



La LDL aphérèse : un traitement méconnu des hypercholestérolémies graves

Eric Bruckert, Sophie Béliard, Antonio Gallo, David Rosenbaum, Samir Saheb
Service d'Endocrinologie métabolisme et prévention cardiovasculaire, Unité fonctionnelle d'Aphérèse, Institut E3M et IHU cardiométabolique, Hôpital Pitié Salpêtrière - eric.bruckert@aphp.fr

II Introduction et historique

Les premières techniques utilisant un dispositif de circulation extracorporelle pour l'extraction du LDL-cholestérol (LDL-c) en excès pour les formes les plus graves d'hypercholestérolémie familiale ont fait appel aux échanges plasmatiques. Il s'agit d'un principe non sélectif qui élimine le plasma du patient et le remplace par une solution de substitution. Ces techniques utilisées pour l'extraction de molécules de haut poids moléculaire comme les anticorps et les complexes immuns sont abandonnées en France pour le traitement des hypercholestérolémies mais restent utiles dans des circonstances particulières comme les hypertriglycéridémies graves avec menace de pancréatite aiguë. En chronique elles étaient associées à de nombreuses complications en particulier infectieuses.

Par la suite, des systèmes d'élimination plus sélective du LDL-c ce sont développées. Ces techniques utilisent les propriétés électrostatiques, immunologiques et physiques des particules de LDL-c pour les isoler soit du sang total, soit du plasma, après sa séparation du sang par une filtration primaire.

Les techniques **LiposorberR** (Kaneka Corporation, Osaka, Japon) et **DALI** (*Direct Adsorption of Lipoproteins*, Fresenius Medical Care Technology, Allemagne) utilisent la charge électrique du LDL-c pour l'adsorber.

L'immunoadsorption (*TheraSorbTMLDL et TheraSorbTMLDL 100 adsorbers*, Miltenyi Biotec, Allemagne) absorbe les molécules de LDL-c grâce à une liaison antigène-anticorps.

Le système HELP (*Heparin-induced Extracorporeal LDL Precipitation*, B. Braun, Allemagne), quant à lui, utilise les capacités de précipitation en milieu acide du LDL-c avec l'héparine.

Enfin, les **systèmes DFPP** (*Double Filtration PlasmaPheresis*, ou "cascade filtration"), utilisent le poids et la taille de la molécule du LDL-c pour la séparer du plasma.

II Efficacité

Le coefficient de réduction du taux de LDL-c calculé après chaque traitement témoigne de l'efficacité des techniques utilisées¹. Les différents systèmes présentent des taux d'extraction comparables, avec une baisse en

aigu de 70% du LDL-c. Il existe toutefois une remontée progressive du LDL-c. Sur la base d'un traitement tous les 15 jours cela correspond à une diminution moyenne d'environ 30% du LDL-c. En effet la baisse moyenne dépend de la fréquence des séances qui en pratique varie de 1 par semaine à une toutes les 3 semaines.

L'intervalle entre les séances est généralement de 2 à 3 semaines pour les hyper-cholestérolémies familiales hétérozygotes et de 7 à 10 jours chez les patients affichant un phénotype plus sévère. La durée moyenne d'une séance de traitement est de 2 à 4 heures. Les séances sont significativement plus courtes avec les systèmes sang total qu'avec le système plasma. Le traitement est en général prévu pour une durée longue sous réserve de l'arrivée de nouveaux traitements ou l'apparition de difficultés techniques (voie d'abord).

II Indications

En France, l'indication thérapeutique à la LDL-aphérèse nécessite l'avis consensuel d'un spécialiste des maladies des lipides ayant prouvé l'échec des traitements usuels (en particulier statine et ezetimibe), d'un cardiologue et d'un praticien spécialisé en LDL aphérèse.

Le traitement par LDL-aphérèse est indiqué :

- dans les hyper-cholestérolémies familiales homozygotes (définies par un phénotype clinique et un LDL supérieur à 5 g/l associé si possible au diagnostic génétique)², en première ligne en prévention primaire ou secondaire de la maladie coronaire, le plus tôt possible. En effet les complications cardiovasculaires liées à un envahissement artérioscléreux de la racine de l'aorte peuvent s'aggraver sous traitement pour des raisons probablement hémodynamiques³. L'âge de début dépend de la sévérité de la dyslipidémie et des possibilités pratiques (abord veineux parfois difficile des enfants très jeunes). Les données les plus récentes sur une série de 53 patients suivis pendant 21 ans montre l'efficacité de l'ensemble des traitements et la transformation du pronostic autrefois très péjoratif (espérance de vie moyenne 18 ans)⁴.

- dans les hyper-cholestérolémies familiales hétérozygotes, en plus d'un régime hygiéno-diététique et d'un traitement hypolipémiant maximal toléré en prévention primaire lorsque les valeurs de LDL-c sont supérieures à 3 g/l et en prévention secondaire d'une maladie coronaire lorsque les valeurs de LDL-c sont supérieures à 2 g/l.

Bien qu'il soit généralement admis que la LDL-aphérèse est le traitement de choix dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote (FH), il n'y a pas de consensus général sur ses autres indications thérapeutiques.

II La situation en France

A l'aide du **registre français de l'Hypercholestérolémie Familiale génétique**, nous avons récemment évalué le nombre de patients ayant les critères d'indication aux séances d'aphérèses. Ce registre regroupe des données cliniques et biologiques sur 3998 patients (février 2017) inclus de façon prospective dans 13 centres spécialisés dans la prise en charge de l'Hypercholestérolémie Familiale. Au total, 230 patients étaient éligibles aux séances d'aphérèse (5.7%) et un peu moins d'un tiers d'entre eux (30.9%, n=71) étaient effectivement traités par aphérèse lors de leur dernière visite.

Parmi les 159 patients présentant les critères d'indication aux aphérèses mais non traités par aphérèse, 58 patients étaient en prévention primaire et maintenaient un LDL-C > 3g/L malgré un traitement oral maximal toléré et 111 étaient en prévention secondaire et maintenaient un LDL-C > 2g/L malgré un traitement oral maximal toléré. Les causes de non traitement par LDL-aphérèse alors qu'il est indiqué ont fait l'objet d'un travail en cours dont les résultats nous permettront de mieux comprendre les causes de non accès au traitement (refus du patient, du médecin, difficulté d'accès à un centre spécialisé etc.).

Certains centres en particulier **en Allemagne** traitent les patients avec élévation de la Lp(a)(5). **La Lp(a)** est une variété de lipoprotéine structurellement proche des LDL mais qui en diffère par la présence d'une apoprotéine supplémentaire reliée à l'apolipoprotéine B par des ponts disulfures. Les concentrations sanguines très variables d'un patient à l'autre ont un déterminisme essentiellement génétique. Elle demeure une des lipoprotéines les moins soumises à l'environnement et les traitements hypolipémiants disponibles n'ont pas d'impact significatif sur les concentrations sanguines. Son rôle physiologique reste encore obscur et les facteurs influençant directement sa synthèse, sa

sécrétion, son catabolisme ne sont pas connus. Une élévation du taux de la Lp(a) est un facteur contribuant au développement des maladies cardiovasculaires avec un probable lien de causalité, selon les données génétiques. Toutefois aucune étude d'intervention n'a démontré que la diminution thérapeutique avait un impact positif en termes de pathologie cardiovasculaire.

Les recommandations suggèrent qu'il faut la mesure chez les patients avec hypercholestérolémie familiale ou en cas d'athérome ou de maladie cardio-vasculaire inexpliquée. En raison de son lien de causalité certains préconisent un traitement par aphérèse en cas d'élévation majeure dans un contexte de prévention secondaire. Les données des registres notamment en Allemagne ou la pratique du traitement est beaucoup plus répandue que dans les autres pays d'Europe semblent montrer un effet bénéfique sur le risque de récurrence. Cette stratégie n'est toutefois pas validée dans des essais randomisés bien conduits et donc non recommandée en France.

II Tolérance du traitement

L'incidence des effets indésirables est faible, généralement inférieure à 4 %. Ils comprennent :

- Un saignement. : tous les systèmes d'aphérèse nécessitent le recours à une anticoagulation efficace et permanente des circuits extracorporels. Elle est assurée par de l'héparine standard ou par du citrate (ACD [Acid citrate Dextrose]). Les saignements sont favorisés par l'anticoagulation du circuit et par la consommation des facteurs de coagulation durant le traitement.
- Une anémie qui résulte le plus souvent de la procédure (hémolyse mécanique et spoliation sanguine) et une élimination de la Ferritine, transferrine et vitamine B12 par des traitements chroniques.
- Un relargage de bradykinines activées par les charges négatives des adsorbants en sulfate de dextran ou au polyacrylamide peut être responsable de nausées, d'hypotensions artérielles et de douleurs abdominales. Ces manifestations cliniques sont majorées en cas de traitement par les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) C'est pourquoi il est recommandé de les remplacer par des Antagonistes du Récepteur de l'Angiotensine 2 (ARA2) avant de commencer le traitement.
- Les hypotensions artérielles et les douleurs thoraciques, favorisées par un volume extracorporel important ou un débit de prélèvement sanguin élevé.
- Des paresthésies, en cas d'hypocalcémie ou

d'hypomagnésémie induites par l'anticoagulation au citrate.

- Une réaction allergique (très rare) imposant un changement de technique.

Facteurs limitant l'accès à la LDL-aphérèse

Le principal facteur limitant, en dehors du coût, est la lourdeur contraignante du traitement qui impose en pratique une journée d'hospitalisation. Le second facteur limitant est l'abord vasculaire.

L'utilisation des voies veineuses périphériques doit toujours être privilégiée. Ainsi, les veines sont ponctionnées de façon répétée tout au long du suivi en aphérèse. Les microtraumatismes répétés des parois vasculaires sont source de fibrose, et parfois de thromboses veineuses, responsables de difficultés auxquelles sont confrontées régulièrement les infirmières. Parfois, le recours à la réalisation d'une fistule artérioveineuse est inévitable, en particulier chez les enfants et chez les adultes ayant un accès veineux difficile. Par ailleurs, la répartition géographique des centres pratiquant la LDL-aphérèse peut aussi altérer l'adhésion au traitement en obligeant les patients à parcourir de grandes distances pour être pris en charge.

Perspectives

Les nouveaux traitements en particulier les anticorps antiPCSK9 (Evolocumab et Alirocumab) qui ont leur autorisation de mise sur le marché sont un espoir important pour les patients. Malheureusement en France il est actuellement impossible de traiter les patients même les plus graves.

L'étude **ESCAPE** est une étude de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo, menée dans 14 centres aux États Unis et en Allemagne. Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'effet de l'Alirocumab 150 mg toutes les deux semaines versus placebo sur la fréquence de traitement par LDL-aphérèse chez 62 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ⁶. Ces patients étaient traités par LDL-aphérèse toutes les semaines ou toutes les deux semaines. La durée de la période de traitement en double aveugle était de 18 semaines. Il a été observé de la semaine 7 à la semaine 18 :

- une réduction de 75% du taux standardisé de traitements par LDL-aphérèse pour les patients traités par Alirocumab versus les patients traités par placebo ($P < 0,0001$),
- que 63,4% des patients traités par Alirocumab n'ont eu recours à aucune séance d'aphérèse (versus 0 dans le groupe placebo) et 38 patients (92,7%) évitaient au moins la moitié des séances d'aphérèse dans le groupe Alirocumab (versus 3 patients (14,3%) dans le groupe placebo).

En outre, les données de tolérance de cette étude, portant toutefois sur de petits effectifs de patients, sont conformes à celles observées dans les autres études du programme de développement.

Conclusion

La LDL aphérèse permet à des patients sévèrement hypercholestérolémiques d'être traités avec une procédure contraignante, coûteuse mais efficace. Les nouveaux traitements sont un réel espoir et devraient contribuer à limiter le nombre de patients traités.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt avec le sujet traité.

RÉFÉRENCES

1. Moriarty PM. Lipoprotein apheresis: present and future uses. *Curr Opin Lipidol.* 2015 Dec; 26(6):544-52.
2. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ; Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J Eur Heart J.* 2014 Aug 21; 35(32):2146-57
3. Lefort B, Saheb S, Bruckert E, Giraud C, Hequet O, Hankard R. Impact of LDL apheresis on aortic root atheroma in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2015 Mar; 239(1):158-62.
4. Bruckert E, Kalmykova O, Bittar R, Carreau V, Béliard S, Saheb S, Rosenbaum D, Bonnefont-Rousselot D, Thomas D, Emery C, Khoshnood B, Carrié A. Long-term outcome in 53 patients with homozygous familial hypercholesterolaemia in a single centre in France. *Atherosclerosis.* 2017 Jan 16; 257:130-137.
5. Franchini M, Capuzzo E, Liumbruno GM. Lipoprotein apheresis for the treatment of elevated circulating levels of lipoprotein(a): a critical literature review. *Blood Transfus.* 2016 Sep; 14(5):413-8.
6. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, Leebmann J, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, von Stritzky B, Du Y, Manvelian G. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J.* 2016 Dec 21; 37(48):3588-3595.