

La LDL-aphérèse, principes et indications

Samir SAHEB¹, Arnaud LIONET², Eric BRUCKERT¹

1- Service Endocrinologie et prévention des maladies cardiovasculaires
Hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, Paris

2- Service de Néphrologie
Centre Hospitalier régional universitaire de Lille

En pratique clinique, les mesures hygiéno-diététiques et les médicaments hypolipémiants disponibles sont souvent insuffisamment efficace dans les formes d'hypercholestérolémies familiales (HF) les plus graves. Cela survient le plus souvent chez les patients porteurs d'une HF homozygote mais aussi chez les patients hétérozygotes réfractaires ou intolérants aux médicaments. On peut alors recourir à des séances d'épuration extracorporelle du LDLc (LDL-aphérèse) pour les rapprocher de l'objectif thérapeutique préconisée par les dernières recommandations des sociétés savantes, soit la valeur seuil de LDL-c <1 g/l (voir <0.70 g/l). C'est une approche thérapeutique agressive, développée comme traitement de secours et justifiée par la gravité du pronostic de ces patients à haut risque coronarien. Elle est essentielle pour la survie à long terme dans la forme homozygote (1). La LDL-aphérèse est une technique invasive utilisant un dispositif de circulation extracorporelle semblable à la dialyse qui permet l'extraction sélective des lipoprotéines athérogènes (LDL c, VLDL c, LP (a) et triglycérides) et une baisse significative de leurs taux plasmatique.

Mots clés : Hypercholestérolémie familiale sévère, LDL cholestérol, LDL-aphérèse, maladie coronaire

In clinical practice, the medical management of severe cases of FH is challenging, the available drugs are insufficiently efficient to achieve the recommended values. LDL-apheresis was developed as rescue therapy for the treatment of severe refractory FH. This aggressive treatment is critical for long term survival in the homozygous form (1). LDL apheresis is an invasive technique using an extracorporeal circulation device similar to dialysis that allows selective extraction of atherogenic lipoproteins (LDLc, VLDLc, Lp (a) and triglycerides) and a significant decrease in their plasma level.

Keywords: Familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, LDL-apheresis, coronary heart disease

Principes et techniques :

Les premières techniques utilisées pour l'extraction du LDLc en excès ont fait appel aux échanges plasmatiques (2). Il s'agit d'un principe non sélectif qui élimine le plasma du patient, remplacé par du plasma issu du don ou un liquide de substitution. Par la suite des systèmes d'élimination plus sélective du LDLc ce sont développées. Ces techniques utilisent les propriétés physico-chimiques des particules de LDLc pour les isoler de façon sélective du sang ou du plasma. Elles utilisent les particularités électrostatiques, immunologiques, physiques (poids moléculaire-taille) ou de précipitation avec l'héparine du LDLc. Cette épuration peut être faite soit sur le plasma après sa séparation du sang par une filtration primaire, soit sur sang total. Les techniques Liposorber® -System (Kaneka Corporation, Osaka, Japon) et DALI® -System (Direct adsorption des lipoprotéines, Fresenius Medical Care Technology, Allemagne) utilisent la charge électrique du LDLc pour l'adsorber. L'immunoabsorption (TheraSorb™-LDL and TheraSorb™-LDL 100 adsorbers, Miltenyi Biotec, Germany) absorbe les molécules de LDLc grâce à une liaison antigène-anticorps. Le HELP système (Heparin-induced Extracorporeal LDL Precipitation, B. Braun Melsungen, Allemagne) quand à lui utilise les capacités de précipitation en milieu acide du LDLc avec l'héparine pour l'épurer de façon sélective. Enfin le DFPP système (Double Filtration Plasmapheresis ou cascade filtration) (Cascadeflo CE50, Asahi Kasei médicale, Japon ou Système MONET Fresenius Medical Care technologie, Allemagne) utilise le poids et la taille de la molécule du LDLc pour cibler son épuration. Tous ces systèmes nécessitent le recours à une anti-coagulation efficace et permanent des circuits extracorporels. Elle est assurée par de l'héparine standard ou par du citrate (ACD). Les traitements sont effectués en utilisant un accès vasculaire veineux, la voie périphérique est vivement recommandée.

Parmi l'ensemble de ces techniques, trois sont couramment utilisés en France dans les unités d'aphérèses ou dans les unités d'hémodialyses :

Le Liposorber® -System (Kaneka) utilise des colonnes remplies de billes de celluloses recouvertes de sulfate de dextran (adsorbant) chargé négativement qui permet de retenir les lipoprotéines présentant l'ApoB chargées positivement (VLDL, LDL, Lp(a)). Ce système permet de faire des traitements soit sur plasma soit sur sang total. Le Liposorber LA15, nécessite au préalable une séparation du plasma du sang total puis le plasma passe ensuite dans 2 colonnes qui retiennent les particules de LDLc. L'avantage de ce système est qu'il dispose d'un circuit permettant aux 2 colonnes de se régénérer alternativement entre les cycles d'adsorption, ce qui le rend pratiquement insaturables (3). Par la suite, un système d'adsorption directe de LDLc à partir de sang total a été développé, le Liposorber DHP, également basé sur du sulfate de dextran avec des colonnes de différents volumes adaptables au poids (Volume extra corporel) et au taux de LDLc des patients. (4).

Le DALI® -System (Fresenius Medical Care) a été le premier système extracorporel compatible avec le sang total. Les colonnes sont remplies de billes de polyacrylamide sur lesquelles sont immobilisées des ligands de polyacrylate chargés négativement qui lient sélectivement les particules d'apolipoprotéine B100 et éliminent ainsi de manière sélective le LDLc du sang. Ce système propose aussi différentes tailles de colonnes à adapter au poids et au taux du LDLc des patients (5-6).

Le DFPP -System est mis à disposition par deux entreprises pharmaceutiques : Asahi Kasei Médical (moniteur Plasauto filtre primaire plasmaflow et filtre secondaire Cascadeflo) et

Fresenius Medical Care (moniteur Art-universal Système Monet). Le plasma est d'abord séparé du sang total par un premier filtre et passe ensuite à travers un second filtre qui retient les composants du plasma en fonction de leur poids moléculaire y compris le LDLc (7).

Le coefficient de réduction du taux de LDLc calculé après chaque traitement témoigne de l'efficacité des techniques utilisées (8-9-10). Les différents systèmes présentent des taux d'extraction comparables comme le montrent les résultats présentés dans le tableau 1 (11). Le choix d'un système dépend de l'équipement du centre et du patient à traiter, son taux de LDLc, son intolérance à un système et la prise d'IEC. Les différentes techniques proposent plusieurs tailles de colonnes permettant de personnaliser le traitement. Le débit de prélèvement de sang varie en fonction de l'abord veineux, de l'état cardiovasculaire du patient et de l'anticoagulant utilisé, de 50 à 100 ml / min en moyenne. Le volume de sang traité et la fréquence des séances sont déterminés pour chaque patient en fonction de leur profil génétique et de l'évolution des taux plasmatiques de LDL-C. Les séances sont généralement programmées à 2-3 semaines d'intervalle pour les HF hétérozygotes et entre sept à dix jours chez les patients affichant un phénotype plus sévère. La durée moyenne d'une séance de traitement est de deux à quatre heures, toutefois les séances sont significativement plus courtes avec les systèmes sang total par rapport au système plasma.

Indications :

En dehors de l'HF homozygote, il n'existe pas de recommandations européennes communes pour le recours à la LDL-aphérèse (12). En France l'indication nécessite un avis consensuel d'un spécialiste des maladies des lipides ayant prouvé l'échec des traitements usuels, d'un cardiologue et d'un praticien référant en LDL-aphérèse.

Le traitement par LDL-aphérèse est communément indiqué :

- Dans l'HF homozygote, en première ligne en prévention primaire ou secondaire de la maladie coronarienne, le plus précocement possible.
- Dans l'HF hétérozygote, en plus d'un régime hygiéno-diététique et d'un traitement hypolipémiant maximal toléré ou lorsqu'il y a intolérance aux médicaments
 - o Soit en Prévention primaire, lorsque les valeurs de LDLc sont supérieures à 3 g/l.
 - o Soit en Prévention secondaire d'une maladie coronaire avérée lorsque les valeurs de LDLc sont supérieures à 2 g / l.

Effets secondaires

L'incidence des effets indésirables est faible, généralement inférieur à 4% (Registre de la Société Française d'Hémoaphérèse) (11-13). On peut les distinguer selon leurs mécanismes. Les hypotensions artérielles et les douleurs thoraciques sont favorisées par un volume extracorporel important ou un débit de prélèvement sanguin élevé. Des fourmillements et paresthésies peuvent apparaître en cas d'hypocalcémie et/ou d'hypo-magnésémie induites par l'anti coagulation au citrate. Des saignements prolongés sont parfois observés en fin de

séance. Ils sont favorisés par l'anticoagulation du circuit de LDL-aphérèse mais aussi par la consommation des facteurs de coagulation durant le traitement. Ils surviennent surtout chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégant au long court. L'anémie résulte le plus souvent de la procédure (hémolyse mécanique et spoliation sanguine) et les bilans sanguins répétés nécessaires à la surveillance de l'efficacité du traitement. Ce risque peut être minimisé par un contrôle du bilan martial et une supplémentation en fer (14). 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. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients qui étaient traités de façon concomitante avec adsorbants, par des IEC (15-16). C'est pourquoi il est recommandé de remplacer les IEC par des sartans avant de débiter le traitement par LDL-aphérèse à moins d'utiliser une technique par DFPP qui ne contient pas de dextran ou au polyacrylamide.

Fort heureusement les séances de LDL-aphérèse, lorsqu'elles sont réalisées dans des centres expérimentés, sont généralement bien tolérées par les patients. C'est d'ailleurs cette bonne tolérance qui justifie en partie de débiter le plus tôt possible les traitements chez les patients avec HF homozygote afin de réduire la durée d'exposition au cholestérol et de ralentir la progression de la maladie athéromateuse (17-18-19). Dans l'expérience de la Pitié-Salpêtrière, le plus jeune patient a débuté son traitement à l'âge de 3 ans.

Les facteurs limitant l'accès à la LDL-aphérèse

La LDL-aphérèse est un traitement efficace pour réduire les taux de LDLc circulants mais le rebond rapide du LDLc (quatrième jour chez les HF homozygotes sévères et deuxième semaine chez les HF hétérozygotes (20)), impose une adaptation et une individualisation du traitement. Pour être efficaces les traitements par LDL-aphérèse contraignent les patients à revenir à des intervalles plus ou moins rapprochés, parfois toutes les semaines. Dans une étude évaluant l'observance des patients suivis à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (non publiée), le seul facteur significatif de mauvaise observance qui ressort est la fréquence des traitements en raison de son impact perçu sur la qualité de vie et à l'absentéisme professionnel ou scolaire que ce traitement entraîne.

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 sources de fibrose, et parfois thromboses veineuses, responsable de difficultés auxquelles sont confrontées régulièrement les infirmières amenées à participer à la prise en charge de ces patients. Les problèmes de ponction veineuse peuvent être une source d'annulation du traitement ou d'un allongement substantiel de la durée de la séance qui peut par la suite être un facteur de mauvaise observance. Parfois le recours à la réalisation de fistule artério-veineuse 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, limitée aux centres hospitalo-universitaires peut aussi altérer l'adhésion au traitement en obligeant les patients à parcourir des grandes distances pour être pris en charge. En France il existe actuellement 17 centres de traitements prenant en charge environ 110 patients. (Registre de la Société française de Hémaphérèse ([Http://www.sfhregistre.org](http://www.sfhregistre.org))).

Enfin le prix de revient des colonnes reste cher entraînant une hausse du coût de la prise en charge de ces patients.

Conclusion

Malgré ses contraintes La LDL-aphérese, reste actuellement le traitement de recours pour réduire le taux du LDLc dans les formes sévères d'HF. A défaut d'études cliniques en raison du nombre insuffisant de patients, l'observance clinique à montrer que la LDL-aphérese contribue à améliorer significativement l'espérance de vie dans l'HF homozygote et à stabiliser les événements coronariens dans l'HF hétérozygote (21-22-23-24-25-26-27).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated by plasma exchange. *Br Med J* 1985;291:1671
2. De Gennes JL, Touraine R, Maunand B et al. Homozygous cutaneo-tendinous forms of hypercholesteremic xanthomatosis in an exemplary familial case. Trial of plasmapheresis and heroic treatment. *Bull Mem soc Med Hop Paris* 1967; 118: 1377-1402.
3. Mabuchi H, Michishita I, Takeda M, et al. A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulphate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis* 1989; 68: 19-26.
4. Kobayashi A, Nakatani M, Furuyoshi S, Tani M. In vitro evaluation of dextran sulphate cellulose beads for whole blood infusion low-density lipoprotein-hemoperfusion. *Ther Apher* 2002; 6:365-71.
5. Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, Otto V, Samtleben W. LDL hemoperfusion-a new procedure for LDL apheresis: biocompatibility result from a first pilot study in hypercholesterolemic atherosclerosis in patients. *Artif Organs* 1997; 21:1060-5.
6. Dräger LJ, Julius U, Kraenzle K, Schaper J, Toepfer M, Zygan K, Otto V, Steinhagen-Thiessen E. DALI-the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein (a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest.* 1998 Dec; 28(12):994-1002.
7. Matsuda Y, Malchesky PS, Nose Y. Assessment of currently available low-density lipoprotein apheresis systems. *Artif Organs.* 1994; 18:93-99.
8. Krebs A, Krebs K, Keller F. Retrospective comparison of 5 different methods for long-term LDL-apheresis in 20 patients between 1986 and 2001. *Int J Artif Organs* 2004; 27:137-48.
9. Bambauer R, Schiel R, Latza R. Low density lipoprotein apheresis in treatment of hyperlipidemia: experience with four different technologies. *Ther Apher.* 2000 Jun; 4(3):213-7.
10. Julius U, Parhofer KG, Heibges A, Kurz S, Klingel R, Geiss HC Dextran-sulfate-adsorption of atherosclerotic lipoproteins from whole blood or separated plasma for lipid-apheresis—comparison of performance characteristics with DALI and Lipidfiltration. *J Clin Apher.* 2007; 22(4):215-23.
11. Thompson GR. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008; 198:247–255.

12. Gilbert R. Thompson, Alberico Catapano, Samir Saheb, Marielle Atassi-Dumont, Mahmoud Barbir, Mats Eriksson, Bernhard Paulweber, Eric Sijbrands, Anton F. Stalenhoef and Klaus G. Parhofer. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Current Opinion in Lipidology* 2010, 21:492–498
13. Moriarty PM. LDL-apheresis Therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2006;8(4):282-288.
14. Bramlage CP, Armstrong VW, Zapf A, et al. Low-density lipoprotein apheresis decreases ferritin, transferrin and vitamin B12, which may cause anemia in serially treated patients. *Ther Apher Dial* 2010; 14:136–142
15. Kroon AA, Mol MJ, Stalenhoef AF. ACE inhibitors and LDL-apheresis with dextran sulphate adsorption. *Lancet* 1992; 340:1476.
16. Keller C, Grutzmacher P, Bahr F, Schwarzbeck A, Kroon AA, Kiral A. LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reaction to ACE inhibitors [letter]. *Lancet.* 1993; 341:60-61.
17. Stefanutti c, Di Giacomo S, Vivencio A, Colloridi V, Bosco G, Berni A, Rabbone I, Cerutti F, Bertolini S. Low-density lipoprotein apheresis in a patient aged 3, 5 years. *Acta Paediatr* 2001; 90:694-701
18. Lisa C. Hudgins, Bryan Kleinman, Abby Scheuer, Sharon White, Bruce R. Gordon. Long-Term Safety and Efficacy of Low-Density Lipoprotein Apheresis in Childhood for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*, Volume 102, Issue 9, 1 November 2008, Pages 1199-1204
19. Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schlienger JL, Brignon P, Roussel B. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial*; 2008 Jun; 12(3):195-201
20. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PN, Stalenhoef AF. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 2000; 152:519–526.
21. Keller C. LDL-apheresis: results of longterm treatment and vascular outcome. *Atherosclerosis* 1991; 86:1-8.
22. Tatami R, Inoue N, Itoh H, et al, LARS Investigators. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipidlowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *Atherosclerosis.* 1992; 95:1-13.
23. Waidner T, Franzen D, Voelker W, et al. The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia: results of a multicenter LDL apheresis study. *Clin Invest.* 1994; 72:858-863.
24. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, et al. Familial Hypercholesterolemia Regression Study: a randomized trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 345: 811-6.
25. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, et al. LDLApheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS): effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1996; 93:1826-1835.
26. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. and Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Long-term efficacy of low density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 82: 1489-1495, 1998.
27. Sachais BS, Katz J, Ross J, Rader DJ. Long-term effects of LDL apheresis in patients with severe hypercholesterolemia *Clin Apher.* 2005 Dec; 20(4):252-5.

Tableau1: Moyenne des pourcentages de réduction des lipoprotéines plasmatique et du Fibrinogène en fonction des différents systèmes (Thompson GR. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008; 198:247–255).

	DFPP (%)	Thermo-filtration (%)	HELP (%)	DALI (%)	DSA (%)	Immunoadsorption (%)
LDL cholesterol	56-62	61	55-61	53-76	49-75	62-69
HDL cholesterol	25-42	6	5-17	5-29	4-17	9-27
Lipoprotein(a)	53-59	61	55-68	28-74	19-70	51-71
Triglycerides	37-49	56	20-53	29-40	26-60	4-49
Fibrinogen	52-59	42	51-58	13-16	17-40	15-21