

# Prévention CV : l'acide bempédoïque confirme son efficacité chez les patients intolérants aux statines

Sue Hughes

7 mars 2023

**Nouvelle-Orléans, Etats-Unis** — La baisse du taux de cholestérol LDL-c obtenue avec l'acide bempédoïque (Nexletol®/ Nilemdo®), un nouvel hypocholestérolémiant oral, est associée à une réduction de 13% des événements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou revascularisation coronaire) chez les patients intolérants aux statines. C'est ce que révèlent les résultats très attendus de l'essai de phase 3 **CLEAR Outcomes**.

Ces résultats positifs pour ce nouveau traitement ont été présentés lors du congrès de l'American College of Cardiology (ACC 2023) et publiés simultanément dans le *NEJM*. Ils avaient déjà été annoncés par le laboratoire en décembre dernier, mais les détails concernant le bénéfice obtenu sur le plan cardiovasculaire, ainsi que sur la tolérance n'avaient pas été divulgués.

L'étude montre que l'acide bempédoïque est bien toléré à la fois en prévention primaire et secondaire chez des patients qui ne peuvent pas ou ne souhaitent pas prendre de statines. Résultats notables : le risque d'infarctus du myocarde a été réduit de 23%, tandis que le taux d'hospitalisation pour revascularisation coronaire est abaissé de 19%.

## En association avec l'ézétimibe

L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'ATP-citrate lyase, une enzyme qui intervient dans le métabolisme du cholestérol. Au cours de cette étude, le taux de LDL-c a été abaissé en moyenne de 21%. Si cet effet sur le cholestérol avait déjà été démontré, ce qui a valu au traitement une autorisation de mise sur le marché (AMM), aucune étude d'envergure n'avait encore apporté la preuve d'un impact bénéfique sur le risque cardiovasculaire.

« Ces résultats confirment que le traitement par acide bempédoïque est une approche efficace pour réduire les événements cardiovasculaires majeurs chez les patients intolérants aux statines », a souligné le **Dr Steve Nissen** (Cleveland Clinic, Cleveland, Etats-Unis), principal auteur de l'étude.

Ces résultats confirment que le traitement par acide bempédoïque est une approche efficace pour réduire les événements cardiovasculaires majeurs chez les patients intolérants aux statines.

Dans cet essai, l'acide bempédoïque a été évalué en monothérapie, mais il serait probablement à utiliser dans la pratique clinique en association avec l'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, a indiqué le cardiologue. Il a, en effet, été démontré que cette combinaison est associée à une baisse du LDL-c de 38%.

En Europe, l'acide bempédoïque en monothérapie (Nilemdo®) ou en association fixe à l'ézétimibe (Nustendi®) a reçu une AMM en 2020 sur la base des résultats de quatre études pivots qui ont démontré son effet hypocholestérolémiant.

Nustendi® est indiqué chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte traités par statine lorsque le seuil de LDL-c recommandé n'est pas atteint avec la dose maximale de statine en association avec l'ézétimibe ou lorsqu'il y a une intolérance/contre-indication aux statines et que le LDL-c n'est pas suffisamment réduit par l'ézétimibe.

« Je pense que c'est ainsi [en association avec l'ézétimibe] que sera utilisé l'acide bempédoïque. Il est alors possible d'obtenir une baisse de près de 40% du LDL-c, soit un résultat similaire à ce qui peut être observé avec 40 mg de simvastatin ou 20 mg d'atorvastatin, mais sans donner de statine. C'est là que je perçois le potentiel de ce traitement », a commenté le Dr Nissen.

Selon lui, l'intolérance aux statines est « un problème ennuyeux », qui empêche de nombreux patients d'atteindre les niveaux suffisants de cholestérol LDL associés aux bénéfices cardiovasculaires. L'acide bempédoïque étant activé dans le foie et non dans les tissus périphériques, l'incidence des effets indésirables au niveau musculaire apparaît faible.

### **LDL-c abaissé de 29,2 mg/dL**

L'essai CLEAR Outcomes a inclus 13 970 patients (48% de femmes) avec des antécédents cardiovasculaires ou à haut risque d'événements cardiovasculaires, ne pouvant pas ou ne voulant pas prendre de statines en raison des effets indésirables associés. Ils ont été randomisés pour prendre de l'acide bempédoïque par voie orale (180 mg/jour) ou un placebo.

A l'inclusion, le taux moyen de LDL-c dans les deux groupes était de 139 g/dL. Après six mois de traitement, les patients sous acide bempédoïque avaient un taux moyen abaissé de 29,2 mg/dL, par rapport au groupe placebo, soit une diminution de 21,1% du LDL-c. Le taux de protéine C-réactive (CRP) était également réduit de 22% avec le traitement hypolipémiant.

Le critère principal d'évaluation est un critère composite combinant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour une revascularisation coronaire. Après une durée médiane de suivi de 40,6 mois, l'incidence de ces événements cardiovasculaires majeurs est de 11,7% contre 13,3% dans le groupe placebo, soit une baisse de 13% (RR=0,87 ; p=0,004).

Avec une baisse de risque absolu de 1,6%, les chercheurs estiment que le traitement de 63 patients par acide bempédoïque pendant 40 mois permet d'éviter un événement cardiovasculaire majeur.

Le traitement de 63 patients par acide bempédoïque pendant 40 mois permet d'éviter un événement cardiovasculaire majeur.

Le critère secondaire d'évaluation est également un critère composite associant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC, soit le critère primaire en excluant la revascularisation. Les taux sont respectivement de 8,2% et 9,5%, ce qui correspond à un risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus ou d'AVC réduit 15% (RR= 0,85; p=0,006).

### **15% de troubles musculaires sous acide bempedoïque et sous placebo**

Plus précisément, l'incidence de l'infarctus du myocarde, fatal ou non, est réduit

de 23% (3,7% contre 4,8% sous placebo), tandis que le taux d'hospitalisation pour revascularisation coronaire est abaissé de 19% (6,2% contre 7,6%).

En revanche, l'effet du traitement n'apparaît pas significatif en ce qui concerne le risque d'AVC fatal ou non, les décès d'origine cardiovasculaire et les décès toutes causes confondues.

L'analyse de sous-groupe montre que les résultats sont similaires entre les différents groupes, aucune différence n'étant rapportée notamment en fonction de l'âge ou du sexe.

Des effets indésirables ont été rapportés par les 25% des patients des deux groupes, ce qui a conduit à un arrêt du traitement pour 10,8% des patients sous acide bempedoïque et 10,4% des patients sous placebo. Les différences ne sont pas significatives.

Des troubles musculaires ont été rapportés par respectivement 15% et 15,4% des patients. Les différences entre les deux groupes sont également non significatives en ce qui concerne l'apparition de nouveaux cas de diabète. (16,1% contre 17,1%).

En revanche, l'acide bempedoïque est associé à une légère hausse de l'incidence de la goutte (3,1% contre 2,1%) et de la cholestase (2,2% contre 1,2%), ainsi qu'à une légère hausse des taux de créatinine sérique, d'acide urique et d'enzymes hépatiques.

### **Une alternative aux statines ?**

Dans la publication du *NEJM*, les auteurs soulignent que le concept d'intolérance aux statines reste controversé. Certaines études ont récemment suggéré que les effets indésirables seraient la conséquence d'une anticipation par les patients des répercussions négatives des médicaments, connu sous le terme d'effet nocebo.

« Qu'elle soit réelle ou perçue, l'intolérance aux statines demeure un problème clinique contrariant qui peut empêcher les patients éligibles au traitement par statines d'atteindre les niveaux de LDL-c associés à des bénéfices cliniques. Par conséquent, des thérapies alternatives sont nécessaires pour gérer le taux de LDL-c chez ces patients », précisent les chercheurs.

Qu'elle soit réelle ou perçue, l'intolérance aux statines demeure un problème clinique contrariant [...] Par conséquent, des thérapies alternatives sont nécessaires.

« L'essai CLEAR Outcomes apporte une justification solide à l'utilisation de l'acide bempedoïque chez les patients intolérants aux statines pour réduire les risques d'événements

cardiovasculaires majeurs », estime le Dr Nissen. Les patients à haut risque qui ne veulent pas de statines ou ne peuvent pas en prendre « ont besoin de traitements alternatifs efficaces ».

Invitée à commenter les résultats lors de la session late-breaking de l'ACC, la **Dr Michelle O'Donoghue** (Brigham and Women's Hospital, Boston, Etats-Unis) a rappelé qu'il s'agit du plus large essai mené sur des patients intolérants aux statines.

Selon elle, même si la question de cette intolérance aux reste controversée, l'adhésion au traitement par statine est souvent mauvaise, d'où l'importance de mener des études dans cette population de patients.

Elle s'est également dite surprise de constater que près de la moitié des participants sont des femmes. « Il nous faut encore comprendre pourquoi les femmes semblent moins tentées ou capables de tolérer le traitement par statines ».

### **Quelle place attribuer au traitement ?**

L'étude présente des « résultats convaincants » et la baisse des événements cardiovasculaires apparaît conforme à ce qui peut être attendu avec une diminution du LDL-c, ce qui confirme au passage l'hypothèse de l'influence du taux de cholestérol sur ce risque, a ajouté la Dr O'Donoghue.

« L'acide bempedoïque est un apport important dans notre arsenal thérapeutique visant à réduire le LDL-c sans passer par les statines », poursuit la cardiologue. Néanmoins, même si le traitement est globalement bien toléré, la voie n'est pas complètement libre, en raison de « quelques modestes problèmes de sécurité », a-t-elle nuancé.

L'acide bempedoïque est un apport important dans notre arsenal thérapeutique visant à réduire le LDL-c sans passer par les statines

Dans un éditorial accompagnant la publication de l'étude, le **Dr John Alexander** (Duke Clinical Research Institute, Durham, Etats-Unis) a cependant émis quelques réserves en ce qui concerne la place à donner à ce nouveau traitement dans l'arsenal thérapeutique des hypolipémiants.

« Les résultats convaincants de l'essai CLEAR Outcomes vont et doivent accroître l'utilisation de l'acide bempedoïque chez les patients atteints d'une pathologie vasculaire athéromateuse avérée et ceux avec un risque élevé de maladie cardio-vasculaire ne pouvant pas ou ne voulant pas prendre de statines ».

Néanmoins, il est encore trop tôt, selon lui, pour réellement parler d'alternative aux statines. « Compte tenu des preuves indéniables des avantages des statines sur la plan vasculaire, les cliniciens devraient poursuivre leurs efforts pour prescrire les doses maximales tolérées chez les patients éligibles, y compris ceux qui arrêtent les statines en raison d'effets secondaires présumés », souligne le cardiologue.

Il précise également que les bénéfices cliniques de l'acide bempedoïque ne sont pas encore connus lorsqu'il est associé au traitement standard par statines, même si les études ont rapporté une nette baisse du taux de LDL-c.

S'agissant de l'absence d'effet significatif du traitement sur la mortalité, il note que « de nombreux essais sur les statines n'ont pas non plus montré d'effet sur les décès ». « Ce n'est qu'à travers des méta-analyses portant sur plusieurs essais, que les effets des statines sur la mortalité sont devenus clairs ».

### **Des effets secondaires à prendre en compte**

Quoi qu'il en soit, « l'acide bempedoïque est désormais entrée dans la liste des alternatives aux statines basées sur les preuves en prévention primaire et secondaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire », a conclu le Dr Alexander. « Ses avantages sont désormais plus clairs et il est désormais de notre responsabilité de traduire ces résultats par une meilleure prévention primaire et secondaire au bénéfice d'un plus grand nombre de patients à risque ».

Dans un autre éditorial, le **Dr John Keane** (Brigham and Women's Hospital, Boston, Etats-Unis) précise que l'absence d'association évidente entre l'acide bempedoïque et les troubles musculaires, les nouveaux cas de diabète ou l'aggravation de l'hyperglycémie est « une bonne nouvelle » pour les patients intolérants aux statines.

Mais, selon lui, « ces résultats doivent toutefois être traités avec prudence, car l'acide bempedoïque semble favoriser l'apparition des troubles musculaire lorsqu'il est associé à une statine. De plus, l'acide bempedoïque a ses effets secondaires, notamment la rupture de tendon, la hausse de l'acide urique, la goutte et la baisse du taux de filtration glomérulaire, ce qui n'est pas observé avec les statines ».

Concernant le risque d'interaction médicamenteuse, le D Keane rappelle que l'acide bempedoïque peut augmenter les niveaux de simvastatine et de pravastatine circulants. Il ne peut donc pas être utilisé avec des doses respectivement de 20mg et 40 mg pour ces statines.

« Les données disponibles indiquent clairement que l'acide bempedoïque peut être utilisé en complément des traitements hypolipémiants avec ou sans statine afin d'obtenir une baisse supplémentaire du niveau de LDL-c de 16 à 26%. Cependant, on ne sait pas encore dans quelle mesure l'ajout de l'acide bempedoïque va réduire encore davantage le risque cardiovasculaire ».

L'acide bempedoïque a ses effets secondaires, notamment la rupture de tendon, la hausse de l'acide urique, la goutte et la baisse du taux de filtration glomérulaire, ce qui n'est pas observé avec les statines.

L'essai CLEAR Outcomes a été financé par Esperion Therapeutics qui commercialise l'acide bempedoïque.

Le Dr Nissen a rapporté des liens d'intérêt avec AbbVie, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Esperion, Novartis, and Silence Pharmaceuticals, Amgen et Glenmark Pharmaceuticals.