

EFFETS CARDIO-MÉTABOLIQUES DU RIMONABANT CHEZ LE SUJET OBÈSE OU EN SURPOIDS AVEC DYSLIPIDÉMIE OU DIABÈTE DE TYPE 2

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

RÉSUMÉ : Le rimonabant (Acomplia®) est le premier antagoniste sélectif des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde. Il a été évalué dans un vaste programme de phase 3, le programme RIO («Rimonabant In Obesity and related disorders»), chez plus de 6.600 patients obèses ou en surpoids, avec ou sans comorbidités, suivis pendant 1-2 ans. Comparé au placebo, le rimonabant 20 mg/jour augmente la perte pondérale, réduit le périmètre abdominal, accroît le taux de cholestérol HDL, diminue la triglycéridémie, réduit l'insulinorésistance et diminue la prévalence du syndrome métabolique. Chez le patient diabétique de type 2, le rimonabant diminue, en outre, le taux d'HbA_{1c}, effet confirmé dans la récente étude SERENADE. Environ la moitié des effets métaboliques observés est indépendante de la perte pondérale, suggérant une activité intrinsèque périphérique du rimonabant. Le rimonabant est indiqué, en Europe, 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.

MOTS-CLÉS : Diabète – Dyslipidémie – Obésité – Rimonabant – Risque cardio-vasculaire – Système endocannabinoïde

CARDIOMETABOLIC EFFECTS OF RIMONABANT IN OBESE/OVERWEIGHT SUBJECTS WITH DYSLIPIDAEMIA OR TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Rimonabant (Acomplia®) is the first selective CB1 receptor blocker of the endocannabinoid system. It has been evaluated in the RIO («Rimonabant In Obesity and related disorders») programme including above 6.600 overweight/obese patients with or without comorbidities followed for 1 to 2 years. Compared to placebo, rimonabant 20 mg/day consistently increases weight loss, reduces waist circumference, increases HDL cholesterol, lowers triglyceride levels, diminishes insulin resistance, and reduces the prevalence of metabolic syndrome. In patients with type 2 diabetes, rimonabant also diminishes HbA_{1c} levels, an effect confirmed in the recent SERENADE trial. Almost half of the metabolic effects occurs beyond weight loss, suggesting direct peripheral effects of rimonabant. Rimonabant is indicated in Europe 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.

KEYWORDS : Cardiovascular risk – Diabetes – Dyslipidaemia – Obesity – Rimonabant – Endocannabinoid system

INTRODUCTION

L'obésité abdominale est intimement associée au syndrome métabolique et au diabète de type 2, deux facteurs de risque indépendants de maladies coronariennes et cérébro-vasculaires (1, 2). Outre la promotion des mesures hygiéno-diététiques, il convient de rechercher de nouvelles approches pharmacologiques capables de favoriser la perte pondérale et d'améliorer le profil cardio-métabolique des personnes obèses ou en surcharge pondérale (3-6).

Le système endocannabinoïde comprend des récepteurs spécifiques, des ligands endogènes et des enzymes capables d'intervenir dans la biosynthèse et dans la dégradation de ces ligands. Il s'agit d'un système ubiquitaire qui module de nombreuses fonctions physiologiques (7, 8). Les endocannabinoïdes, dérivés d'acides gras poly-insaturés, sont produits à la demande, agissent localement sur des récepteurs spécifiques CB1 et CB2, puis sont immédiatement métabolisés. Les récepteurs CB1 sont impliqués dans le contrôle énergétique et métabolique alors que les récepteurs CB2 jouent un rôle dans l'immunité. Le système peut être suractivé dans diverses situations pathologiques, notamment dans l'obésité.

Les souris knock out pour le récepteur CB1 sont résistantes à la prise de poids sous un régime riche en graisses et présentent un profil métabolique plus favorable que les souris sauvages. L'inhibition sélective des récepteurs CB1 par le rimonabant réduit l'appétit et le poids dans les expérimentations animales, tout en augmentant les taux d'adiponectine (une hormone sécrétée spécifiquement par les adipocytes, diminuée chez le sujet obèse, contribuant à augmenter la sensibilité à l'insuline et à limiter la dysfonction endothéliale) et en améliorant divers paramètres métaboliques. La présence de récepteurs CB1 dans différents tissus périphériques (adipocytes, foie, muscle squelettique, tractus digestif, pancréas) et le fait que des effets métaboliques favorables sous rimonabant ont pu être retrouvés chez des rongeurs appariés pour l'apport calorique (et donc indépendamment d'une quelconque perte pondérale) sont en faveur de l'existence d'effets métaboliques directs de ce nouvel agent pharmacologique (7, 8) (Fig. 1).

Le rimonabant (Acomplia®) a été évalué chez le sujet obèse ou en surpoids dans 4 grandes études cliniques de phase 3 du programme RIO («Rimonabant In Obesity and related disorders») : RIO-Europe (9), RIO-North America (10), RIO-Lipids (11) et RIO-Diabetes (12). Systématiquement, le groupe placebo et les groupes rimonabant ont reçu des conseils hygiéno-diététiques durant les 4 semaines précédant la randomisation et tout au long de l'essai. Les principaux résultats de ces études ont

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège
(2) Professeur, Université d'Anvers, Département de Diabétologie, Métabolisme et Nutrition clinique, Hôpital Universitaire d'Anvers,

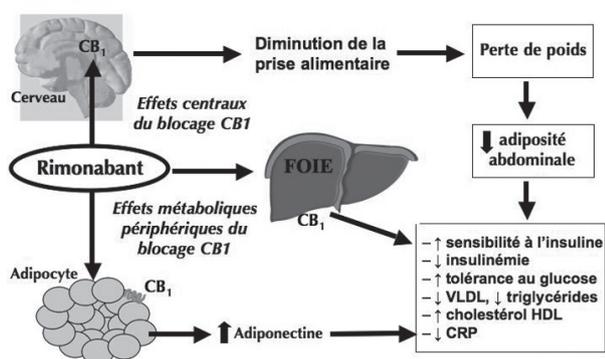


Figure 1 : Effets métaboliques escomptés du blocage par le rimonabant des récepteurs CB1 centraux et périphériques chez le sujet obèse ou en surpoids.

été présentés dans les publications originales, toutes parues dans des journaux prestigieux, et fait l'objet d'une présentation synthétique dans plusieurs revues récentes (13-15). Le but de cet article est de présenter une brève synthèse quant à l'efficacité et la sécurité du rimonabant chez l'homme. Nous décrivons les perspectives cliniques concernant ce nouveau médicament dans la prise en charge du sujet en surpoids ou obèse à haut risque cardio-métabolique. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux patients avec un diabète de type 2, une population considérée à risque très élevé (16) et spécifiquement étudiée dans les études RIO-Diabetes (12) et, tout récemment, SERENADE («Study Evaluating Rimonabant Efficacy in drug-NAive Diabetic patients») (17).

SYNTHÈSE CONCERNANT L'EFFICACITÉ

Les 4 essais cliniques du programme RIO donnent des résultats remarquablement concordants, avec chaque fois des effets supérieurs avec le rimonabant 20 mg/jour par rapport à ceux enregistrés avec le placebo (Tableau I). A cette posologie, le critère d'évaluation primaire, à savoir la perte de poids, est significativement différent de ce qui est observé avec le placebo dans les 4 études, y compris dans la population diabétique connue pour être plus résistante à un traitement amaigrissant. Le pourcentage de sujets qui réussissent à perdre 5 % ou 10 % de leur poids initial dans les groupes rimonabant 20 mg est multiplié par 2 à 3 par rapport au groupe placebo. Parallèlement à la perte de poids, une réduction significative est observée pour ce qui concerne le périmètre abdominal, marqueur clinique essentiel du syndrome métabolique (5). D'une façon générale, une différence de 1 kg de poids corporel se traduit par une différence de près d'1 cm du tour de taille.

La dyslipidémie classiquement associée à l'obésité et au syndrome métabolique est très significativement améliorée dans les 4 études

TABLEAU 1 : EFFETS DU RIMONABANT 20 MG PAR COMPARAISON AU PLACEBO APRÈS UN AN DE TRAITEMENT DANS LES 4 ÉTUDES DU PROGRAMME RIO (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

* p<0,0001 **p<0,05

RIO : l'augmentation du taux de cholestérol HDL est de 8 à 9 % par rapport à celle observée sous placebo et la diminution de la concentration des triglycérides est de 12 à 16 %. Le taux de cholestérol non HDL est également significativement diminué dans toutes les études de même que le rapport cholestérol total/cholestérol HDL. Par contre, la cholestérolémie totale et la concentration de cholestérol LDL ne sont pas significativement différentes sous rimonabant 20 mg/jour et sous placebo. L'étude RIO-Lipids (11) a cependant montré que la distribution des particules LDL est modifiée de façon favorable dans le groupe rimonabant, avec une moindre proportion de LDL petites et denses (particules athérogènes) et une plus grande proportion de particules LDL larges (moins athérogènes).

La pression artérielle diminue davantage dans le groupe rimonabant 20 mg que dans le groupe placebo. La différence est significative pour la pression artérielle systolique dans les deux études ayant recruté les sujets à plus haut risque sur le plan vasculaire, à savoir chez les sujets dyslipidémiques (11) et les patients diabétiques (12). La diminution de pression artérielle est plus marquée dans les sous-groupes de patients présentant une hypertension artérielle à l'inclusion dans l'étude.

La sensibilité à l'insuline, estimée de façon indirecte par le modèle HOMA appliqué aux concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline à jeun, est améliorée dans le groupe rimonabant 20 mg par rapport au groupe placebo. La tolérance au glucose, étudiée de façon classique au cours d'une hyperglycémie provoquée orale, est améliorée sous rimonabant par comparaison au placebo, avec une réponse en insuline moindre, ce qui plaide également pour une meilleure sensibilité à l'insuline. Parmi les sujets avec diminution de la tolérance au glucose à l'inclusion, davantage de sujets récupèrent une tolérance normale et moins de sujets progressent vers un diabète vrai dans le groupe traité par rimonabant 20 mg par rapport au groupe placebo.

Ainsi, le rimonabant 20 mg, associé aux mesures hygiéno-diététiques, améliore les différentes composantes intervenant dans la définition du syndrome métabolique (5) : la circonférence de la taille, les triglycérides, le cholestérol HDL, la glycémie à jeun et la pression artérielle systolique (Tableau I). Il n'est donc pas étonnant que la prévalence du syndrome métabolique diminue davantage dans le groupe traité par rimonabant 20 mg par comparaison au groupe recevant le placebo (réduction de 50 % environ sous rimonabant par comparaison à 20 % environ sous placebo dans les 3 études RIO réalisées chez les sujets non diabétiques).

Un point essentiel est de savoir si les modifications métaboliques favorables observées sous rimonabant 20 mg par rapport au placebo s'expliquent seulement par la perte de poids supplémentaire ou si elles sont plus importantes que celles prédites par la perte pondérale (18). L'analyse de régression logistique pré-spécifiée démontre que l'augmentation du cholestérol HDL, la diminution de la concentration des triglycérides, la baisse de l'insulinémie à jeun, la réduction du taux de HbA_{1c} (dans RIO-Diabetes : voir plus bas) et l'augmentation des concentrations d'adiponectine (dans RIO-Lipids) ne peuvent s'expliquer qu'à concurrence de 50 % environ par la simple perte de poids. L'autre moitié de l'effet est observée de façon indépendante de la perte de poids, ce que confirment les améliorations métaboliques observées sous rimonabant lorsqu'on divise la population en sous-groupes présentant une perte de poids équivalente à celle des patients sous placebo. Ces observations consistantes sont en accord avec la double action du rimonabant observée chez l'animal : une action centrale contribuant à réduire la prise alimentaire et à favoriser l'amai-grissement et une action périphérique expliquant des effets métaboliques propres au-delà de la perte pondérale.

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 lors d'une seconde année de suivi. Si le poids se stabilise, les effets métaboliques observés, que ce soit sur le profil lipidique (HDL, triglycérides) ou sur la tolérance au glucose, se maintiennent, voire même continuent à s'améliorer quelque peu. Ces observations plaident donc également pour un effet métabolique propre du rimonabant, indépendamment de la perte de poids. Dans RIO-North America (10), chez les patients qui sont réorientés du rimonabant au placebo à la fin de la première année de traitement, on assiste à une reprise pondérale durant la seconde année de suivi, avec un poids à la fin de l'étude redevenu comparable à celui du groupe placebo. Comme l'obésité est une maladie chronique, ces observations plaident pour un traitement prolongé par rimonabant 20 mg chez

le sujet obèse ou en surpoids à risque cardio-métabolique élevé.

SYNTHÈSE CONCERNANT LA SÉCURITÉ

Globalement, l'incidence des manifestations indésirables, toutes confondues, était peu différente entre le groupe rimonabant 20 mg et le groupe placebo. 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 du 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). Aucun effet majeur n'a cependant été notifié dans cette population du programme RIO qui avait exclu les personnes avec antécédents psychiatriques graves ou sous traitement antidépresseur. Par ailleurs, ces manifestations indésirables apparaissent surtout en début de traitement et tendent à disparaître par la suite, de telle sorte que l'incidence des événements indésirables 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. Le profil de sécurité est assez semblable chez les patients diabétiques, mise à part la survenue de quelques hypoglycémies modérées en relation avec l'amélioration du contrôle glycémique.

ETUDES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

RIO-Diabetes (12) a évalué le rimonabant chez 1045 patients en surpoids ou obèses avec un diabète de type 2 traité par metformine (65 %) ou par sulfonylurée (35 %) dont l'équilibration était imparfaite (HbA_{1c} comprise entre 6,5 et 10 %). Par rapport au placebo, le rimonabant 20 mg entraîne une plus forte réduction du poids corporel et du périmètre abdominal (Tableau I). Le taux d'HbA_{1c} augmente de 7,2 % à 7,3 % sous placebo et baisse de 7,3 % à 6,7 % sous rimonabant 20 mg (différence inter-traitement de 0,7 % ; $p < 0,001$) (Tableau II). Cette différence a été observée, de façon comparable, dans les deux sous-groupes traités par metformine ou par sulfamide en monothérapie. A un an, 42,9 % des patients sous rimonabant 20 mg vs 20,8 % sous placebo ($p < 0,001$) atteignent une valeur d'HbA_{1c} $< 6,5$ %. Dans le sous-groupe de patients avec un taux initial d'HbA_{1c} ≥ 8 %, la diminution absolue d'HbA_{1c} après un an de traitement par rimonabant 20 mg atteint 1,1 % (*versus* 0,3 % sous placebo). Enfin, par rapport au placebo, le rimonabant 20 mg entraîne une augmentation de 8,4 % du cholestérol HDL, une réduction de

16,4 % des triglycérides et une diminution de 2,3 mm Hg de la pression artérielle systolique (toutes différences significatives) (Tableau I).

Les résultats de l'étude SERENADE viennent d'être présentés au dernier congrès de l'International Diabetes Federation en décembre 2006 (17). Contrairement à RIO-Diabetes où la perte pondérale était le critère d'évaluation primaire (comme dans les trois autres études du programme RIO), SERENADE a pris l'option de considérer l'amélioration du taux d'HbA_{1c} comme critère d'évaluation primaire. Il s'agit d'une étude de 6 mois comparant le rimonabant 20 mg (n = 138) avec un placebo (n = 140) chez des patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués et non traités par des antidiabétiques oraux, avec un taux d'HbA_{1c} compris entre 7 et 10 % sous régime seul. En fin d'étude, le taux d'HbA_{1c} a diminué de 7,9 % à 7,1 % dans le groupe rimonabant et de 7,9 % à 7,5 % dans le groupe placebo (différence inter-traitement de 0,51 % ; p = 0,0002). Dans le sous-groupe de patients avec un taux d'HbA_{1c} > 8,5 % (8,9 % en moyenne), une réduction de 1,9 % sous rimonabant est observée *versus* 0,7 % sous placebo (différence inter-traitement de 1,25 %; p = 0,0009). Le pourcentage de patients arrivant à un taux d'HbA_{1c} < 7 % après 6 mois de suivi est de 50,8 % dans le groupe rimonabant et de 35,1 % dans le groupe placebo (p = 0,0122). Par ailleurs, la concentration d'adiponectine a augmenté de 1,6 µg/ml avec le rimonabant 20 mg alors qu'elle a diminué de 0,2 µg/ml avec le placebo (p = 0,0001), confirmant les observations de RIO-Lipids (11). Si l'on compare les diminutions du taux d'HbA_{1c} à 6 mois, les résultats, sont, en fait, comparables dans les deux études RIO-Diabetes et SERENADE. Les résultats de SERENADE sont aussi parfaitement concordants avec ceux de RIO-Diabetes en termes de diminution de poids, réduction du périmètre abdominal, augmentation du taux de cholestérol HDL, diminution de la concentration des triglycérides. De même, le profil de sécurité a été comparable dans les deux études réalisées chez les patients diabétiques.

Les deux études montrent donc que le rimonabant 20 mg permet à la fois de faire perdre du poids et d'améliorer le contrôle glycémique chez le patient diabétique de type 2, alors que la plupart des médicaments antidiabétiques disponibles (sulfamides, glitazones, insuline) entraînent une prise pondérale en améliorant l'équilibre du diabète. Les réductions des taux d'HbA_{1c} observées dans RIO-Diabetes et SERENADE sont d'autant plus intéressantes que les valeurs d'HbA_{1c} au moment de la randomisation n'étaient que modérément accrues (respectivement 7,3 % et 7,9 %). Ces valeurs sont bien plus basses que celles rapportées dans la plupart des études avec d'autres médicaments antidiabétiques oraux ou avec d'autres agents anti-obésité.

TABEAU II : COMPARAISON DES RÉSULTATS DE LA RÉDUCTION DU TAUX D'HbA_{1c} DANS RIO-DIABETES (12) ET DANS SERENADE (17) (RÉSULTATS ANALYSÉS EN INTENTION-DE-TRAITER; *p<0,001)

	RIO-Diabetes (n = 1045)	SERENADE (n = 278)
Durée de l'étude (mois)	12	6
Poids de départ (kg)	96,3	96,5
Perte pondérale vs placebo (kg)	3,9*	3,9*
HbA _{1c} basale (%)	7,3	7,9
Réduction supplémentaire HbA _{1c} vs placebo (%)	0,7*	0,5*
Idem chez patients avec HbA _{1c} élevée (**) (%)	0,8*	1,25*
(**) > 8,0 % dans RIO-Diabetes et > 8,5 % dans SERENADE		

Or, il est bien connu que plus le niveau d'HbA_{1c} est bas, plus la baisse qui peut être obtenue avec un traitement est limitée, quelle que soit l'intervention proposée. Les diminutions observées du taux d'HbA_{1c} dans la population totale, et *a fortiori* dans les sous-groupes moins bien contrôlés, sont significatives, non seulement sur le plan statistique mais aussi du point de vue clinique. En effet, les résultats de l'étude «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) ont montré qu'une réduction de 1 % du taux d'HbA_{1c} diminue d'environ 30 % l'ensemble des complications en relation avec le diabète (19).

De nouvelles études visent à confirmer l'efficacité du rimonabant 20 mg chez le patient diabétique de type 2 traité par insuline, thérapie connue pour favoriser la prise de poids (étude ARPEGGIO), et à démontrer l'intérêt du rimonabant pour prévenir le développement d'un diabète chez le sujet avec obésité abdominale (étude RAPSODI).

INDICATION RECONNUE ET PERSPECTIVES

Au vu des résultats du programme RIO, le Comité des médicaments à usage humain de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) a émis un avis favorable quant à l'autorisation de mise sur le marché pour le 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, dans cette notification, il est fait explicitement référence au fait 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.

Par ailleurs, un programme d'investigation clinique ambitieux du rimonabant est actuellement en cours de réalisation. Au vu des effets

positifs sur le profil cardio-métabolique du sujet obèse ou en surpoids dans le programme RIO, ce sont les études visant à démontrer les effets du rimonabant sur l'athérosclérose qui intéressent le plus le clinicien : mesure de l'épaisseur intima/media au niveau carotidien dans l'étude AUDITOR, mesure de l'athérome coronarien par méthode IVUS dans l'étude STRADIVARIUS. Mais c'est évidemment l'étude de morbi-mortalité CRESCENDO qui suscite le plus grand intérêt. Il s'agit, en effet, d'un grand essai prospectif contrôlé «rimonabant 20 mg *versus* placebo» incluant plus de 17.000 sujets suivis pendant 5 ans. Il a pour but d'évaluer les effets du rimonabant sur l'incidence des événements cardio-vasculaires chez des sujets à haut risque, en raison d'une obésité abdominale associée à des antécédents cardio-vasculaires ou à un cumul de facteurs de risque, dont un diabète de type 2.

CONCLUSION

Les données accumulées récemment à propos du système endocannabinoïde ouvrent de nouvelles perspectives intéressantes, notamment dans le traitement des troubles métaboliques et des facteurs de risque cardio-vasculaire associés à l'obésité abdominale. Dans le programme RIO, le rimonabant, à la dose de 20 mg par jour, s'est révélé capable, d'une part, de réduire le poids corporel et la circonférence de la taille, d'autre part, d'améliorer divers facteurs de risque cardio-métaboliques, notamment la concentration d'adiponectine, le profil lipidique, la pression artérielle, la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose, y compris le taux d'HbA_{1c} chez le patient diabétique de type 2. L'amélioration métabolique est pour moitié environ indépendante de la perte de poids, en accord avec l'existence d'effets périphériques directs. 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 une dyslipidémie ou un diabète de type 2.

BIBLIOGRAPHIE

- Després JP, Lemieux I.— Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006, **444**, 881-887.
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE.— Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 2006, **444**, 875-880.
- Scheen AJ.— Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs*, 2003, **63**, 1165-1184.
- Klein S, Burke LE, Bray GA, et al.— Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 2004, **110**, 2952-2967.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al.— Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005, **112**, 2735-2752.
- Padwal RS, Majumdar SR.— Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*, 2007, **369**, 71-77.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L.— The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, **3**, 771-784.
- 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.
- 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.
- Scheen AJ, Van Gaal LG, Després J-P, et al.— Le rimonabant améliore le profil de risque cardio-métabolique chez le sujet obèse ou en surpoids : synthèse des études «RIO». *Rev Med Suisse*, 2006, **2**, 1916-1923.
- Gadde KM, Allison DB.— Cannabinoid-1 receptor antagonist, rimonabant, for management of obesity and related risks. *Circulation*, 2006, **114**, 974-984.
- Curioni C, Andre C.— Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, 4, 4.
- 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.
- Iranmanesh A, Rosenstock J, Hollander P, SERENADE-Study-Group.— SERENADE : Rimonabant monotherapy for treatment of multiple cardiometabolic risk factors in treatment-naïve patients with type 2 diabetes (abstract). *Diabet Med*, 2006, **23** (Suppl 4), 230.
- Pi-Sunyer F-X, Després J-P, Scheen A, Van Gaal L.— Improvement of metabolic effects with rimonabant beyond the effect attributable to weight loss alone : pooled one year data from the RIO (Rimonabant In Obesity and Related Metabolic Disorders) program (abstract). *JACC*, 2006, **47** (Suppl A), 362-A.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al.— Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, **321**, 405-412.

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.