

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Rimonabant (ACOMPLIA®)

Premier antagoniste des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde

A.J. SCHEEN (1), L.F. VAN GAAL (2)

RÉSUMÉ : Le rimonabant (Acomplia®) est le premier antagoniste sélectif des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde. Diverses études ont montré qu'à la dose de 20 mg par jour, le rimonabant favorise la perte pondérale et la diminution de la circonférence de la taille, qu'il exerce un effet positif sur la dyslipidémie athérogène (cholestérol HDL bas, triglycérides élevés, LDL petites et denses), qu'il améliore l'insulinorésistance et le contrôle glycémique et qu'il contribue à abaisser la pression artérielle et le taux de C-réactive protéine. La moitié des effets métaboliques principaux est attribuée à l'amaigrissement tandis que l'autre moitié résulte d'effets périphériques directs de la molécule sur divers tissus-cibles, dont le tissu adipeux abdominal (comme en témoigne l'élévation de l'adiponectine). Le rimonabant, à la posologie de 20 mg par jour, est indiqué, en association au régime et à l'exercice physique, dans le traitement du sujet obèse ou du sujet en surpoids avec facteur(s) de risque associé(s), tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie. Les manifestations indésirables concernent le tractus digestif (nausées, généralement transitoires) et des troubles psychologiques (humeur dépressive, anxiété), en relation avec le mécanisme d'action de la molécule. Dès lors, le rimonabant est contre-indiqué en cas de dépression caractérisée et/ou chez les patients traités par antidépresseurs.

MOTS-CLÉS : *Dyslipidémie - Obésité - Rimonabant - Risque cardio-vasculaire - Système endocannabinoïde - Diabète de type 2*

INTRODUCTION

Le système endocannabinoïde est un nouveau système de régulation ubiquitaire, modulant de nombreuses fonctions physiologiques, et il est maintenant acquis qu'il peut représenter une cible pharmacologique à visée thérapeutique (1, 2). D'abord mis en évidence dans le système nerveux central, il est également présent dans la plupart des tissus périphériques impliqués dans le contrôle énergétique et métabolique, dont le tractus gastro-intestinal, le foie, le tissu adipeux, le muscle squelettique et même le pancréas. Le système endocannabinoïde comprend des récepteurs spécifiques (divisés en deux types appelés CB1 et CB2), des ligands endogènes et des enzymes capables d'intervenir dans la biosynthèse et dans la dégradation de ces ligands. Les endocannabinoïdes (anandamide ou AEA et 2-arachydonoyl-glycerol ou 2-AG) sont des dérivés d'acides gras polyinsaturés; ils sont produits à la

RIMONABANT (ACOMPLIA®) : FIRST CB1 RECEPTOR ANTAGONIST OF THE ENDOCANNABINOID SYSTEM

SUMMARY : Rimonabant (Acomplia®) is the first selective CB1 receptor blocker of the endocannabinoid system. Clinical trials showed that, compared to placebo, rimonabant 20 mg/day consistently increases weight loss, reduces waist circumference, improves atherogenic dyslipidaemia (low HDL cholesterol, high triglycerides, high small dense LDL), diminishes insulin resistance, reduces HbA1c levels, and contributes to lower blood pressure and C-reactive protein levels. Almost half of the most important metabolic effects occur beyond weight loss, suggesting direct peripheral effects of rimonabant, especially in visceral adipose tissue as suggested by the increase in adiponectin levels. Rimonabant at a daily dose of 20 mg is indicated as an adjunct to diet and exercise for the treatment of obese patients, or overweight patients with associated risk factor(s) such as type 2 diabetes or dyslipidaemia. Adverse effects concern digestive tract (nausea, mostly transient) and psychological disorders (depressed mood, anxiety), in relation to the mechanism of action of the drug. Therefore, rimonabant is contra-indicated in case of depression and/or in patients receiving antidepressants.

KEYWORDS : *Cardiovascular risk - Dyslipidaemia - Endocannabinoid system - Obesity - Rimonabant - Type 2 diabetes*

demande à partir des lipides membranaires, agissent localement sur des récepteurs spécifiques, puis sont immédiatement métabolisés. Le système peut être suractivé dans diverses situations pathologiques, notamment dans les phénomènes d'addiction (tabagisme, alcool, toxicomanie, ...) et dans l'obésité. C'est particulièrement le cas dans l'obésité abdominale (3, 4), connue pour être intimement associée au diabète de type 2 (5) et à un risque cardio-métabolique élevé (6). Diverses études animales ont montré que les récepteurs CB1 sont impliqués dans le contrôle énergétique et métabolique alors que les récepteurs CB2 jouent plutôt un rôle dans l'immunité (1, 2).

Le rimonabant (Acomplia®, Sanofi-Aventis) est le premier antagoniste sélectif des récepteurs CB1 (7-10). Il vient d'être commercialisé en Belgique avec comme indication le traitement des patients obèses, ou en surpoids avec facteurs de risque associés, tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, en association au régime et à l'activité physique. Des études ont également été menées dans l'indication du sevrage tabagique (11), mais avec des résultats inconstants de sorte que cette dernière indication n'est pas reconnue actuellement.

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège.

(2) Professeur, Université d'Anvers, Département de Diabétologie, Métabolisme et Nutrition clinique, Hôpital Universitaire d'Anvers.

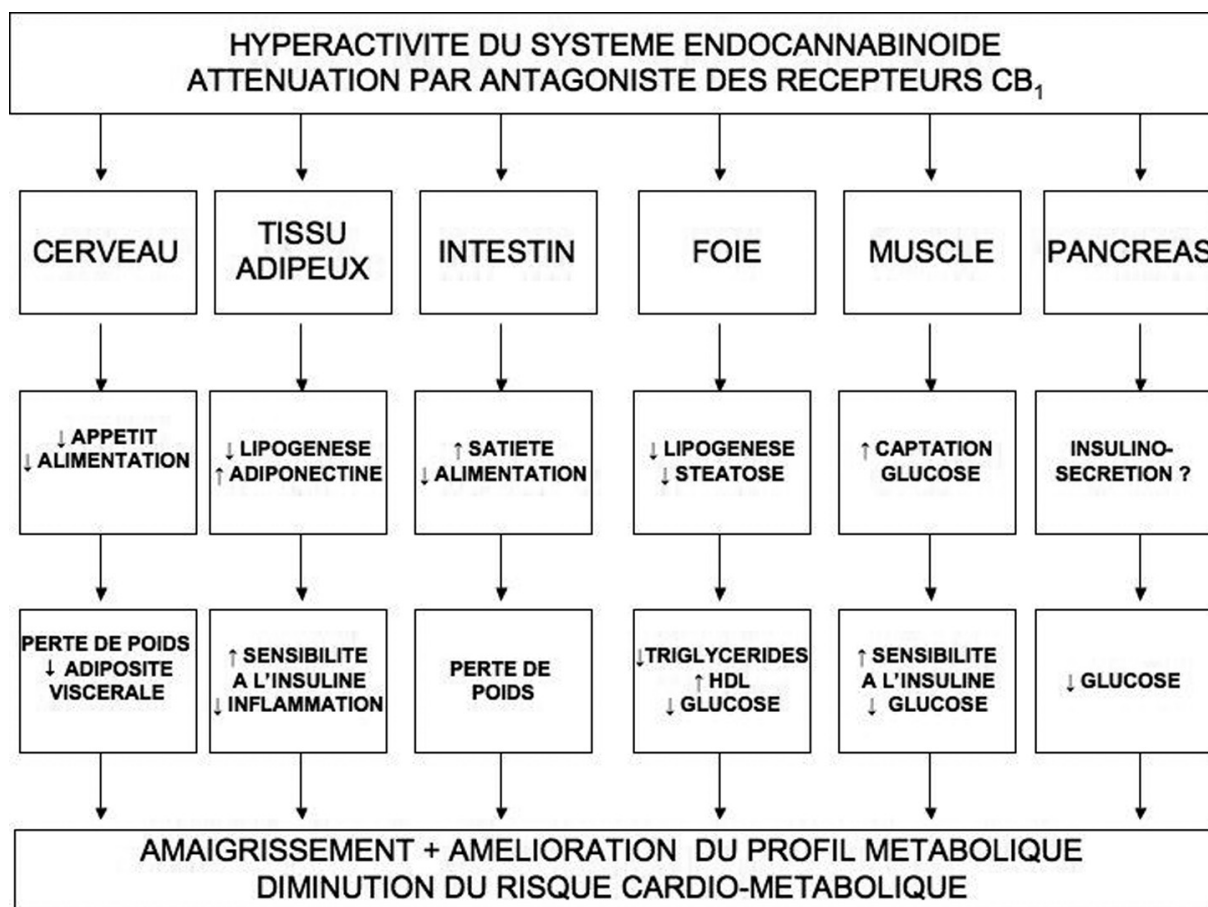


Figure 1. Effets métaboliques du blocage par le rimonabant des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde au niveau central et périphérique chez le sujet obèse ou en surpoids.

EFFICACITÉ CLINIQUE

Le rimonabant (Acomplia®) a été évalué chez le sujet obèse ou en surpoids dans 4 grandes études cliniques de phase 3, d'une durée de 1 à 2 ans, dans le cadre du programme RIO («Rimonabant In Obesity and related disorders») : RIO-Europe (12), RIO-North America (13), RIO-Lipids (14) et RIO-Diabetes (15). Les principaux résultats de ces études ont été résumés dans un article précédent (8). Ils sont remarquablement concordants, et ont été confirmés récemment dans une population asiatique en surcharge pondérale dans l'étude RIO-ASIA et dans une population diabétique non traitée par antidiabétiques oraux dans l'étude SERENADE (8). En association avec un régime modérément hypocalorique et des conseils d'activité physique, le rimonabant, à la dose de 20 mg par jour et en comparaison en double-aveugle avec un placebo, favorise la perte pondérale et la diminution de la circonférence abdominale, augmente le taux de cholestérol HDL, réduit la proportion des LDL athérogènes petites et denses, diminue les concentrations de triglycérides, abaisse la glycémie et l'insulinémie (à jeun ou après

charge en glucose) et améliore les indices d'insulinorésistance, diminue la pression artérielle systolo-diastolique, réduit les taux de C-réactive protéine (marqueur inflammatoire), accroît les concentrations d'adiponectine (hormone sécrétée par l'adipocyte améliorant la sensibilité à l'insuline et la fonction endothéliale) et diminue les taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c} mesurée dans les deux études concernant les patients diabétiques) (Fig.1) (Tableau I).

Le pourcentage de sujets qui réussissent à atteindre les objectifs thérapeutiques est significativement accru sous rimonabant 20 mg par rapport au placebo : c'est le cas du pourcentage de personnes qui réussissent à perdre 5 % ou 10 % de leur poids initial après une année de suivi ou encore le pourcentage de patients diabétiques qui atteignent une valeur d'HbA_{1c} en dessous de 7,0 % ou de 6,5 %. De même, la proportion de patients qui montrent une disparition du syndrome métabolique après un ou deux ans de traitement est nettement plus élevée sous rimonabant 20 mg que sous placebo. Enfin, 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

TABEAU I. EFFETS DU RIMONABANT 20 MG CHEZ LE SUJET OBÈSE OU EN SURPOIDS APRÈS UN AN DE TRAITEMENT DANS LES 4 ÉTUDES DU PROGRAMME RIO. LES RÉSULTATS REPRÉSENTENT LES DIFFÉRENCES PAR RAPPORT AU PLACEBO (ANALYSE EN INTENTION DE TRAITER : ITT) PAS : PRESSION ARTÉRIELLE SYSTOLIQUE PAD : PRESSION ARTÉRIELLE DIASTOLIQUE

Delta vs placebo (ITT)	RIO-Europe (n = 1.507)	RIO-NA (n = 3.040)	RIO-Lipids (n=1.033)	RIO-Diabetes (n=1.045)
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 (mg/dl)	- 2,0	- 0,7	- 0,4	- 17,5
Insuline (μU/ml)	- 2,8	- 2,8	- 2,6	- 1,1
PAS (mm Hg)	- 1,2	- 0,2	- 1,7	- 2,3
PAD (mm Hg)	- 1,0	+ 0,2	- 1,6	- 1,2

progressent vers un diabète vrai dans le groupe traité par rimonabant 20 mg par rapport au groupe placebo.

Les effets favorables sur le poids, l'indice de masse corporelle et la circonférence abdominale sont observés dans toutes les catégories de poids entre 27 et 40 kg/m². Les effets positifs sur le profil lipidique sont enregistrés que les patients soient traités ou non par une statine. Les effets d'abaissement de la pression artérielle sont d'autant plus marqués que la valeur de départ est élevée. C'est également le cas chez les patients diabétiques en ce qui concerne la diminution du taux d'HbA_{1c}. Les études RIO-North America (10) et RIO-Europe (9) ont montré que les effets bénéfiques observés après un an de traitement avec rimonabant 20 mg perdurent après deux années de suivi, mais qu'ils disparaissent progressivement si le traitement est arrêté (10). Comme l'obésité est une maladie chronique, ces observations plaident pour un traitement prolongé par rimonabant 20 mg à condition que les indications et contre-indications soient respectées (voir ci-dessous).

Il a été démontré que l'augmentation du cholestérol HDL, la diminution de la concentration des triglycérides, la baisse de l'insulinémie à jeun, la réduction du taux d'HbA_{1c} et l'augmentation des concentrations d'adiponectine ne peuvent s'expliquer qu'à concurrence de 50 % environ par la perte de poids plus prononcée (9-13). L'autre moitié de l'effet est observée indépendamment de la perte pondérale. Ces observations consistantes sont

TABEAU II. PRINCIPALES ÉTUDES EN COURS AVEC LE RIMONABANT 20 MG DANS LE DOMAINE CARDIO-MÉTABOLIQUE

Adiposité viscérale avec dyslipidémie (rimonabant vs placebo)
- ADAGIO
- VICTORIA
- VENUS
Prévention du diabète de type 2 (rimonabant vs placebo)
- RAPSODI
- PRADO
Traitement du diabète de type 2 (rimonabant vs différents comparateurs)
- ARPEGGIO : insuline + rimonabant vs placebo
- SOLO : régime + rimonabant vs placebo
- TOCCATA : metformine + rimonabant vs placebo
- ALLEGRO : metformine + rimonabant vs glimépiride
- SYMPHONY : sulfamide ou acarbose + rimonabant vs placebo
- RESONATE : metformine + rimonabant vs sitagliptine
- REASSURE : 2 ADO + rimonabant vs placebo
- COMBO : combinaison fixe metformine + rimonabant
Athérosclérose et complications cardio-vasculaires (rimonabant vs placebo)
- STRADIVARIUS : ultrason intra-coronaire (IVUS)
- AUDITOR : épaisseur Intima-Media carotidienne (IMT)
- CRESCENDO : morbi-mortalité cardio-vasculaire

en accord avec la double action du rimonabant observée chez l'animal (1, 2) : 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, comme rappelé précédemment (9). L'organe principalement responsable de ces améliorations métaboliques reste à définir puisque des récepteurs CB1 ont été décrits dans le tissu adipeux, le foie, le muscle squelettique, le tube digestif et même le pancréas endocrine (1-4). Le tissu adipeux viscéral semble être une cible privilégiée, comme en témoigne l'élévation significative des taux d'adiponectine sous rimonabant et les corrélations positives observées entre cette élévation et certaines améliorations métaboliques (14, 16).

ÉTUDES EN COURS AVEC LE RIMONABANT

De nombreuses études viennent d'être terminées (mais non encore publiées), sont toujours en cours ou vont débiter pour confirmer les effets positifs du rimonabant dans la population en surpoids ou obèse avec risque cardio-métabolique (Tableau II). Elles visent essentiellement à étudier : 1) l'effet sur le tissu adipeux viscéral, la dyslipidémie et la sensibilité à l'insuline; 2) la capacité de prévention du diabète de type 2 chez les sujets avec modeste élévation de la glycémie à jeun et/ou diminution de tolérance au glucose; 3) l'effet sur le contrôle glycémique et métabolique dans la population diabétique de type 2, en mono-

thérapie ou en association, en comparaison avec un placebo ou une molécule antidiabétique orale de référence. Le diabète de type 2 représente la population la plus étudiée car il apparaît que le rimonabant, par ses effets favorables multiples sur l'adiposité viscérale, le contrôle glycémique et la dyslipidémie athérogène, est sensé y représenter une stratégie thérapeutique intéressante (17, 18), comme déjà démontré dans les études RIO-Diabetes (15) et SERENADE (9), surtout au vu du haut risque cardio-vasculaire qui caractérise cette population (5, 6, 19).

Par ailleurs, un programme d'investigation clinique ambitieux vise à démontrer les effets positifs du rimonabant sur l'athérosclérose et les complications cardio-vasculaires : 1) mesure de l'athérome coronarien par méthode IVUS; 2) mesure de l'épaisseur intima/media au niveau carotidien; 3) étude de morbi-mortalité. Cette dernière étude, appelée CRESCENDO, est la plus importante puisqu'elle inclura approximativement 17.000 patients à haut risque cardio-vasculaire, dont plus de la moitié avec un diabète de type 2, suivis pendant 4 à 5 ans. Les résultats ne sont pas attendus avant 2011.

TOLÉRANCE/SÉCURITÉ DU RIMONABANT

Globalement, l'incidence des manifestations indésirables, toutes confondues, était peu différente entre le groupe rimonabant 20 mg et le groupe placebo dans l'important programme RIO (16). De même, l'incidence des événements indésirables graves était comparable entre les 2 groupes (5,9 % et 4,2 %, respectivement). 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 *versus* 7,2 %). Les raisons étaient essentiellement d'ordre digestif (nausées, vomissements) ou en relation avec le système nerveux central (malaises, anxiété, humeur dépressive). Ces manifestations indésirables apparaissent surtout en début de traitement et tendent à disparaître par la suite, de telle sorte que l'incidence des événements 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 (16). Le profil de sécurité est comparable chez les patients diabétiques et les sujets non diabétiques, mis à part la survenue de quelques hypoglycémies modérées suite à l'amélioration du contrôle glycémique (15).

Une méta-analyse indépendante des 4 essais cliniques du programme RIO a été publiée

récemment (20). Elle confirme que le rimonabant cause significativement plus de manifestations indésirables que le placebo (odds ratio or OR = 1,4) et davantage d'effets secondaires sérieux (OR=1,4). En particulier, les patients traités par rimonabant 20 mg ont 2,5 fois plus de risque d'arrêter le traitement pour troubles dépressifs que ceux recevant le placebo (OR = 2,5; p = 0,01). De même, l'anxiété entraîne plus d'arrêt de traitement avec le rimonabant comparé au placebo (OR = 3,0; p = 0,03). Il est cependant important de noter que ces augmentations, si elles apparaissent importantes en valeurs relatives, restent confinées dans des taux relativement bas d'incidence en valeurs absolues (< 5%). De plus, une analyse récente a montré que le risque est considérablement différent selon l'existence ou non d'antécédents de dépression. Ainsi, chez les patients sans antécédents dépressifs, l'incidence de troubles dépressifs est de 2,4 % sous rimonabant 20 mg comparé à 1,1% sous placebo. Par contre, en cas d'antécédents dépressifs, l'incidence augmente fortement dans les deux groupes et atteint 19,1% et 8,9% avec le rimonabant 20 mg et le placebo, respectivement. Ainsi, le risque dépressif associé à un régime amaigrissant est considérablement aggravé en cas d'antécédent dépressif, que le patient soit sous rimonabant ou sous placebo; il est intéressant de noter que le risque est nettement plus élevé chez des patients avec antécédents dépressifs recevant le placebo (8,9 %) que chez ceux sans antécédents recevant le rimonabant 20 mg (2,4 %).

Au vu de ce profil de sécurité imparfait, la Food and Drug Administration a décidé de postposer la mise sur le marché américain du rimonabant, en particulier en raison d'un risque un peu plus élevé d'idées suicidaires rapportées dans le programme obésité chez les personnes traitées par rimonabant que chez celles traitées par placebo (0,6 vs 0,3 %) (21). Le Comité des médicaments à usage humain de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) a réanalysé récemment l'ensemble du dossier rimonabant (Acomplia®) et a confirmé un profil bénéfice-risque favorable chez les patients rentrant dans les indications et respectant les contre-indications du produit (voir ci-dessous) (22).

PHARMACOCINÉTIQUE

Le rimonabant est administré en une dose par jour habituellement, le matin avant le petit déjeuner (9). En doses répétées de 20 mg par jour administrées à jeun chez des sujets sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max})

est atteinte en environ deux heures, avec un état d'équilibre des taux plasmatiques atteint en 13 jours. A l'état d'équilibre, l'exposition au rimonabant est 3,3 fois plus élevée que celle observée après la première dose. Chez le sujet obèse, il n'existe pas de différence quant à l'aire sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, mais le délai pour atteindre celui-ci est plus long (25 jours), en raison d'un volume de distribution plus important chez ces patients, lui-même responsable d'une demi-vie d'élimination plus longue. La pharmacocinétique du rimonabant est similaire chez les sujets sains fumeurs et non-fumeurs. La biodisponibilité est accrue lors de l'ingestion avec un repas gras avec une augmentation de la C_{max} de 67 % et de l'AUC de 48%. La liaison du rimonabant aux protéines plasmatiques est élevée (> 99,9 %) et largement non saturable. Le rimonabant est principalement éliminé par métabolisation puis excrétion biliaire des métabolites. Seuls 3 % environ de la dose de rimonabant sont éliminés dans les urines, alors qu'environ 86 % de la dose sont excrétés dans les selles, sous forme inchangée ou sous forme de métabolites.

Le rimonabant est métabolisé à la fois par le CYP3A et l'amidohydrolase (principalement hépatique). Les métabolites circulants ne contribuent pas à l'activité pharmacologique. L'association aux inhibiteurs du CYP3A4 conduira à une augmentation de l'exposition au rimonabant, comme démontré avec le kétoconazole qui augmente de près de 100 % l'AUC du rimonabant. La prudence est donc recommandée avec tous les inhibiteurs puissants du CYP3A4, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine, la télicythromycine, ... Inversement, l'association aux inducteurs du CYP3A4 (millepertuis, rifampicine, divers antiépileptiques comme le phénobarbital, la phénytoïne ou la carbamazépine) est susceptible de diminuer l'exposition au rimonabant et peut conduire à une diminution de l'efficacité du produit.

INDICATIONS ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Au vu des résultats du programme RIO, l'EMA a autorisé la mise sur le marché du rimonabant 20 mg (Acomplia®) 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, cette notification mentionne explicitement que la moitié des améliorations observées en ce

qui concerne les taux de cholestérol HDL, de triglycérides et d'HbA_{1c} est indépendante de la seule perte de poids.

Si le rimonabant a un profil d'activité particulièrement remarquable, il faut cependant noter qu'il n'existe pas encore d'études comparatives directes avec d'autres molécules comme l'orlistat ou la sibutramine (23, 24). Force est cependant de constater que le rimonabant propose le plus grand nombre d'études visant à consolider l'indication, notamment dans le traitement du diabète de type 2 et dans la prévention de l'athérosclérose et de ses complications cardio-vasculaires, comme brièvement commenté ci-dessus (Tableau II).

Comme avec toute nouvelle approche pharmacologique, *a fortiori* si le médicament fait appel à un mécanisme d'action tout à fait original comme dans le cas présent, il est important de bien prendre en considération le rapport bénéfice-risque du traitement. Le rimonabant ne doit pas être considéré comme un médicament anti-obésité à visée cosmétique, mais doit être réservé au patient obèse ou en surpoids à haut risque cardio-vasculaire en raison d'un diabète de type 2 ou d'une dyslipidémie persistante malgré un traitement par statine, motivé à suivre par ailleurs des mesures hygiéno-diététiques au long cours. Il convient également de prendre en compte le coût de ce traitement, qui doit s'inscrire dans le long terme puisque la pathologie sous-jacente est chronique. Dans l'état actuel, le rimonabant ne sera pas remboursé en Belgique, contrairement à la France où il est déjà remboursé chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m²) avec un diabète de type 2 imparfaitement équilibré sous metformine ou sulfamides (conditions fort proches des critères d'inclusion dans RIO-Diabetes) (15). Il convient, enfin, de respecter les contre-indications, notamment dans les groupes de personnes pour lesquelles pas ou trop peu de données sont disponibles actuellement comme les enfants et adolescents, les femmes enceintes ou allaitant, les patients avec insuffisance hépatique ou rénale. Il convient également d'être attentif en présence d'une épilepsie, faute de données. La plus grande prudence est recommandée en cas de dépression. Le rimonabant est formellement contre-indiqué en cas de dépression avérée, traitée ou non, d'autant plus que les données chez ce type de patients sont limitées puisque cette population, en principe, correspondait à un critère d'exclusion dans le programme RIO (16, 20). De plus, l'EMA conseille de ne prescrire le rimonabant chez des patients avec des antécédents dépressifs que si le bénéfice escompté du traitement est considéré outrepasser les éven-

tuels risques chez un patient individuel (22). Enfin, il est conseillé de surveiller l'état thymique des patients placés sous rimonabant, surtout dans les premiers mois du traitement, et d'interrompre la prescription du médicament en cas de survenue de perturbations psychologiques, dont un état dépressif.

CONCLUSION

Le rimonabant, premier antagoniste des récepteurs CB1, contribue, à la dose de 20 mg par jour, à réduire le poids corporel et la circonférence de la taille, et à améliorer divers facteurs de risque cardio-métabolique, notamment le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose, y compris le taux d'HbA_{1c} chez le patient diabétique de type 2, la pression artérielle, l'inflammation silencieuse et les concentrations d'adiponectine. L'amélioration métabolique est pour moitié environ indépendante de la perte de poids, en accord avec l'existence d'effets périphériques sur différents tissus-cibles dont le tissu adipeux viscéral. Le rimonabant représente donc une nouvelle approche dans la prise en charge des patients obèses ou en surpoids à risque cardio-vasculaire, notamment ceux avec un diabète de type 2 ou une dyslipidémie athérogène. Il convient de respecter les contre-indications, en particulier éviter la prescription chez les patients déprimés, traités ou non, et arrêter le traitement en cas de survenue de symptômes dépressifs sous rimonabant.

BIBLIOGRAPHIE

- Pagotto U, Marsicano G, Cota D, et al.— The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*, 2006, **27**, 73-100.
- Pacher P, Batkai S, Kunos G.— The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*, 2006, **58**, 389-462.
- Matias I, Gonthier MP, Orlando P, et al.— Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and β -pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 3171-3180.
- 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**, 692-699.
- Scheen AJ.— Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs*, 2003, **63**, 1165-1184.
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE.— Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 2006, **444**, 875-880.
- Curioni C, Andre C.— Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, **4**, 4.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Effets cardio-métaboliques du rimonabant chez le sujet obèse ou en surpoids avec dyslipidémie ou diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 81-85.
- Henness S, Robinson DM, Lyseng-Williamson KA.— Rimonabant. *Drugs*, 2006, **66**, 2109-2119.
- Xie S, Furjanic MA, Ferrara JJ, et al.— The endocannabinoid system and rimonabant : a new drug with a novel mechanism of action involving cannabinoid CB1 receptor antagonism – or inverse agonism – as potential obesity treatment and other therapeutic use. *J Clin Pharm Ther*, 2007, **32**, 209-231.
- Cahill K, Ussher M.— Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 (3): CD005353.
- 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**, 1389-1397.
- 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**, 761-775.
- 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**, 2121-2134.
- 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**, 1660-1672.
- 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 (in press).
- 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.
- Scheen AJ.— Cannabinoid-1 receptor antagonists in type-2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, **21**, 535-553.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
- Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al.— Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2007, **370**, 1706-1713.
- Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4306b1-00-index.htm>.
- Acomplia European Public Assessment Report.— Summary of Product Characteristics. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/H-666-PI-en.pdf (accessed 21 November 2007).
- Padwal RS, Majumdar SR.— Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*, 2007, **369**, 71-77.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, et al.— Long term pharmacotherapy for obesity and overweight : updated meta-analysis. *BMJ*, 2007, **335**, 1194-1199.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.