabète de type 2 traité par metformine ou sulfamide (RIO-Diabetes). Systématiquement, comparé au placebo, le rimonabant 20 mg/j augmente la perte pondérale, réduit la circonférence de la taille, accroît le cholestérol HDL, diminue la triglycéridémie, réduit l'insulinorésistance et diminue la prévalence du syndrome métabolique. Environ la moitié de l'amplitude des effets observés, y compris l'augmentation de l'adiponectine, est indépendante de la perte pondérale, suggérant une activité intrinsèque périphérique du rimonabant.

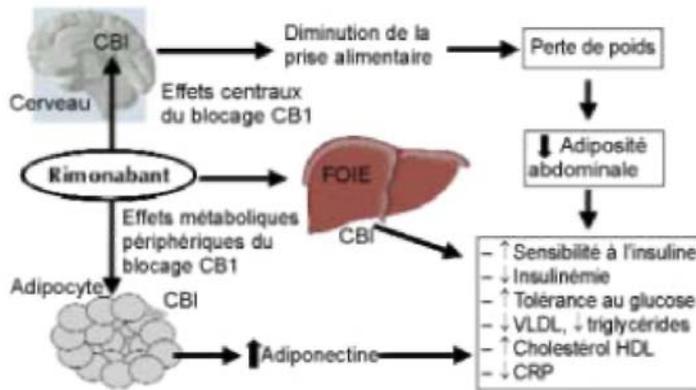
Introduction

Les maladies cardiovasculaires restent la première cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés. Alors que plusieurs facteurs de risque classiques, comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle ou le tabagisme, sont de mieux en mieux maîtrisés, on doit déplorer l'émergence de nouveaux facteurs de risque en relation avec l'obésité dont la prévalence augmente dans tous les pays.^{1,2} L'obésité abdominale est intimement associée au syndrome métabolique et au diabète de type 2, deux facteurs de risque indépendants de maladies coronariennes et cérébrovasculaires.^{3,4} Outre la promotion des mesures hygiéno-diététiques, surtout chez les sujets jeunes, il convient de rechercher de nouvelles approches pharmacologiques capables de favoriser la perte pondérale et d'améliorer le profil cardio-métabolique des personnes obèses ou en surcharge pondérale.⁵⁻⁸

Quelque dix années après sa découverte, le système endocannabinoïde suscite un intérêt majeur depuis qu'il est apparu qu'il comprend des récepteurs spécifiques, des ligands endogènes et des enzymes capables d'intervenir dans la biosynthèse et dans la dégradation de ces ligands. Il s'agit d'un système ubiquitaire qui module de nombreuses fonctions physiologiques.⁹⁻¹² Les endocannabinoïdes, dérivés d'acides gras polyinsaturés, sont produits à la demande, agissent localement sur des récepteurs spécifiques CB1 et CB2, puis sont immédiatement métabolisés. Le système peut être suractivé dans diverses situations pathologiques, notamment dans l'obésité, y compris chez l'homme.¹³ Les souris knock out pour le récepteur CB1, malgré un régime pauvre en graisse, sont résistantes à la prise de poids et présentent un profil métabolique plus favorable que les souris sauvages. L'inhibition sélective des récepteurs CB1 par le rimonabant réduit l'appétit et le poids dans les expérimentations animales, tout en augmentant les taux d'adiponectine et en améliorant divers paramètres métaboliques.⁹⁻¹² La présence de récepteurs CB1 dans différents tissus périphériques (adipocytes, foie, muscle squelettique, tractus digestif, pancréas) et le fait que des effets métaboliques favorables sous rimonabant ont pu être retrouvés chez des rongeurs appariés pour l'apport calorique (et donc indépendamment d'une quelconque perte pondérale) sont en faveur de l'existence d'effets métaboliques directs de ce nouvel agent pharmacologique (figure 1).¹²

Le rimonabant comme nouveau traitement potentiel de l'obésité et du syndrome métabolique a déjà été présenté sommairement dans la revue.¹⁴ Le but de cet article est de présenter un résumé des quatre grandes études prospectives contrôlées visant à démontrer l'efficacité du rimonabant chez le sujet obèse ou en surcharge pondérale dans le cadre du programme RIO (Rimonabant In Obesity and related disorders). Après avoir présenté un bref résumé des quatre études individuelles et avoir fait la synthèse quant à l'efficacité et la sécurité du rimonabant, nous présenterons les perspectives cliniques à court et moyen terme concernant ce nouveau médicament dans la prise en charge du sujet en surpoids ou obèse à haut risque cardio-métabolique.

Figure 1: Effets métaboliques escomptés du blocage par le rimonabant des récepteurs CB1 centraux et périphériques chez le sujet obèse ou en surpoids



Description du programme d'investigation RIO

RIO est un vaste programme d'investigation visant à démontrer l'intérêt du rimonabant chez le sujet obèse ou en surpoids. Il comprend quatre grandes études prospectives de phase 3 qui, durant la première année, ont toutes été conçues selon le même schéma expérimental. RIO-Europe¹⁵ et RIO-North America¹⁶ ont enrôlé des personnes avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 27 kg/m², avec ou sans comorbidités. Il s'agit de deux études de deux ans : dans RIO-Europe, la randomisation initiale réalisée pour la première année a été poursuivie telle quelle durant la seconde année tandis que dans RIO-North America, les sujets ayant reçu initialement le rimonabant 5 ou 20 mg durant la première année continuaient avec le même traitement ou étaient réorientés vers un traitement par placebo au cours de la seconde année. RIO-Lipids¹⁷ et RIO-Diabetes¹⁸ sont deux études d'une seule année qui se sont intéressées à des populations particulières : dans RIO-Lipids, les sujets obèses ou en surpoids devaient avoir une dyslipidémie non traitée (hypertriglycéridémie et/ou abaissement du taux de cholestérol HDL) tandis que dans RIO-Diabetes, les sujets devaient avoir un diabète de type 2 traités par metformine ou sulfamides (les patients diabétiques n'étaient inclus que dans RIO-Diabetes) (tableau 1).

Le schéma expérimental était similaire dans les quatre études. Après une visite de sélection, les patients ont été soumis à une période de run-in durant laquelle ils ont reçu un placebo, des conseils diététiques (déficit calorique de 600 Kcal/j) et des encouragements à pratiquer une activité physique régulière. A l'issue de cette période, ils ont été répartis, de façon aléatoire et en double insu, en trois groupes recevant un traitement par placebo, par rimonabant 5 mg/j ou par rimonabant 20 mg/j. Ils ont été soumis à un suivi mensuel, comprenant un interrogatoire, un examen clinique, un contrôle biologique et un électrocardiogramme, de façon à évaluer l'efficacité et la sécurité du produit. Dans tous les essais, le critère d'évaluation primaire a été la perte de poids à un an par rapport au poids enregistré lors de la randomisation. Divers critères d'évaluation secondaire ont été analysés, dont la diminution de la circonférence de la taille, l'augmentation du taux de cholestérol HDL, la diminution des concentrations de triglycérides, l'abaissement de la glycémie et de l'insulinémie,... ; à nouveau, les modifications ont été analysées par rapport aux valeurs mesurées lors de la randomisation, c'est-à-dire après les quatre semaines de run-in comprenant déjà un régime hypocalorique. En plus de ces paramètres évalués systématiquement dans les quatre essais cliniques, certaines mesures spécifiques ont été réalisées dans chaque étude particulière en fonction de l'intérêt soulevé par la population considérée (voir détails ci-dessous). Le taux d'arrêts prématurés du traitement au cours de la première année a été de 34-39% dans les différentes études, sauf dans RIO-North America où ce taux a atteint 47%. Pour tenir compte de ce phénomène, les résultats ont été analysés en intention de traiter avec la dernière observation prise en compte (LOCF) (tableau 2). Pour simplifier la présentation de cette synthèse, les résultats, modestes, obtenus avec la dose de 5 mg de rimonabant ne seront pas présentés puisque le dosage recommandé en clinique sera de 20 mg/j.

Tableau 1: Caractéristiques des patients inclus dans les quatre études du programme RIO

	RIO-Europe	RIO-NA	RIO-Lipids	RIO-Diabetes
N	1507	3040	1033	1045
Caucasiens (%)	93,6	84,0	96,8	88,5
Sexe ratio (% hommes)	20,5	19,3	39,4	49,1
Age (années)	45,0	45,0	47,8	55,6
Poids (kg)	101,0	104,4	94,1	96,3
IMC (kg/m²)	36,0	37,6	33,3	33,7
Tour taille (cm)	108,4	105,8	105,0	109,0
% hypertendus*	40,9	30,4	27,2	61,2
% dyslipidémiques	60,7	62,6	100	55,6
% diabétiques	0	0	0	100
% syndrome métabolique (\$)	41,3	34,7	54,0	79,3

*Diagnostic d'hypertension rapporté dans les cahiers d'observation individuels.

(\$) Selon la définition du National Cholesterol Education Program -Adult Treatment Panel III

Tableau 2: Effets du rimonabant 20 mg par comparaison au placebo chez le sujet obèse ou en surpoids après un an de traitement dans les quatre études du programme RIO

Delta vs placebo (ITT)	RIO-Europe (n = 1507)	RIO-NA (n = 3040)	RIO-Lipids (n = 1033)	RIO-Diabetes (n=1045)
Poids (kg)	-4,7	-4,7	-5,4	-3,9
Tour taille (cm)	-4,2	-3,6	-4,7	-3,3
HDL (%)	+8,9	+7,2	+8,1	+8,4
Triglycérides (%)	-15,1	-13,2	-12,4	-16,4
Glucose (mmol/l)	-0,11	-0,04	-0,02	-0,97
Insuline (µU/ml)	-2,8	-2,8	-2,6	-1,1
PA systolique (mmHg)	-1,2	-0,2	-1,7	-2,3
PA diastolique (mmHg)	-1,0	+0,2	-1,6	-1,2

(Analyse en intention de traiter: ITT).

Etude RIO-Europe

Rio-Europe¹⁵ a inclus 1507 patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m²), avec ou sans comorbidités, ou en surpoids (IMC ≥ 27 kg/m²) avec une dyslipidémie et/ou une hypertension artérielle (traitée ou non) (tableau 1). Après une année de suivi, la perte de poids était significativement plus grande sous rimonabant 20 mg que sous placebo (- 6,6 vs -1,8 kg) ; cette différence se répercutait sur la circonférence de la taille (- 6,5 vs - 2,4 cm). A la dernière visite, 50,9% des sujets ont perdu au moins 5% de leur poids initial et 27,4% au moins 10% sous rimonabant 20 mg, par comparaison à 19,2% et 7,3%, respectivement, sous placebo (p 10,001). Par comparaison au groupe placebo, le groupe rimonabant 20 mg présente une augmentation significative de 8,9% (p 10,001) du taux de cholestérol HDL et une diminution de 15,1% (p 10,001) des concentrations de triglycérides (tableau 2). Par ailleurs, le groupe rimonabant 20 mg montre une diminution significative de la glycémie et de l'insulinémie à jeun, de

même qu'une réduction de l'indice d'insulinorésistance HOMA. La légère diminution de pression artérielle n'était, quant à elle, pas significative.

Cette étude s'est poursuivie durant une seconde année selon le même schéma de randomisation. Les différences de perte de poids et de réduction de tour de taille observées à un an entre le groupe rimonabant 20 mg et le groupe placebo se maintiennent à deux ans. Il en est de même des différentes améliorations métaboliques qui ne s'estompent pas malgré la stabilisation pondérale. Au contraire, les effets positifs sur la concentration de cholestérol HDL, sur l'insulinorésistance et sur la tolérance au glucose ont tendance à s'amplifier au cours de la seconde année de traitement par rimonabant 20 mg. Les résultats complets de cette seconde année de suivi ne sont pas encore publiés.

Etude RIO-North America

Rio-North America¹⁶ a inclus 3040 patients avec les mêmes critères d'inclusion que ceux de RIO-Europe décrits dans le tableau 1. A nouveau, après une année de suivi, la perte de poids (- 6,3 vs -1,6 kg) et la réduction de la circonférence de la taille (- 6,1 vs - 2,5 cm) ont été significativement plus grandes sous rimonabant 20 mg que sous placebo. A la dernière visite disponible durant la première année, la proportion de sujets ayant perdu au moins 5% de leur poids initial (48,6 vs 20,0%) ou au moins 10% de leur poids initial (25,2 vs 8,5%) était deux à trois fois supérieure sous rimonabant 20 mg que sous placebo (p 10,001). Par comparaison au groupe placebo, le groupe rimonabant 20 mg présente une augmentation du taux de cholestérol HDL de 7,2% (p 10,001) et une diminution des concentrations de triglycérides de 13,2% (p 10,001) (tableau 2). Par ailleurs, le groupe rimonabant 20 mg montre une diminution significative de l'insulinémie à jeun et de l'indice d'insulinorésistance HOMA.

Cette étude s'est poursuivie durant une seconde année, mais avec une nouvelle randomisation à la fin de la première année. Les sujets qui ont poursuivi le rimonabant ont maintenu les bénéfices pondéraux et métaboliques observés durant la première année alors que les sujets rerandomisés sous placebo ont regagné le poids perdu sans toutefois dépasser le poids de départ au bout de la seconde année de suivi. Dans le groupe rimonabant 20 mg, l'élévation du taux de cholestérol HDL observée durant la première année s'est encore amplifiée durant la seconde année de suivi (p 10,001 vs baseline), malgré l'absence de perte de poids supplémentaire.

Etude RIO-lipids

RIO-Lipids¹⁷ a inclus 1033 patients avec une dyslipidémie non traitée définie par une concentration de triglycérides comprise entre 1,69 et 7,90 mmol/l ou un rapport cholestérol total/cholestérol HDL L 4,5 chez la femme et L 5 chez l'homme (tableau 1). Par comparaison au placebo, la perte de poids supplémentaire obtenue avec le rimonabant 20 mg a été de 5,4 kg et la réduction de la circonférence de la taille de 4,7 cm. Par ailleurs, le groupe rimonabant 20 mg présente une augmentation de 8,1% du taux de cholestérol HDL et une réduction de 12,4% de la triglycéridémie par rapport au groupe placebo (p 10,001) (tableau 2). Alors qu'il n'y avait pas de différence entre les deux bras pour ce qui concerne l'évolution des concentrations de cholestérol total et LDL, la proportion de lipoprotéines LDL petites et denses est significativement diminuée après un an de traitement par rimonabant 20 mg, au profit d'une proportion plus importante de particules LDL larges, moins athérogènes. RIO-Lipids a également montré une amélioration de la tolérance au glucose évaluée lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) dans le groupe rimonabant 20 mg par rapport au groupe placebo avec, concomitamment une réduction de la réponse insulémique, ce qui plaide pour une amélioration de la sensibilité à l'insuline. L'augmentation significative des concentrations plasmatiques d'adiponectine dans le groupe traité par rimonabant 20 mg (+ 46,2%, p 10,001) est particulièrement intéressante à noter, d'autant plus qu'elle est positivement corrélée avec l'accroissement du taux de cholestérol HDL et à l'augmentation des concentrations d'apolipoprotéine A-I. Enfin, une diminution significative des concentrations de leptine et de C-réactive protéine hautement spécifique (hs-CRP) a été observée dans le groupe traité par rimonabant 20 mg par comparaison au groupe placebo.

Etude RIO-diabetes

RIO-Diabetes¹⁸ a évalué l'efficacité et la sécurité du rimonabant chez 1045 patients en surpoids ou obèses avec un diabète de type 2 traité par metformine (65%) ou par sulfonylurée (35%) dont l'équilibration était imparfaite (HbA_{1c} comprise entre 6,5 et 10%) (tableau 1). Par rapport au placebo, le rimonabant 20 mg entraîne une plus forte réduction du poids corporel (- 5,3 vs -1,4 kg) et du périmètre abdominal (- 5,2 vs -1,9 cm). Le taux d'HbA_{1c} augmente de 7,2% à 7,3% sous placebo et baisse de 7,3% à 6,7% sous rimonabant 20 mg (différence de 0,7%, p

10,001, comparable sous metformine ou sous sulfonylurée). A un an, 42,9% des patients sous rimonabant 20 mg vs 20,8% sous placebo (p 10,001) atteignent une valeur d'HbA_{1c} 16,5%. Dans le sous-groupe de patients avec un taux initial d'HbA_{1c} M 8%, la diminution absolue d'HbA_{1c} après un an de traitement par rimonabant 20 mg atteint 1,1% (vs 0,3% sous placebo). Enfin, par rapport au placebo, le rimonabant 20 mg entraîne une augmentation de 8,4% du cholestérol HDL, une réduction de 16,4% des triglycérides, une diminution de 2,3 mmHg de la pression artérielle systolique et une baisse d'environ 25% de la hs-CRP (toutes différences significatives) (tableau 2).

Synthèse concernant l'efficacité

Il est important de rappeler que, dans toutes les études du programme RIO, l'efficacité du rimonabant a été évaluée par rapport aux mesures effectuées lors de la randomisation, soit déjà après quatre semaines de régime hypocalorique. Or, cette période de run-in s'est déjà soldée par une réduction du poids et par une amélioration des divers paramètres cardio-métaboliques (excepté le cholestérol HDL). Dès lors, si l'on tenait également compte de ces modifications initiales, l'ampleur des effets favorables observés sous rimonabant n'en serait que d'autant plus importante en valeur absolue. C'est d'ailleurs le cas également dans le groupe placebo où les résultats obtenus à un an sont loin d'être négligeables, ce qui témoigne de la qualité des études en ce qui concerne la prise en charge hygiéno-diététique de base.

Les quatre essais cliniques du programme RIO donnent des résultats remarquablement concordants, avec chaque fois des effets supérieurs avec le rimonabant 20 mg/j par rapport à ceux enregistrés avec le placebo (tableau 2). A cette posologie, le critère d'évaluation primaire, à savoir la perte de poids, est significativement différent de ce qui est observé avec le placebo dans les quatre études, y compris dans la population diabétique connue pour être plus résistante à un traitement amaigrissant. Le pourcentage de sujets qui réussissent à perdre 5% ou 10% de leur poids initial dans le groupe rimonabant 20 mg est multiplié par deux à trois par rapport au groupe placebo. Parallèlement à la perte de poids, une réduction significative est observée pour ce qui concerne la circonférence de la taille, marqueur clinique de l'obésité abdominale.³ D'une façon générale, une différence d'un kg de poids corporel se traduit par une différence de près d'un cm du tour de taille.

La dyslipidémie classiquement associée à l'obésité et au syndrome métabolique est très significativement améliorée dans les quatre études RIO : l'augmentation du taux de cholestérol HDL est de 8 à 9% par rapport à celle observée sous placebo et la diminution de la concentration des triglycérides est de 12 à 16%. Le taux de cholestérol non HDL est également significativement diminué dans toutes les études de même que le rapport cholestérol total/cholestérol HDL. Par contre, la cholestérolémie totale et la concentration de cholestérol LDL ne sont pas significativement différentes sous rimonabant 20 mg/j et sous placebo. L'étude RIO-Lipids¹⁶ a cependant montré que la distribution des particules LDL est modifiée de façon favorable dans le groupe rimonabant avec une moindre proportion de LDL petites et denses (particules athérogènes) et une plus grande proportion de particules LDL larges (moins athérogènes) en comparaison aux variations observées sous placebo.

La pression artérielle diminue davantage dans le groupe rimonabant 20 mg que dans le groupe placebo. La différence est significative pour la pression artérielle systolique dans les deux études ayant recruté les sujets à plus haut risque sur le plan vasculaire, à savoir chez les sujets dyslipidémiques de RIO-Lipids¹⁷ et les patients diabétiques de RIO-Diabetes.¹⁸ Une analyse post-hoc de l'ensemble des études RIO montre que la diminution de pression artérielle observée avec le rimonabant 20 mg est directement liée à la perte pondérale observée. Cette différence de 2-3 mmHg, apparemment modeste, est susceptible de contribuer à améliorer le pronostic cardiovasculaire de ces sujets obèses, au vu de résultats de grandes études épidémiologiques ou d'intervention réalisées dans le domaine de l'hypertension artérielle.

La sensibilité à l'insuline, estimée de façon indirecte par le modèle HOMA appliqué aux concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline à jeun, est améliorée dans le groupe rimonabant 20 mg par rapport au groupe placebo. La tolérance au glucose, étudiée de façon classique au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), est améliorée sous rimobanant 20 mg par comparaison au placebo, avec une réponse en insuline moindre, ce qui plaide également pour une meilleure sensibilité à l'insuline. Dans les études RIO-Europe¹⁵ et RIO-Lipids,¹⁷ parmi les sujets avec diminution de la tolérance au glucose à l'inclusion, davantage de sujets récupèrent une tolérance au glucose normale et moins de sujets progressent vers un diabète vrai dans le groupe traité par rimonabant 20 mg par rapport au groupe placebo. Chez les patients diabétiques de type 2, une différence importante de 0,7% du taux d'HbA_{1c} est observée sous rimonabant 20 mg par rapport au placebo. Cette réduction est d'autant plus remarquable que les patients diabétiques inclus dans l'étude étaient relativement bien contrôlés, avec un taux d'HbA_{1c} moyen de 7,3% au moment de la randomisation ; chez les personnes moins bien équilibrées (HbA_{1c} M 8%), la baisse du taux d'HbA_{1c} dépasse 1%. Ces diminutions, dans la population totale comme dans ce dernier sous-groupe moins bien contrôlé, sont significatives, non seulement sur le plan statistique

mais aussi du point de vue clinique, au vu des résultats de l'étude United Kingdom Prospective Diabetes (UKPDS) qui a montré qu'une réduction de 1% du taux d'HbA_{1c} réduit d'environ 30% les complications en relation avec le diabète.¹⁹

Ainsi, le rimonabant 20 mg, en association avec des mesures hygiéno-diététiques, améliore les différentes composantes intervenant dans la définition du syndrome métabolique : la circonférence de la taille, les triglycérides, le cholestérol HDL, la glycémie à jeun et la pression artérielle systolique. Il n'est donc pas étonnant que la prévalence du syndrome métabolique diminue davantage dans le groupe traité par rimonabant 20 mg par comparaison au groupe recevant le placebo (réduction de 50% environ sous rimonabant 20 mg par comparaison à 20% environ sous placebo dans les trois études RIO réalisées chez les sujets non diabétiques). Enfin, les taux de hs-CRP, un paramètre étroitement lié au syndrome métabolique et considéré comme un marqueur de risque cardiovasculaire indépendant, ont été mesurés dans RIO-Lipids¹⁸ et dans RIO-Diabetes ;¹⁹ ils diminuent de façon significativement plus importante dans le groupe rimonabant 20 mg que dans le groupe placebo, renforçant ainsi l'effet globalement positif du rimonabant sur le profil de risque cardio-métabolique.

Un point essentiel est de savoir si les modifications métaboliques favorables observées sous rimonabant 20 mg par rapport au placebo s'expliquent seulement par la perte de poids supplémentaire ou si elles sont plus importantes que celles prédites par la simple perte pondérale (tableau 3).¹⁹ L'analyse de régression logistique présécifiée démontre que l'augmentation du cholestérol HDL, la diminution de la concentration des triglycérides, la baisse de l'insulinémie à jeun, la réduction du taux de HbA_{1c} (dans RIO-Diabetes) et l'augmentation des concentrations d'adiponectine (dans RIO-Lipids) ne peuvent s'expliquer qu'à concurrence de 50% environ par la simple perte de poids. L'autre moitié de l'effet est observée indépendamment de la perte de poids, ce que confirment les améliorations métaboliques observées sous rimonabant lorsqu'on divise la population en sous-groupes présentant une perte de poids équivalente à celle des patients sous placebo. Ces observations consistantes sont en accord avec la double action du rimonabant observée chez l'animal : une action centrale contribuant à réduire la prise alimentaire et à favoriser l'amaigrissement et une action périphérique expliquant des effets métaboliques propres au-delà de la perte pondérale. Des récepteurs CB1 ont, en effet, été décrits dans différents organes jouant un rôle clé dans les régulations métaboliques, à savoir le foie, le muscle squelettique, le tube digestif et même le pancréas.¹²

L'obésité est une maladie chronique et il est donc important de vérifier si les effets bénéfiques observés après un an de traitement avec rimonabant 20 mg perdurent après deux années de suivi. Les études RIO-North America¹⁶ et RIO-Europe¹⁵ ont montré que c'était le cas. Si le poids se stabilise durant la seconde année, les effets métaboliques observés, que ce soit sur le profil lipidique (HDL, triglycérides) ou sur la tolérance au glucose (HGPO), se maintiennent, voire même continuent à s'améliorer quelque peu, lorsque le traitement par rimonabant 20 mg est maintenu durant la seconde année. Ces observations durant la seconde année de traitement plaident donc également pour un effet métabolique propre du rimonabant, indépendamment de la perte de poids. Dans RIO-North America,¹⁶ chez les patients qui sont rerandomisés du rimonabant au placebo à la fin de la première année de traitement, on assiste à une reprise pondérale durant la seconde année de suivi, avec un poids à la fin de l'étude redevenu seulement légèrement inférieur à celui qu'il était au moment de l'inclusion (en fait comparable à celui des sujets sous placebo en continu durant les deux années de suivi). Ces observations plaident pour un traitement chronique par rimonabant 20 mg chez le sujet obèse ou en surpoids à risque cardiométabolique élevé.

Synthèse concernant la sécurité

Globalement, l'incidence des événements indésirables, tous confondus, était peu différente entre le bras rimonabant 20 mg et le placebo. De même, l'incidence des événements indésirables graves était comparable entre les deux groupes (5,9% et 4,2%, respectivement) (tableau 4A). Par contre, au cours de la première année de suivi, la fréquence d'arrêts prématurés de traitement pour événements indésirables était plus importante dans le groupe rimonabant 20 mg que dans le groupe placebo (13,8% vs 7,2%). Les raisons étaient essentiellement d'ordre digestif (nausées, vomissements) ou en relation avec le système nerveux central (malaises, anxiété, humeur dépressive) (tableau 4B). Aucun effet majeur n'a cependant été notifié dans cette population du programme RIO qui excluait les personnes avec antécédents psychiatriques graves ou sous traitement antidépresseur. Par ailleurs, ces événements indésirables apparaissent surtout en début de traitement et tendent à disparaître par la suite, de telle sorte que l'incidence des événements indésirables conduisant à la sortie de l'étude était faible et comparable sous rimonabant 20 mg (4,7%) et sous placebo (4,7%) durant la seconde année de suivi. Une échelle d'évaluation spécifique (HAD : Hospital Anxiety Depression) réalisée dans les quatre études RIO a montré des scores relativement bas à l'inclusion, ne se modifiant pas sous traitement, y compris lorsqu'une analyse détaillée a été effectuée en catégorisant les patients en fonction de leur score en début et en fin d'étude

(m 7, 8-10, et M 11, respectivement). Enfin, une échelle d'évaluation de la qualité de la vie, spécifiquement conçue pour les sujets obèses (Impact of Weight on Quality of Life-Lite : IWQOL-Lite), a montré, en double aveugle, une amélioration statistiquement et cliniquement significative de plusieurs scores individuels ainsi que du score global sous rimonabant 20 mg par rapport au placebo.²¹

Tableau 3: Estimation de la part des effets métaboliques observés avec le rimonabant 20 mg versus placebo au-delà de la perte de poids dans les quatre études du programme RIO. Les résultats sont exprimés par la moyenne.¹⁹

Paramètre cardio-métabolique	Effet traitement du rimonabant 20 mg		
	Effet global (différence moyenne vs placebo)	Effet au-delà de la seule perte pondérale (différence moyenne vs placebo)	% de l'effet global non attribuable à la seule perte de poids
HDL-Cholestérol (%)	+8,0	+3,6	45%
Triglycérides (%)	-14,0	-6,5	46%
Insuline à jeun (μ IU/ml)	-2,74	-1,34*	49%
Adiponectine (μ g /ml)	+ 1,5	+ 0,85	57%
HbA _{1c} (%)	-0,67	-0.37	55%

$p < 0,001$ sauf pour * où $p = 0,018$

HDL-C et triglycérides : quatre études RIO ; insuline à jeun ; RIO-North Amencia, RIO-Europe et RIO-Lipids ; adiponectine ; RIO-Lipids ; HbA_{1c} ; RIO-Diabetes

Perspectives

Au vu des résultats du programme RIO, le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) a émis un avis favorable en vue d'une autorisation de mise sur le marché pour le rimonabant 20 mg avec comme indication «Traitement des patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m²), ou en surpoids (IMC ≥ 27 kg/m²) avec facteur(s) de risque associé(s), tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, en association au régime et à l'exercice physique». Point intéressant, dans cette notification, il est fait explicitement référence au fait que la moitié des améliorations observées en ce qui concerne les taux de cholestérol HDL, les concentrations de triglycérides et les taux d'HbA_{1c} est indépendante de la seule perte de poids.

Par ailleurs, un programme d'investigation clinique ambitieux du rimonabant est actuellement en cours de développement. Il vise, notamment, à confirmer l'efficacité du rimonabant 20 mg chez le patient diabétique de type 2 traité par régime seul ou par insuline (traitement connu pour favoriser la prise de poids) et à démontrer l'intérêt du rimonabant pour prévenir le développement d'un diabète chez le sujet avec obésité abdominale. D'autres études, plus mécanistiques, viseront à mieux comprendre comment le rimonabant diminue la graisse intra-abdominale, augmente le taux de cholestérol HDL ou améliore la sensibilité à l'insuline. Mais au vu des effets positifs sur le profil cardio-métabolique du sujet obèse ou en surpoids dans le programme RIO, ce sont surtout les études visant à démontrer les effets du rimonabant sur les marqueurs de l'athérosclérose qui intéressent le plus le clinicien (dysfonction endothéliale, IMT carotidienne, etc.). Parmi celles-ci, c'est l'étude CRESCENDO qui suscite le plus grand intérêt. Il s'agit, en effet, d'un grand essai prospectif contrôlé rimonabant 20 mg versus placebo incluant plus de 17 000 sujets suivis pendant cinq ans. Il a pour but d'évaluer les effets du rimonabant sur l'incidence des événements cardiovasculaires chez des sujets à haut risque, en raison d'une obésité abdominale associée à des antécédents cardiovasculaires ou à un cumul de facteurs de risque, dont un diabète de type 2.

Tableau 4: Evénements indésirables (EI) (exprimés en % des patients randomisés et exposés) dans le programme RIO. A. EI durant la première année dans les quatre études RIO et durant la seconde année dans RIO-North America et RIO-Europe; B. Détail t EI survenant durant la première année et conduisant à une sortie prématurée de l'étude (terminologie selon MedDRA avec une incidence $\geq 0.5\%$ sous rimonabant).

A	1 ^{ère} année		2 ^e année	
	Placebo (n=1602)	Rimonabant 20 mg (n = 2503)	Placebo	Rimonabant 20 mg (n = 688)
Sujets avec au moins un EI	81,8%	86,0%	77,0%	76,7%
Sujets avec un EI grave	4,2%	5,9%	5,4%	4,5%
Sujets sortis de l'étude pour EI	7,2%	13,8%	4,7%	4,7%
B	Placebo (n=1602)	Rimonabant 20 mg (n=2503)		
Tout EI amenant une sortie de l'essai	7,2	13,8		
Troubles dépressifs	0,8	1,9		
Nausées	0,1	1,4		
Altérations de l'humeur avec symptômes dépressifs	0,6	1,0		
Anxiété	0,3	1,0		
Malaises	<0,1	0,7		
Grossesse	0	0,5		

Conclusion

Les données accumulées récemment à propos du système endocannabinoïde ouvrent de nouvelles perspectives intéressantes, notamment dans le traitement des troubles métaboliques et des facteurs de risque cardiovasculaire associés à l'obésité abdominale. Dans le programme RIO, le plus vaste jamais réalisé avant la commercialisation d'un médicament dans le domaine métabolique, le rimonabant, à la dose de 20 mg par jour, s'est révélé capable, d'une part, de réduire le poids corporel et la circonférence de la taille, d'autre part, d'améliorer divers facteurs de risque cardiométabolique. L'analyse détaillée des résultats montre que l'amélioration métabolique résulte pour moitié environ de la perte de poids supplémentaire obtenue avec le rimonabant. L'autre moitié ne peut s'expliquer par celle-ci, ce qui suggère que, chez l'homme comme cela a été déjà bien montré chez les études précliniques, le rimonabant exerce des effets périphériques directs sur, entre autres, l'adipocyte, le foie, le muscle squelettique, pour ne nommer que ces tissus. La question de savoir si les effets sur le profil de risque cardiométabolique se traduiront en termes de réduction des événements cardiovasculaires est actuellement en cours d'étude dans l'ambitieux essai clinique prospectif CRESCENDO. En attendant ces résultats, le rimonabant devrait bientôt être commercialisé après l'avis positif émis récemment par l'Agence européenne du médicament. Le rimonabant, en corrigeant simultanément plusieurs facteurs de risque cardio-métabolique, représente donc une nouvelle approche dans la prise en charge des patients obèses ou en surpoids, notamment ceux avec une dyslipidémie ou un diabète de type 2.

Bibliographie

- 1 Grundy SM. The changing face of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:173-5.
- 2 Alberti KGMM, Lefèbvre P (Eds). Type 2 diabetes and the metabolic syndrome in Europe. *Eur Heart J* 2005; 7(Suppl. D):D1-D26.
- 3 Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity : Need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001 ;322:716-20.

- 4 Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease : A statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism : Endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004;110:2952-67.
- 5 Scheen AJ. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs* 2003;63: 1165-84.
- 6 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
- 7 Scheen AJ. Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol* 2004;29:31-45.
- 8 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112: 2735-52.
- 9 Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:771-84.
- 10 Black SC. Cannabinoid receptor antagonists and obesity. *Curr Opin Invest Drugs* 2004;5:389-94.
- 11 Pagotto U, Vicennati V, Pasquali R. The endocannabinoid system and the treatment of obesity. *Ann Med* 2005;37:270-5.
- 12 ** Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 2006;27:73-100.
- 13 Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 2005;54:2838-43.
- 14 Makoundou V, Golay A. Nouveau traitement de l'obésité et du syndrome métabolique : le rimonabant. *Rev Med Suisse* 2006;2:41-5.
- 15 ** Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients : 1 -year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
- 16 ** Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. RIO-North America : A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-75.
- 17 ** Després JP, Golay A, Sjöström L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
- 18 Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, for the RIO-Diabetes Study Group. Effects of rimonabant on body weight, glucose control, and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes. 2006 submitted.
- 19 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- 20 Pi-Sunyer F-X, Després J-P, Scheen A, Van Gaal L. Improvement of metabolic effects with rimonabant beyond the effect attributable to weight loss alone : Pooled one year data from the RIO (Rimonabant In Obesity and Related Metabolic Disorders) program (abstract). *JACC* 2006;47(Suppl. A),362-A.
- 21 Kolotkin RL, Crosby RD, Scheen A, Golay A, Després J-P. Effect of rimonabant on quality of life in overweight/ obese patients. Congress of the International Society for Pharmacoeconomics Outcomes and Research (IPSOR), Philadelphia, US, 22 May 2006.

* à lire ** à lire absolument