

CHRONIQUE HISTORIQUE

Introduction de la plasmaphérese comme seul traitement efficace des hypercholestérolémies maximales et redoutables : telles les Hypercholestérolémies familiales homozygotes, ou d'autre origine non éclaircie, mais réfractaires à tous les traitements classiques connus jusqu'au là *.

Jean-Luc de GENNES **

Ce texte a été présenté lors de la séance du mardi 3 octobre 2017 dédiée à l'hypercholestérolémie.

C'est la plasmaphérese avec échanges plasmatiques qui fût décidée, réalisée et réussie par moi-même, Pr. Jean-Luc de Gennes, et publiée ensuite en 1967 avec mes collaborateurs [1]. Cette publication d'utilisation de la plasmaphérese dans le traitement de l'hypercholestérolémie pure et réfractaire à tout autre moyen thérapeutique a été, à ma connaissance, une découverte certaine de ma part pour traiter les plus irréductibles des hypercholestérolémies familiales ou plus rarement d'origine non encore éclaircie.

L'histoire résumée est celle d'un jeune patient de sexe masculin âgé de 22 ans qui rentre dans mon service d'endocrinologie-métabolisme à l'Hôpital la Pitié-Salpêtrière à Paris en m'étant adressé par le Pr. Touraine, Dermatologue, où il était hospitalisé à l'Hôpital Saint-Louis à Paris. Le diagnostic est immédiatement posé : hypercholestérolémie familiale homozygote.

Le tableau clinique était habituel, mais particulièrement marqué chez ce sujet. À l'âge de 5 ans apparaissent en premier des xanthomes cutanés en plaques légèrement en relief à la face antérieure des deux poignées et au niveau de creux poplités, ainsi

* Séance du 3 octobre 2017

** Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés-à-part : Professeur Jean-Luc de GENNES

Article reçu le 2 mars 2018 et accepté le 25 juin 2018

que des xanthomes tubéreux au niveau des deux plis fessiers. Entre 8 et 10 ans se développent des xanthomes tubéreux de la taille d'un gros pois sur la face dorsale des doigts. Et c'est à 10 ans finalement, que l'Hypercholestérolémie est découverte et soumise aux divers traitements de l'époque qui restent tous sans résultat. Vers 12 ans apparaissent un gérontoxon et des xanthomes cutanés plans aux deux plis du coude et à 14 ans des xanthomes identiques dans les aisselles. Les xanthomes tendineux classiques des coudes et des tendons des extenseurs des mains étaient présentes à son entrée mais non reconnus en dermatologie. C'est à 22 ans qu'apparaissent les premières complications cardio-vasculaires sous forme de douleurs un peu atypiques car épigastriques et survenant à la marche en novembre 1964, précédant des crises nocturnes apparues 10 jours plus tard. En outre, existe une tachycardie permanente à 120/min avec un souffle systolique de pointe et un bruit de galop. La tension artérielle est à 15-6 ; mais il existe aussi un net souffle diastolique d'insuffisance aortique perçue à l'anneau aortique et le long du bord gauche du sternum. L'ECG montre une tachycardie sinusale, un bloc ventriculaire incomplet gauche, une hypertrophie ventriculaire gauche et des troubles primaires de la répolarisation. Enfin, il existe un souffle systolique sur les artères fémorales plus nettes à droit qu'à gauche, ainsi qu'un souffle sur tout le trajet de l'aorte abdominale (souffle systolique). Sur les trajets des deux carotides on trouve un double souffle systolique et diastolique. L'examen neurologique est normal, et ne révèle aucune séquelle de l'hémisphère gauche éphémère précédemment survenue et spontanément disparue.

Le bilan biologique sanguin donne les résultats suivants :

Densité optique : 0,130 (< 0,090) ; —Cholestérol Total : 7,40 g p. 1000 ; —Lipides totaux : 17,40 g p. 1000 ; —Triglycérides : 1,20 g p. 1000 ; —L'ultracentrifugation préparatrice, réalisée dans notre laboratoire, démontre la surcharge élective en β -lipoprotéines lourdes D < 1,063. (Réf. Fig. 1)

	Cholestérol	Lipides	Triglycérides
Sérum	7,21	15,81	3,55
Chylomicrons < 1.006	1,24 g ‰	2,87 g ‰	0,54 g ‰
β L P legeres < 1.019	0,12 g ‰	0,38 g ‰	0,11 g ‰
β L P lourdes < 1.063	4,93 g ‰	12,65 g ‰	0,63 g ‰
α L P < 1.21	0,29 g ‰	0,90 g ‰	0,07 g ‰
Récupération	6,58	16,80	1,40

FIG. 1. — Résultats de l'ultracentrifugation séparatrice de lipoprotéine circulante du patient AVANT la première plasmaphèrese avec échange plasmatique fait par le Docteur F. DAIROU (début mars 1965).

Enfin, une étude génétique est faite par mon assistant le Pr. F. Dairou formé sur ce point aux USA par M.S. Brown et J.L. Goldstein, prix Nobel en 1985. Dairou a identifié le trouble comme étant un LDL récepteur déficient.

Devant l'absence de réponse du cholestérol de ce jeune homme à tout médicament il est décidé, par moi-même seul, dès les premiers jours de sa rentrée, d'essayer un traitement qui n'avait jamais été proposé pour les Hypercholestérolémies auparavant, demandant au Centre de Transfusion sanguine de notre service, seul habilité pour le faire, de pratiquer une Plasmaphérèse avec Echanges Plasmatiques répétés : ceci afin de soustraire un volume suffisant de plasma hypercholestérolémique présent dans celui-ci, et le remplacer par le volume soustrait par le même volume de plasma normal toujours présent dans la banque de plasma du Centre de Transfusion de la Pitié Salpêtrière ; même éventuellement avec une petite addition de sérum albuminé à 5 %.

Ce type de plasmaphérèse a été réalisé par le Docteur U. Assogba, et les séances ont commencé au rythme de 3 à 4 fois par semaine, environ tous les 2, ou parfois 3 jours. Chaque séance comportait une soustraction de 600 à 800 ml de sang, avec réintroduction immédiate des globules sanguins : aboutissant ainsi à une soustraction d'environ 400 ml de plasma à chaque fois, soit 1200 ml ou parfois plus retirés par semaine et remplacés par une quantité équivalente de plasma normal conservé en réserve à la banque du sang. Si nécessaire, pour maintenir chez le sujet une volémie circulatoire suffisante, l'adjonction, si nécessaire, de sérum contenant 5 % d'albumine humaine. Le patient bénéficia ainsi de 43 séances de plasmaphérèse avec échanges plasmatiques en espace de 3 mois, en guise de seul traitement de son hypercholestérolémie. Sinon la prise quotidienne du régime habituel de tels malades était respectée, ainsi que la prise de tout médicament hypocholestérolémiant.

L'excellente tolérance à ce traitement, en dépit de l'état cardiovasculaire très critique précédemment détaillé, fût tout à fait remarquable : tandis qu'on voyait disparaître de façon étonnante ses crises d'angine de poitrine antérieures ; et son insuffisance ventriculaire gauche parut même plus facile à contrôler par le traitement désodé, et tonicardiaque habituel : avec même disparition du bruit de galop.

Pour la première fois, sous ce nouveau traitement toutes les anomalies lipidiques enregistrées auparavant sont spectaculairement abaissées : les lipides totaux baissent de 19 g/l à 12 g/l (chute de 37 %) ; le Cholestérol Total de 7,20 à 4,50 g/l, (36 % de baisse) ; et le LDL-Cholestérol baisse de 6,61 g/l à 4,02 g/l (39,2 % de chute) ; et le HDL Cholestérol déjà très bas à 0,29 g/l avant les plasmaphérèses semble n'avoir guère changé, reste au même chiffre à la fin : 0,30 g/l, parce que déjà très bas. Mais comme l'avenir l'a montré, son éventuelle petite descente est rattrapée spontanément après plasmaphérèse renouvelée dans les 2 à 3 jours suivants.

La dénivellation maximale de toutes les anomalies lipidiques, dont la plus importante, est celle du LDL-Cholestérol. Elle a été obtenue après 18 séances de plasmaphérèses, et non pas 43, qui fut la 43ème séance finale le 12 juillet 1965 (Fig. 2). Mais la surveillance clinique du patient se prolongera dans notre service

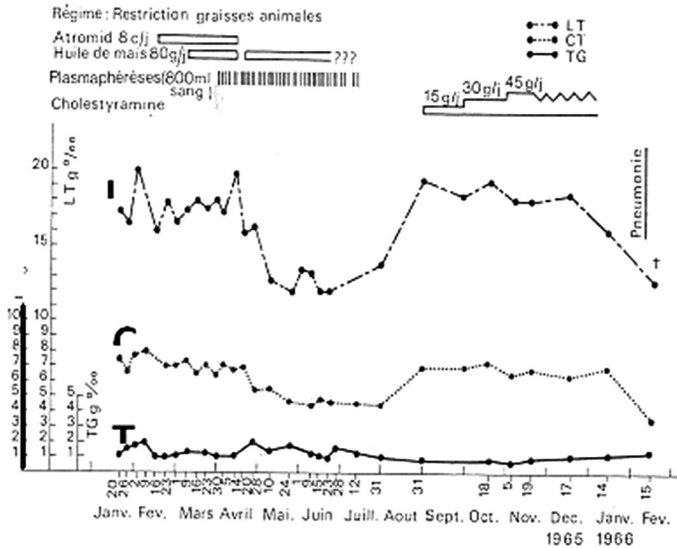


FIG. 2. — Curve biologique des taux sanguins de cholestérol (CT) des Lipides Totaux (LT), et de Triglycérides (TG) du patient avant et après 43 plasmaphèreses (= 1 plasmaphérese)

durant les deux mois suivants. Ainsi on put enregistrer la remontée du cholestérol aux chiffres de départ à la date du 31 juillet 1965. Le malade demanda alors sa sortie du service qui lui fût accordée en lui donnant un traitement de cholestyramine qui se montra, d'ailleurs, inefficace sur le contrôle lipidique suivi. La réascension du cholestérol à son niveau antérieur s'est donc, produite en l'espace de 40 à 60 jours suivant l'arrêt des plasmaphèreses. Auparavant on a noté, après la chute aigue secondaire à la fin de chaque séance de plasmaphérese, une petite remontée progressive, mais partielle, du cholestérol.

Mais au 6^e mois de sa sortie, en début février 1966, pendant un hiver très rigoureux, il déclencha subitement une pneumonie à son domicile : ceci après 8 mois consécutifs à l'arrêt des plasmaphèreses : ce long délai ne permettant pas d'attribuer cette maladie pulmonaire à une chute des anticorps dûs aux plasmaphèreses : celle-ci baisse en effet, mais revient à la normale dans les deux jours qui suivent. Il fût rehospitalisé d'urgence dans notre service le 12 février 1966. Et malgré un traitement antibiotique intensif associé aux tonicardiaques, il décéda le 18 février 1966 dans un état d'asphyxie aigue survenue brutalement : sans note cardiaque accessible associée cliniquement et électriquement, mais néanmoins toujours dans un état cardiaque critique trouvé par nous dès le début. Cependant le contrôle autopsique pratiqué par le professeur Grosogeat, éminent cardiologue, ne pût confirmer que l'atteinte athéroscléreuse tri coronaire étendue et une sténose de l'orifice aortique liée à un gros xanthome sur une des valves aortiques, mais aucune trace certaine d'un

infarctus récent ne fût trouvée. **Malgré cette fin malheureuse, ne permettant pas la poursuite des plasmaphèreses qui avait été précédemment programmée, cette observation représente un intérêt primordial. Celui-ci réside dans la toute première introduction et réalisation réussie par moi-même, avec le concours de transfuseur le Docteur U. Assogba, des plasmaphèreses avec échanges plasmatiques : inconnues jusqu'au là comme traitement d'une valeur exceptionnelle, avant que nous en fassions la preuve : en démontrant la baisse spectaculaire obtenue sur le LDL-Cholestérol.**

L'excellente tolérance de cette nouvelle thérapeutique et l'importance évidente de la chute de l'hypercholestérolémie méritent désormais d'être utilisées dans ses formes homozygotes en première ligne, et désormais à l'âge la plus précoce possible, à partir de 5 ans pour les pédiatres, dans les hypercholestérolémies homozygotes familiales à récepteur membranaire du LDL-cholestérol absent ou défectif [G. Goldstein, M. Brown]. De toute façon, ces traitements sur les formes identiques reconnues plus tardivement doivent être instaurés dans les délais les plus brefs. Ce rappel de cette expérience princeps était nécessaire, et peut-être consulté plus en détail dans mon Mémoire publié dans le bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris le **1^{er} décembre 1967** avec les résultats biologiques démontrés chez nôtre patient traité : le titre de ce Mémoire était « **Formes homozygotes cutanéotendineuses de la xanthomatose hypercholestérolémique dans une observation familiale exemplaire, avec essai de plasmaphèreses à titre de traitement héroïque** ».

Dans le rappel de cet article nous voulons simplement souligner le passage suivant de la page 3 qui affirmait déjà :

« **Cette observation représente un intérêt primordial qui réside dans la toute première introduction et réalisation réussies par moi-même seul initiateur de la plasmaphèreses avec échange plasmatique, aidé par le Docteur U. Assogba, transfuseur, et ensuite aidée dans la rédaction secondairement par mon équipe signataire de cet article, des plasmaphèreses avec échanges plasmatiques dès les années 1965-66, et publiée le 1^{er} décembre 1967** » [1].

Étant à l'évidence à l'origine le premier inaugurateur de cette technique de plasmaphèreses avec échanges plasmatiques pour les très graves hypercholestérolémies, permettant avec nos premiers moyens (sans centrifugeuse de plasma, ne possédant pas encore le séparateur centrifugeur séparateur de plasma), mais rendait nécessaire après chacune des 43 plasmaphèreses de maintenir un volume plasmatique circulant normal en injectant 400 ml de solution d'albumine humaine à 5 %.

À la suite de ce premier exemple et cette découverte, j'avais délégué mon assistant le Professeur F. Dairou pour prendre ma relève, et continuer à chaque indication valable ce traitement par plasmaphèreses avec échanges plasmatiques. Mais celui-ci a retardé la reprise de ce traitement car il désirait les reprendre en possédant le centrifugeur-séparateur des globules et du plasma qu'il n'a pas été possible d'acquérir avant l'année 1974 par difficulté d'un financement suffisant pour ce faire. C'est le 31 mai 1975 [3] que GR Thompson, dans sa première publication au Lancet, décrit 2 jeunes femmes HF Homozygotes avec atteinte athéroscléreuse des artères coro-

naires et du début de l'aorte thoracique et atteinte des valvules sigmoïdes. Il fait les mêmes échanges plasmatiques que nous avec 2 séances par semaine, 2 soustractions de plasma, et remplacement de celui-ci par du sérum additionné d'albumine. L'échange plasmatique en utilisant un séparateur à flux continu du nom « celltrifuge », la séance durait de 3-4 heures approximativement à raison de 3 séances hebdomadaires : avec à chaque fois 100 mL de plasma de chaque patient retiré et remplacé par un volume équivalent, soit de plasma, soit de fraction protéinée (solution d'albumine à 4 %). Mais dans cette publication de 1975, je ne suis plus cité comme dans les suivantes jusqu'au 1981 par G.R. Thompson. De toute manière, et pour toutes les raisons précédemment détaillées, il aurait dû me citer en premier : aussi bien dans son texte écrit que dans sa bibliographie, en citant en premier ma publication princeps du 1^{er} décembre 1967 [1] (**Formes homozygotes cutanéotendineuses de xanthomatose hypercholestérolémique dans une observation familiale exemplaire. Essai de plasmaphérèse à titre de traitement héroïque.**), c'est-à-dire, 8 ans auparavant : certes, écrite en français, mais pourtant dont je suis sûr qu'elle a été bien lue par lui à l'époque : puisque il me l'a lui-même directement déclaré. En effet, je détiens la preuve absolue qu'il n'a commencé ses plasmaphérèses avec échanges plasmatiques qu'après avoir lu ma publication princeps de Décembre 1967 : c'est-à-dire la réelle découverte par moi d'une nouvelle voie d'abord thérapeutique dans les hypercholestérolémies gravissimes et précoces telles l'H.F. Homozygote par plasmaphérèse avec échanges plasmatiques dans l'usage conventionnel de celle-ci, c'est-à-dire par répétition très rapprochée de petites soustractions plasmatiques ainsi programmées par prudence pour éviter un risque de complication circulatoire puisque cette méthode n'avait jamais été utilisée dans cette maladie métabolique du Cholestérol. G.R. Thompson, dans ses résultats publiés en 1975, a répété la même technique de plasmaphérèse par échanges plasmatiques mais avec des prélèvements plasmatiques uniques beaucoup plus élevés, de l'ordre de 2 à 3 litres de plasma en utilisant un appareil séparateur de globules et de plasma par centrifugation que nous n'avions pas à l'époque, et qui fût long à acquérir par nous pour des raisons financières, avant 1982. J'ajoute que dans les années 1968-69, moi-même avait eu l'occasion d'une rencontre directe et d'une discussion prolongée avec G.R. Thompson à Londres où il m'a félicité sur la nouveauté totale de ma publication de décembre 1967 qu'il avait déjà lue, et ensuite avait discuté avec moi pendant près d'une heure, de la technique utilisée et des indications à se servir de cette nouvelle thérapeutique dans les cas désespérés sur ce plan que j'ai précédemment cités. Il n'y a donc aucun doute sur l'antériorité de ma découverte princeps de plasmaphérèse avec échanges plasmatiques : contrairement aux phrases inexactes publiées par GR Thompson dans son article du Lancet du juin 1981 [4], où il écrit : « *L'utilisation d'échange plasmatique dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote a été pour la première fois décrite en 1975 par moi-même et mes collègues, et à cette date nous avons traité 5 tels patients par ce moyen* » (Traduit de l'anglais). De plus, la théorique première publication du même genre sur une Hypercholestérolémie d'origine biliaire écrite par L.A. Turnberg et *al.* en 1972 [30] mentionné : par lui se situe, en évidence, 5 ans après la mienne datant de 1967, ce que savait parfaitement

alors GR Thompson malgré sa publication erronée de l'historique réel effectué dans sa publication de 1981 [4]

Il est donc très curieux que G.R. Thompson m'ait cité pour la première fois en premier place... mais seulement en 1989, soit 22 ans après [32] (dans *Arteriosclerosis Supplement I 9* :I-152-I-157, janvier/février 1989). : Cette réparation, plus que tardive, fût décidée sans doute, non par lui-même mais plus probablement plutôt par influencé par un de ses signataires japonais.

Effets indésirables : ils sont peu nombreux avec les plasmaphèreses avec échanges plasmatiques, où ils se limitent à quelques baisses tensionnelles que l'on réduit facilement en ajoutant un peu de sérum salé si besoin en perfusion veineuse et ils sont peut être dus à une manque de volume vasculaire lié à la soustraction du plasma. Mais, un accident grave peut être lié à la coexistence, qui est absolument interdite, entre les différentes plasmaphèreses et un traitement de l'hypertension artérielle éventuellement associé par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour traitement de l'hypertension. Ce genre de traitement est fréquemment prescrit chez les hypertendus et devenu très populaire pour les malades en raison de la faiblesse et de la rareté d'effets secondaires. Par contre, son association au sulfate de dextran est capable de produire des effets dramatiques de type anaphylactique bien différent des effets analogues mais moindres d'hypotension de dyspnée et de bradycardie (problème traité en fin d'étude).

En ce qui concerne les possibilités de régression de l'athérosclérose par les plasmaphèreses avec échanges plasmatiques il y a très peu des résultats probants définitifs. Cependant, dans l'année de 1980 G.R. Thompson ne conclut que sur les échanges plasmatiques à long terme réalisés toutes les deux semaines et combinées, soit avec l'acide nicotinique par voie orale, ou la cholestyramine chez 4 Homozygotes a retardé la vitesse de progression de l'athéromatose et a augmenté possiblement chez les hétérozygotes la régression de l'athérome. Des résultats angiographiques d'avant le début des plasmaphèreses furent obtenus dans 3 homozygotes : sans changement des images aorto-coronaires et aortiques après 3 ans d'échanges plasmatiques chez aucun patient. Par contre, chez les hétérozygotes classiques soumis à 2 études angiographies identiques précédant les plasmaphèreses, où les patients avaient des aortographies normales, mais une athéromatose des artères coronaires. Les résultats chez les hétérozygotes sur leurs lésions athéromateuses cardiovasculaires sont nettement plus limités puisque il n'y a pas d'atteinte athéroscléreuse des valves aortiques et de début de l'aorte. Par contre, il existe une athérosclérose sévère et continue soit sur les trois artères coronaires, soit sur l'artère coronaire gauche principale. Mais les résultats positifs sur ces atteintes des échanges plasmatiques sont encore difficiles à affirmer, c'est-à-dire, incertains, mais possiblement prometteurs si on poursuit la première technique d'échanges plasmatiques qui n'a été étudiée que sur 3 ans.

Les résultats sur l'athérosclérose des aphèreses plasmatiques sont encore d'une fréquence et d'une intensité limitées du fait de leur longueur plus importante mais

encore brève sur le nombre d'années de traitement. G.R. Thompson a présenté ses propres résultats des plasmaphèreses avec échanges plasmatiques d'une assez longue durée : toutes les deux semaines pour une moyenne de survie plus longue de 5,5 années vis-à-vis de leurs frères et sœurs ayant le même trouble génétique, mais qui sont morts nettement plus jeunes sans avoir pu profiter des plasmaphèreses avec échanges plasmatiques comme les précédents. La diminution moyenne de 37 % du niveau de concentration sérique du cholestérol chez les 4 patients par les échanges plasmatiques, ce qui permet de penser à une progression de l'athérosclérose réduite, sinon stoppée par leur traitement pouvant ainsi diminuer ou retarder leur risque de mort prématurée. [5]. La concentration sérique de cholestérol mesurée immédiatement avant l'échange plasmatique était 40 % plus bas qu'avec le traitement conventionnel, ce qui représente une réduction de 50 % de la moyenne plasmatique des autres frères et sœurs ayant hérité les mêmes allèles mutantes mais restant sans traitement. Mais il faut rappeler que l'échange plasmatique réduit aussi les concentrations de fibrinogène et des plaquettes, ainsi que des HDL. Toutes celles-ci remontent à la normale en l'espace d'une semaine, tandis que les concentrations de LDL-C, remontent à nouveau plus lentement.

Les LDL-C Aphèreses

Tout d'abord, il ne faudra pas oublier que celles-ci sont issues de la même voie d'abord en plasmaphérèse, découverte par moi en décembre 1967 [1] pour le traitement des grands Hypercholestérolémies Athérogènes. Elles procèdent du souci de soustraire le Cholestérol très élevé du sujet, mais peut-être aussi d'extraire en même temps d'autres facteurs athérogènes présents dans le plasma : comme le fibrinogène, la LPa, et bien d'autres.

En pratique actuelle, 4 techniques différentes de LDL aphèreses sont en utilisation courante de par le monde (Japon, Russie, Autriche, Allemagne, France, Hollande, les Pays Scandinaves, Angleterre, USA et Cap Town en Afrique du sud).

La première est l'immuno-absorption par anticorps, (Stoffel, [29]) Cette technique utilise un flot continu de sang vers un séparateur des cellules qui pompe le plasma à travers 2 colonnes jumelles contenant des anticorps polyclonaux du mouton qui se lient à l'Apo-B₁₀₀ humaine couplée avec un gel (tampon) de sépharose 4B. Ces colonnes sont régénérées avec un tampon de glycine, et rincées par du sérum salé au moyen d'un dispositif automatique d'absorption-désorption. Chaque patient a deux colonnes dédiées qui sont ensuite stockées entre deux procédures [6].

La deuxième technique de LDL Aphérèse (G.R. Thompson [3]) Ce traitement entièrement conduit sous Héparine, (Liposorber Kaneka) utilise des colonnes remplies de billes de cellulose recouvertes de sulfate de dextran (adsorbant) chargé négativement qui permet de retenir les lipoprotéines présentant l'Apo B₁₀₀ chargée positivement (VLDL, LDL, LPa). Ce système permet de faire des traitements soit sur plasma, soit sur sang total. Sur le plasma, 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 LDL-C, etc... 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 les rend pratiquement insaturables.

Le plasma, déjà séparé des globules est traité sur 2 colonnes d'adsorption de LDL-Cholestérol, les colonnes, qui fonctionnent de façon alternative : pendant qu'une colonne épure le plasma du LDL-Cholestérol (et de la LPa) ; l'autre colonne est régénérée à fin de récupérer sa capacité maximale d'adsorption. L'anti coagulant le plus utilisée est l'Héparine.

Les deux colonnes (LA-01) qui sont alternativement utilisées et régénérées (MA-01 Kaneka, Osaka). La colonne absorbe spécifiquement LDL et VLDL via les interactions électrostatiques, et les retire du plasma jusqu'à ce que la colonne soit saturée (Makino et al, Osaka, Japon) [11]. Les résultats à long terme de cette étude de suivi avec la LDL-aphérèse donnent un support additionnel à l'efficacité et la sécurité du procédé thérapeutique bien organisée actuellement, et qui consiste à pratiquer une séance de cette technique toutes les deux semaines permettant une soustraction de 3 L du plasma déjà séparé du sang à fin de l'utiliser comme décrit plus haut, et ensuite restitua ce plasma allégé du cholestérol, immédiatement aux malades et évitant d'être obligés de lui donner d'autres substituts pour respecter la volémie temporairement soustraite comme une thérapie adjuvante pour les patients avec FH homozygote et hétérozygote, et les autres hypercholestérolémies élevées non FH mais résistantes au traitement médical [12]. Mon collaborateur le Professeur Dairou a introduit dans mon service, dès 1982 cette technique de Sulfate de Dextran qu'il poursuit avec son équipe [13], ainsi que mon autre collaborateur, le Professeur Bruckert qui me remplaça comme chef de service d'Endocrinologie et Prévention des maladies cardiovasculaires [14].

La troisième technique est une lipide-aphérèse par hemoperfusion (HELP).

« Héparine Extracorporelle et LDL Précipitation » ; Précipitation Extracorporelle LDL par l'Héparine en milieu acide. Ce modèle, assez complexe mais a bon rendement n'a été commercialisé que très récemment ; et de ce fait les résultats sont surtout à attendre. Cette technique de précipitation de LDL après induction par Héparine aboutit au transfert extracorporel du LDL plasmatique. Cette approche différente de la LDL-aphérèse implique la précipitation « on-line » des LDL au moyen de l'addition d'héparine au plasma appelé de la sorte : « Héparine, Extracorporelle LDL Précipitation » (HELP Système) [8]. La précipitation des LDL survient sans adition de cations si le pH est suffisamment bas [5,12]. Les précipités de LDL sont enlevés par filtration [9]. Le plasma est alors passé à travers une colonne de filtration pour se débarrasser du précipité. Le plasma est ensuite repassé au travers une colonne d'adsorption qui retire l'excès d'héparine, et ensuite dialysé contre un tampon de bicarbonate pour restaurer le pH à la normale avant de le retourner dans le sang du patient. Les résultats nets de ce procédé un peu complexe donnent une réduction aigue de LDL-C et de la LPa autour de 60 %, accompagnée d'une diminution du fibrinogène de 50 %. Le LDL-C d'intervalle entre les séances

est diminué de 33 % pendant 6 mois par une plasmaphérèse toutes les deux semaines. Les effets indésirables sont peu fréquents et mineurs et aucune complication hémorragique n'a été observée. La HELP améliore aussi la viscosité plasmatique et l'efficacité de la microcirculation ce qui peut expliquer la diminution remarquable des accidents coronariens après 10 ans d'expérience clinique [10].

La quatrième technique, nommée LDL-Aphérèse par le système DALI, a été le premier système extracorporel compatible avec le sang total. Les colonnes sont remplies de billes de polyacrylamide sur lesquelles sont immobilisés des ligands de polyacrylate chargés négativement qui lient sélectivement les particules d'apolipoprotéine B₁₀₀, et éliminent ainsi de manière sélective le LDL-C du sang. Ce système propose aussi différents tailles de colonnes à adapter au poids et au taux du LDL-C des patients [7]. Ce type de colonne d'absorption applicable sur une perfusion continue du sang total a été récemment développé en Allemagne (Direct Absortion of lipids : DALI system. Fresenius, Bad Homburg) [15].

Cette technique est très séduisante et prometteuse, néanmoins son prix considérable la laisse un peu pour l'avenir si son prix diminue : car elle paraît parfaitement bien tolérée, et beaucoup plus courte et facile à faire. Il y a eu, des baisses des anticorps et des globules blancs, mais extrêmement courtes, que se réparent par elles-mêmes en 48 heures quand elles sont observées.

L'efficacité et la sécurité de ces différentes techniques sont généralement bonnes, mais elles doivent normalement être nationalement assurées à cet égard en raison de la charge financière. Ainsi, en Décembre 1996 la *US Food and Drug Administration* approuva un traitement LDL aphérèses avec des colonnes de Sulfate de Dextran (Liposorber LA-15 system, Kaneka Pharma America Corporation à New York). Ce rapport résume l'expérience de 29 patients qui ont commencé la LDL-Aphérèse à l'âge de <18 et qui ont été traités dans 15 centres aux Etats-Unis de 1997 à 2007. [16]

Effets indésirables :

Ceux-ci sont réduits à quelques crises rares d'angine de poitrine facilement contrôlées par l'emploi per os des vaso-dilatateurs coronariens classiques. Mais très souvent, au contraire, on assiste pendant la plasmaphérèse à une disparition étonnante des douleurs coronaires subies avant traitement par le patient ; ou à un petit accès d'hypotension, sans doute par hypo-volémie facilement corrigée par une injection intraveineuse très simple de sérum salé. Par contre, en utilisant le sulfate de dextran, il faut se méfier d'un accident plus grave : en cas de traitement hypotenseur donné, contenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). Les accidents de cette origine ont été vus essentiellement avec le sulfate de dextran, et ont été comptés au nombre de 41 % (14/34 cas durant l'aphérèse). Dans nos cas entre septembre 1981 et décembre 1996, tous recevaient une fluide de remplacement, une fraction protéinique plasmatique et une solution d'albumine ensuite à 5 %. Les réactions sous le traitement ACE sont survenues dès les 15 premières minutes de l'aphérèse. En adition des bouffées de chaleur (10 cas sur

14 patients, soit 71 %), hypotension survenues sur 11 cas sur 14 (79 %), contre 235 cas ne prenant pas l'ACE. D'autres symptômes vus avec l'ACE incluaient des crampes abdominales et/ou de la diarrhée (7 cas de nausées et diarrhées, 5 cas de nausées seulement, 2 cas de palpitations et 1 cas de pouls irrégulier et 1 cas de frisson). Ces cas sont survenus sur un total de 186 aphérèses. 10 sur 12 réactions furent notées dans les 24h après la prise d'ACE inhibiteur recevant de l'énalapril [17]. Certains patients ont eu une baisse tensionnelle beaucoup plus grave, due à la prise non-arrêtée de d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui demande des moyens plus puissants pour arrêter les conséquences qui comportent outre l'hypotension, pouvant aller jusqu'au shock hypotensif et des accès de bradycardie.

Comme problèmes veineux, dans 4 % des cas seulement il y a eu 1 effet sérieux rapporté, avec survenue de réaction anaphylactoïde durant les procédés utilisant le DSA (Sulfate de Dextran) chez les patients utilisant des inhibiteurs de l'angiotensine. Ces réactions sont médiées par la relâche de bradykinine qui a été rapporté dans la technique DALI. Il est donc essentiel d'arrêter tout traitement hypertensif basé sur des anticorps, antitensinogènes.

Résultats des LDL Aphérèses

Le premier effet recherché est biologique, dans la baisse du LDL-Cholestérol, souvent associée à la baisse de fibrinogène et la baisse de la lipoprotéine LPa. Cependant cette baisse bien que spectaculaire, n'arrive pas tout seule à rejoindre l'objectif recherché de LDL Cholestérol sanguin au dessus de 0,77 g/L. Cependant, il a été montré dans les dernières LDL aphérèses que l'association à un traitement maximal permanent de 80 mg d'atorvastatine (seule Statine capable d'atteindre ce but) pouvait faire tomber le LDL-Cholestérol à l'objectif recherché [18, 19, 20].

Résultats cliniques :

Compte tenu en général d'une très bonne tolérance des plasmaphérèses, aussi bien par échanges plasmatiques que par LDL-aphérèses, il faut signaler que même pendant ces séances qui durent en général 3 heures, on assiste très souvent à la disparition étonnante des crises d'angine de poitrine qui paraissent donc à mettre sur le compte de la séance thérapeutique, mais sans doute, par un effet situé plutôt sur une dilatation artérielle-coronaire par les dilatateurs endogènes que par la baisse du Cholestérol. Mais ensuite sont recherchés d'autres effets biologiques positifs combinés à la réduction du taux du cholestérol LDL circulant : éventuellement associés à la chute d'autres facteurs aussi bien dans le sang qu'au niveau des dépôts artériels multiples : mais surtout cardiaques, générateurs de la plaque d'athérosclérose. On recherche une diminution et dans l'idéal, une disparition des « plaques d'athérosclérose ». Cette plaque commence par la déposition régulière dans l'intima artérielle du LDL-Cholestérol à l'intérieur des *Foam Cells* qui absorbent le surplus du LDL-Cholestérol en circulation, et diminuent déjà de plusieurs millimètres le

diamètre d'ouverture de chaque artère atteinte. Mais de plus, sur les *Foam Cells* vient s'adjoindre le fibrinogène intimal, et des cellules inflammatoires et des cellules musculaires également enflammées, et pouvant se détruire en favorisant l'apparition de fibrine. Telle est la composition complexe de la plaque d'athérosclérose qui peut facilement, avec le temps, s'épaissir pour former une sténose de l'artère, ou se rompre avec une fracture facilitant une hémorragie, et donc un hématome qui est le plus souvent l'origine de l'obstruction de l'artère c'est-à-dire, de l'infarctus, principalement l'infarctus de myocarde avec toutes ses conséquences.

Un premier effet bénéfique à ce sujet a été rapporté en utilisant ma technique, la plasmaphérèse avec des échanges plasmatiques par GR Thompson et *al.* Ils ont rapporté que 5 HF Homozygotes traitées par échanges plasmatiques pendant une moyenne de 8,4 ans ont survécu une moyenne de 5,5 années supplémentaires vis-à-vis de leur frères-sœurs également atteints de la même HF Homozygote (Thompson 1985) [5], mais que leur éloignement laissait non traités contrairement aux précédents.

Les études sur la régression ou le ralentissement de progression des lésions athéromateuses coronaires ne sont pas aussi décisives avec l'une ou l'autre variété de plasmaphérèses. Par contre, la régression, puis la disparition des xanthomes cutanés est très rapide en fonction de la baisse de cholestérol obtenue dès que celui-ci atteint un niveau circulant autour de 4 g/L de LDL Cholestérol. De plus, on sait qu'il faut arriver beaucoup plus bas en ce qui concerne l'effet biologique certain sur les lésions coronariens ou aortiques. À l'heure actuelle, même en profitant de l'apport indiscutable d'une des deux plasmaphérèses (plus souvent LDL-Aphérèse), on sait que l'on n'arrive pas au niveau optimal recherché de LDL-C circulant qui a été fixé à 3 mmol/L, soit (1,16) g/L. C'est ainsi qu'une incertitude pèse encore sur la possibilité d'arriver, même dans la meilleure situation, à réduire ou effacer complètement la sténose coronaire ou les différentes irrégularités artérielles facilitant l'athérosclérose coronaire. Actuellement des études artériographiques et échographiques des coronaires sont en train, après au moins 5 à 8 ans des plasmaphérèses principalement, de LDL-Aphérèse de tenter de montrer l'amélioration, voire même, l'effacement des lésions coronaires. Mais une incertitude continue à peser sur les résultats positifs qui existent, mais qui sont difficiles à démontrer sur le plan numérique, vu le petit nombre des LDL-Aphérèses, et la multiplicité des techniques qui ne permettent pas d'être comparées entre elles : ceci d'autant que la disposition de placebos est à l'évidence éthiquement interdite devant une situation si hautement et précocement mortifère. Par contre, des essais très intéressants ont été faits sur la régression de l'athérosclérose des artères coronaires du cœur transplanté du fait de l'état athéros-cléreuse irrattrapable de certains sujets homozygotes atteints. La surveillance visuelle endogène des artères coronaires transplantées, au départ naturellement tout à fait saines, ont été retrouvées, au bout de 3 ans, enduites de la première nappe athéroscléreuse formée par l'épaississement de l'endotélium par des dépôts artériels évidents dans l'endocyte des phagocytes. Cette constatation a amené à traiter donc, au tout début, la formation d'une plaque d'athérosclérose par la

LDL-Aphérèse, et d'obtenir au bout de 4 ans la disparition totale de ce début d'athérosclérose coronaire du cœur transplanté. Voilà le plus prometteur exemple qu'on puisse donner encore sur la possibilité de faire éventuellement faire disparaître par les plasmaphèreses d'un type ou l'autre les plaques constituées d'athérosclérose repérées par angiographie à condition que leur âge de constitution ne soit pas sans doute trop ancien [21]. Pour les Hypercholestérolémies homozygotes l'espoir d'arriver à bien lutter contre l'athérosclérose qui commence très tôt, vers 8-9 ans, parfois plus tôt, est de commencer les plasmaphèreses dès le plus jeune âge possible, fixé normalement entre 5 et 7 ans. Même un enfant homozygote, cas unique, a commencé les LDL aphèreses à l'âge de 3 ans.

Dans les LDL aphèreses, un patient a commencé dès l'âge de 4-5 ans alors qu'il n'avait aucune anomalie athéromateuse à l'âge de 5 ans : et il a continué l'aphérèse durant 15 ans. A 18 ans, un échocardiogramme ne montrait aucune lésion athéromateuse coronaire ou aortique, tandis que son frère le plus jeune non traité avait à l'âge de 6 ans une sténose supra valvulaire aortique. Un autre patient, à l'âge de 10 ans n'avait aucune lésion sténotique de l'aorte ou de la valve aortique mais une sténose de 100 % de l'artère coronaire droite apparue à l'âge de 27 ans [11]. Ces résultats montrent chez les FH Homozygotes qu'en dépit du traitement du LDL aphérèse et de l'abaissement intensif du LDL Cholestérol, quelques patients montrent une progression vers l'athérosclérose sur les artères coronaires et sur la valve aortique. D'ailleurs, ce fait a été également noté par d'autres auteurs comme Naito et al : sur 10 Homozygotes traités a trouvé une seule réduction de la sténose coronarienne sur 2 Homozygotes contrôlés par une angiographie coronaire [22]. Tatami et al ont rapporté une régression atheromatose par LDL-Aphérèse, à la fois chez les Homozygotes et les Hétérozygotes qui avaient subi un traitement par LDL-Aphèreses. La régression de la sténose coronaire fut observée par angiographie dans 14 cas incluant 4 Homozygotes (14/37 patients). Ceci suggère que la réduction du cholestérol à moins de 1 g/L est importante pour prévenir aussi bien la progression que la régression de sténoses artérielles coronaires [23]. Koga, sur une expérience de 7,7 ans des LDL aphèreses sur 2 Homozygotes et 9 Hétérozygotes, trouve que les 2 Homozygotes continuant une progression d'athérosclérose. Mais il a montré aussi une régression carotidienne athéroscléreuse chez un patient Hétérozygote par une ultrasonographie du mode B [24]. En résumé, il pense que la LDL-Aphérèse est effective pour la prévention de l'athérosclérose dans les artères coronaires, sur la valvule aortique et sur l'artère carotidienne à condition de commencer aussi tôt que possible la LDL-Aphérèse, avant l'établissement des lésions d'athérosclérose. Donc, la LDL Aphérèse a ses limitations de traitement dans la FH parce-que quelques patients développent une athérosclérose très agressive en dépit d'avoir leur cholestérol circulant sérieusement contrôlé par la LDL Aphérèse.

Ces résultats limités, comme on l'a vu, de LDL-aphèreses sur l'athérosclérose des hypercholestérolémies, particulièrement chez les Homozygotes, nous obligent à rechercher quels étaient les résultats obtenus dans la première plasmaphèreses avec

échanges plasmatiques. En prenant des résultats de G.R. Thompson, publiés en 1980 sur 2 cas Homozygotes mâles avec une séance 2 fois par semaine, et soustraction de 2,3 à 4 litres de la fraction protéique du plasma il a obtenu une bonne mobilisation et réduction des dépôts cutanées et tendineux de cholestérol. Les résultats angiographiques, pour étudier l'effet sur l'athérosclérose artérielle en 4 ans, suggèrent que leurs lésions aortiques n'ont pas progressé durant les 2 à 3 ans de traitement au niveau de la valvule aortique et du rétrécissement aortique supra-valvulaire, mais qu'il y a eu une augmentation de calibre de la sténose coronaire sur la branche descendante de la coronaire gauche, déjà après un an de traitement. La signification de cette diminution du degré d'ectasie sur la branche descendante de la coronaire gauche étant difficile à interpréter. Sur la coronaire droite, la signification de la diminution de degré d'ectasie est également difficile à évaluer. Une résolution spontanée de telles structures a été, en effet, rapportée, mais cependant, pas chez les patients atteints d'Hypercholestérolémie Familiale Hétérozygote [25]. Mabuchi et al. [26] a décrit un traitement de 6 ans sur 43 patients dont le Cholestérol était au-dessous de 3,64 mmol, en dépit d'un traitement médical. Ils ont reçu alors un traitement d'aphérèses avec des échanges plasmatiques pour les comparer à d'autres patients identiques au nombre de 87 laissés en traitement médical intensif sans LDL-aphérèse. Ceci aboutit à un total de 130 patients inclus dans cette étude comparative. La LDL-Aphérèse pratiquée utilisa des billes de cellulose liées de façon covalente au sulfate de dextran (Liposorber Kaneka) comme adsorbant spécifique de l'apoprotéine B. Plus de patients dans le groupe aphérèses (43) avait été traités par un pontage coronarien. La fréquence de séances de LDL-Aphérèses était de 2 fois/mois. La LDL-aphérèse a réduit le LDL-Cholestérol de 58 % vis-à-vis du taux de départ (qui était de 7,42 \pm 1,73 mmol/L), et les autres ont leur cholestérol réduit de 28 % (6,3 à 4,2 mmol). Les taux d'événements coronaires pendant la LDL-Aphérèse après 6 ans de traitement, fut plus bas de 72 % vis-à-vis du groupe traité par traitement médical pendant les 6 ans suivantes, la tolérance de la LDL-aphérèse fût excellente chez tous les patients. Par contre, les patients avaient une Hypercholestérolémie plus sévère que les patients traités médicalement. La LDL-aphérèse a réduit le Cholestérol Total et le LDL-Cholestérol plus fortement que dans le groupe traité médicalement (143), elle a réduit encore plus fortement la Lp(a) et le fibrinogène, et elle a amélioré la rhéologie sanguine et la fonction endothéliale des artères coronaires, et peut avoir amélioré le pronostic du groupe de FH [27].

Ces premiers résultats plutôt optimistes sont encore mieux illustrés dans la *LDL-Apheresis Regression Study* (LARS) [28], celle-ci a inclus 13 institutions japonaises pour investiguer l'effet combiné de la LDL-aphérèse par sulfate de dextran et traitement médicale du cholestérol, 37 patients avaient au départ un cholestérol moyen (avant la LDL-aphérèse) de 627 mg/dL chez les Homozygotes et de 380 mg/dL chez les Hétérozygotes. La fréquence de la LDL-Aphérèse fût appliquée régulièrement : commencée à 1 fois/semaine, puis, réduite à 1/fois toutes les deux semaines, et même ensuite, 1/fois toutes les 4 semaines, ceci dépendant du niveau du cholestérol obtenu avant de prendre cette dernière décision. Les 37 patients qui furent traités par

la LDL-Aphérèse incluant 7 Homozygotes FH et 25 Hétérozygotes FH plus 3 patients avec Hypercholestérolémie très élevée non-confirmée FH, et 2 patients avec Hyperlipidémie Familiale Combiné (FCHL). Une des deux drogues en combinaison avec les aphérèses fût donnée à 12 patients : 7 patients recevant médicalement la cholestyramine, plus 12 patients recevant une combinaison de 2 drogues dont 7 comprenant la cholestyramine et 5 patients recevant 3 drogues. 5 autres recevant 3 drogues. 28 patients sur 37 (76 %) avaient une maladie coronaire (CAD) avec atteinte d'au moins 2 artères coronaires. L'angiographie coronaire fut faite d'abord au début de l'installation de la CAD, et fût répétée plus d'un an après pour regarder l'effet de la LDL-aphérèse sur le changement de la sténose coronaire. La régression des lésions coronaires fût de 37,8 % sur les 37 cas, mais elle fût de 57,1 % dans 7 cas Homozygotes FH, et de 33 % chez 10 cas Hétérozygotes FH. L'absence de changement fût de 18 cas au total de 37 cas, mais de 46,6 % chez les Homozygotes FH sur 3 cas, mais de sur 33 cas, c'est-à-dire de 15 % chez les Hétérozygotes FH. Sur 5 cas du total elle est de 13,5 %. Chez les Homozygotes, sur 0 cas elle est de 0 %, et enfin, sur les Hétérozygotes, sur 5 cas, la fréquence est de 16,7 %. Ces résultats suggèrent que la LDL-Aphérèse combinée à un traitement médical d'abaissement du Cholestérol est capable d'induire une régression de l'Athérosclérose coronaire par l'abaissement du cholestérol dans le FH à haut risque cardiovasculaire, qui, de ce fait, mérite de bénéficier de ce traitement conjugué. D'autres études ultérieures seront utiles pour confirmer ces premières constatations.

L'étude américaine publiée en 2008 [29], où sont concentrés des enfants pour faire cette étude dans 15 sites durant 11 années après l'approbation par la Food and Drug Administration de la LDL-Aphérèse par sulfate de dextran aux Etats-Unis. Ils ont pu ainsi réunir 29 patients qui ont commencé leur LDL-Aphérèse avant l'âge de 18 ans dans ces 15 sites, et ils l'ont prolongée pendant 11 ans. De ces 29 patients, 20 ont été traités actuellement avec un âge moyen, au départ de 6 ans +/- 4 ans jusqu'à 21 ans. Le cholestérol de base était de 521 +/- 126 mg/dL, et il fût diminué par les plasmaphérèses de 75 % de façon aigue (post-séance), et en moyenne sur les séances espacées à 2 par semaine, le cholestérol a été descendu de 48 %. Les effets adverses ont été peu fréquents, mais l'athérosclérose repérée sur les artères coronaires, sur l'aorte et sur la valve aortique était évidente en angiographie et en échographie dans 60 % de ces cas. Elle est restée à ce chiffre, mais dans certains cas elle a progressé plus sévèrement en donnant une maladie symptomatique dans 6 cas sur 29, soit 30 %. En conclusion, la LDL aphérèse bien tolérée pendant des décennies, même chez les très jeunes enfants doit être prescrite dans le cas d'une Hypercholestérolémie Homozygote Familiale, bien que son traitement très prolongé n'arrive pas à faire descendre son LDL Cholestérol au niveau ciblé de < 1 g/dL. Cette conclusion peut-être discutée si l'on ajoute à ce traitement de plasmaphérèse un autre traitement médicamenteux poursuivi et actif, comme nous l'avons rapporté précédemment dans le groupe LARS japonais. Si les résultats finaux recherchés sur l'athérosclérose paraissent très disparates aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Chez ces derniers où on doit conclure cependant que tout enfant dépité FH

Homozygote doit être traité le plus précocement possible, peut-être entre 3 et 5 ans par des LDL-Aphèreses poursuivies pendant plus de 10 ans, et éventuellement aidés à partir de 10 ans par un traitement médicamenteux quotidien comme l'atorvastatine qui est celui qui paraît le plus efficace, et relativement bien toléré. Donc, un centre de traitement par plasmaphèreses maintenant surtout pratiqué sous forme de LDL-Aphèrese mérite d'être représenté avec des centres bien formés dans chaque pays à une fréquence dépendant du nombre local de ces maladies. La comparaison dans certains cas mériterait d'être faite encore entre les plasmaphèreses avec échanges plasmatiques découvertes par nous, et les LDL-aphèreses qui semblent ne pas résoudre dans des nombreux cas la disparition recherchée des plaques athéromateuses, et parfois même ne pas s'opposer suffisamment à leur progression.

RÉFÉRENCES

- [1] JL de Gennes, R. Touraine, B Maunand, J. Truffert, Ph. Laudat. Formes homozygotes cutanéotendineuses de xanthomatose hypercholestérolémique dans une observation familiale exemplaire. Essai de plasmaphèrese à titre de traitement héroïque. Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 1967;118:1377-1402.
- [2] **R. Bambauer, R. Schiel, R. Latza and Jens Klinkmann. Treatment of Severe Hyperlipidemia: Six Years' Experience with Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Artificial Organs*. 1996 ; 20:336-9.
- [3] G.R. Thompson, R. Lowental, N.B. Myant. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *The Lancet*. 1975;1:1208-11.
- [4] G.R. Thompson, Plasma Exchange for Hypercholesterolaemia. *The Lancet*. 1981; 317:1246:48.
- [5] G.R. Thompson, J.P. Miller, J.L. Breslow. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. *British Medical Journal*. 1985 ; 291.
- [6] G.R. Thompson, Recommendations for the use of LDL-apheresis. *Atherosclerosis*. 2008; 198:247-55.
- [7] S. Saheb, A. Lionet, E. Bruckert. La LDL-aphèrese, principes et indications. *Journal de Transfusion Clinique et Biologique*. 2015;22:198.
- [8] Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Scheler F, Seidel D. Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH;first clinical application of the HELP system. *Klin Woch*. 1987;65:161-8
- [9] Armstrong VW, Windish M, Wieland H. et al. Selective continuous extracorporeal elimination of low density lipoproteins with heparin at acidic pH. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1983; 29:323-8
- [10] D. Seidel. H.E.L.P. Apheresis Therapy in the Treatment of Severe Hypercholesterolemia: 10 years of Clinical Experience. *Artificial Organs*. 1996;20:303-10.
- [11] **H. Makino, M. Harada-Shiba. Long-term Effect of Low-density Lipoprotein Apheresis in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Therapeutic Apheresis and Dialysis journal*. 2003;7:397-401.

- [12] BR Gordon, SF Kelsey, PC Dau, AM Gotto Jr, K Graham, DR Illingworth, et al. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Liposorber Study Group. Am J Cardiol.* 1998;81:407-11.
- [13] F. Dairou, J. Rottenburg, J. Truffert, U. Assogba, E. Bruckert, J.L. de Gennes, C. Jacobs. Plasma Exchange Treatment for severe Familial Hypercholesterolemia : A comparison of two different Techniques. *Contrib Infus Ther.*1988;23:152-9.
- [14] S. Saheb, A. Lionet, E. Bruckert. La LDL-aphérèse, principes et indications. *Journal de Transfusion Clinique et Biologique*, 2015.
- [15] T. Bosch, B. Schmidt, M Blumenstein, HJ Gurland. Lipid apheresis by hemoperfusion:*in vitro* efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artificial Organs.* 1993;17:640-52.
- [16] Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008;102:1199-204. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.049. Epub 2008 Sep 5.
- [17] H.G. Owen and M.E. Brecher, atypical reactions associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Journal Transfusion.* 1994;34.
- [18] V.G. Athyros, A.A. Papageorgiou, H.A. Hatzikonstandinou, V.V. Athyrou, A.G. Kontopoulos. Effect of Atorvastatin versus Simvastatin on lipid profile and plasma fibrinogen in patients with Hypercholesterolemia. A pilot, randomized, double blind, dose-titrating study. *Clinical Drug Invest.* 1998;16:219-27
- [19] A.D. Marais, R.P. Naoumova, J.C. Firth, C. Penny, C.K.Y. Neuwirth and G.R. Thompson. Decreased production of low density lipoprotein by atorvastatin after apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *J. of Lipid Research.* 1997;38.
- [20] S. Banyai, M. Banyai, J. Falger, M. Jansen, E. Alt, K. Derfler, R. Koppensteiner. Atorvastatin improves blood rheology in patients with familial hypercholesterolemia (FH) on long-term LDL apheresis treatment. *Atherosclerosis.* 2001;159:513-19.
- [21] J.W. Park, M. Merz, P. Braun. Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein-apheresis. *The journal of Heart and Lung Transplantation.* 1997;16.
- [22] C. Naito, A. Yamamoto, Y. Saito et al. Long term effect of LDL apheresis in Japan. *Biomat Art Cells Immob Biotech.* 1991;19:19-26
- [23] R. Tatami, N. Inoue, H. Itoh et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with Familial Hypercholesterolemia: a multicenter study. *Journal Atherosclerosis.* 1992;95:1-13
- [24] N. Koga. The retardation of progression, stabilization, and regression of coronary and carotid atherosclerosis by low density lipoproteine apheresis in patients with Familial Hypercholesterolemia. *Ther Apher.* 1997;1:260-70
- [25] G.R. Thompson et al. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia.br. *Heart J.* 1980;43: 680-8
- [26] H. Mabuchi et al. Long term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology.* 1998;82.
- [27] K. Igarashi, M. Horimoto, T. Takenaka, H. Inoue, S. Miyata. Acute cholesterol lowering therapy with LDL-apheresis improves endothelial function of the coronary microcirculation in patients with Hypercholesterolemia. *Circulation.* 1995;92:1-452.
- [28] R. Tatami, N. Inoue, H. Itoh, B. Kishino, N. Koga, Y. Nakashima, T. Nishide, K. Okamura, et all. For the LARS Investigators. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolaemia: a multicenter study. *Atherosclerosis.* 1992;95:1-13

- [29] W. Stoffel, T. Demant. Selective removal of apolipoprotein B-containing serum lipoproteins from blood plasma. *Proc. NatL Acad. Sci. USA.* 1981;78:611-15.
- [30] L. A. Turnberg, M. P. Mahoney, M. H. Gleeson, C. B. Freeman, A. H. Gowenlock Plasmapheresis and plasma exchange in the treatment of hyperlipaemia and xanthomatous neuropathy in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut.* 1972;13:976-81
- [31] HC Geiss, KG Parhofer, P Schwandt. Atorvastatin compared with simvastatin in patients with severe LDL hypercholesterolaemia treated by regular LDL apheresis. *J Intern Med.* 1999 ; 245:47-55.
- [32] G.R. Thompson, M. Barbir, K. Okabayasi, I. Trayner, S. Larkin. Plasmapheresis in Familial Hypercholesterolemia. 1989;9(Suppl):1152-7.

****Addendum :** Bibliographie des auteurs étrangers et français respectant l'antériorité de ma découverte des Plasmaphérèses : dans le traitement d'Hypercholestérolémies gravissimes, notamment celles de l'enfant ou des jeunes victimes d'une HF Homozygote présentant une résistance maximale à tous les traitements normalement actifs ; ainsi que dans toutes les autres Hypercholestérolémies réfractaires d'emblée ou non à tous les âges. Plusieurs d'entre eux d'ailleurs, me citent aussi dans leurs premières lignes de leur texte pour souligner que c'est bien moi qui ai découvert le premier la voie thérapeutique de la plasmaphérèse.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES COMPLÉMENTAIRES

Antériorité du professeur de Gennes sur la découverte des plasmaphérèses (avec échanges plasmatiques) publié le 1^{er} décembre 1967 dans le Bulletin de la société médicale des hôpitaux de Paris :

[1] JL de Gennes, R. Touraine, B Maunand, J. Truffert, Ph. Laudat. Formes homozygotes cutanéotendineuses de xanthomatose hypercholestérolémique dans une observation familiale exemplaire. Essai de plasmaphérèse à titre de traitement héroïque. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris.* 1967; 118:1377-1402.

F. Dairou, 1988, p. 1679 : « Déjà en 1967 l'un d'entre nous avait réussi d'héroïques soustractions plasmatiques [2], mais l'absence d'appareil séparant aisément le plasma avait empêché la poursuite de ces essais. »

F. Dairou, J. Rottenburg, J.L. de Gennes, U. Assogba, E. Bruckert, C. Jacobs, J. Truffert. Comparaison des traitements des formes sévères d'hypercholestérolémie familiale par échange plasmatique total et épuration sélective des lipoprotéines de basse densité (LDLaphérèse). *La Presse Médicale.* 1988;17.

KP Mellwig, U. Gleichmann, 1993, p. 63 : « Die erste kasuistik über die behandlung der familiären hypercholesterinämie mittels plasmaaustausch (plasma exchange, PE) erschien 1967 [7]. Erst 1975 wurde die erste systematische PE-studie bei FH-patienten publiziert [8]. »

U. Gleichmann, H. Mannebach (Hrsg.). 20 Jahre Kardiologie 1973-1993. Steinkopff Verlag Darmstadt: Steinkopff, 1993.

[7] de Gennes et al. [8] GR Thompson

F. Dairou, 1994, p. 328 :

« Déjà en 1967, De Gennes et al. [1] avaient réussi des soustractions plasmatiques répétées pour abaisser la cholestérolémie d'une forme homozygote gravissime d'hypercholestérolémie... »

F. Dairou, U. Assogba, E. Bruckert, J.L. de Gennes, G. Turpin. Efficacité biologique des LDL aphérèses dans les hypercholestérolémies majeures. *Ann. Med. Interne,* 1994. 145, N° 5 pp. 328-332.

R. Bambauer 1996 p. 336 : « In 1967, de Gennes et al. [9] first published data about lipid apheresis as a "heroic treatment" for recalcitrant hypercholesterolemia. In 1981, Stoffel et al. [10] coined the term "LDL-Apheresis" »

R. Bambauer, R. Schiel, R. Latza and Jens Klinkmann. Treatment of Severe Hyperlipidemia: Six Years' Experience with Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Artificial Organs* 20:336-39.

[9] De Gennes, [10] Stoffel.

U. Assogba et al. 1999, p. 986 : « Dès la première plasmaphérèse, une tentative de traitement héroïque a été réalisée par de Gennes et al. en 1967 [11]. »

U. Assogba, F. Dairou, G. Turpin, E. Bruckert. Traitement par LDL-aphérèse, techniques et indications. *La Presse Médicale*, 15 mai 1999/28/No. 18. p. 985-991

JD. Lalau et al., 2000, p. 18 : « Le principe de l'extraction plasmatique des lipoprotéines a d'abord été réalisé par de Gennes [Réf 1]. »

J.D. Lalau, P. Morinière, G. Jarry, J.B. Palcoux. Traitement par LDL-aphérèse : nouvelles perspectives. *La Lettre du Cardiologue*, N° 324, février 2000.

H. Makino, Harada-Shiba. 2003, p. 397 : « The first trial of LDL apheresis in homozygous FH patients was performed by DeGenne JL et al. in 1967 [9]. »

H. Makino, M. Harada-Shiba. Long-term Effect of Low-density Lipoprotein Apheresis in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Therapeutic Apheresis and Dialysis journal*. 7(4):397-401, 2003.

Claudia Stefanutti et al., 2009, p. 1103 : “ The merit of having been the first to introduce a therapeutic extracorporeal technique called plasma-exchange in the treatment of grave genetically determined dyslipidemia goes to de Gennes et al., The successful clinical use of plasma exchange, to treat severe hypercholesterolemia was further and widely described in 1975 by Thompson et al. ”

C. Stefanutti, S. Di Giacomo, B. Mazzarella, et A. Castelli. LDL Apheresis: A Novel Technique (LIPOCOLLECT 200). *Artificial Organs*. 2009;33:1103-8.

F. Kardaş et al. 2012, p. 339 : « De Gennes first reported the effectiveness of plasma exchange in successfully reducing plasma cholesterol levels in 1967. In 1976 Lupien performed plasmapheresis to selectively remove LDL-C. »

F. Kardaş, A. Cetin, M. Solmaz, R. Buyukoglan, L. Kaynar, M. Kendirci, B. Eser, A. Unal. Successful treatment of homozygous familial hypercholesterolemia using cascade filtration plasmapheresis. *Turk Journal Hematol*. 2012;29:334-41.

Ulrich Julius et al., 2013 p. 693 : “ In 1967, the first plasmapheresis (discontinuous flow) to treat patients with homozygous familial hypercholesterolemia was performed [1]. In the 1980s and 1990s several lipoprotein apheresis methods that more specifically eliminate atherogenic LDL and lipoprotein(a) (LP(a)) were developed [2-9] ”.

U. Julius, S. Fischer, U. Schatz, B. Hohenstein, S. Bornstein. Lipoprotein apheresis : an update. Review. *Clin. Lipidol*. 2013;8:693-705.

[1] JL de Gennes, R. Touraine, B Maunand, J. Truffert. Formes homozygotes cutanéotendineuses de xanthomatose hypercholestérolémique dans une observation familiale exemplaire. Essai de plasmaphérèse à titre de traitement héroïque. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. 1967; 118:1377-1402.

[2-9] 2-C. Otto, 3-WO Ritcher, 4-R. Klingel, 5-U. Julius, 6- D. Seidel, 7- VW Armstrong, 8- LG Drager et 9-U. Julius.

S. Saheb et al. 2015 : « Les premières techniques utilisées pour l'extraction du LDL-C en excès ont fait appel aux échanges plasmatiques [2].

S. Saheb, A. Lionet, E. Bruckert. La LDL-aphérèse, principes et indications. *Journal de Transfusion Clinique et Biologique*. Société française de transfusion sanguine, Paris, 2015.

[2] De Gennes et al.

