

A quel moment je pose l'indication du MARS®... au cours de la cirrhose

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

Insuffisance hépatique

Aiguë / Aiguë- maladie chronique du foie

Traitement Médical optimal

Support Hépatique

Amélioration
Neurologique
Hemodynamique
Biologique
Foie, rein
Inflammation/Sepsis

Pont

**Transplantation
hépatique**

Régénération hépatique

Recompensation

Guérison/Survie

Liver Support Systems and the Potential of Regeneration of the liver



Cirrhosis



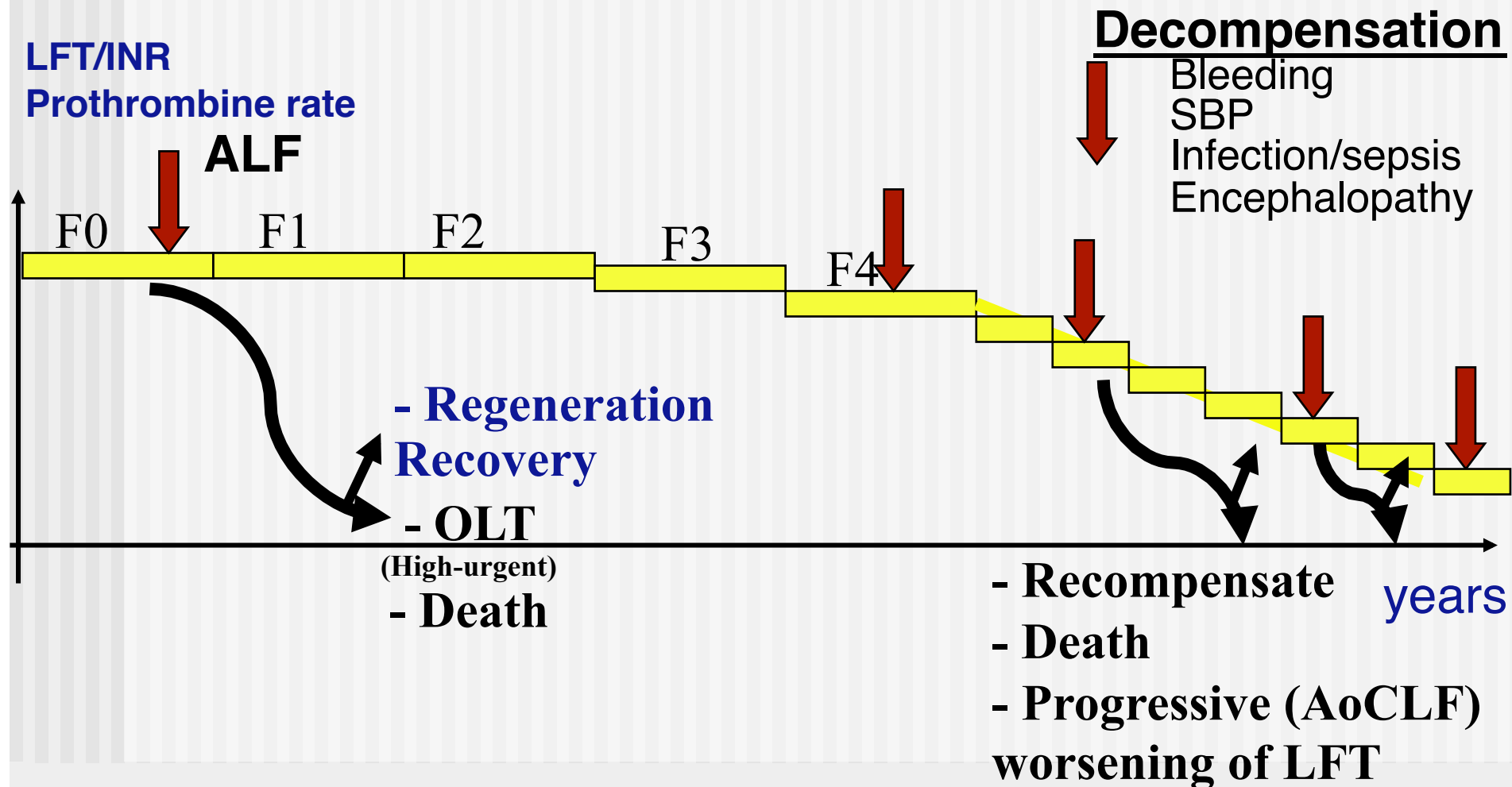
Normal



Steatosis



Potential of Regeneration according to the progression of the disease



Indications du MARS®

- **Décompensation aiguë chez le cirrhotique** (Acute on Chronic Liver Disease)
 - Syndrome hépato-rénal
 - Ictère cholestatique sévère
 - Hépatite alcoolique aiguë
 - Encéphalopathie/Coma Hépatique

Indications du MARS®

- Hépatopathie chronique / Cirrhose

- 1.1 Insuffisance rénale secondaire

- a) Créatinine > 1.5 mg/dl (133 μ mol/l) et progressive, absence de réponse au TMS (terlipressine/noradrénaline) due à un SHR et/ou NTA

- b) Associée à un ictère (> 8 mg/dl, 136 μ mol/l)

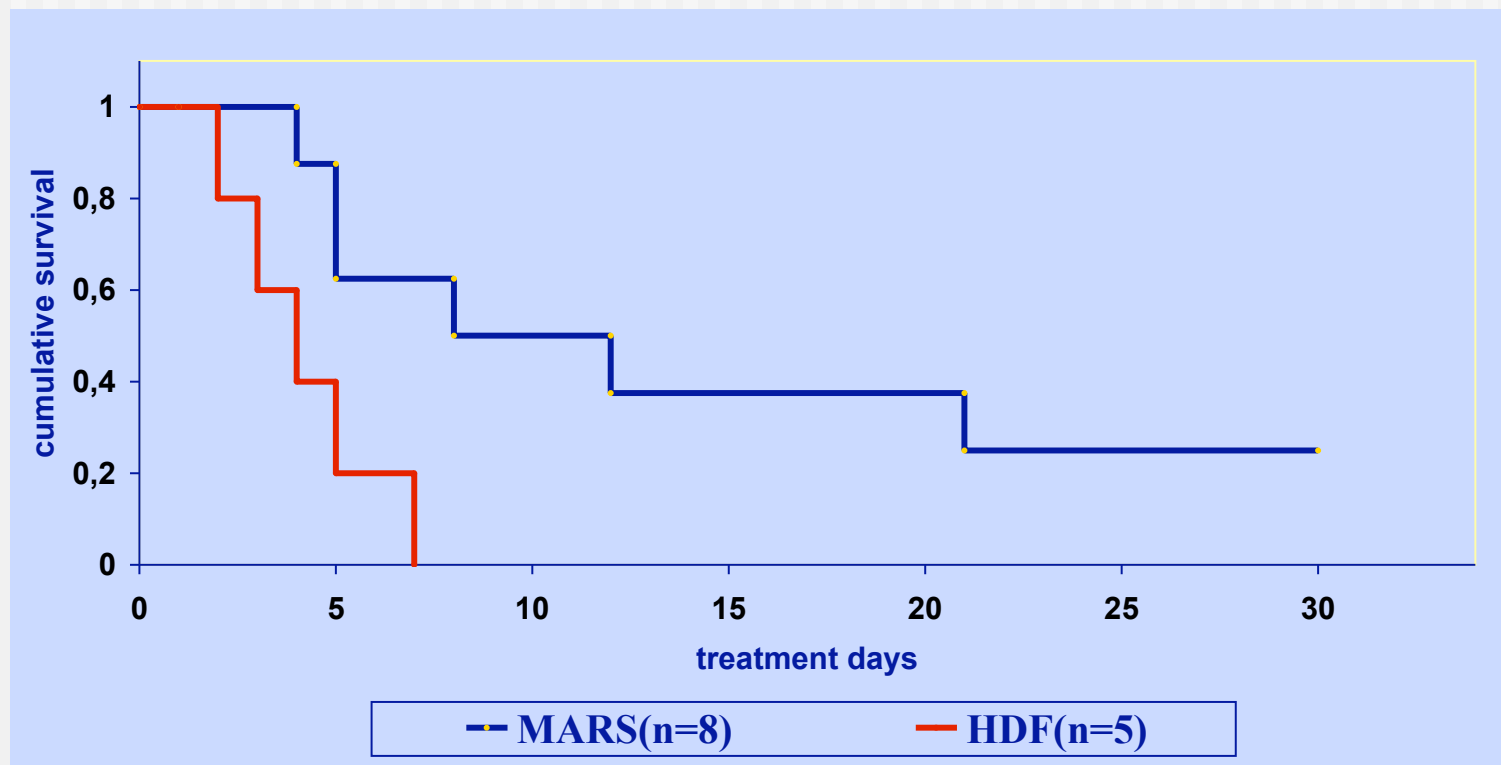
- c) Option pour retour à l'état de base (cirrhose compensée)

- d) Si non c), option pour transplantation hépatique

MARS® et syndrome Hépato-rénal type 1

Etude prospective, Randomisée, Contrôlée

Cirrhose 13 pts: 8 HDF+MARS, 5 traités par HDF seul



Indications du MARS®

- Hépatopathie chronique / Cirrhose

- 1.2 Ictère progressif /Hépatite alcoolique (HA)

- a) Bilirubine > 20mg/dl (340 μ mol/l), absence de réponse en 3-5 jours, (Score de Maddrey > 32)

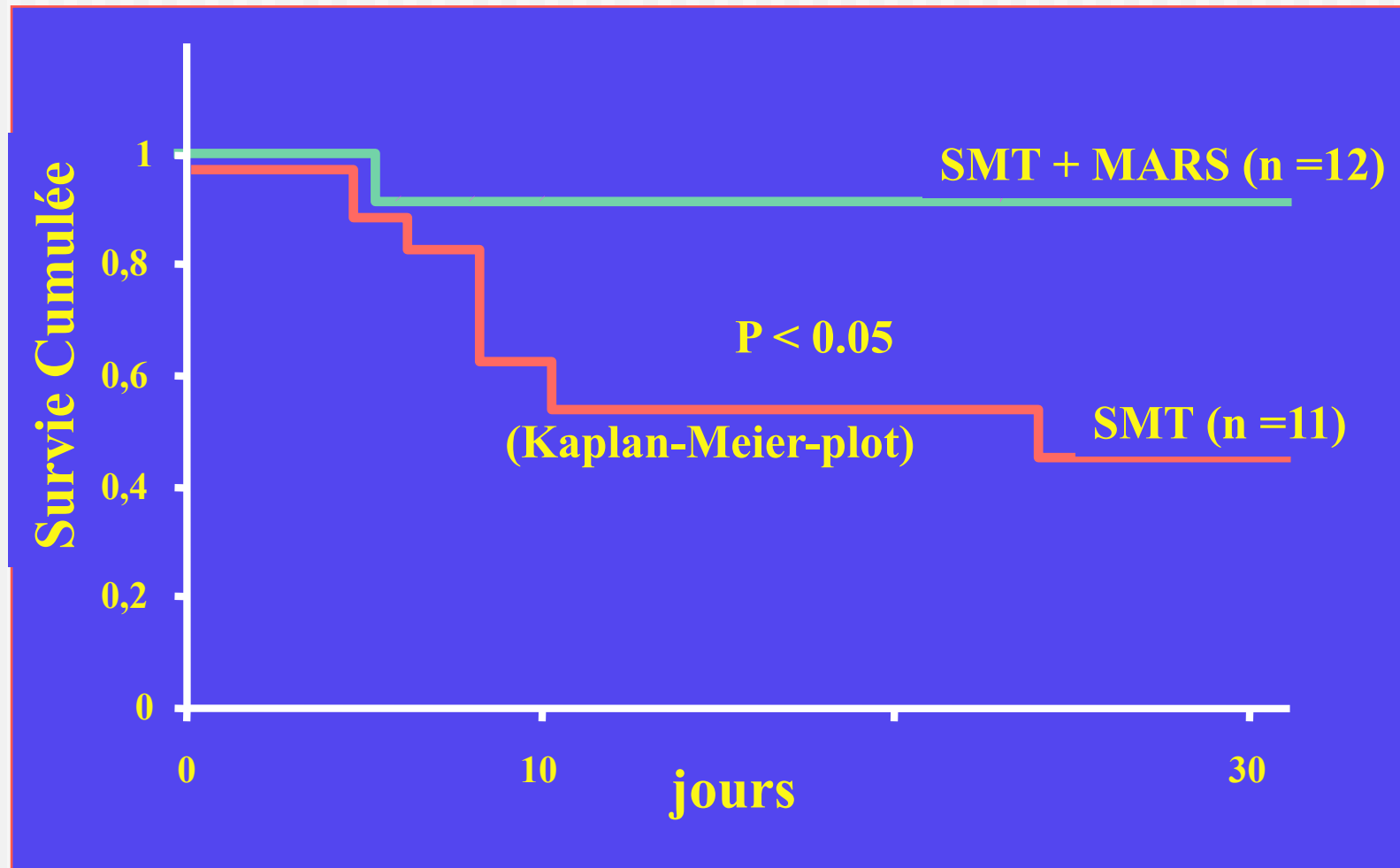
- b) Option pour retour à l'état de base (hépatopathie ou cirrhose compensée)

- (et dans l'HA option de sevrage)

- c) Si non b), option pour Transplantation hépatique

Insuffisance hépatique aigüe sur cirrhose

Etude prospective randomisée



Ictère Cholestatique

Toxicité de la Bilirubine et des sels biliaires (1)

- **Altérations immunologiques**
 - Inhibe la réponse immunitaire cellulaire
 - la fonction des lymphocytes B n'est pas altérée.
 - Inhibe la motilité, le chimiotactisme et l'activité phagocytaire des granulocytes.
 - Inhibe l'activité phagocytaire des cellules de Kupffer.
- **Toxicité au niveau du SNC**
 - Ictère nucléaire du n-né
 - Adulte ?
- **Gastrite Hémorragique (7 %)**
 - Diminution du flux sanguin muqueux gastrique après un stress.

Ictère Cholestatique

■ *Patients ictériques*

■ Endotoxinémie

- Portal
- systémique

■ *Facteurs Favorisants*

- Altération de la perméabilité intestinale
- Absence de sels biliaires dans l'intestin
- Diminution de l'activité phagocytaire dans les macrophages et les cellules de kupffer.
- Manipulation de l'intestin en per-op

Ictère Cholestatique

Toxicité de la Bilirubine et des sels biliaires (2)

■ Cicatrisation pariétale

■ *In vitro* :

- Inhibe l'activité des fibroblastes.
- Inhibe la synthèse des collagènes.
- Inhibe l'activité de la prolyl hydroxylase:
- Retard de cicatrisation (dénutrition, cancer).

■ Nutrition

- anorexie
- amaigrissement
- diminution du bilan azoté
- diminution de la capture périphérique des a. aminés par les muscles.

■ Altération de la membrane érythrocytaire

- hémolyse (endotoxinémie, sepsis)

ICTERE CHOLESTATIQUE

LEUKOTRIENES

- Médiateurs de l'inflammation
 - Synthétisées à partir de l'acide arachidonique
 - Excrétés principalement par la bile
- Actions
 - Prolifération des T-Lymphocytes
 - Stimulation des cellules cytotoxiques
 - Contractions des muscles lisses
 - Bronches, Vaisseaux coronaires, Vascularisation rénale, Perméabilité vasculaire.
- Cholestase
 - Rétention prolongée des leukotriènes
 - Hypotension
 - Diminution du débit cardiaque
 - Diminution du flux vasculaire rénal, insuffisance rénale
 - Augmentation de la perméabilité vasculaire, exsudation, collapsus

Indications du MARS®

- **IHA sur hépatopathie chronique / Cirrhose**

- 1.3 Encéphalopathie hépatique (EH)

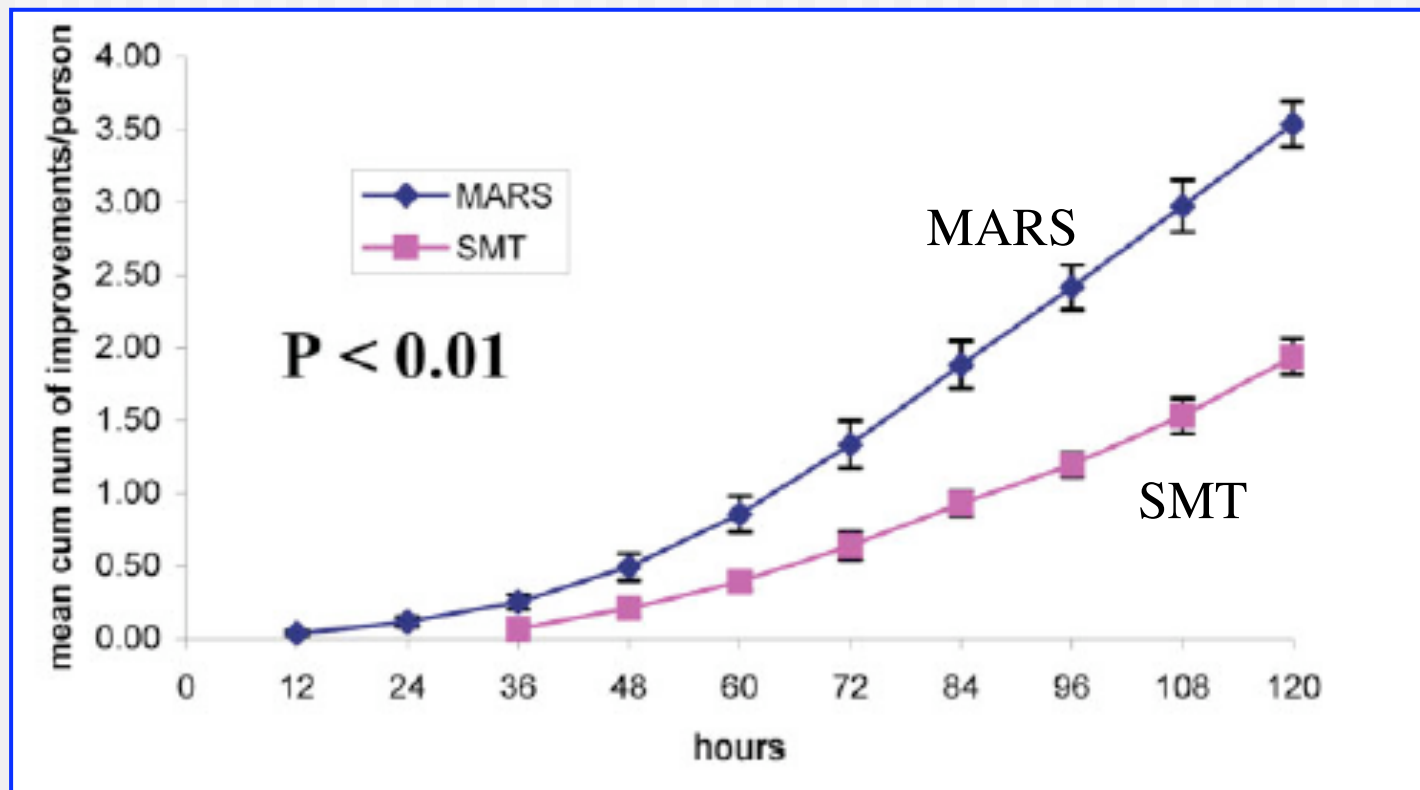
- a) EH stade III/IV sans réponse au TMS en 24 h

- b) Option pour retour à l'état de base (cirrhose compensée)

- ou pour transplantation hépatique

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.

Autres indications du MARS®

- **Prurit réfractaire / maladies chroniques cholestatique +++**
 - **Rebelle au traitement médical**
- **Intoxications médicamenteuses (médicaments liés à l'albumine)**
- **Après transplantation :**
 - **Précoce : PNF, dysfonctionnement du greffon**
 - **Tardive : récurrence de la maladie initiale, rejet chronique**
- **Après chirurgie hépatique majeure**
- **Insuffisance hépatique secondaire**



Critères d'exclusion ou contre-indication du MARS®

- a) Sepsis avec instabilité hémodynamique
(choc septique, impossibilité de maintenir une TA > 90 mmHg.)
- b) Saignement actif (> 2 unités de CG/j pour maintenir un Ht stable)
- c) Autres instabilités hémodynamiques a) and b)
- d) CIVD
- e) Autres comorbidités de mauvais pronostic

CI. Relative :

- Plaquettes < 50.000/mm³
- INR > 2.3
- Patient sous hémodialyse sans option de transplantation

Critères d'exclusion

- Thrombopénie grave (plaquettes ≤ 40 GPT/l)
- Coagulopathie grave (TP $< 20\%$)
- Signe clinique de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
- Hémorragie active dans les 72 heures avant le traitement.
- Instabilité hémodynamique ou l'usage de doses élevées d'inotropes
 - Dopamine ≥ 20 gamma/Kg/mn
 - Noradrénaline $> 0,5$ $\mu\text{g/kg/min}$ ou > 2 mg/heure
- Infection bactérienne incontrôlée.
- Infection fongique invasive
- Choc septique
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'Adulte (SDRA)

Critères d'exclusion (2)

- Ventilation mécanique nécessitant une oxygénation $> 60\%$ de FiO_2 .
- Signe clinique de coma d'origine non-hépatique
- $\text{CHC} > 5 \text{ cm}$ ou plus que 3 nodules $> 3 \text{ cm}$ chacun ou infiltration de la veine porte ou thrombose aiguë de la veine porte.
- Insuffisance cardio-pulmonaire grave ($\text{NYHA} > 2$)
- Cholestase extrahépatique
- Insuffisance rénale intrinsèque grave

Modalités de traitement

- Une période d'observation de 24-72h
- Bilan infectieux complet
- Traitement par le MARS®
 - Séances de 8h
 - 3 séances à 24 h d'intervalle.
 - Absence de réponse ou aggravation : stop
 - Amélioration clinique ou biologique: poursuivre 2 séances / semaine.

Critères d'arrêt du traitement

- A 24 heures de distance d'un traitement par le système MARS® et/ou de transfusion de PSD
- Critères établis entre les sessions sans traitement MARS® et lors de chaque visite :
 - Taux de prothrombine et/ou facteur V $> 30\%$ en l'absence de Perfusion de PSD
 - et l'une au moins des 3 conditions suivantes :
 - encéphalopathie hépatique ≤ 1
 - bilirubine $< 300 \mu\text{mol/l}$
 - baisse de l'encéphalopathie de 2 stades