



Institut universitaire
de cardiologie
et de pneumologie



COMMUNIQUÉ DE PRESSE

RIMONABANT ET PROFIL DE RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE : LES RÉSULTATS DES EXAMENS D'IMAGERIE PRATIQUÉS DANS LE CADRE DE L'ÉTUDE ADAGIO-LIPIDS RÉVÈLENT QUE LE RIMONABANT FAVORISE LA DIMINUTION DE LA GRAISSE VISCÉRALE ET LA MOBILISATION DE LA GRAISSE HÉPATIQUE

Québec, Canada – Le 29 avril 2008 • Les investigateurs de l'étude ADAGIO-Lipids ont présenté les résultats clés d'une étude d'un an consacrée aux effets du rimonabant sur différentes caractéristiques des lipoprotéines de haute densité (HDL) et sur un ensemble de marqueurs cardiométaboliques, dans le cadre d'une présentation de dernière heure au Congrès annuel de la Société européenne d'athérosclérose à Istanbul. Par ailleurs, une sous-étude d'imagerie, utilisant la tomographie axiale, a été menée pour tester pour la première fois l'hypothèse selon laquelle le rimonabant pourrait induire une diminution de la graisse viscérale et de la graisse hépatique.

« Nous savons que le syndrome métabolique se présente le plus fréquemment sous la forme d'une obésité abdominale, particulièrement accompagnée par un excès de graisse viscérale et l'accumulation de lipides dans des sites non souhaitables comme le foie, le cœur, les muscles et le pancréas, phénomène connu sous le terme de dépôts ectopiques de lipides », souligne le docteur Jean-Pierre Després du Centre de recherche de l'Hôpital Laval à l'Université Laval, au Québec (Canada), qui est le principal investigateur de l'étude ADAGIO-Lipids. « Même si les études de phase III menées sur le rimonabant ont prouvé que l'inhibition du système endocannabinoïde pouvait entraîner une réduction du périmètre abdominal (marqueur brut de l'obésité abdominale) et améliorer plusieurs caractéristiques du syndrome métabolique, aucune étude n'avait encore quantifié les effets de ce médicament sur l'adiposité viscérale et la graisse hépatique », a-t-il ajouté.

ADAGIO-Lipids a été menée auprès de 799 patients présentant une obésité abdominale et une dyslipidémie caractérisée par une hypertriglycéridémie et un faible taux de cholestérol-HDL. Les patients ont été randomisés dans un groupe placebo ou dans un groupe rimonabant (20 mg par jour), moyennant dans les deux cas un régime modérément hypocalorique (600 kcal/jour). Dans un premier temps, les résultats ont confirmé les effets systématiques du rimonabant sur plusieurs marqueurs du risque cardiométabolique. Ainsi, le taux de cholestérol-HDL a augmenté de 7,4 % dans le groupe rimonabant, par rapport au groupe placebo ($p < 0,0001$), alors que les taux de triglycérides ont diminué de 18 % sous rimonabant par rapport au placebo ($p < 0,0001$). Alors que le rimonabant n'a eu aucun effet sur le taux de cholestérol-LDL, le médicament a néanmoins modifié sensiblement la répartition de la taille des particules LDL, avec une réduction substantielle de la proportion de petites particules LDL athérogènes (diminution de 6,5 % par rapport au placebo, $p < 0,0001$) et une augmentation concomitante de la concentration des particules LDL de grande taille (augmentation de 4,8 % par rapport au placebo). Le rimonabant a eu également un effet positif sur plusieurs indicateurs de la concentration et de la qualité des lipoprotéines de haute densité (HDL), par rapport au placebo, qui s'est notamment traduit par une

augmentation du taux d'apo A-I (+3,2 % par rapport au placebo, $p=0,02$), de la taille des particules HDL (+0,9 % par rapport au placebo, $p<0,001$) et des taux de HDL₂ (+52,6 % par rapport au placebo, $p<0,03$) et de HDL₃ (+4,3 % par rapport au placebo, $p<0,01$). Le taux d'Apo B a par ailleurs significativement diminué (-4,4 % par rapport au placebo, $p<0,01$), ce qui a provoqué une diminution du rapport apo B/apo A-I ($p<0,0001$). Le niveau d'inflammation s'est pour sa part amélioré, avec une réduction de 17 % du taux de CRP, par rapport au placebo ($p<0,01$) et une augmentation significative de 18,9 % de la concentration plasmatique d'adiponectine (une cytokine importante dérivée du tissu adipeux), par rapport au placebo ($p<0,0001$).

« Les résultats d' ADAGIO-Lipids sont tout à fait conformes à ce que nous savions de la physiologie du système endocannabinoïde et de son effet sur le métabolisme des lipides », indique le docteur Després. « Tous les marqueurs du risque cardiométabolique ont évolué dans le bon sens chez les patients traités par rimonabant, et nous avons même observé une diminution significative de la pression artérielle systolique et diastolique (respectivement -3,3 mm Hg et -2,4 mm Hg, $p<0,0001$). Reste maintenant à préciser le mécanisme d'action du rimonabant ».

« Les résultats de l'étude secondaire, faisant appel à la tomographie axiale (CT scan), sont pour leur part très éloquents. Nous avons découvert que comparé au placebo, un traitement d'un an par rimonabant induit une mobilisation préférentielle du tissu adipeux viscéral (réduction de 10,1 % par rapport au placebo, $p<0,0005$), laquelle était supérieure à la diminution de la graisse abdominale sous-cutanée (diminution de 5,1 % par rapport au placebo, $p<0,005$) », souligne le docteur Robert Ross, co-investigateur principal de l'étude ADAGIO-Lipids. « Par ailleurs, nous sommes aujourd'hui en mesure de rapporter pour la première fois que le rimonabant induit une mobilisation significative de la graisse hépatique (diminution de l'indice de graisse hépatique, $p<0,005$), qui s'est accompagnée d'une réduction significative du taux d'ALT ($p<0,001$), un marqueur fréquemment utilisé de la fonction hépatique dont la valeur est aussi une des caractéristiques du syndrome métabolique », ajoute-t-il.

Puisque les récepteurs CB₁ sont situés dans des organes autres que le cerveau, tels que le tissu adipeux et le foie, les résultats de l'étude ADAGIO-Lipids sont conformes à l'hypothèse selon laquelle l'antagonisme des récepteurs CB₁ périphériques pourrait ralentir la lipogenèse dans le tissu adipeux et le foie, entraînant ainsi une diminution de la graisse viscérale et hépatique.

En ce qui concerne l'innocuité, et dans la mesure où les patients traités antérieurement pour des symptômes de dépression avaient été exclus de l'étude ADAGIO-Lipids, l'incidence des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement a été pour l'essentiel similaire à celle rapportée dans les études antérieures de phase III. « Ces résultats confirment le profil de tolérance acceptable du rimonabant, sous réserve que ce médicament soit utilisé dans le cadre des indications cliniques actuellement recommandées. Les patients ayant des antécédents de dépression ou sous traitement antidépresseur ne devraient pas être traités avec le rimonabant », a insisté le docteur Després.

« Nous avons désormais la preuve que les patients atteints d'obésité viscérale représentent un sous-groupe de patients obèses ou en surpoids dont le système endocannabinoïde est activé. Les résultats de l'étude ADAGIO-Lipids montrent que les patients atteints d'obésité viscérale, qui sont souvent soit dyslipidémiques, soit diabétiques de type 2 (ou les deux), représentent une sous-population importante de patients obèses ou en surpoids susceptibles de bénéficier d'un traitement au rimonabant », ont conclu les docteurs Després et Ross.

À propos de l'Hôpital Laval

Fondé en 1918, l'Hôpital Laval, institut universitaire de cardiologie et de pneumologie affilié à l'Université Laval offre à la population du Centre et de l'Est-du-Québec des soins et des services surspécialisés en cardiologie, en pneumologie et en chirurgie de l'obésité. Les activités de l'établissement comprennent : la prestation de soins tant en mode hospitalier qu'ambulatoire, l'enseignement, la recherche et l'évaluation des technologies de la santé. L'hôpital dispense également des soins de courte durée, généraux et spécialisés en support aux besoins cliniques de sa clientèle dirigée en surspécialité. Sa situation géographique lui permet de desservir la population du district de Sainte-Foy/Sillery qui requiert des soins médicaux et chirurgicaux. L'hôpital gère aussi un centre de recherche reconnu sur le plan international supporté par le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ). Le Centre de recherche de l'Hôpital Laval (CRHL) s'est donné comme mission de freiner l'épidémie d'obésité et la progression des maladies cardiaques et pulmonaires par la recherche et la prévention. Il a pour vision de devenir le centre de recherche nord-américain de référence en cardiologie, en pneumologie et en obésité.

Afin de réaliser ses objectifs, le Centre de recherche s'est doté d'un plan de développement des infrastructures en trois phases dont deux sont en cours de réalisation. Nous évaluons que ces agrandissements permettront la création de 200 emplois.

Le Centre de recherche de l'Hôpital Laval est un des 38 centres de recherche affiliés à l'Université Laval. Située à Québec et pionnière de l'enseignement supérieur au Canada, l'Université Laval est le berceau de l'éducation et de la recherche en français en Amérique. Elle regroupe plus de 38 000 étudiants, dont 10 000 aux cycles supérieurs.

Source :

Joël Clément, M.A. communications

Hôpital Laval, institut universitaire de cardiologie et de pneumologie

Responsable des communications et des relations publiques, adjoint au directeur général

Téléphone : (418) 656-4932

Télécopieur : (418) 656-4866

Courriel : joel.clement@ssss.gouv.qc.ca

Site Internet : www.HopitalLaval.qc.ca

Pour information :

Jean-Pierre Després, Ph. D.

Hôpital Laval, institut universitaire de cardiologie et de pneumologie

Téléphone : (418) 656-4863

Télécopieur : (418) 656-4610

Courriel : jean-pierre.despres@crhl.ulaval.ca

Site Internet : www.HopitalLaval.qc.ca