

LE MÉDICAMENT DU MOIS

L'ACIDE BEMPEDOÏQUE (NILEMDO[®], NUSTENDI[®]), NOUVEAU MÉDICAMENT HYPOCHOLESTÉROLÉMIANT

SCHEEN AJ (1), PAQUOT N (1), WALLEMACQ C (1)

RÉSUMÉ : Les patients à haut ou très haut risque cardiovasculaire doivent avoir une concentration de cholestérol LDL la plus basse possible, parfois difficile à atteindre avec les statines en monothérapie, *a fortiori* si celles-ci sont mal tolérées. Il est généralement recommandé de recourir à des combinaisons pharmacologiques pour atteindre les objectifs de LDL de plus en plus stricts. L'acide bempédoïque est un nouvel agent hypocholestérolémiant actif par voie orale qui réduit la synthèse hépatique de cholestérol en inhibant l'adénosine triphosphate (ATP)-citrate lyase. Comme ce médicament est une prodrogue activée sélectivement dans le foie, il est dénué d'effet indésirable dans les cellules musculaires. Cet article résume le mode d'action, la pharmacocinétique, l'efficacité, le profil de sécurité, les indications et les conditions de remboursement de l'acide bempédoïque. Ce nouvel hypocholestérolémiant est indiqué en combinaison avec les statines (avec ou sans ézetimibe) chez les patients n'atteignant pas les objectifs en termes de LDL malgré une statine administrée à la dose maximale tolérée ou en cas d'intolérance aux statines.

MOTS-CLÉS : Acide bempédoïque - Hypercholestérolémie - Recommandations - Risque cardiovasculaire - Statine

BEMPEDOIC ACID, NEW CHOLESTEROL-LOWERING DRUG

SUMMARY : Patients at high or very high cardiovascular risk should have a LDL cholesterol level as low as possible, a target that may be difficult to be reached with statin monotherapy, especially when this treatment is not well tolerated. It is generally recommended to use pharmacological combinations to reach more and more strict objectives. Bempedoic acid is a new oral cholesterol-lowering medication that reduces hepatic cholesterol synthesis by inhibiting the enzyme adenosine triphosphate (ATP)-citrate lyase. Because this medication is a prodrug that is selectively activated in the liver, it is deprived of any muscular adverse effect. This article summarizes the mode of action, pharmacokinetics, efficacy, safety profile, indications and reimbursement conditions of bempedoic acid. This novel cholesterol-lowering drug is indicated in combination with statins (with or without ezetimibe) in patients who do not attain LDL goals despite administration of a statin at the maximum tolerated dose or in case of statin intolerance.

KEYWORDS : Bempedoic acid - Cardiovascular risk - Guidelines - Hypercholesterolaemia - Statin

INTRODUCTION

Le rôle central du cholestérol LDL (LDL-c) dans le développement des maladies cardiovasculaires (CV) athéromateuses a été confirmé au cours des dernières années sur base d'études complémentaires, épidémiologiques, pharmacocliniques et génétiques de randomisation mendélienne (1). Plusieurs études d'intervention thérapeutique ont montré que la réduction supplémentaire de la concentration de LDL-c par l'ézetimibe (2, 3) ou par les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (4, 5), en complément au traitement par statines, s'accompagne d'une réduction proportionnelle du risque de maladies CV ischémiques. De plus, ces études ont montré l'absence de valeur seuil de LDL-c en deçà de laquelle le bénéfice s'estompe, introduisant le concept devenu classique : «*the lower, the better*».

En conséquence, de nouvelles recommandations ont été émises en 2019 par l'European Society of Cardiology (ESC) et l'European Athe-

rosclerosis Society (EAS) avec des objectifs plus stricts pour la prise en charge des dyslipidémies que ceux qui avaient déjà été présentés en 2012 (6) et discutés sur le plan pratique dans la revue (7) : dorénavant, l'objectif consiste en une cible inférieure à 70 mg/dl pour les patients à haut risque CV et inférieure à 55 mg/dl chez les sujets à très haut risque CV, combinée à une réduction d'au moins 50 % du LDL-c, en particulier chez les patients en prévention secondaire (8). Un consortium de toutes les sociétés scientifiques belges intéressées par la prévention de l'athérosclérose a publié un article de synthèse résumant l'évolution de ces concepts dans les *Acta Clinica Belgica* en 2020 (9).

En pratique, atteindre un tel objectif est difficile, comme cela a été montré par plusieurs études épidémiologiques telles que les deux enquêtes européennes EUROASPIRE V en prévention secondaire (10) et DA VINCI dans une population mixte en prévention primaire et secondaire (11). Les causes d'échec d'atteindre la cible de LDL-c sont multiples : méconnaissance des recommandations actualisées, absence de modifications du mode de vie, inertie thérapeutique du médecin prescripteur, mauvaise observance médicamenteuse de la part des patients, absence de titration ou recours insuffisant à des combinaisons, tolérance impar-

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

faite (par exemple, myalgies avec les statines), coût des médicaments (par exemple, pour les anticorps monoclonaux inhibiteurs de la PCSK9, par ailleurs soumis à des critères de remboursement très restrictifs), ...

Le traitement hypolipidémiant doit bénéficier d'une approche personnalisée dans toute la mesure du possible, notamment en fonction du profil de risque CV du patient (12). Une première solution pour atteindre les objectifs est d'ajouter de l'ézétimibe à une statine de bonne puissance, titrée correctement (2, 3). Diverses combinaisons fixes ont été commercialisées, associant atorvastatine et ézétimibe (Atozet®) (13) ou rosuvastatine et ézétimibe (Myrosor®) (14), déjà décrites dans la rubrique «Le Médicament du Mois» de la revue.

Deux nouveaux hypocholestérolémiants viennent d'être mis à disposition du corps médical, l'acide bempédoïque et l'inclisiran (15). L'objet de cet article est de présenter l'acide bempédoïque, commercialisé seul (Nilemdo®) ou combiné à l'ézétimibe (Nustendi®). Ce nouveau traitement de l'hypercholestérolémie au mécanisme d'action original, est indiqué en ajout à une statine en cas d'échec d'une monothérapie à une dose maximale tolérée ou en alternative à celle-ci en cas de mauvaise tolérance.

1. MÉCANISME D'ACTION

L'acide bempédoïque est une petite molécule d'administration orale qui inhibe l'adénosine triphosphate (ATP)-citrate lyase (ACL), une enzyme intervenant deux étapes plus haut que la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase dans la voie de synthèse du cholestérol (Figure 1) (16). L'acide bempédoïque, première molécule de cette classe thérapeutique, est une pro-drogue nécessitant une activation par la «very-long-chain acyl-CoA synthetase-1» (ACSVL1). L'ACSVL1 est essentiellement exprimée dans le foie et absente dans le muscle strié squelettique. La forme active bempédoïl-CoA inhibe l'ACL, ce qui diminue la production hépatocytaire de cholestérol et sa concentration intracellulaire. Il en résulte une augmentation de la transcription des récepteurs au LDL et de leur expression au niveau de la membrane des hépatocytes, ce qui entraîne une augmentation de la captation par le foie du LDL plasmatique. Le mécanisme d'action est donc comparable, mais complémentaire, à celui des statines qui inhibent l'HMG-CoA réductase, qui est l'enzyme limitant la vitesse de synthèse intracellulaire du cholestérol. L'ACL n'est pas l'enzyme limitant, mais elle occupe une place stratégique à l'intersection du métabolisme des glucides et des

lipides. L'absence d'activation de l'acide bempédoïque par l'ACSVL1, non présente dans le muscle strié squelettique, laisse supposer une diminution du risque d'effets musculaires indésirables sous ce médicament par rapport aux statines.

Des études expérimentales suggèrent que l'acide bempédoïque est capable de réduire la réponse inflammatoire des macrophages et de diminuer la vulnérabilité des plaques d'athérosclérose, au-delà des effets propres sur le LDL cholestérol (17).

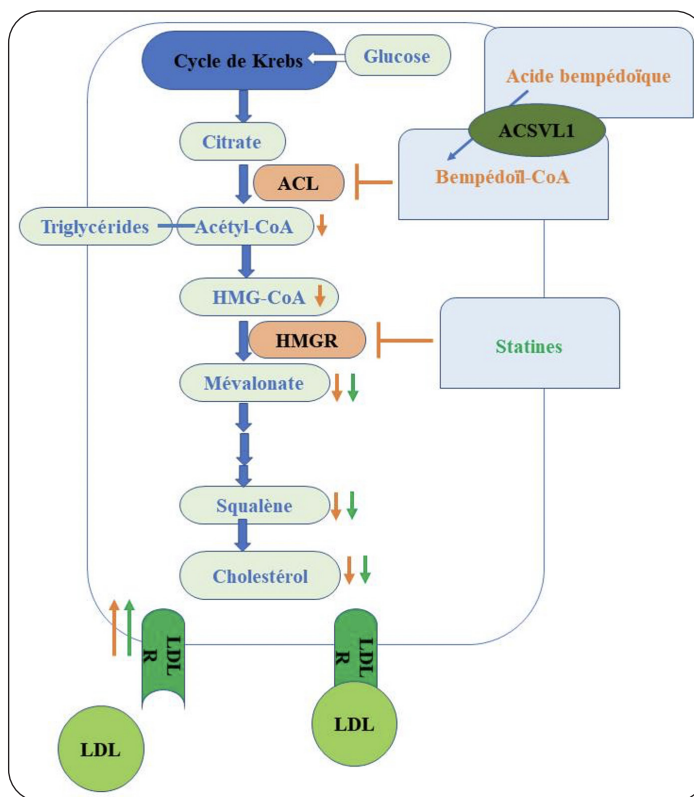
2. DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES

L'acide bempédoïque est absorbé par voie orale avec une concentration maximale (C_{max}) atteinte après 3,5 heures en moyenne. L'administration concomitante d'aliments n'a pas d'effet sur la biodisponibilité orale du médicament. Le volume de distribution apparent est de 18 L, avec un taux de liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 99 %. La principale voie d'élimination de l'acide bempédoïque se fait par le métabolisme en acyl-glucuronide; il est également transformé de façon réversible en un métabolite actif. Des études d'interaction métabolique *in vitro* suggèrent que l'acide bempédoïque ainsi que sa forme glucuronide et son métabolite actif ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 et qu'ils n'inhibent, ni n'induisent ces dernières (voir notice scientifique et le Human Medicine European Public Assessment Report ou EPAR) (18).

Après administration orale, plus de 60 % de la dose totale (acide bempédoïque et ses métabolites) ont été retrouvés dans l'urine, principalement sous la forme de son conjugué acyl-glucuronide (avec moins de 5 % sous forme inchangée), et 25 % dans les selles. La demi-vie moyenne de l'acide bempédoïque chez l'homme est de 19 ± 10 heures à l'état d'équilibre.

Comme déjà mentionné et contrairement aux statines, l'acide bempédoïque est une pro-drogue qui n'est activée en produit actif que dans le foie, épargnant ainsi le muscle strié (19). Des études d'interaction *in vitro* suggèrent que la molécule mère, ainsi que sa forme glucuronide et son métabolite actif, ne sont pas des substrats des transporteurs couramment caractérisés, ce qui limite le risque d'interactions médicamenteuses. La seule exception concerne le glucuronide d'acide bempédoïque qui est un substrat de l'OAT3 («Organic Anion Transporter» Type 3). Dès lors, l'administration concomitante de l'acide bempédoïque avec des médicaments qui sont des substrats de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3, dont les statines, peut entraîner une

Figure 1. Mode d'action de l'acide bempédoïque



ACL : adénosine triphosphate (ATP)-citrate lyase. ACSVL1 : very-long-chain acyl-CoA synthetase-1. HMG-CoA : 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-Coenzyme A. HMG-R : HMG-CoA réductase. LDL : Low density lipoprotein. LDLR : Récepteur au LDL.

augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. C'est particulièrement le cas avec la simvastatine, dont les concentrations plasmatiques sont doublées, si bien qu'il est recommandé de ne pas dépasser la dose quotidienne de 20 mg par jour en combinaison avec l'acide bempédoïque. Les augmentations avec les autres statines sont inférieures à 50 %, ce qui ne nécessite pas d'ajustement posologique en pratique clinique. Dans les études d'interaction avec l'ézétimibe, les augmentations de la C_{max} et de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques étaient inférieures à 20 %, non cliniquement significatives et sans répercussions sur les recommandations posologiques.

Chez les patients avec insuffisance rénale légère à modérée, et même sévère, les concentrations d'acide bempédoïque sont environ doublées, sans manifestations indésirables détectées suite à cette augmentation (20). La

conclusion est que la posologie habituelle de 180 mg en une prise par jour ne doit pas être réduite en cas d'insuffisance rénale légère à modérée, en accord avec les données de sécurité des études de phase 3. Enfin, l'acide bempédoïque inhibe également le transporteur OAT2 *in vitro*. Comme ce transporteur est présent dans les tubules rénaux, cette inhibition fonctionnelle pourrait réduire l'excrétion rénale de la créatinine et de l'acide urique et expliquer les élévations mineures des concentrations sériques de créatinine et d'acide urique observées dans les études cliniques de phase 3 (voir plus loin).

3. EFFICACITÉ CLINIQUE

L'acide bempédoïque a fait l'objet d'un vaste programme d'études cliniques de phase 3, nommé CLEAR («*Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-inhibiting Regimen*»), visant à étudier les paramètres de sécurité et l'efficacité en termes de réduction du LDL-c et, secondaire-

ment, l'effet sur les autres paramètres lipidiques. Quatre essais cliniques ont randomisé, en double aveugle, un total de 3.626 patients présentant une hypercholestérolémie nécessitant une réduction supplémentaire du niveau de LDL-c : l'acide bempédoïque 180 mg une fois par jour (n = 2.425) *versus* un placebo (n = 1.198) pour une durée de 12 à 52 semaines. Les études peuvent être séparées en deux groupes en fonction de la présence, ou non, d'un traitement de base par statines : d'une part, des patients sous statines à dose maximale tolérée avec MCVA (maladie cardiovasculaire athéromateuse) et/ou hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) (CLEAR Harmony et Wisdom) (n = 3.009) (21, 22); d'autre part, des patients intolérants aux statines (CLEAR Serenity et Tranquility) (n = 614) (23, 24). Le **Tableau I** reprend les caractéristiques et principaux résultats en termes de réduction des taux de LDL-c de chaque étude. Les concentrations moyennes de LDL-c de base étaient plus basses chez les patients atteints de MCVA et/ou de HeFH sous doses maximales tolérées de statine que chez les patients avec intolérance aux statines, mais, dans tous les cas, supérieures à 100 mg/dl.

Après 12 semaines, les variations moyennes de concentration de LDL-c par rapport à la valeur initiale et corrigées par rapport au placebo sont de -17,8 % (intervalle de confiance ou IC à 95 %, de -19,5 % à -16,0 %; p < 0,001) dans le groupe

de patients atteints de MCVA et/ou de HeFH et -24,5 % (IC 95 %, -27,8 % à -21,1 %; p < 0,001) dans le pool de patients intolérants aux statines. La réduction absolue de concentration de LDL-c est significativement plus importante sous acide bempédoïque que sous placebo dans les deux populations : - 19,8 mg/dl sous acide bempédoïque *versus* +0,3 mg/dl sous placebo dans le groupe MCVA/HeFH et - 36,5 mg/dl sous acide bempédoïque *versus* +0,6 mg/dl sous placebo chez les intolérants aux statines. La réduction de LDL-c est présente dès le premier contrôle à 4 semaines et reste significative à 52 semaines, avec un léger effet d'atténuation habituel avec tous les autres traitements hypolipémiants.

Un effet de réduction plus important du LDL-c est observé chez les patients intolérants aux statines (dont 82 % n'avaient pas de statines, les autres 18 % étant sous faible ou très faible doses de statine) en comparaison au groupe MCVA et/ou HeFH. Cette atténuation était attendue en raison d'un mécanisme commun d'inhibition de la synthèse hépatocytaire de cholestérol par les deux thérapeutiques. Néanmoins, la réduction de LDL-c sous acide bempédoïque en ajout à un traitement par statine de moyenne et haute intensité est non négligeable et supérieure à celle attendue par un doublement de la dose de statine.

Les diminutions de concentration de LDL-c obtenues par l'acide bempédoïque et l'ézéli-

Tableau I. Résumé des 4 études cliniques de phase 3 avec l'acide bempédoïque

Etudes	Population	N Actif vs placebo	Durée (semaines)	LDL-c à l'inclusion (mg/dl)	Réduction moyenne de LDL-c (%) Actif vs placebo	
					12 semaines	Fin d'étude
CLEAR Harmony (21)	MCVA et/ou HeFH Statines à dose maximale tolérée LDL-c ≥ 70 mg/dl	1.488 vs 742	52	103,2 ± 29,4	-16,5 vs + 1,6	-12,6 vs + 1,0
CLEAR Wisdom (22)	MCVA et/ou HeFH Statines à dose maximale tolérée LDL-c ≥ 100 mg/dl	522 vs 257	52	120,4 ± 37,9	- 15,1 vs + 2,4	-12,1 vs + 2,7
CLEAR Serenity (23)	LDL-c ≥ 100 (HeFH) ou ≥ 130 mg/dl Intolérance aux statines	234 vs 111	24	157,6 ± 39,9	- 23,6 vs - 1,3	-23,4 vs -3,2
CLEAR Tranquility (24)	LDL-c ≥ 100 mg/dl Intolérance aux statines, traitement de base par ézétimibe (avec ou sans faible dose de statine)	181 vs 88	12	127,6 ± ND	-23,5 vs + 5,0	-23,5 vs + 5,0

HeFH : hypercholestérolémie familiale hétérozygote. LDL-c : cholestérol LDL. MCVA : maladie cardiovasculaire athéromateuse. ND : non disponible

mibe sont additives, comme démontré par une étude de combinaison fixe ézétimibe/acide bempédoïque chez des sujets traités par doses maximales tolérées de statine (25) : réduction du taux de LDL-c de 38 % sous combinaison, de 17 % sous acide bempédoïque seul et de 23 % sous ézétimibe seul.

Enfin, une étude a montré qu'une triple thérapie combinant l'acide bempédoïque, l'ézétimibe et l'atorvastatine 20 mg diminue significativement le taux moyen de LDL-c de 60 % par rapport au placebo après 6 semaines de traitement, si bien que 90 % des patients ont atteint des concentrations de LDL-c inférieures à 70 mg/dl et 95 % des patients ont obtenu une réduction d'au moins 50 % par rapport aux valeurs avant traitement (26).

Une revue systématique et méta-analyse de 8 essais cliniques comparant l'acide bempédoïque et le placebo a montré une réduction significative de la concentration de cholestérol LDL (différence moyenne 23,2 %, IC 95 % -26,9 % à -19,0 %) (27). Les autres paramètres lipidiques étudiés diminuent également de façon significative sous acide bempédoïque *versus* placebo : cholestérol non-HDL -13,3 % (IC 95 % : -15,1 à -11,6), cholestérol total -11,1 % (IC 95 % : -12,5 à -9,8), apolipoprotéine B (ApoB) -11,9 % (IC 95 % : -13,6 à -10,2). Il en est de même pour la CRP ultrasensible (hsCRP), un marqueur

reconnu de l'inflammation de bas grade associée à l'athérosclérose : -21,5 % (IC 95 % : -27 à -16).

Les réductions absolues de concentration de LDL-c observées avec l'acide bempédoïque sont d'amplitude suffisante pour améliorer le risque CV. En appliquant l'estimation de réduction des événements CV par réduction absolue de 1 mmol/l de LDL-c établie par la «Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration» (28), les réductions relatives théoriques d'événements CV à 5 ans pourraient être de 11 % avec l'acide bempédoïque en addition à la statine et de 21 % avec l'acide bempédoïque sans statine par rapport à un placebo. Cette extrapolation devra être vérifiée dans un grand essai clinique prospectif contrôlé de protection CV actuellement en cours (CLEAR Outcomes) (29).

4. DONNÉES DE SÉCURITÉ

Les données poolées des quatre études CLEAR sont résumées dans le **Tableau II** (30). Pour l'ensemble des événements indésirables, il n'y a pas de différences significatives entre le groupe acide bempédoïque et le groupe placebo, à l'exception de quelques-unes mentionnées plus loin. Il faut noter que davantage de patients ont dû arrêter le traitement pour manifestations indésirables avec le médicament actif (partie supérieure du **Tableau II**). Cette observa-

Tableau II. Événements indésirables dans les quatre études de phase 3 avec l'acide bempédoïque

Événements indésirables	Patients Nombre (%)		Valeur P
	Acide bempédoïque (n= 2.424)	Placebo (n= 1.197)	
Tous	1.771 (73,1)	868 (72,5)	0,75
Sérieux	341 (14,1)	159 (13,3)	0,54
Associés au traitement étudié	583 (24,1)	243 (20,3)	0,1
Nécessitant l'arrêt du traitement	273 (11,3)	93 (7,8)	0,001
Décès	19 (0,8)	4 (0,3)	0,12
Événements indésirables d'intérêt particulier			
Myalgies	118 (4,9)	63 (5,3)	0,63
Crampes musculaires	89 (3,7)	31 (2,6)	0,09
Douleurs des extrémités	75 (3,1)	21 (1,8)	0,02
Nouveau diagnostic ou aggravation du diabète	96 (4,0)	67 (5,6)	0,03
Augmentation de l'uricémie	51 (2,1)	6 (0,5)	< 0,001
Hyperuricémie avérée	40 (1,7)	7 (0,6)	0,007
Crise de goutte	33 (1,4)	5 (0,4)	0,008
Élévation de la créatinine plasmatique	19 (0,8)	4 (0,3)	0,12
Diminution du DFG estimé	16 (0,7)	1 (< 0,1)	0,02
Élévation des transaminases	67 (2,8)	15 (1,3)	0,004
> 3 fois la limite supérieure	18 (0,7)	3 (0,3)	0,10
> 5 fois la limite supérieure	6 (0,2)	2 (0,2)	0,99

DFG : débit de filtration glomérulaire

tion a été confirmée dans la méta-analyse de 8 essais cliniques déjà mentionnée avec un odds ratio d'interruption prématurée de traitement de 1,44 (IC 95 % 1,14-1,82) chez les personnes traitées par acide bempédoïque en comparaison à celles ayant reçu le placebo (27).

Parmi les effets indésirables d'intérêt particulier (partie inférieure du **Tableau II**), il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne les plaintes musculaires fréquemment attribuées aux statines (myalgie et faiblesse musculaire) entre les groupes acide bempédoïque et placebo. Il n'y a pas eu non plus de différence significative concernant le nombre de patients avec des valeurs de CPK plus de 5 fois supérieures à la limite supérieure de la normale (27). Ces résultats rassurants supportent le positionnement de l'acide bempédoïque (seul ou avec ézétimibe) chez les patients intolérants aux statines.

L'acide bempédoïque est associé à une légère augmentation significative de la concentration d'acide urique (2,1 % vs 0,5 %, $p = 0,01$), suite à une diminution de l'élimination rénale par le mécanisme déjà décrit. Cette augmentation est visible dès le premier contrôle à 4 semaines et réversible à l'arrêt du traitement. Les survenues d'une hyperuricémie (1,7 % vs 0,6 %, $p = 0,008$) et d'une crise de goutte (1,4 % vs 0,4 %, $p = 0,007$) sont significativement plus fréquentes sous acide bempédoïque en comparaison au placebo. Le risque de crise de goutte est plus grand lorsque les patients ont des antécédents de goutte et/ou une valeur d'acide urique supérieure à la normale avant traitement, ce qui doit inciter à la prudence chez ces patients. En l'absence d'antécédents et en présence d'une concentration initiale normale d'acide urique, l'incidence de goutte est comparable dans les deux groupes de traitement (0,3 % sous acide bempédoïque vs 0,2 % sous placebo).

L'acide bempédoïque est également associé à une légère augmentation de la créatininémie, ce qui résulte en une réduction modeste du débit de filtration glomérulaire estimé calculé sur la base de la concentration plasmatique de la créatinine, sans implication clinique démontrée et réversible à l'arrêt du traitement. Des taux de transaminases supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale de façon répétée ont été observés un peu plus fréquemment sous acide bempédoïque, sans différence pour des valeurs de transaminase au-dessus de 5 fois la norme supérieure.

Le potentiel effet diabétogène des statines a été précédemment décrit (31). De façon intéressante, l'incidence de nouveaux cas de

diabète (diagnostic rapporté par l'investigateur, hémoglobine glyquée ou $HbA_{1c} \geq 6,5\%$, glycémie ≥ 126 mg/dl) est plus basse dans le groupe traité par acide bempédoïque (4,0 % vs 5,6 %, $p = 0,03$). Des analyses *post hoc* des 4 grandes études de phase 3 ont démontré une réduction des taux d' HbA_{1c} avec l'acide bempédoïque, chez des sujets diabétiques (-0,12 %, $p < 0,001$) et chez les patients avec pré-diabète (-0,06 %, $p < 0,001$) en comparaison au placebo (32). Les avantages au-delà de la baisse de la cholestérolémie, tels que l'effet sur les paramètres glycémiques et l'apparition du diabète, sont basés sur des analyses exploratoires; ces bénéfices potentiels doivent être testés dans le cadre d'un essai clinique prospectif dédié à cette démonstration, non disponible pour l'instant, si bien que les effets sur le métabolisme glucidique ne sont pas reconnus officiellement. Enfin, dans une étude de 12 semaines chez des patients diabétiques de type 2 non traités par statine, le traitement par acide bempédoïque plus ézétimibe réduit de 39,6 % (IC 95 % 33,4-45,8 %, $p < 0,001$) le taux de LDL-c par rapport au placebo, réduction comparable à celle rapportée chez les personnes non diabétiques. Cette diminution s'avère plus prononcée de 19,5 % (IC 95 % 13,4-25,7 %, $p < 0,001$) par rapport à l'ézétimibe seul, sans détérioration de l'équilibre glycémique (33).

5. INDICATIONS

L'acide bempédoïque (Nilemdo®) a été approuvé en avril 2020 par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Il est indiqué chez les adultes avec hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou la dyslipidémie mixte, en association au régime alimentaire :

- en combinaison avec une statine ou une association de statine et d'un autre traitement hypolipémiant, chez les patients incapables d'atteindre l'objectif de LDL-c sous dose maximale tolérée de statine (excepté pour la simvastatine dont la posologie maximale en association à l'acide bempédoïque est de 20 mg par jour en raison d'un risque accru d'effets musculaires indésirables à plus forte dose);
- seul ou en combinaison avec d'autres thérapeutiques hypolipémiants chez les patients intolérants aux statines ou chez qui une statine est contre-indiquée.

Le Nustendi® a également été approuvé en avril 2020. Il est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une

dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-c sous statine à dose maximale tolérée en plus d'ézétimibe;

- en monothérapie chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, et qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDL-c avec de l'ézétimibe seul;

- chez les patients recevant déjà une association d'acide bempédoïque et d'ézétimibe sous forme de comprimés distincts avec ou sans statine.

La place de l'acide bempédoïque en pratique clinique a été présentée dans un article récent (34).

6. CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Le Nilemdo® et le Nustendi® sont remboursés, depuis le 1^{er} février 2022, dans la catégorie Bf chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de dyslipidémie mixte qui présentent un risque CV élevé ou très élevé (selon les dernières recommandations de l'ESC/EAS sur les dyslipidémies) (8) et qui ne parviennent pas à atteindre les valeurs cibles de LDL-c. Celles-ci sont déterminées en fonction du niveau de risque, à savoir < 70 mg/dl (risque CV élevé) ou < 55 mg/dl (risque CV très élevé), et ce, malgré un traitement à la dose maximale tolérée de statine et d'ézétimibe.

Les deux spécialités peuvent aussi être remboursées dans la catégorie Af chez les patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) (*avec un score supérieur à 8 points selon les «Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of HeFH»*) qui présentent un risque CV élevé ou très élevé (selon les lignes directrices de l'ESC/EAS sur les dyslipidémies) (8) et qui ne parviennent pas à atteindre les valeurs cibles de LDL-C déterminées en fonction de leur risque CV, et ce, malgré un traitement à la dose maximale tolérée de statine et d'ézétimibe.

Dans les deux catégories de remboursement (Bf et Af), les patients présentant une intolérance ou une contre-indication aux statines peuvent aussi bénéficier du remboursement de ces nouvelles spécialités.

Les formulaires de remboursement sont disponibles sur le site web de l'INAMI (Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité) et du CBIP (Centre Belge d'Information Pharmaco-

thérapeutique), mais aussi sur l'application web CIVARS.

CONCLUSIONS

L'acide bempédoïque (Nilemdo®) vient étoffer l'arsenal thérapeutique hypolipémiant alors que les cibles de LDL-c sont de plus en plus basses et le plus souvent non atteintes chez les patients à haut ou très haut risque CV malgré un traitement par statine à dose maximale tolérée. De plus, il offre une alternative de traitement oral aux statines chez les sujets intolérants car il n'a pas d'effet indésirable notable au niveau musculaire. Son efficacité est complémentaire à celle de l'ézétimibe et une combinaison fixe acide bempédoïque/ézétimibe (Nustendi®) a été développée. La démonstration d'une protection CV attendue au vu de la réduction de la concentration de cholestérol LDL doit être apportée par l'essai CLEAR Outcomes actuellement en cours chez plus de 14.000 patients à haut risque CV et relativement intolérants aux statines, dont les résultats devraient être disponibles d'ici fin 2023.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, 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.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387-97.
3. Lancellotti P, Pierard LA, Scheen AJ. Syndrome coronarien aigu et traitement hypolipémiant. L'étude IMPROVE-IT change-t-elle la donne ? *Rev Med Liege* 2015;**70**:450-5.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713-22.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J. Med* 2018;**379**:2097-107.
6. Descamps OS, De Backer G, Annemans L, et al. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liege* 2012;**67**:118-27.
7. Descamps OS, Scheen AJ, De Backer G, et al. Comment je traite ... une dyslipidémie en fonction du profil de risque cardiovasculaire. *Rev Med Liege* 2012;**67**:167-73.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111-88.
9. Descamps OS, Verhaegen A, Demeure F, et al. Evolving concepts on the management of dyslipidaemia. *Acta Clin Belg* 2020;**75**:80-90.
10. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results

- from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 2019;**285**:135-46.
11. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:1279-89.
 12. Scheen AJ, Descamps OS. Approche personnalisée du traitement des dyslipidémies. *Rev Med Liege* 2015;**70**:292-8.
 13. Scheen AJ. Combinaison fixe atorvastatine-ézétimibe (Atozet®). *Rev Med Liege* 2016;**71**:47-52.
 14. Wallemacq C, Scheen AJ. Combinaison fixe ézétimibe-rosuvastatine (Myrosor®). *Rev Med Liege* 2020;**75**:260-4.
 15. Wallemacq CM, De Flines JC, Mathieu FD. Acide bempédoïque et inclisiran : deux nouveaux traitements de l'hypercholestérolémie. *Rev Med Suisse* 2021;**17**:1411-7.
 16. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;**7**:13457.
 17. Verberk SGS, Kuiper KL, Lauterbach MA, et al. The multifaceted therapeutic value of targeting ATP-citrate lyase in atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2021;**27**:1095-105.
 18. European Medicines Agency. Nilemdo (bempedoic acid). 2020. ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/nilemdo (dernier accès 2 février 2022).
 19. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione I. Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021;**17**:1031-8.
 20. Amore BM, Sasiela WJ, Ries DK, et al. Pharmacokinetics of bempedoic acid in patients with renal impairment. *Clin Transl Sci* 2021; Nov 19. doi: 10.1111/cts.13202.
 21. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;**380**:1022-32.
 22. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, 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.
 23. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e011662.
 24. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, 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.
 25. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, 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.
 26. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, et al. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis* 2021;**320**:122-8.
 27. Dai L, Zuo Y, You Q, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:825-33.
 28. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, 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**:1670-81.
 29. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, 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.
 30. Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol* 2020;**14**:649-59 e6.
 31. Wallemacq C. Effet diabétogène des statines : balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse* 2019;**15**:1454-7.
 32. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: a post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2022; jan 3. doi: 10.1111/dom.14645.
 33. Bays HE, Baum SJ, Brinton EA, et al. Effect of bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination vs ezetimibe or placebo on low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia not treated with statins. *Am J Prev Cardiol* 2021;**8**:100278.
 34. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, et al. Role of bempedoic acid in clinical practice. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;**35**:853-64.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be