

RIMONABANT DANS L'OBESITE: TENIR COMPTE DES INCERTITUDES

[Déjà paru dans la rubrique «Bon à savoir» sur notre site web le 11 juillet 2006]
Le rimonabant, un antagoniste des récepteurs canabinoïdes de type 1, a été enregistré le 27 avril 2006 par l'Agence Européenne des Médicaments (*European Medicines Agency* ou EMEA) pour le traitement de

- l'obésité (*Body Mass Index* ou BMI ≥ 30 kg/m²);
- la surcharge pondérale avec un BMI > 27 kg/m², en présence de facteurs de risque tels un diabète de type 2 ou une hyperlipidémie (attention au fait que selon la définition, on parle de surcharge pondérale à partir d'un BMI > 25 kg/m²).

Selon les conditions d'enregistrement, un traitement par le rimonabant doit être associé à un régime et à une activité physique. Le rimonabant est enregistré sous forme de comprimés à 20 mg; il n'est pas encore commercialisé en Belgique, mais des communiqués ont déjà été diffusés par les médias.

L'année dernière, nous avons déjà attiré l'attention sur le rimonabant dans la rubrique «Bon à savoir» (communiqué du 19 avril 2005). Nous y écrivions que dans une étude contrôlée par placebo d'une durée d'un an, chez des patients obèses et chez des patients présentant une surcharge pondérale et d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires (l'étude RIO-Europe), une diminution du poids corporel et du périmètre abdominal a été observée avec le rimonabant, ainsi qu'un effet favorable sur certains critères d'évaluation intermédiaires (cholestérol HDL, triglycérides, glycémie et insulïnémie à jeun). Nous avons également écrit qu'on ne sait pas si ces effets sur les facteurs de risque persistent en cas de traitement prolongé ou après l'arrêt du traitement, ni si le rimonabant exerce un effet sur des critères d'évaluation majeurs tels la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires.

Depuis, les résultats de deux autres études randomisées contrôlées par placebo ont été publiés: Rio-Lipids chez des patients présentant une hyperlipidémie non traitée, en association à une surcharge pondérale ou une obésité [*NEJM* 2005; 353:2121-34 avec un éditorial 2005;353:2187-9] et RIO-North America chez des patients présentant une surcharge pondérale associée à une hypertension ou une hyperlipidémie traitée ou non traitée, ou chez des patients obèses [*JAMA* 2006;295:761-75, avec un éditorial 2006;295:826-8]. Dans ces études, le rimonabant a été étudié à une dose de 5 mg et de 20 mg par jour; les résultats discutés ici se rapportent à la dose de 20 mg par jour, étant donné que c'est cette dose qui a été approuvée par les autorités d'enregistrement. Les études RIO-Lipids et RIO-North America ont montré, comme l'étude RIO-Europe, après un an de traitement par le rimonabant, une diminution du poids corporel (environ 8 kg avec le rimonabant par rapport à environ 2 kg avec le placebo) et du périmètre abdominal (6 à 9 cm avec le rimonabant par rapport à 2 à 3 cm avec le placebo). Un effet favorable sur certains critères d'évaluation intermédiaires a également été constaté (entre autres diminution d'environ 20 % des triglycérides avec le rimonabant par rapport à une diminution d'environ 10 % avec le placebo; augmentation d'environ 20 % du cholestérol HDL avec le rimonabant par rapport à une augmentation

d'environ 10 % avec le placebo); aucune différence par rapport au placebo n'a été constatée en ce qui concerne les autres critères d'évaluation intermédiaires (p. ex. tension artérielle, cholestérol LDL, cholestérol total). La mortalité et la morbidité n'ont pas été étudiées dans les études RIO.

Dans l'étude RIO-North America, les patients qui avaient été traités par le rimonabant ont à nouveau été randomisés à la fin de l'étude: la moitié des patients a reçu le rimonabant pendant encore un an, l'autre moitié a reçu un placebo. Chez les patients qui ont continué à prendre le rimonabant, les effets de celui-ci ont persisté; chez les patients qui sont passés au placebo, les effets favorables ont disparu et après cette année, les patients avaient de nouveau atteint leur poids initial.

Dans les trois études RIO, le taux d'abandons («drop-out») était important: plus d'un tiers des patients dans les différents groupes traités ont interrompu le traitement prématurément. Les effets indésirables constatés dans les études cliniques consistaient surtout en des réactions centrales (angoisse, dépression), des effets neurologiques (vertiges) et gastro-intestinaux (nausées, diarrhée). Quelques commentaires sur base des éditoriaux cités ci-dessus et d'une évaluation du rimonabant dans *La Revue Prescrire* [2006;26:405-9].

- Il existe un certain nombre de problèmes méthodologiques inhérents à ces études, entre autres des problèmes d'analyse dus au taux d'abandons important.
- La diminution du poids corporel par le rimonabant dans les études RIO est modeste et comparable à ce qui a été observé dans les études avec l'orlistat et la sibutramine; des études comparatives avec l'orlistat et la sibutramine font toutefois défaut. La diminution avec le rimonabant est plus faible que celle observée dans des études sur la perte de poids par adaptation du style de vie. Un an après l'arrêt du traitement, la perte de poids par le rimonabant avait disparu.
- Une perte de poids chez des personnes obèses ou présentant une surcharge pondérale influence favorablement certains facteurs de risque cardio-vasculaires, ce qui est également le cas dans les études RIO avec le rimonabant. Pour aucun médicament contre l'obésité, un effet favorable sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires n'a toutefois été prouvé jusqu'à présent.
- La surcharge pondérale et l'obésité prennent une allure épidémique, et il est urgent de lutter contre celles-ci [voir aussi à ce sujet les Folia de février 2005]. La prise en charge de l'obésité et de la surcharge pondérale est multifactorielle, et l'adaptation du style de vie (régime, activité physique, thérapie comportementale) y a un rôle primordial; en cas d'échec de celle-ci, un traitement médicamenteux peut être envisagé, sans toutefois négliger les autres efforts à accomplir.
- L'apport des médicaments dans la prise en charge de l'obésité et de la surcharge pondérale est limité. Actuellement, on dispose de l'orlistat et de la sibutramine; avec le rimonabant, le choix augmente pour le médecin et le patient.

Noms de spécialités

Orlistat: Xenical®; Rimonabant: Acomplia® (non commercialisé en Belgique); Sibutramine: Reductil®