

Inhibition des récepteurs CB1 et métabolisme du glucose : rimonabant dans le diabète de type 2

Article de A. J. Scheen N. Paquot L. F. Van Gaal

Le système endocannabinoïde est activé chez le sujet avec obésité abdominale. Les récepteurs CB1, présents dans le cerveau, sont aussi exprimés dans l'adipocyte, le muscle, le foie, l'intestin et le pancréas. Leur blocage améliore la tolérance au glucose et le profil lipidique, via une augmentation de la sensibilité à l'insuline et de l'adiponectine. Le rimonabant, un antagoniste sélectif des récepteurs CB1, améliore le contrôle glycémique chez le patient diabétique de type 2, traité par régime seul, par metformine, par sulfamide ou par insuline, tout en diminuant le poids corporel et d'autres facteurs de risque. De nouvelles études visent à conforter la place du rimonabant dans le traitement du diabète de type 2, dans la prévention du diabète de type 2 et dans la protection cardiovasculaire chez des patients avec obésité abdominale.

introduction

Le diabète de type 2 représente un important problème de santé publique en raison d'une prévalence en constante augmentation, expliquée principalement par son lien étroit avec l'obésité,¹ et d'un taux élevé de complications cardiovasculaires en relation avec l'adiposité abdominale, l'insulinorésistance et le syndrome métabolique.^{2,3} Le traitement d'un patient diabétique de type 2 implique donc une prise en charge globale, ciblant tous les facteurs de risque y compris ceux associés à l'obésité.⁴ L'importance d'une telle prise en charge a été confirmée récemment par les remarquables résultats de diminution des complications cardiovasculaires dans le suivi du groupe de patients traités de façon intensive dans l'étude STENO-2.⁵

Quelque dix années après sa découverte, le système endocannabinoïde (SEC) 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.⁶ 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. On a d'abord considéré que les récepteurs CB1 étaient présents dans le cerveau alors que les récepteurs CB2 étaient exprimés sur des cellules périphériques en relation avec l'immunité. On sait maintenant qu'il s'agit là d'une vue trop restrictive puisque les récepteurs CB1 sont présents dans de nombreux organes périphériques (adipocytes, foie, muscle squelettique, intestin, pancréas) et qu'ils y jouent un rôle dans les régulations métaboliques.^{7,8} Par ailleurs, les récepteurs CB2 sont aussi présents dans le système nerveux, mais également dans le pancréas où ils peuvent moduler l'insulinosécrétion.⁹

Le SEC peut être suractivé dans diverses situations pathologiques, notamment en présence d'une obésité abdominale.¹⁰ L'inhibition des récepteurs CB1 par le rimonabant, premier antagoniste sélectif à avoir été développé et commercialisé, réduit l'appétit et le poids dans les expérimentations animales, tout en augmentant les taux d'adiponectine et en améliorant divers paramètres métaboliques. De façon intéressante, l'amélioration métabolique chez les animaux traités par rimonabant persiste si on compare ces derniers à des animaux non traités parfaitement appariés pour les ingesta alimentaires, ce qui plaide pour un effet direct de la molécule.^{7,8} Le rimonabant a fait l'objet d'un important programme d'investigation clinique de phase III appelé programme RIO (Rimonabant in obesity).¹¹⁻¹³ Les résultats favorables obtenus ont conduit à la mise sur le marché du rimonabant sous le nom d'Acomplia avec comme indication : traitement des patients obèses (indice de masse corporelle ou 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.¹⁴ Comme le rimonabant, en raison de son mode d'action, est susceptible d'augmenter l'incidence d'anxiété et de dépression chez les personnes à risque, ce médicament est contre-indiqué chez les patients avec antécédents de dépression ou traités par antidépresseurs, comme rappelé récemment par l'Agence européenne du médicament. Une analyse détaillée de la tolérance et du profil de sécurité du rimonabant a été présentée dans un article de revue récent.¹²

Il est manifeste que le patient diabétique de type 2 représente une cible particulièrement intéressante pour un antagoniste spécifique des récepteurs CB1 comme le rimonabant.¹⁵⁻¹⁸ Aussi, ce médicament fait actuellement l'objet d'un programme d'investigation clinique considérable dans cette population particulière avec, à terme, l'espoir de le voir reconnaître comme un nouvel antidiabétique oral.

Les buts de cet article sont :

1. De rappeler brièvement les effets du SEC, en particulier des récepteurs CB1, sur le métabolisme du glucose.
2. De résumer les données cliniques des trois grandes études terminées ayant testé le rimonabant chez le patient diabétique de type 2.
3. De présenter succinctement les grands essais cliniques en cours dans cette population spécifique.

système endocannabinoïde et métabolisme du glucose

De nombreuses études, chez l'animal et chez l'homme, ont montré que l'hyperactivité du SEC était associée à une altération de la tolérance au glucose et qu'au contraire, le blocage des récepteurs CB1 améliorait le métabolisme du glucose.^{15,16} Ces résultats ont ouvert la voie au rimonabant dans le traitement du sujet en surpoids ou obèse avec un diabète de type 2.^{17,18}

Effets sur la sensibilité à l'insuline

La présence des récepteurs CB1 a été montrée dans le cerveau (contrôle du comportement alimentaire), dans le tissu adipeux surtout abdominal (contrôle de la production d'adiponectine), dans le foie (contrôle de la lipogenèse) et dans le muscle squelettique (contrôle de la captation du glucose) (figure 1). Le blocage des récepteurs CB1 par le rimonabant aboutit à au moins trois mécanismes qui, tous, concourent à améliorer la sensibilité à l'insuline. Tout d'abord, il entraîne une augmentation de la production d'adiponectine,¹⁹ une hormone spécifiquement adipocytaire connue pour augmenter la sensibilité à l'insuline.²⁰ Ensuite, il réduit la lipogenèse hépatique,²¹ ce qui contribue aussi à améliorer la sensibilité à l'insuline, puisqu'il est bien connu que le foie gras est associé à une insulino-résistance.²² Enfin, il augmente l'utilisation du glucose par le muscle squelettique,²³ soit par un effet direct sur divers processus oxydatifs,²⁴ soit indirectement via l'augmentation des taux d'adiponectine.²⁰

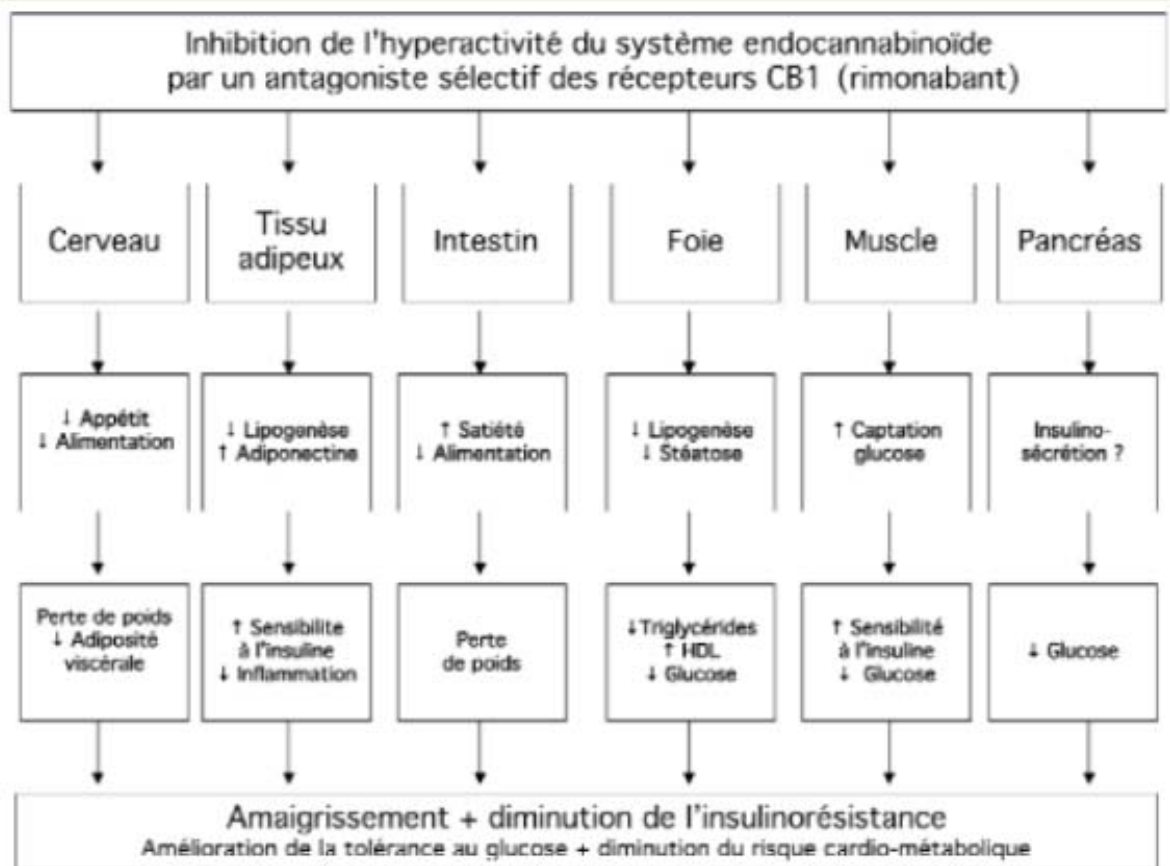


Figure 1. Effets métaboliques escomptés du blocage par le rimonabant des récepteurs CB1 centraux et périphériques chez le patient diabétique de type 2 (Adapté de réf. 14).

Le programme RIO a montré que l'indice d'insulino-résistance HOMA (Homeostasis model assessment) était significativement amélioré dans le groupe de patients obèses ou en surpoids, avec ou sans comorbidités, traités par rimonabant 20 mg par comparaison au placebo.¹¹⁻¹³ Une analyse statistique a permis de démontrer qu'environ la moitié de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline observée était due à la perte pondérale provoquée par le rimonabant tandis que l'autre moitié était indépendante de celle-ci et donc vraisemblablement attribuable aux effets directs du blocage des récepteurs CB1 sur les différents organes cibles impliqués dans la sensibilité à l'insuline (figure 1).^{11-13,15}

Une amélioration de la sensibilité à l'insuline a été confirmée par l'augmentation significative d'un index validé intégrant les valeurs de glycémies et d'insulinémies lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) dans deux des études RIO (Rio-Lipids et Rio-Europe). Cet effet s'accompagne d'une amélioration de la tolérance au glucose, après un an de suivi, confirmée à deux ans.²⁵ Il serait important de disposer d'études chez l'homme démontrant une amélioration de la sensibilité à l'insuline avec le rimonabant en utilisant la technique de référence qu'est le «glucose clamp euglycémique hyperinsulinémique».²⁶ Cette étude est actuellement en cours (étude VICTORIA).

Effets sur la sécrétion d'insuline

Les effets du SEC sur la sécrétion d'insuline sont moins bien connus. Il existe des récepteurs CB1 et CB2 dans le pancréas. Il semble que les récepteurs CB1 soient plutôt localisés sur les cellules A (productrices de glucagon) tandis que les récepteurs CB2 sont plutôt présents sur les cellules B (productrices d'insuline). Néanmoins, la cellule B possède les deux types de récepteurs CB1 et CB2.⁹ Une étude *in vitro* a montré récemment que la stimulation des récepteurs CB1 par les cannabinoïdes entraîne une diminution des oscillations des concentrations de calcium dans la cellule B et une réduction associée de l'insulinosécrétion.²⁷ Chez le rat, alors que la stimulation des récepteurs CB1 conduit à une diminution de la tolérance au glucose, l'activation des récepteurs CB2 améliore cette dernière, un effet qui est contrecarré par le blocage spécifique des récepteurs CB2.^{28,29} Les effets des endocannabinoïdes et du blocage des récepteurs CB1 et CB2 paraissent donc complexes.⁹ Dans ces conditions, il serait intéressant de pouvoir disposer d'études chez l'homme analysant spécifiquement les effets du blocage de l'un ou l'autre type de récepteurs sur la sécrétion d'insuline, et plus précisément la relation insulinosécrétion/insulinosensibilité.²⁶ En effet, nous l'avons vu, le rimonabant influence la sensibilité à l'insuline, condition qui impose une analyse simultanée intégrée des deux processus physiologiques de façon à pouvoir conclure de façon fiable quant aux effets propres de la molécule sur la sécrétion d'insuline.²⁶

études avec le rimonabant dans le diabète de type 2

Etude Rio-Diabetes

Rio-Diabetes³⁰ a évalué l'efficacité et la sécurité du rimonabant chez 1045 patients en surpoids ou obèses avec un diabète de type 2 traités par metformine (65%) ou par sulfonylurée (35%) et 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} (critère d'évaluation secondaire dans cette étude) 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%, $p < 0,001$, comparable sous metformine ou sous sulfonylurée). A un an, 42,9% des patients sous rimonabant 20 mg vs 20,8% sous placebo ($p < 0,001$) atteignent une valeur d'HbA_{1c} <6,5%. Dans le sous-groupe de patients avec un taux initial d'HbA_{1c} $\geq 8\%$, 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 CRP (différences toutes significatives).

Etude SERENADE

SERENADE³¹ est une étude de six mois comparant le rimonabant 20 mg (n = 138) avec un placebo (n = 140) chez des patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués et non traités par d'autres antidiabétiques oraux, avec un taux d'HbA_{1c} compris entre 7 et 10% sous régime seul. En fin d'étude, le taux d'HbA_{1c} (critère d'évaluation primaire dans ce travail) a diminué de 7,9% à 7,1% dans le groupe rimonabant et de 7,9% à 7,5% dans le groupe placebo (différence intertraitement de 0,51% ; p = 0,0002). Dans le sous-groupe de patients avec un taux d'HbA_{1c} ≥ 8,5% (8,9% en moyenne), une réduction de 1,9% sous rimonabant vs 0,7% sous placebo a été observée (remarquable différence intertraitement de 1,25% ; p = 0,0009). Le pourcentage de patients arrivant à un taux d'HbA_{1c} < 7% après six mois de suivi est de 50,8% dans le groupe rimonabant et de 35,1% dans le groupe placebo (p = 0,0122). Par ailleurs, la concentration d'adiponectine a augmenté de 1,6 µg/ml avec le rimonabant 20 mg alors qu'elle a diminué de 0,2 µg/ml avec le placebo (p = 0,0001), confirmant les observations de Rio-Lipids chez le patient obèse non diabétique.¹¹ Enfin, les résultats de SERENADE sont parfaitement concordants avec ceux de Rio-Diabetes (évalués à six mois) en termes de baisse du taux d'HbA_{1c}, diminution de poids, réduction du périmètre abdominal, augmentation du taux de cholestérol HDL et baisse de la concentration des triglycérides (tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion et principaux résultats (analyse en intention de traiter – ITT : delta versus placebo) obtenus dans les trois études chez le patient diabétique de type 2
Pour Rio-Diabetes, les résultats sont présentés en séparant les patients traités en monothérapie par metformine ou par sulfamides.

	Rio-Diabetes Metformine	Rio-Diabetes Sulfamides	SERENADE Régime seul	ARPEGGIO Insuline
N (sous rimonabant 20 mg)	218	121	138	179
Sexe ratio (% hommes)	49	50	53	55
Age (années)	55,3	57,3	57,8	57,4
Poids (kg)	97,8	95,7	96,6	97,6
IMC (kg/m ²)	34,4	33,5	34,4	35
Tour taille (cm)	110,6	108,6	108,7	112,3
HbA _{1c} (%)	7,3	7,4	7,9	9,1
Durée du traitement (semaines)	52	52	26	48
Poids (kg)	-4,4	-3,1	-3,9	-2,6
Tour taille (cm)	-3,5	-2,9	-4	-3
HbA _{1c} (%)	-0,7	-0,6	-0,51	-0,65
Glucose (mmol/l)	-1	-1	-1	-0,9
Cholestérol HDL (%)	+8,6	+6,3	+7,3	+10,4
Triglycérides (%)	-14,9	-19,4	-17,3	-11,6

Etude ARPEGGIO

ARPEGGIO³² est une étude randomisée double aveugle évaluant les effets du rimonabant 20 mg par rapport à un placebo chez des patients diabétiques de type 2 traités en monothérapie par insuline depuis au moins trois mois, avec un taux d'HbA_{1c} égal ou supérieur à 7% et sans critère d'inclusion spécifique pour ce qui concerne l'IMC. Il s'agissait cependant d'une population obèse avec un IMC moyen de 34,6 kg/m², avec une insulino-résistance ainsi qu'en témoigne leur besoin insulinique élevé (83,5 UI/jour en moyenne à l'entrée dans l'essai). En analyse, en intention de traiter et après un suivi de 48 semaines, le taux d'HbA_{1c} de départ (9,1%) a diminué de 0,89% dans le groupe rimonabant (n = 179) et de seulement 0,24% dans le groupe placebo (n = 186). Cette différence de 0,65% (p < 0,0001), déjà intéressante cliniquement, est sans doute sous-estimée ; en effet, elle a été atténuée par le fait que davantage de patients ont vu leur besoin en insuline réduit d'au moins 10% (16,8 vs 5,8% ; p < 0,0012) et moins de patients ont dû recevoir un antidiabétique oral d'appoint (14,0 vs 34,9% ; p < 0,001) dans le groupe rimonabant par rapport au groupe placebo. Comme dans les autres études RIO et dans SERENADE, le rimonabant a également amélioré, et de façon significative, le poids corporel, le tour de taille, la concentration de triglycérides et le taux de cholestérol HDL (tableau 1).

Etude STRADIVARIUS

L'étude STRADIVARIUS visait à démontrer que le rimonabant, grâce à ses effets favorables sur le poids et sur divers paramètres métaboliques, est capable de ralentir la progression de la maladie coronarienne chez des sujets avec obésité abdominale et syndrome métabolique.³³ Cette étude a comporté 225 patients diabétiques parmi un total de 839 personnes randomisées. Après dix-huit mois de suivi, la réduction du taux d'HbA_{1c} a été de 0,13% (partant de 6,7%) dans le groupe rimonabant 20 mg contrastant avec une augmentation de 0,42% (partant de 6,6%) dans le groupe placebo (p 1 0,001). Dans cette population avec un diabète de type 2, comme chez les patients non diabétiques, le rimonabant a été associé à une plus grande perte de poids, une réduction de la circonférence abdominale et une amélioration de divers paramètres métaboliques, dont le profil lipidique.

autres études en cours avec le rimonabant

Etudes chez le patient diabétique de type 2

Plusieurs autres études sont actuellement en cours pour confirmer la supériorité du rimonabant 20 mg, par rapport à un placebo, dans différentes populations de patients diabétiques de type 2, traités par régime seul, par metformine seule ou encore par sulfamides ou inhibiteurs des alpha-glucosidases.^{16,18} Par ailleurs, il est important de comparer l'efficacité du rimonabant à d'autres antidiabétiques oraux en association avec la metformine considérée comme le premier choix thérapeutique. Une étude va comparer l'efficacité et la sécurité du rimonabant 20 mg par rapport à un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride. Une autre étude va prendre comme comparateur, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4, la sitagliptine. Enfin, une étude testant une combinaison fixe «metformine-rimonabant» est également prévue. Dans tous ces nouveaux essais cliniques avec le rimonabant, le changement du taux d'HbA_{1c} est considéré comme le critère d'évaluation primaire, condition sine qua non pour que le statut d'antidiabétique oral puisse être revendiqué pour ce médicament.

Etudes de prévention du diabète chez le sujet prédiabétique

Certaines études du programme RIO, les études Rio-Lipids¹⁹ et Rio-Europe,³⁴ ont comporté la réalisation d'une HGPO pour analyser les effets du rimonabant, en comparaison au placebo, sur la tolérance au glucose de sujets obèses ou en surpoids, mais non diabétiques. Elles ont rapporté des résultats favorables. En particulier, parmi les patients avec une tolérance au glucose normale à l'inclusion, moins de sujets progressent vers une diminution de la tolérance au glucose ou vers un diabète après un ou deux ans de suivi parmi ceux traités par rimonabant 20 mg en comparaison à ceux ayant reçu le placebo.^{19,25,34} A l'inverse, parmi les patients avec une diminution de tolérance au glucose ou un léger diabète (détecté à l'HGPO) au départ, davantage de sujets récupèrent une tolérance au glucose normale à la fin de l'étude dans le groupe rimonabant 20 mg par comparaison au groupe placebo. Ces résultats encourageants suggèrent que le rimonabant est capable de ralentir la progression vers un diabète de type 2 chez les personnes à risque. Cet effet est peut-être moins discutable que celui déjà rapporté avec divers antidiabétiques oraux³⁵ et a l'avantage de se fonder sur la correction d'un facteur clé de la physiopathologie du diabète de type 2, l'obésité abdominale (adiposité viscérale).

Deux essais, dont l'étude RAPSODI, sont actuellement en cours pour démontrer que le rimonabant peut ralentir l'histoire naturelle conduisant au diabète de type 2 chez le sujet avec obésité abdominale et diminution de la tolérance au glucose (vérifiée à jeun ou lors d'une HGPO).

Etudes de prévention des complications cardiovasculaires

Le patient diabétique de type 2 est à haut risque de morbi-mortalité cardiovasculaire puisqu'il cumule les effets délétères de l'hyperglycémie chronique et de multiples perturbations en relation avec l'insulinorésistance et le syndrome métabolique.³⁻⁵ Le rimonabant, en exerçant des effets favorables sur plusieurs facteurs de risque, devrait permettre d'obtenir une meilleure protection cardiovasculaire chez le sujet obèse ou en surpoids à risque. Les résultats de l'essai STRADIVARIUS récemment rapportés avec la méthode IVUS (ultrason intravasculaire), permettant de quantifier le volume de l'athérome coronaire, sont prometteurs à cet égard.³³ En effet, si le changement en pourcentage du volume de l'athérome coronarien (critère primaire d'évaluation) n'était pas significatif, le changement du volume total de l'athérome normalisé (critère secondaire prédéfini) l'était dans le groupe traité par rimonabant 20 mg en comparaison au groupe placebo. Ces résultats sont d'autant plus encourageants qu'ils ont été obtenus après seulement dix-huit mois de suivi chez des patients (dont 38% de diabétiques) bénéficiant par ailleurs des autres médicaments coronaro-protecteurs classiques.

L'étude CRESCENDO (Comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints and outcomes) est un grand essai prospectif contrôlé rimonabant 20 mg versus placebo incluant plus de 17 000 sujets suivis pendant cinq ans.³⁶ 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. Au moins la moitié des patients inclus dans CRESCENDO seront diabétiques de telle sorte que cet essai, dont les résultats sont attendus en 2011, devrait permettre de démontrer si le rimonabant, par ses effets pléiotropes, est capable de réduire l'incidence des événements coronariens et cérébro-vasculaires dans cette population à risque accru.

conclusion

Les données accumulées récemment à propos du SEC ouvrent de nouvelles perspectives intéressantes, notamment dans le traitement des troubles métaboliques et des facteurs de risque cardiovasculaire associés à l'obésité abdominale, plus particulièrement le diabète de type 2. Outre son effet central de modulation de l'appétit, le rimonabant, premier antagoniste des récepteurs CB1 à être commercialisé, exerce des effets sur l'adipocyte, le foie et le muscle squelettique, qui tous concourent à diminuer l'insulinorésistance. Ces récepteurs sont également présents dans le pancréas, comme des récepteurs CB2, mais leur impact dans le contrôle de l'insulinosécrétion est moins bien établi et mérite des études complémentaires. Au vu de ses effets favorables sur le poids corporel et le métabolisme du glucose, le rimonabant ou d'autres antagonistes (ou agonistes inverses comme le taranabant) des récepteurs CB1 devraient pouvoir occuper une place dans le traitement du patient diabétique de type 2 ou encore à risque de le devenir en raison d'une adiposité abdominale et d'une diminution de la tolérance au glucose. C'est d'autant plus vrai que le rimonabant exerce d'autres effets pléiotropes, notamment sur le profil lipidique, les marqueurs inflammatoires et l'adiponectine,

susceptibles de procurer une protection contre les accidents cardiovasculaires. Plusieurs grandes études sont actuellement en cours avec le rimonabant, mais aussi avec d'autres molécules apparentées (dont le taranabant), pour confirmer l'impact positif des antagonistes des récepteurs CB1 dans la prise en charge du patient diabétique de type 2 à risque cardio-métabolique élevé.

Auteur(s) : **A. J. Scheen N. Paquot L. F. Van Gaal**

Contact de(s) l'auteur(s) : **Prs André J. Scheen et Nicolas Paquot Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques CHU Sart Tilman 4000 Liège, Belgique Dr Luc F. Van Gaal Département de diabétologie, métabolisme et nutrition clinique Hôpital universitaire d'Anvers Wilrijkstraat 10 2650 Edegem, Belgique**

Bibliographie : 1 Scheen AJ. Obesity and diabetes. In : The management of obesity and related disorders. London : Ed : Kopelman PG, Martin Dunitz Ltd, 2001;11-44. 2 Scheen AJ. Diabetes, obesity, and metabolic syndrome. In : Nutrient-drug interactions (Ed : Meckling KA). Boca Raton, FL, US, CRC Press Taylor & Francis, 2007; 1-30. 3 Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444:875-80. 4 Scheen AJ. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs* 2003;63: 1165-84. 5 Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91. 6 Alexander SPH, Kendall DA. The complications of promiscuity : Endocannabinoid action and metabolism. *Br J Pharmacol* 2007;152:602-23. 7 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. 8 ** Di Marzo V. The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:1356-67. 9 Bermudez-Silva FJ, Suarez J, Baixeras E, et al. Presence of functional cannabinoid receptors in human endocrine pancreas. *Diabetologia* 2008;51:476-87. 10 Cote M, Matias I, Lemieux I, et al. Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *Int J Obesity* 2007;31:692-9. 11 * Scheen AJ, Van Gaal LG, Després JP, et al. Le rimonabant améliore le profil de risque cardio-métabolique chez le sujet obèse ou en surpoids : synthèse des études «RIO». *Rev Med Suisse* 2006;2:1916-23. 12 Van Gaal LF, Pi-Sunyer X, Després JP, et al. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients : Pooled 1-year data from the RIO program. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl. 2):S229-40. 13 Scheen AJ. CB1 receptor blockade and its impact on cardiometabolic risk factors : Overview of the RIO programme with rimonabant. *J Neuroendocrinol* 2008; 20(Suppl.1):139-46. 14 Scheen AJ, Van Gaal LF. Rimonabant (Acomplia). Premier antagoniste des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde. *Rev Med Liège* 2008;63:50-5. 15 * Lafontan M, Piazza PV, Girard J. Effects of CB1 antagonist on the control of metabolic functions in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2007; 33:85-95. 16 * Scheen AJ, Paquot N. Inhibitors of cannabinoid receptors and glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:505-11. 17 Scheen AJ. Cannabinoid-1 receptor antagonists in type-2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:535-53. 18 Scheen AJ. Endocannabinoid system, a new target for the management of type 2 diabetes. *Curr Protein Pept Sci* 2008;in press. 19 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. 20 Guerre-Millo M. Adiponectin : An update. *Diabetes Metab* 2008;34:12-8. 21 Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced

obesity. *J Clin Invest* 2005;115:1298-305. 22 Luyckx FH, Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Non-alcoholic steatohepatitis : Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000;26:98-106. 23 Liu YL, Connoley IP, Wilson CA, Stock MJ. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005;29:183-7. 24 Cavuoto P, McAinch AJ, Hatzinikolas G, et al. Effects of cannabinoid receptors on skeletal muscle oxidative pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2007;267:63-9. 25 Scheen A, Van Gaal L, Rio-Europe study group. Long-term efficacy of rimonabant in improving glucose tolerance in overweight/obese non-diabetic patients : 2-year results from Rio-Europe (abstract). *Diabetes* 2008;57 (Suppl. 1):A31. 26 Scheen AJ. Evaluation de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité chez l'homme. *Thérapie* 2007;62: 311-8. 27 Nakata M, Yada T. Cannabinoids inhibit insulin secretion and cytosolic Ca²⁺ oscillation in islet β -cells via CB1 receptors. *Regul Pept* 2008;145:49-53. 28 Bermudez-Silva FJ, Serrano A, Diaz-Molina FJ, et al. Activation of cannabinoid CB1 receptors induces glucose intolerance in rats. *Eur J Pharmacol* 2006;531:282-4. 29 Bermudez-Silva FJ, Suarez J, Sanchez Vera I, et al. Role of cannabinoid CB2 receptors in glucose homeostasis in rats. *Eur J Pharmacol* 2007;565:207-11. 30 ** Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al for the Rio-Diabetes study group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes : A randomised controlled study. *Lancet* 2006; 368:1660-72. 31 Rosenstock J, Iranmanesh A, Hollander PA. Improved glycemic control with weight loss plus beneficial effects on atherogenic dyslipidemia with rimonabant in drug-naïve type 2 diabetes : The SERENADE trial (abstract). *Diabetes* 2007;56(Suppl.1):A49-50. 32 Hollander PA, Amod A, Litwak LE. Rimonabant improves glycemic control in insulin-treated type 2 diabetes : The ARPEGGIO trial (abstract). *Diabetes* 2008; 57(Suppl. 1):A95. 33 * Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease. The STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1547-60. 34 * Van Gaal LF, Scheen AJ, Rissanen AM, et al. Long-term effect of CB1 blockade with rimonabant on cardiometabolic risk factors : 2-year results from the Rio-Europe study. *Eur Heart J* 2008;29:1761-71. 35 Scheen AJ. Antidiabetic agents in patients with mild dysglycaemia : Prevention or early treatment of type 2 diabetes ? *Diabetes Metab* 2007;33:3-12. 36 CRESCENDO. www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00263042?order=2. Accessed February 1, 2007. * à lire ** à lire absolument