

Le rimonabant (Acomplia®), inhibiteur spécifique du système endocannabinoïde

Rimonabant (Acomplia®), specific inhibitor of the endocannabinoid system

J. Ducobu¹ et J. Sternon²

¹Service de Médecine, C.H.U. Tivoli, La Louvière, ²Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

RESUME

Le système endocannabinoïde joue un rôle majeur dans la régulation de l'équilibre énergétique du corps, en stimulant l'appétit au niveau hypothalamique et en augmentant l'adipogenèse périphérique.

Le rimonabant, bloqueur spécifique du récepteur cannabinoïde CB1, réduit la prise alimentaire et l'adiposité dans les expériences animales comme chez l'homme.

De plus, le rimonabant diminue la dépendance au tabac.

Des études cliniques (RIO-LIPIDS et RIO-EUROPE) ont récemment confirmé que le rimonabant, combiné avec un régime hypocalorique, entraîne au bout d'un an, une diminution significative du poids corporel, du périmètre abdominal et améliore la dyslipidémie. Le rimonabant a été bien toléré avec des effets secondaires modérés et transitoires.

La place du rimonabant dans le traitement de l'obésité doit encore être précisée.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 165-8

ABSTRACT

The endocannabinoid system plays a major role in the regulation of body energy by stimulation of the appetite in the hypothalamus and increase of fat accumulation in adipocytes.

The blockade of the cannabinoid system (CB1) by the specific inhibitor (rimonabant) decreases food intake and adiposity in animals and in humans. Moreover rimonabant lowers tobacco addiction.

Clinical studies (RIO-LIPIDS and RIO-EUROPE) have recently confirmed that rimonabant combined with a hypocaloric diet over 1 year, promoted significant decrease of body weight, waist circumference and improvement of dyslipidemia. Rimonabant was well tolerated with mild and transient side effects.

The future place of rimonabant in the strategy of obesity is still to be clarified.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 165-8

Key words : rimonabant, obesity, dyslipidemia, tobacco addiction

La prévalence de l'obésité ne cesse d'augmenter ; plus de 50 % des européens sont en surpoids (BMI > 25).

Peu de médicaments efficaces et sûrs sont disponibles, le traitement de l'obésité demeure un des grands défis de notre époque.

LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE

Un espoir récent repose sur la découverte du système endocannabinoïde, car les endocannabinoïdes contribuent à la régulation physiologique de la balance énergétique¹.

Ce système se compose :

- de ligands endogènes dérivés d'acides gras polyinsaturés (essentiellement de l'acide arachidonique) et synthétisés par remodelage des

phospholipides membranaires. Ils sont capables de se lier et d'activer les récepteurs endocannabinoïdes ;

- des récepteurs endocannabinoïdes CB1 et CB2, couplés à des protéines G (qui commandent l'activité adénylate cyclase) et distribués inégalement selon les organes :

- les CB1, abondants dans le système nerveux central et périphérique, ainsi que dans les adipocytes, les myocytes, etc. Ils jouent un rôle-clé dans la balance énergétique^{2,3}. Ils sont nécessaires pour induire la prise de nourriture et stimulent aussi la lipogenèse dans les adipocytes ;

- les CB2, abondants dans les cellules immunitaires ; ils seraient impliqués dans les processus inflammatoires et dans les phénomènes de douleur chronique.

Normalement, le système endocannabinoïde est

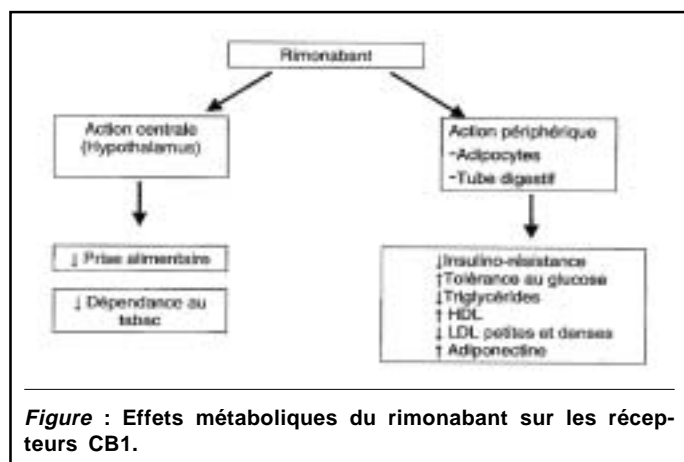
“ silencieux ”. Il est activé seulement quand cela s'avère nécessaire et de manière très transitoire. Par contre, le système endocannabinoïde est hyperactif chez l'homme en excès pondéral et en cas de tabagisme chronique, avec les conséquences prévisibles que sont l'insulinorésistance, la dyslipidémie et le risque cardiovasculaire accru.

Les divers aspects du système endocannabinoïde sont présentés par ailleurs dans ce numéro de la revue⁴.

LE RIMONABANT

Le SR 141716 ou rimonabant est un antagoniste spécifique des récepteurs CB1⁵. Il a été abondamment étudié chez l'animal pour investiguer le rôle des récepteurs CB1 dans le contrôle de l'appétit au niveau central, ainsi que pour analyser ses actions périphériques^{6,7}.

Un des effets les plus intéressants du rimonabant est d'augmenter l'adiponectine dont on connaît les propriétés favorables : réduction de l'insulinorésistance, des triglycérides, des LDL petites et denses et augmentation du HDL (Figure).



Pharmacocinétique

Elle se caractérise par une demi-vie effective de 2 à 3 jours et une liaison protéique > 99 %.

Pour atteindre l'équilibre plasmatique (*steady state*), il faut attendre plus de 60 jours en moyenne chez l'obèse, au lieu de 21 jours en l'absence de surcharge pondérale.

Le rimonabant est métabolisé intensivement par les hépatocytes. La voie primaire de cette métabolisation est la désestérification. Le métabolisme oxydatif du rimonabant passe par les enzymes du cytochrome P450. Le rimonabant provoque une très faible inhibition (0,2 %) des isoformes CYP 2A6, 2C9, 2C19 et 3A4. Sur le plan clinique, peu d'interactions médicamenteuses significatives sont attendues entre le rimonabant et les médicaments métabolisés par des enzymes du système P450.

L'âge ou le sexe n'ont pas d'effet majeur sur la pharmacocinétique du rimonabant.

L'excrétion du rimonabant se fait essentiellement par voie fécale.

Etudes cliniques

Des études cliniques de phase III ont été réalisées avec cette nouvelle molécule dans l'obésité et dans la dépendance au tabac.

Des essais cliniques récents ont étudié l'inhibition des CB1 sur le sevrage tabagique. Ils ont montré que le rimonabant (20 mg/j) double les chances d'arrêter le tabagisme et minimalise également la prise de poids liée à l'arrêt du tabac (Etude STRATUS*).

Les résultats de l'étude RIO- (*Rimonabant In Obesity*) LIPIDS*, ont montré que le rimonabant, à raison de 20 mg/j, réduit de façon significative par rapport au placebo, le poids et le périmètre abdominal et améliore de manière importante le profil lipidique et glycémique. L'étude RIO-LIPIDS est une étude placebo-contrôlée, multinationale, multicentrique, randomisée en double aveugle qui a duré 1 an. Les critères d'inclusion étaient un BMI supérieur à 27 et inférieur à 40, avec une dyslipidémie non traitée. Un total de 1.036 patients a été inclus. Le rimonabant 20 mg/j a induit une réduction significative à la fois du poids corporel (- 6,9 kg) et du périmètre abdominal (- 7,1 cm). La réduction était nettement plus importante que dans le groupe placebo ($p < 0,01$).

La perte substantielle de poids et de graisse abdominale a été accompagnée de l'amélioration significative du profil lipidique (réduction de triglycérides et augmentation du HDL). Quoique le rimonabant n'ait pas eu d'effet significatif sur le cholestérol ou sur le LDL, il a entraîné une modification de distribution des tailles de particules de LDL avec une diminution de la fraction des LDL petites et denses (- 4,7 %) et une augmentation du pourcentage des grosses particules de LDL (+ 6,3 %). De plus, comparé au placebo, le rimonabant a induit une amélioration significative des niveaux plasmatiques de glucose et de la réponse à l'insuline après charge glycémique ($p < 0,001$). La prévalence du syndrome métabolique chez les patients de l'étude RIO-LIPIDS est passée de 52,9 % à 25,8 %. Il faut noter la très bonne tolérance du rimonabant.

Ces résultats ont été confirmés dans l'étude RIO-NORTH AMERICA.

Dans l'étude RIO-EUROPE, récemment publiée par L. Van Gaal et A. Scheen, 1.507 patients avec un BMI > 30 ou avec un BMI > 27 s'ils étaient dyslipidémiques ou hypertendus, ont été inclus⁸.

* Communications à l'ACC 2004 et SRNT 2005, publication attendue.

Ils ont reçu soit un placebo, soit du rimonabant à 5 mg/j ou 20 mg/j, en plus d'un régime hypocalorique modéré (- 600 calories/j).

Les résultats sont très comparables à ceux de RIO-LIPIDS.

La perte de poids à 1 an est plus grande avec le rimonabant à 5 mg (- 3,4 kg ; p = 0,02 vs placebo) et avec le rimonabant à 20 mg (- 6,6 kg ; p < 0,001 vs placebo) qu'avec le placebo (- 1,8 kg).

Plus de patients avec le rimonabant 20 mg/j, ont atteint une perte de poids de plus de 5 % ou de plus de 10 % (Tableau). Le rimonabant 20 mg/j a induit des améliorations plus importantes, que le placebo, du périmètre abdominal, du HDL, des triglycérides, de l'insulinorésistance et de la prévalence du syndrome métabolique.

Il est particulièrement intéressant de noter les effets très favorables sur le HDL cholestérol (+ 9,3 % vs placebo), dont l'augmentation n'était qu'en partie expliquée par la baisse de poids, ce qui signifie que d'autres mécanismes interviennent et en particulier l'effet protecteur de l'augmentation de l'adiponectine. Les effets du rimonabant 5 mg/j étaient de moindre importance.

Le rimonabant a été bien toléré avec des effets secondaires modérés et transitoires (troubles nerveux, nausées, diarrhée).

Dossier noir

- Lenteur pour atteindre le " *steady state* ".
- Effets indésirables :
 - troubles psychiatriques : 6,7 % (placebo 3,2 %) :
 - dépression : 2,9 % (placebo 1,5 %)
 - anxiété : 1,1 % (placebo 0,4 %)
 - irritabilité : 0,5 % (placebo 0,2 %).
 - troubles neurologiques : 2,1 % (placebo 1,1 %)
 - céphalées : 0,5 % (placebo 0,4 %)
 - vertiges : 0,6 % (placebo 0,1 %)
 - troubles gastro-intestinaux : 2,3 % (placebo 0,4 %) :
 - nausées : 1,3 % (placebo 0,1 %).

Positionnement

- Traitement de fond de l'obésité surtout intra-abdominale (syndrome polymétabolique)⁹. A associer aux traitements des autres facteurs de risque : antihypertenseur(s) – statine ou fibrate – hypoglycémiant(s) – antiagrégant plaquettaire.
- Aide au sevrage tabagique : au moins aussi efficace que celui obtenu avec le bupropion (Zyban®) avec cependant moins d'effets indésirables et réduction de la prise de poids.

Il s'agit donc d'un agent thérapeutique unique pour la prise en charge de multiples facteurs de risque cardiovasculaire, en combinaison avec les conseils alimentaires et d'hygiène de vie.

Questions en suspens

- La réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire : Une étude sur 5 ans va commencer en septembre 2005 (étude CRESCENDO).
- Le coût et le remboursement : négociations prévues après enregistrement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cota D, Marsicano G, Tschop M *et al* : The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 423-31
2. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L : The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004 ; 3 : 771-84
3. Cota D, Genghini S, Pasquali R, Pagotto U : Antagonizing the cannabinoid receptor type 1 : a dual way to fight obesity. *J Endocrinol Invest* 2003 ; 26 : 1041-4
4. Ducobu J : Le système endocannabinoïde et la régulation du métabolisme. *Rev Med Brux* 2005 ; 26 : 159-64
5. Cohen C, Perrault G, Voltz C, Steinberg R, Soubrie P : SR141716, a central cannabinoid (CB(1)) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002 ; 13 : 451-63

Tableau : RIO-EUROPE. Proportion des patients qui ont perdu ≥ 5 % et ≥ 10 % du poids de départ.

	Placebo	Rimonabant 5 mg	Rimonabant 20 mg
Perte de plus de 5 % du poids	30,5 %	44,2 % p = 0,02 (vs placebo)	67,40 % p < 0,001 (vs placebo)
Perte de plus de 10 % du poids	12,4 %	15,3 % Non significatif	39 % p < 0,001 (vs placebo)

Dossier blanc

Grâce à un puissant effet inhibiteur sélectif des récepteurs CB1 centraux et périphériques, le rimonabant est capable de :

- réduire la suractivation du système CB1 ;
- diminuer la lipogénèse abdomino-viscérale et la prise alimentaire, entraînant une réduction du poids corporel et surtout du diamètre abdominal ;
- améliorer l'insulinorésistance ;
- normaliser les dyslipidémies, y compris de transformer les particules LDL petites et denses, très athérogènes, en particules plus larges ;
- stimuler la production d'adiponectine.

6. Ravinet Trillou C, Arnone M, Delgorge C *et al* : Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003 ; 284 : R345-53
7. Yamauchi T, Kamon J, Waki H *et al* : The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. Nat Med 2001 ; 7 : 941-6
8. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S ; RIO-EUROPE Study Group : 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
9. Pagotto U, Pasquali R : Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptor.
Lancet 2005 ; 365 : 1363-4

Correspondance et tirés à part :

J. DUCOBU
C.H.U. Tivoli
Service de Médecine
Avenue Max Buset 34
7100 La Louvière

Travail reçu le 31 mai 2005 ; accepté dans sa version définitive le 6 juin 2005.