

Les innovations thérapeutiques dans les pathologies métaboliques : l'ézétimibe (Ezétrol®), l'acide nicotinique (Niaspan®), les acides oméga-3 (Omacor®), le rimonabant (Acomplia®)

Innovative therapies in metabolic diseases : ezetimibe (Ezétrol®), nicotinic acid (Niaspan®), acids omega-3 (Omacor®), rimonabant (Acomplia®)

J. Ducobu

Service de Médecine Interne, C.H.U. Tivoli, La Louvière

RESUME

Dans le domaine des dyslipidémies et du syndrome métabolique, quatre molécules innovantes sont revues :

- *L'ézétimibe (Ezétrol®) est un inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire. L'administration d'ézétimibe avec une statine à faible dose entraîne une réduction de LDL de même ampleur que la plus haute dose de la statine seule. Cette combinaison permet de mieux atteindre les objectifs thérapeutiques.*
- *L'acide nicotinique modifie favorablement toutes les lipoprotéines (y compris la Lp(a)). La forme galénique retard "extended release" de l'acide nicotinique (Niaspan®) est une nouvelle présentation, avec moins d'effets secondaires (flushing et hépatotoxicité) que l'acide nicotinique. Cette nouvelle préparation représente une option efficace dans le traitement des dyslipidémies, mais sa place dans l'arsenal thérapeutique devra encore être précisée.*
- *Les acides gras polyinsaturés oméga-3 (Omacor®) réduisent la mortalité cardiovasculaire et principalement les arythmies fatales en post-infarctus. Leurs effets favorables sont liés surtout à des actions anti-inflammatoires et anti-arythmogènes. Ils s'ajoutent à la prise en charge de la prévention secondaire du post-infarctus.*
- *L'inhibition du système endocannabinoïde par un inhibiteur sélectif des récepteurs CB1 (le rimonabant ou Acomplia®) réduit l'appétit et le poids, tout en augmentant l'insulino-sensibilité et l'adiponectine. Les résultats des études cliniques sur l'obésité et la dépendance au tabac sont très encourageants.*

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 393-405

ABSTRACT

In the field of dyslipidemia and metabolic syndrome, four innovative therapies are reviewed :

- *Ezetimibe (Ezetrol®) is a selective cholesterol absorption inhibitor. Co-administration of ezetimibe with low dose of statins shows LDL lowering comparable to that of the highest dose of the respective statin alone. Combination therapy helps more patients in achieving target LDL-cholesterol.*
- *Nicotinic acid (Niacin®) favourably modifies all lipoprotein level (including Lp(a)). Extended release niacin (Niaspan®) is a new galenic form, with less side effects (flushing and hepatotoxicity) than the native nicotinic acid. This new preparation represents an effective option in the management of dyslipidemia.*
- *The polyunsaturated fatty acids (PUFA) omega-3 (Omacor®) decreases cardiovascular deaths and mainly fatal arrhythmias after myocardial infarction. Their favourable effects are linked mainly to their anti-inflammatory and anti-arrhythmic properties. The PUFA omega-3 could be added to the secondary prevention after myocardial infarction.*
- *The blockade of the endocannabinoid system by a specific inhibitor of CB1 receptor (rimonabant or Acomplia®) decreases food intake and weight and increases adiponectin and insulin sensitivity. Clinical studies on obesity and tobacco dependence are very encouraging.*

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 393-405

Key words : dyslipidemia, ezetimibe, nicotinic acid, polyunsaturated fatty acids omega-3, rimonabant

Dans la prise en charge des affections métaboliques et en particulier des dyslipidémies, plusieurs nouveautés thérapeutiques sont apparues au cours des douze derniers mois. Certaines sont déjà

commercialisées en Belgique : l'Ezétrol® et l'Omacor®. D'autres devraient l'être sous peu : le Niaspan® et l'Acompli®.

EZETIMIBE (Ezétrol®)

INTRODUCTION

En dépit des preuves accumulées au cours des dernières années (EBM) et des recommandations internationales, les patients à haut risque cardiovasculaire qui devraient recevoir un traitement hypolipidémiant, soit ne le reçoivent pas, soit s'ils le reçoivent, n'atteignent pas les objectifs lipidiques^{1,2}.

De nombreuses études récentes (HPS, REVERSAL, PROVE IT, TNT) ont confirmé qu'il faut probablement obtenir un LDL-cholestérol inférieur à 80 voire 70 mg/dl, si l'on veut prévenir la survenue ou la récurrence d'un événement cardiovasculaire.

L'escalade des doses de statines, qui est souvent proposée pour améliorer la performance du traitement, risque cependant d'accroître la fréquence des effets secondaires, sans accentuer l'effet hypolipidémiant dans la même proportion.

En plus des statines et des fibrates, qui sont utilisées en pratique quotidienne pour abaisser le cholestérol, il est utile de bloquer la captation de celui-ci dans l'intestin avec un inhibiteur sélectif de cette absorption. Jusqu'il y a peu, les moyens thérapeutiques pour modifier l'absorption intestinale des lipides comprenaient les résines (Colestid®, Questran®), l'orlistat (Xenical®) et les phytostérols (Bénécol, Bécél Proactiv).

L'ézétimibe ou Ezétrol® est une nouvelle molécule qui entraîne une inhibition puissante et spécifique de l'absorption intestinale du cholestérol biliaire et alimentaire et réduit de ce fait l'arrivée du cholestérol intestinal au foie.

PHARMACOLOGIE

L'ézétimibe est le premier représentant d'une nouvelle classe de médicaments. C'est une prodrogue qui, après administration orale, est convertie massivement dans le foie et dans l'intestin en glucuronide actif. Par la circulation entéro-hépatique, ce métabolite se localise de manière préférentielle sur la bordure en brosse des entérocytes.

En raison de sa longue durée d'action (demi-vie de 22 h), l'effet du traitement persiste plusieurs jours après son arrêt. L'ézétimibe, qui se présente en comprimés de 10 mg, doit être prescrit à la dose d'un comprimé par jour, indépendamment des repas^{3,4}.

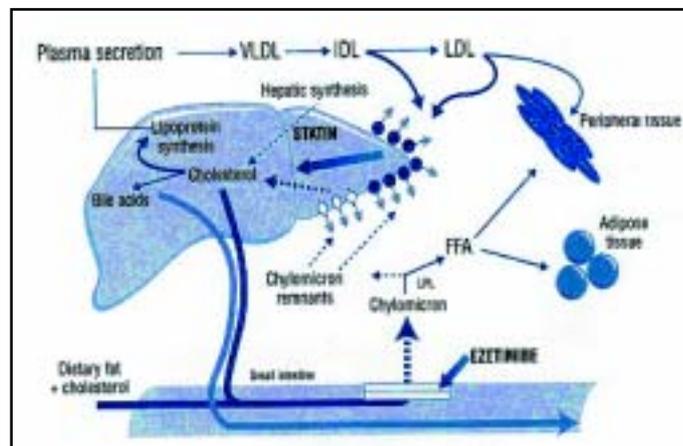


Figure 1 : Ezétimibe : Actions complémentaires avec une statine d'après Catapano³.

MODE D'ACTION

L'absorption de cholestérol est inhibée de plus de 50 % par l'ézétimibe, sans que l'absorption des triglycérides, des acides biliaires ou des vitamines liposolubles ne soit affectée. L'ézétimibe ou ses métabolites qui sont localisés à la surface des entérocytes inhibent un transporteur spécifique du cholestérol appelé le *Niemann-Pick C1 Like 1 Protein* (NPC1L1)¹.

Le métabolisme du cholestérol peut être présenté sous forme de deux boucles qui se régulent réciproquement (Figure 1).

- La première gère chaque jour les 1.000 mg de cholestérol biliaire qui s'ajoutent aux 300 mg de cholestérol alimentaire.
- La deuxième boucle est constituée par la synthèse hépatique des VLDL, riches en cholestérol et en triglycérides, qui se transforment en LDL dans la circulation. Cette deuxième boucle est régulée par le contenu en cholestérol au niveau du foie. Celui-ci dépend non seulement de la synthèse hépatique de cholestérol, mais aussi de son absorption digestive. Ainsi, une réduction importante du trafic dans la boucle 1 entraîne une diminution du cholestérol hépatique et déclenche non seulement un abaissement de l'exportation de cholestérol par le foie (boucle 2), mais aussi une stimulation compensatoire de la synthèse de cholestérol par l'HMG Co-A réductase⁵.

Ce mécanisme est important car il explique que l'ézétimibe n'induit pas de réduction du cholestérol

plasmatique chez des animaux normo-cholestérolémiques. En effet, la synthèse hépatique de cholestérol compense alors parfaitement la diminution de l'absorption intestinale induite.

Le point essentiel c'est que l'ézétimibe, inhibant l'absorption de cholestérol et délivrant donc moins de cholestérol au foie, conduit à une activation ("up-regulation") des récepteurs LDL du foie, ainsi qu'à une augmentation de la synthèse hépatique du cholestérol. C'est pour cette raison que la réduction de la synthèse de cholestérol (grâce au blocage de l'HMG Co-A réductase par la statine) et l'inhibition de l'absorption de cholestérol par l'ézétimibe, auront un effet synergique sur l'abaissement du cholestérol plasmatique.

ETUDES

Etudes en monothérapie

Les études de phase II et phase III avec l'ézétimibe, à la dose de 10 mg/j, ont montré, en cas d'hypercholestérolémie primaire, un abaissement de l'absorption de cholestérol de plus de 50 % avec une baisse de LDL-cholestérol à partir de la 2^{ème} semaine de 18 %, une baisse des triglycérides de 7 à 8 % et une hausse du HDL-cholestérol de 2 à 3 %. Ces résultats sont inférieurs à ceux des statines¹.

Etudes en association

L'association de l'ézétimibe avec une statine se justifie en raison d'un mode d'action complémentaire. Elle assure une réduction additionnelle à celle obtenue par la statine en monothérapie.

- La simvastatine seule, à des doses croissantes (de 10 à 80 mg) a été comparée à la simvastatine à la dose de 10 mg, combinée à l'Ezétrol® à la dose de 10 mg par jour⁶. Cette association entraîne une efficacité comparable à la dose maximale de la simvastatine (-46 %) (Figure 2).
- Cette étude a été répétée avec les autres statines (lovastatine, pravastatine, atorvastatine). L'abaissement du cholestérol lié à l'association d'atorvastatine et d'ézétimibe est équivalent à l'abaissement par l'atorvastatine seule à 80 mg (-54 %)⁷.
- Le pourcentage de patients atteignant les buts thérapeutiques, fixés par les Recommandations Internationales, passe de 19 % avec une statine seule à 70 % avec l'association statine + ézétimibe.
- Par ailleurs, l'ézétimibe et les statines à faible dose abaissent aussi la hs-CRP de manière similaire à la plus haute dose de la statine (-30 %)⁸. Des études complémentaires sont en cours sur l'évolution des phénomènes athéroscléreux, notamment sur l'athérosclérose carotidienne (étude ENHANCE).

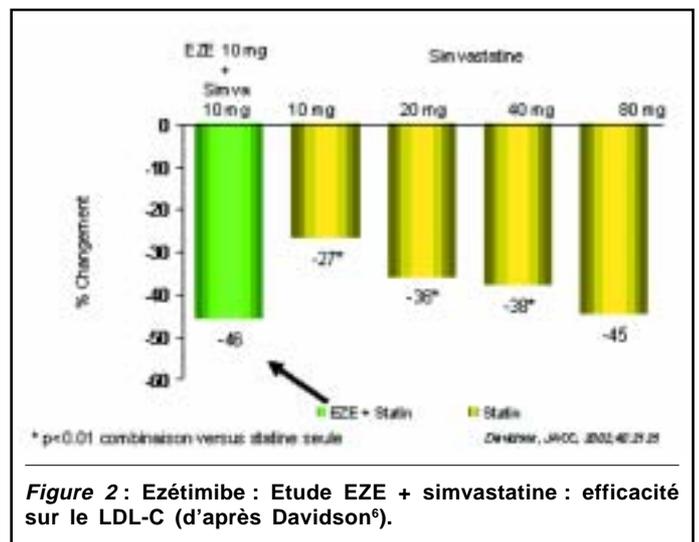


Figure 2 : Ezétimibe : Etude EZE + simvastatine : efficacité sur le LDL-C (d'après Davidson⁶).

- L'association d'ézétimibe à d'autres molécules, comme les fibrates, a également montré des réductions du LDL, avec un abaissement des triglycérides et une élévation du HDL, en particulier chez les diabétiques⁹.

Cependant, l'évaluation de l'efficacité de l'association statine-ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire sur le long terme n'a pas encore été réalisée.

EFFETS INDESIRABLES

En cas de monothérapie, le profil de sécurité n'est pas différent du placebo.

Néanmoins, quelques élévations des CPK ont été rapportées.

- En cas d'association de l'ézétimibe et de statines, sur le plan clinique, les effets indésirables (céphalées, asthénie, troubles gastro-intestinaux et myalgies) sont modérés et transitoires.
- sur le plan biologique, il est observé une élévation des transaminases au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale, chez 1,5 % des patients traités par l'association. L'évaluation à long terme de la toxicité, en particulier sur l'élévation des transaminases et des CPK, est attendue.

L'association ézetimibe + statine n'est pas recommandée avant 18 ans, en cas de grossesse ou d'allaitement, en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, ou lors d'élévation des transaminases persistantes.

CONCLUSION

Limiter l'absorption de cholestérol avec l'ézétimibe offre l'occasion de renforcer l'efficacité hypolipémiante d'une statine.

En combinaison, l'ézétimibe procurerait, sous réserve de la confirmation d'études en cours, une

alternative efficace à l'utilisation de hautes doses de statines. C'est dans ce contexte que se positionne l'association statine + ézetimibe, en raison de sa double attaque sur le LDL-C : d'une part, l'inhibition de sa synthèse hépatique et d'autre part l'inhibition de son absorption intestinale.

En bref, si le but thérapeutique n'est pas atteint avec une statine à la dose initiale, il est probablement plus indiqué d'administrer l'association ézetimibe + statine que de doubler voire tripler la dose de la statine¹.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ducobu J, Sternon J : L'ézetimibe (Ezétrol) : le partenaire des statines. *Rev Med Brux* 2004 ; 25 : 456-61
2. Debacker G and the Third Joint Task Force : European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Euro Heart J* 2003 ; 24 : 1601-10
3. Catapano AL : Ezetimibe : A selective inhibitor of cholesterol absorption. *Eur Heart J* 2001 ; 3 (suppl E) : E6-10

4. Subhop T, Lutjohann D, Kodal A *et al* : Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002 ; 106 : 1943-8
5. Balligand JL : Traitement hypolipémiant combiné pour une prise en charge efficace de l'hypercholestérolémie : nouvel appoint de l'ézetimibe. *Louvain Médical* 2004 ; 123 : 132-6
6. Davidson MH, Mc Garry Th, Bittis R *et al* : Ezetimibe co-administered in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 2125-34
7. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, for the Ezetimibe Study Group : Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002 ; 105 : 2469-75
8. Sager PJ, Melani L, Lipka L *et al* : Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on hs CRP. *Am J Cardiol* 2003 ; 92 : 1414-8
9. Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart JC *et al* : Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2004 ; 20 : 1197-207

ACIDE NICOTINIQUE (ER Niacin®, Niaspan®)

INTRODUCTION

De nombreuses études contrôlées randomisées, ont montré que les statines diminuent le risque relatif de morbidité et de mortalité cardiovasculaires de 20 à 40 % par rapport au placebo. Dès lors, chez les patients qui reçoivent des statines, le niveau de risque se situe encore entre 60 à 80 % du risque observé dans le groupe placebo. Pour expliquer cet important risque résiduel, on peut invoquer certaines anomalies lipidiques qui persistent car elles sont peu modifiées par les statines. Citons entre autres l'abaissement du HDL, l'élévation des triglycérides, l'élévation des LDL petites et denses, l'élévation de la Lp(a), etc. En particulier, un taux bas de HDL est un facteur prédictif d'évènements coronariens aussi puissant que le taux élevé de LDL. Les guidelines recommandent la correction du HDL bas, en plus de l'abaissement du LDL. Parmi les médicaments utilisés dans les dyslipidémies, les fibrates et l'acide nicotinique ont l'impact le plus important sur le HDL¹.

PHARMACOLOGIE

L'acide nicotinique fait partie du groupe des vitamines B. En tant que vitamine, la dose d'acide nicotinique recommandée est de l'ordre de 14 à 16 mg/j. Cependant, quand il est utilisé à des doses mille fois supérieures (en grammes), l'acide nicotinique réduit le taux de cholestérol et agit sur les autres lipides².

Cependant, l'observance du patient au traitement par l'acide nicotinique est limitée par ses effets secondaires, en particulier les effets cutanés, hépatiques et gastro-intestinaux. Le flush cutané entraîne des arrêts de traitement chez 10 à 50 % des patients.

Diverses préparations galéniques de l'acide nicotinique, appelées *Sustained Release Niacin* (SR-Niacin®) et *Extended Release Niacin* (ER Niacin®), ont été développées pour atténuer les effets secondaires associés avec l'acide nicotinique. Avec SR-Niacin®, le flush est réduit de 50 %. Cependant, les formulations SR produisent plus d'effets gastro-intestinaux et en particulier hépatiques. Dans les cas les plus sévères, des hépatites fulminantes, des encéphalopathies hépatiques et même des décès ont été rapportés.

L'autre formulation galénique appelée *Extended Release Niacin* (ER Niacin®) vient d'être développée pour réduire le flush associé à la formulation IR et pour éviter l'hépatotoxicité.

La pharmacocinétique de l'acide nicotinique est complexe. Il existe 2 voies compétitives de métabolisation de l'acide nicotinique : une voie de basse affinité et de haute capacité et une voie de haute affinité et de basse capacité (Figure 1). Dans la première voie, l'acide nicotinique subit une conjugaison avec la glycine pour former l'acide nicotinurique (NUA).

Dans la seconde voie, l'acide nicotinique subit une série de réactions d'oxydoréduction pour former du nicotinamide (NAM) et puis des métabolites des pyrimidines. Ces 2 voies peuvent expliquer les différences de toxicité et de tolérance des différentes formules d'acide nicotinique. Le métabolisme par la voie n° 1 est associé avec le flush, tandis que la voie n° 2 est liée à l'hépatotoxicité. L'acide nicotinique ER a des caractéristiques de dissolution qui entraînent un métabolisme partagé entre les voies de conjugaison et d'oxydation et donc un profil plus favorable³.

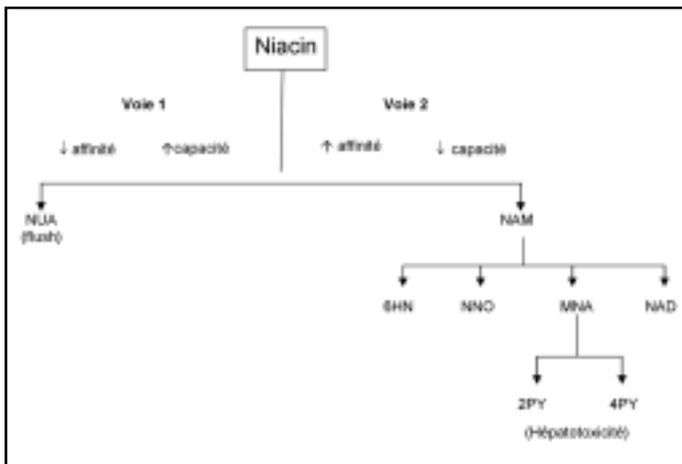


Figure 1 : Acide nicotinique. Les 2 voies métaboliques (d'après Guyton²). Voie 1 : basse affinité et haute capacité à risque de flush. Voie 2 : haute affinité et basse capacité à risque d'hépatotoxicité.

NUA : Acide Nicotinurique : responsable du flush ; NAM : Nicotinamide ; MNA : N- méthyl-nicotinamide ; 2PY et 4PY : composés hépatotoxiques.

MECANISME D'ACTION

Depuis longtemps, l'acide nicotinique est connu pour diminuer la lipolyse dans les adipocytes, réduisant ainsi la production d'acides gras libres et secondairement la synthèse de VLDL par le foie. Pourtant, ces effets importants pourraient ne pas être associés de manière aussi simpliste^{4,5}.

La découverte récente d'un récepteur de l'acide nicotinique de haute affinité a clarifié le mécanisme d'inhibition de la lipolyse. Ce récepteur médie l'inhibition de l'adénylcyclase dans les tissus adipeux et bloque la lipolyse. Comme le récepteur n'a pas été identifié dans le foie, les effets hépatiques de l'acide nicotinique peuvent être indirects ou non médiés par ce récepteur (Figure 2). De nouvelles données suggèrent que l'acide nicotinique inhibe aussi dans le foie le diacylglycérol acyltransférase (DGAT), ce qui réduit la formation de

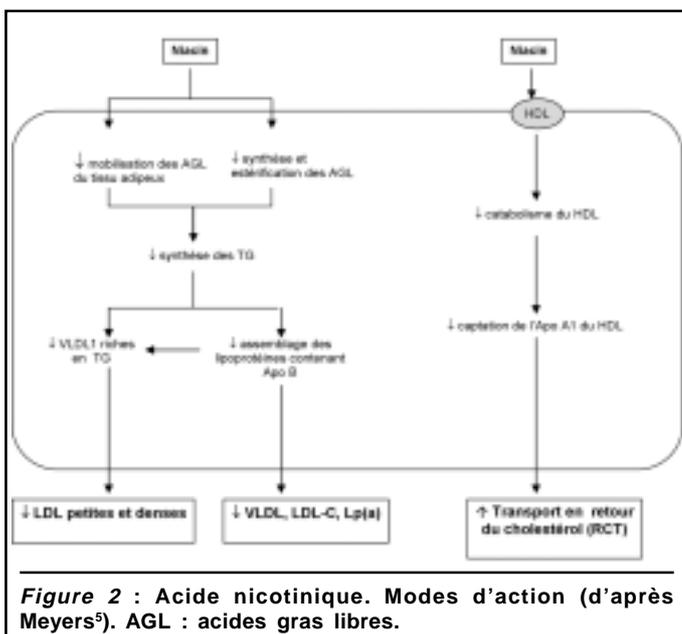


Figure 2 : Acide nicotinique. Modes d'action (d'après Meyers⁵). AGL : acides gras libres.

TG et donc la synthèse des lipoprotéines d'origine hépatique (VLDL, LDL, Lp(a)). Par ailleurs, l'acide nicotinique inhibe l'élimination de l'apoprotéine A1 du HDL par le foie, sans affecter la clearance du HDL. L'augmentation de l'apo A1 peut donc accroître le *Reverse Cholesterol Transport* (RCT) et entraîner l'élimination du cholestérol à partir de ses parois vasculaires.

De plus, l'acide nicotinique diminue l'oxydation des LDL, en réduisant les LDL petites et denses. Enfin, l'acide nicotinique réduit le fibrinogène et améliore la fonction endothéliale. Cependant, l'acide nicotinique accroît l'homocystéine.

ETUDES CLINIQUES

Sur les lipoprotéines

La plupart des études avec l'acide nicotinique montrent une réduction du cholestérol et des LDL, des triglycérides, de la Lp(a) et une augmentation du HDL, selon la dose utilisée avec un plateau d'effets au-dessus de 2.500 mg/jour (Tableau). Il faut noter que dans chaque étude, les LDL petites et denses étaient réduites^{6,7}.

Tableau : Acide nicotinique. Effets de l'acide nicotinique sur les paramètres lipidiques (d'après Guyton²).

Synthèse de 5 études

Chol	LDL	HDL	TG	Lp(a)
-13 %	-20 %	+25 %	-28 %	-25 %

La combinaison d'acide nicotinique et de statines est complémentaire.

L'addition de Niacin ER® 1.000 mg/j entraîne une augmentation supplémentaire du HDL de 23 % et une réduction additionnelle du LDL de 8 %, par rapport à la statine seule.

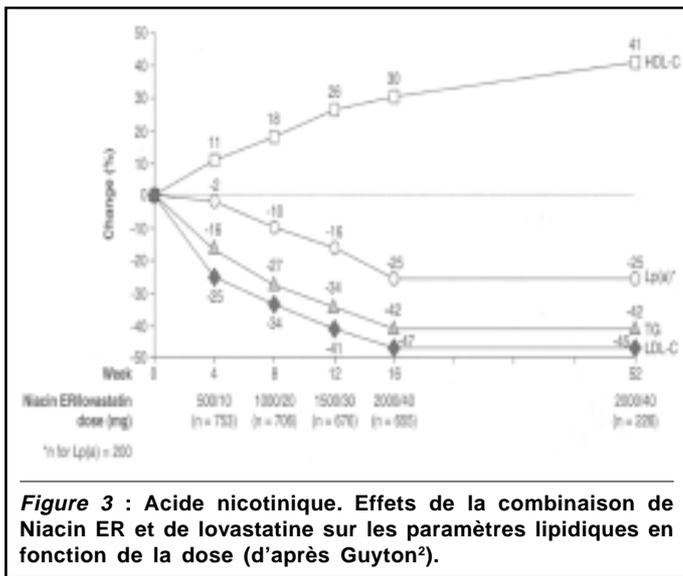
Toutes les études ont retrouvé cette synergie avec les diverses statines.

Une préparation combinant dans la même gélule Niacin ER® et lovastatine (Advicor®) entraîne, une réduction du LDL de 45 %, des triglycérides de 42 %, de la Lp(a) de 25 % avec une élévation du HDL de 41 % (Figure 3)².

Sur les évènements cardiovasculaires

Bien qu'il n'y ait pas d'étude de morbidimortalité avec Niacin ER®, l'acide nicotinique a été étudié dans de nombreuses études : 2 études cliniques proprement dites : l'étude Coronary Drug Project (CDP) et l'étude de Stockholm (IHD) et 5 études angiographiques : les études CLAS, UCSF-SCOR, HARD, FATS et HATS.

L'étude HATS a randomisé 160 patients coronariens avec des taux bas de HDL en 4 bras : soit



de l'acide nicotinique et de la simvastatine, soit des vitamines anti-oxydantes, soit de l'acide nicotinique, de la simvastatine et des vitamines anti-oxydantes, soit un placebo. Après 3 ans de traitement, la sténose moyenne des artères coronaires proximales s'est accrue de 3,9 % dans le groupe placebo, alors qu'elle a diminué de 0,4 % dans le groupe recevant de l'acide nicotinique et de la simvastatine. Dans une analyse qui incluait tous les patients, l'objectif clinique combiné (morts coronaires, infarctus du myocarde, AVC ou revascularisation) était réduit relativement de 90 % dans le groupe acide nicotinique et simvastatine comparé au placebo⁸.

Les résultats de l'étude FATS et de l'étude HATS suggèrent que l'usage combiné d'acide nicotinique et d'une statine pourrait entraîner de plus grandes réductions des événements cliniques que celles observées avec chacun de ces agents seuls.

EFFETS SECONDAIRES

- Le flush est l'effet secondaire le plus souvent observé avec Niacin ER® : il est lié à la libération de prostaglandines D2 qui est caractérisée par une vasodilatation cutanée, surtout au moment où la dose est titrée vers le haut. Il faut donc augmenter la dose progressivement et éventuellement associer de l'aspirine ou un autre AINS.
- Les effets gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales sont décrits mais pas plus fréquemment qu'avec le placebo.
- Les effets hépatiques avec Niacin ER® sont peu fréquents. La fonction hépatique doit cependant être surveillée toutes les 6 à 12 semaines durant la première année de traitement et puis tous les 6 mois. Si les transaminases dépassent 3 fois la normale et surtout si elles sont associées avec des nausées, de la fièvre et des malaises, l'acide nicotinique devrait être arrêté.

- Les effets sur la glycémie : plusieurs études ont montré que l'acide nicotinique pouvait être utilisé chez le diabétique ; dans plusieurs études, l'hémoglobine glyquée ne change pas sur une période de 1 an. L'acide nicotinique doit cependant être utilisé avec les précautions d'usage chez les patients diabétiques, la glycémie et l'HbA1C devant être suivis régulièrement.

- L'hyperuricémie et la goutte : dans les études contrôlées, l'acide nicotinique a produit des élévations de moins de 10 % de l'acide urique².

CONCLUSION

La forme " *Extended Release* " de l'acide nicotinique est efficace pour traiter toutes les anomalies lipidiques associées aux maladies cardiovasculaires : elle augmente le HDL, diminue les triglycérides, diminue le LDL et favorise la transition des petites et denses LDL vers des particules plus larges et plus légères ; enfin, elle abaisse la Lp(a). Ces effets favorables sont maintenus tout le long du traitement. De plus, la Niacin ER® produit des effets complémentaires favorables quand elle est utilisée avec une statine. L'acide nicotinique devrait être utilisé en combinaison avec une statine quand l'effet hypocholestérolémiant de la statine est inadéquat. Il ne devrait être utilisé en monothérapie, que chez les patients qui ne tolèrent pas les statines.

Le traitement est généralement assez bien toléré. Le flush est l'effet secondaire le plus fréquent, même s'il survient moins qu'avec les autres formulations, en raison probablement de ses caractéristiques de dissolution plus lente. Le risque accru d'hépatotoxicité est modéré mais implique une surveillance biologique régulière.

La Niacin ER® n'a pas été évaluée dans des études cliniques de morbidité, mais les études avec les anciennes formulations montrent que l'acide nicotinique, soit seul, soit en combinaison, améliore les événements angiographiques et les événements cliniques chez les patients coronariens.

La nouvelle formulation pourrait représenter une option thérapeutique importante pour les patients à risque avec des taux bas de HDL, de même que chez les patients avec une dyslipidémie mixte (HDL bas, triglycérides élevés et LDL petites et denses). Cependant, la place respective de l'acide nicotinique et des fibrates pour corriger un HDL bas, n'est pas établie. L'acide nicotinique sous la forme ER sera commercialisé en Belgique sous le nom de Niaspan®.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ducobu J : La renaissance de l'acide nicotinique dans le traitement des dyslipidémies. *Lipid Club Letter* 2005 ; 17 : 6-11
2. Guyton JR : Extension-release Nicacin for modifying the lipoprotein profile. *Expert Opin Pharmacotherapy* 2004 ; 5 : 1385-90

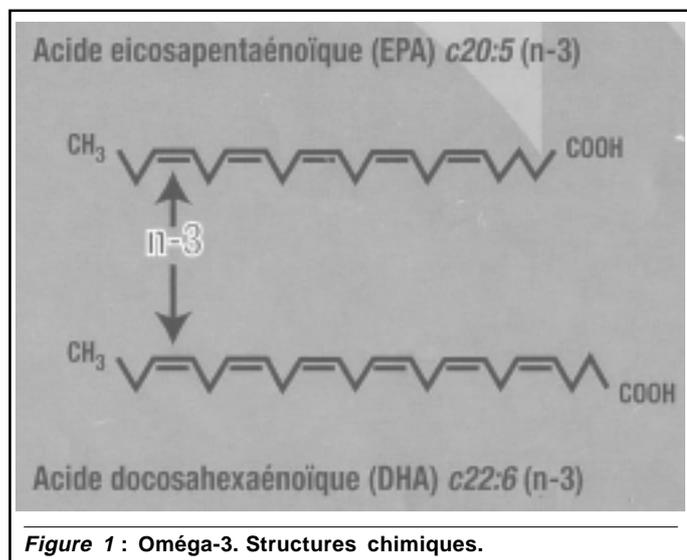
3. Piepho RW : The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2000 ; 86 (Suppl 12A) : 35L-40L
4. Kamanna VS, Kashyap ML : Mechanism of action of Niacin on lipoprotein metabolism. *Curr Atheroscler Rep* 2000 ; 2 : 36-46
5. Meyers CD, Kamanna VS, Kashyap ML : Niacin therapy in atherosclerosis. *Cur Opin Lipidol* 2004 ; 15 : 659-65
6. Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM *et al* : Efficacy and safety of an extended-release Niacin (Niaspan) : a long-term study. *Am J Cardiol* 1998 ; 82 : 74U-81U
7. Knopp RH, Alagona P, Davidson M *et al* : Equivalent efficacy of a time-release form of Niacin (Niaspan®) given once-a-night versus plain Niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* 1998 ; 47 : 1097-104
8. Brown BG, Zhao XQ, Chait A *et al* : Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1583-92

LES ACIDES GRAS POLYINSATURES OMEGA-3 (Omacor®)

INTRODUCTION

Les Esquimaux du nord du Canada et de l'Alaska, qui consomment beaucoup de poissons dans leur alimentation traditionnelle, ont une incidence réduite de maladies cardiovasculaires (CV). De même, les Japonais qui ont des régimes riches en poissons et en fruits de mer, ont une prévalence plus basse des affections vasculaires. Il existe une relation inverse entre l'apport diététique élevé d'acides gras polyinsaturés de type oméga-3 et la fréquence des pathologies CV dans de nombreux modèles animaux et chez les humains¹.

Les oméga-3 sont des acides gras polyinsaturés dont la première double liaison se trouve située à partir du 3^{ème} carbone (*n* -3) (Figure 1). Il y a 2 représentants importants des oméga-3, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) ou C20 : 5 (*n* -3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) ou C22 : 6 (*n* -3).



PHYSIOPATHOLOGIE

De nombreuses études se sont penchées sur les mécanismes induits par ces acides gras polyinsaturés pour réduire le risque et la prévalence de coronaropathies.

- Les oméga-3 diminuent la synthèse hépatique des triglycérides et réduisent donc les triglycérides plasmatiques, ainsi que les lipoprotéines riches en

triglycérides (VLDL). Une réduction de 25 à 30 % des triglycérides s'observe lors d'un apport de plus de 2 g d'acides gras polyinsaturés par jour. L'abaissement des triglycérides est utile, mais les oméga-3 peuvent augmenter de manière discrète les LDL.

Par ailleurs, les oméga-3 sont associés à une augmentation de la captation périphérique du glucose et à une augmentation du stockage du glycogène dans le muscle, ce qui favorise une amélioration de la tolérance au glucose, ainsi qu'une diminution de l'insulinorésistance².

- Les oméga-3 ont des propriétés anti-inflammatoires. De plus, le taux de DHA et d'EPA sont inversement corrélés aux marqueurs de la dysfonction endothéliale.

Les oméga-3 diminuent l'adhésion des monocytes à l'endothélium et améliorent la relaxation endothéliale en favorisant la compliance artérielle. Ils accroissent la sécrétion de NO et réduisent l'accumulation d'esters de cholestérol dans les *foam cells* de la paroi artérielle³.

- Plusieurs études ont porté sur les effets potentiellement protecteurs des oméga-3, sur le risque d'infarctus du myocarde fatal et sur la mort subite. Au moins 2 mécanismes ont été proposés⁴ :
 - 1° Les effets anti-thrombotiques des oméga-3 sont médiés primitivement par la réduction compétitive de la conversion d'acide arachidonique en thromboxane A2, promoteur important de l'agrégation plaquettaire. En effet, des concentrations élevées d'oméga-3, en particulier d'EPA, remplacent l'acide arachidonique dans les phospholipides membranaires des plaquettes, entraînant une réduction des substrats pour la cyclo-oxygénase 2 qui génère le thromboxane A2 et le PGI 2. Des taux plus élevés d'oméga-3, conduisent à la production de thromboxane A3 qui a des effets moins puissants sur l'agrégation plaquettaire que le thromboxane A2, tandis que le PGI 3 garde des propriétés anti-agrégantes similaires à PGI 2. Ce *shift* dans les prostaglandines, induit par les oméga-3, conduit globalement à un effet anti-thrombotique⁵.

2° Par ailleurs, les oméga-3 ont des effets anti-arythmiques⁶.

Comme l'arythmie ventriculaire est une cause majeure de mort subite expliquant près de 80 % des morts brutales, ce point est essentiel. Des études dans des modèles animaux ont décrit une relation étroite entre la concentration d'oméga-3 et la prévention des arythmies ventriculaires. Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour expliquer les effets anti-arythmiques des oméga-3 : parmi ceux-ci, les modifications du métabolisme des prostaglandines, les changements de la composition membranaire et des effets directs des acides gras sur le myocarde. Les modifications des canaux calciques et des voies de signalisation intracellulaires pourraient contribuer aussi aux effets anti-arythmiques des oméga-3.

L'EPA et le DHA influencent favorablement le risque de mort subite en induisant une stabilisation électrique des cellules contractiles. L'EPA et le DHA augmentent significativement la variabilité de la fréquence cardiaque ou VFC. Cette augmentation de la VFC se traduirait par une mortalité post-infarctus plus faible^{7,8}.

En outre, les effets des oméga-3 s'observent au niveau des membranes d'autres cellules, telles que les plaquettes, les globules rouges, les neutrophiles, les monocytes et les cellules endothéliales et pourraient être responsables des effets anti-thrombotiques, anti-inflammatoires, anti-athéroscléreux et hypotenseurs de ces acides gras.

PHARMACOLOGIE

Récemment, une préparation a été mise sur le marché, il s'agit de l'Omacor® qui contient 1 g d'acides gras polyinsaturés oméga-3 hautement concentrés, répartis en 460 mg d'EPA et 380 mg de DHA, soit 84 % d'EPA/DHA. La caractéristique de ce produit est sa haute concentration en acides oméga-3 et sa pureté.

C'est le seul médicament de la classe des oméga-3, enregistré et soumis à la prescription.

ETUDE CLINIQUE

L'efficacité clinique a été testée chez des patients en post-infarctus dans une étude à grande échelle, l'étude GISSI Prévention (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' infarto miocardico*)⁹. Dans cette

étude, 11.324 patients ont été randomisés après un infarctus du myocarde en 4 groupes différents : Omacor® à la dose de 1 g (n = 2.836), Vitamines E 300 mg (n = 2.130), Omacor® + vitamines E 300 mg (n = 2.830) ou témoin sans supplément (n = 2.828).

Le traitement dans les 4 bras a été administré en plus des molécules recommandées pour les patients en post-infarctus (aspirine, IEC, bêtabloquant et statine) pendant 3 ans et demi. Les critères principaux d'évaluation étaient la combinaison mortalité totale + infarctus du myocarde non fatal et AVC non fatal, ainsi que la combinaison mortalité cardiovasculaire + infarctus du myocarde non fatal et AVC non fatal.

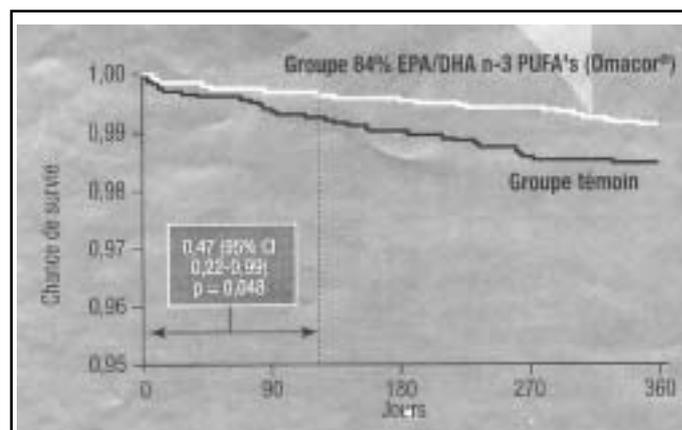


Figure 2 : Oméga-3. Evolution de la survie dans l'étude GISSI (d'après Gissi⁹ et Marchioli¹⁰).

Le traitement par vitamines E n'a pas eu d'effet favorable. Par contre, le traitement avec 1 g/jour d'Omacor® a induit par rapport au groupe témoin, une réduction significative de 15 % du risque de critères d'évaluations principales combinées (Figure 2). En ce qui concerne les décès, la réduction du risque était de 20 %, mais c'est surtout la diminution de la mortalité cardiovasculaire (-30 %) et de la mortalité cardiaque subite (-45 %) qui est remarquable. Ceci démontre que l'effet favorable des oméga-3 est en grande partie lié à son effet précoce sur la mort cardiaque subite, grâce surtout à son effet anti-arythmique. Il est apparu que les courbes de mortalité divergeaient très rapidement chez les patients traités par rapport au groupe témoin. Déjà après 3 mois, on observe une mortalité totale significativement plus faible dans le groupe traité¹⁰.

Dans cette étude, Omacor® a réduit la mortalité globale de manière analogue aux traitements standards utilisés pour la prévention des maladies cardiaques

Tableau : Oméga-3. Comparaison de la réduction du risque relatif (RRR), de la réduction du risque absolu (RRA) et du nombre de patients à traiter (NNT) dans 5 études de prévention secondaire.

	GISSI	4S	LIPID	CARE	HOPE
Médic	Oméga-3	Simvastatine	Pravastatine	Pravastatine	Ramipril
RRR	0,95 (0,74-0,98)	0,71 (0,58-0,85)	0,77 (0,65-0,85)	0,77 (0,64-0,91)	0,78 (0,70-0,86)
RRA	2,3	3,3	1,9	3	3,8
NNT	43	30	52	33	26

ischémiques. Le nombre de patients à traiter (NNT) est comparable à ce qu'il est pour la simvastatine dans l'étude 4S, pour la pravastatine dans l'étude LIPID et dans l'étude CARE, et pour le ramipril dans l'étude HOPE (Tableau).

De plus, Omacor® est un médicament bien toléré avec peu d'effets secondaires, les principaux étant des troubles gastro-intestinaux (4,9 %) et des nausées. Il n'y a pas eu d'interaction avec les autres médicaments utilisés.

CONCLUSION

Les acides gras polyinsaturés de type oméga-3 constituent une nouvelle approche thérapeutique qui contribue à sauver davantage de vies chez les patients en post-infarctus. Ils améliorent rapidement la mortalité cardiovasculaire et la mort cardiaque subite, grâce à leurs effets stabilisants de membrane. En outre, le traitement est facile puisqu'il ne faut prendre qu'une capsule de 1 g par jour. Il est d'ailleurs recommandé par l'American Heart Association et la Société Européenne de Cardiologie en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en plus des thérapeutiques standards.

BIBLIOGRAPHIE

1. Seo T, Blaner WS, Deckelbaum RJ : Omega-3 fatty acids : molecular approaches to optimal biological outcomes. *Cur Opin Lipidol* 2005 ; 16 : 11-8

2. Hu FB, Cho E, Raxrode KM *et al* : Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003 ; 107 : 1852-57

3. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM *et al* : Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 29-37

4. Calder PC : n-3 Fatty acids and cardiovascular disease : evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci (Lond)* 2004 ; 107 : 1-11

5. von Schacky C, Weber PC : Metabolism and effects on platelet function of the purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in humans. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 2448-50

6. Nair SS, Leitch JW, Falconer J, Garg ML : Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J Nutr* 1997 ; 127 : 383-93

7. Leaf *et al* : Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003 ; 107 : 2646-52

8. von Schacky C : Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004 ; 7 : 131-6

9. GISSI-Prevenzione Investigators : Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 447-55

10. Marchioli R *et al* : on behalf of the GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. *Circulation* 2002 ; 105 : 1897-903

LE RIMONABANT (Acomplia®)

INTRODUCTION

Le système endocannabinoïde a récemment émergé comme un régulateur clé du métabolisme et de la balance énergétique. Chez les patients obèses, l'augmentation de la prise alimentaire et l'accumulation de graisse sont favorisées par une hyperactivation permanente du système endocannabinoïde¹.

Le système endocannabinoïde est également déséquilibré par l'utilisation chronique de nicotine et joue aussi un rôle clé dans la dépendance au tabac.

BIOLOGIE

Les cannabinoïdes endogènes sont des dérivés lipiques capables de se lier et d'activer les récepteurs des cannabinoïdes CB1 et CB2 (Figure 1). Ces récepteurs appartenant à la famille des protéines G, ont été découverts dans les années 90, lorsqu'on investiguait le mode d'action de l'agent psychoactif du cannabis, le delta-9 tetrahydrocannabinol auquel il se lie avec une grande affinité².

Tous les endocannabinoïdes identifiés sont des dérivés (amides, esters et éthers) d'acides gras

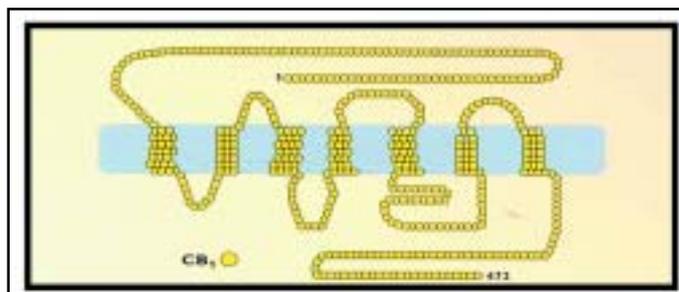


Figure 1 : Système endocannabinoïde. Structure du récepteur aux cannabinoïdes (CB1) (d'après Di Mazzo³).

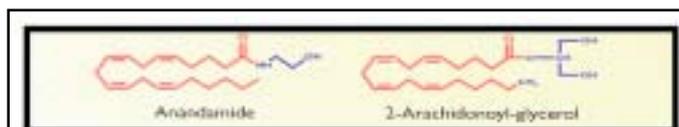


Figure 2 : Système endocannabinoïde. Structure des endocannabinoïdes (d'après Sugiura²). A gauche : Anandamide ; à droite : 2Arachidonoyl-glycerol (2AG).

polyinsaturés à longue chaîne, en particulier de l'acide arachidonique. Les endocannabinoïdes les mieux étudiés sont l'anandamide (N-arachidonoyl-ethanolamine) et le 2 arachidonoylglycérol (2AG)

(Figure 2). Les endocannabinoïdes sont synthétisés par remodelage des phospholipides membranaires, suivis par l'hydrolyse enzymatique des précurseurs lipidiques spécifiques³.

Les niveaux de base des endocannabinoïdes sont à peine détectables puisqu'ils sont produits seulement quand et où c'est nécessaire. La stimulation des CB1 récepteurs est de courte durée, limitée aux cellules ou aux tissus qui viennent d'être l'objet d'un stress ou d'une lésion et elle se termine dès que l'organisme a récupéré de cet état de déséquilibre transitoire. La protection apportée par les endocannabinoïdes est cependant rendue incomplète par la dégradation rapide des endocannabinoïdes *in vivo*. Une approche thérapeutique serait de retarder l'inactivation des endocannabinoïdes, quand elles sont produites avec une fonction protectrice, comme par exemple dans certaines maladies neurologiques ou cardiovasculaires.

Les récepteurs des cannabinoïdes (CB1 et CB2) sont couplés à des protéines G à travers lesquelles ils modulent l'activité adénylate cyclase. La distribution des récepteurs CB1 et CB2 est différente selon les organes⁴ :

- Les récepteurs CB1 sont très abondants dans le système nerveux central (ganglions de la base, cervelet, hippocampe, cortex, etc.) et dans le système nerveux périphérique. Cependant, on les trouve aussi dans de nombreux autres organes périphériques comme le tissu adipeux, le tube digestif, les voies aériennes, les organes sexuels, le système cardiovasculaire, etc. Dans le système nerveux central, la stimulation du récepteur CB1 par ses agonistes, conduit surtout à l'inhibition de la libération des neuro-transmetteurs dans les neurones centraux et périphériques. La distribution des récepteurs CB1 s'observe surtout sur les neurones présynaptiques, position idéale pour moduler la libération des autres neurotransmetteurs.
- Les récepteurs CB2 sont situés principalement dans les cellules immunitaires. L'importance physiologique des récepteurs CB2 est en train d'être analysée, ainsi que ses possibles implications dans les processus inflammatoires et dans la douleur chronique.

PHYSIOPATHOLOGIE

De nombreuses pathologies pourraient être dues soit à une stimulation excessive de la synthèse des endocannabinoïdes, soit à une diminution de leur dégradation, provoquant une hyperactivation permanente des récepteurs CB1. Les progrès principaux ont été faits dans les maladies métaboliques⁵.

OBESITE ET DIABETE

Rôle du système nerveux central

Le système endocannabinoïde présent dans le

cerveau est impliqué dans le contrôle de la balance énergétique. Dans le système nerveux, les récepteurs CB1 sont indispensables pour induire la prise de nourriture. Quand ils sont activés, ils stimulent la libération des médiateurs orexigènes et anorexigènes.

Le système endocannabinoïde est hyperactif dans l'hypothalamus des modèles animaux d'obésité génétique, mais également chez l'homme en excès pondéral. De plus, des stimuli externes comme la vision de la nourriture ou comme la prise régulière de nicotine stimulent en permanence le système endocannabinoïde.

Le rimonabant (SR 141716), antagoniste spécifique des récepteurs CB1, est abondamment utilisé pour investiguer le rôle précis des récepteurs CB1 dans la régulation de l'appétit⁶. Le rimonabant antagonise l'hyperphagie induite par l'anandamide chez la souris et atténue sélectivement la consommation de nourriture et de boissons chez le rat obèse. Il entraîne rapidement une perte de poids (Figure 3). Par contre, les souris CB1 (-/-), avec une complète délétion des récepteurs CB1 sont insensibles au traitement par le rimonabant⁷.

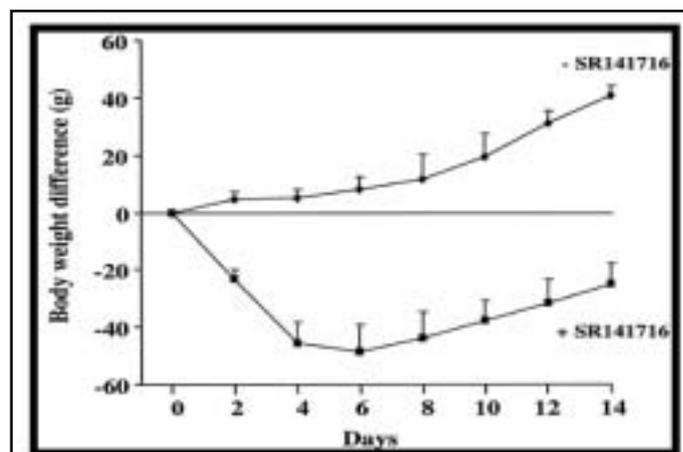


Figure 3 : Rimonabant. Effet sur le poids chez les souris obèses (fa/fa) (d'après Cota⁸). En haut : sans rimonabant (-SR 141716) ; en bas sous rimonabant (+SR 141716).

Ces résultats confirment que la stimulation des récepteurs CB1 est un composant essentiel dans le développement de l'obésité et que ces récepteurs avec leurs ligands endogènes sont impliqués de manière cruciale dans le contrôle de l'alimentation.

La localisation principale des récepteurs CB1 dans le cerveau, et en particulier au niveau de l'hypothalamus, apporte une lumière complémentaire sur les mécanismes du contrôle de l'appétit. Les endocannabinoïdes sont impliqués dans les différentes structures hypothalamiques, paraventriculaires, proches des cellules riches en neuropeptides comme le neuropeptide Y ou la proopiomélanocortine qui sont les voies neuronales véhiculant les réponses intégrées de l'appétit. Le blocage du système des endocannabinoïdes pourrait altérer la valeur du plaisir des aliments et réduire l'appétit. Comme la plupart des cas d'obésité humaine sont en partie liés à la difficulté de réguler la

prise d'alimentation face à la grande disponibilité de nourritures appétissantes, le rimonabant pourrait fournir une voie intéressante dans le traitement de l'obésité chez l'homme.

Rôle des adipocytes

Les souris CB1 (- / -) sont maigres en raison de la réduction de leur appétit tout au long de leur vie. Cependant, plusieurs arguments suggèrent que les phénomènes métaboliques périphériques interviennent aussi dans le maintien de leur faible poids.

Chez la souris, le rimonabant réduit la lipogénèse des adipocytes⁸. De plus, l'effet du rimonabant a été testé sur les concentrations d'adiponectine. L'adiponectine induit une augmentation de l'oxydation des acides gras libres, une réduction de l'hyperglycémie, une diminution de l'hyperinsulinisme et une augmentation de l'insulino-sensibilité. Les taux d'adiponectine sont réduits chez les patients obèses. Or, le rimonabant accroît l'expression du RNA messager de l'adiponectine dans le tissu adipeux des rats obèses, proportionnellement à la dose⁹.

L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline sont fréquemment observées dans l'obésité animale, dans l'obésité humaine et en particulier dans le syndrome métabolique. Dans les modèles murins, le rimonabant corrige non seulement le poids mais également l'hyperglycémie ainsi que l'insulinorésistance, en réduisant le taux d'insuline.

Le rimonabant induit donc une perte de poids en 2 phases :

- La première phase est principalement due à la réduction de la prise alimentaire.
- La seconde phase est liée à la régulation périphérique de la lipogénèse, mais aussi à la stimulation de l'adiponectine (Figure 4).

ETUDES CLINIQUES AVEC LE RIMONABANT

Des études cliniques de phase III ont été réalisées dans l'obésité et dans la dépendance au tabac^{1,5}.

Les essais cliniques récents, étudiant le blocage de CB1 sur l'abstinence du tabagisme, ont montré que le rimonabant (20 mg/jour) double les chances d'arrêter le tabagisme et réduit la prise de poids liée à l'arrêt du tabac (Etude STRATUS).

Les résultats de l'étude *RIO (Rimonabant In Obesity) LIPID TRIAL* et les résultats de l'étude *RIO-EUROPE*, ont montré que le rimonabant 20 mg/jour réduit le poids et le périmètre abdominal, améliore de manière importante le profil lipidique et glycémique et diminue aussi le pourcentage des patients atteints d'un syndrome métabolique¹⁰.

L'étude *RIO-LIPIDS* est une étude placebo-contrôlée, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, qui a duré 1 an. Les critères d'inclusion étaient un IMC 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/jour 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 ($p < 0,01$) (Figure 5).

La perte substantielle de poids et de graisse abdominale a été accompagnée de l'amélioration significative du profil lipidique (réduction des triglycérides et augmentation du HDL) (Figure 6). 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 *small dense* LDL (-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 de la glycémie et de la réponse à l'insuline après charge glycémique ($p < 0,001$). La prévalence du syndrome métabolique chez les patients *RIO-LIPIDS* est passée de 52,9 % à 25,8 % chez les patients traités par rimonabant. Par contre, le rimonabant, à la dose de 5 mg/jour n'est pas supérieur au placebo. Il faut noter la très bonne tolérance du rimonabant.

Dans l'étude *RIO-EUROPE*, 1.507 patients ont été inclus. Les résultats sont comparables à ceux du

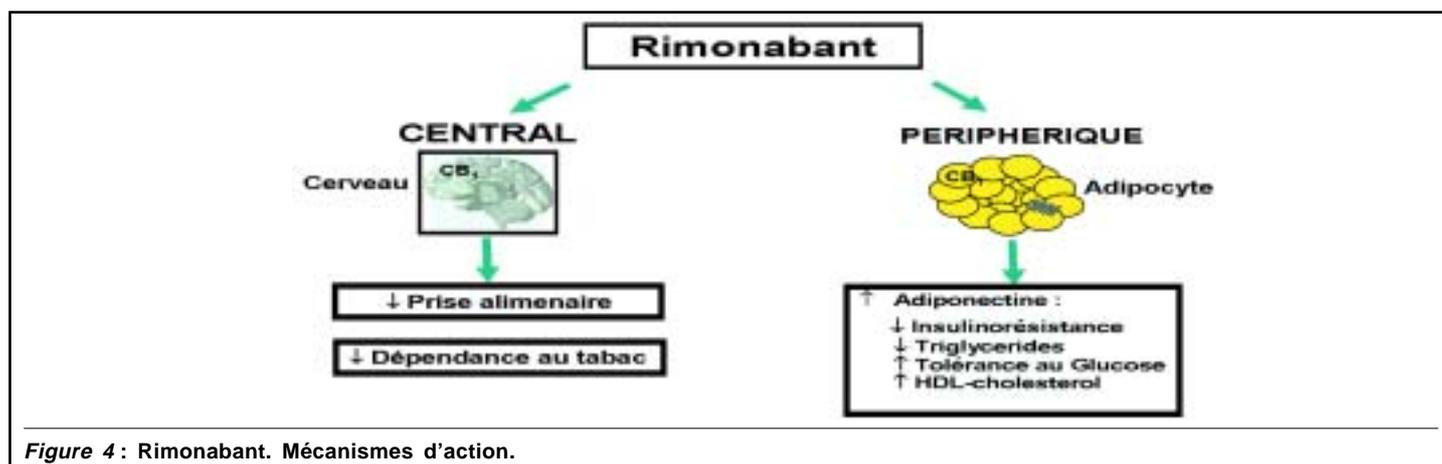


Figure 4 : Rimonabant. Mécanismes d'action.

Changes in Weight and Waist Circumference

ITT, LOCF

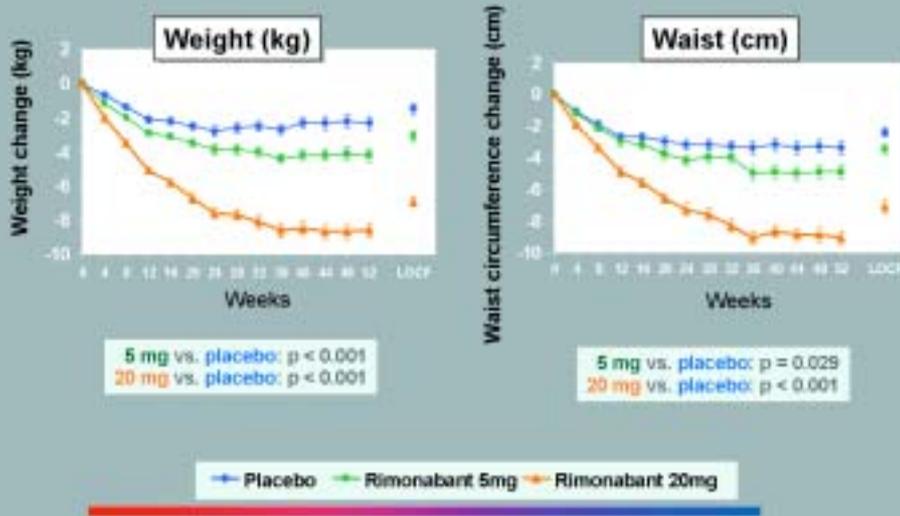


Figure 5 : Rimonabant. Etude RIO-LIPIDS : effets sur le poids et le périmètre abdominal (d'après, Van Gaal¹⁰).

5 mg/jour) ou d'un placebo chez des patients diabétiques de type 2.

Les résultats sont très semblables à ceux des autres études RIO qui, par définition, excluaient les diabétiques. Le poids et le périmètre abdominal diminuent respectivement de 5,3 kg et 5,2 cm ($p < 0,001$). Les paramètres lipidiques s'améliorent, mais le point le plus important est la baisse de l'hémoglobine glyquée de 8,1 à 7,4 % (-0,7 % - $p < 0,001$). 53 % des patients ont atteint une HbA1c < 7 %.

Ces très bons résultats ont été obtenus avec la dose de 20 mg de rimonabant, avec peu d'effets indésirables.

Cette dernière étude confirme l'efficacité de cette nouvelle approche thérapeutique en cas de syndrome métabolique et de diabète de type 2.

Change in HDL-Cholesterol and Triglycerides

ITT, LOCF

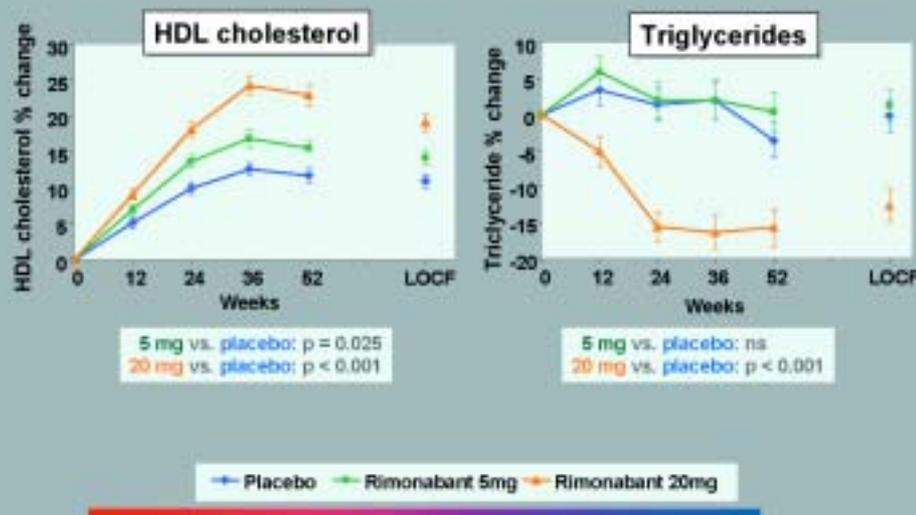


Figure 6 : Rimonabant. Etude RIO-LIPIDS : effets sur le HDL et les TG.

CONCLUSION

Le rimonabant, commercialisé en Belgique sous le nom d'Acomplia® à la dose de 20 mg/jour, pourrait être très utile pour traiter divers facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients atteints d'un syndrome métabolique. Ses effets marqués sur l'adiposité abdominale et sur les facteurs de risque qui y sont liés, ainsi que par son action sur le tabagisme, sont particulièrement appréciables.

Néanmoins, il n'y a pas encore d'études analysant à long terme son impact sur la morbidité cardiovasculaire.

RIO-LIPIDS. Il est particulièrement intéressant de noter les effets très favorables sur le HDL cholestérol (+9,3 %), dont l'augmentation n'était qu'en partie expliquée par la baisse de poids (+5,1 %), ce qui signifie que d'autres mécanismes interviennent et en particulier l'effet protecteur de l'augmentation de l'adiponectine¹⁰.

Lors du récent congrès de l'American Diabetes Association qui s'est tenu du 10 au 14 juin 2005 à San Diego, les résultats de l'étude RIO-diabetes ont été présentés par le Docteur Scheen (ULg). Cette étude a évalué, pendant un an, les effets du rimonabant (20 ou

BIBLIOGRAPHIE

1. Ducobu J : Le système endocannabinoïde. Lipid Club Letter 2005 ; 17 : 3-5
2. Sugiura T : 2-Arachidonoylglycerol : a possible endogenous cannabinoid receptor. Science 1992 ; 258 : 1950-3
3. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L : The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nature Reviews 2004 ; 3 : 771-84
4. Pertwee R : Pharmacology of cannabinoid CB and CB2 receptors. Pharmacol Ther 1997 ; 74 : 129-80

5. Horvath TL : Endocannabinoids and the regulation of body fat : the smoke is clearing. *J Clin Invest* 2003 ; 1129 : 323-6
6. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulne M *et al* : SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994 ; 350 : 240-4
7. Ravinet Trillou C, Amone 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
8. Cota D, Marsicano G, Tschöp M *et al* : The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 423-31
9. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A *et al* : The cannabinoid CB₁ receptor antagonist SR141716 increases Acrp 30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003 ; 63 : 908-14
10. Van Gaal L, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S : 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

Correspondance et tirés à part :

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

Travail reçu le 1^{er} avril 2005 ; accepté dans sa version définitive le 7 juillet 2005.