

LE RIMONABANT (ACOMPLIA^{md}) : UNE NOUVELLE ARME CONTRE L'OBÉSITÉ ET LE TABAGISME

Le rimonabant (Acomplia^{md}) est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique : les antagonistes sélectifs des récepteurs cannabinoïdes de type I (CB₁). La molécule en est à la dernière phase de son développement et les études de phase III sont en cours. Le manufacturier, Sanofi-Aventis, prévoit sa mise sur le marché américain à la fin de la présente année ou au début de l'année 2006.

Indications :

Le rimonabant a fait l'objet d'études chez les humains pour deux indications principales, soit l'arrêt tabagique et le traitement de l'obésité⁽¹⁾.

Certains auteurs ont également mentionnés l'utilisation potentielle des antagonistes des récepteurs CB₁ dans d'autres pathologies telles que la dépendance à différentes substances, les troubles sexuels, l'asthme, les cirrhoses du foie et les troubles de mémoire⁽²⁾. Ces applications thérapeutiques ne sont cependant que théoriques et des études ultérieures seront nécessaires pour déterminer l'efficacité de la molécule dans ces domaines.

Pharmacologie / Pharmacocinétique :

Le tabagisme et l'obésité, deux facteurs de risque prédisposant aux maladies cardiovasculaires, partageraient la caractéristique de l'hyperactivité du système endocannabinoïde (EC), un système physiologique naturel. Ce dernier est composé de messagers fabriqués par l'organisme appelés endocannabinoïdes. Ils sont sécrétés en réponse à un stimulus et dégradés très rapidement après leur action. Le système EC est également composé de

récepteurs dits cannabinoïdes (tel que le récepteur CB₁) sur lesquels se fixent les messagers^(1,3-4).

Le système de récompense cérébrale, activé par la libération de dopamine, est une des cibles de la nicotine. En effet, la nicotine se lie aux récepteurs nicotiques distribués sur les voies dopaminergiques du système de récompense. Cette liaison entraîne la libération de dopamine qui, à son tour, active le système de récompense et entraîne un effet de renforcement du comportement (incitation à fumer). Les neurones GABAergiques, quant à eux, ont un rôle inhibiteur. En effet, la libération de GABA agit comme un frein au niveau du système de récompense. Lors d'une administration chronique de nicotine, des endocannabinoïdes sont libérés et se fixent aux récepteurs CB₁ situés sur les neurones GABAergique diminuant ainsi la libération de GABA. Ceci empêche l'inhibition du système de récompense et résulte en une libération massive de dopamine, une activation permanente du système de récompense et un renforcement du comportement incitant à fumer. Le rimonabant empêche la liaison des endocannabinoïdes aux récepteurs CB₁ et freine l'action de renforcement générée par cette liaison^(1,3-4).

Le système endocannabinoïde est également impliqué dans le soulagement de la douleur et de l'anxiété ainsi que dans l'oubli des souvenirs négatifs. Il stimulerait aussi l'appétit et activerait le système de récompense cérébral relié à ce comportement. Chez les patients obèses, le système endocannabinoïde est hyper-stimulé au niveau de l'hypothalamus et des adipocytes, là où sont exprimés les récepteurs CB₁. Cette activation permanente entraîne un état d'hyperphagie et une accumulation des graisses. Le blocage des CB₁ par le rimonabant empêche la liaison des endocannabinoïdes à ce récepteur et entraîne l'équilibre au niveau du système EC^(1,3-4).

En résumé, certaines conditions telles que l'obésité et la consommation chronique de nicotine entraînent une hyper-stimulation du système endocannabinoïde. D'une part, ce dernier exerce une action au niveau cérébral en augmentant l'appétit et la motivation de s'alimenter et de fumer. D'autre part, il agit en périphérie au niveau des adipocytes en stimulant l'accumulation des graisses. Il en résulte une augmentation de l'apport alimentaire et du poids ainsi qu'une dépendance accrue à la nicotine^(1,3-4).

Les données concernant la pharmacocinétique et le métabolisme du rimonabant sont encore limitées. Dans les études, le médicament présente une durée d'action d'au moins 8 heures et une bonne biodisponibilité orale. Il possède également beaucoup plus d'affinité (1000 fois plus) pour les récepteurs CB₁ que les CB₂. Les récepteurs CB₁ sont distribués au niveau du cerveau (hypothalamus, nucleus accumbens) et au niveau périphérique (adipocytes). Les récepteurs CB₂ se retrouvent au niveau des cellules immunitaires et hématopoïétiques. Les études *in vitro* et *in vivo* démontrent que le rimonabant est en mesure de contrecarrer l'action pharmacologique induite par les agonistes des récepteurs cannabinoïdes, tel le nabilone (Cesamet^{md}) et le dronabinol (Marinol^{md})^(1,5-6).

Essais cliniques :

L'évaluation de phase III portant sur le rimonabant comprend sept essais cliniques répartis en deux programmes de développement clinique distincts. Un premier porte sur l'obésité et renferme quatre essais cliniques réalisés à l'échelle mondiale : le programme RIO (**R**imonabant **I**n **O**besity). Un deuxième comprend trois essais cliniques également réalisés à l'échelle mondiale : le programme STRATUS (**S**Tudies with **R**imonabant **A**nd **T**obacco **U**Se). La mise en place de ce dernier programme vise à déterminer l'efficacité du rimonabant dans le sevrage tabagique et l'abstinence à long terme. Ces deux

programmes évaluent l'efficacité et la sécurité du rimonabant dans deux indications différentes et regroupent plus de 13 000 patients. Le tableau I présente les principaux résultats actuellement disponibles. Les résultats obtenus suite à l'analyse par intention de traiter sont présentés. En raison du nombre important d'abandons lors des études, les résultats des patients ayant complété l'étude sont également présentés et sont habituellement plus significatifs^(1,3-11).

Réactions indésirables :

Au cours des études cliniques, le rimonabant était bien toléré chez la majorité des patients. Les effets indésirables rencontrés étaient légers et transitoires. Les principaux mentionnés jusqu'à maintenant sont les nausées (13 à 16%), les étourdissements (9 à 11%) et les infections des voies respiratoires supérieures (6 à 10%). Cependant, le nombre d'abandons dans les études attribuables aux effets indésirables est plus important dans les groupes rimonabant que dans le groupe placebo (15% comparé à 7% dans l'essai RIO-Lipids et 7% comparé à 4% dans l'essai STRATUS-US). Dans chacune des études, le nombre d'abandons global dans les trois groupes de traitement est semblable, mais toutefois élevé (environ 40%). Le rimonabant n'a pas démontré jusqu'à maintenant d'influence sur les paramètres cardiaques tels que la tension artérielle, la fréquence cardiaque et l'intervalle QT^(1,3, 4,7-11).

Les résultats des études ont soulevé quelques inquiétudes concernant les effets indésirables de nature psychiatrique observés. En effet, l'usage du rimonabant semblerait accroître le risque de troubles psychiatriques. Une légère augmentation de l'incidence de dépression (1 à 2%), d'anxiété et d'irritabilité associées à l'administration du rimonabant 20 mg a été observée. L'utilisation d'un outil évaluant l'humeur n'a cependant pas démontré de différence significative entre les trois groupes de traitement.

Ceci permet d'envisager que ce type d'effet indésirable ne serait pas davantage présent chez les patients recevant le rimonabant 20 mg^(1,8-10).

Les données publiées présentent un profil d'innocuité relativement sécuritaire. Par contre, puisque le recul n'est que de deux années d'évaluation, les études post-commercialisation seront primordiales pour statuer de cet aspect. Les experts n'entrevoient cependant pas de problème majeur concernant la sécurité de la molécule à ce moment-ci, mais s'entendent pour dire qu'une sélection judicieuse des patients éligibles à ce traitement devra être entreprise⁽⁸⁾.

Place dans la thérapie :

Les options pharmacologiques dans le traitement de l'obésité sont peu nombreuses. Seuls la sibutramine (Meridia^{md}) et l'orlistat (Xenical^{md}) sont actuellement approuvés au Canada pour utilisation à long terme. Cependant, ces deux options de traitement ne sont pas dénuées d'effets indésirables et présentent certaines contre-indications relativement limitantes⁽¹²⁾. Les options pharmacologiques dans le sevrage tabagique sont actuellement les différents produits de remplacement de la nicotine et certains antidépresseurs⁽¹³⁾. Un des problèmes rencontrés par les patients est la prise de poids associée à l'arrêt tabagique. En effet, la nicotine inhibe l'appétit et rares sont les patients qui ne notent pas un gain pondéral suivant le sevrage. Ceci entraîne fréquemment une démotivation à l'arrêt tabagique ou une rechute⁽⁴⁾. Le rimonabant apporte quant à lui une aide au sevrage tabagique tout en prévenant la prise de poids. Il permet, chez les patients obèses, une diminution du poids, du tour de taille et des triglycérides tout en augmentant les HDL et la sensibilité à l'insuline. L'amélioration du profil lipidique ne serait pas seulement relié à la perte de poids puisque les effets observés sur ces paramètres sont deux fois plus importants que prévu en regard du pourcentage de la perte de

poids^(1,3,4,7-11). Ses propriétés bénéfiques sur le syndrome métabolique constituent un avantage par rapport aux autres traitements disponibles. Cependant, l'association à une modification des habitudes de vie ainsi que la sélection minutieuse et responsable des patients à qui on offrira cette pharmacothérapie sera nécessaire^(8,10).

Conclusion :

Le rimonabant est le premier représentant d'une classe thérapeutique inspirant déjà de nombreux espoirs. Au cours des études, l'administration du rimonabant a démontré un impact significatif sur la perte de poids, la dépendance à la nicotine et le syndrome métabolique. Ces résultats apparaissent très prometteurs compte tenu de l'importance de ces facteurs de risque sur l'incidence des maladies cardiovasculaires et de l'arsenal thérapeutique relativement restreint dans le traitement de l'obésité et du sevrage tabagique. Cependant, malgré que la sécurité à deux ans semble raisonnable, le système endocannabinoïde demeure complexe et encore peu connu. Plusieurs questions concernant la pharmacocinétique, les interactions médicamenteuses, l'efficacité à long terme demeurent encore sans réponse et le succès du rimonabant chez des patients n'évoluant pas dans des cadres d'études cliniques nous est inconnu. Le taux d'abandon élevé observé dans les études peut laisser présager que les résultats obtenus lors de l'utilisation future seront peut-être moins exceptionnels. De plus, la reprise de poids suite à l'arrêt du médicament peut sembler rebutante et soulève quelques questionnements relativement à la durée de traitement requise. Il n'en demeure pas moins que la venue sur le marché de ce médicament au mécanisme d'action innovateur et qui s'attaque à deux problèmes de société majeurs est attendue avec impatience.

Rédigé par : Chantal Grenier, résidente en pharmacie à l'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ.

Révisé par : Isabelle Beaulieu, pharmacienne et D^{re} Michèle Dugal, interniste à L'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ

Références :

- 1) Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant – A Selective CB1 Antagonist. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 684-90.
- 2) Lange JHM, Kruse CG. Recent Advances in CB1 Cannabinoid Receptor Antagonists. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2004; 7(4): 498-506.
- 3) Cluzel M. AcompliaTM : A New Approach to Cardiovascular Risk Management. In Sanofi Aventis [En ligne]. September 2004. http://www.sanofi-aventis.com/Images/101_24494.pdf (page consultée le 15 mars 2005).
- 4) The endocannabinoid system: A novel therapeutic target for the management of multiple CV risk factors. [Satellite programs - CyberSessions]. Mar 1, 2005. <http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=356275> (page consultée le 6 avril 2005).
- 5) Anonyme. Investigational Drug: Rimonabant (Acomplia). *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2004; 20(11): 201114.
- 6) Fernandez JR, Allison DB. Rimonabant Sanofi-SantheLabo. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5(4) : 430-35.
- 7) Brookes L. RIO-Europe : Rimonabant in Obesity – Europe. In *Medscape* [En ligne]. <http://www.medscape.com/viewarticle/489224> (page consultée le 15 mars 2005).
- 8) Shelley Wood. Two-year rimonabant results roll on: Durable benefits, "heartening" safety. [HeartWire - News]. Mar 8, 2005. <http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=400295>+ (page consultée le 15 mars 2005).
- 9) Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et coll. Effets 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.
- 10) Shelley Wood. Rimonabant "very good news" for tough to treat risk factors, obesity, smoking, metabolic syndrome. [HeartWire - News] ; Mar 9, 2004. <http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=125791> (page consultée le 15 mars 2005).
- 11) The endocannabinoid system: A new target for multi-risk management. [Satellite programs >CyberSessions] ; June 1, 2004. <http://webcasts.prous.com/ada2004/endocannabinoid/index.asp> (page consultée le 20 avril 2005)
- 12) Ness-Abramof R, Nabriski D, Apovian C.M. Medical Therapy for Obesity: Present and Future. *IMAJ* 2004; 6: 760-65.
- 13) Talwar A, Jain M, Vijayan VK. Pharmacotherapy of Tobacco Dependence. *Med Clin N Am* 2004; 88: 1517-34.

Tableau I – Principaux résultats des études actuellement disponibles sur le Rimonabant (Acomplia^{md})

Études	Population et objectif	Traitement	Résultats	Conclusion des auteurs
<p>RIO-North America^(1, 4)</p> <p>Multicentrique, randomisée, à double aveugle, contrôlée avec placebo.</p>	<p>N = 3040 patients</p> <p>Patients avec IMC \geq 30 kg/m² ou > 27 kg/m² avec comorbidités (HTA et/ou dyslipidémie)</p> <p>Les patients diabétiques étaient exclus.</p> <p>Objectif primaire : Évaluer la perte de poids induite par le rimonabant après un an et sa capacité à prévenir la reprise de poids durant la deuxième année.</p>	<p>GROUPES</p> <p>1) Placebo die (n = 607)</p> <p>2) Rimonabant 5 mg die (n = 1214)</p> <p>3) Rimonabant 20 mg die (n = 1219)</p> <p>Tous les participants étaient soumis à une diète hypocalorique (-600 kcal/jour).</p> <p>Après 1 an, les sujets recevant 5 ou 20 mg ont été randomisés à nouveau pour poursuivre avec la même dose ou pour être transférés dans le groupe placebo pour 52 semaines supplémentaires.</p>	<p>Résultats à 1 an* :</p> <p><u>Changement absolu du poids</u> : -1,6 ; -2,9 ; -6,3 kg</p> <p><u>Changement absolu du tour de taille</u> : -2,5 ; -3,1 ; -6,1 cm</p> <p><u>Changement absolu des HDL</u> : +5,4 ; +7,6 ; +12,6 %</p> <p>Résultats à 2 ans (avec le même traitement qu'à la randomisation) * :</p> <p><u>Perte \geq 5% du poids initial</u> : 19,3 ; 19,3 ; 39,7 % des patients</p> <p><u>Perte \geq 10% du poids initial</u> : 8,3 ; 8,5 ; 16,5 % des patients</p> <p>Les participants randomisés pour le placebo après un tx d'un an avec le rimonabant ont presque repris tout le poids perdu.</p> <p>Résultats statistiquement significatifs lorsque rimonabant 20mg comparé au placebo.</p>	<p>Le rimonabant 20 mg s'avère significativement plus efficace que le placebo. On note un effet bénéfique sur le poids, le tour de taille, le bilan lipidique et une amélioration au niveau de la résistance à l'insuline.</p> <p>La perte de poids persiste à 2 ans avec la poursuite du traitement.</p> <p>Le traitement est généralement bien toléré.</p>
<p>RIO-Europe^(1, 3, 5, 7-9)</p> <p>Multicentrique, randomisée, à double aveugle, contrôlée avec placebo</p> <p>Il s'agit de la seule étude publiée jusqu'à maintenant.</p>	<p>N = 1507 patients</p> <p>Patients avec IMC \geq 30 kg/m² ou > 27 kg/m² avec comorbidités (HTA et/ou dyslipidémie)</p> <p>Les patients diabétiques étaient exclus.</p> <p>Objectif primaire : Évaluer la perte de poids obtenue avec le rimonabant après une période de deux ans.</p>	<p>GROUPES</p> <p>1) Placebo die (n = 305)</p> <p>2) Rimonabant 5 mg die (n = 603)</p> <p>3) Rimonabant 20 mg die (n = 599)</p> <p>Pendant 2 ans</p> <p>Tous les participants étaient soumis à une diète hypocalorique (-600 kcal/jour)</p>	<p>Résultats à 1 an* :</p> <p><u>Changement moyen du poids</u> : -1.8, -3.4, -6.6 kg</p> <p><u>Changement moyen du tour de taille</u> : -2.4, -3.9, - 6.5 cm</p> <p>Résultats à 2 ans** :</p> <p><u>Changement moyen du poids</u> : -2.5, -1.6, -7.2 kg</p> <p><u>Changement moyen du tour de taille</u> : -3.4, -5.3, -7.5 cm</p> <p>Résultats statistiquement significatifs lorsque le rimonabant 20mg est comparé au placebo.</p>	<p>Amélioration significative des paramètres métaboliques (tour de taille, poids, HDL, TG, résistance à l'insuline) chez les patients traités avec rimonabant 20 mg.</p> <p>Résultats concordants avec ceux obtenus dans RIO-North America</p>

Notes : * Analyse par analyse de traiter (ITT) ; **Analyse des sujets ayant terminé l'étude ; EC : endocannabinoïde ; HTA : hypertension artérielle ; TG : triglycérides

Tableau I – Principaux résultats des études actuellement disponibles sur le Rimonabant (Acomplia^{md}) (suite)

Études	Population et objectifs	Traitement	Résultats	Conclusion des auteurs
RIO-Lipids ^(1, 3, 5, 10, 11) Multicentrique, randomisée, à double aveugle, contrôlée avec placebo.	N = 1036 patients Patients avec dyslipidémie non traitée et IMC entre 27 et 40 kg/m ² . Objectif primaire : Évaluer la perte de poids associée à la prise de rimonabant pendant 1 an.	GROUPES 1) Placebo die (n = 342) 2) Rimonabant 5 mg die (n = 345) 3) Rimonabant 20 mg die (n = 346) Pendant 1 an Tous les participants étaient soumis à une diète hypocalorique (-600 kcal/jour)	Résultats * : <u>Perte ≥ 5% du poids initial</u> : 19,5 ; 30,0 ; 58,4 % des patients <u>Perte ≥ 10% du poids initial</u> : 7,3 ; 10,6 ; 32,6 % des patients <u>Patients traités avec rimonabant 20 mg</u> : Perte moyenne de 6,9 kg <u>Patients traités avec le placebo</u> : Perte moyenne de 1,5 kg Amélioration du bilan lipidique chez les participants traités avec rimonabant : ↑ des HDL notée dans les trois groupes, mais significativement plus importante chez les patients sous rimonabant. Résultats statistiquement significatifs lorsque le rimonabant 20mg est comparé au placebo.	Ces résultats, en accord avec les autres essais du programme RIO, nous démontrent que le rimonabant a non seulement un impact sur le poids, mais également sur la façon dont notre corps régule la balance énergétique du corps. Le rimonabant, de par son mécanisme d'action au niveau du système EC, semble cibler la cause de multiples facteurs de risque reliés aux maladies cardiovasculaires.
RIO-Diabetes ⁽¹⁾ Multicentrique, randomisée, à double aveugle, contrôlée avec placebo	N = 1147 patients diabétiques de type II et obèses. Objectif : Explorer le rôle du rimonabant dans la perte de poids et l'amélioration des facteurs de risque reliés au diabète.	GROUPES 1) Placebo 2) Rimonabant 5 mg 3) Rimonabant 20 mg Pendant 1 an	Résultats à venir (prévus en juin 2005)	
STRATUS-US ^(1, 3, 4, 5, 11) Multicentrique, randomisée, à double aveugle, contrôlée avec placebo.	N = 787 patients Patients fumant ≥ 10 cigarettes/jour depuis ≥ 2 mois et motivés à cesser de fumer. Objectif : Évaluer le taux de sevrage tabagique avec le rimonabant et l'abstinence à long terme.	GROUPES 1) Placebo die (n = 261) 2) Rimonabant 5 mg die (n = 262) 3) Rimonabant 20 mg die (n = 261) Pendant 10 semaines avec période de suivi de 42 semaines par la suite	Résultats * : <u>Sevrage tabagique à 10 semaines</u> : 16,1 ; 15,6 ; 27,6 % des patients (p=0,04 rimonabant 20 mg vs placebo) <u>Changement moyen du poids à 10 sem.</u> : +1,1 ; +0,6 ; -0,3 kg (significatifs p/r au placebo)	Rimonabant 20 mg double le taux de succès de sevrage tabagique comparé au placebo. Il ↓ de façon marquée le gain de poids post arrêt tabagique chez les patients avec un surplus de poids ou obèses et constitue une molécule bien tolérée par la plupart des patients. Les résultats pour l'abstinence à long terme sont à venir.

Notes : * Analyse par analyse de traiter (ITT) ; **Analyse des sujets ayant terminé l'étude ; EC : endocannabinoïde ; HTA : hypertension artérielle ; TG : triglycérides