

*Interview de Dr Michel FARNIER¹***LA GESTION DES LIPIDES EN FRANCE :
PLACE DE L'ACIDE BEMPEDOÏQUE***Réalisée par Dr Mazou NGOU TEMGOUA²**1. CHU de Dijon. 2. CH de Haute Corrèze.***Regardez
la vidéo !****Dr NGOU TEMGOUA :**

Nous allons évoquer la gestion des lipides et plus particulièrement de la place de l'acide bempedoïque en France. Quels sont les enjeux et quelle est la stratégie aujourd'hui thérapeutique dans la prise en charge ou dans la réduction du LDL cholestérol ?

Dr FARNIER :

La réduction du LDL cholestérol, c'est l'objectif primordial, clé, dans le traitement de la dyslipidémie. En prévention secondaire, je dirais qu'il n'y a pas de doute : tout patient en prévention secondaire va avoir besoin d'un traitement médicamenteux pour atteindre des objectifs très stricts. En prévention primaire, on va la réserver au haut risque et au très haut risque. Voilà déjà le contexte. Qu'avons-nous à notre disposition, avant de voir le futur ? Je ne vous apprend rien en disant que nous avons les statines et qu'il est recommandé d'utiliser une statine si possible à forte dose initiale. Après, bien sûr, lorsque l'objectif n'est pas atteint, ce qui est la majorité des cas en prévention secondaire et souvent en prévention primaire dans le haut risque, l'ézétimibe est ajouté. Donc, association avec l'ézétimibe. Et puis ensuite, si le LDL cholestérol reste au-delà de 0,70 g par litre en prévention secondaire et uniquement en prévention secondaire, on peut ajouter un inhibiteur de PCSK9, voilà le contexte.

Alors dans cette prise en charge, l'un des problèmes qui reste sinon non résolu, mais qui pose vraiment problème aux praticiens, c'est le patient qui se plaint sous traitement par statine. Ce n'est pas rare, puisque dans une enquête récente française bien structurée, non encore publiée mais présentée à l'ESC en 2024, on a environ 10 % de la population de patients sous statines en France qui présentent des effets secondaires, essentiellement musculaires et parfois aussi d'autres effets secondaires. C'est surtout les muscles, en priorité. Alors attention, ça ne veut pas dire qu'il y a 10 %

de vrais effets secondaires musculaires, il y a beaucoup d'effets nocébo, mais à la fin, pour le praticien, pour la vraie vie clinique, que ce soit une vraie ou une fausse intolérance, si le patient se plaint et qu'il ne veut pas prendre sa statine, et bien il faut essayer de lui proposer quelque chose ! Comme vous le savez, jusqu'alors nous étions relativement démunis en dehors de l'ézétimibe qui ne donne pas en monothérapie de douleur musculaire. C'est donc là que l'on va avoir, ou qu'on espère avoir en France, une nouvelle approche qui est donc l'acide bempedoïque.

Qu'est-ce que l'acide bempedoïque ? C'est une molécule qui se prend par voie orale, on revient à un traitement oral « classique », qui en fait agit un peu comme une statine, sur la même cascade de synthèse du cholestérol qu'une statine, mais en amont. Dans la cascade de synthèse, il y a de nombreux systèmes enzymatiques. L'acide bempedoïque agit en amont sur un autre système enzymatique, ce n'est plus l'HMG coA réductase, c'est une autre enzyme. Ce qui est important en fait, c'est pratiquement la seule chose importante avec l'acide bempedoïque, c'est que l'acide bempedoïque en lui-même n'est pas actif, c'est une prodrogue. Cette prodrogue doit être activée pour donner son effet d'abaissement du LDL cholestérol, un peu comme les statines qui ne sont pas des prodrogues pour la majorité mais qui bloquent donc la synthèse du cholestérol en intracellulaire. La caractéristique de l'acide bempedoïque est que l'enzyme qui permet de passer de l'acide bempedoïque à la molécule active est présente au niveau du foie, mais n'est pas présente au niveau des muscles. On doit pouvoir proposer l'acide bempedoïque à tout patient qui décrit des douleurs musculaires sous statines vraies ou fausses. Si j'avais l'acide bempedoïque que je donne à un patient et qu'il me décrit des douleurs musculaires sous acide bempedoïque, là je serai sûr qu'il s'agit d'un effet nocébo ! il ne doit pas y avoir d'effet secondaire.

Dr NGOU TEMGOUA :

Vraiment merci d'avoir balayé tout cela, parce qu'effectivement là vous avez balayé les enjeux, les préventions, les événements cardiovasculaires et l'intolérance aux statines, qu'elles soient vérifiées ou vraies ou alors un effet nocébo. Ça, c'est particulièrement intéressant.

On comprend très bien les mécanisme biologiques, l'efficacité biologique de l'acide bempedoïque, mais qu'en est-il de l'efficacité clinique réelle et quels sont les éventuels effets secondaires de cette molécule ?

Dr FARNIER :

Effectivement c'est très important. Même si on a une nouvelle molécule qui baisse le LDL de 25-30 % en moyenne quand il y a pas de statine et d'un peu moins, 15 à 20 %,

quand on est sous statine, le problème c'est de savoir s'il y a un bénéfice clinique. Il y a eu une étude spécifique, qui s'appelle CLEAR Outcomes, qui a été réalisée justement dans une population de patients intolérants aux statines. Alors, pas des intolérants totaux obligatoirement. Il y avait à la fois des intolérants totaux, sans aucun traitement par statine, mais on avait le droit dans cette étude de garder une statine à très faible dose, donc il y a des intolérants partiels aux statines, environ à peine un quart des patients qui avaient une toute petite dose de statine. C'est une étude classique, large population, près de 14 000 patients, comparaison classique par rapport à un placebo, les critères classiques de jugement des études de prévention cardiovasculaire. L'acide bempedoïque réduit significativement les événements cardiovasculaires majeurs, il réduit le critère dur « infarctus, accident vasculaire cérébraux athérosclérotiques et décès cardiovasculaires ». Donc, le bénéfice clinique est démontré dans une population à la fois de prévention secondaire (environ 70 %) et de prévention primaire à haut risque. Dans ces deux catégories, le bénéfice clinique est démontré chez des patients classés comme étant intolérants aux statines.

Vous m'avez demandé aussi la tolérance parce que c'est le deuxième élément clé. Globalement, cette molécule est très très bien tolérée. Les deux seuls effets secondaires, qui avaient déjà été vus dans le dossier d'évaluation biologique, sont une petite augmentation de la fréquence des lithiases biliaires mais ça reste 1 % d'écart très modeste, et une petite augmentation également des crises de goutte, ce qui était prévisible car cette molécule donne une petite élévation de l'acide urique. Donc chez les patients qui ont des antécédents de crises de goutte, il faudra faire attention et éventuellement penser à corriger le taux d'acide urique même si c'est modeste. Ça ressort significatif, c'est 2 % en gros dans l'étude CLEAR Outcomes versus 5 % avec le placebo. Ce sont les seuls effets secondaires qui méritent d'être signalés avec cette molécule qui est très bien tolérée.

Dr NGOU TEMGOUA :

Très bien. Donc médicament efficace, médicament bien toléré, cela donne envie de le prescrire à tous les patients...

Quelle est la place de cette molécule en France ?

Dr FARNIER :

Avant d'envisager la place en France, je dirais : qu'est-ce qui se passe ailleurs ? Ailleurs, dans les autres pays, on a accepté cette molécule non seulement chez l'intolérant mais également chez le patient qui est déjà sous statine plus ézétimibe, par exemple pour proposer une triple thérapie avant d'aller éventuellement à un inhibiteur de PCSK9. Alors, cette molécule est bien sûr du point de vue économique moins chère qu'un inhibiteur de PCSK9.

En France qu'est-ce qu'on peut espérer ? La France a toujours eu une attitude relativement restrictive par rapport

aux autres pays européens. Comme l'étude de prévention cardiovasculaire a été réalisée dans une population de patients avec intolérance partielle ou totale aux statines, il est logique de prévoir qu'en France, la place de l'acide bempedoïque va être réservée à cette catégorie de patients avec intolérance aux statines, tout du moins dans les années initiales de prescription. Peut-être que dans plusieurs années, ça changera, mais si on peut espérer une acceptation par nos autorités de santé (ce qu'on saura en début de l'année 2025 normalement) ça sera pour la catégorie des patients intolérants aux statines. Après, est-ce sera pour tous les intolérants aux statines en prévention secondaire et en prévention primaire à haut risque ? je suis incapable de répondre. On va voir, il y a les deux catégories de patients, on va voir qu'est-ce qui est accepté en France comme catégorie de patients méritant le remboursement de cette molécule. Mais en théorie, si on suit l'étude CLEAR Outcomes, ce serait la prévention secondaire et la prévention primaire à haut risque qui pourraient justifier de l'acide bempedoïque s'il y a une notion d'intolérance partielle ou totale aux statines.

Dr NGOU TEMGOUA :

Et bien évidemment comme vous l'avez dit il y a un enjeu économique aussi important qu'il faudra souligner.

Est-ce que par rapport à cette nouveauté, cette molécule qui va probablement arriver dans les mois futurs ou dans les années futures en France, vous avez des espérances particulières ? est-ce que vous pensez qu'il y aura une perspective spécifique ?

Dr FARNIER :

Cela va faciliter grandement la prise en charge des patients intolérants aux statines, qui reste quand même un problème en pratique clinique. Nous n'aurons vraisemblablement pas en France initialement l'association fixe entre l'ézétimibe et l'acide bempedoïque, c'est pourtant cette association fixe qui est sans doute le plus intéressant chez un patient qui a une intolérance aux statines. Il faudrait mettre d'emblée l'ézétimibe et l'acide bempedoïque pour éviter l'escalade et les diverses étapes thérapeutique, c'est ce qui est fait dans la majorité des pays. Mais malheureusement, je pense qu'en France, on en restera à une étape d'ézétimibe seul avant de pouvoir ajouter l'acide bempedoïque. Puis après, l'espoir (mais c'est le futur), c'est d'avoir dans un même comprimé une statine, pas forcément à la dose maximale mais à une dose d'intensité modérée, donc une statine, l'ézétimibe et l'acide bempedoïque. Parce qu'avec une triple thérapie, en théorie, on va baisser le LDL cholestérol de 70 à 75 %. Effectivement, le traitement oral est loin d'être terminé et abandonné dans la stratégie d'abaissement du LDL cholestérol.

Dr NGOU TEMGOUA :

Un grand merci Dr FARNIER.