

Techniques de suppléance hépatique

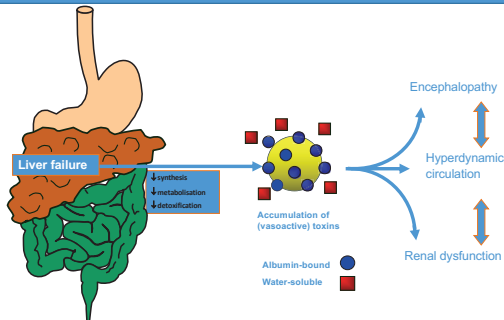
Antoine Dewitte

Réanimation Magellan, CHU de Bordeaux
CNRS, UMR 5164 Immunoconcept, Université Bordeaux



• Introduction

Introduction



Les fonctions hépatiques sont multiples et complexes : synthèse protéique, biotransformation, détoxification, excrétion, réponse immunitaire et hormonale...

Introduction

• Pronostic particulièrement sombre des défaillances hépatiques aiguës

- Sur foie sain
- Sur hépatopathie préexistante

• Greffe hépatique reste le TTT de choix, mais

- Geste chirurgical lourd
- Traitement immunosuppresseur à vie



Introduction

Objectifs théoriques des techniques de suppléance hépatiques:

- **Détoxification:**
 - Eliminer du sang les toxines qui sont normalement métabolisées par le foie:
 - Toxines non hydrosolubles (acides biliaires, bilirubine, etc.)
 - Substances liées aux protéines dans le sang, essentiellement à l'albumine
 - Ces toxines ne peuvent pas être filtrées par dialyse conventionnelle ou CRRT
- **Métabolisme et synthèse de différentes protéines**
 - Glucuronocoujugaison
 - Synthèse de l'urée
 - Métabolisme du « diazépam »
- **Contrôle de la réponse inflammatoire et immunitaire**

Introduction

- Recherche de méthodes de suppléance hépatique depuis plus de 50 ans
- **Une longue liste d'échec...**
 - Hémodialyse pour traiter l'hyperammoniémie en 1955
Kiley JE et al. N Engl J Med. 1958
 - Hémofiltration, hémoperfusion et plasmaphérese sur des membranes adsorbantes
Gazzard BG et al. Lancet. 1974
O'Grady JG et al. Gastroenterology. 1988
Stockmann HB et al. Ann Surg. 2000
Nyberg SL et al. Am J Surg. 1993
- **Intensification des travaux de recherche sur les dernières décennies :**
 - Meilleure biocompatibilité des matériaux.
 - Amélioration du pouvoir de détoxification par adsorption d'éléments toxiques.
 - Association avec un dialysat
 - Mise au point de foies bioartificiels

- Introduction
- **Principes**

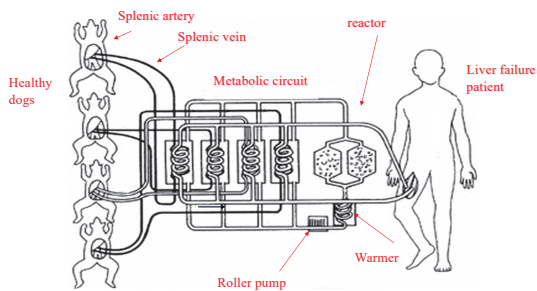
Principes

Plusieurs approches techniques :

1. Perfusion extracorporelle de foies animaux et/ou humains
2. Hépatocytes dans des systèmes de foie bioartificiel
3. Méthodes de détoxification mécanique sans matériel cellulaire.

Principes: perfusion extracorporelle

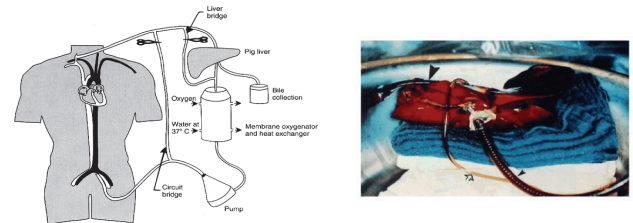
Circulation croisée avec chiens



Cross dialysis treatment using four living dogs Hori et al; 1958

Principes: perfusion extracorporelle

Perfusion sur foie porcine ex vivo

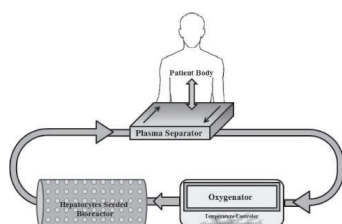


The Venovenous Circuit for ex Vivo Pig-Liver Perfusion

Chari RS et al, N. Engl J Med 1994

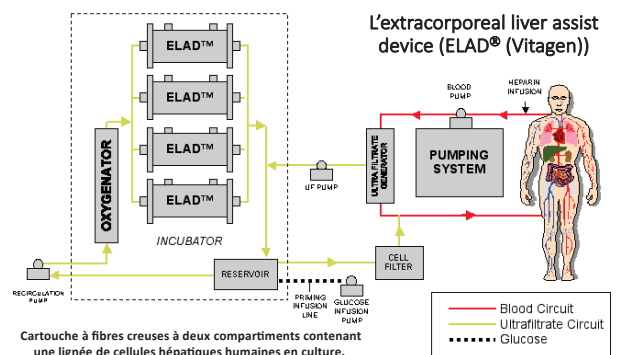
Principes: techniques bioartificielles

- **Quatre dispositifs testés:**
 - Extracorporeal liver assist device (ELAD® (Vitagen))
 - Système HepatAssist® (Circe Biomedical)
 - Bioartificial Liver Support System (BLSS (Excorp Medical))
 - Bioartificial extracorporeal Liver Support (BELS (Gerlach))



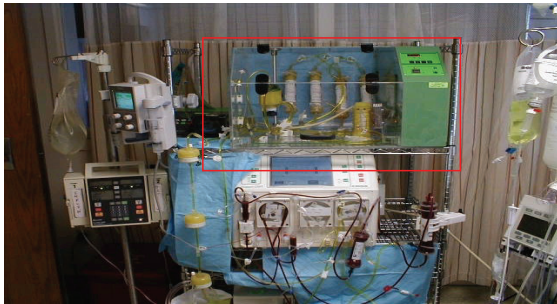
Principes: techniques bioartificielles

L'extracorporel liver assist device (ELAD® (Vitagen))



Principes: techniques bioartificielles

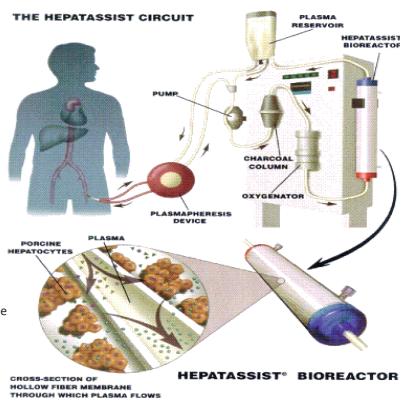
L'extracorporeal liver assist device (ELAD® (Vitagen))



HepaAssist (Circe Biomedical)



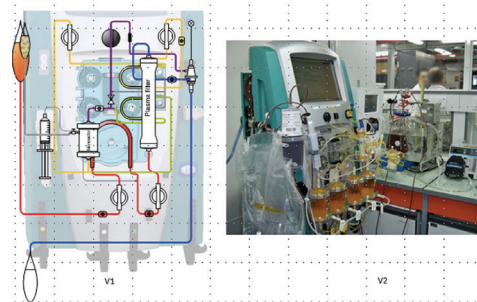
- bioréacteur à fibres creuses à base de polysulfone
- oxygénateur pour les hépatocytes
- colonne de charbon actif revêtu de cellulose



SUPPLIER: Bioartificial supply for liver failure

S. Figaro^{1,2}, U. Pereira³, A.-S. Damé⁴, H. Rada⁵, S. Capone^{1,2}, A. Bengrine¹, A. Baze¹, E. Rabenirina¹, N. Semenzato¹, Y.E. Herpe¹, J. Faivre¹, M. Dufosse¹, L. Richert¹, G. Duverlie¹, M. Danjat-Chavanier¹, F. Saliba¹, D. Pouchoulin¹, C. Legallais^{1,2}

IRBM 36 (2015) 101-109



Cellules hépatiques humaines encapsulées dans une structure poreuse sphérique (billes d'alginate) et cryopréservées

Principes: techniques bioartificielles



• Législations européennes en faveur d'un moratoire sur les applications cliniques de la **xénotransplantation**:

- Risques pour la santé publique, en particulier, la transmission de virus présents dans la source animale au patient receveur et à ses proches

• Interdiction de l'utilisation d'hépatocytes animaux dans les **applications cliniques** des BAL.

- Problème des hépatocytes issus d'**hépatoblastome** (lignées immortalisées)

Principes: techniques artificielles

- Nombreuses techniques purement **artificielles** apparues depuis vingt ans
- **2 principales**:
 - Système MARS® (molecular adsorbents recycling system) (Baxter)
 - Système Prometheus® (Fresenius)

Principes: techniques artificielles

La dialyse simple: SPAD

- (SPAD) **dialyse à l'albumine** utilisant une machine d'hémofiltration rénale conventionnelle
- Le sang du patient traverse un circuit avec une membrane à fibres creuses identique à celle du MARS en polysulfone.
- Le dialysat circulant à contre courant est une solution d'Albumine qui est **jetée** après le passage dans le filtre.

Principes: techniques artificielles

SPAD et Prismaflex

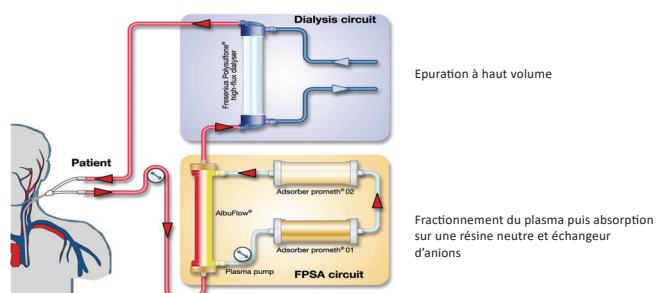


Membrane en polysulfone HF 1400



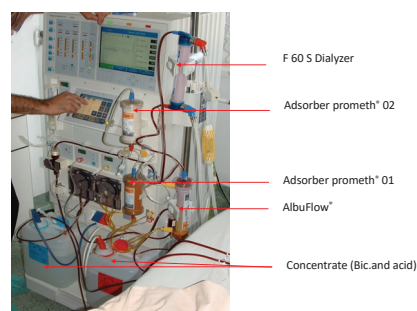
Principes: techniques artificielles

Prometheus®



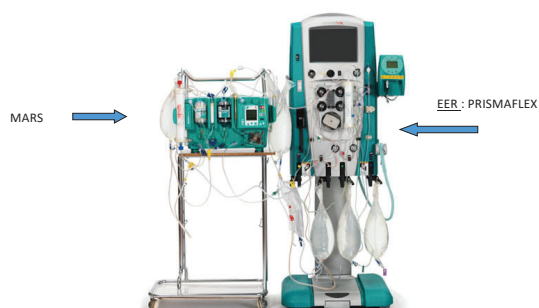
Principes: techniques artificielles

Prometheus®



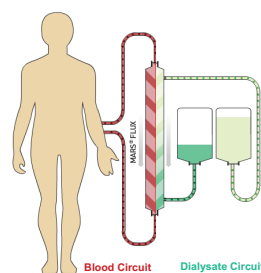
Principes: techniques artificielles

MARS®

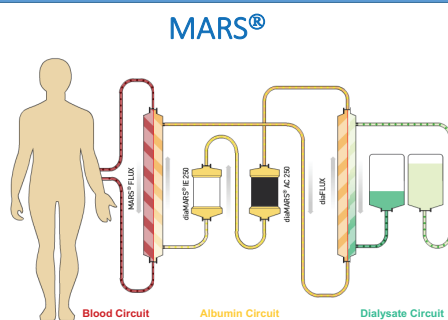


Principes: techniques artificielles

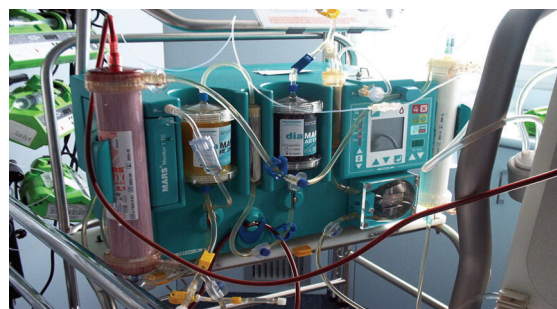
MARS®



Principes: techniques artificielles



MARS®



- Introduction
- Principes
- **En pratique**

MARS: en pratique

X-MARS®

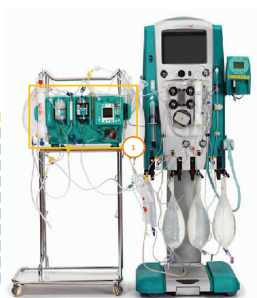
Filtre MARS FLUX
Set Primaires MARS
Adaptateurs
Tubulures - Unité 1
Tubulures - Unité 2
Tubulures - Unité 3
Tubulures - Unité 4
Tubulures - Accusations
Moniteur



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

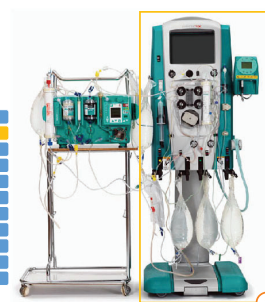
1. Moniteur MARS
2. Moniteur Primaires - Intégrité CRT MARS et set MARS actifs
3. Filtre MARS FLUX
4. GMAHSE AC 250
5. GMAHSE AC 250
6. Set Primaires MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution re-injection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

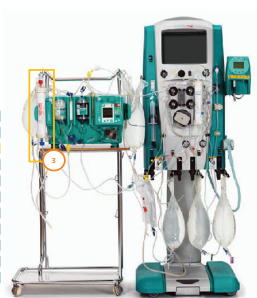
1. Moniteur MARS 5 TC (logiciel 15 ou 30)
2. Moniteur Primaires - Intégrité CRT MARS et set MARS actifs
3. Filtre MARS FLUX
4. GMAHSE AC 250
5. GMAHSE AC 250
6. Set Primaires MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution re-injection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

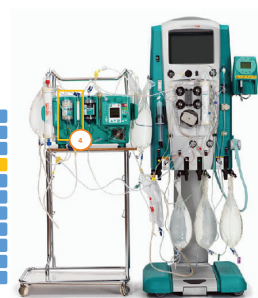
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 36)
2. Moniteur Prismaflex - thérapie CRT MARS et set MARS actifs
3. Filtre MARSELLUM
4. dialMARS iE250
5. dialMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

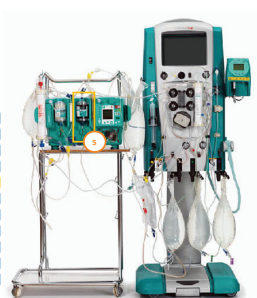
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 36)
2. Moniteur Prismaflex - thérapie CRT MARS et set MARS actifs
3. Filtre MARSELLUM
4. dialMARS iE250
5. dialMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

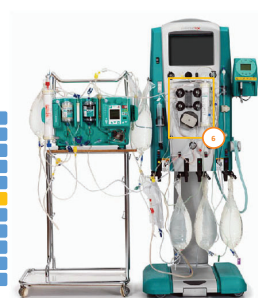
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 36)
2. Moniteur Prismaflex - thérapie CRT MARS et set MARS actifs
3. Filtre MARSELLUM
4. dialMARS iE250
5. dialMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

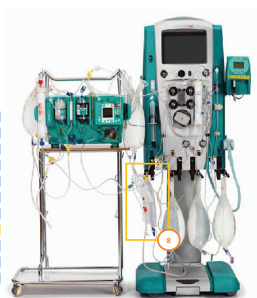
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 36)
2. Moniteur Prismaflex - thérapie CRT MARS et set MARS actifs
3. Filtre MARSELLUM
4. dialMARS iE250
5. dialMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

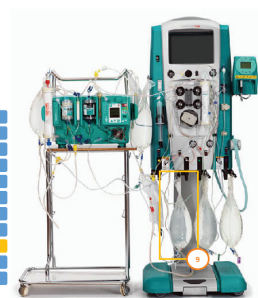
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 36)
2. Moniteur Prismaflex - thérapie CRT MARS et set MARS actifs
3. Filtre MARSELLUM
4. dialMARS iE250
5. dialMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

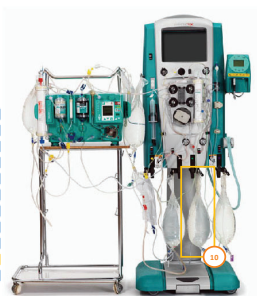
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 36)
2. Moniteur Prismaflex - thérapie CRT MARS et set MARS actifs
3. Filtre MARSELLUM
4. dialMARS iE250
5. dialMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

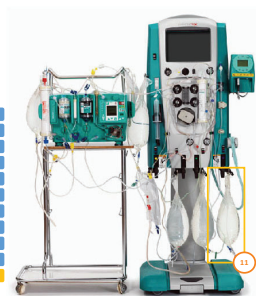
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 36)
2. Moniteur Prismaflex - thérapie CRRT MARS et set MARS actifs
3. Filtre MARSFLUX
4. dialMARS IE250
5. dialMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 36)
2. Moniteur Prismaflex - thérapie CRRT MARS et set MARS actifs
3. Filtre MARSFLUX
4. dialMARS IE250
5. dialMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection

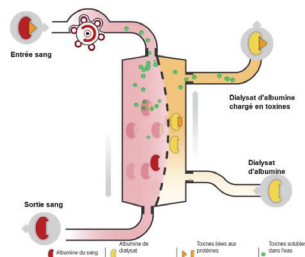


MARS: en pratique

MARS®FLUX

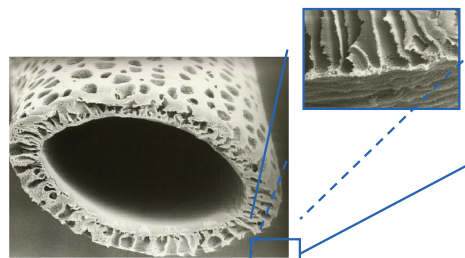
Seul filtre du kit de traitement MARS en contact avec le sang

- **Détoxification** du sang dans ce filtre, dont la membrane est traversée par les toxines hydrosolubles et liées aux protéines.
- Contrairement à l'HD ou l'HF, une solution **d'albumine** est utilisée du côté dialysat du filtre.
- L'albumine sert à transporter les **toxines liées aux protéines**. Les toxines du sang traversent ainsi la membrane semi-perméable jusqu'à ce dialysat d'albumine propre non chargé, de l'autre côté.
- Le dialysat d'albumine contenant des toxines est ensuite redirigé dans le circuit fermé et régénéré en plusieurs étapes.



MARS: en pratique

MARS®FLUX



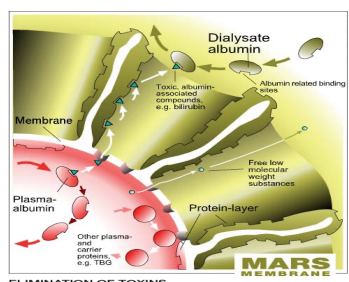
Membrane semi-perméable synthétique (polysulfone) laissant passer les substances dont le poids moléculaire < 50 kDa

MARS: en pratique

MARS®FLUX

Concentration élevée en albumine du « dialysat » (15% environ) qui permet le passage à travers la membrane des toxines liées à l'albumine.

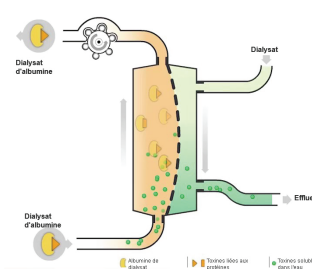
Les substances hydrosolubles, de faibles poids moléculaires, passent également dans le dialysat.



MARS: en pratique

Filtre diaFLUX

- Ce filtre n'est pas en contact avec le sang, mais détoxifie le dialysat d'albumine.
- L'albumine en provenance du filtre MARSFLUX, qui contient des **toxines hydrosolubles** et liées à des protéines, traverse les fibres intérieures de ce filtre.
- Les toxines hydrosolubles sont éliminées du dialysat d'albumine par **diffusion et/ou convection**.
- Par la suite, le dialysat d'albumine ne contient plus que les toxines liées aux protéines.

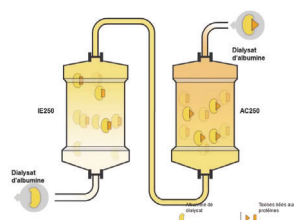


MARS: en pratique

Cartouches d'adsorbeur

- Élimination des toxines liées aux protéines
- L'adsorbeur AC250 est rempli de **charbon actif** non imprégné, particulièrement adapté à l'élimination des composés non polaires à faible poids moléculaire, tels que les hydrocarbures polycycliques aromatiques ou les acides gras.
- L'adsorbeur IE250 est rempli d'une **résine échangeuse d'ions** particulièrement appropriée pour l'élimination des molécules anioniques, telles que la bilirubine.
- Le filtre à petites particules situé entre les deux capte la poudre de charbon délogée par l'adsorbeur AC250.

Une fois que le dialysat d'albumine a traversé les deux cartouches d'adsorbeur, l'albumine régénérée retourne au filtre MARSFLUX afin d'éliminer davantage de toxines du sang.



MARS: en pratique

Poches et solutions

Amorçage du système Prismaflex :

1 cycle d'amorçage avec 2 litres de sérum physiologique (il est possible d'ajouter de l'anticoagulant à la solution d'amorçage).

Amorçage du système MARS :

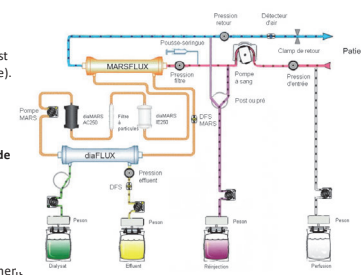
3,5 litres de solution d'amorçage non héparinée.

Sérum-albumine humain : 500 ml de SAH à 20 % ou 400 ml de SAH à 25 %.

Traitement :

Solutions de dialysat et de réinjection

Il est vivement recommandé d'utiliser exclusivement des **solutions tamponnées à base de bicarbonate** pour le traitement de patients atteints de défaillance hépatique.



MARS: en pratique

Montage: 2 IDE (1 dédiée + 1 surveillance patient)

= **1h35 mini** pour IDE expérimentée et **sans message d'erreur**

(souvent 2h)

40 mn : **purge** (temps machine)

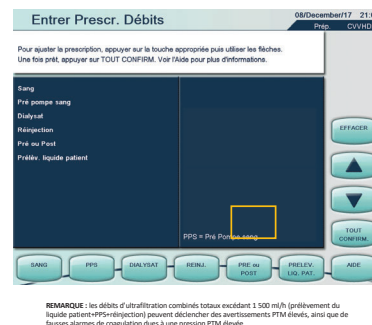
Attention → Bulles = ECHEC DEFINITIF



MARS: en pratique

Prescriptions des débits:

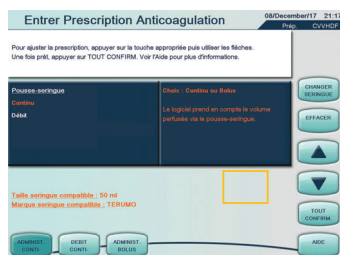
- Débit sang:** maximum recommandé pour X-MARS est **250 ml/min**, en prenant en considération le fait qu'il s'agit du débit maximum du circuit d'albumine MARS (la plage du set est comprise entre 10 et 450 ml/min).
- Débits de PPS** (500ml/min)
- Débit de dialysat** (500ml/min)
- Débit de réinjection** (500ml/min)
- Prélèvement de liquide patient à définir



MARS: en pratique

Prescription Anticoagulation:

- HNF IVSE
- Souvent aucune

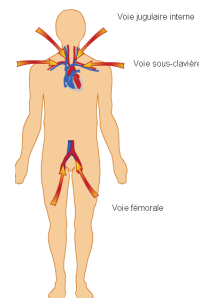


MARS: en pratique

Accès vasculaire:

La voie d'accès au sang du patient doit être soigneusement évaluée. Le site d'accès doit être défini par le médecin.

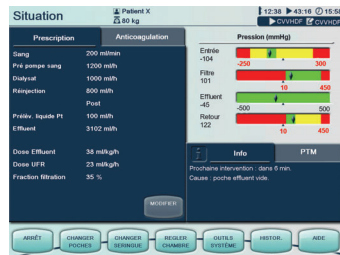
Un accès veineux correct constitue l'un des principaux facteurs pour assurer le débit sanguin requis.



MARS: en pratique

Surveillance des pressions:

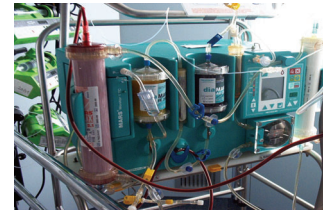
- **Système MARS :**
 - Pin : pression avant les cartouches de l'adsorbeur
 - Pout : pression après les cartouches de l'adsorbeur
- **Système Prismaflex :**
 - Entrée
 - Hémofiltre
 - Retour
 - Effluent
- Logiciel calcule les pressions suivantes :
 - Pression transmembranaire (PTM)
 - Perte de charge du filtre (perte de charge)



MARS: en pratique

Modalités de Traitement:

- 3 séances de 8 heures pendant 3 jours consécutifs
- Puis 2-3 fois/semaine si amélioration clinique ou biologique
- Prudence dans les modalités de l'anticoagulation du circuit (coagulation filtre, saignement)



MARS: en pratique



Bilirubine adsorbée



- Introduction
- Principes
- En pratique
- Indications

Indications

- Insuffisance hépatique chronique décompensée (Acute-on-chronic liver failure)
- Insuffisance hépatique aiguë
- Dysfonction de greffon après transplantation
- Insuffisance hépatique après hépatectomie
- Prurit résistant avec cholestase

⇒ Bridge to recovery or transplantation

Contre-indications théoriques

Ou plutôt non-indications

- Sepsis non contrôlé / choc septique
- > 3 défaillances d'organes
- Hémodynamique instable
- Hémorragie aiguë
- Coagulopathie sévère
 - Plaquettes < 50 000 / mm³
 - INR > 2,5-3 ou TP < 30 %

- Introduction
- Principes
- En pratique
- Indications
- **Cas clinique**

Cas clinique: hépatite fulminante

Mr P, 33 ans:

- Patient admis pour **intoxication médicamenteuse volontaire**
- Prise de **40g de Paracétamol**, 5 comprimés de Pantoprazole 20mg et 16 comprimés de Lamaline dans un contexte de séparation conjugale (2 intoxications médicamenteuses volontaires en 2 mois)
- Pas d'antécédent particulier
- Pas de prise d'alcool, pas de drogue

Cas clinique: hépatite fulminante

- Apparition de **nausées, vomissements et de douleurs abdominales** amenant le patient aux urgences
- A son admission:
 - Patient glasgow 15, calme, orienté
 - Paracétamolémie à 258,8 mg/L (H18)
 - **TP à 45 %**
 - Thrombopénie (39 G/L)
 - Fonction rénale normale
 - **ASAT à 425 U/L, ALAT à 555 U/L**, pas de cholestase, bilirubinémie : 30 µmol/L.

L'IHA est dite sévère quand le TP est inférieur à 50 %
L'IHA est dite grave quand s'associe à la baisse du TP une encéphalopathie.



L'IHA est dite sévère quand le TP est inférieur à 50 %
L'IHA est dite grave quand s'associe à la baisse du TP une encéphalopathie.

R2.3 – En cas d'IHA sévère, quelle que soit l'étiologie suspectée, les experts suggèrent de prendre contact auprès d'un centre de transplantation hépatique pour discuter :
- la prescription d'un bilan étiologique de seconde intention si le bilan initial (selon R1) est négatif
- l'indication de transplantation hépatique

Avis experts



Cas clinique: hépatite fulminante

- Le patient est **transféré** en hépatologie le lendemain
- **Protocole N-Acetyl-Cysteine** débuté
- **Dégradation progressive du bilan hépatique à J2**
 - Majoration de la cytolyse hépatique
 - **Facteur V à 5 %**
 - **TP < 15 %**
 - Augmentation progressive de la **lactatémie**.
 - Fonction rénale stable avec diurèse conservée
 - Hypoglycémies persistantes malgré G30 %
- **Toujours aucun signe d'encéphalopathie** / Absence de défaillance hémodynamique

Transfert en réanimation

Axe indicateur	Nature/ Détailée	Information / Infection	F. finale	Biochimie	Histolo/Morale	Médecine Neurologie	ECMO	CCAM vifications	Transfusion	Documents exportés	Informations patient/niveau					
				15-07-17 Bn	20H	18-07-17 Bn	800	1400	20H	15-07-17 Bn	20H	800	1400	20H	15-07-17 Bn	800
Source				149						2648	14	REJA'S MAGELLAN				
Ureap sg	R1			4,2	4,5	5,3	6,4	6,1	5,9	5,1	4,4	4,6				
Creatinine sg				62	69	72	80	71	67	64	59	55				
Sodium veineux				138	137	137	135	133	135	136	138	138				
Potassium veineux				3,2	3,2	3,6	4,7	4,5	4,4	4,6	4,4	4,3				
Chlore veineux				302	305	306	306	307	307	307	310	311	312			
Glycémie veineuse				9	23	22	28	21	29	23	24	23				
Trou uranique (sans Mg)				20	12	13	16	10	7	10	5	7				
Phosphate sg				1,38	0,94	0,7	0,67	0,68	0,4	0,3	0,45	0,32				
Calcémie				2,33	2,01	2,18	1,95	1,86	1,94	1,94	1,94	1,91	1,94			
Calcémie corrigée (ab)				2,29	2,29	2,25	2,17									
Calcémie corrigée (prot)				2,37	2,33	2,34	2,23	2,23	2,32	2,32	2,26	2,32				
Ca++ sériel				1,09	1,09	1,11	1,07	1	1,06	1,09	1,09	1,07				
Protéines sg				69	54	60	52	47	46	46	47	46				
Albumine				41,8	35,9	31,4	24,4									
Albunine totale				44	70	81	77	82	92	108	115	122				
Bilirubine directe				14	23	31	36	36	42	44	52	59				
Bilirubine indirecte				28	47	50	49	46	49	54	63	63				
ALAT(AsG)				1068	1000	6,843	11,200	15,780	17,150	15,250	12,000	9,300				
ASAT(AsG)				0,078	3,894	0,023	9,200	13,200	14,150	14,900	15,150	12,650				

Acrs Médicaux qualifiés	Nutrition/ Diététique	Inflammation/ Infection	F rénale	Biochimie	Hépatite/Ovère	Monitrage Neuro	ECMO	CCAM vérifications	Transfusion	Documents exposés		
			19/07 18/07	16/07 15/07	11/07	13/07	22/07	17/07 16/07	4/07	26/07 19/09	23/07	18/07 4/07
Lectate artériel déca (Pa)												
	-2,1	5,3	2,8	3,1	5,2	5,7	2,8	2,8	-2,8	-2,3	5,8	
P2H artériel déca (Pa)												
	7,4	7,45	4,2	7,38	7,4	7,38	7,4	7,4	7,4	7,4	7,5	
PCO2 artériel déca (Pa)												
	5,3	5,1	5,2	4,9	3,8	4,1	4,6	4,7	4,5	4,7		
PO2 artériel déca (Pa)												
	11,6	12,1	12,6	13,6	13	13,8	11,1	8,0	10,5	11,9		
Bicarbonate artériel déca (mmHg)												
	24,5	24,1	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	
Base excess artériel déca												
	-0,6	-0,5	0,8	-3,8	-4,8	-7,9	-8,1	-2,5	-1,7	-1,1		

Niveau descriptif des données		Niveau / Descriptif		Information / Infection		F. finale		Biochimie		Hémato / Chymera		Mortuaires / Neutro		ECM		CCM / Vaccins		Transfusion		Documents	
																				</	

Intérêt d'une suppléance hépatique?



- Élimination de certaines toxines
- Réduire EH et coma
- Éviter Œdème cérébral

- Mais pas de substitution à la fonction de synthèse hépatique

MARS: Molécules épurées

TOXINES

Bilirubine

Acides biliaires

Ammoniac

Benzodiazépines endogènes

Digoxine

Tryptophane

NO

MEDICAMENTS

Diazépam

Furosémide

Halopéridol

MARS: Molécules épurées

N=32 (69 cycles)	MARS, median (IQR)			Difference
	Before	After		
Bilirubin, μmol/L	323 (255.5–372.0)	249 (192.0–286.5)	*	
GGT, μmol/L	1.69 (0.805–4.567)	1.52 (0.760–4.125)	*	
INR	119 (51.6–245.1)	75 (30.9–167.0)	*	
ABIC, %	67 (55.2–80.6)	76 (67.5–90.4)	*	
IL-6, pg/ml	142 (62.4–358.9)	123 (63.0–268.8)	n.s.	
IL-8, pg/ml	66 (46.2–100.9)	65 (49.7–94.9)	n.s.	
Creatinine, μmol/L	132 (85.5–186.5)	101 (64.0–145.9)	*	
Urea, mmol/L	11.6 (7.13–17.10)	10.5 (6.60–15.3)	*	

TBA total bile acid, ABiC albumin-binding capacity

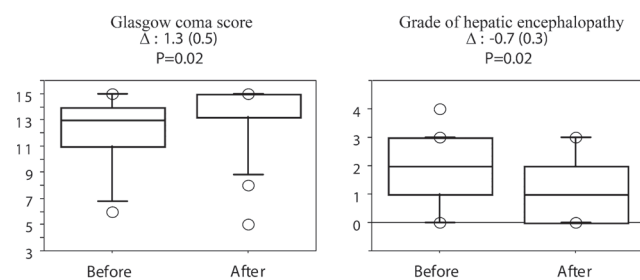
MARS: Molécules épurées

	MARS, median (IQR)		
	Pre-ECAD	Post-ECAD	Difference
pH	7.42 (7.374–7.447)	7.42 (7.390–7.449)	n.s.
SBC, mmol/L	27.3 (24.03–31.48)	27.5 (24.70–30.60)	n.s.
Base excess, mmol/L	3.9 (0.03–8.35)	3.8 (0.70–7.20)	n.s.
Lactate, mmol/L	1.9 (1.30–2.70)	2.1 (1.70–3.00)	*
Sodium, mmol/L	142 (138.3–146.0)	143 (139.0–147.0)	n.s.
Potassium, mmol/L	4.5 (4.20–4.70)	4.2 (3.90–4.60)	*
Calcium, mmol/L	1.24 (1.140–1.330)	1.15 (1.090–1.260)	*
Glucose, mmol/L	6.9 (5.70–8.00)	7.3 (6.15–8.05)	n.s.
Osmolality, mOsmol/kg H ₂ O	305.1 (295.85–320.79)	305.7 (297.24–319.79)	n.s.

SBC standard bicarbonate

Spanholz et al. Critical Care (2016) 20:2

MARS et encéphalopathie hépatique



Intensive Care Med. 2006 Nov;32(11):1817-25

Cas clinique: hépatite fulminante

- Dégradation neurologique avec apparition d'une **encéphalopathie de stade II-III** et agitation importante à J3 (glycémie normalisée):
- TDM cérébrale**: discret œdème cérébral
- Doppler trans-cranien subnormal

Indication à un traitement MARS retenue
Inscription sur liste de TH

Critères de Transplantation Hépatique pour Hépatite Fulminante (Clichy-Villejuif)

- Age > 30ans:**
 - Confusion ou coma
 - Associé à un facteur V < 30%
- Age < 30 ans:**
 - Confusion ou coma
 - Associé à un facteur V < 20%

Critères de Transplantation Hépatique pour Hépatite Fulminante au paracétamol (King's college)

- Envisager la TH si:**
 - Lactate > 3,5 mmol/L
- Transplantation si:**
 - pH < 7.3 ou lactate > 3,5 mmol/L après 4h ou > 3 mmol/L après 12h de réanimation et optimisation volémique.
 - Ou
 - Créatinine > 300 µmol/L
 - INR > 6,5
 - Encéphalopathie de grade 3 ou plus

Cas clinique: hépatite fulminante

- Une seule séance de MARS réalisée**
- Nette amélioration neurologique** malgré une confusion persistante et une somnolence
 - EEG tracé en faveur d'une encéphalopathie hépatique sans élément paroxystique
- Evolution concomitante favorable:**
 - Amélioration progressive du bilan hépatique sur un mode cholestatique
 - Lente récupération neurologique
 - TDM cérébrale injectée à J7 superposable à celle de J3
- Sortie en hépatologie après **10 jours** en réanimation

Principes: techniques artificielles

essais randomisés vs TMS

Randomized control trial with ALS devices vs standard medical therapy.

Study	Device	Study population	Outcome
Heemann (Ref. [34])	MARS	AoCLF (n = 24)	Improvement of 30-day survival
Hassanien (Ref. [32])	MARS	Hepatic encephalopathy (n = 70)	Improvement of encephalopathy
RELIEF (Ref. [35])	MARS	AoCLF (n = 189)	No effect on 28-day survival
HELIOS (Ref. [36])	Prometheus	AoCLF (n = 145)	No effect on 28-day survival
FULMAR (Ref. [31])	MARS	ALF (n = 102)	No effect on survival

MARS et insuffisance hépatite aiguë

Albumin Dialysis With a Noncell Artificial Liver Support Device in Patients With Acute Liver Failure

A Randomized, Controlled Trial

Faouzi Saliba, MD; Christophe Camus, MD; François Durand, MD; Philippe Mathurin, MD, PhD; Alexia Letierce, PhD; Bertrand Delafosse, MD; Karl Barange, MD; Pierre François Perrigault, MD; Magali Belnard; Philippe Ichaï, MD; and Didier Samuel, MD, PhD

MARS et insuffisance hépatite aiguë

Étude FULMAR

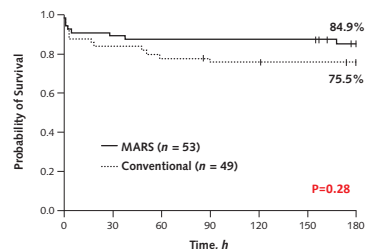
Predictive Factors for 6-Month Survival According to Clinical and Biological Variables at Baseline Before Randomization

Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis (n = 89)	
	OR (95% CI)	P Value	Adjusted OR (95% CI)	P Value
Age (OR for 5 y)	0.99 (0.83–1.19)	0.92	0.89 (0.66–1.21)	0.46
Male sex (reference, female sex)	2.34 (0.86–6.36)	0.095	1.71 (0.36–8.00)	0.50
MARS treatment (reference, conventional treatment)	1.82 (0.67–4.93)	0.24	2.57 (0.53–12.48)	0.24
Paracetamol cause (reference, nonparacetamol cause)	1.83 (0.68–4.90)	0.23	0.15 (0.02–0.96)	0.044
Creatinemia (OR for 10 IU)	0.94 (0.73–0.96)	0.009	0.99 (0.93–1.06)	0.83
Total bilirubinemia (OR for 100 IU)	1.00 (0.97–1.03)	0.91	0.99 (0.93–1.05)	0.70
Fibrinogen level (OR for 0.1 IU)	1.09 (1.00–1.19)	0.057	1.15 (0.98–1.33)	0.081
Lactate level (mmol/L)	0.89 (0.83–0.96)	0.004	0.84 (0.73–0.97)	0.016
ALT level (OR for 100 IU)	1.01 (0.99–1.02)	0.37	1.01 (0.96–1.03)	0.54
Encephalopathy grades 0–2 (reference, grades 3–4)	1.30 (0.48–3.50)	0.61	1.26 (0.24–6.53)	0.78
No inotropic support (reference, inotropic support)	5.77 (1.73–19.19)	0.004	5.01 (0.68–36.85)	0.112
Prothrombin level (%)	1.01 (0.94–1.09)	0.79	0.82 (0.67–1.01)	0.062
MELD score at inclusion <40 (reference, MELD score ≥40)	4.31 (1.17–15.88)	0.028	29.68 (0.51–1737.50)	0.102

Ann Intern Med. 2013 Oct 15; (8):522-31

MARS et insuffisance hépatite aiguë

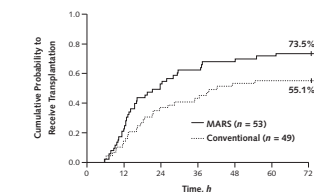
Étude FULMAR



Limitation: The short delay from randomization to liver transplantation (median, 16.2 hours) precludes definitive efficacy or safety evaluations.

Ann Intern Med. 2013 Oct 15; (8):522-31

MARS et insuffisance hépatite aiguë



Patients Who Remained in the Study, n

MARS	53	40	25	20	17	15	14
Conventional	49	42	31	28	23	22	22

Log-rank test, P = 0.04. MARS = Molecular Adsorbent Recirculating System.

Probabilité de transplantation significativement plus élevée dans le groupe MARS (27 [55.1%] vs. 39 [73.6%]; P 0.04)

Ann Intern Med. 2013 Oct 15; (8):522-31

Cas clinique: ACLF

Mr G, 44 ans:

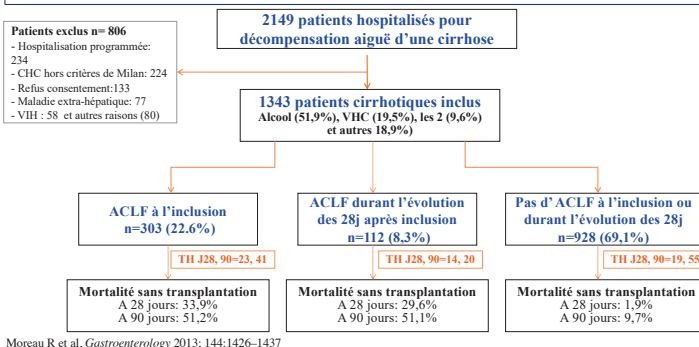
- **Antécédent:**
 - Hémorragie digestive par rupture de VO révélant une cirrhose: Ligature à l'élastique puis traitement par B-bloquants (2015)
 - **Cirrhose alcoolique + virale C :**
 - Sevrage de l'alcool. VHC traité
 - Diabète insulino-dépendant
- **Histoire actuelle:**
 - Choc hémorragique nécessitant un remplissage, ventilation mécanique et traitement par sandostatine, antibioprophylaxie et ligature à l'élastique
 - Dégradation de la fonction hépatique dans les suites: ALAT: 3000 UI, TP 23%, Bilirubine totale 575 µmol/L

=> ACLF (Acute on Chronic Liver Failure)

Cas clinique: ACLF

- Traitement médical simple? Admission en réa ?
- Transfert vers un centre expert ?
- Dialyse à l'albumine ?
- Inscription sur liste de transplantation hépatique ?

CANONIC (29 centres): pronostic des patients selon la présence ou non d'ACLF



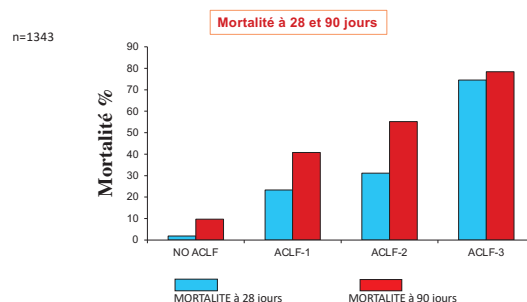
Definition de la défaillance d'organe score CLIF-SOFA (score SOFA modifié pour la Cirrhose)

Organe/système	0	1	2	3	4
Foie (Bilirubine, mg/dL)	< 1,2	≥ 1,2 - ≤ 1,9	≥ 2 - ≤ 5,9	≥ 6 - <12	≥ 12
*Rein (Créatinine (mg/dL))	< 1,2	≥ 1,2 - ≤ 1,9 >41- ≤ 55 mL/mn	≥ 2 - < 3,5 >24- ≤41 mL/mn	≥ 3,5 - < 5 ≤ 24	≥ 5
ou épuration rénale					
*Cerveau (grade d'EH)	Pas d'EH	1	2	3	4
*Coagulation (INR)	< 1,1	≥ 1,1 - < 1,25	≥ 1,25 - < 1,5	≥ 1,5 - < 2,5	≥ 2,5 ou Plaquettes ≤ 20x10 ⁹ /L
*Circulation (PAM mm Hg, µ/kg/mn)	≥ 70	< 70	Dopamine ≤5 ou Dobutamine ou Terlipressine	Dopamine > 5 ou Ad ≤ 0,1 ou Nad ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou Ad > 0,1 ou Nad > 0,1
Poumons PaO ₂ /FiO ₂ ou SpO ₂ /FiO ₂	> 400 > 512	> 300 - ≤ 400 > 357 - ≤ 512	> 200 - ≤ 300 > 214 - ≤ 357	> 100 - ≤ 200 > 8 - ≤ 214	≤ 100 ≤ 89

Moreau R et al, *Gastroenterology* 2013; 144:1426-1437

*modifications au score SOFA

CANONIC (29 centres): pronostic des patients selon la présence ou non d'ACLF



Cas clinique: ACLF

A l'admission:

Clinique : conscient, hépatomégalie, ictère et ascite

Biologie: Bilirubine totale **663** µmol/L; ASAT/ALAT: 97/44; GGT: 35 UI/l
TP: 37%; **Facteur V: 37%**, INR 2,24, Albumine 35,5g/L

Sérologies: VHB, VIH : négatives, VHC(+), ARN VHC négatif

Cultures : hémocls, urines et ascite sont négatives

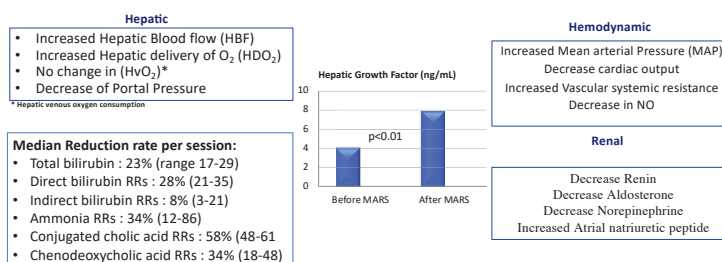
Child-Pugh : C10 , **MELD = 31**

CLIF-SOFA : 2

IGS II : 43

MARS et ACLF

Que peut-on espérer d'un traitement par système MARS?

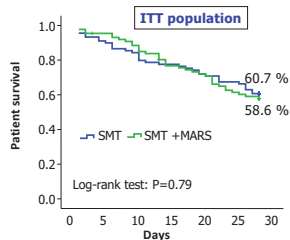


Donati G. et al, *Artif Organs*. 2014. 38(2):125-34.

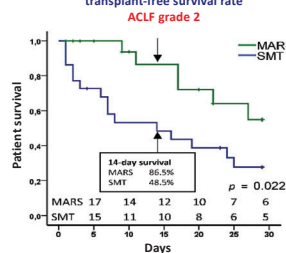
MARS et ACLF

1. Bañares R et al. *Hepatology* 2013;57(3):1153-62
2. Gerth HU et al. *Critical Care Med* 2017; 45(10):1616-24

RELIEF RCT: 28 days transplant-free survival



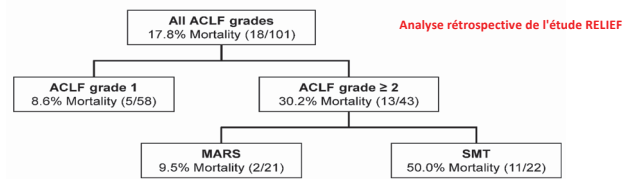
Cumulative probability of the 28-day transplant-free survival rate



Survie des patients atteints d'ACLF et traités avec MARS®

MARS et ACLF

Mortality Prediction by Recursive Partitioning Analysis
14-day mortality, % (patients)

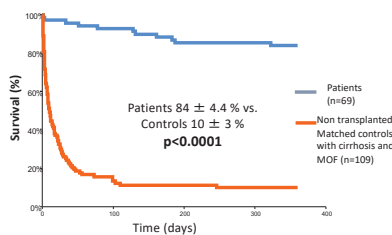


Mortality n, (%)	HR	95% CI	p
Bilirubin	0	0.94-1.14	0.5
MARS*	0.17	0.05-0.60	0.006
ACLF score Grade 3 vs. 1	11.29	3.10-41.06	< 0.001
CLIF OF Brain subscore 3 vs. 1	16.0	1.54-166.08	0.020

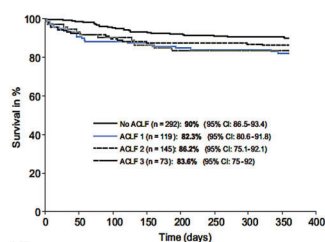
Gerth HU et al. *Critical Care Med* 2017; 45(10):1616-24

MARS et ACLF

1-year survival of patients transplanted with ACLF3 while in ICU and non-transplanted matched controls with MOF



1-year survival of patients transplanted with MOF while in ICU according to ACLF grade



Transplantation hépatique pour les patients cirrhotiques avec ACLF en soins intensifs

Artru F, Saliba F et al. *J Hepatol* 2017

Cas clinique: ACLF

19 Juin – 4 Juillet
MARS® : 6 séances de 8 h de traitement



Cas clinique: Hépatite sub-aigüe

	8/18	9/18	10/18	11/18	12/18	13/18	14/18	15/18	16/18	17/18	18/18	19/18	20/18
Glucose veineux (mmol/L)	6,8	7,2	5,6	6,3	5,1	5,3	5,5	6,2	4,9	3,7	5,1		
Uréa (g)	33	32	26	23	24	27	23	19	15	11	11		
Sodium veineux	145	146	141	141	143	144	144	143	143	142	149		
Potassium veineux	4,17	4,23	4,05	3,93	4,56	3,93	3,81	4,28	4,12	3,75	3,43		
Chlore veineux	110	109	108	109	109	106	106	105	108	107	105		
Bicarbonates veineux	29	29	28	26	26	29	30	29	26	24	24		
Trou anionique (sans Mg)	10	12	9	10	13	12	13	13	13	15	15		
Calcémie	1,97	1,94	1,97	2,05	2,1	2,13	2,07	2,12	2,04	2,22	2,16		
Calcémie corrigée (prot)	2,52	2,56	2,56	2,6	2,58	2,58	2,53	2,57	2,45	2,59	2,5		
Protéines (g)	37	34	35	38	42	44	43	44	45	49	50		
Bilirubine totale	447	416	368	384	416	311	524	576	486	471	502		
Bilirubine directe	114	259	140	141	136	309	124	368	112	153	309		
Bilirubine indirecte	133	116	129	144	180	203	399	208	175	218	193		
ASAT(TGO)	119	98	111	115	136	133	132	122	117	138	137		
ALAT(TGP)	194	172	134	136	144	135	140	129	119	138	147		
GGT	61	58	47	36	36	35	140	129	119	138	147		

Cas clinique: Hépatite sub-aigüe

	16/18	17/18	18/18	19/18	20/18	21/18	22/18	23/18	24/18	25/18	26/18	27/18	28/18	29/18	30/18
Glucose blanc	6,12	8,07	5,99	5,95	6,59	5,63	5,83	7,69	6,73	5,88	12,73				
Polynucléaires	5,17	4,8	4,8	6,06	5,54	15,52	11,81								
Lymphocytes	1,11	0,59	0,9	0,62	0,31	0,45									
Eosinophiles	0	0	0,02	0,01	0	0									
Monocytes	1,04	0,59	0,79	0,52	0,53	0,42									
Basophiles	0	0,01	0,02	0,04	0,05	0,05									
Hématies	3,06	2,85	2,95	2,46	2,53	2,37	2,54	2,44	2,39	2,73	2,83				
Réticulocytes	8,2	7,9	8,1	7	7,2	5,8	7,5	7,3	7,2	8,3	6,8				
Hémoglobine	23,6	22,7	23,6	26,8	25,1	20	21,6	23,2	21,1	24,2	25,5				
VGM	77,1	79,6	79,9	83,1	83,7	84,5	85,3	86,7	88,1	88,3	86,8				
Plaquettes	65	44	51	42	42	43	40	42	42	50	57				
Recherche Schistocytes				Présence											
Recherche Erythrocytes				Présence											
TP	23	21	22	19	17	21	19	14,5	14,5	14,5	14,5				
INR	3,33	3,47	3,28	2,71	4,05	3,48	2,83	2,83	2,83	2,83	2,15				
Ratio TCA	2,48	2,9	3,41	2,8	3,23	2,8	3,6	2,8	2,8	2,8	2,86				
Calcémie	1,98	2,05	2,1	2,13	2,07	2,04	2,22	2,16	1,85	2,15					
Fibrinogène	0,8	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4				
Fibrinogène dérivé	1,4	1	1,2	0,7	0,6	1,4	0,8	0,6	0,6	0,6	0,6				
Facteur 2	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19				
Facteur 5	45	29	29	30	30	30	30	30	30	30	30				

Cas clinique: ACLF

Evolution:

- Amélioration de l'encéphalopathie hépatique.
- Amélioration modérée de la fonction hépatique
- Evaluation complète pour TH avec avis addictologie : pas de contre-indication

• *Inscription sur liste d'attente TH le 27 Juin*

• CI Temporaire du 6 au 10 Juillet :

- Culture positive *E. Coli* BLSE dans l'ascite et urine

Transplantation hépatique le 19 Juillet

Sortie Réa, le 26 Juillet (1 semaine plus tard)

- Introduction
- Principes
- En pratique
- Indications
- Cas clinique
- Conclusion

Conclusion

- Concernant les systèmes de suppléance hépatique, 2 essais contrôlés, dont un randomisé incluant 115 patients avec IHA (non liée à un choc cardiogénique), n'ont pas montré de diminution significative de la mortalité (données regroupées : RR = 0,82 ; IC95% 0,42-1,59) [32,33]. La place des suppléances hépatiques dans le management des patients présentant une IHA n'est pas définie ; ces techniques ne doivent pas retarder la prise en charge du patient par un centre de TH.



MERCI !

