

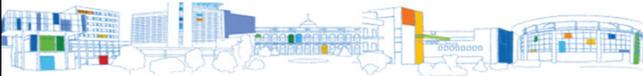
CHU BDX CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE BORDEAUX

POLE DES PRODUITS DE SANTE

Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS™)

Dispositifs médicaux & Médicaments dérivés du sang

Julien OLLIVIER



Rappels réglementaires

- Pour commercialiser le dispositif médical d'épuration MARS en France, le fabricant doit :
 - obtenir une évaluation positive de la part de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologie de Santé (CNEDIMTS - HAS)
 - faire inscrire son dispositif sur la liste dite intra-GHS défini par le Ministère de la Santé.
 - obtenir le marquage de conformité européenne (CE) délivré par un organisme notifié
 - obtenir une autorisation de commercialisation auprès de la Food and Drug Administration
 - mettre en place un plan de suivi de son dispositif médical en vie réelle

CHU BDX UNIVERSITAIRE BORDEAUX

Rappels réglementaires

- Pour commercialiser le dispositif médical d'épuration MARS, le fabricant doit :
 - Obtenir une évaluation positive de la part de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologie de Santé (CNEDIMTS - HAS)
 - Faire inscrire son dispositif sur la liste dite intra-GHS par le Ministère de la Santé.
 - Obtenir le marquage de conformité européenne (CE) délivré par un organisme notifié**
 - Obtenir une autorisation de commercialisation auprès de la Food and Drug Administration
 - Mettre en place un plan de suivi de son dispositif médical en vie réelle**

CHU BDX UNIVERSITAIRE BORDEAUX

Rappels réglementaires

Différence entre médicaments et dispositifs médicaux

```

  graph LR
    M[Médicament] -- Etudes cliniques --> AMM[Autorisation de mise sur le marché (AMM)]
    M -- Etudes cliniques --> T2A1[Prise en charge par l'assurance maladie (hors T2A)]
    DM[Dispositif médical] -- "Etudes physico-chimiques" --> CE[Autorisation de commercialisation (CE)]
    DM -- "Dossier réglementaire" --> CE
    CE -- "Etudes cliniques" --> T2A2[Prise en charge par l'assurance maladie (hors T2A)]
  
```

CHU BDX UNIVERSITAIRE BORDEAUX

bsi. EC Certificate - Full Quality Assurance System

Model No: CE 00339
 Issued To: BSHS 201000 AB
 Date: 01/02/2010
 Registration No: 01 22 01 0001
 Location: Bordeaux

In respect of:
 The design, development and manufacture of renal replacement therapy equipment, water treatment systems for dialysis treatment and extracorporeal blood purification systems

on the basis of our examination of the quality assurance system under the requirements of Council Directive 93/42/EEC (conformity assessment). The quality assurance system meets the requirements of the directive. For the placing on the market of Class II products in Annex I Section 1 (category B) machines.

For and on behalf of BSI, a notified body for the above directive (2008/01-10) body number 0089

J. M. Brown
 Medical Director, Notified Body
 BSI Group
 Head Office: 3899 53-05 Date: 2010-01-10 Expiry Date: 2010-10-01
 ...making excellence a habit™

CHU BDX UNIVERSITAIRE BORDEAUX

Rappels réglementaires

- L'achat du dispositif MARS par un établissement de santé public
 - Le dispositif MARS est financé en sus de la tarification à l'activité
 - Le dispositif MARS est inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables
 - Le prix du dispositif est négocié entre le laboratoire et les ministères de la santé et de l'économie (par l'intermédiaire du Comité Economique des Produits de Santé)
 - La fixation du prix est établi en comparaison des prix pratiqués dans les autres pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne, Italie)
 - Le prix du dispositif est libre et répond à la loi des marchés publics

CHU BDX UNIVERSITAIRE BORDEAUX

Rappels réglementaires

2. L'achat du dispositif MARS par un établissement de santé public
 - a. Le dispositif MARS est financé en sus de la tarification à l'activité
 - b. Le dispositif MARS est inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables
 - c. Le prix du dispositif est négocié entre le laboratoire et les ministères de la santé et de l'économie (par l'intermédiaire du Comité Economique des Produits de Santé)
 - d. La fixation du prix est établi en comparaison des prix pratiqués dans les autres pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne, Italie)
 - e. **Le prix du dispositif est libre et répond à la loi des marchés publics**

MARCHE PUBLIC REGROUPEMENT D'ETABLISSEMENT

Achat local → CHU de Bordeaux

Achat GHT → GHT Alliance de Gironde

Achat régional → Dis Med Aq (Dispositifs Médicaux Aquitaine)

Achat national → UniHA

Analyse des offres fournisseurs

- Chaque fournisseur est évalué sur 100 points
- Le fournisseur avec la note la plus importante remporte le lot
- Exemple
 - Note financière : 40 points
 - Note technique : 55 points
 - Note environnement : 5 points

Rappels réglementaires

3. Les médicaments dérivés du sang
 - a. La traçabilité des MDS est obligatoire depuis le donneur jusqu'au patient receveur.
 - b. L'archivage des données renseignées sur les bordereaux de délivrance et administration doivent être conservés pendant 40 ans.
 - c. Les MDS sont fractionnés et purifiés par différentes méthodes chromatographiques
 - d. Les solutions reconstituées sont administrées indifféremment par voie IV ou IM
 - e. Ils sont tous obtenus à partir du plasma décongelé et sont extraits du cryosurnageant

Rappels réglementaires

3. Les médicaments dérivés du sang
 - a. **La traçabilité des MDS est obligatoire depuis le donneur jusqu'au patient receveur.**
 - b. **L'archivage des données renseignées sur les bordereaux de délivrance et administration doivent être conservés pendant 40 ans.**
 - c. **Ils sont fractionnés et purifiés par différentes méthodes chromatographiques**
 - d. Les solutions reconstituées sont administrées indifféremment par voie IV ou IM
 - e. Ils sont tous obtenus à partir du plasma décongelé et sont extraits du cryosurnageant

DIALYSE PAR SYSTÈME MARS

1. CONTEXTE

INS. HEPATIQUE & PHARMACOCINETIQUE

- Rôle central du foie dans le métabolisme et l'élimination des médicaments
- Métabolisme hépatique des médicaments
 - Extraction hépatique des médicaments**
 - Effet de premier passage hépatique
 - Fixation protéique
 - Coefficient d'extraction hépatique
 - Métabolisme hépatique des médicaments**
 - Réaction de phase I : fonctionnalisation
 - Réaction de phase II : conjugaison
 - Clairance hépatique**
 - seconde voie d'élimination des médicaments

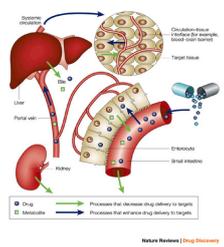


Figure 1. Effet de premier passage hépatique (Nature Reviews, Drug discovery)

INS. HEPATIQUE & PHARMACOCINETIQUE

- Clairance totale

$$Cl_T = Cl_R + Cl_H$$
 avec Cl_R = Clairance rénale
 Cl_H = Clairance hépatique
- Clairance d'un organe (ex. Clairance hépatique)

$$Cl_H = Q * E$$
 avec Q = Débit sanguin irriguant l'organe
 E = coefficient d'extraction
- Coefficient d'extraction → « affinité d'une substance pour un organe »

$$E = \frac{[X]_a - [X]_e}{[X]_a}$$
 avec $[X]$ = concentration
 a = afférente
 e = efférente

INS. HEPATIQUE & PHARMACOCINETIQUE

- Clairance hépatique après administration orale : 3 cas possibles

Médicament à coefficient d'extraction hépatique ELEVE (E>0,7)	Médicament à coefficient d'extraction hépatique INTERMEDIAIRE	Médicament à coefficient d'extraction hépatique FAIBLE (E<0,3)
<ul style="list-style-type: none"> $Cl_h = Q * E$ ($E = 1$) $Cl_h = Q$ 		<ul style="list-style-type: none"> $Cl_h = Q * E$ ($E \ll 1$)
La Clairance hépatique est dépendante du débit sanguin		La Clairance hépatique est dépendante de la fraction libre et de la clairance intrinsèque

INS. HEPATIQUE & PHARMACOCINETIQUE

- Clairance hépatique après administration orale : 3 cas possibles **si IH**

Médicament à coefficient d'extraction hépatique ELEVE (E>0,7)	Médicament à coefficient d'extraction hépatique INTERMEDIAIRE	Médicament à coefficient d'extraction hépatique FAIBLE (E<0,3)
<ul style="list-style-type: none"> Biodisponibilité augmentée Clairance hépatique diminuée Réduire la dose initiale +/- adapter les doses d'entretien 	Vigilance si Insuffisance rénale associé	<ul style="list-style-type: none"> Biodisponibilité non affectée Clairance hépatique peut être diminuée Réduire et espacer doses d'entretien

INS. HEPATIQUE & PHARMACOCINETIQUE

- Clairance hépatique après administration orale : 3 cas possibles

Médicament à coefficient d'extraction hépatique ELEVE	Médicament à coefficient d'extraction hépatique INTERMEDIAIRE	Médicament à coefficient d'extraction hépatique FAIBLE
OPIACES : MORPHINE		BENZODIAZEPINES
<ol style="list-style-type: none"> Cirrhose composée : <ul style="list-style-type: none"> Pharmacocinétique du sujet sain IHC : <ul style="list-style-type: none"> Allongement de la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination Espacer les administrations 	Vigilance si Insuffisance rénale associé	<ol style="list-style-type: none"> Allongement de la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination Diminuer les doses <ul style="list-style-type: none"> (2 ou 3) Diminuer les fréquences (utilisation prolongée)

INS. HEPATIQUE & PHARMACOCINETIQUE

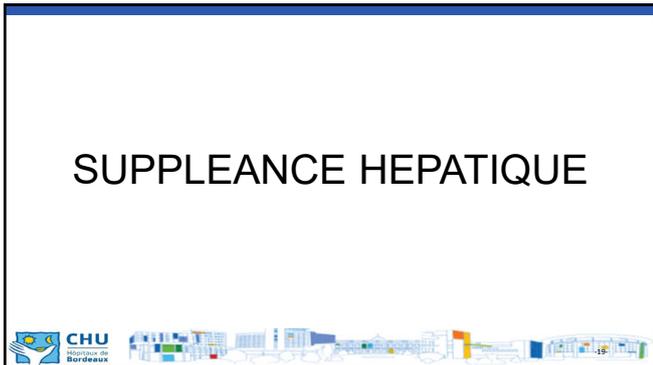
Tableau 1 Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire.

Modifications pharmacocinétiques

- Rétention hydrosodée : augmentation du volume de distribution
- Diminution de la synthèse protéique : diminution de la fraction liée aux protéines
- Diminution du débit sanguin hépatique fonctionnel : diminution de la clairance
- Diminution de l'activité enzymatique hépatique : diminution de la clairance
- Cholestase : augmentation de la demi-vie d'élimination
- Insuffisance rénale associée : augmentation de la demi-vie d'élimination

Tableau 1. Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire

Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire
 Drug adaptation in liver failure
 J. P. F. S. B. G. A. L. S. G. F. S. G.



1. CONTEXTE

- **Suppléance artificielle idéale de l'insuffisance hépatique:**
 - Détoxification
 - Épuration
 - Synthèse
 - Métabolisme

- **Dispositifs médicaux développés :**
 - **Épuration** : acides biliaires, la bilirubine et le monoxyde d'azote.

- **Problématique :**
 - Molécule liposoluble et de petite taille, liée à l'albumine.

- L'épuration doit donc faire intervenir différents procédés parmi lesquels:
 - **Adsorption**
 - utilisation de dialysats spécifiques enrichis en albumine

CHU BDX 20

1. CONTEXTE

Historique des assistances hépatiques

- 1958 : Hémodialyse
- 1958 : Exsanguinotransfusion
- 1964 : Hemoperfusion sur colonne de charbon
- 1965 : Perfusion d'un foie de porc
- 1966 : Perfusion d'un foie humain cadavérique
- 1967 : Circulation croisée chez l'homme
- 1968 : Plasmaphérèse
- 1972 : Hemoperfusion
- 1993 : MARS ou «dialyse à l'albumine»
- 1994 : Bioréacteurs

D'après VEZINET C (GHPS, APHP)

CHU BDX 21

1. CONTEXTE

- **Système de suppléance hépatique extracorporel**
- Combinaison de différents procédés.
- Circuit placés en série ou en dérivation parallèle.

- **Exemple de différents concepts :**
 - Albumine endogène ou exogène.
 - Recyclée ou non dans le circuit.

TU 1: Plasmapheresis
Membrane-based or centrifugation-based

TU 2: Plasma fractionation
Very high permeability membrane

TU 3: Hemofiltration
Medium permeability membrane

TU 4: Hemodialysis
Low permeability membrane

TU 5: Albumin dialysis
Medium permeability membrane

TU 6: Aided transfer
Advanced membrane

TU 7: Adsorption
Activated charcoal (or resin) beads

TU 8: Biotransformation and synthesis
Primary cells (hepatocytes or primary cell lines (hepat. CML) + substrates)

TU 9: Oxygen supply
Membrane oxygenator

Figure 2: Support hépatique extracorporel - principe de fonctionnement
(d'après Carpentier et al. doi:10.1136/gut.2008.175380)

CHU BDX 22

1. CONTEXTE

- **Dispositifs de support hépatique**

1. Système bioartificiel

- HepatAssist

2. Système artificiel

- MARS
- ELAD
- BLSS
- MELS
- AMC-BAL

Figure 3. Liste des supports hépatique extracorporel développés (d'après Carpentier et al. doi:10.1136/gut.2008.175380)

CHU BDX 23

1. AUTRES DISPOSITIFS MEDICAUX

Système artificiel vs bioartificiel

Table 6 Advantages and disadvantages of artificial and bioartificial liver support		
Type of device	Advantages	Disadvantages
Artificial systems	i. Relatively easy to use ii. Limited cost for system conception and patient treatment	i. Only detoxification ii. Limited efficacy
Bioartificial systems	i. All hepatic functions ensured ii. Expected clinical results more promising	i. Cell source still under discussion ii. Complexity of implementing living components iii. High cost for design, operation and patients treatment iv. Heavy logistics

Tableau 2. Avantage et inconvénients des différents supports hépatiques.

CHU BDX 24

1. CONTEXTE

Dialysis against a Recycled Albumin Solution Enables the Removal of Albumin-Bound Toxins

J. Stange, W. Ramlow, S. Mitzner, R. Schmidt, and H. Klinkmann from the Department of Internal Medicine, University of Rostock, Rostock, Germany

Artif Organs 1993; 17: 809-13.

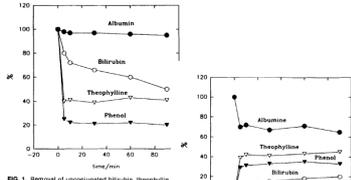



Figure 4. Cinétique des molécules au cours des séances
Artif Organs 1993; 17: 809-13.

2. DESCRIPTION

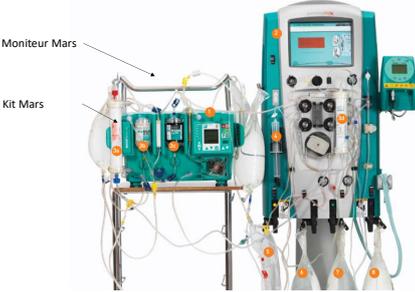


Figure 5. Système MARS complet (d'après BAXTER.)

2. DESCRIPTION

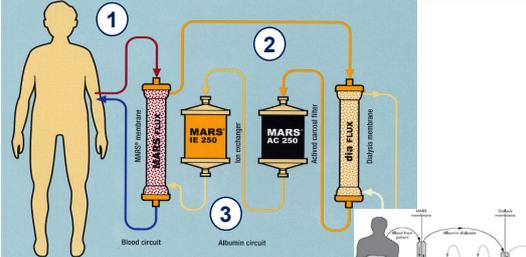


Figure 6. Principe de fonctionnement du système MARS
3 circuits en parallèle (dérivation)
1 : Circuit sang; 2 : Circuit dialysat ; 3 : Circuit Albumine (d'après fabricant)

2. DESCRIPTION – CIRCUIT SANG

1 Le circuit de sang (comportant les fibres intérieures du filtre MARS®FLUX)

- **Accès vasculaire**
 - Accès veineux par cathéter de dialyse bilumière (double courant)
 - Choix du site de ponction (jugulaire interne, sous-clavière, veine fémorale,...)
- **Anticoagulation**
 - Fonction protocole de service
 - Héparinisation systémique du filtre MARS FLUX dans la poche d'amorçage

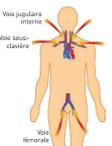


Figure 7. Accès vasculaire.



Figure 8. Montage du système MARS.

2. DESCRIPTION – CIRCUIT SANG

1 Le circuit de sang (comportant les fibres intérieures du filtre MARS®FLUX)



Figure 9. Membrane « Mars FLUX » (fabricant)

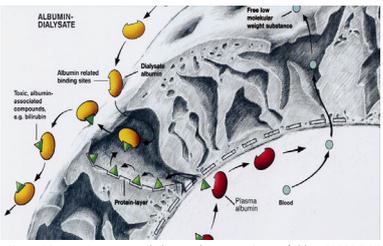


Figure 10. Fonctionnement de la membrane semi perméable « MARS FLUX » (schéma d'après fabricant)

2. DESCRIPTION – CIRCUIT SANG

MEMBRANE DE DIALYSE SANG-ALBUMINE

- **Membrane synthétique**
 - Polyamide – polysulfone (polymères thermoplastiques)

Type polyamide	Bonne stabilité clinique, thermique et mécanique.	Grande sensibilité au chlore
Type polysulfone	Bonne stabilité thermique et au pH	Faible perméabilité
	Résistance au chlore	Phénomènes d'adsorption

- **Fibres creuses :**
 - Juxtaposition de 10.000 à 15.000 fibres creuses (50 µm d'épaisseur)
 - Etanchéité assurée aux extrémités par une résine en polyuréthane
- **Haute perméabilité :**
- **Coefficient de tamisage :**
 - Albumine < 0,01
 - Imperméable (hormones, ATIII, facteurs de croissance)

Cut off 50 kd

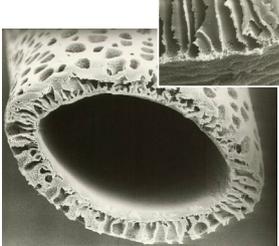


Figure 11. Fibre creuse polysulfone (Artif Organs 1993; 17: 809-13.)

2. DESCRIPTION – CIRCUIT SANG

MEMBRANE DIALYSE SANG - ALBUMINE

- Facteurs favorisant le transfert des ligands
 - Asymétrie de la structure de la fibre**
J. Stange and coll. Artificial organs. 1993. 809-813
 - couche dense \geq peau
 - couche plus poreuse en profondeur
 - Pré-impregnation de la fibre par l'albumine**
J. Stange, Mitzner. Inter. Jour. of artificial organs. 1996
 - Adsorption de l'albumine sur le polymère : affinité aux ligands améliorée**
Hugues ans coll. Artificial organs. 1979 : 3 ; 23

CHU BDX UNIVERSITÉ BORDEAUX -32-

2. DESCRIPTION

Figure 12. Principe de fonctionnement du système MARS
 3 circuits en parallèle (dérivation)
 1 : Circuit sang; 2 : Circuit dialysat ; 3 : Circuit Albumine
 (d'après fabricant)

CHU BDX UNIVERSITÉ BORDEAUX -33-

2. DESCRIPTION – CIRCUIT DIALYSAT

2 Le circuit de dialysat (comportant le compartiment de dialysat du filtre diaFLUX)

Figure 13. Membrane « DIA FLUX » (fabricant)

Figure 14. Fonctionnement de la membrane « DIA FLUX » (schéma d'après fabricant)

CHU BDX UNIVERSITÉ BORDEAUX -33-

2. DESCRIPTION – CIRCUIT ALBUMINE

3 Le circuit d'albumine (comportant les cartouches d'adsorbent AC250 et IE250)

Résine échangeuse d'ions
 • Élimination des molécules anioniques

Charbon actif
 Élimination des composés non polaires de faible poids moléculaire.

Figure 15. Fonctionnement des filtres IE250 et AC250 (schéma d'après fabricant)

CHU BDX UNIVERSITÉ BORDEAUX -34-

3. DESCRIPTION – CIRCUIT ALBUMINE

3 Le circuit d'albumine (comportant les cartouches d'adsorbent AC250 et IE250)

A. **Adsorbent au charbon actif (Diamars AC250)**

- Cartouches remplies de charbon activé à la vapeur,
- Charbon produit à partir de matière carbonique d'origine végétale
- Fixation de toxique non ionique (hydrocarbure aromatique polycyclique, acides gras)
- Adsorption par un mécanisme de liaison de type Van Der Waals d'action rapide et non sélective
- Élimination des hydrocarbures aromatiques polycycliques, acides gras

Saturation des cartouches

CHU BDX UNIVERSITÉ BORDEAUX -35-

3. DESCRIPTION – CIRCUIT ALBUMINE

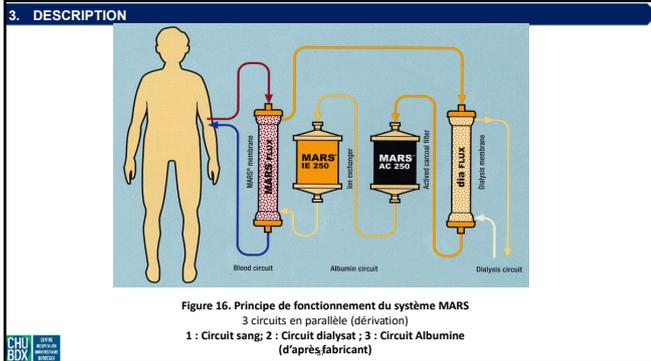
3 Le circuit d'albumine (comportant les cartouches d'adsorbent AC250 et IE250)

B. **Résine échangeuse d'ions (diaMARS IE250)**

- Fixation des molécules anioniques (ex. : bilirubine)
- Principe :
 - Macromolécules insolubles portant des groupements ionisables
 - Echange de façon réversible des ions au contact d'ions provenant d'une solution

Réaction réversible et saturable

CHU BDX UNIVERSITÉ BORDEAUX -36-



- 3. DESCRIPTION – AUTRES DISPOSITIFS**
- **Pompe albumine :**
 - remplissage et fonctionnement du circuit albumine
 - débit 50-250 ml/mn
 - **Clamp pour ligne de sang veineux**
 - alarme → fermeture du clamp
 - **Détecteur de fuite de sang**
 - surveillance du dialysat albumine à la sortie du MARS FLUX
 - système de capteur optique
 - détection de la présence d'érythrocytes

- 3. DESCRIPTION – AUTRES DISPOSITIFS**
- **Capteur de pression**
 - mesure de la pression dans le circuit albumine
 - en amont et en aval des cartouches d'adsorbants
 - **Support du filtre à particules**
 - dispositif de réception du filtre à particules
 - en aval de la cartouche à charbon actif
 - **Support pour piège à bulle**
 - **Chauffage du dialysat d'albumine**

- 3. DESCRIPTION – AMORÇAGE DU SYSTEME**
- L'amorçage se compose de plusieurs étapes**
- **Amorçage du système Prismaflex® :**
 - 1 cycle d'amorçage avec 2 litres de sérum physiologique héparinée (si l'héparine n'est pas contre-indiquée).
 - **Amorçage du système MARS :**
 - 3,5 litres de solution d'amorçage non héparinée.
 - Privilégier poche de 5 L
 - Pas d'interruption automatique du système pour changement de poche
 - **Remplissage et circulation d'albumine de MARS®**
 - Sérum-albumine humain : 500 ml de SAH à 20 % ou 400 ml de SAH à 25 %

3. DESCRIPTION – SOLUTION D'ALBUMINE EXOGENE

- **Albumine**
 - Pouvoir oncotique
 - Propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires
 - Transport des médicaments
- **Différentes concentration disponibles en France**
 - 4% : hypo-oncotique
 - 5% : iso-oncotique
 - 20% hyper-oncotique
- **Pouvoir oncotique**
 - 4% : 0,8
 - 5% : 1
 - 20% : 4 (en théorie... 2,15 d'après Margason et al BJA).

Laboratoire	Spécialité	Concentration (g/dl)	Volume (ml)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant Isotoni
CIC/PHARMA	ALBUMINOM®	200 (20 %)	100	20	Solution	Prêt à l'emploi
			50	10		
		40 (4 %)	500	20		
			250	10		
			100	4		
			500	25		
LFB BIOMEDICAMENTS	VALEREX®	200 (20 %)	100	20	Solution	Prêt à l'emploi
			50	10		
		40 (4 %)	500	20		
			250	10		
			100	4		
			500	25		
YORALBUM®	200 (20 %)	100	20	Solution	Prêt à l'emploi	
		50	10			

Tableau 3. Albumine humaine commercialisée en France (SEPC EU)

- 3. DESCRIPTION – SOLUTION D'ALBUMINE EXOGENE**
- **Fabrication :**
 - Purifiée à partir du plasma humain
 - Série de précipitations :
 - = dérivé de la méthode de Cohn
 - laissent en solution l'albumine
 - précipitent les autres protéines
 - 5 étapes contributives :
 - 2 précipitations à l'éthanol
 - 3 filtrations en profondeur
 - Etape finale pasteurisation (60° pendant 10 h)

3. DESCRIPTION – SOLUTION D'ALBUMINE EXOGENE

Prévention du risque infectieux

- Entretien médical, sélections clinique et biologique lors du don.
- Deleucocytation.
- Contrôles qualité sur chaque plasma et sur des pools de plasma.
 - sérologies VIH et VHC, recherche Ag HBs, PCR Parvovirus, B19, VHC, VHA, VIH, VHB.
- Au cours de la fabrication, méthodes d'élimination (chromatographies...) et d'inactivation virale.

CHU BDX 43

3. Description - Traitement

Durée du traitement

Facteur limitant :

- Saturation des filtres et/ou cartouche en bilirubine (albumine en circuit fermé)

Durée d'une séance

- Fonction du taux initial de bilirubine
- En moyenne 8h (de 4 à 16h)

Nombre de séances

- Dans la plupart des indications : 3 séances de traitements à 12-24h d'intervalle

CHU BDX 44

3. EFFETS BIOLOGIQUES

EPURATION MOLECULAIRE PAR MARS

Molécules hydrosolubles	Molécules liées à l'albumine plasmatique
Créatinine	Bilirubine
Urée	Acides biliaires
Ammoniac	Tryptophane
Lactate	Acide gras
	Acides aminés aromatiques
IL-6, Tumor Necrosis Factor	Mercaptans
	Substances vasoactives
	Cytokines
	Benzodiazépines endogènes
	Monoxyde d'azote

Tableau 1. Substances dialysées par le système MARS (d'après MITZNER et al. ASAO 2009)

CHU BDX 45

3. EFFETS BIOLOGIQUES – CAS DES ANTI-INFECTIEUX

- Peu d'études cliniques sur les modifications PK-PD des anti-infectieux au cours de la dialyse hépatique
 - un modèle in-vitro comparant les CC de Meropenem sur la ligne d'accès et de retour veineux (Fig.17);
 - une étude de cas sur l'association pipéracilline-tazobactam (Fig 18) ;
- β -lactamines : **bactéricidie temps-dépendant** : $t > 4^*CMI > 40\%$.

Figure 17. Meropenem concentration during MARS separation

Figure 18. Serum levels of piperacillin as piptaz over 3 h while on MARS therapy.

Roth et al. doi: 10.1111/abs.12041

CHU BDX 46

3. EFFETS BIOLOGIQUES – Paramètres biologiques

- Diminution plaquettaire**
 - Séquestration et/ou consommation des plaquettes au sein du filtre
 - Activation du complément par action immunologique de la membrane
- Diminution du fibrinogène (?)**
 - Données contraire dans la littérature
 - Le système MARS ne semble pas induire de fibrinolyse
- Diminution du taux d'Hémoglobine(?)**
 - Données contraire dans la littérature

CHU BDX 47

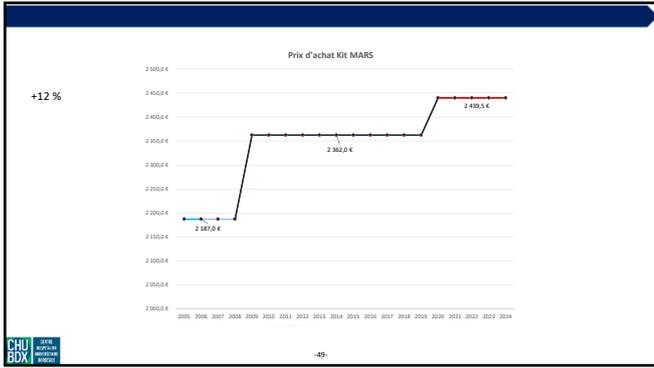
ANALYSE MEDICO-ECONOMIQUE

KIT MARS

- Absence de cotation ou d'acte spécifique dédié au niveau de la CCAM
 - Rend difficile un travail de suivi des cas et des séjours au niveau national
- Cout élevé du dispositif
 - 1 kit : 2 439 €
 - 5 albumine 20 % = 5 * 45 € = 225 €

 - 3 séances = 7 992 €

CHU BDX 48

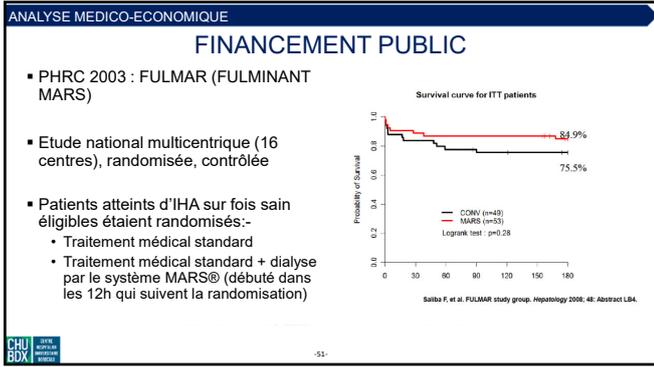


ANALYSE MEDICO-ECONOMIQUE

Age moment traitement	Indications	GHM	Sévérité €	Total GHS
58	IMV au paracétamol	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire très courte durée	3	3 537 €
49	IMV avant greffe hépatique	Transplantations hépatiques	4	74 852 €
60	Encéphalopathie	Insuffisance rénale avec dialyse	4	30 197 €
61	Encéphalopathie	Insuffisances cardiaques et état de choc circulatoire	4	23 266 €
57	Encéphalopathie	Soins palliatifs avec ou sans acte	Z	31 252 €
62	Bridge	Transplantations hépatiques	3	17 848 €
53	Syndrome hépato-rénal	Cirrhoses alcooliques	3	12 856 €
19	Insuffisance hépatique	Autres affections hépatiques	3	15 145 €

Le coût des produits de santé ne doit pas excéder 30% du GHS

Tableau 4. Valorisation des séjours patients (données : CHU de Bordeaux)



I. CONTEXTE - EVALUATION

Demande de remboursement d'un DM au niveau national

- La demande d'inscription doit être déposée par un industriel auprès des autorités compétentes.

CNEDIMTS
Evaluation clinique

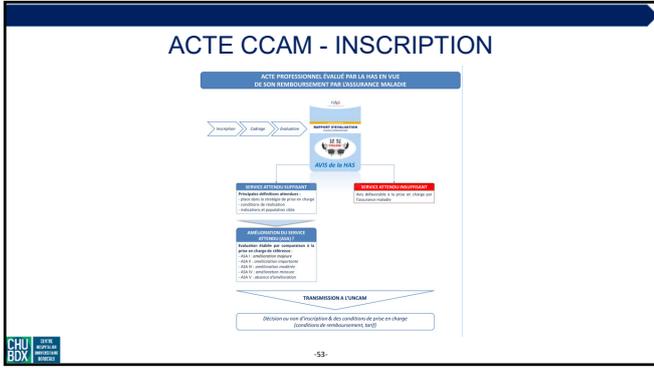
- Service attendu
- Amélioration du service attendu

AVIS CONSULTATIF

DIRECTION ADMINISTRATION CENTRALE
Avis pour le Ministre
Décision d'inscription

Notice

CEPS
Tarification
Remise
Nomenclature



3. DESCRIPTION

MATERIOVIGILANCE

Dysfonctionnement en vie réelle

- Données extraites de la base de données publique américaine MAUDE

- Event type : Death - Injury – Malfunction

3. DESCRIPTION

MATERIOVIGILANCE

Dysfonctionnement en vie réelle

34 déclarations

27 dysfonctionnements

7 Effets indésirables

- Déconnexion sur circuit avec fuite du dialysat (n=26)
- Problème console (n=1)
- Perte de sang
 - Secondaire à une déconnexion (n=3)
 - Secondaire à un passage de sang dans le circuit d'albumine (n=3)
 - Secondaire à la formation d'un caillot dans le circuit Mars (n=1)

CHU BDX 55

3. DESCRIPTION

MATERIOVIGILANCE

Dysfonctionnement en vie réelle

GAMBRO ROSTOCK MARS APPARATUS, HEMOPERFUSION, SORBENT

Back to Search Results

Catalog Number 900540

Device Problem Adverse Event Without Identified Device or Use Problem (2993)

Patient Problem Blood Loss (2597)

Event Date 01/28/2017

Event Type Injury

Event Description

... using a molecular adsorbent recirculation system (mars) on a prismaflex machine, clotting of the extracorporeal circuit was observed. This occurred approximately 3 hours after the start of treatment. The treatment was reported to have been performed without the use of an anticoagulant. In order to continue therapy the clotting mars was replaced with a new mars. This resulted in 224 ml of blood that could not be returned to the patient. Clotting occurred within [redacted] throughout the therapy, which resulted in a total blood loss volume of 750 ml. The total amount of patient blood loss required a blood transfusion. At the time of this report, the patient is reported to have left the intensive care unit. No additional information is available. This is report 1 of 3 for the same patient.

CHU BDX 56

3. DESCRIPTION

MATERIOVIGILANCE

Baxter

**INFORMATION IMPORTANTE
RAPPEL DE LOTS**

A l'attention du Correspondant de Matérovigilance
Guyencourt, le 16 janvier 2018

Baxter procède au rappel des lots du dispositif médical listé ci-dessus suite à des réclamations client reçues pour des fuites dans le circuit albumine. La fuite provient d'une connexion adhésive inadéquate de la tubulure au connecteur Hansen du Set de tubulure MARS (fabriqué par un fournisseur externe) faisant partie du kit de traitement MARS.

Une fuite du circuit albumine non détectée pourrait entraîner pour le patient une élimination excessive de liquide pendant la dialyse albumine et engendrer une hypovolémie. Un retard ou une interruption du traitement peut également se produire si le problème est détecté lors de la purge.

CHU BDX 57

CONCLUSION

- Difficulté pour concevoir un DM capable de combler l'ensemble des fonctions hépatique
- La dialyse à l'albumine permet la prévention de la défaillance multi organe
- En raison des coûts élevés et de l'expérience, la technique doit être limitée aux centres experts (courbe d'apprentissage pour l'ensemble du service)
- Importance de continuer les évaluations et études randomisées pour financer nos DM couteux

CHU BDX 58