

Acide bempédoïque: nouvelle option thérapeutique pour améliorer le profil lipidique des patients à risque cardiovasculaire élevé

Olivier S. Descamps¹, Fabian Demeure², Ann Mertens³, Ann Verhaegen⁴, Jean-Luc Balligand⁵, Michel Langlois⁶, Caroline Wallemacq⁷, Johan De Sutter⁸, Nathalie Cals⁹, Ernst Rietzschel¹⁰

***On behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis/Belgian Lipid Club

Bempedoic acid: a new therapeutic option to improve the lipid profile of patients at high cardiovascular risk

Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is now unequivocally considered a causal factor in atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), and its reduction significantly contributes to preventing the risk of ASCVD. Statins, ezetimibe, and proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9 (PCSK9) inhibitors are the main treatment options available to date, but these drugs' tolerability, adherence, and reimbursement remain problematic. Furthermore, despite these treatments, a large number of patients with high- and very high cardiovascular risk, are often unable to achieve the recommended LDL-C target levels. Hence, additional new treatments, whether given alone or in combination, are urgently required. Owing to its mode of action that differs from that of other lipid-lowering therapies, along with its good safety profile, bempedoic acid constitutes the first candidate of a new and interesting therapeutic class for managing hypercholesterolemia. We have herein reviewed the currently available data relating to this drug's efficacy and safety profile and similarly discussed its potential place in clinical practice, particularly in patients at high and very high cardiovascular risk who are insufficiently treated under ezetimibe along with a maximally tolerated statin or in those who display statin intolerance or contraindications.

KEY WORDS

Bempedoic acid, cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, lipid lowering therapies, combination therapies

Le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) est maintenant considéré sans équivoque comme facteur causal des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA) et sa réduction contribue de manière significative à prévenir les risques de MCVA.

Bien que les statines, l'ézétimibe et les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) soient les principales options thérapeutiques jusqu'à présent disponibles, la tolérance, l'adhérence au traitement ou le remboursement de ceux-ci restent problématiques. De plus, malgré ces traitements, un grand nombre de patients à haut et très haut risque cardiovasculaire n'atteignent pas les taux cibles recommandés de LDL-C. D'où l'importance de disposer de nouveaux traitements additionnels, seuls ou en combinaison.

L'acide bempédoïque, de par son mode d'action différent de celui des autres traitements hypolipémiants et son bon profil de sécurité, se présente comme le premier candidat d'une nouvelle classe thérapeutique intéressante dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Nous faisons ici une revue des données disponibles actuellement tant sur l'efficacité, le profil de sécurité et abordons sa potentielle place en pratique clinique, notamment chez les patients à haut et très haut risque cardiovasculaire insuffisamment traités malgré l'ézétimibe et une statine à dose maximale tolérée ou en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.

ABRÉVIATIONS :

ACL : adénosine triphosphate-citrate lyase; ACSVL1 : very long-chain acyl-coenzyme A synthetase-1; ATP : adénosine triphosphate; EAS : European Atherosclerosis Society; ESC : European Society of Cardiology; HF : hypercholestérolémie familiale; HMGR : 3-hydroxy-3-méthylglutarate-coenzyme A réductase; hsCRP : protéine C-réactive de haute sensibilité; iPCSK9 : inhibiteur de proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9; LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol; NPC1L1, Niemann-Pick C1-like intracellular cholesterol transporter 1; MCVA : maladies cardiovasculaires athérosclérotiques; UE : Union Européenne.

Que savons-nous à ce propos ?

- Les maladies cardiovasculaires sont une cause majeure de morbi-mortalité. Le lien de cause à effet entre le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA) est maintenant clairement établi.
- Toute diminution du taux plasmatique de LDL-C contribue à réduire le risque d'événements cardiovasculaires avec une balance risque/bénéfice favorable.
- Pour ces raisons, les sociétés européennes de cardiologie (ESC) et d'athérosclérose (EAS) recommandent de réduire le LDL-C autant que possible (cible <70 mg/dL pour les patients à haut risque et <55 mg/dL pour les patients à très haut risque, et une réduction d'au moins 50% du taux de LDL-C par rapport à la valeur avant l'initiation du traitement) afin de prévenir les MCVA.
- Malgré la disponibilité de plusieurs traitements hypolipémiants, la tolérance, l'adhérence au traitement ou le remboursement de ceux-ci restent problématique ou ne permettent pas dans tous les cas d'atteindre les taux recommandés de LDL-C. Il existe donc un réel besoin de thérapies complémentaires.

What is already known about the topic?

- Cardiovascular disease is a major cause of morbidity and mortality. The causal link between low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is now clearly established.
- Any reduction in plasma LDL-C levels contributes to a reduction in the risk of cardiovascular events with a favorable risk/benefit balance.
- For these reasons, the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) recommend reducing LDL-C as much as possible (target <70 mg/dL for high-risk patients and <55 mg/dL for very high-risk patients, and a reduction of at least 50% of the LDL-C level from the value before initiation of treatment) in order to prevent CVAD.
- Despite the availability of several lipid-lowering therapies, tolerance, adherence or reimbursement of these therapies remain problematic or do not allow the recommended LDL-C levels to be reached in all cases. There is therefore a real need for complementary therapies.

Que nous apporte cet article ?

- L'acide bempédoïque est la première molécule d'une nouvelle classe thérapeutique qui, de par sa pharmacocinétique et son mode d'action original, offre une alternative en cas d'intolérance et/ou un complément aux thérapies actuelles.
- Son efficacité, seul ou en association avec les statines et/ou l'ézétimibe permet d'atteindre des réductions de 18 à 38 % de LDL-C, pour les patients à haut et très haut risque cardiovasculaire n'atteignant pas les taux cibles recommandés de LDL-C.
- Son profil de tolérance et de sécurité, notamment au niveau musculaire, pourrait constituer une solution chez les patients à risque cardiovasculaire (très) élevé, qui ne peuvent tolérer des doses suffisantes de statine.
- Il est actuellement remboursé en Belgique soit en association avec une statine (avec ou sans ézétimibe), chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol, soit en monothérapie ou en association avec d'autres hypolipémiants en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.

What does this article bring up for us?

- Bempedoic acid is the first molecule of a new therapeutic class which, due to its original pharmacokinetics and mode of action, offers an alternative and/or a complement to current therapies.
- Its efficacy, alone or in combination with statins and/or ezetimibe, makes it possible to achieve reductions of 18 to 38% in LDL-C, for patients at high and very high cardiovascular risk who do not reach the recommended target levels of LDL-C.
- Its safety and tolerability profile, particularly in the muscle area, could be a solution for (very) high cardiovascular risk patients who cannot tolerate sufficient statin doses.
- It is currently reimbursed in Belgium either in combination with a statin (with or without ezetimibe), in patients for whom a more pronounced reduction in LDL-cholesterol is targeted, or as monotherapy or in combination with other lipid-lowering agents in cases of intolerance or contraindications to statins.

INTRODUCTION

LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES : MORBI-MORTALITÉ ÉLEVÉE

Avec près de 4 millions de décès annuellement, les maladies cardiovasculaires sont une des causes principales de mortalité en Europe, comptant pour 45% des décès totaux à l'échelle du continent et 37% pour les pays de l'Union Européenne (UE) (1). Outre la mortalité élevée associée à ces maladies, elles représentent également une cause majeure de morbidité (2).

Parmi les facteurs de risque associés aux maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA), le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (*low-density lipoprotein cholesterol*; LDL-C) présente un intérêt particulier tant pour sa forte association avec les MCVA

que pour mettre en lumière de potentielles cibles thérapeutiques (3). En effet, le risque de MCVA augmente de façon linéaire avec la concentration plasmatique en LDL-C (4). À l'inverse, chaque diminution de l'ordre de 1 mmol/L (soit 40 mg/dL) est corrélée avec une réduction additionnelle du risque d'événements cardiovasculaires majeurs, d'autant plus importante que les traitements hypolipémiants sont maintenus dans le temps (5). En effet, la réduction du risque relatif est de 10% à l'issue de la première année de traitement, d'environ 22% après deux ans de traitement, et d'environ 26% après trois années de traitement (5). Enfin, la diminution des taux de LDL-C se révèle ne présenter aucun impact néfaste pour la santé (5).

REPRENDRE LE CONTRÔLE DES LDL-C : MONOTHÉRAPIES ET THÉRAPIES COMBINÉES

Les recommandations de la société européenne de cardiologie (*European Society of Cardiology*; ESC) et de la société européenne d'athérosclérose (*European Atherosclerosis Society*; EAS), mises à jour en 2019, proposent une thérapie intensive visant à réduire les taux de LDL-C autant que possible, en particulier pour les patients à haut ou très haut risque de MCVA (6). Chez ces patients, l'objectif est de ramener les taux de LDL-C sous la barre des 70 mg/dL pour les patients à haut risque et 55 mg/dL pour les patients à très haut risque, avec, de surcroît, une réduction d'au moins 50% des taux de LDL-C par rapport à ceux observés avant l'initiation du traitement (6).

Les statines représentent le traitement de première ligne, avec la possibilité d'un traitement complémentaire avec l'ézétimibe et avec des inhibiteurs de proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), si les statines ne suffisent pas pour atteindre les concentrations cibles de LDL-C (7). En Belgique, le remboursement des inhibiteurs du PCSK9 est cependant limité aux patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (HF) (cfr CBIP/BCFI).

Dans l'étude DAVINCI, étude européenne observationnelle sur le traitement hypolipémiant en prévention primaire et secondaire, a montré que seul 63% des patients à haut risque et 39% des patients à très haut risque atteignent les précédentes cibles (2016) et respectivement 25% et 18% les nouvelles cibles (2019) (8). Les facteurs principaux à l'origine de l'échec de traitements hypolipémiants sont (i) la présence de taux élevés/très élevés de LDL-C au début du traitement, (ii) l'efficacité insuffisante des traitements prescrits, (iii) les effets secondaires, notamment au niveau musculaire pour les statines (myalgies, faiblesse musculaire), et l'impact qui en résulte en termes d'adhérence aux traitements prescrits (9).

Les difficultés rencontrées pour atteindre les taux recommandés de LDL-C (et par conséquent la réduction des événements cardiovasculaires) soulignent la nécessité de combiner plusieurs approches thérapeutiques ainsi que celle de développer de nouvelles pistes de traitement, en particulier chez les patients à haut et à très haut risque de MCVA.

ACIDE BEMPÉDOÏQUE : UNE NOUVELLE ARME DANS L'ARSENAL DES ANTI-LDL-C

L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'adénosine triphosphate (ATP)-citrate lyase (ACL) dont l'utilisation a été approuvée aux Etats-Unis et dans l'UE.

Il existe deux préparations contenant de l'acide bempédoïque, une première consistant en une dose de 180 mg administrée quotidiennement (Nilemdo, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Pfaffenhofen, Allemagne) et une seconde combinant 180 mg d'acide bempédoïque avec 10 mg d'ézétimibe (Nustendi, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Pfaffenhofen, Germany) (10).

UN MODE D'ACTION DIFFÉRENT DE CELUI DES AUTRES HYPOLIPÉMIANTS

L'acide bempédoïque est administré sous forme de prodrogue qui sera convertie en sa forme active, le bempédoyl-coenzyme A, par l'enzyme ACSVL1 (*very long-chain acyl-CoA synthetase-1*). À travers l'inhibition de l'ACL et donc de la synthèse de l'acétyl-CoA, une des plaques tournantes du métabolisme lipidique, la forme active de l'acide bempédoïque permet de réduire la synthèse du cholestérol au sein du foie et, via la régulation positive du récepteur aux LDL (LDLR), d'augmenter la clairance des LDL circulants (11). Cette activité diffère de celle des autres traitements hypolipémiants qui ciblent soit d'autres enzymes du métabolisme lipidique (inhibition de l'HMGCR ou 3-hydroxy-3-méthylglutarate-CoA réductase par les statines), soit l'absorption des stérols au niveau intestinal (inhibition du transporteur NPC1L1 ou Niemann-Pick C1-like intracellular cholesterol transporter 1 par l'ézétimibe), soit le recyclage des LDLR au niveau des membranes cellulaires (inhibition de la dégradation du LDLR par les inhibiteurs de PCSK9) (11). Le mode d'action de l'acide bempédoïque et des principaux traitements hypolipémiants sont illustrés sur la figure 1.

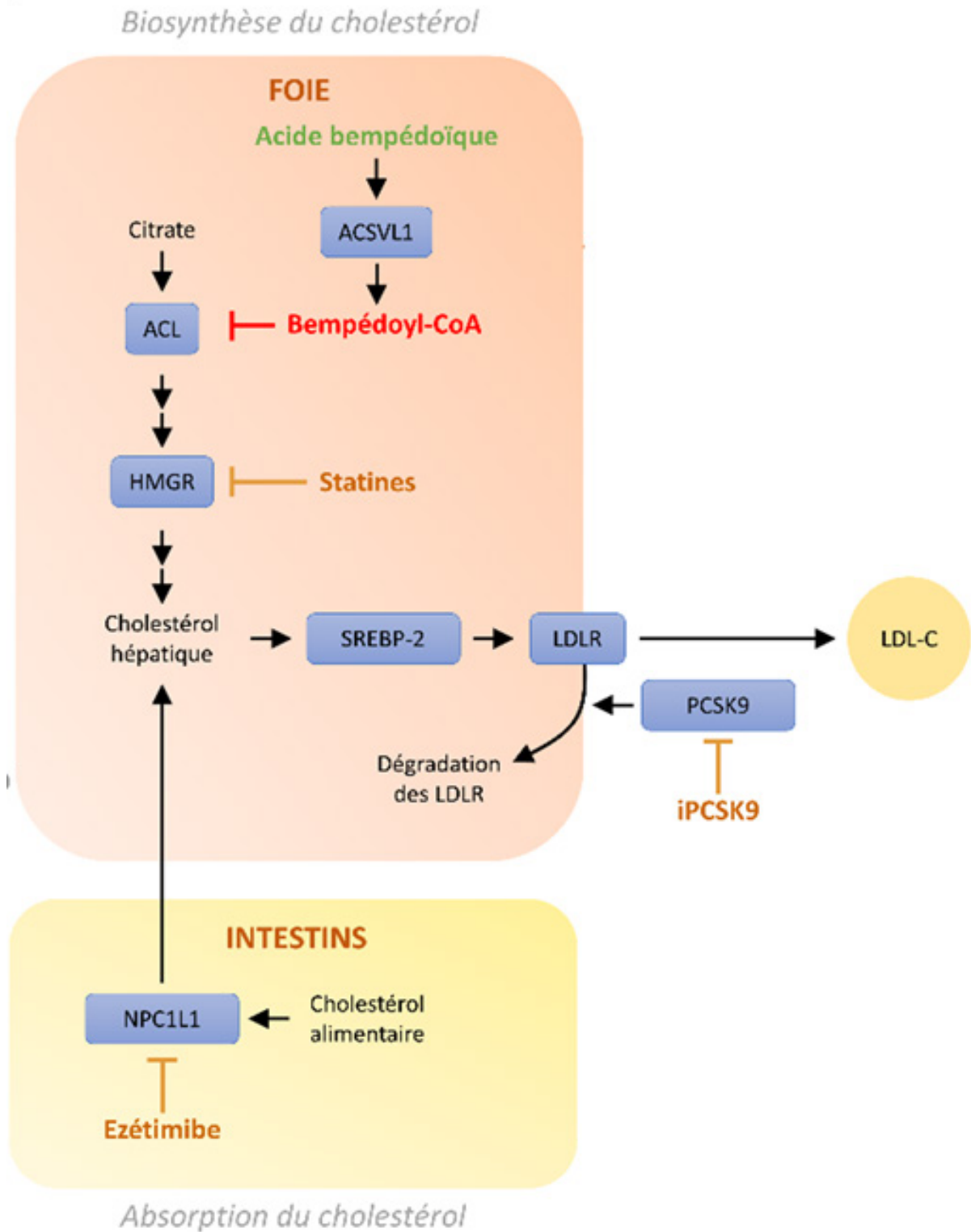
L'ACSVL1 étant principalement exprimée dans le foie et les reins et, le bempédoyl-CoA ne se retrouvant pas dans le sang, l'activité pharmacologique de l'acide bempédoïque est exclusivement restreinte au niveau hépatique (10). Contrairement aux statines, dont l'activité pharmacologique au niveau musculaire est à l'origine d'effets secondaires indésirables, l'acide bempédoïque ne présente donc que peu voire aucun risque d'affections musculaires et peut donc être co-administré avec des statines sans risquer d'engendrer ou d'accentuer des effets défavorables au niveau musculaire (10,12).

Par son mode d'action différenciant de celui des autres traitements hypolipémiants mais aussi de son activité centrée au niveau du foie, l'acide bempédoïque apparaît donc comme un candidat potentiel pour potentialiser les traitements par les statines et/ou l'ézétimibe.

DES DONNÉES CLINIQUES PROMETTEUSES SUR LES CONCENTRATIONS LIPIDIQUES ET SUR LA SÉCURITÉ

L'acide bempédoïque a fait l'objet de plusieurs études cliniques de phase 3 (randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo). Les études CLEAR Harmony (NCT02666664) et CLEAR Wisdom (NCT02991118) évaluent le profil de sécurité et l'efficacité de l'acide bempédoïque chez des patients atteints de MCVA ou d'HF (ayant donc un risque cardiovasculaire élevé et très élevé) et recevant une dose maximale de statines (13,14). Les études CLEAR Serenity (NCT02988115) et CLEAR Tranquility (NCT03001076) se focalisent sur l'utilisation de l'acide bempédoïque en monothérapie ou en combinaison avec l'ézétimibe chez des patients ayant une histoire d'intolérance aux statines (15,16). Les caractéristiques et les résultats d'efficacité des quatre études CLEAR sont présentés sur la figure 2.

FIGURE 1.



Mécanisme d'action de l'acide bempédoïque et des autres traitements hypolipémiants (statines, ézetimibe, iPCSK9). ACL, adénosine triphosphate-citrate lyase; ACSVL1, very long-chain acyl-coenzyme A synthetase-1; HMGR, 3-hydroxy-3-méthylglutarate-CoA réductase; iPCSK9, inhibiteur de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9; LDL-C, cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité; LDLR, récepteur des LDL; MCVA, maladies cardiovasculaires athérosclérotiques; NPC1L1, Niemann-Pick C1-like intracellular cholesterol transporter 1; PCSK9, proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9; SREBP-2, Sterol-regulatory element-binding protein.

FIGURE 2.

	CLEAR Harmony	CLEAR Wisdom	CLEAR Serenity	CLEAR Tranquility	CLEAR FDC
	NCT02666664	NCT02991118	NCT02988115	NCT03001076	
Nombre de participants	2 230	779	345	269	301
LDL-C basaux moyens, mg/dL (SD)	103.2 (29.4)	120.4 (37.9)	157.6 (39.9)	127.6 (29.8)	149.8
Age moyen, années	66.1	64.3	65.2	63.8	64.3
Sexe, % de femmes	27.0%	36.3%	56.2%	61.3%	50.5
Facteurs de risque présents					
- MCVA	97.6%	94.5%	38.8%	pas rapporté	} 62.5%
- HF	3.5%	5.5%	2.0%	pas rapporté	
- Diabète	28.6%	30.3%	23.4-26.9%	19.3%	
- Hypertension	78.9-80.1%	83.9-87.2%	67.5-67.6%	58.0-61.3%	
Thérapies hypolipémiantes					
- statine à intensité modérée	43.5%	31.8-31.9%	/	/	pas rapporté
- statine à intensité forte	49.9%	52.5-53.3%	/	/	
Thérapies testées	Acide bempédoïque vs placebo (concomitant aux statines)	Acide bempédoïque vs placebo (concomitant aux statines)	Acide bempédoïque vs placebo (intolérant aux statines)	Acide bempédoïque vs placebo (concomitant à l'ézétimibe et intolérant aux statines)	Combinaison fixe d'acide bempédoïque + ézétimibe vs acide bempédoïque vs ézétimibe vs placebo (concomitant aux statines)

Caractéristiques des études cliniques de phase 3 CLEAR et effet de l'acide bempédoïque sur les taux de LDL-C après 12 semaines de traitement. HF, hypercholestérolémie familiale ; LDL-C, cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité; MCVA, maladies cardiovasculaires athérosclérotiques; SD, déviation standard. Les résultats sont présentés avec les moyennes de la population totale (ou les valeurs moyennes de chaque groupe de traitement si les moyennes de l'ensemble ne sont pas disponibles).

En plus de ces études, une autre étude de phase 3 (NCT03337308) évalue le profil de sécurité et l'efficacité d'une combinaison de dose fixe d'acide bempédoïque et d'ézétimibe chez des patients recevant une dose maximale de statines et présentant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires ou atteints d'HF (17). Finalement, une étude clinique de phase 2 (NCT03051100) examine également l'impact sur le taux de LDL-C d'une triple thérapie par l'acide bempédoïque, l'ézétimibe et une statine (atorvastatine) (18).

Efficacité

Les taux de LDL-C avant l'instauration des traitements variaient de 103.2 à 157.6 mg/dL pour les quatre études CLEAR (13-16).

Comparé au groupe placebo, on observait chez les patients recevant l'acide bempédoïque, une diminution statistiquement significative des taux de LDL-C après 12 semaines de -18.1% (CLEAR Harmony) et -17.4% (CLEAR Wisdom) chez des patients recevant une dose maximale de statines (13,14) ainsi qu'une diminution statistiquement

significative des taux de LDL-C de -21.4% (CLEAR Serenity) et de -28.5% (CLEAR Tranquility) chez des patients ayant une histoire d'intolérance aux statines (Figure 3). Dans l'étude CLEAR Tranquility, ces diminutions persistaient lors des visites de suivi à 24 et 52 semaines (13-16). Des réductions comparables ont également été observées pour d'autres paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol non-associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL) [soit le cholestérol athérogène calculé par la soustraction des HDL-C au cholestérol total] et apolipoprotéine B) ainsi que pour des marqueurs d'affections cardiovasculaires comme la protéine C-réactive de haute sensibilité (hsCRP) (13-16).

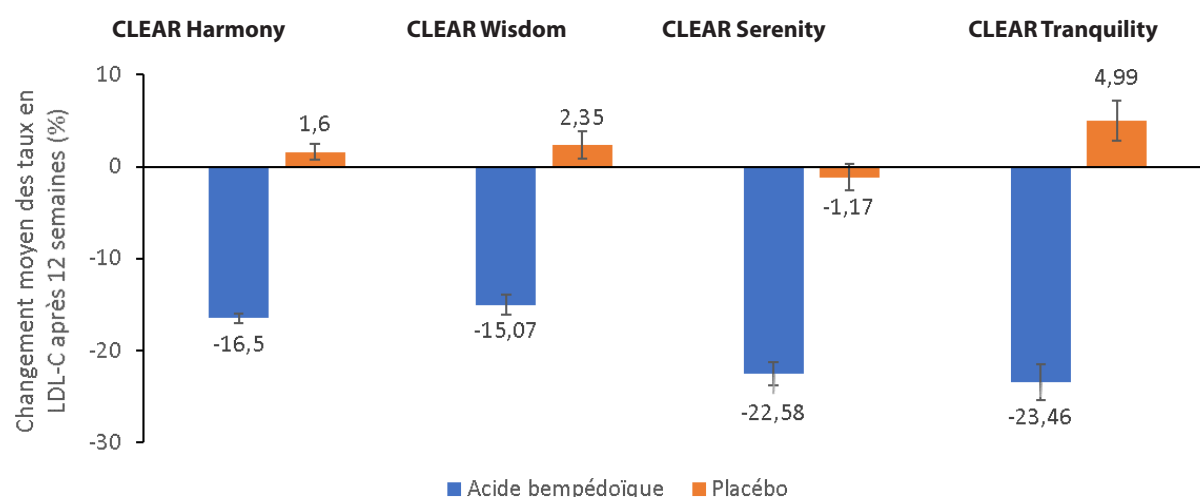
La combinaison de dose fixe de l'acide bempédoïque avec l'ézétimibe a également montré des résultats prometteurs avec une diminution conséquente des LDL-C après 12 semaines de traitement : -38.0% avec l'acide bempédoïque + ézétimibe, -25.0% avec l'ézétimibe seul, et -19.0% avec l'acide bempédoïque seul comparés au placebo (17). Les taux d'hsCRP étaient également plus bas chez les patients recevant un traitement d'acide bempédoïque seul (-31.9%) ou combiné qu'avec l'ézétimibe (-35.1%) comparé à l'ézétimibe seul (-8.2%) et au placebo (+21.6%) (17).

Similairement, la triple thérapie avec l'acide bempédoïque, l'ézétimibe et l'atorvastatine 20 mg a permis de diminuer significativement les taux de LDL-C moyen de 60% après 6 semaines de traitement comparé au placebo, avec 90% des patients atteignant des taux de LDL-C de <70 mg/dL et 95% des patients ayant des taux de LDL-C réduits de ≥50% comparé aux taux avant traitement (18). Les taux de cholestérol total, de cholestérol non-HDL, d'apolipoprotéine B et d'hsCRP étaient également significativement réduits chez les patients traités avec ces

trois hypolipémiants, comparés aux patients ayant reçu le placebo (18).

Le bilan des données recueillies au cours de ces études cliniques souligne le potentiel de l'acide bempédoïque comme option thérapeutique alternative en cas d'intolérance (monothérapie) ou complémentaire (thérapie combinée) aux statines et à l'ézétimibe pour réduire les risques de MCVA associées à des concentrations plasmatiques en LDL-C.

FIGURE 3. Effet de l'acide bempédoïque sur les taux de LDL-C après 12 semaines de traitement dans les études cliniques CLEAR de phase 3



Profil de sécurité

Les analyses du profil de sécurité indiquent que l'acide bempédoïque est généralement bien toléré par les patients. Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des quatre études cliniques de phase 3 (CLEAR) étaient la nasopharyngite, les infections urinaires et l'arthralgie (19), mais leur incidence n'était pas plus importante chez les patients traités à l'acide bempédoïque que dans le groupe placebo. Ce profil de sécurité rassurant était similaire chez les patients traités avec l'acide bempédoïque en monothérapie ou en combinaison avec des statines ou l'ézétimibe (19). L'étude clinique évaluant la combinaison fixe d'acide bempédoïque et de l'ézétimibe n'a pas soulevé de problèmes de sécurité (profil de sécurité comparable avec l'acide bempédoïque seul, l'ézétimibe seul ou le placebo malgré un nombre plus important d'effets indésirables rapportés chez les patients recevant un traitement à l'acide bempédoïque ou acide bempédoïque + ézétimibe) (17). Idem avec la triple thérapie acide bempédoïque-ézétimibe-atorvastatine qui avait la même intensité et fréquence d'effets indésirables que dans le groupe placebo (18).

Certains effets secondaires rares des traitements à l'acide bempédoïque font l'objet de recommandations particulières (10). Une augmentation de l'incidence de taux sanguins élevés d'acide urique et de créatinine a été observée chez les personnes recevant des traitements à l'acide bempédoïque (19). Cette augmentation est

probablement le résultat d'un phénomène de compétition entre l'acide urique et un des métabolites de l'acide bempédoïque pour un transporteur rénal (OAT2, *organic anion transporter 2*) (10). Les symptômes d'hyperuricémie doivent être surveillés et les taux d'acide urique mesurés en routine chez les patients traités, particulièrement ceux ayant des taux élevés d'acide urique ou un antécédent de goutte. En cas de symptôme ou d'élévation importante de l'acide urique, un traitement hypo-uricémiant sera considéré (10). Comme mentionné précédemment, l'acide bempédoïque étant presque exclusivement métabolisé et actif au niveau du foie, son utilisation ne présente pas d'effets secondaires notoires au niveau musculaire, contrairement aux statines (10, 12). Sur base des études mentionnées, son utilisation en combinaison avec les statines n'est donc pas associé à un risque accru de myalgies, de faiblesse musculaire ou d'autres affections musculaires (10, 12).

Une observation intéressante dans les études CLEAR était que contrairement aux statines, l'acide bempédoïque n'entraînait pas l'apparition de nouveaux cas de diabète ou l'aggravation de diabète préexistant. Certaines données suggéraient même une amélioration des paramètres glucidiques (glycémie, hémoglobine glyquée). (Ces avantages potentiels doivent être évalués prospectivement dans le cadre d'un essai clinique conçu de manière adéquate, non disponible pour l'instant (off-label))

Ni l'acide bempédoïque ni aucun de ses métabolites ne sont métabolisés ou interagissent avec les enzymes du

cytochrome P450, y compris le CYP3A4 et le CYP2C9. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse n'est attendue avec les médicaments métabolisés par cette voie.

Une interaction médicamenteuse importante est celle associée aux statines à certaines doses, notamment avec la simvastatine et, dans une moindre mesure, avec la pravastatine 80 mg (dose qui ne se prescrit pas en Belgique), l'atorvastatine 80 mg et la rosuvastatine 40 mg (10), avec un doublement du taux circulant de simvastatine et une augmentation de moins de 50 % pour les autres. Chez les patients co-traités à l'acide bempédoïque, il est recommandé de limiter le dosage à 40 mg de simvastatine en cas de thérapie combinée. Les augmentations observées pour l'atorvastatine et la rosuvastatine ne requièrent-elles généralement pas d'ajustement des dosages (10), même si la prudence s'impose en cas de poly-médication.

Dans l'ensemble, tant la monothérapie à l'acide bempédoïque que les traitements combinés d'acide bempédoïque et de statines ou d'ézétimibe présentent des profils de sécurité acceptables avec peu d'effets indésirables problématiques.

LES ÉTUDES DE RANDOMISATION MENDÉLIENNES : UN ARGUMENT DE PLUS EN FAVEUR DE L'ACIDE BEMPÉDOÏQUE

Pour établir des relations de cause-à-effet liant un facteur biologique à une pathologie, les études de randomisation mendéliennes qui analysent comment les variations génétiques associées spécifiquement à ce trait biologique (le cholestérol, par exemple) sont associées à la maladie (les MCVA, par exemple), sont devenues un des nouveaux outils très appréciés dans le domaine de l'évidence based-medicine.

Ainsi, des études de randomisation mendéliennes ont précédemment mis en lumière la connexion entre des variations génétiques de certaines protéines du métabolisme du cholestérol (LDLR, PCSK9, NPC1L1, ou encore HMGR), donnant lieu à une réduction des LDL-C depuis la naissance, et l'incidence moindre des maladies cardiovasculaires au cours de la vie. Ces données permettent également de faire des extrapolations quant à l'intérêt de cibles thérapeutiques existantes ou nouvelles (20). Les corrélations entre variants génétiques affectant l'ACL (cible thérapeutique de l'acide bempédoïque) et l'HMGR (cible thérapeutique des statines) associés à des variations des taux de LDL-C et d'événements cardiovasculaires ont été étudiées sur une population de 654 783 participants, dont 105 429 participants ayant présenté des événements cardiovasculaires majeurs (20). Ference *et al.* rapportent ainsi qu'une diminution de 10 mg/dL des taux de LDL-C associés à des variants de ces 2 gènes corrélait de manière tout à fait comparable avec une diminution du risque d'événements cardiovasculaires, soit

-18% pour les variants de l'ACL et -16% pour les variants de l'HMGR (20). Ces données sont donc un premier signal positif suggérant que l'inhibition de l'ACL, notamment par l'acide bempédoïque, pourrait réduire le risque d'événements cardiovasculaires au même titre que les autres médicaments hypolipémiants, tels que les statines, l'ézétimibe et les iPCSK9.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les résultats des essais cliniques étudiant l'acide bempédoïque sont très prometteurs, tant du point de vue du profil de sécurité et de l'efficacité du traitement sur la baisse du LDL-C. L'acide bempédoïque ne semble pas induire certains des effets indésirables parfois observés avec les statines (au niveau musculaire et du métabolisme glycémique), comme suggéré par les études cliniques de phase 3. Une certaine prudence est toutefois nécessaire chez les patients présentant une augmentation de l'acide urique et ayant des antécédents de goutte. L'efficacité de l'acide bempédoïque en tant que traitement hypolipémiant, mise en évidence par les études cliniques, est également supportée par les études de randomisation mendéliennes qui montrent que des variations génétiques imitant l'inhibition de l'ACL comme induit par l'acide bempédoïque réduisent considérablement les risques de MCVA. Ceci devra être confirmé par l'étude CLEAR Outcomes (NCT02993406), actuellement en cours et dont les résultats sont attendus pour 2023. Cette étude a pour but d'évaluer le bénéfice clinique sur la survenue d'événements cardiovasculaires de l'acide bempédoïque en comparant ce traitement à un placebo dans une population de plus de 14 000 patients à risque élevé de MCVA et ayant des antécédents d'intolérance ou d'effets secondaires associés aux statines (21).

De par son mode d'action différant de celui des autres drogues hypolipémiantes et son bon profil de sécurité, l'acide bempédoïque se présente comme une nouvelle arme potentielle dans l'arsenal anti-LDL-C. En effet, ce traitement pourrait permettre, en thérapie combinée avec les statines et l'ézétimibe ou en cas d'intolérance complète ou partielle à ces traitements, de traiter plus efficacement les patients à risques de MCVA et d'ainsi atteindre les taux recommandés de LDL-C (tableau 1).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Marc Pirson et Ana de la Grandière (plateforme Modis) pour l'assistance éditoriale. Avec le support de Daiichi Sankyo.

TABEAU 1. Indications et conditions de remboursement de l'acide bempédoïque en Belgique

Chez les patients à risque cardiovasculaire élevé* et très élevé** (remboursement catégorie Bf)

- en association avec l'ezetimibe et une statine à la dose maximale tolérée, chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol, respectivement à moins de 70 mg/dL (risque élevé) ou 55 mg/dL (risque très élevé).
- en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.

Chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (DLCN*** > 8 points) (remboursement catégorie Af)

- en association avec l'ezetimibe et une statine à la dose maximale tolérée, chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol, respectivement à moins de 55 mg/dL (si antécédent d'atteinte artérielle ou présence d'au moins un autre facteur majeur : ≥65 ans, diabète, hypertension artérielle, tabagisme et/ou obésité) et 70 mg/dL (dans les autres cas).
- en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.

* Cholestérol > 310 mg/dL, LDL > 190 mg/dL, diabète non compliqué mais associé à un autre facteur majeur de risque cardiovasculaire (> ou = 65 ans, hypertension, tabagisme et/ou obésité) ou d'une durée de plus de 10 ans, insuffisance rénale chronique modérée (FG = 30-59 ml/min/1,73m³), SCORE belge de mortalité cardiovasculaire à 10 ans ≥ 5 % et < 10 %

** antécédent d'atteinte artérielle (coronaire, cérébrale ou périphérique), diabète compliqué d'une atteinte d'un organe-cible ou associé à au moins 3 facteurs de risque (> ou = 65 ans, hypertension artérielle, tabagisme ou obésité) ou déclaration précoce d'un diabète de type 1 depuis au moins 20 ans, insuffisance rénale chronique sévère (FG<30 ml/min/1,73 m²) ou SCORE belge de mortalité cardiovasculaire à 10 ans ≥ 10 %

*** Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of HeFH (voir Descamps OS et al. *Louvain Med* 2011;140: 451-459).

RÉFÉRENCES

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, *et al.* European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39:508-79.
2. Djärv T, Wikman A, Lagergren P. Number and burden of cardiovascular diseases in relation to health-related quality of life in a cross-sectional population-based cohort study. *BMJ Open*. 2012;2:e001554.
3. Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670-1681
4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-72.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
7. Descamps OS, De Sutter J, Mertens A, Wallemacq C, Langlois M, Verhaegen A, *et al.* Que retenir des recommandations de la société européenne de cardiologie et de la société européenne d'athérosclérose (2019) sur le traitement des dyslipidémies pour la prévention des maladies cardiovasculaires ? *Louvain Med*. 2020;139:396-404.
8. Ray KK, Molemans B, Schoonen M, Giovias P, Bray S, Kiru, G, *et al.* EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DAVINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1279-1289.
9. Wong ND, Young D, Zhao Y, Nguyen H, Caballes J, Khan I, *et al.* Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. *J Clin Lipidol*. 2016;10:1109-18.
10. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saaseen JJ. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc Drugs. Ther* 2021.
11. Pinkosky SL, Groot PHE, Lalwani ND, Steinberg GR. Targeting ATP-Citrate Lyase in Hyperlipidemia and Metabolic Disorders. *Trends Mol Med*. 2017;23:1047-63.
12. Bouitbir J, Sanvee GM, Panajatovic MV, Singh F, Krähenbühl S. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol Res*. 2020;154:104201.
13. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, *et al.* Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1780-8.
14. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, *et al.* Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380:1022-32.
15. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, *et al.* Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-203.
16. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, *et al.* Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011662.

17. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, *et al.* Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:593-603.
18. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Hanselman JC, Nicholls SJ. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis.* 2021;320:122-8.
19. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Jr., Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, *et al.* Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1124-35.
20. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, *et al.* Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019;380:1033-42.
21. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, *et al.* Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J.* 2021;235:104-12.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ont reçu des honoraires de conférences, de consultances ou des fonds dans le cadre de réalisation d'études cliniques de Actelion (F.D., J.D.S.), Amgen (O.S.D., A.V., E.R.R., A.M., C.W.), Astra Zeneca (O.S.D., A.V., A.M., F.D.), Boehringer Ingelheim (E.R.R., A.M.), Danone (O.S.D.), Daiichi Sankyo (J.L.B., F.D.), Johnson & Johnson (A.M.), Merck Sharp & Dome (O.S.D., A.V., E.R.R., A.M., J.D.S., C.W.), Mylan (O.S.D.), Novartis (E.R.R., A.M., F.D.), Novo-Nordisk (E.R.R., A.M.), Eli Lilly (A.M.), Sanofi-Aventis/Regeneron (O.S.D., A.V., F.D., E.R.R., J.D.S., A.M., G.D.B., C.W.), Servier (F.D.), Teva (E.R.R.).

AFFILIATIONS

1. Department of Internal Medicine, Pôle Hospitalier Jolimont, Réseau HELORA, Department of Cardiology, UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, President of the Belgian Atherosclerosis Society.
2. Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire UCLouvain Namur (site de Godinne), Yvoir. Representatives of Young Cardiologists Club
3. Clinical and Experimental Endocrinology, Department of Chronic Diseases, Metabolism and Aging (CHROMETA), Katholieke Universiteit Leuven, Leuven
4. Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Antwerp University Hospital, Antwerpen ² Department of Cardiology
5. Department of Internal Medicine, Cliniques universitaires Saint-Luc Bruxelles
6. Department of Laboratory Medicine, Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan, Brugge, and national representative of the Royal Belgian Society of Laboratory Medicine
7. Department of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, Liège
8. Department of Cardiology, Algemeen Ziekenhuis Maria Middeldars Ghent and University Ghent, Gent; Chairman of the Belgian Working on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation
9. Service de neurologie pôle, Pôle Hospitalier Jolimont, Réseau HELORA
10. Department of Cardiology, University Hospital Ghent and Ghent University, Gent

CORRESPONDANCE

DR. OLIVIER S. DESCAMPS
 President of the Belgian Atherosclerosis Society
 Pôle Hospitalier Jolimont, Réseau HELORA
 Department of Internal Medicine
 Rue Ferrer 159, B-7100 Haine-Saint-Paul;
 UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc
 Department of Cardiology, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles
 olivier.descamps@jolimont.be
 Tél.064/233167