

Indications et Résultats du système MARS®:

Encéphalopathie hépatique stade III et IV

Pr Faouzi SALIBA

faouzi.saliba@pbr.aphp.fr

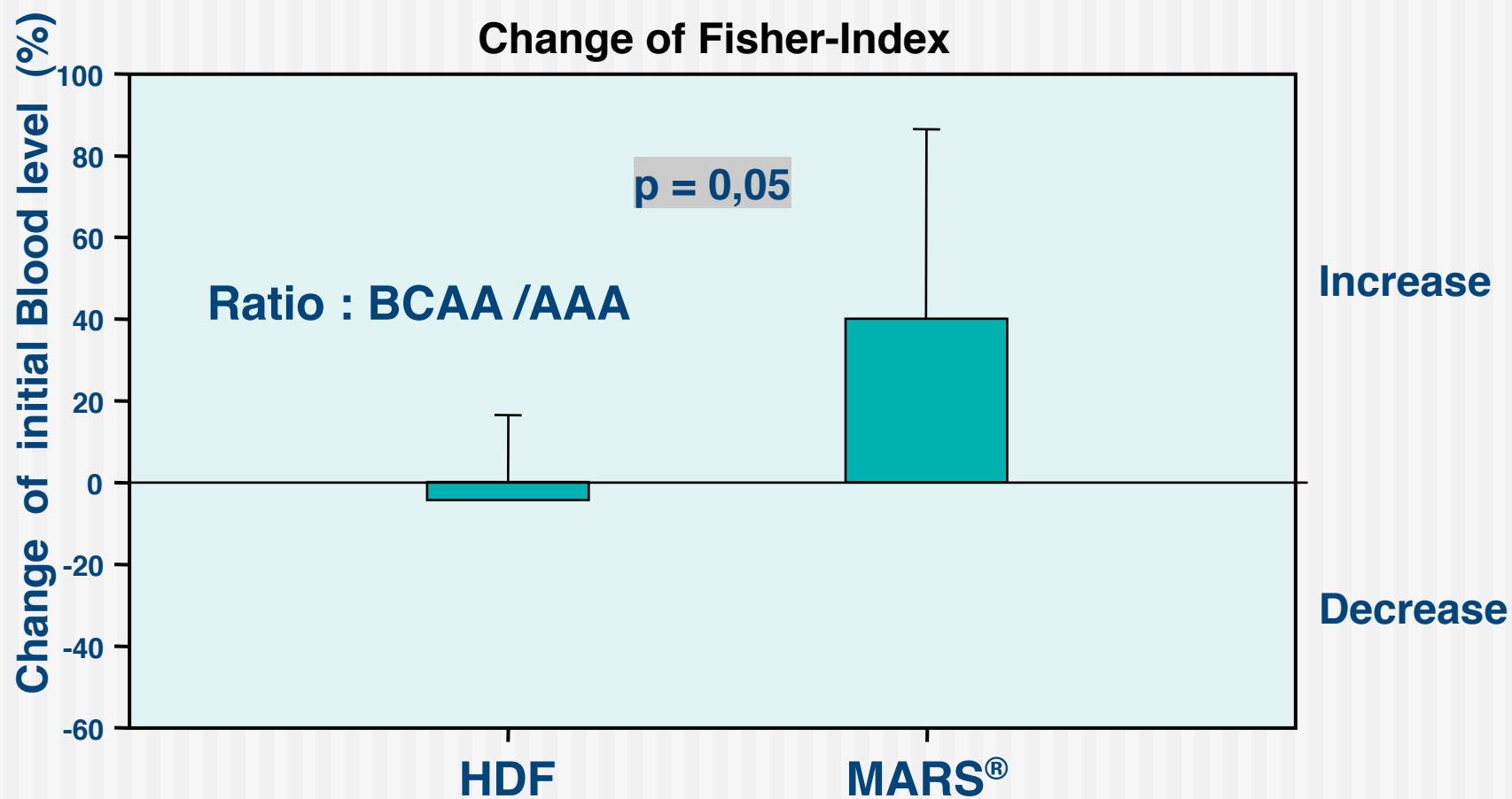
Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Paul Brousse,
Centre Hépato-Biliaire, Réanimation, Villejuif - France
Université Paris Sud, Unité INSERM 785 France

Rationnel du MARS pour le traitement de l'encéphalopathie hépatique

Étude prospective 51 patients consécutifs
avec IHC sévère en attente de transplantation

- Le MARS améliore significativement l'encéphalopathie hépatique
- Le profil des acides aminés neuro-actifs
 - GABA ($p = 0.04$)
 - Glutamate ($p = 0.03$)
 - Glutamine ($p = 0.0006$)
 - Tryptophane ($p < 0.0001$)
 - Histidine ($p = 0.0001$)
 - Tyrosine ($p < 0.001$)
 - Quotient de Fischer : AAB/AAA ($p < 0.001$)

MARS® vs. Hémodiafiltration



Fischer-Index: Ratio of BCAA/AAA

BCAA - Branched-chain Amino Acids

AAA - Aromatic Amino Acids

Efficacité du MARS® chez les patients atteints d'une cirrhose avancée avec une encéphalopathie hépatique stade III et IV

Etude prospective contrôlée randomisée multicentrique: 70 pts

■ Randomisation:

- Traitement Médical Standard (TMS)
- MARS + TMS

■ Durée de l'étude: 5 jours

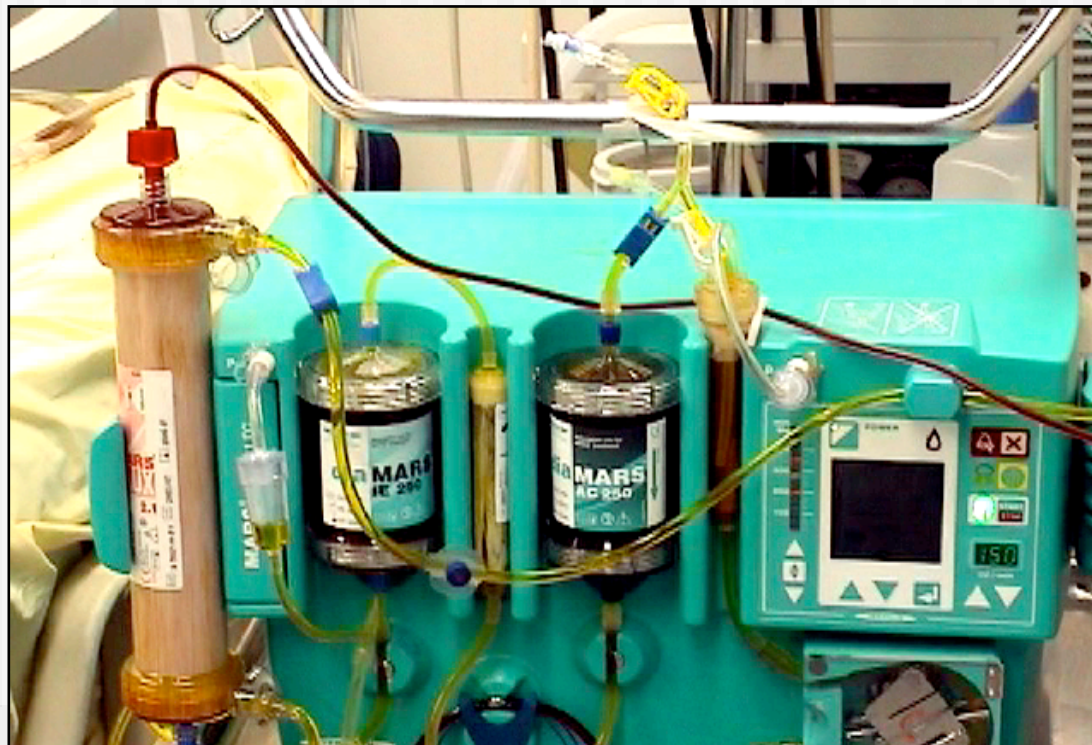
■ Encéphalopathie hépatique évaluée 2 fois/j (10 X)

■ Objectif principal

- Amélioration de l'encéphalopathie ≥ 2 stades par rapport à l'inclusion

Systeme MARS®

- Séances de 6h / jour x 5 jours
 - 1 à 5 séances
 - Arrêt si amélioration de l'EH de 2 stades, décès, retrait du consentement.



Caractéristiques des patients

	MARS n=39	TMS n=31	<i>p</i>
EH stade 3	20	19	NS
EH stade 4	19	12	NS
Age (ans)	50 $\pm$ 11	56 $\pm$ 10	0.013
Sexe	24 H 15 F	15 H 16 F	NS

Pathologie initiale

	MARS n=39	TMS n=31
Cirrhose alcoolique	15	12
Cirrhose virale (HCV/HBV)	11	10
Cirrhose mixte (virus+alcool)	6	3
Cirrhose cryptogénétique	4	3
Cirrhose autoimmune, CSP	3	2
Cirrhose médicamenteuse	0	1

Gravité de la cirrhose

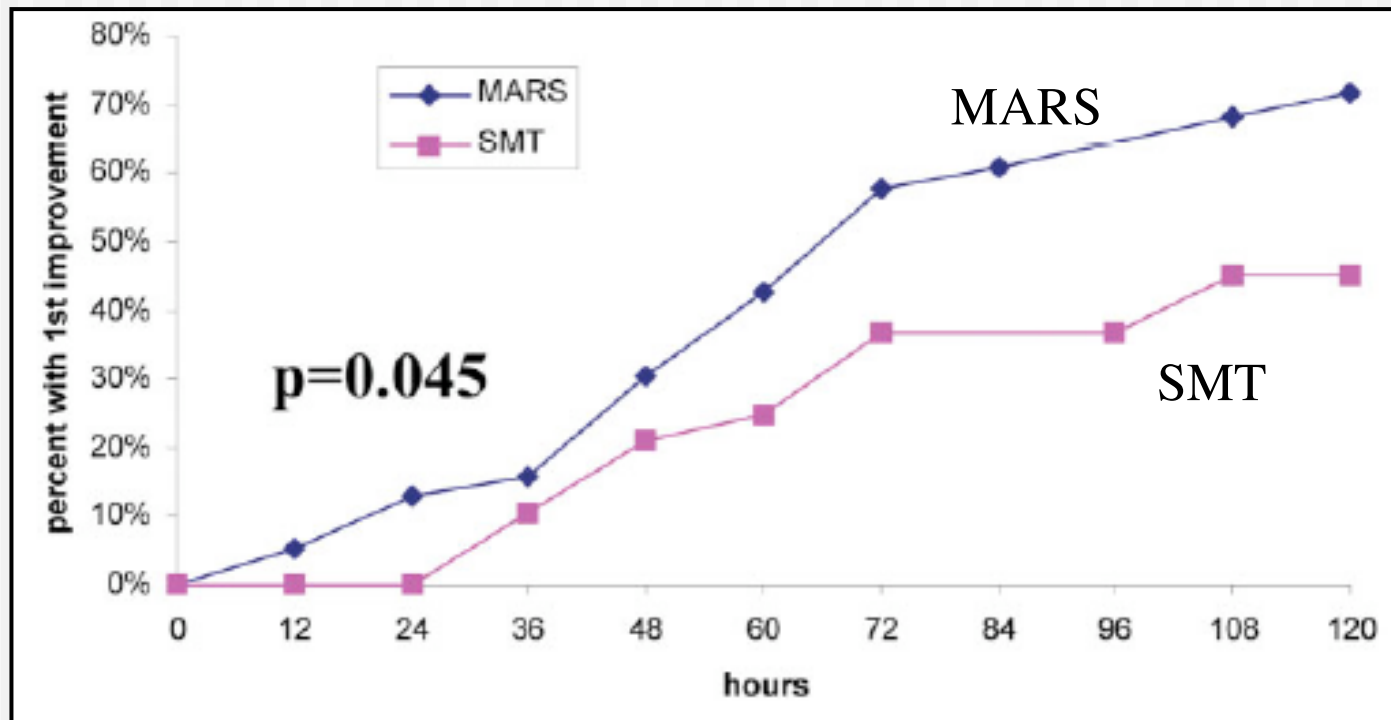
	MARS n=39	TMS n=31	<i>p</i>
Ascite	5 non 12 sévères	3 non 8 sévères	NS
Créatinine mg/dL	2.1 $\pm$ 1.5	2.3 $\pm$ 1.4	NS
Bilirubine totale mg/dL	20 $\pm$ 14	17 $\pm$ 16	NS
Albumine g/dL	2.4 $\pm$ 0.7	3.0 $\pm$ 0.7	0.004
INR	2.1 $\pm$ 1.0	1.9 $\pm$ 1.1	NS

Scores de Gravité

	MARS n=39	TMS n=31	p
CTP Score	13 (10 -15)	12 (10 -15)	NS
MELD Score	33 (11- 49)	28 (15 - 50)	NS
SOFA Score >9	88%	81%	NS
GCS	6 (3 -12)	8 (3 -15)	NS
Ventilation mécanique	51,3%	35,5%	NS
Sédation Propofol + benzodiazépines	5 (13%)	3 (10%)	NS

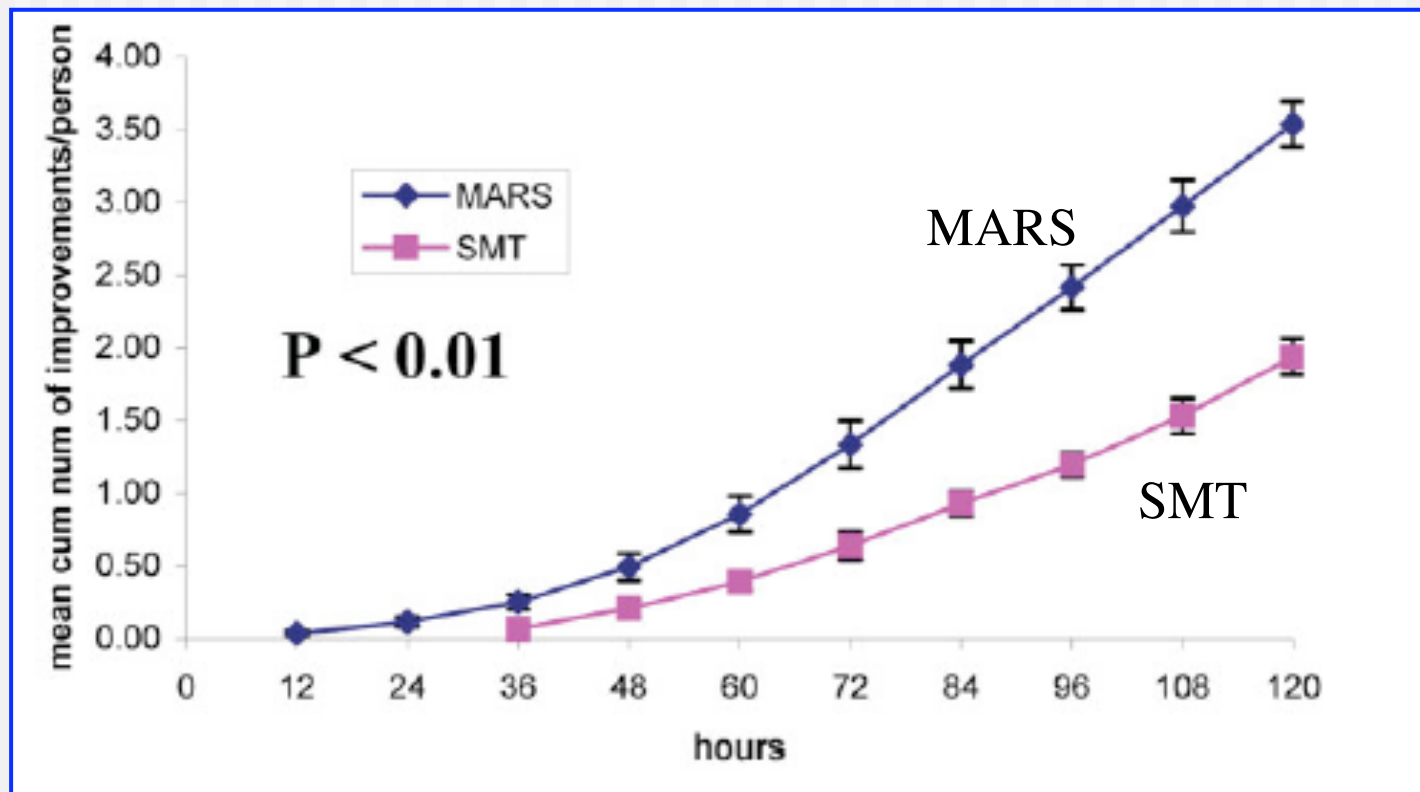
Objectif primaire (ITT)

- Temps (médiane) d'amélioration 72 h (MARS®) vs 108 h (TMS®)



Objectif primaire (ITT)

- Amélioration de l'EH/Répondeurs: 62% (MARS®) vs 40% (TMS®)



Aucun des patients qui a amélioré de 2 stades l'EH a rechuté

T.Hassanein et al, Hepatology 2007; 46:1853-62.

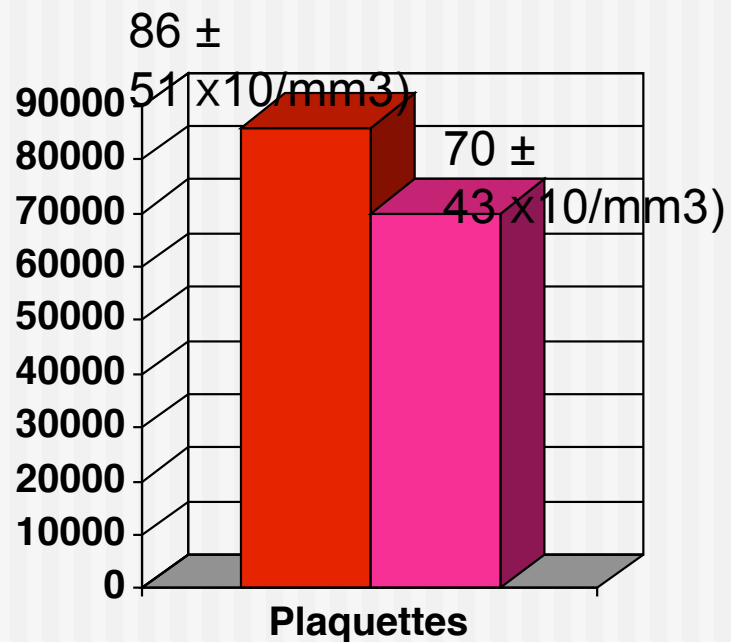
Objectifs secondaires

Paramètres biologiques

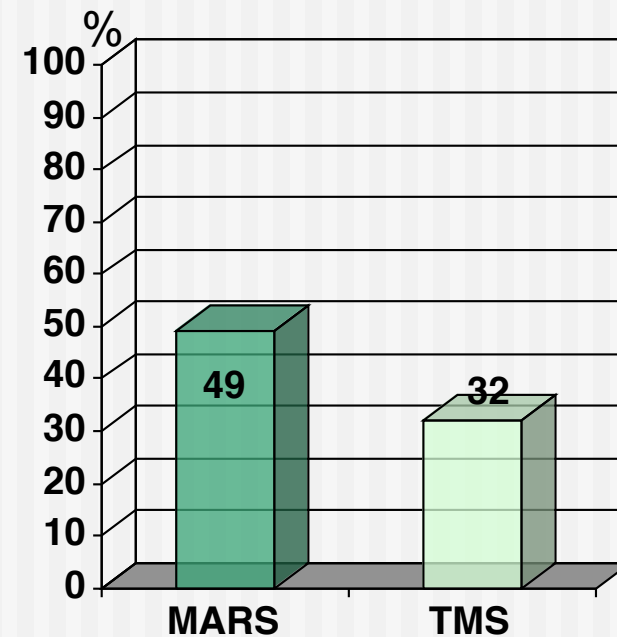
- Amélioration significative en faveur du groupe MARS®
 - de l'ammoniémie ($p < 0,01$)
 - du rapport AA branché/AA aromatique ($p < 0,01$)
 - Bilirubine totale ($p < 0,01$)
 - Acides biliaires ($p < 0,01$)
 - Urée ($p < 0,01$)
 - Créatinine ($p < 0,01$)
- Taux comparable dans les deux groupes de
 - L'INR
 - Plaquettes

Tolérance

Réduction de 21%
après chaque traitement



Transfusions de Plaquettes



Séances de MARS®

- 108 séances de MARS (médiane 3)
- 94% (102/108) des patients > 4 h de traitement
- 6 séances < 4h
 - Instabilité hémodynamique: 2
 - Hémorragie digestive : 1
 - Malfunctionnement cathéter: 1
 - Malfunctionnement machine : 1
 - Greffon disponible /transplantation: 1
- **Anticoagulation**
 - Héparine était seulement utilisée dans 26% (28/108) des séances

Effets indésirables graves

	EIG total	Sans relation avec le MARS	Possible relation avec le MARS	Insertion du cathéter
MARS	56	47	9	6
SMT	35	NA	NA	NA

- ☐ Instabilité hémodynamique: 3 pts
- ☐ Tachycardie supraventriculaire: 1 pt
- ☐ Hémorragie digestive: 1pt
- ☐ Thrombopénie 31000: 1 pt
- ☐ Neutropénie < 0,8 g/dL : 1 pt

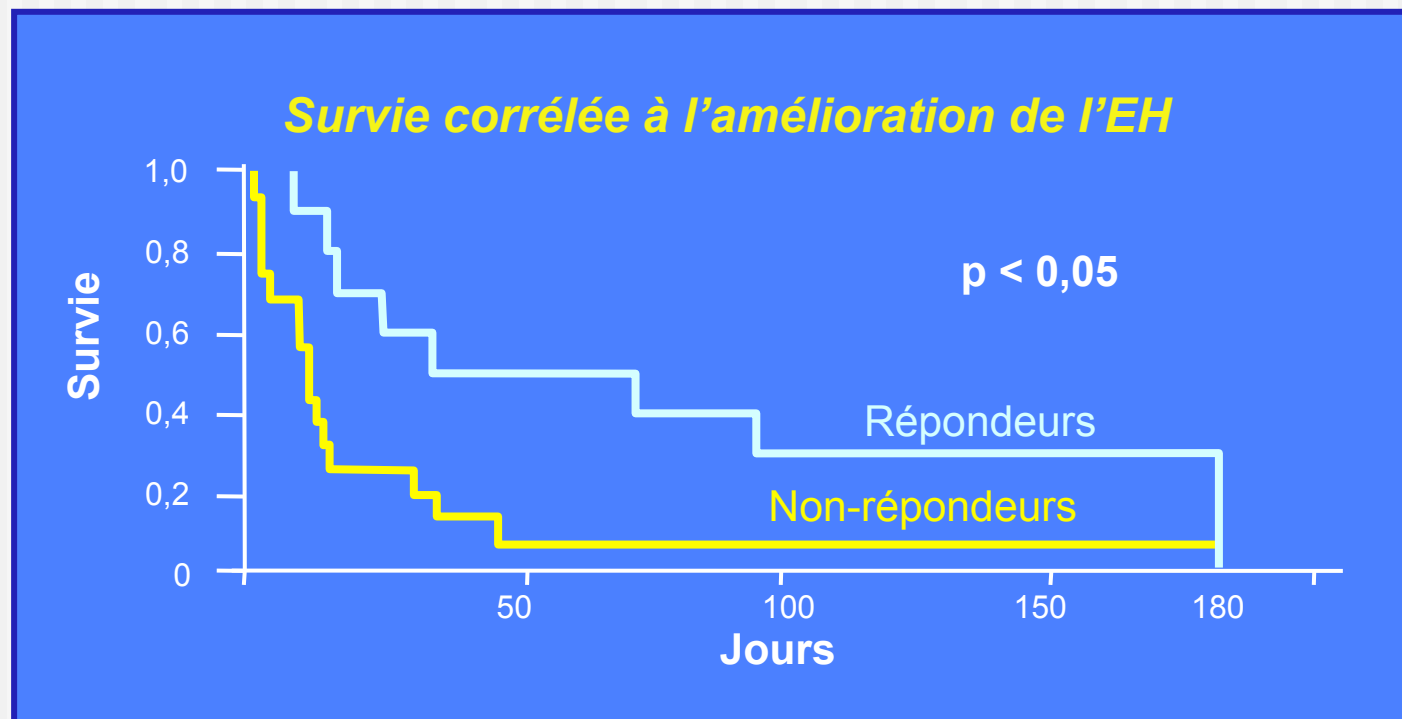
Devenir des patients de l'étude

	Transplantés dans les 5 jours	Décès dans les 5 jours	Transplantés de 6 à 180 jours	Décès de 6 à 180 jours	Total Transp- lantés	Total Décès
MARS	3/33 (9%)	13%	8 (24%)	61%	26%	64%
TMS	1/26 (4%)	16%	6 (23%)	65%	23%	71%

Impact de l'amélioration de l'encéphalopathie sur la survie

3 /13 Facteurs étaient déterminants d'une réponse de 2 stades de l'EH:

- Le MARS® augmente significativement la réponse
- Le score de Child diminue la réponse (OR: 0.56)
- Le score de Glasgow diminue la réponse (OR: 0.18)



Conclusion

- Amélioration de l'EH de stade III et IV est survenue chez 64% (MARS®) vs 38% (TMS®)
- Temps (médiane) d'amélioration 60 h dans le groupe MARS® vs 102 h.
- L'amélioration de l'EH était significativement plus observé pour les patients avec un MELD ≥ 30 (68% vs 15%; $p = 0.005$)
- L'ammoniémie plasmatique était significativement réduite avec le MARS®
- Pas de modification significative des plaquettes et de l'INR
- Cette étude sur 5 jours n'a pas affecté la survie.