

L'hypocholestérolémiant acide bempédoïque

INTRODUCTION

Dans le cadre de la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le traitement optimal et multimodal des facteurs de risque cardiovasculaire (CV) joue un rôle primordial. Parmi les différentes approches, la réduction du LDL (*Low Density Lipoprotein*)-cholestérol (LDL-C) est une mesure bien établie. Les statines sont jusqu'ici recommandées pour la pharmacothérapie de première ligne.¹ Dans la pratique toutefois, de nombreux patient·e·s n'atteignent pas les valeurs cibles de LDL-C. Pour une réduction optimale du risque CV, il est pourtant essentiel d'atteindre cet objectif thérapeutique. Dans un deuxième temps, il est par conséquent recommandé d'associer un autre principe actif hypolipémiant à la statine qui est quant à elle administrée à la dose maximale tolérée.^{1,5} Depuis 2021, le principe actif acide bempédoïque (Nilemdo®) est autorisé dans cette indication (cf. [article i.mail n° 1/2022](#)). Nous l'examinons plus en détail dans cet article.

ABAISSER LE CHOLESTÉROL

L'évaluation du risque CV en fonction de l'âge, du sexe, du statut tabagique, des antécédents familiaux, de la pression artérielle, des valeurs lipidiques initiales et des maladies préexistantes (diabète notamment) permet de définir différentes valeurs cibles de LDL-C (cf. www.agla.ch). Chez les patient·e·s présentant un risque CV très élevé, par exemple dans le cadre de la prophylaxie secondaire après un infarctus du myocarde, une valeur cible de 1,4 mmol/l pour le LDL-C est actuellement recommandée afin de réduire le risque de manière optimale.¹ Cependant, des analyses de données pratiques récoltées en Allemagne et en Pologne ont notamment montré que seuls 20 % des patient·e·s à haut risque atteignaient les valeurs cibles de 1,8 mmol/l (valeur abaissée à 1,4 mmol/l en 2019).^{2,3} Parmi les raisons de ce manque d'efficacité se

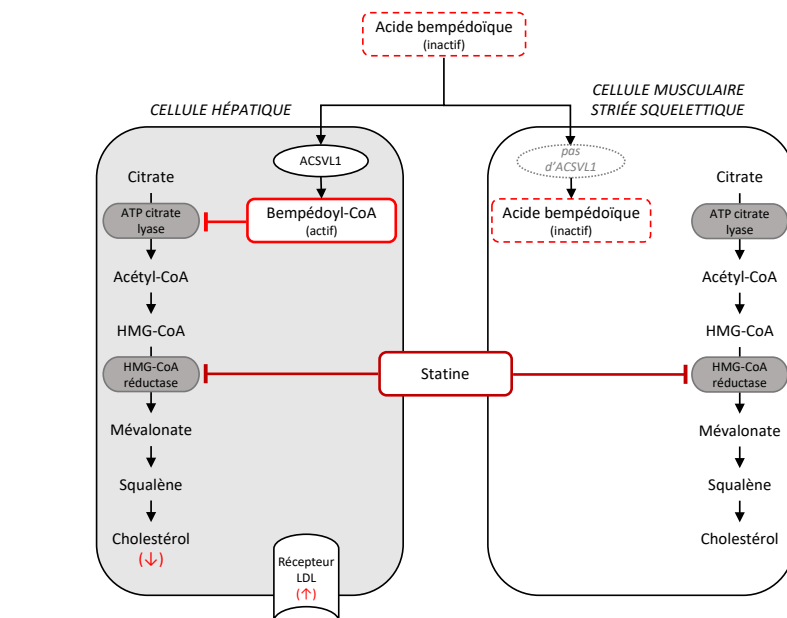


Figure 1 : Mécanisme d'action de l'acide bempédoïque et des statines, adapté d'après⁶
Abbreviations : ACSVL1 : acyl-CoA synthétase 1 à très longue chaîne (*very-long-chain acyl-CoA synthetase*), ATP : adénosine triphosphate, CoA : coenzyme A, HMG : hydroxyméthylglutaryl, LDL : lipoprotéine de basse densité (*low density lipoprotein*)

trouvent la posologie souvent trop basse des statines (due à leur tolérance limitée) et leur défaut d'efficacité en lien avec une adhésion insuffisante. La myopathie est un effet secondaire fréquent et dose-dépendant des statines. Dans la pratique, plus de 20 % des utilisatrices et utilisateurs de statines en sont probablement affectés.⁴ Le cas échéant, il est recommandé de passer à un autre principe actif ou de combiner les principes actifs.

MÉCANISME D'ACTION

L'acide bempédoïque est une prodrogue qui est bioactivée par l'enzyme acyl-CoA synthétase 1 à très longue chaîne (ACSVL1) avant de déployer son effet inhibiteur sur l'ATP citrate lyase (ACL). L'ACL est une enzyme en amont de l'HMG-CoA-réductase dans la voie de biosynthèse du cholestérol. Davantage connue, l'HMG-CoA est l'enzyme inhibée par les statines (cf. **fig. 1**). L'effet de l'acide bempédoïque sur l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol

ainsi que la régulation positive des récepteurs LDL et la réduction des taux plasmatiques de LDL-C qui en découlent sont comparables à ceux des statines.^{6,7} Sous monothérapie par acide bempédoïque, on peut s'attendre à une baisse du LDL-C de 20 à 30 %, ce qui correspond approximativement à un traitement par statine à dose modérée (p.ex. 5–10 mg de rosuvastatine).⁸ Il est possible de renforcer cet effet en associant l'acide bempédoïque à une statine et/ou à l'ézétimibe.

POSOLOGIE

La posologie de l'acide bempédoïque est de 1 comprimé pelliculé à 180 mg 1x par jour, avec ou en dehors des repas. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.⁷

EI

L'acide bempédoïque inhibe l'excrétion rénale de l'acide urique et peut ainsi



favoriser ou aggraver les hyperuricémies (env. 11 %). Une prudence particulière s'impose chez les personnes atteintes d'hyperuricémie ou ayant des antécédents de crises de goutte. En cas d'apparition de symptômes de goutte (env. 3 %), il faut interrompre momentanément ou définitivement l'acide bempédoïque.⁷ D'autres valeurs de laboratoire pouvant être augmentées sous traitement par acide bempédoïque sont la créatinine et les valeurs hépatiques.⁷ Dans une étude à long terme publiée en 2023 (CLEAR), on a également constaté une élévation du taux de calculs biliaires (env. 2 %) sous acide bempédoïque.⁹ L'enzyme ACSVL1, qui est nécessaire à la bioactivation de l'acide bempédoïque, est exprimée en premier lieu dans les cellules hépatiques. Sous acide bempédoïque, on observe moins de myalgies que sous statines, ce qui est probablement dû à l'absence d'expression de l'enzyme ACSVL1 dans les muscles squelettiques. Dans l'étude CLEAR, on a même enregistré moins de myalgies sous acide bempédoïque que sous placebo (5,6 % contre 6,8 %).⁹

INTERACTIONS

L'acide bempédoïque et le métabolite actif bempédoyl-CoA sont principalement transformés en métabolites glucuronides inactifs via l'UGT2B7, indépendamment du CYP, et ne sont donc associés ni à une inhibition ni à une induction des enzymes CYP. L'inhibition du transporteur hépatique OATP1B1 par l'acide bempédoïque et ses métabolites glucuronides est quant à elle considérée comme cliniquement significative.⁷ Le transporteur OATP1B1 est, entre autres, un facteur important dans l'élimination des statines. On sait que les individus présentant un déficit génétique en OATP1B1 sont plus exposés aux statines dans le cadre de leur administration, ce qui va de pair avec un risque accru de myopathies. Afin d'optimiser la tolérance et l'adhésion, il est aujourd'hui possible d'adapter concrètement la posologie des statines utilisées chez les porteurs et porteurs d'une variante du gène du transporteur OATP1B1 induisant sa perte de fonction.¹⁰ Une augmentation de l'exposition aux statines due à l'OATP1B1 peut toutefois survenir non seulement en raison d'une prédisposition génétique, mais aussi suite à des interactions médicamenteuses, par exemple en cas d'association avec l'acide bempédoïque. Le cas échéant, l'information professionnelle recommande, sur la base des résultats d'études d'interactions, d'éviter les doses supérieures à 20 mg de simvastatine ou 40 mg de pravastatine.⁷

Comme toutes les statines sont en général des substrats du transporteur OATP1B1, il faut aussi surveiller l'apparition de nouvelles myopathies en cas d'association avec d'autres statines et, le cas échéant, en réduire la posologie pour améliorer la tolérance.

EFFICACITÉ

L'étude CLEAR a comparé l'effet d'un traitement par acide bempédoïque à celui d'un traitement par placebo sur une durée moyenne de 3,4 ans. Les patient-es inclus présentaient un risque CV élevé et n'étaient pas éligibles pour la prise d'une statine à une posologie conforme aux lignes directrices. Chez les sujets sous acide bempédoïque, une réduction significative de 13 % du risque de survenue du critère d'évaluation primaire combiné MACE-4 (décès d'origine CV, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronarienne) a été observée.⁹ Ce résultat semble comparable aux réductions du risque CV documentées jusqu'à présent sous inhibiteurs de la PCSK9 (env. 15 %; alirocumab et évolocumab, cf. [article i.mail n° 21/2017](#))^{11,12} et nettement meilleur que celui observé sous ézétimibe (env. 6 %).¹³ On ne sait actuellement pas encore dans quelle mesure une combinaison entre

l'acide bempédoïque et d'autres agents abaissant le LDL-C influence positivement le risque d'événements CV.

IMPORTANTÉ THÉRAPEUTIQUE

Les préparations Nilemdo® (180 mg d'acide bempédoïque) et Nustendi® (180 mg d'acide bempédoïque + 10 mg d'ézétimibe) ne sont remboursées que dans le cadre de la prophylaxie secondaire ou en cas d'hypercholestérolémie familiale lorsque, sous traitement intensifié par une statine associée à l'ézétimibe aux doses maximales tolérées, les valeurs cibles de LDL-C n'ont pas été atteintes, même après 3 mois, et que le LDL-C reste $\geq 1,8$ mmol/l (prophylaxie secondaire) ou $\geq 2,6$ mmol/l (hypercholestérolémie familiale). L'acide bempédoïque peut alors être prescrit en plus du traitement déjà en place. Dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement par acide bempédoïque, une réduction du LDL-C d'au moins 10 % doit être démontrée pour bénéficier d'un remboursement à long terme. L'association avec un inhibiteur de la PCSK9 n'est pas prévue.¹⁴ À l'heure actuelle, l'acide bempédoïque ne remplace pas le traitement par statine. Toutefois, il permet aux patient-es qui ne tolèrent que de faibles doses de statines ou qui ne les tolèrent pas d'obtenir une

Tableau 1 : Principes actifs disponibles en Suisse pour la réduction du LDL-C en tant qu'alternatives aux statines, par ordre de prix croissant^{7,14}

(mise à jour en 08/2024, tableau ne prétendant pas à l'exhaustivité)

Principe actif (spécialité)	Mécanisme d'action	Posologie	Coûts annuels DDD
Composés de faible poids moléculaire			
Bézafibrate (Cedur®)	Activation du PPAR α	400 mg 1x par jour p. o.	166,40 CHF 400 mg
Acipimox (Olbetam®)	Inhibition de la synthèse de triglycérides (dans le foie)	250 mg 2x par jour p. o.	192,23 CHF 500 mg
Fénofibrate (Lipanthyl®)	Activation du PPAR α	200 mg 1x par jour p. o.	198,32 CHF 200 mg
Gemfibrozil (Gevilon®)	Activation du PPAR α	900 mg 1x par jour p. o.	265,36 CHF 900 mg
Ézétimibe (génériques d'Ezetrol®)	Inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol	10 mg 1x par jour p. o.	305,22 CHF 10 mg
Acide bempédoïque (Nilemdo®)	Inhibition de l'ATP-citrate lyase (ACL)	180 mg 1x par jour p. o.	737,45 CHF 180 mg
pARNi			
Inclisiran (Leqvio®)	Interférence avec l'ARN codant pour la PCSK9	284 mg toutes les 6 mois S. C. (dose d'entretien)	4412,60 CHF 1,6 mg
Anticorps monoclonaux			
Alirocumab (Praluent®)	Inhibition de la PCSK9	150 mg toutes les 2 semaines S. C. (dose d'entretien)	5512,66 CHF 10,9 mg
Évolocumab (Repatha®)	Inhibition de la PCSK9	140 mg toutes les 2 semaines S. C. (dose d'entretien)	5683,56 CHF 10,2 mg

Abréviations : ATP : adénosine triphosphate, DDD : dose journalière définie (*defined daily dose*), pARNi : petit acide ribonucléique interférent, PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9, PPAR α : récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes alpha (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*)

réduction significative du LDL-C et, ainsi, une réduction de leur risque CV. Pour des raisons pharmaco-économiques, il est également préférable d'associer l'acide bempédoïque à la statine plutôt que de passer aux inhibiteurs de la PCSK9 qui sont eux nettement plus coûteux (cf. **tabl. 1, p. 2**). Les lignes directrices actuelles ne mentionnent pas encore de recommandations concrètes pour l'acide bempédoïque. La dernière mise à jour de la ligne directrice européenne sur le traitement des dyslipidémies date de 2019, c'est-à-dire avant l'autorisation de mise sur le marché de l'acide bempédoïque et la publication des résultats sur la réduction du risque CV.

CONCLUSION

- L'acide bempédoïque **inhibe** la **biosynthèse hépatique du cholestérol**.
- La posologie est de **180 mg d'acide bempédoïque 1x par jour**, indépendamment des repas.
- Les effets indésirables de l'acide bempédoïque comprennent entre autres l'**hyperuricémie**, les **crises de goutte**, l'**augmentation** des taux de **créatinine** et des **valeurs hépatiques** ainsi que les **calculs biliaires**.
- L'acide bempédoïque est un **inhibiteur** du **transporteur OATP1B1** et peut ainsi **augmenter l'exposition** aux **statines** et donc le **risque de myopathie**. Des **adaptations posologiques** doivent être envisagées pour la simvastatine et la pravastatine en particulier lorsque celles-ci sont combinées à l'acide bempédoïque.
- Le traitement par l'acide bempédoïque **réduit le risque cardiovasculaire de 13 %**.
- L'utilisation de l'acide bempédoïque **n'a pas encore été intégrée** dans les **lignes directrices**.

Références

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020;41(1):111-188.
2. Fox KM, et al. Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. Clin Res Cardiol. 2018;107(5):380-388.
3. Dyrbus K, et al. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes - Data from the TERCET registry with 19,287 patients. Pharmacol Res. 2019;139:460-466.
4. Buettner C, et al. Prevalence of Musculoskeletal Pain and Statin Use. J Gen Intern Med. 2008;23(8):1182-1186.
5. Ray KK, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J. 2022;43(8):830-833.
6. Pinkosky SL, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. Nat Commun. 2016;7(1):13457.
7. Information professionnelle: www.swissmedicinfo.ch. Consulté en dernier lieu le 11.07.2024.
8. Ray KK, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2019;380(11):1022-1032.
9. Nissen Steven E, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 2023;388(15):1353-1364.
10. Cooper-DeHoff RM, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. Clin Pharmacol Ther. 2022;111(5):1007-1021.
11. Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-1722.
12. Schwartz GG, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-2107.
13. Cannon CP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-2397.
14. Liste des spécialités (LS): www.spezialitätenliste.ch. Consulté en dernier lieu le 11.07.2024.