

An aerial photograph of a large cable-stayed bridge with five tall white pylons, spanning a wide valley. The landscape below is a patchwork of green and yellow fields, with some small villages and roads visible. The sky is a pale blue with light clouds.

Actualités sur les supports hépatiques artificiels

Dialyse à l'albumine par le système MARS®

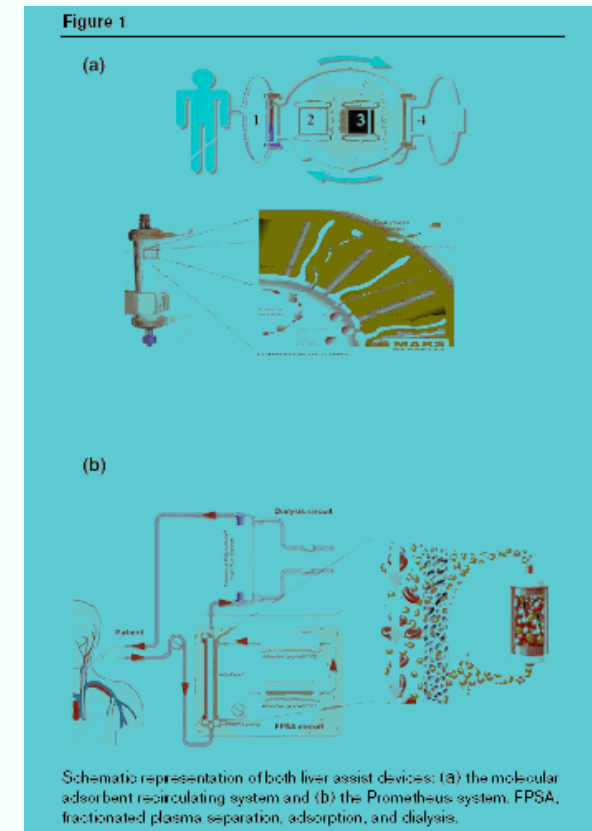
Le MARS® au cours des hépatites fulminantes

Christophe Camus

SMIRM, Hôpital Pontchaillou, Rennes

Introduction

- **Méthodes extra-corporelles de suppléance hépatique**
 - **Systèmes non cellulaires**
 - Dialyse à l'albumine MARS (molecular adsorbent recirculation system)
 - Prometheus (plasmafiltration, plasmadsorption, dialyse)
 - SPAD (single pass albumin dialysis)
 - **Systèmes cellulaires (foie bioartificiel)**



Rationnel I

- **Substances hydrophiles et hydrophobes (lipophiles) accumulées dans l'IHA**
 - **Mercaptans**
 - **Ammoniac**
 - **Lactate**
 - **NO**
 - **Bilirubine**
 - **Acides biliaires**
 - **Acides gras**
 - **AAA**
 - **Prostacycline**
 - **ADMA « asymmetric dimethylarginine »**
 - **Cytokines (TNF- α , IL-6, IL-10...)**

Rationnel II

- **L'albumine est un ligand potentiel**
- **MARS introduit par Stange et Mitzner**
- **But: épurer les solutés liés par fixation à l'albumine**
- **La technique utilise un moniteur spécifique (MARS monitor) couplé à un générateur de dialyse ou une machine d'hémofiltration**

Dialyse MARS : résultats actuels

- **MARS améliore l'encéphalopathie et la survie à court terme en cas de décompensation aiguë sur IHC**
- **Dans l'IHA, les données sont encore peu nombreuses et incertaines**
- **Essai FULMAR : fin des inclusions**
- **L'amélioration de survie de quelques jours pourrait augmenter les chances d'obtenir un greffon hépatique en urgence, voire d'éviter la transplantation**

Mitzner S, Liver Transpl 2000;6:277-86
Heemann U, Hepatology, 2002;36:949-58
Hassanein T, Hepatology 2007;46:1853-62

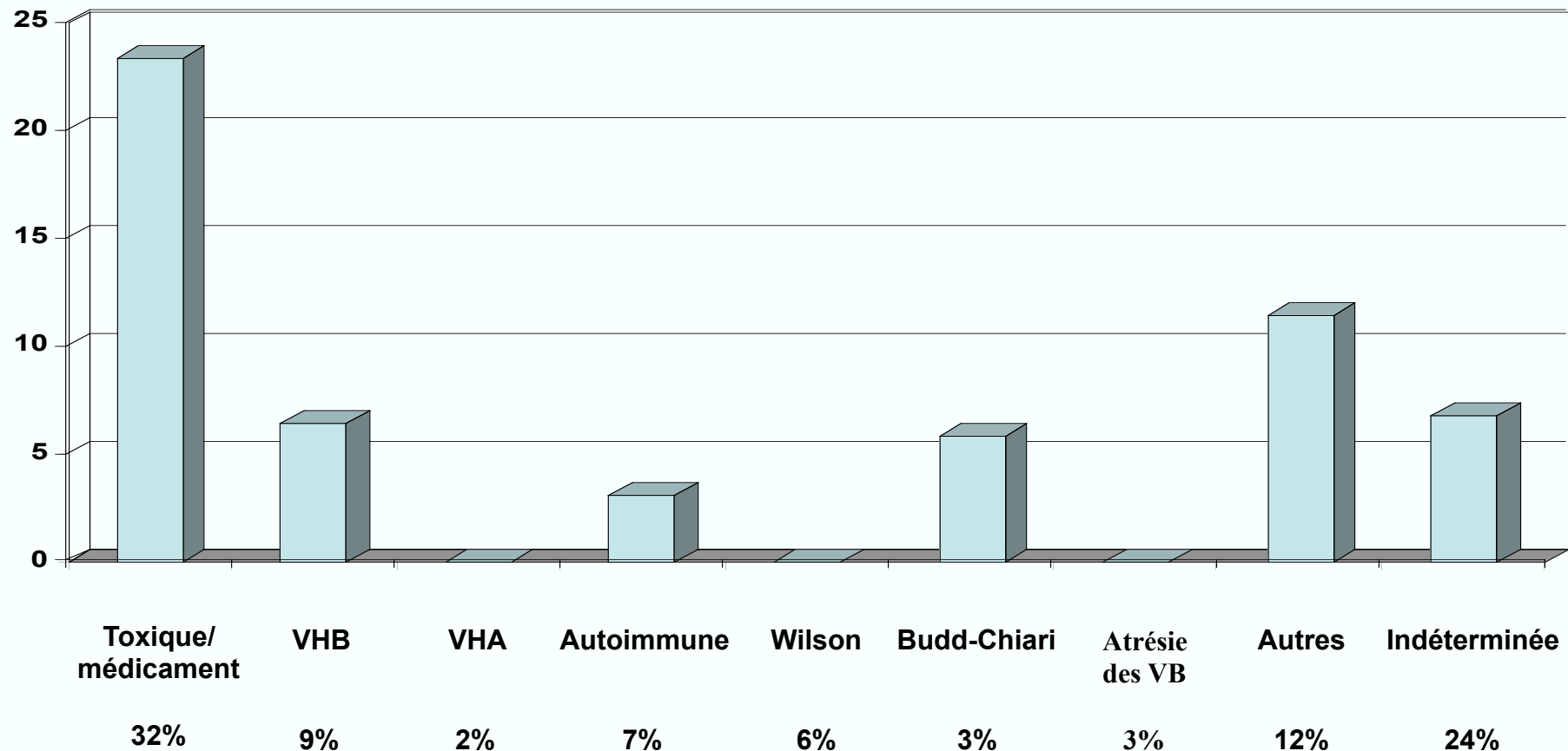
IHA et TH : une décision difficile

- Pas de critères universels**
 - Critères de Clichy
 - Critères du King's College
 - Autres critères
 - Bien validés pour certaines étiologies
 - Paracétamol
 - HBV
 - Pas pour d'autres
 - Champignons (amatoxines)
 - Coup de chaleur
 - Discordance entre les critères
- Prédiction du décès sans TH dans $\leq 90\%$**
- “Clinical judgement is still needed in each case”**

Evolution des HF inscrits en SU

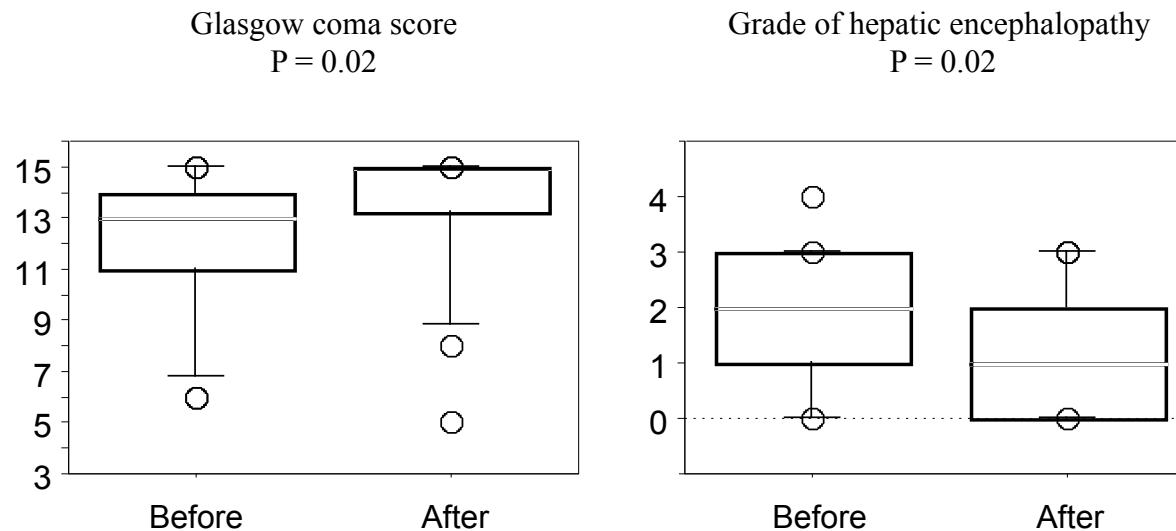
Agence de la Biomédecine 1/01/01 – 31/12/06

- Retrait de liste pour amélioration : 57/489 (11,7%)
- Cette proportion varie selon l'étiologie



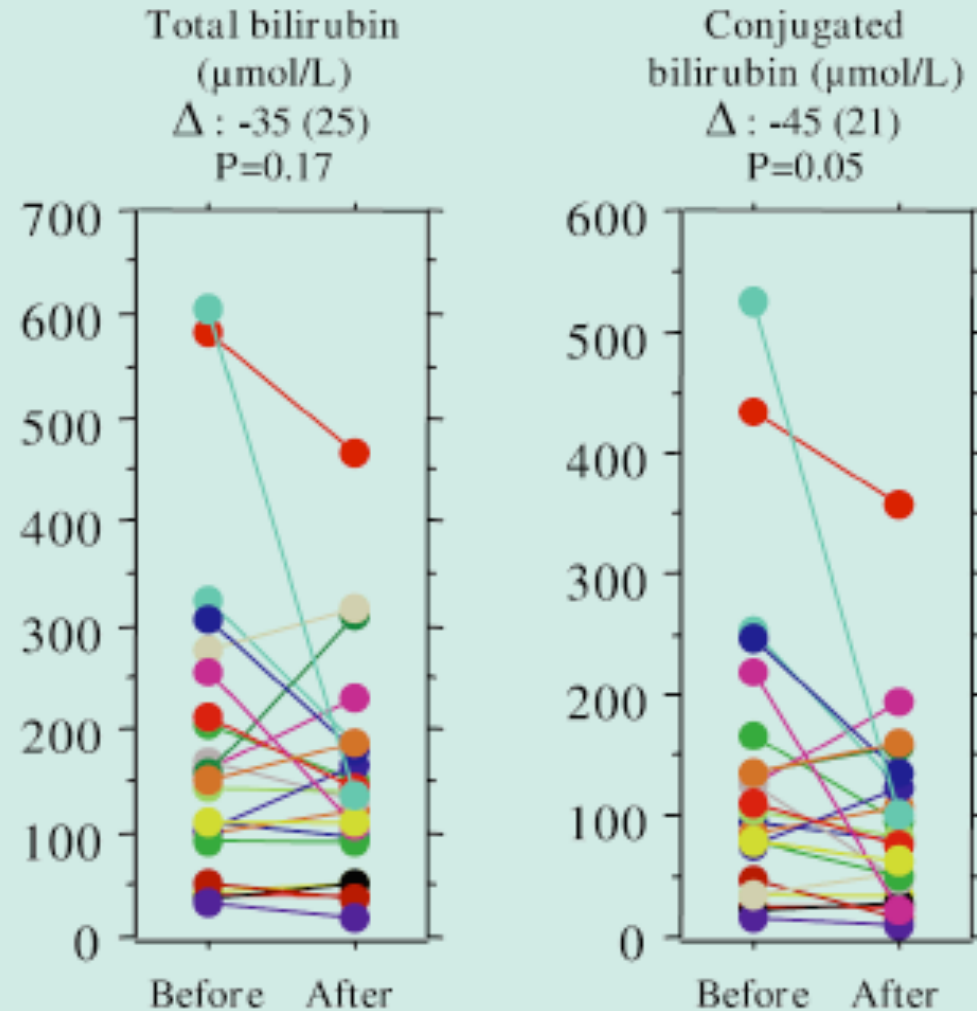
Expérience de patients avec IHA présentant les critères de TH

- 23 épisodes d'IHA chez 22 patients
- Cause médicale : n=16
- Post-opératoire : n=7 (post-TH, n=6)
- MARS couplé à l'hémodialyse



Effet sur la bilirubine

Fig. 2 Variation of liver function tests after MARS dialysis treatment. Δ denotes the difference 'after MARS' – 'before MARS' expressed as mean (standard error of mean)



Variation des facteurs de coagulation

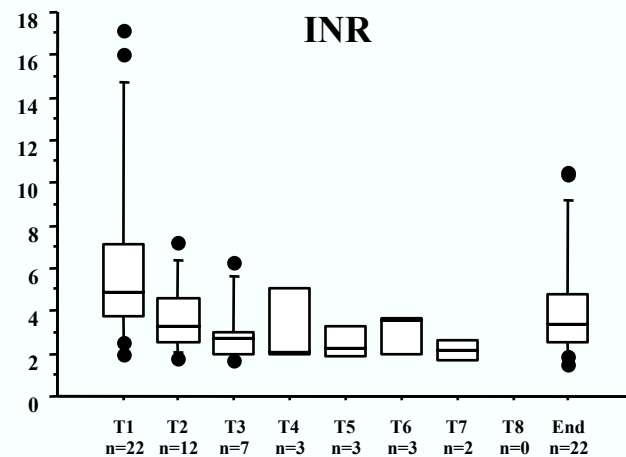
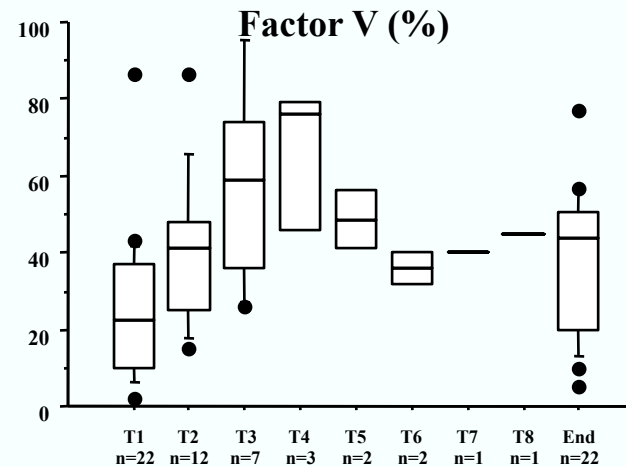
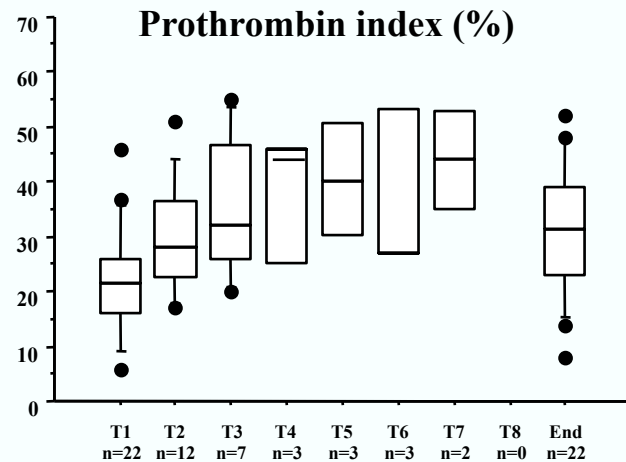
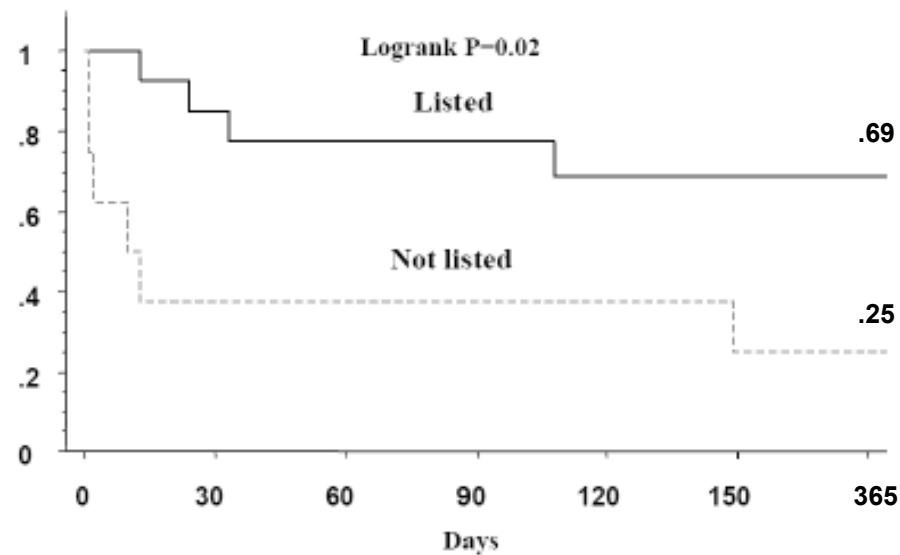


Fig. 3 Coagulation profile at the initiation of successive treatments. In the boxes, the *middle line* is the median and the *lower and upper edges* are the 25th and the 75th percentiles. *Error bars* are the 10th and the 90th percentiles, and *black circles* are outliers. *T1* to *T8* denote successive treatments (one to eight in number, depending on patients) and *n* indicates the corresponding number of patients assessed for a given treatment. *End* indicates the final assessment within 24 h of the single or of the last treatment

Evolution

- **Amélioration sans TH**
 - **Tous les patients : 7/22 (32%, 16%-53%)**
 - **Inscrits en SU : 4/14 (29%)**
 - **Décision d'attente 24 heures avant inscription : 1/1**
 - **Récusés pour contre-indication : 2/7 (29%)**
 - **IHA de cause médicale : 7/16 (44%)**
 - **IHA post-opératoire : 0%**
- **Survie à 1 an**



Comparaison à un groupe historique de patients avec IHA

	Groupe étudié 2000-2004 N=22	Groupe contrôle 1996-2000 N=21	P
Hommes – no. (%)	13 (59)	10 (48)	0,55
Age (ans, mediane IQR)	48,5 (39-56)	49 (43-55)	0,82
Étiologie – no. (%)			0,36
Paracétamol	4 (18)	2 (10)	
Médicament/toxique	3 (14)	8 (38)	
Virus	2 (9)	3 (14)	
Autre/indéterminé	7 (32)	5 (24)	
Post-opératoire	6 (27)	3 (14)	
Inscrit en SU – no. (%)	14 (64)	15 (71)	0,75
Amélioration IHA sans TH – no. (%)	7 (32)	1 (5)	0,046

Tolérance

- **56 séances, 23 épisodes d'IHA, 22 patients**
- **Pas de modification significative sur la température**
- **Hypotension** **27% des séances**
43% des patients
- **Hypokaliémie** **26% des patients**
- **Hypophosphatémie** **26% des patients**
- **Arythmie sévère** **4% des patients**
- **Coagulation prématurée du circuit** **4% des séances**
- **Autres problèmes techniques** **4% des séances**

MARS chez 18 HF en SU en attente du greffon (2001-2006)

- **N= 18**
- **Amélioration sans TH : 9/18 (50%)**
- **Proportion attendue (Agence de la Biomédecine) : 12%**
- **Différence des proportions: 38%, IC_{95%} 23-53%; P<0,001**
- **Comparaison à l'ensemble de la base de données Française après ajustement sur l'étiologie (toxique/médicamenteuse, VHB, autre) :
OR_{MH} = 4.71, IC_{95%} = 1.99-11.13; P<0,001**
- **Facteurs d'amélioration?**

Variables	Décédés en LNA ou greffés N=9	Amélioration sans TH N=9	P
Age, (ans	43 (41-51)	41 (37-50)	0,16
Sexe M– no. (%)	3 (33)	5 (56)	0,64
Etiologie – no. (%)			1,0
Paracétamol	3 (33)	3 (33)	
VHB	2 (22)	2 (22)	
Amatoxine	3 (33)	2 (22)	
Coup de chaleur	1 (11)	1 (11)	
Autre	0	1 (11)	
Variables quantitatives initiales			
IGS II	36 (32-63)	35 (26-53)	0,51
MELD score	45 (44-50)	40 (36-53)	0,35
Glasgow coma score	12 (9-15)	10 (8-14)	0,56
Grade EH	2 (1-3)	2.5 (1-4)	0,66
Bilirubine totale, µmol/L	91 (79-119)	116 (55-235)	0,93
Bilirubine conjuguée, µmol/L	49 (43-85)	47 (31-161)	0,93
TP, %	12 (9-17)	14 (10-17)	0,51
Facteur V, %	11 (8-19)	16 (10-25)	0,38
INR	10,89 (6,80-15,29)	10,49 (6,95-13,77)	0,63
Creatinine, µmol/L	148 (93-312)	102 (83-372)	0,83
Lactate artériel, mmol/L	4.6 (2,8-8,8)	2,7 (2,4-5,8)	0,27
Plaquettes, G/L	139 (104-194)	120 (91-205)	0,83
Ammoniémie, mmol/L	145 (57-178)	102 (76-115)	0,57

Variables	Décédés en LNA ou greffés N=9	Amélioration sans TH N=9	P
Délai entre critères de TH et proposition de greffon, heures (15 patients)	34 (20-39)	37 (19-44)	0,73
Absence de greffon – no. (%)	1 (11)	2 (22)	1,0
Durée d'attente totale, heures	34 (21-44)	44 (28-49)	0,45
No. de séances réalisées jusqu'à la proposition du greffon (15 patients)	1 (1-1,5)	3 (2-3)	0,002
Durée totale de traitement jusqu'à la proposition du greffon, heures (15 patients)	8 (6-9)	15 (15-22)	0,003
Durée de traitement ≥ 15 heures à la proposition du greffon - no./total	1/8	6/7	0,01
No. de séances réalisées pendant la durée d'attente totale	1 (1-2)	3 (3-3)	<0,001
Durée de traitement pendant la durée d'attente totale, heures	8 (6-10)	21 (15-23)	<0,001
Durée de traitement ≥ 15 heures pendant la durée d'attente totale, heures - no. (%)	1 (11)	8 (89)	0,003

MARS pour les HF en attente de greffe

- **Résultats inattendus**
- **TH évitée dans 50% des cas**
- **Tolérance acceptable**
- **Comment ça marche?**
- **Quelle substance retirée par le système est en cause?**
- **MARS facilite-t-il la régénération hépatique?**

MARS pour les HF avec critères mais contre-indication pour la TH

- **2002-2007**
- **15 patients**
 - **9 toxiques/médicaments**
 - **2 indéterminée**
 - **4 autres**
 - **Lymphome (n=2)**
 - **Auto-immune**
 - **Hypoxique, bactériémie à *P aeruginosa*, allogreffe de moelle**

MARS pour les HF avec critères mais contre-indication pour la TH

- **Récupération sans TH : 8/15 (53%)**
 - **Toxiques/médicaments : 5/9 (56%)**
 - **Autre: 1/4 (25%)**
 - **Indéterminée : 2/2 (100%)**

Récupération sans TH Décès

Paracétamol	22
Autre toxique	32
Lymphome	11
Autoimmune	1
Hypoxique	1
Indéterminée	2
Total	87

Propositions pour l'usage de MARS dans l'IHA

- **La dialyse MARS peut être réalisée dans l'IHA**
 - **Dans l'attente d'un greffon**
 - **En cas de CI à la TH**
- **Déterminer le bon moment de l'intervention est un point crucial**
- **Au moment de la DMV + coma hépatique profond**
 - **Des lésions irréversibles peuvent survenir**
 - **MARS peut être inutile**
 - **Résultat de la TH mauvais**
- **Nous proposons un traitement par MARS d'une durée minimale de 15 heures en attente de greffe**
- **L'impact d'un traitement plus précoce reste à évaluer**

Remerciements

**Dr Christian Jacquelinet,
Agence de la
Biomédecine – Saint
Denis La Plaine**

**Mara, Guéna, Françoise,
Soizic, Valérie
Unité d'Épuration Extra-
rénale Urgente –
Réanimation Médicale,
Hôpital Pontchaillou,
Rennes**