Techniques de suppléance hépatique

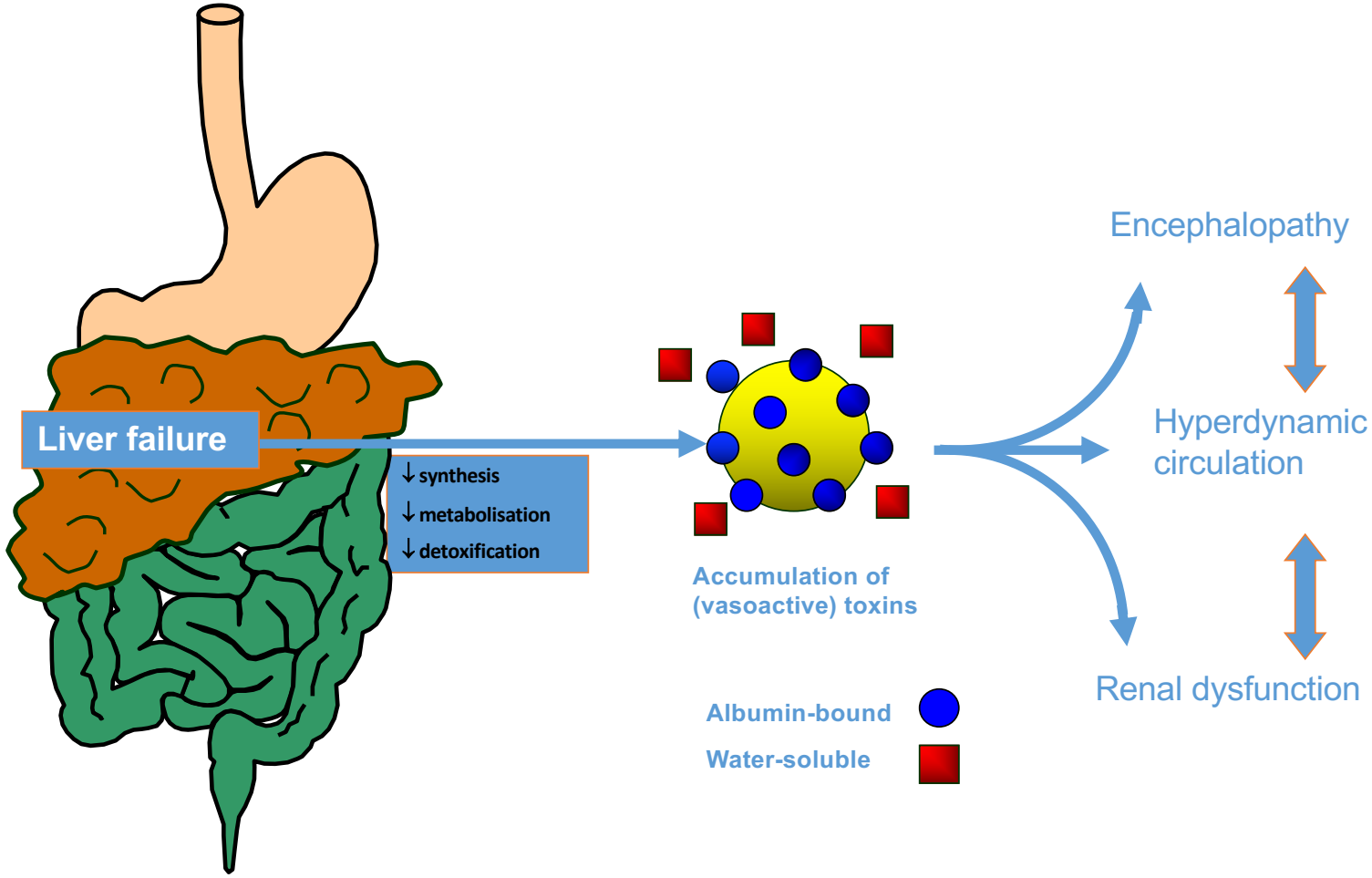
Antoine Dewitte

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**
  - Glucuronoconjugaison
  - 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 plasmaperfusion 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'élément toxiques.
  - Association avec un dialysat
  - Mise au point de foies bioartificiels

- Introduction
- **Principes**

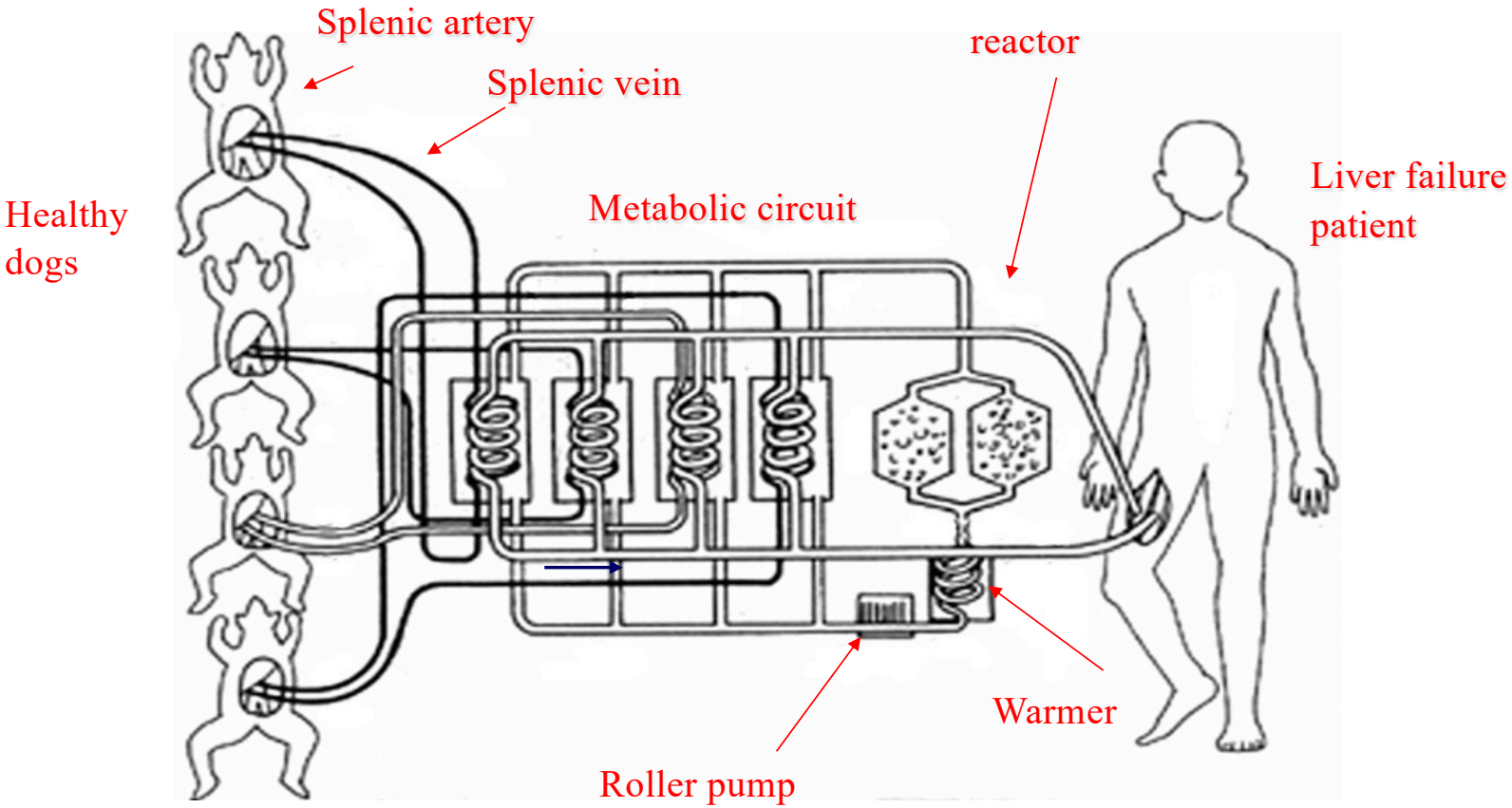
Principes

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

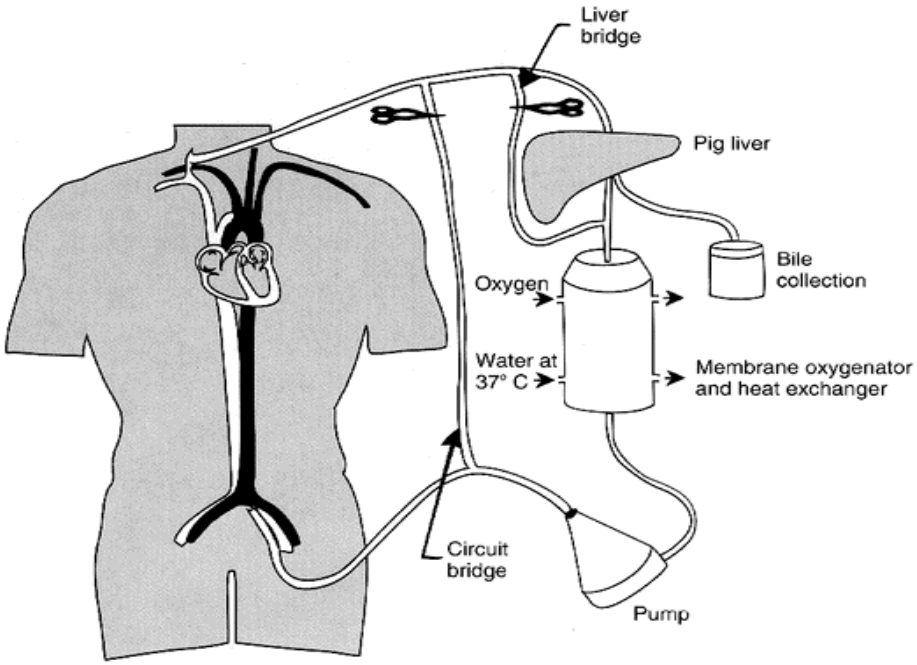
Circulation croisée avec chiens

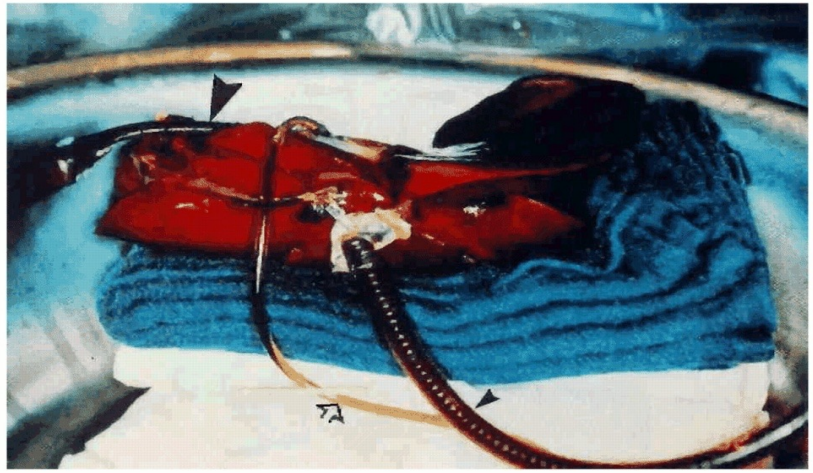


Cross dialysis treatment using four living dogs Hori et al; ***1958***

Principes: perfusion extracorporelle

Perfusion sur foie porcin ex vivo



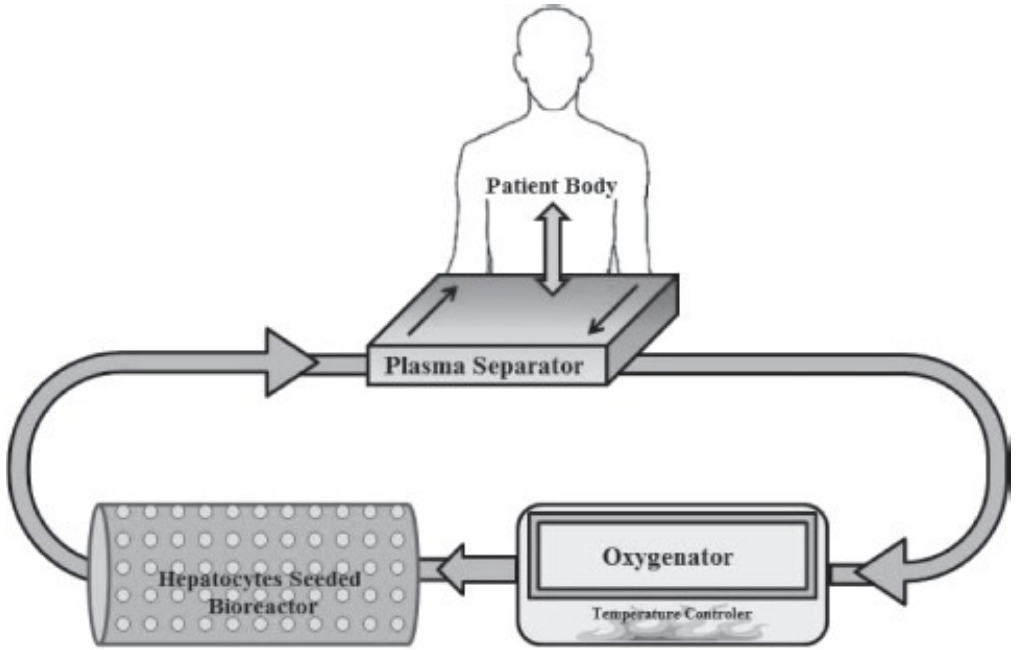


The Venovenous Circuit for ex Vivo Pig-Liver Perfusion

Chari RS et al, N. Engl J Med 1994

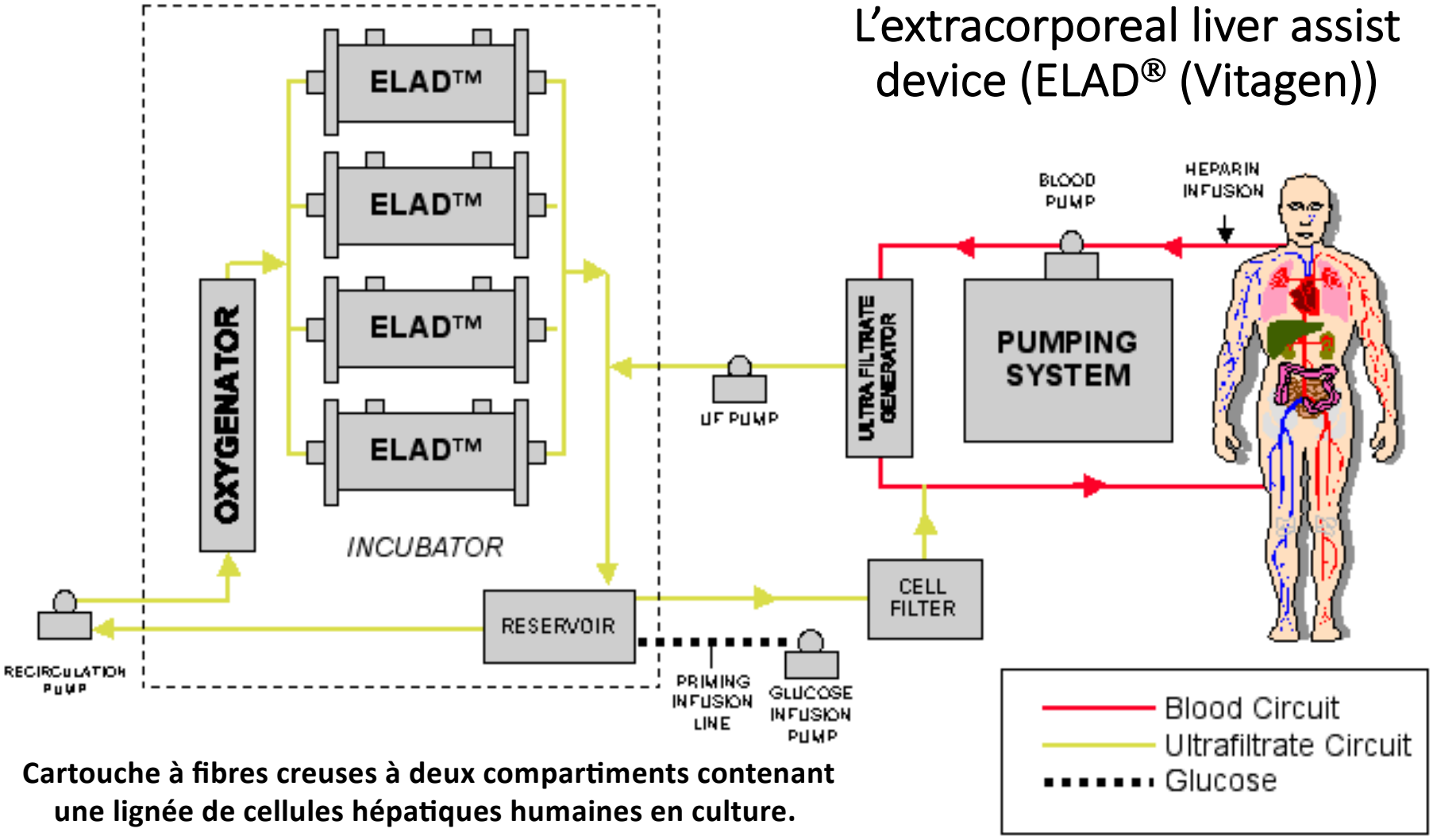
Principes: techniques bioartificielles

- **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

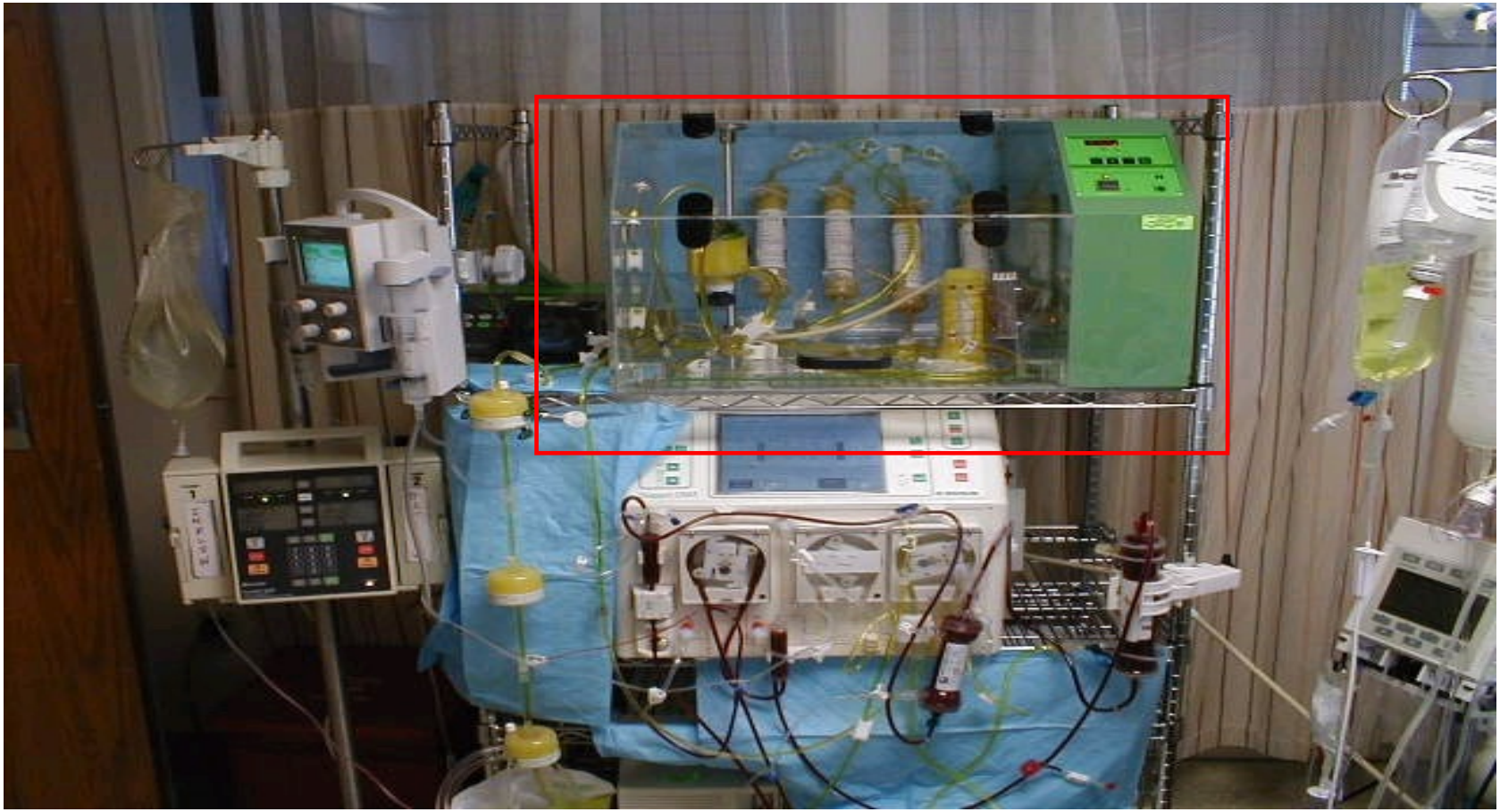
L'extracorporeal liver assist device (ELAD® (Vitagen))



Cartouche à fibres creuses à deux compartiments contenant une lignée de cellules hépatiques humaines en culture.

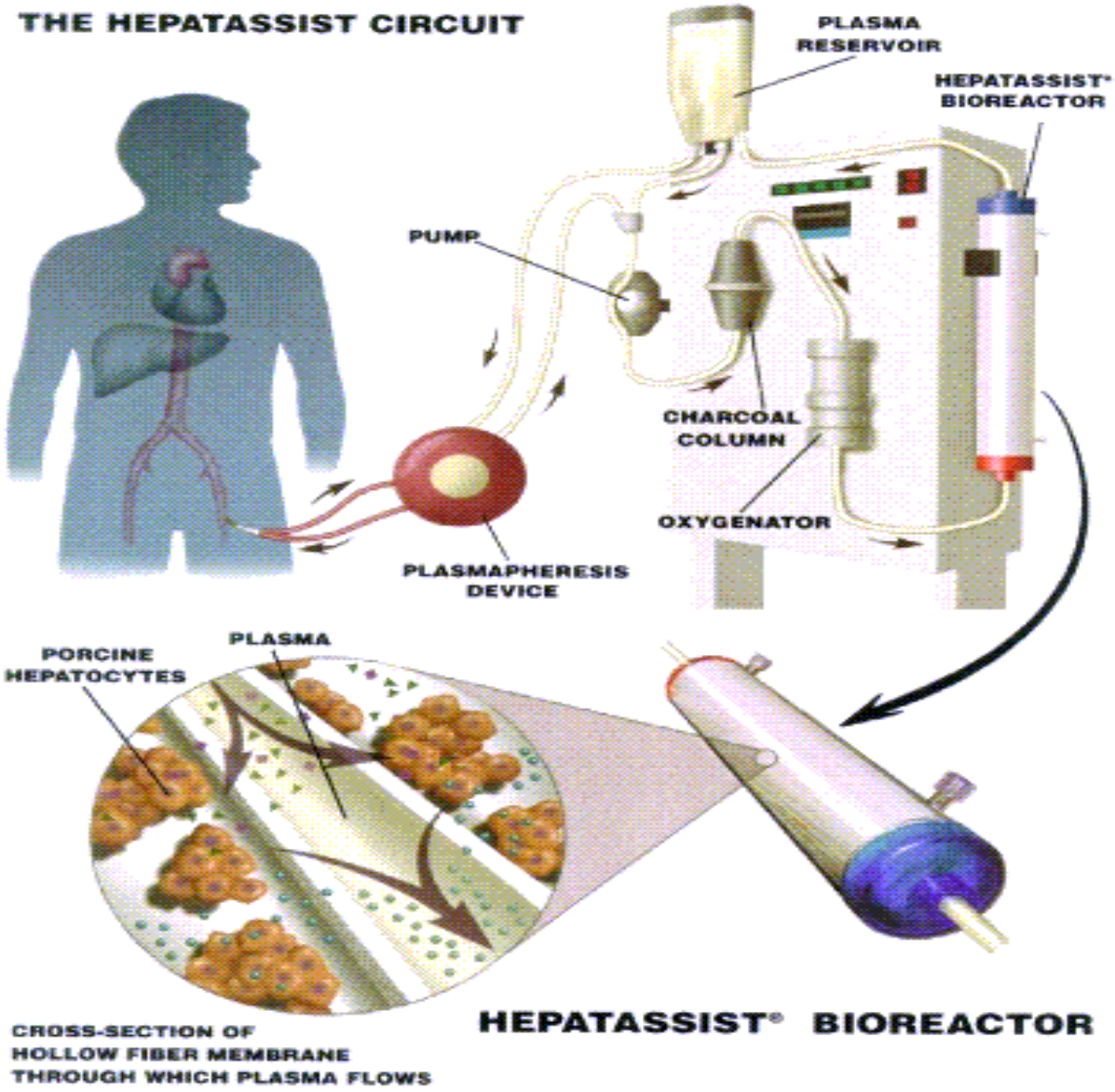
Principes: techniques bioartificielles

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



HepatAssist (Circe Biomedical)

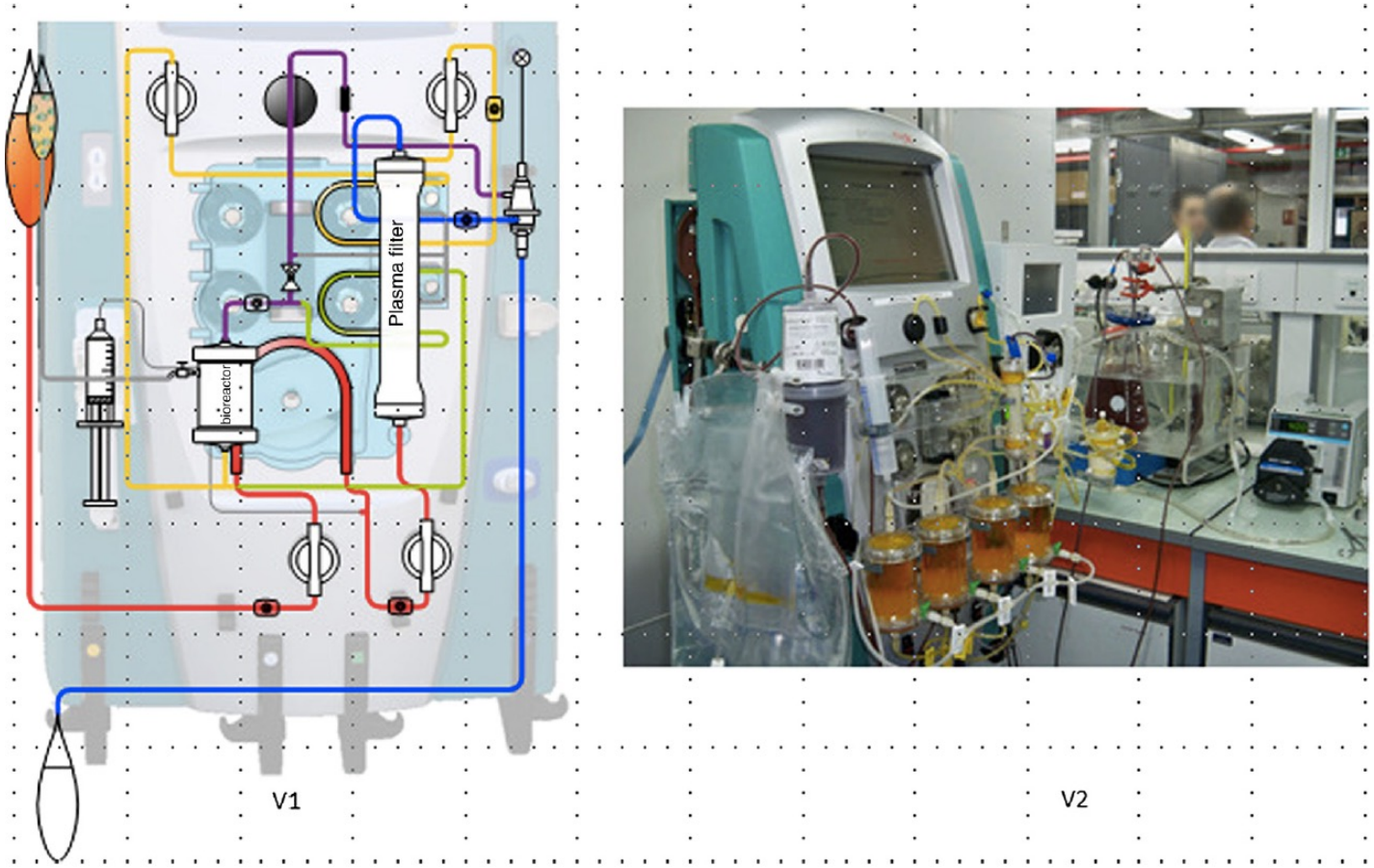
- bioréacteur à fibres creuses à base de polysulfone
- oxygénateur pour les hépatocytes
- colonne de charbon actif revêtu de cellulose



SUPPLIVER: Bioartificial supply for liver failure

S. Figaro [a,b], U. Pereira [a], A-S. Dumé [d], H. Rada [b], S. Capone [c,d], A. Bengrine [e], A. Baze [f], E. Rabenirina [f], N. Semenzato [b], Y-E. Herpe [e], J. Faivre [c], M. Dufresne [a], L. Richert [f], G. Duverlie [e], M. Daujat-Chavanieu [d], F. Saliba [c], D. Pouchoulin [b], C. Legallais [a,*]

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.

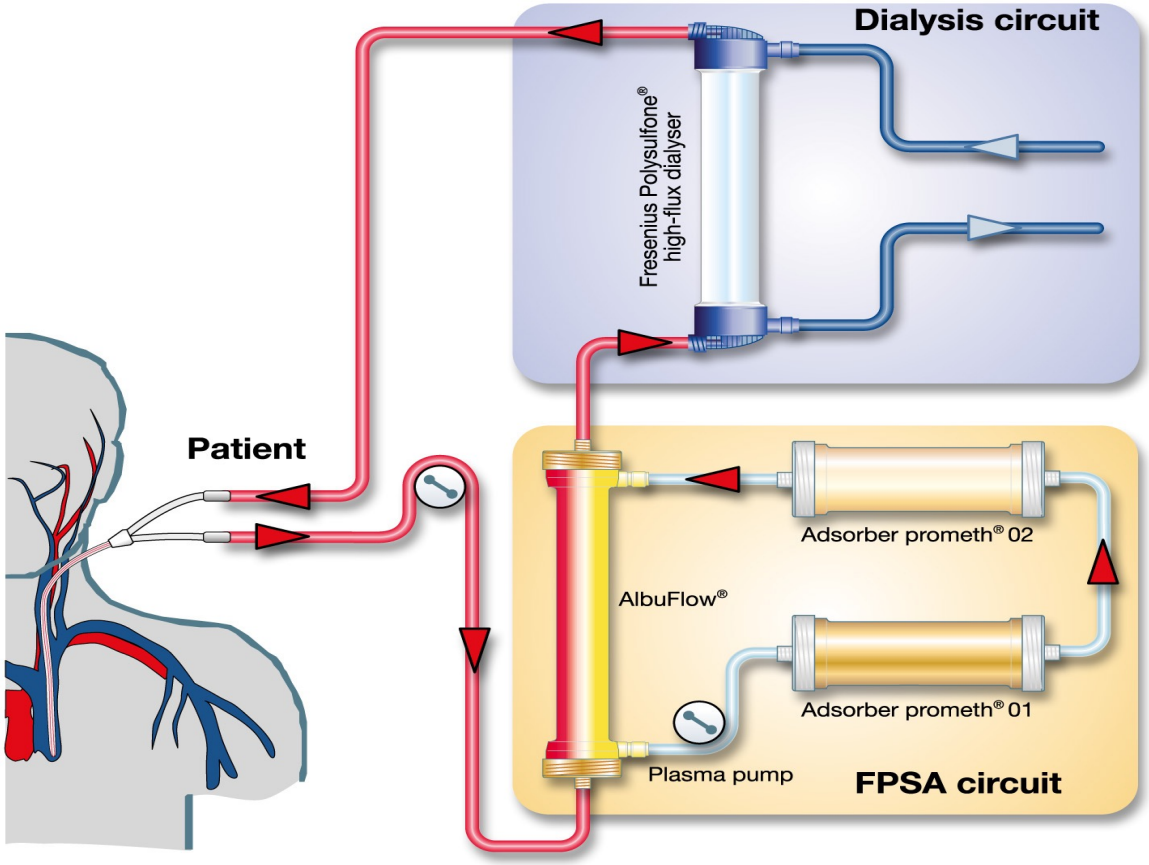
Principes: techniques artificielles

SPAD et Prismaflex

Membrane en polysulfone HF 1400

Principes: techniques artificielles

Prometheus®

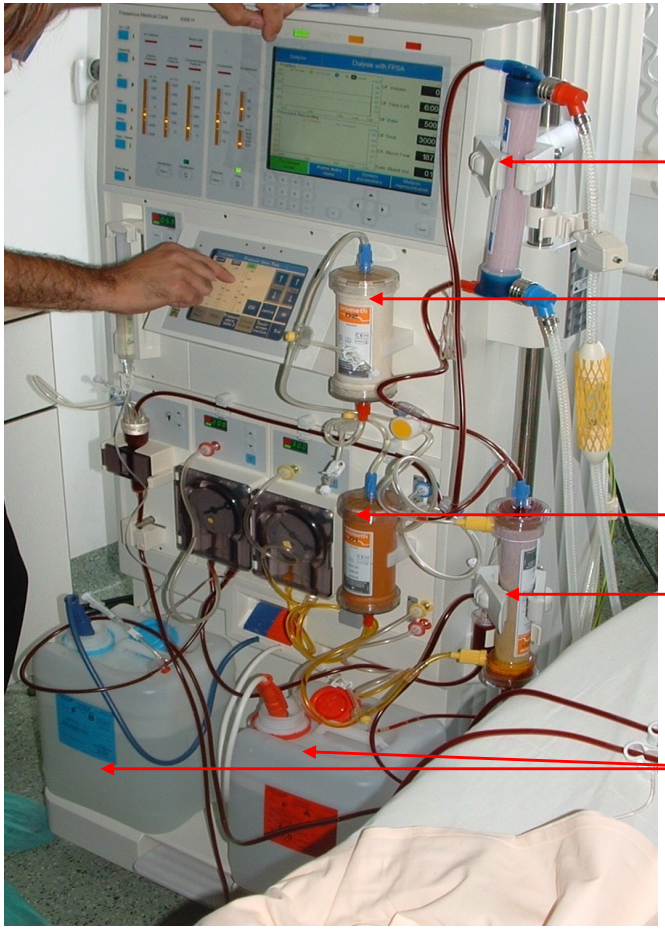


Epuration à haut volume

Fractionnement du plasma puis absorption sur une résine neutre et échangeur d'anions

Principes: techniques artificielles

Prometheus®



F 60 S Dialyzer

Adsorber prometh® 02

Adsorber prometh® 01

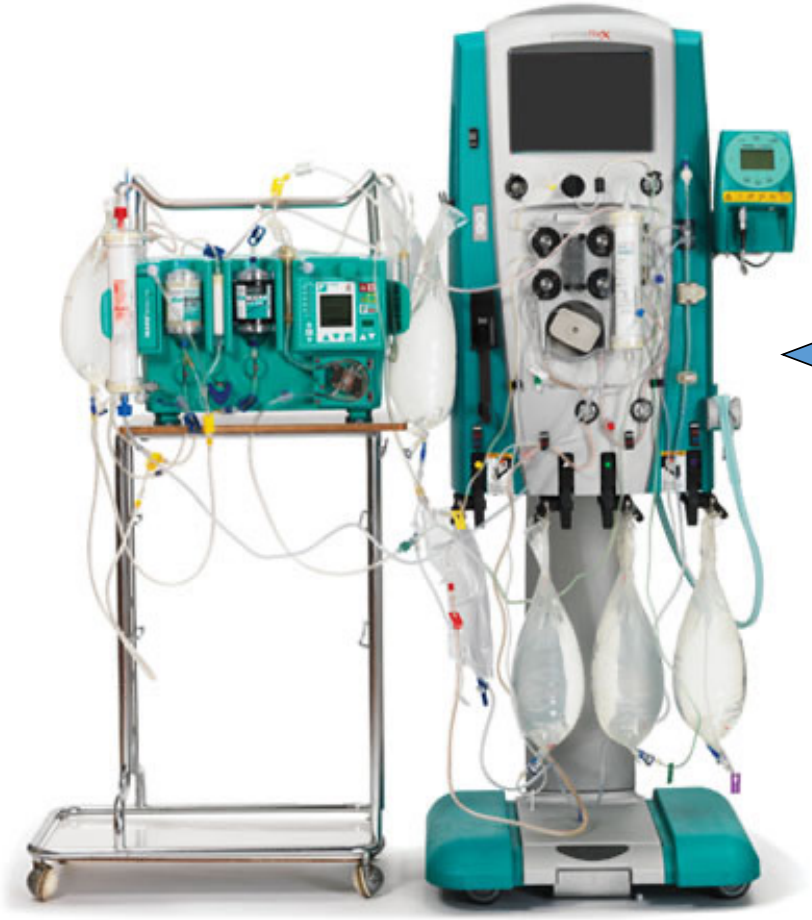
AlbuFlow®

Concentrate (Bic.and acid)

Principes: techniques artificielles

MARS®

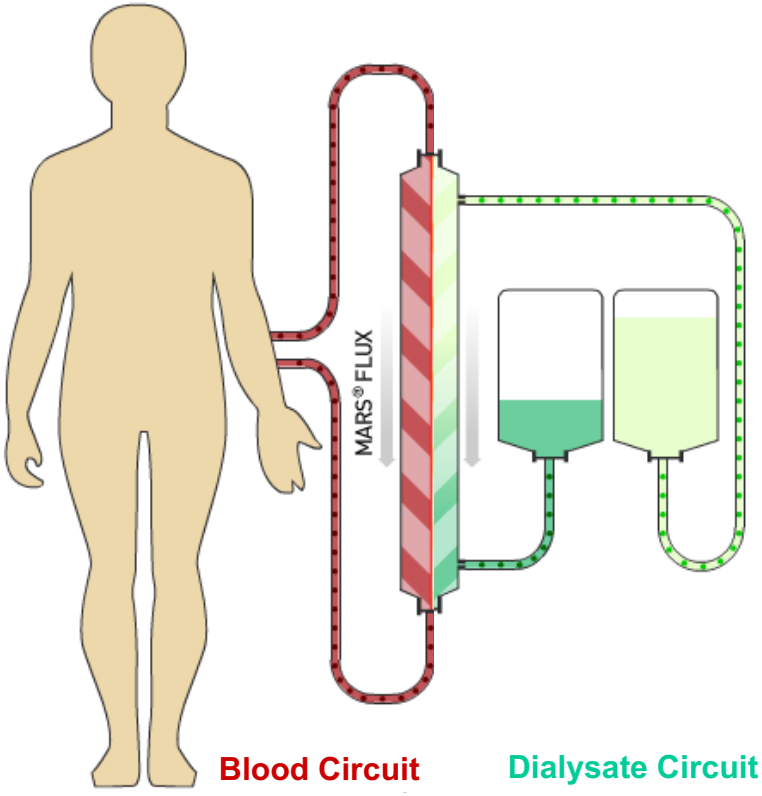
MARS



EER : PRISMAFLEX

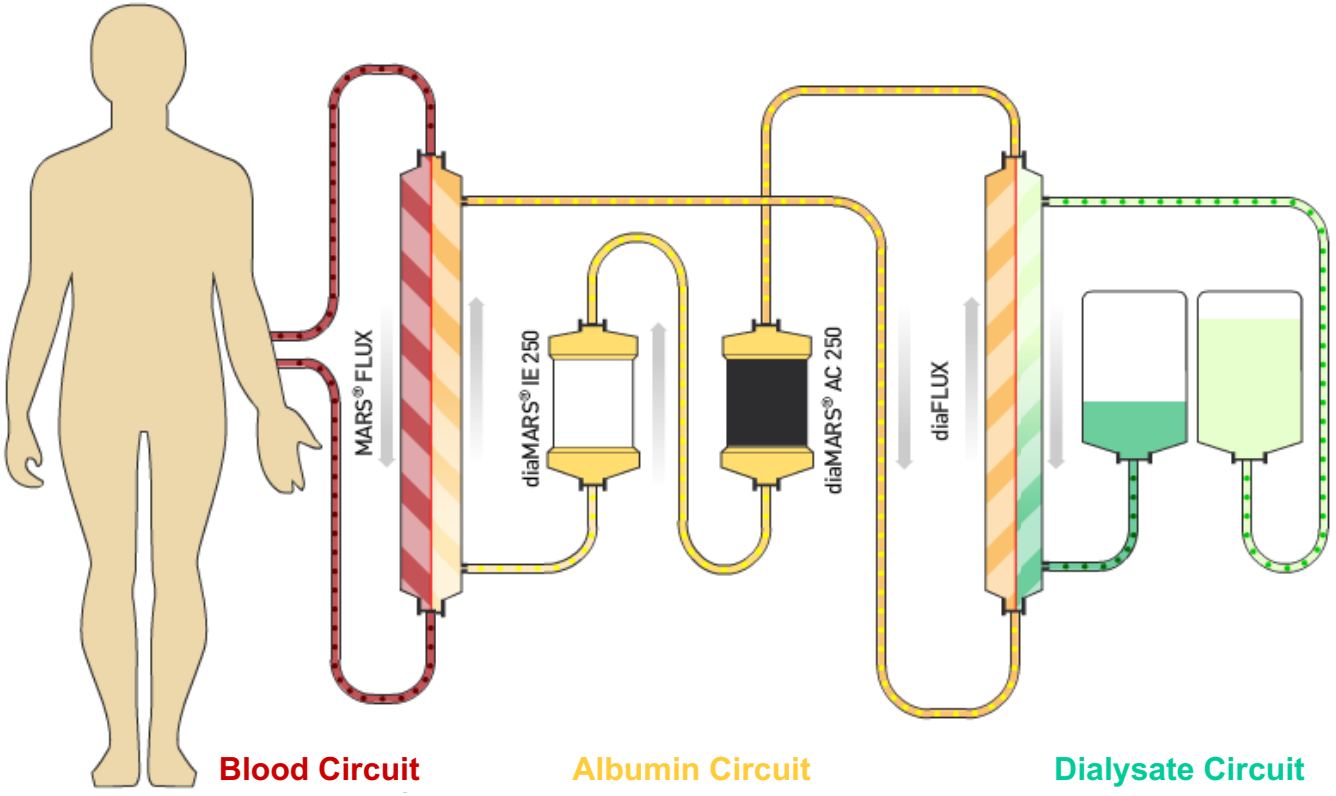
Principes: techniques artificielles

MARS®

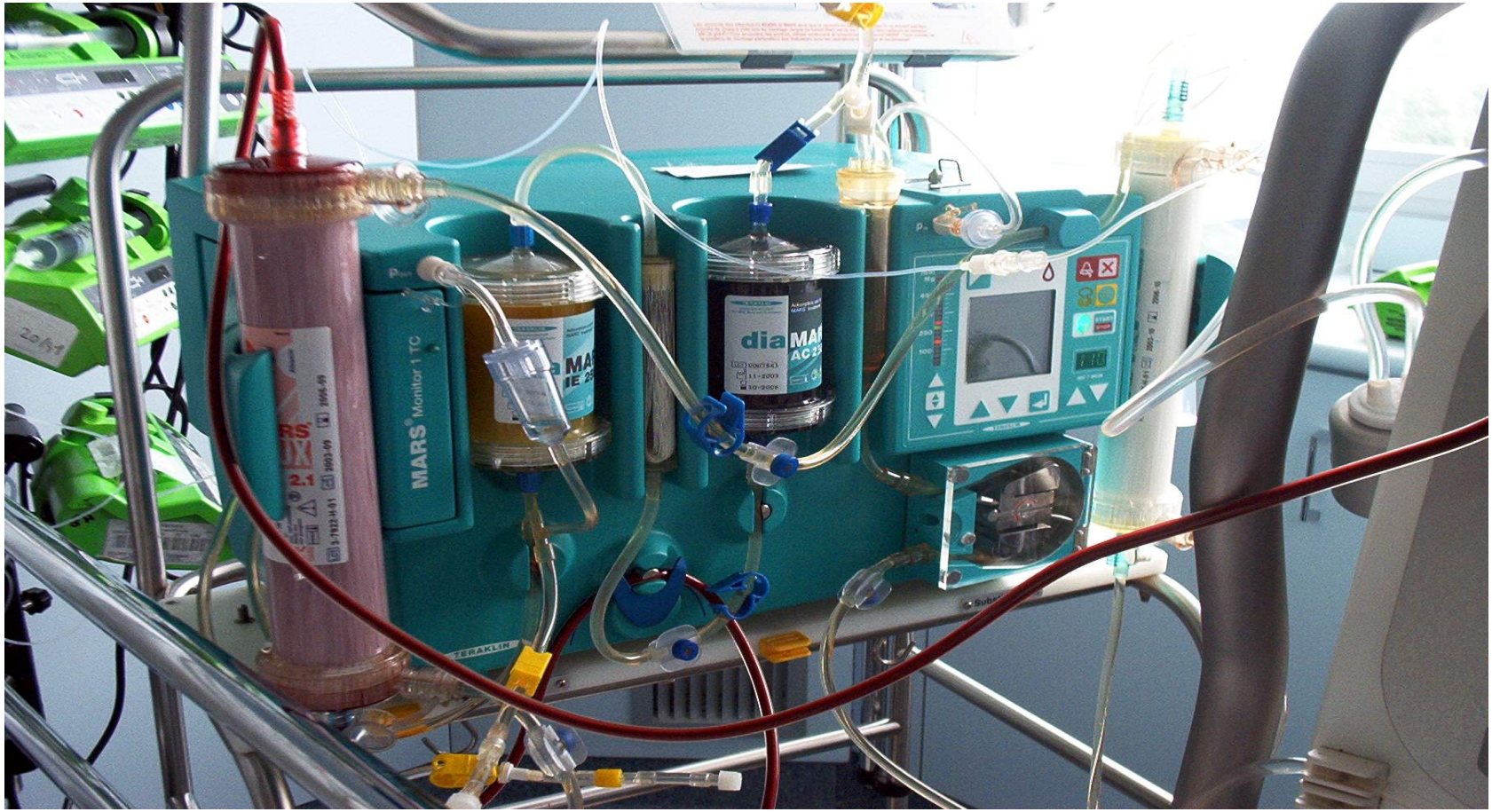


Principes: techniques artificielles

MARS®



MARS®



- Introduction
- Principes
- **En pratique**

MARS: en pratique

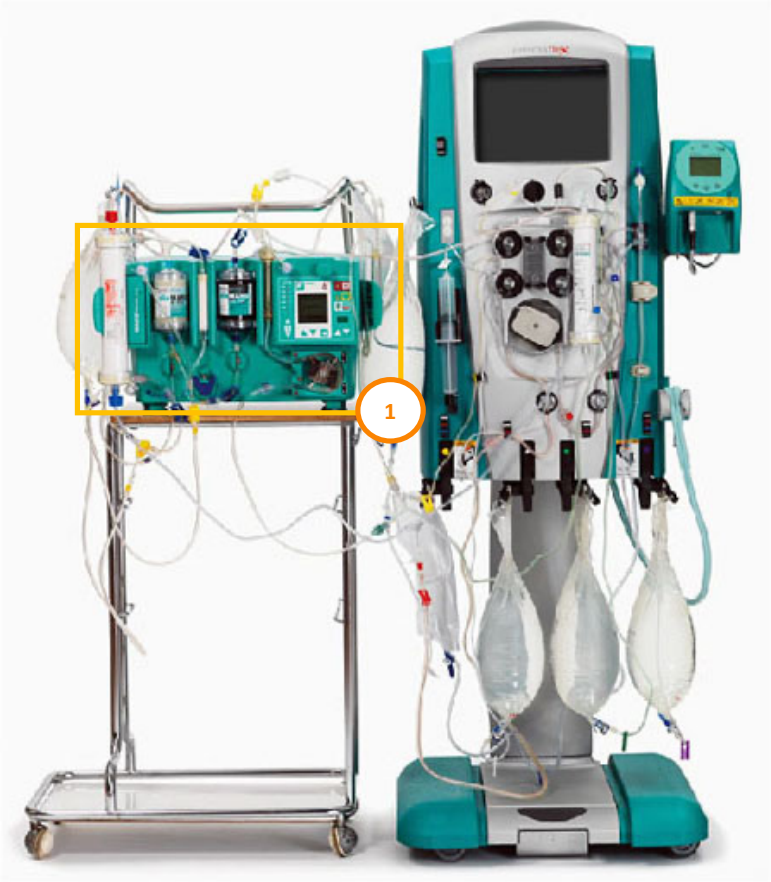
X-MARS®

- Filtre MARS®FLUX
- Set Prismaflex MARS®
- Adsorbeurs
- Tubulures - Unité 1
- Tubulures - Unité 2
- Tubulures - Unité 3
- Tubulures - Unité 4
- Tubulures - Accessoires
- Réinitialiser

MARS: en pratique

Composants de la thérapie

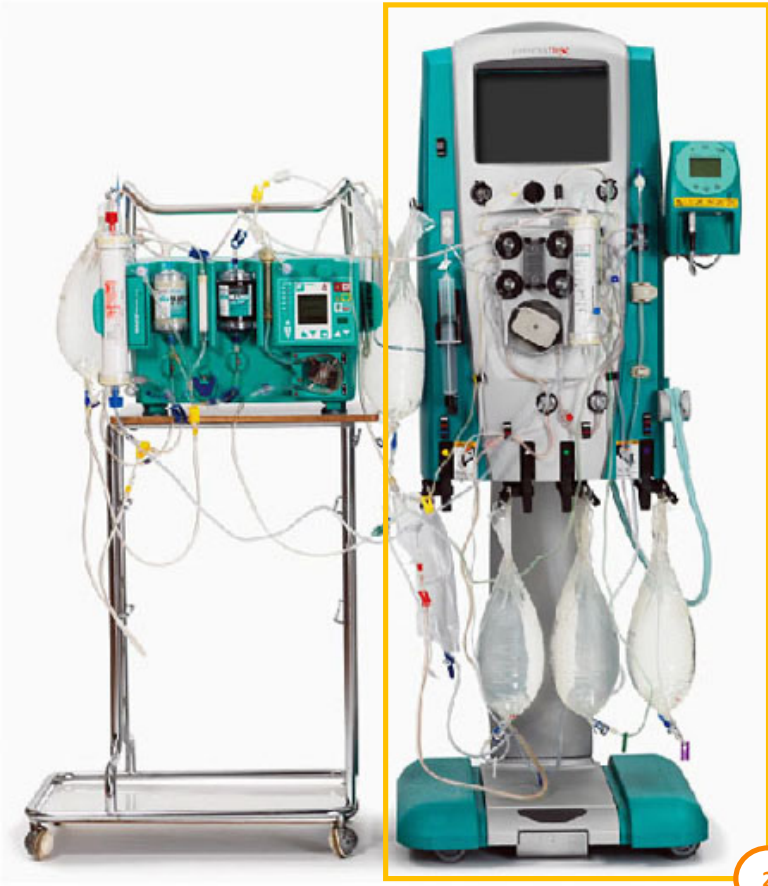
1. Moniteur MARS
2. Moniteur Prismaflex : thérapie CRRT MARS et set MARS activés.
3. Filtre MARSFLUX
4. diaMARS IE250
5. diaMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 16)
2. Moniteur Prismaflex : thérapie CRRT MARS et set MARS activés.
3. Filtre MARSFLUX
4. diaMARS IE250
5. diaMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection

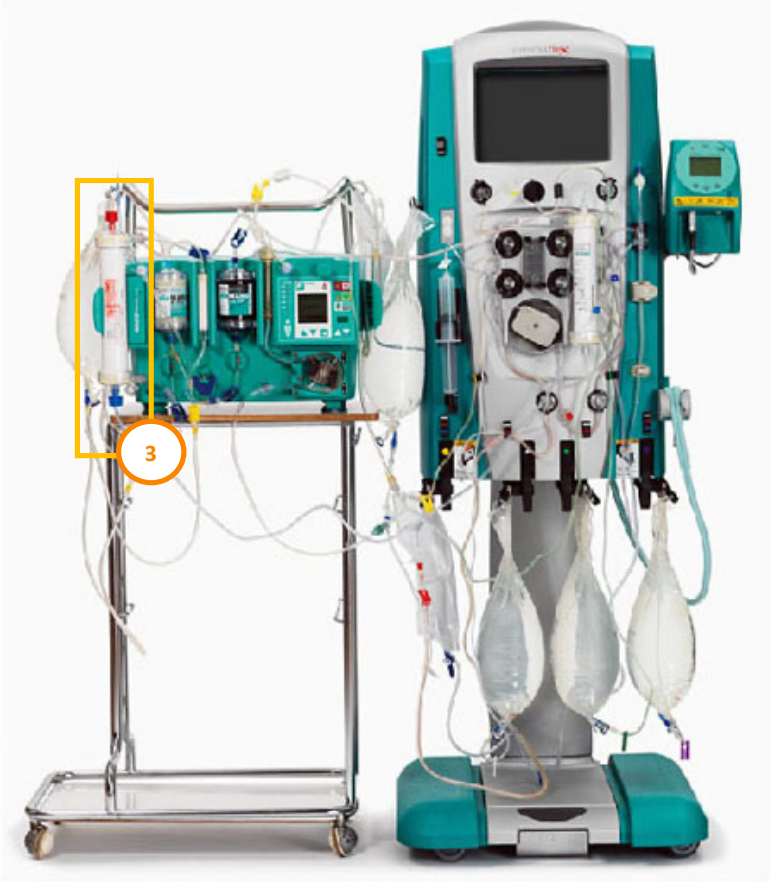


2

MARS: en pratique

Composants de la thérapie

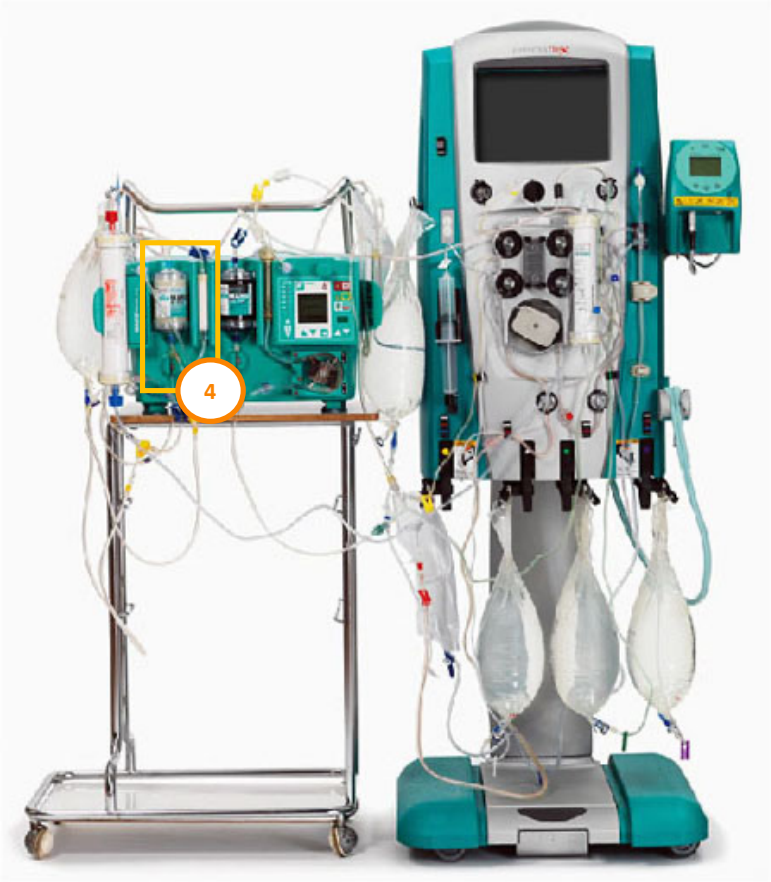
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 16)
2. Moniteur Prismaflex : thérapie CRRT MARS et set MARS activés.
3. Filtre MARSFLUX
4. diaMARS IE250
5. diaMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

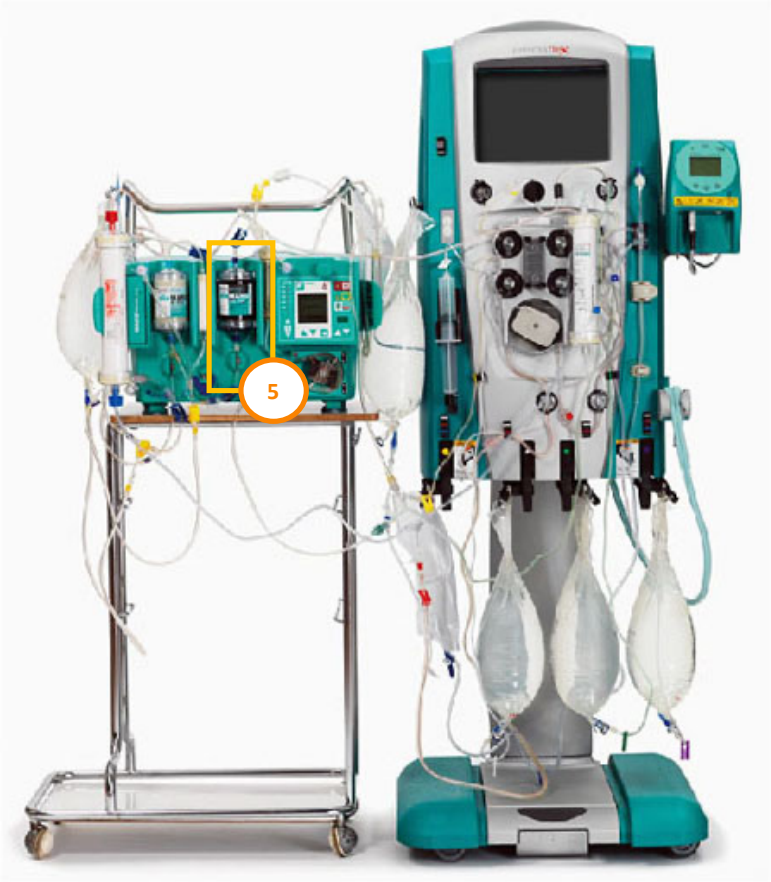
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 16)
2. Moniteur Prismaflex : thérapie CRRT MARS et set MARS activés.
3. Filtre MARSFLUX
4. diaMARS IE250
5. diaMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

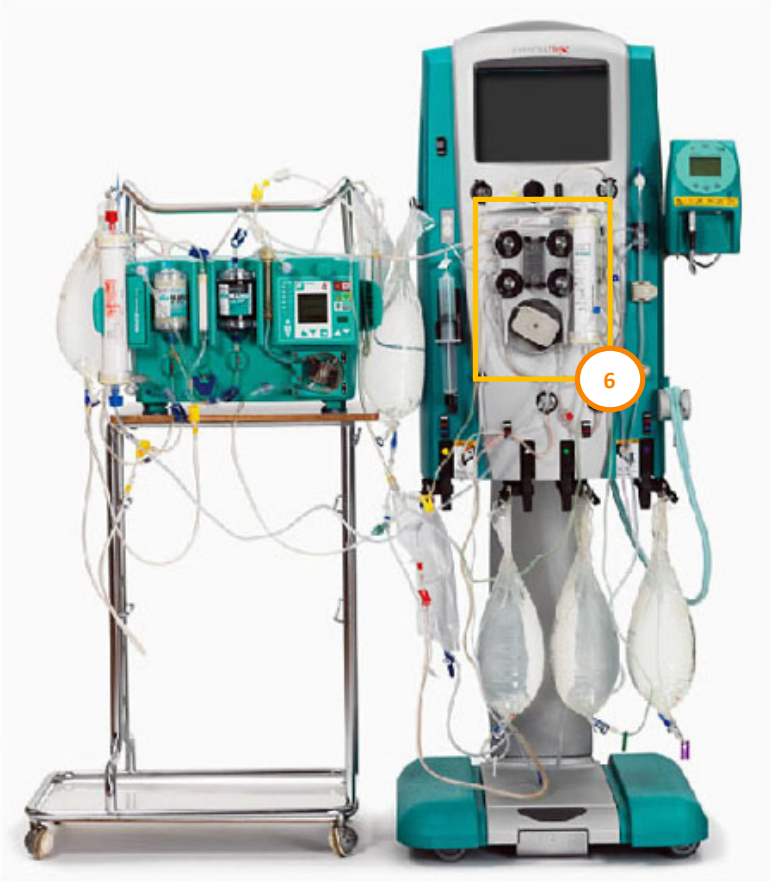
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 16)
2. Moniteur Prismaflex : thérapie CRRT MARS et set MARS activés.
3. Filtre MARSFLUX
4. diaMARS IE250
5. diaMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

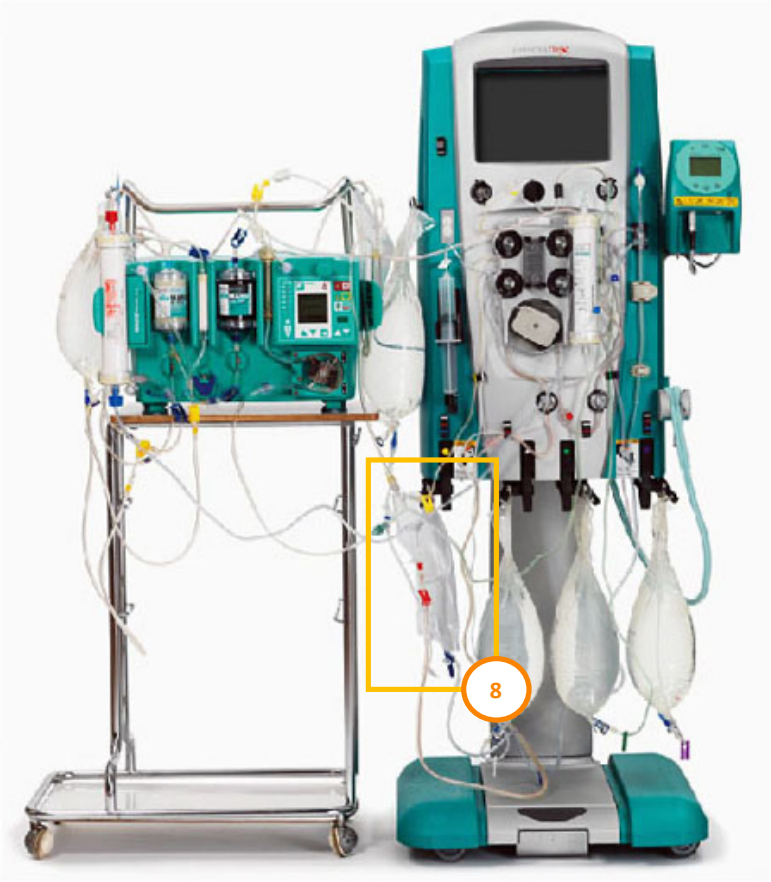
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 16)
2. Moniteur Prismaflex : thérapie CRRT MARS et set MARS activés.
3. Filtre MARSFLUX
4. diaMARS IE250
5. diaMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

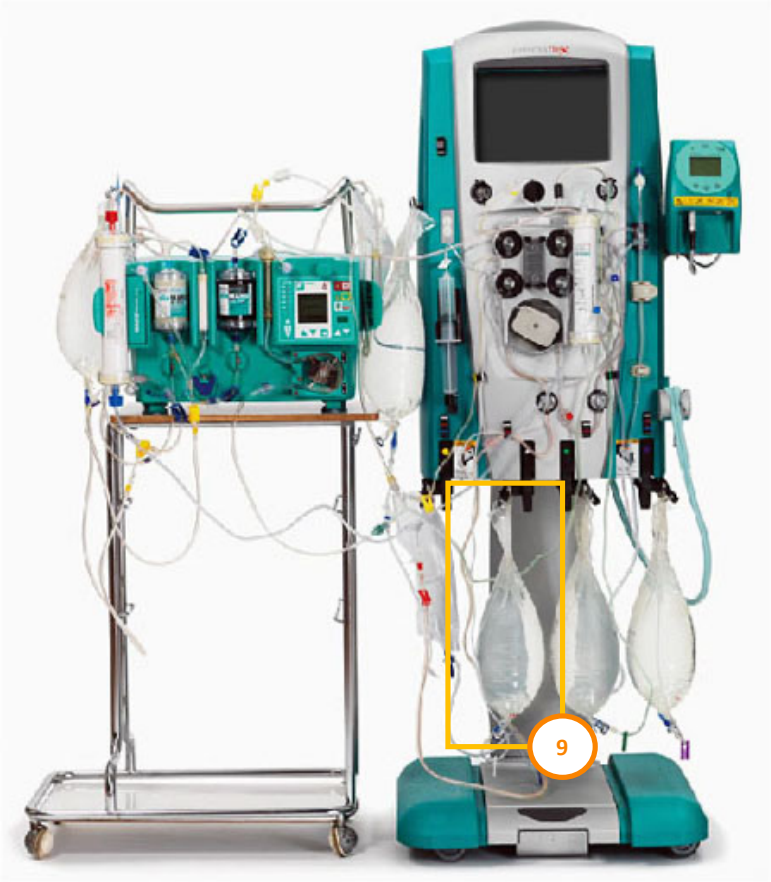
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 16)
2. Moniteur Prismaflex : thérapie CRRT MARS et set MARS activés.
3. Filtre MARSFLUX
4. diaMARS IE250
5. diaMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

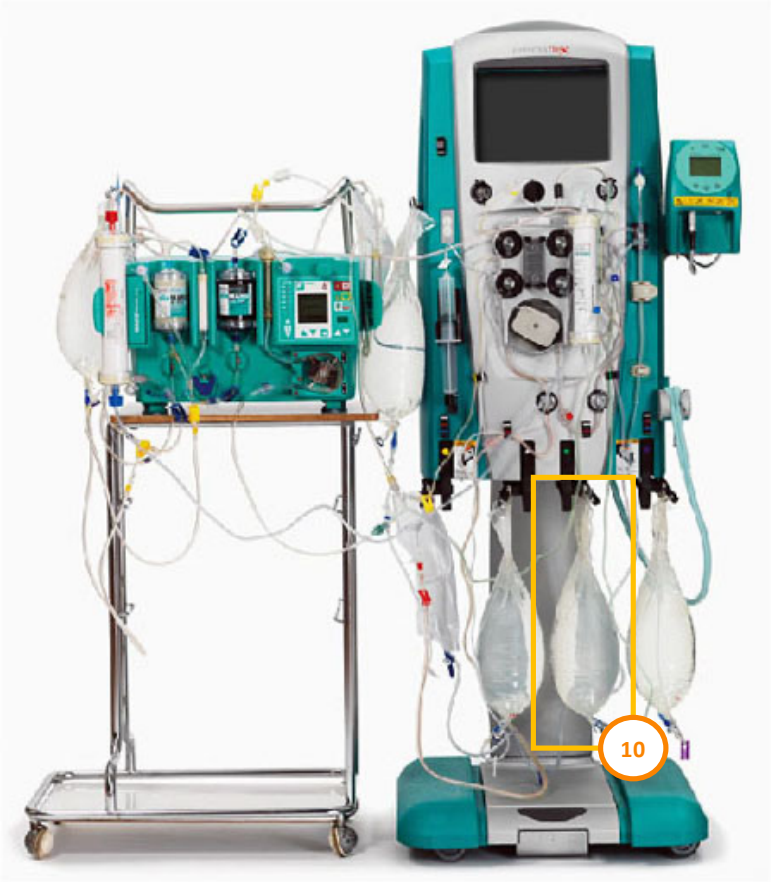
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 16)
2. Moniteur Prismaflex : thérapie CRRT MARS et set MARS activés.
3. Filtre MARSFLUX
4. diaMARS IE250
5. diaMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

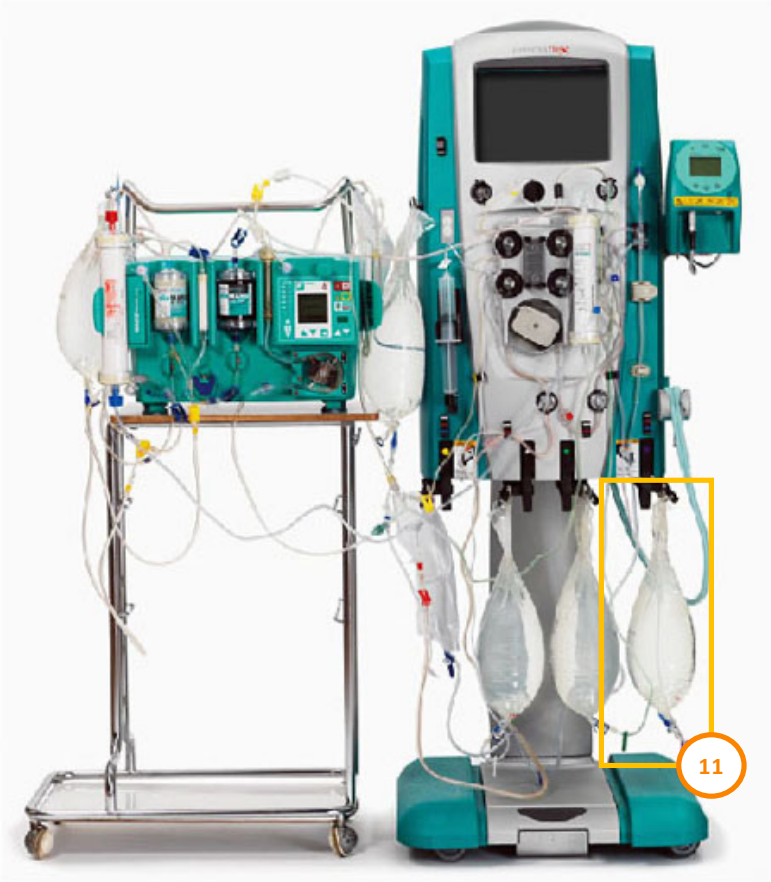
1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 16)
2. Moniteur Prismaflex : thérapie CRRT MARS et set MARS activés.
3. Filtre MARSFLUX
4. diaMARS IE250
5. diaMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection



MARS: en pratique

Composants de la thérapie

1. Moniteur MARS 1 TC (logiciel 15 ou 16)
2. Moniteur Prismaflex : thérapie CRRT MARS et set MARS activés.
3. Filtre MARSFLUX
4. diaMARS IE250
5. diaMARS AC250
6. Set Prismaflex MARS
7. Seringue, si nécessaire
8. Poche effluent
9. Solution PPS
10. Solution de dialysat
11. Solution réinjection

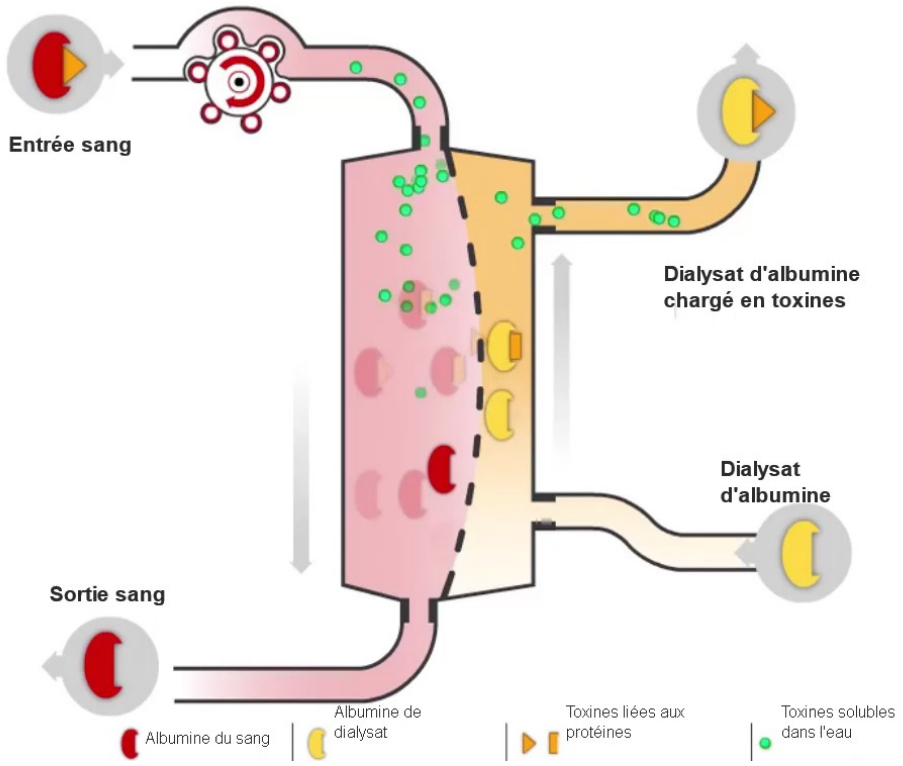


MARS: en pratique

MARS®FLUX

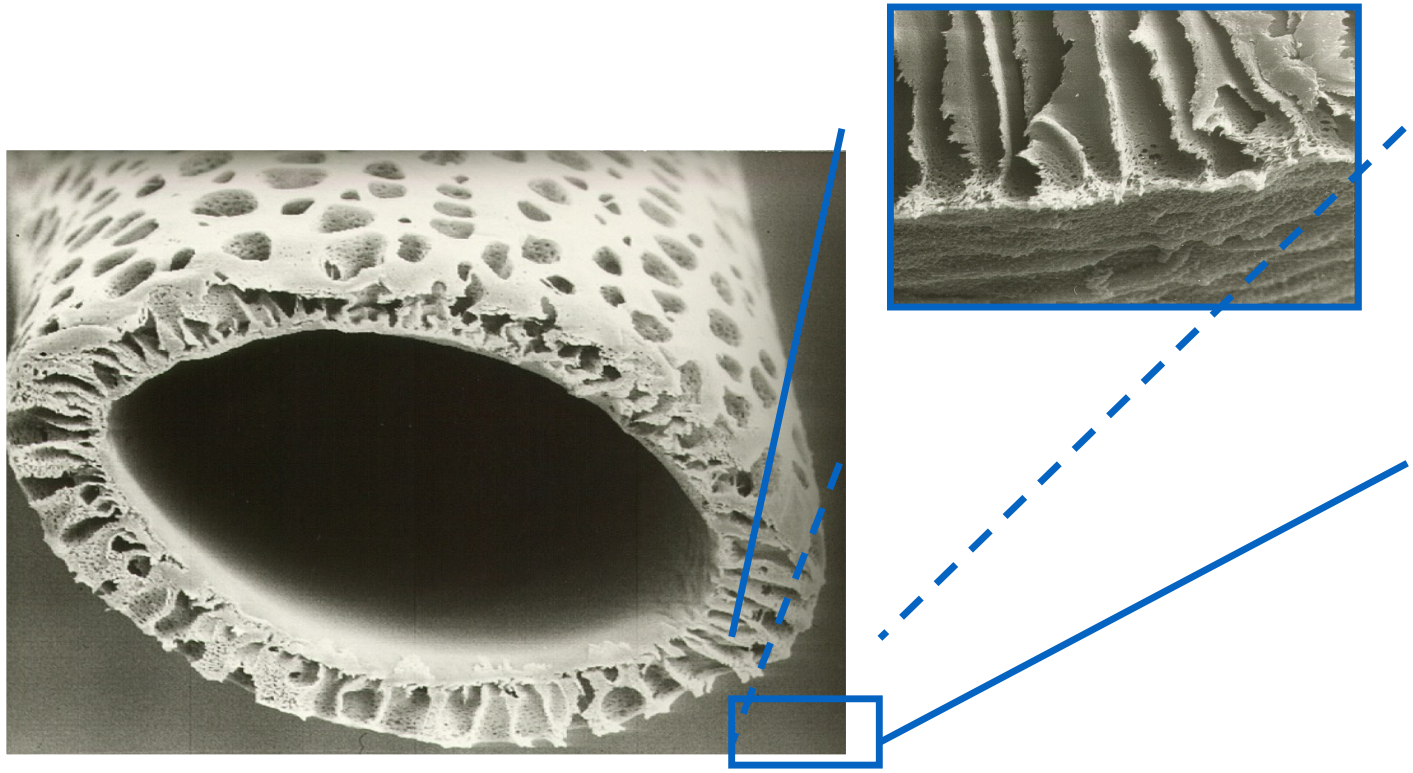
Seul filtre du kit de traitement MARS en contact avec le sang

- **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



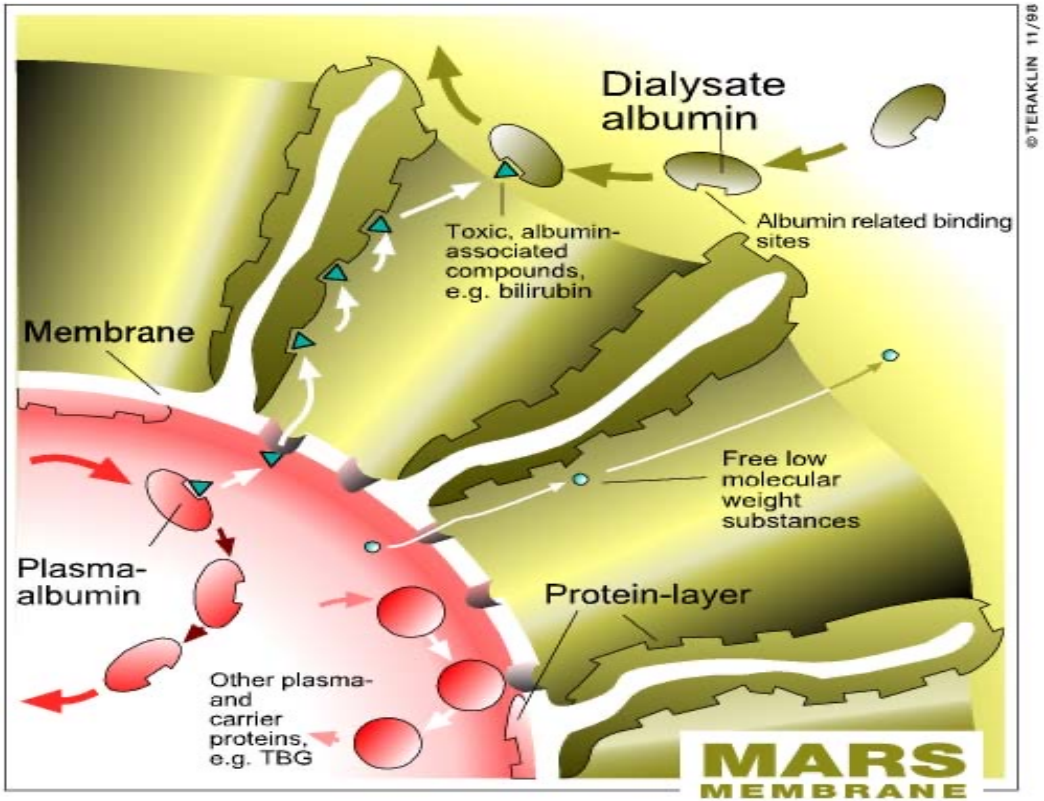
Membrane semi-perméable synthétique (polysulfone) laissant passer les substances dont le poids moléculaire < 50 kDa

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.

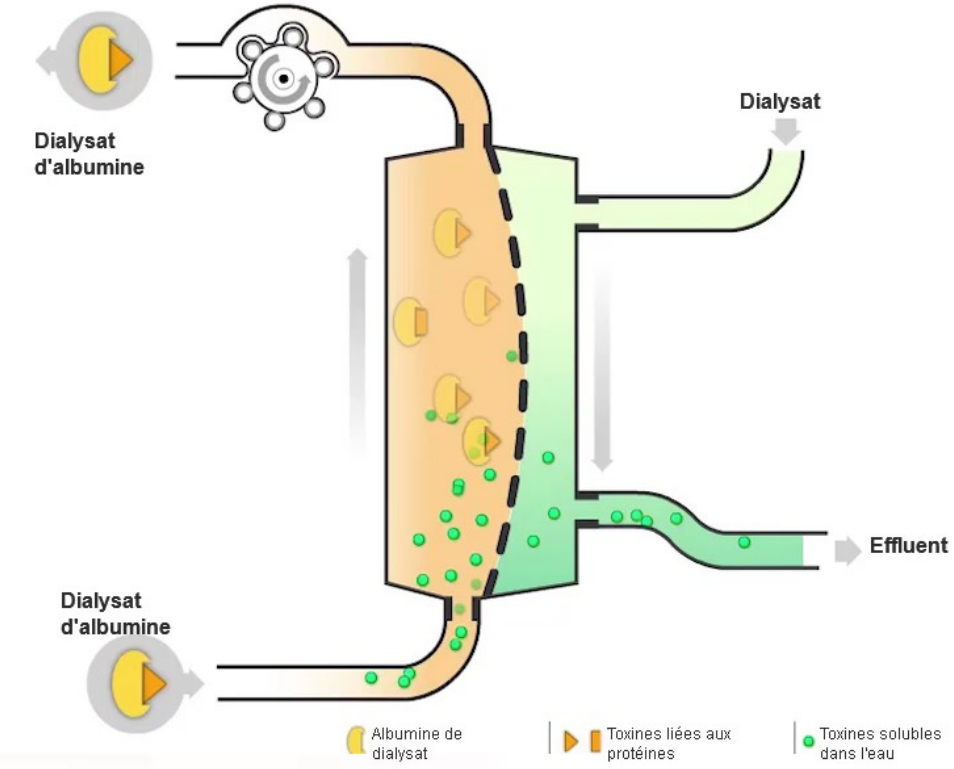


ELIMINATION OF TOXINS

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

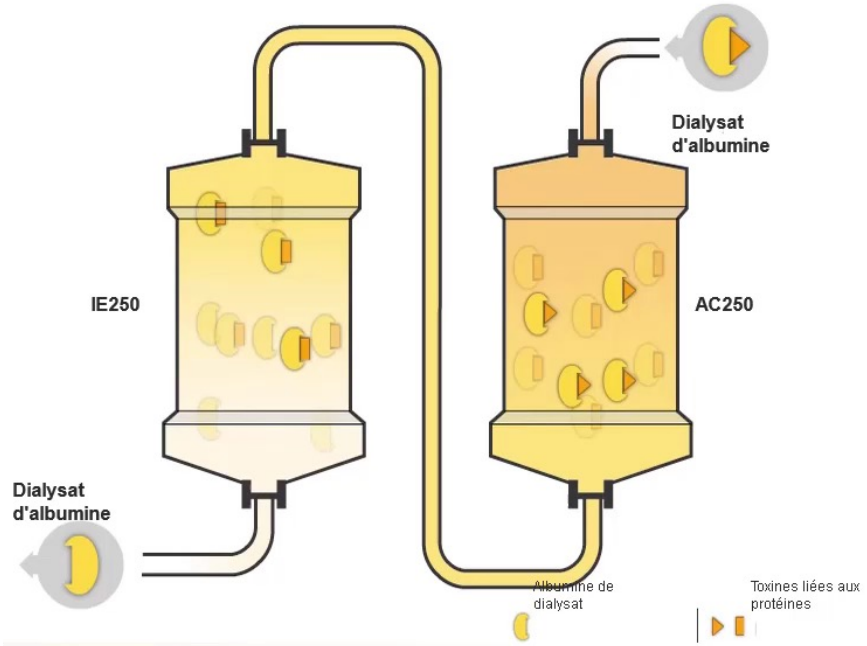
- **Élimination des toxines liées aux protéines**

- 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 dégagée 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

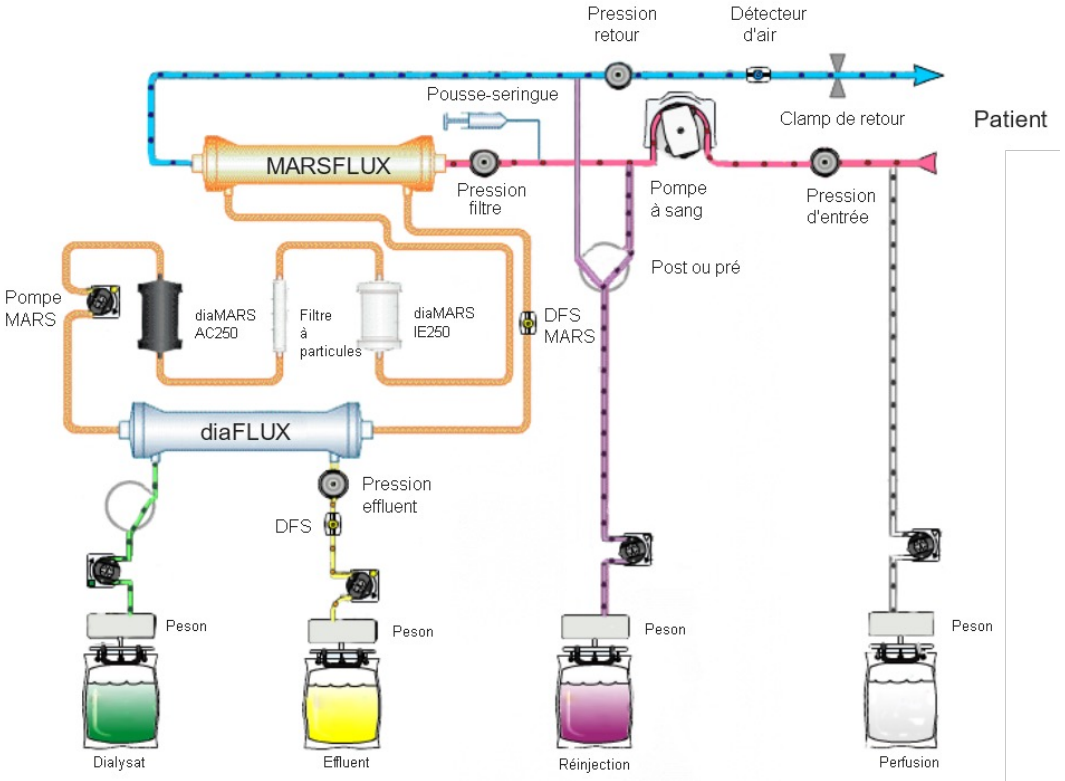
Amorçage du système Prismaflex :
1 cycle d'amorçage avec 2 litres de sérum physiologique (il est possible d'ajouter de l'anticoagulant à la solution d'amorçage).

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)

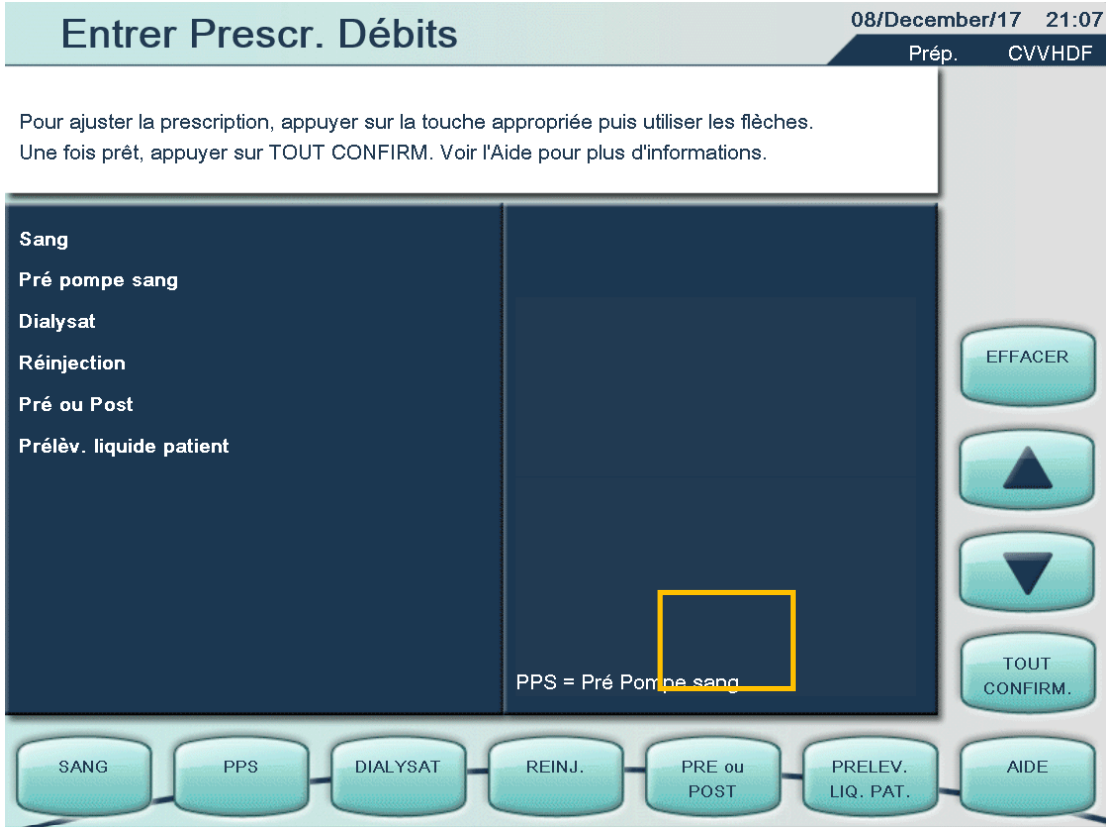
40 mn : *purge (temps machine)*

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

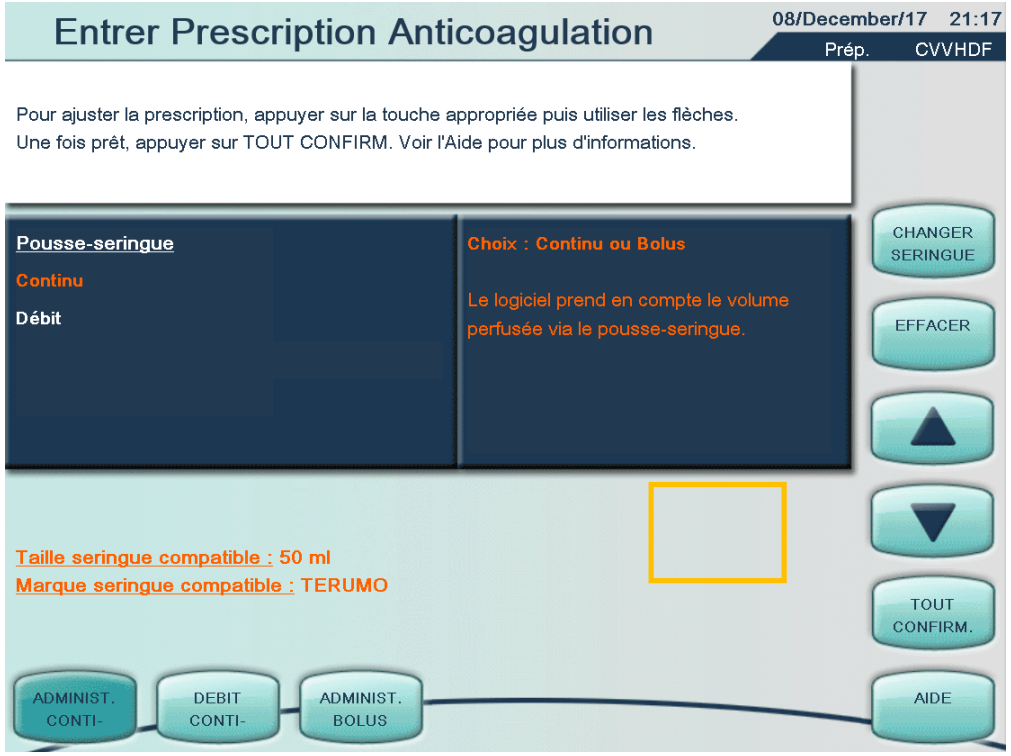


REMARQUE : les débits d'ultrafiltration combinés totaux excédant 1 500 ml/h (prélèvement du liquide patient+PPS+réinjection) peuvent déclencher des avertissements PTM élevés, ainsi que de fausses alarmes de coagulation dues à une pression PTM élevée.

MARS: en pratique

Prescription Anticoagulation:

- HNF IVSE
- Souvent aucune

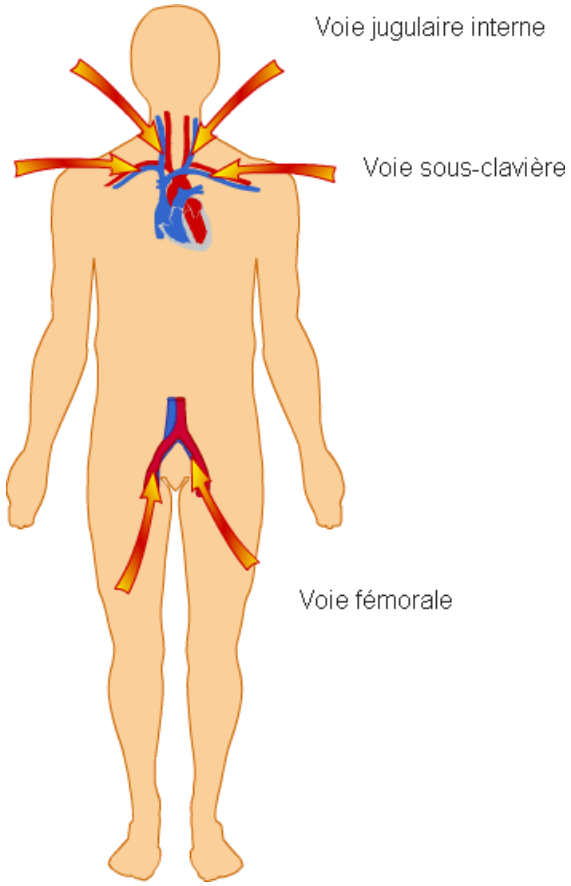


MARS: en pratique

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.



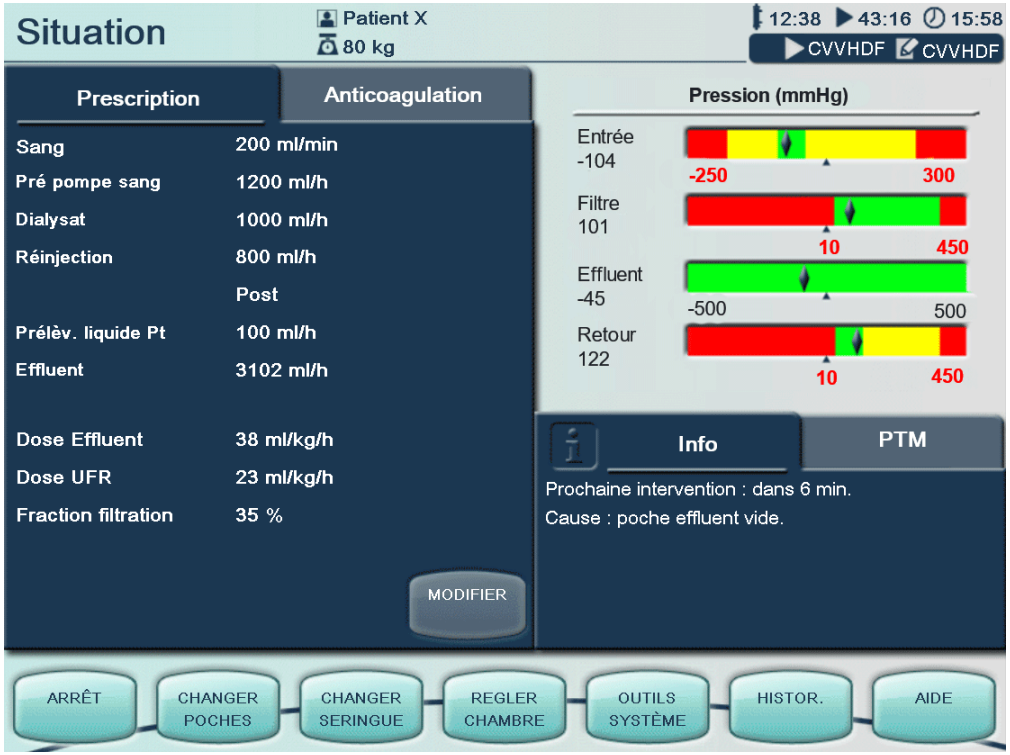
MARS: en pratique

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

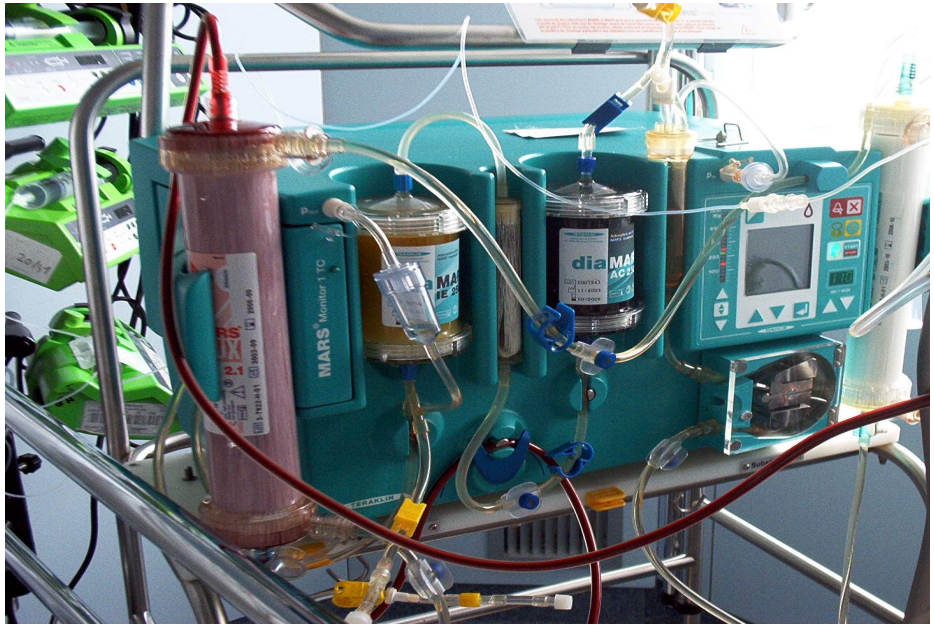
- Logiciel calcule les pressions suivantes :
  - Pression transmembranaire (PTM)
  - Perte de charge du filtre (perte de charge)



MARS: en pratique

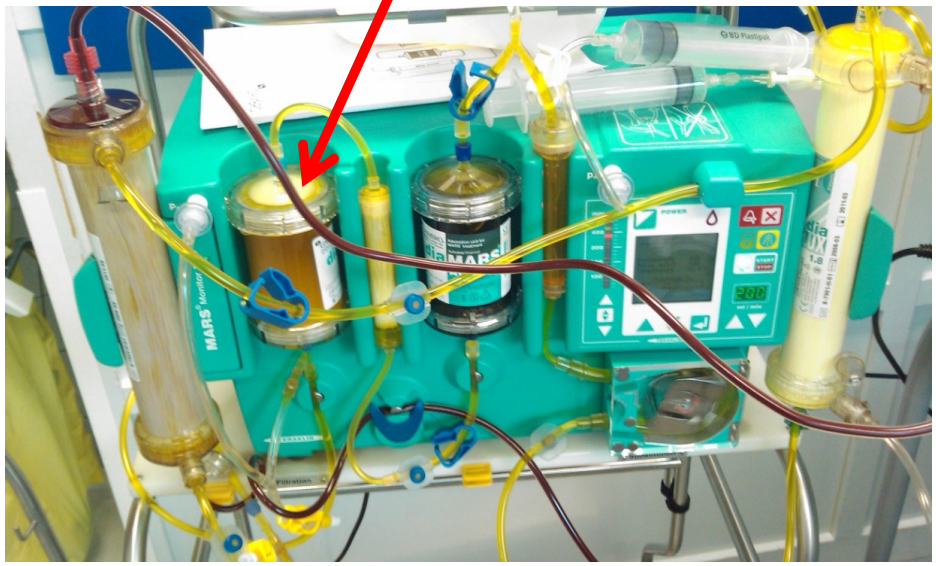
Modalités de Traitement:

- **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.

SFAR

AFEF
SOCIETÉ FRANÇAISE D'HÉPATOLOGIE

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

SFAR

AFEF
SOCIETÉ FRANÇAISE D'HÉPATOLOGIE

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

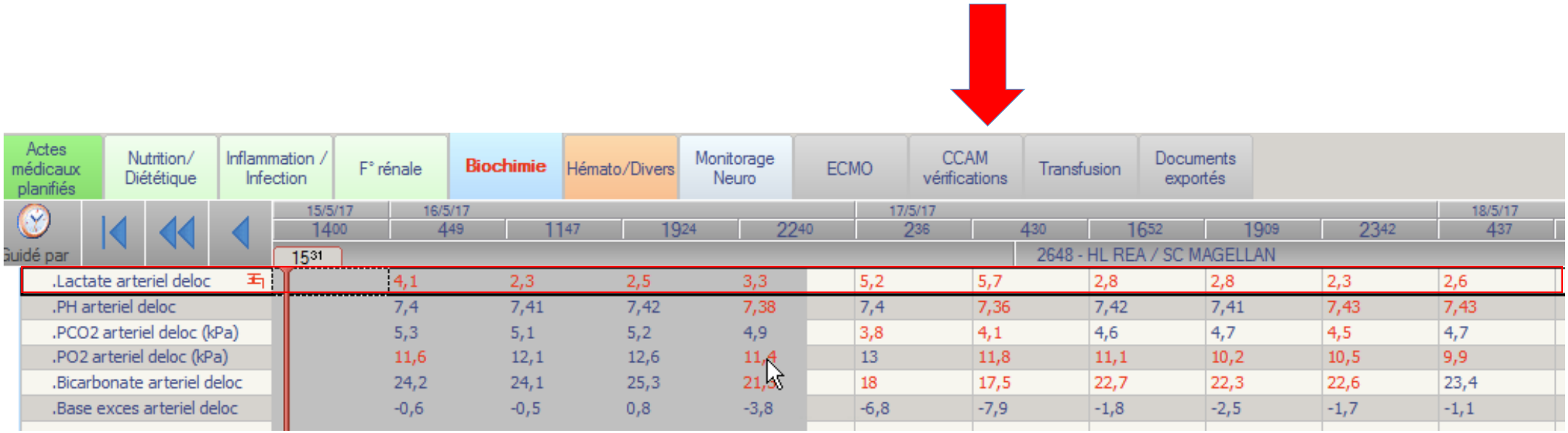
Transfert en réanimation

Cas clinique: hépatite fulminante

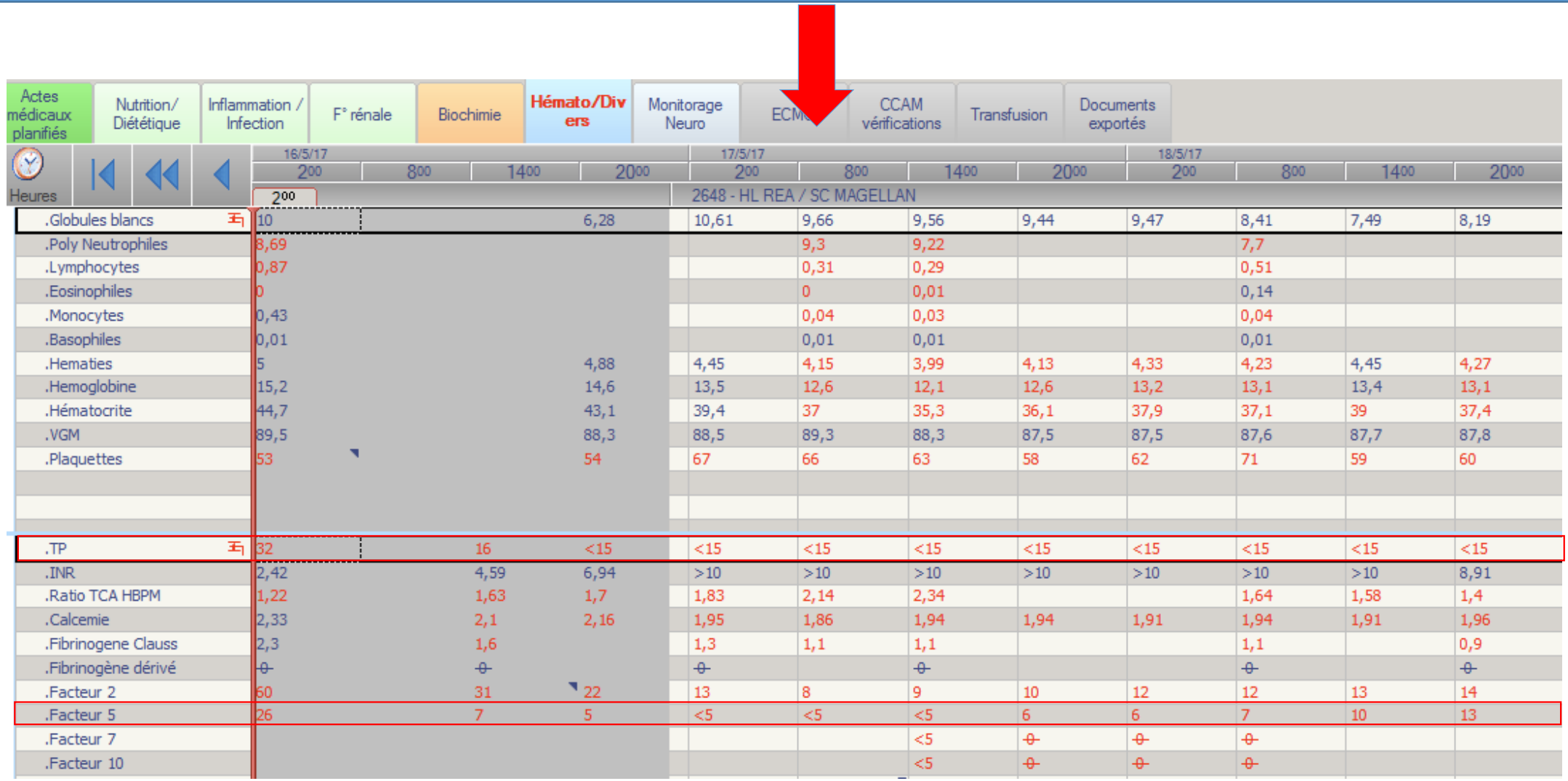
Actes médicaux planifiés | Nutrition/ Diététique | Inflammation / Infection | F° rénale | **Biochimie** | Hémato/Divers | Monitorage Neuro | ECMO | CCAM vérifications | Transfusion | Documents exportés | Informations patient/famille

Heures	15/5/17 1400	15/5/17 2000	16/5/17 200	16/5/17 800	16/5/17 1400	16/5/17 2000	17/5/17 200	17/5/17 800	17/5/17 1400	17/5/17 2000	18/5/17 200	18/5/17 800
	14[37]						2648 - HL REA / SC MAGELLAN					
.Uree sg			4,2		4,5	5,5	6,4	6,1	5,9	5,1	4,4	4,6
.Creatinine sg			92		69	72	80	71	67	64	59	55
.Sodium veineux			138		137	137	135	133	135	138	136	138
.Potassium veineux			3,2		3,2	3,6	4,7	4,5	4,4	4,6	4,4	4,3
.Chlore veineux			102		105	106	106	107	107	110	111	112
.Bicarbonates veineux			19		23	22	18	21	25	23	24	23
.Trou anionique (sans Mg)			20		12	13	16	10	7	10	5	7
.Phosphore sg			1,38		0,54	0,7	0,67	0,66	0,44	0,33	0,45	0,32
.Calcemie			2,33		2,1	2,16	1,95	1,86	1,94	1,94	1,91	1,94
.Calcemie corrigee (alb)			2,29		2,25		2,17					
.Calcemie corrigee (prot)			2,37		2,33	2,34	2,23	2,2	2,32	2,32	2,26	2,32
.Ca++ artériel			1,09	1,05	1,11	1,07	1		1,06	1,09	1,09	1,07
.Proteines sg			69		56	60	52	47	46	46	47	46
.Albumine			41,8		33,9		31,4					
.Bilirubine totale			44		70	81	77	82	92	108	115	122
.Bilirubine directe			14		23	31	~~0~~	36	42	44	52	59
.Bilirubine indirecte			30		47	50	49	46	50	64	63	63
.ASAT(TGO)			868		3 100	6 843	11 200	15 780	17 150	15 250	12 000	9 300
.ALAT(TGP)			1 076		3 094	6 023	9 200	13 200	14 150	14 500	15 150	12 650

Cas clinique: hépatite fulminante



Cas clinique: hépatite fulminante



Actes médicaux planifiés | Nutrition/ Diététique | Inflammation / Infection | F° rénale | Biochimie | **Hémato/Divers** | Monitorage Neuro | ECM | CCAM vérifications | Transfusion | Documents exportés

Heures

	16/5/17 20⁰⁰	8⁰⁰	14⁰⁰	20⁰⁰	17/5/17 2⁰⁰	8⁰⁰	14⁰⁰	20⁰⁰	18/5/17 2⁰⁰	8⁰⁰	14⁰⁰	20⁰⁰
	2⁰⁰				2648 - HL REA / SC MAGELLAN							
.Globules blancs	10			6,28	10,61	9,66	9,56	9,44	9,47	8,41	7,49	8,19
.Poly Neutrophiles	8,69					9,3	9,22			7,7		
.Lymphocytes	0,87					0,31	0,29			0,51		
.Eosinophiles	0					0	0,01			0,14		
.Monocytes	0,43					0,04	0,03			0,04		
.Basophiles	0,01					0,01	0,01			0,01		
.Hematies	5			4,88	4,45	4,15	3,99	4,13	4,33	4,23	4,45	4,27
.Hemoglobine	15,2			14,6	13,5	12,6	12,1	12,6	13,2	13,1	13,4	13,1
.Hématocrite	44,7			43,1	39,4	37	35,3	36,1	37,9	37,1	39	37,4
.VGM	89,5			88,3	88,5	89,3	88,3	87,5	87,5	87,6	87,7	87,8
.Plaquettes	53			54	67	66	63	58	62	71	59	60
.TP	32		16	<15	<15	<15	<15	<15	<15	<15	<15	<15
.INR	2,42		4,59	6,94	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	8,91
.Ratio TCA HBPM	1,22		1,63	1,7	1,83	2,14	2,34			1,64	1,58	1,4
.Calcemie	2,33		2,1	2,16	1,95	1,86	1,94	1,94	1,91	1,94	1,91	1,96
.Fibrinogene Clauss	2,3		1,6		1,3	1,1	1,1			1,1		0,9
.Fibrinogène dérivé	~~0~~		~~0~~		~~0~~		~~0~~			~~0~~		~~0~~
.Facteur 2	60		31	22	13	8	9	10	12	12	13	14
.Facteur 5	26		7	5	<5	<5	<5	6	6	7	10	13
.Facteur 7							<5	~~0~~	~~0~~	~~0~~		
.Facteur 10							<5	~~0~~	~~0~~	~~0~~		

Cas clinique: hépatite fulminante

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)		
	Before	After	Difference
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)	*
TBA, µmol/L	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 (6.60–15.30)	*

TBA total bile acid, ABiC albumin-binding capacity

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

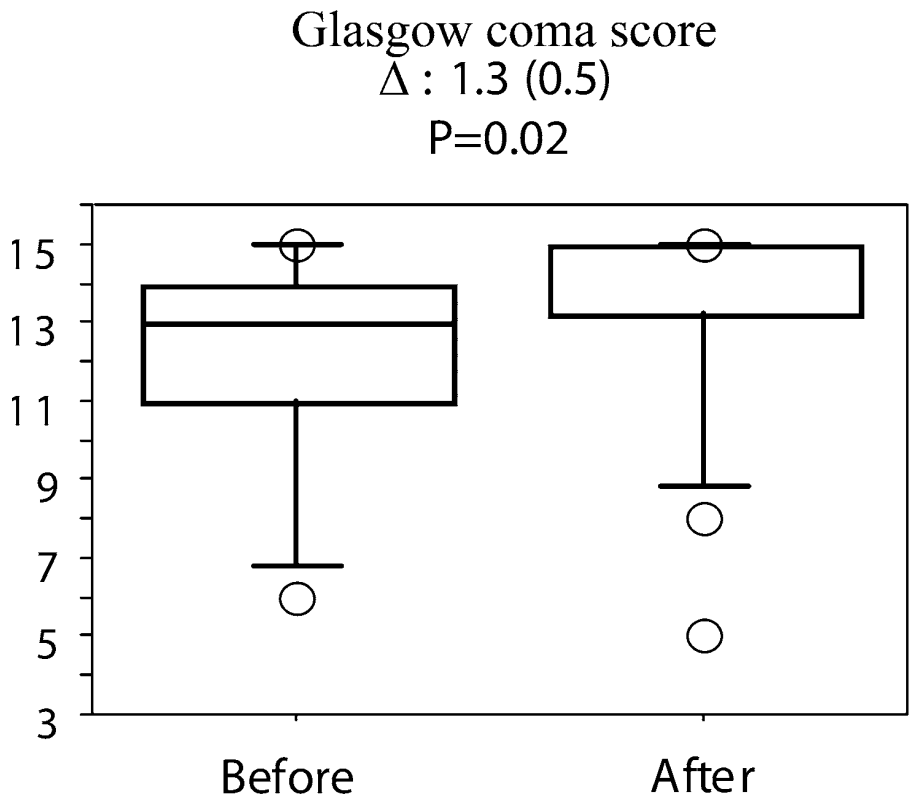
MARS: Molécules épurées

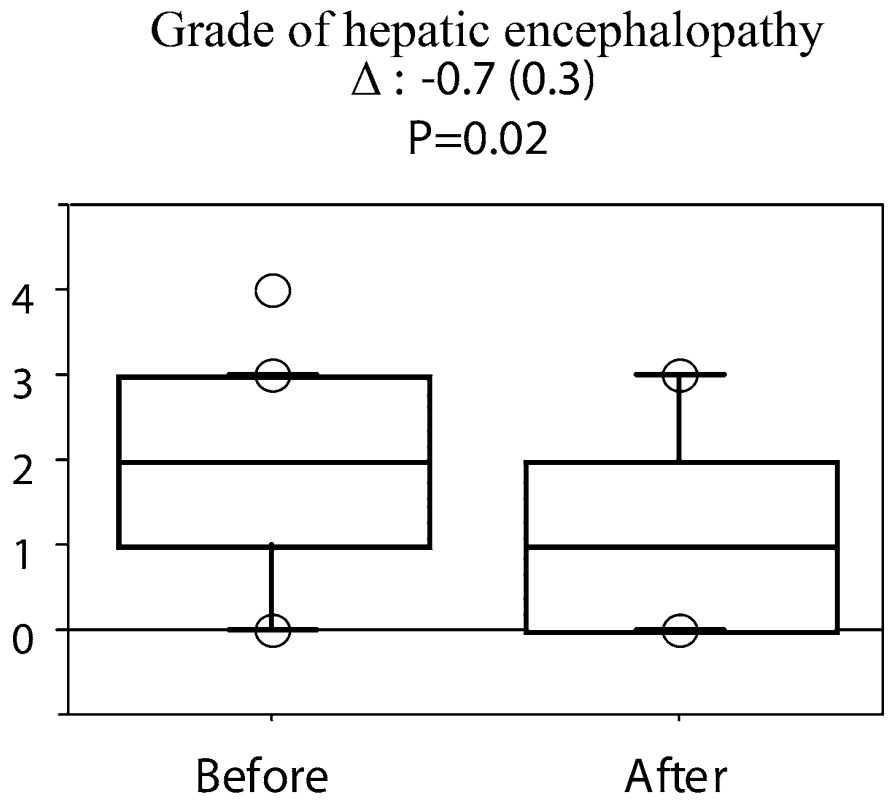
	MARS, median (IQR)		
	Pre-ECAD	Post-ECAD	Difference
pH	7.42 (7.374–7.447)	7.42 (7.390–7.449)	n.s.
SBC, mmol/L	27.3 (24.03–31.48)	27.5 (24.70–30.60)	n.s.
Base excess, mmol/L	3.9 (0.03–8.35)	3.8 (0.70–7.20)	n.s.
Lactate, mmol/L	1.9 (1.30–2.70)	2.1 (1.70–3.00)	*
Sodium, mmol/L	142 (138.3–146.0)	143 (139.0–147.0)	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_2O	305.1 (295.85–320.79)	305.7 (297.24–319.79)	n.s.

SBC standard bicarbonate

Sponholz 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

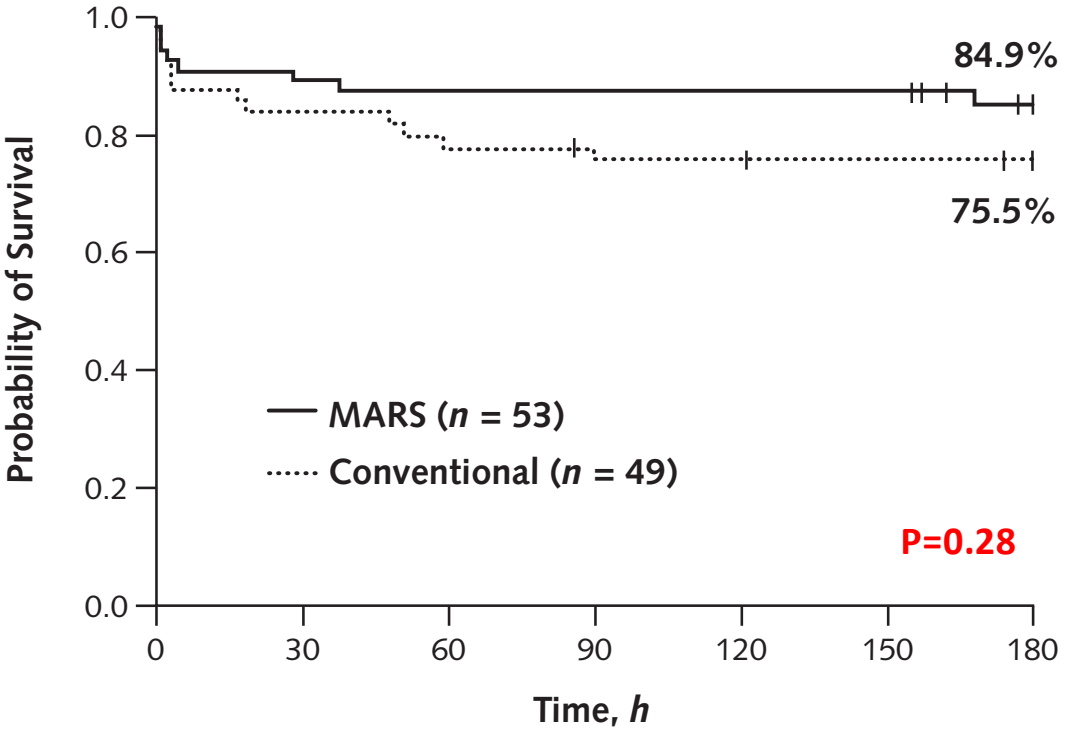
Predictive Factors for 6-Month Survival According to Clinical and Biological Variables at Baseline Before Randomization

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
Creatininemia (OR for 10 IU)	0.84 (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 (0.98–1.03)	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

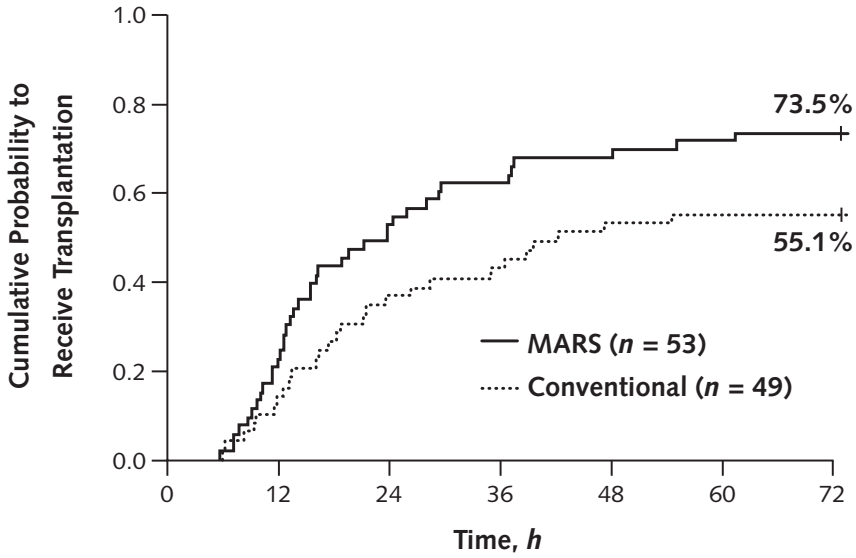
Étude FULMAR



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:

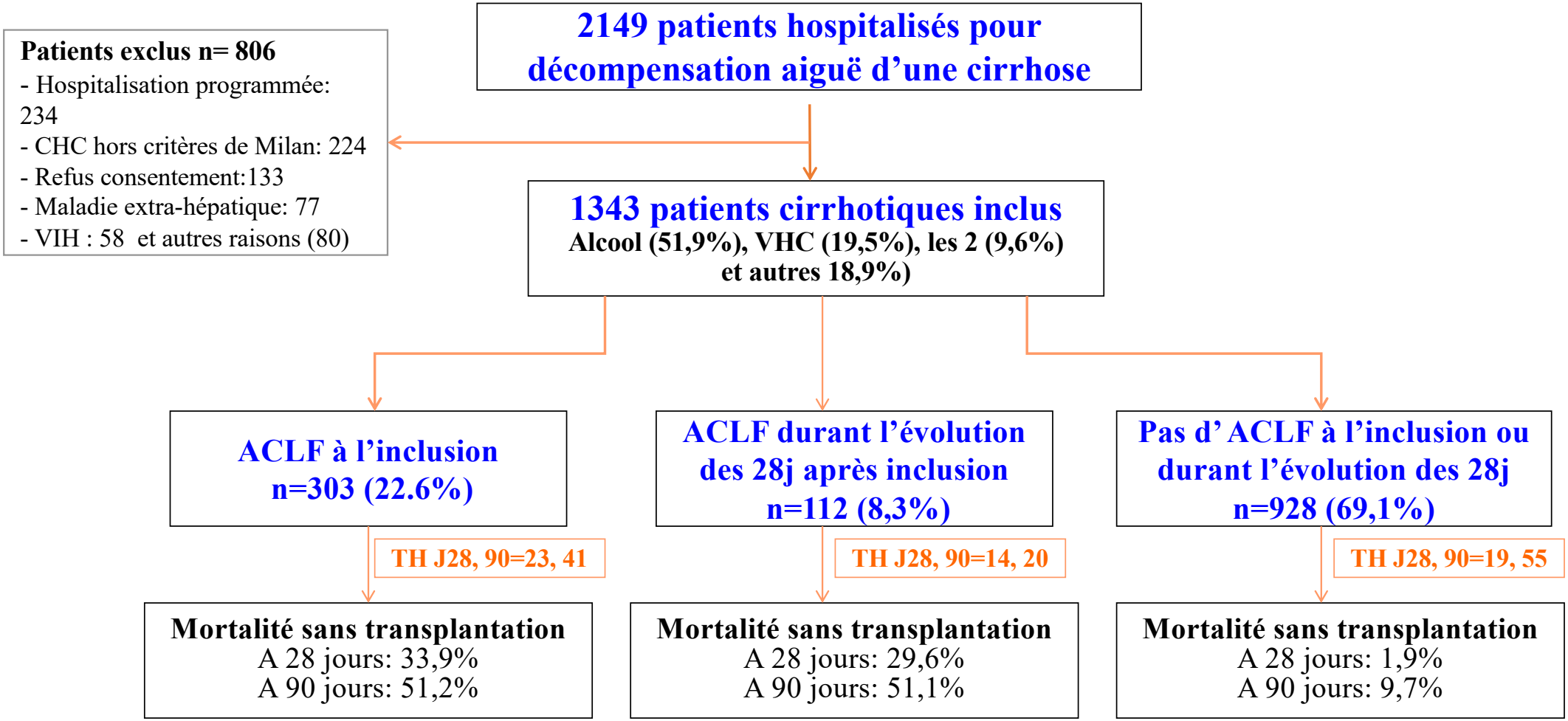
- **Antécédent:**
  - Hémorragie digestive par rupture de VO révélant une cirrhose: Ligature à l'élastique puis traitement par B-bloquants (2015)
  - **Cirrhose alcoolique + virale C** :
    - Sevrage de l'alcool. VHC traité
  - Diabète insulino-dépendant
- **Histoire actuelle:**
  - Choc hémorragique 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



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

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

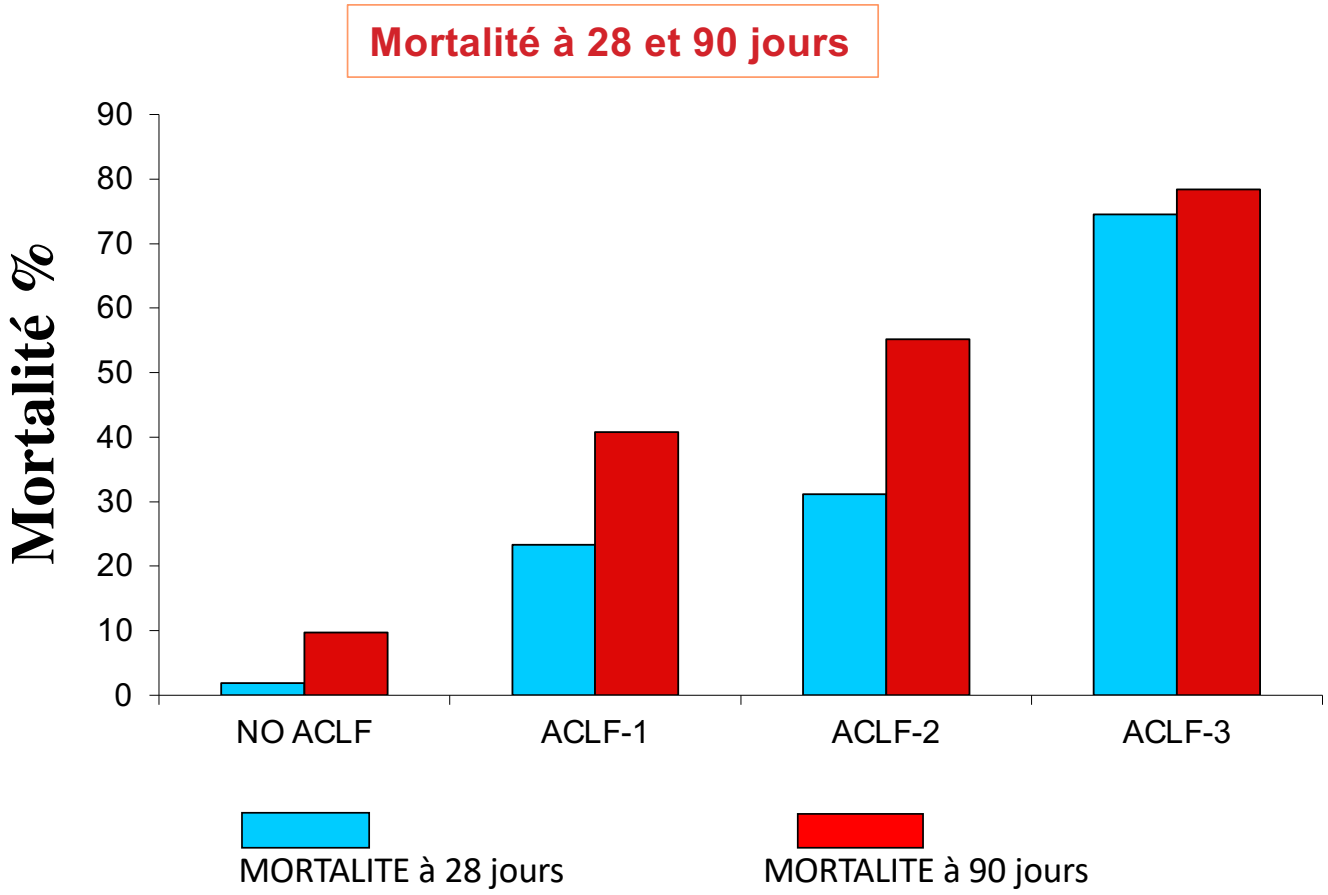
Organe/système	0	1	2	3	4
Foie (Bilirubine, mg/dL)	< 1.2	≥ 1,2 - ≤ 1,9	≥ 2 - ≤ 5,9	≥ 6 - <12	≥ 12
***Rein (Créatinine (mg/dL)**	< 1.2	≥ 1,2 - ≤ 1.9 >41- ≤ 55 mL/mn	≥ 2 - < 3,5 >24 - ≤41 mL/mn	≥ 3,5 - < 5 ≤ 24	≥ 5
			ou épuration rénale		
***Cerveau (grade d'EH)**	Pas d'EH	1	2	3	4
***Coagulation (INR)**	< 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, γ/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 PaO2/FiO2 ou SpO2/FiO2	> 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

n=1343



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 : hémocs, 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?

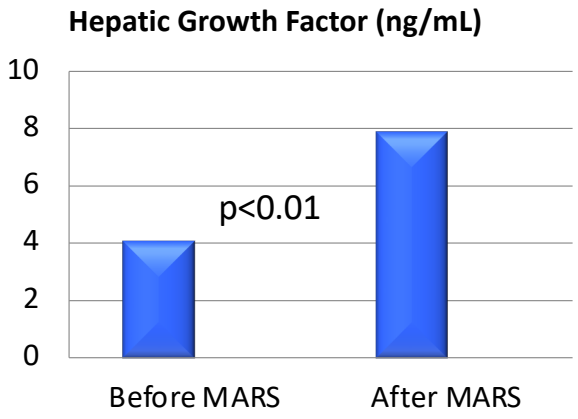
Hepatic

- Increased Hepatic Blood flow (HBF)
- Increased Hepatic delivery of O_2 (HDO_2)
- No change in (HvO_2)*
- Decrease of Portal Pressure

* Hepatic venous oxygen consumption

Median Reduction rate per session:

- Total bilirubin : 23% (range 17-29)
- Direct bilirubin RRs : 28% (21-35)
- Indirect bilirubin RRs : 8% (3-21)
- Ammonia RRs : 34% (12-86)
- Conjugated cholic acid RRs : 58% (48-61
- Chenodeoxycholic acid RRs : 34% (18-48)



Hemodynamic

Increased Mean arterial Pressure (MAP)
Decrease cardiac output
Increased Vascular systemic resistance
Decrease in NO

Renal

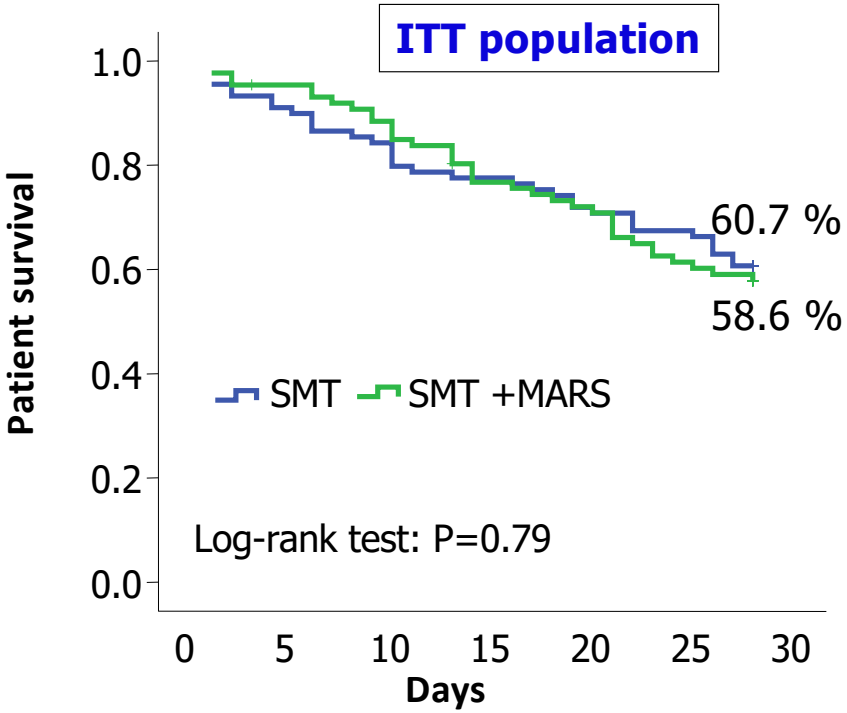
Decrease Renin
Decrease Aldosterone
Decrease Norepinephrine
Increased Atrial natriuretic peptide

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

MARS et ACLF

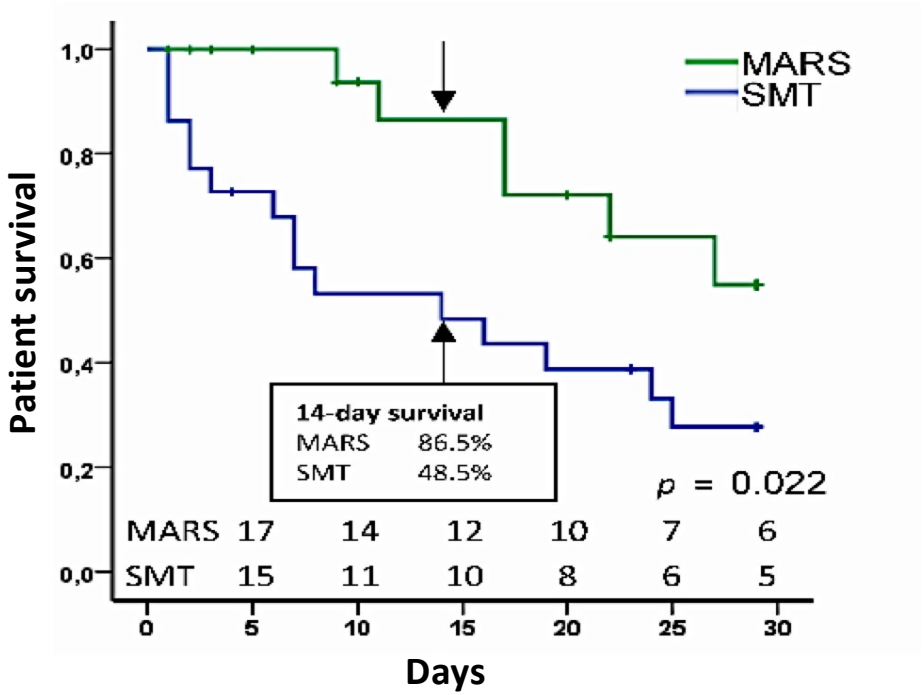
1.Bañares R et al. *Hepatology* 2013;57(3):1153-62
2.Gerth HU et al. *Critical Care Med* 2017; 45(10):1616-24

RELIEF RCT: 28 days transplant-free survival



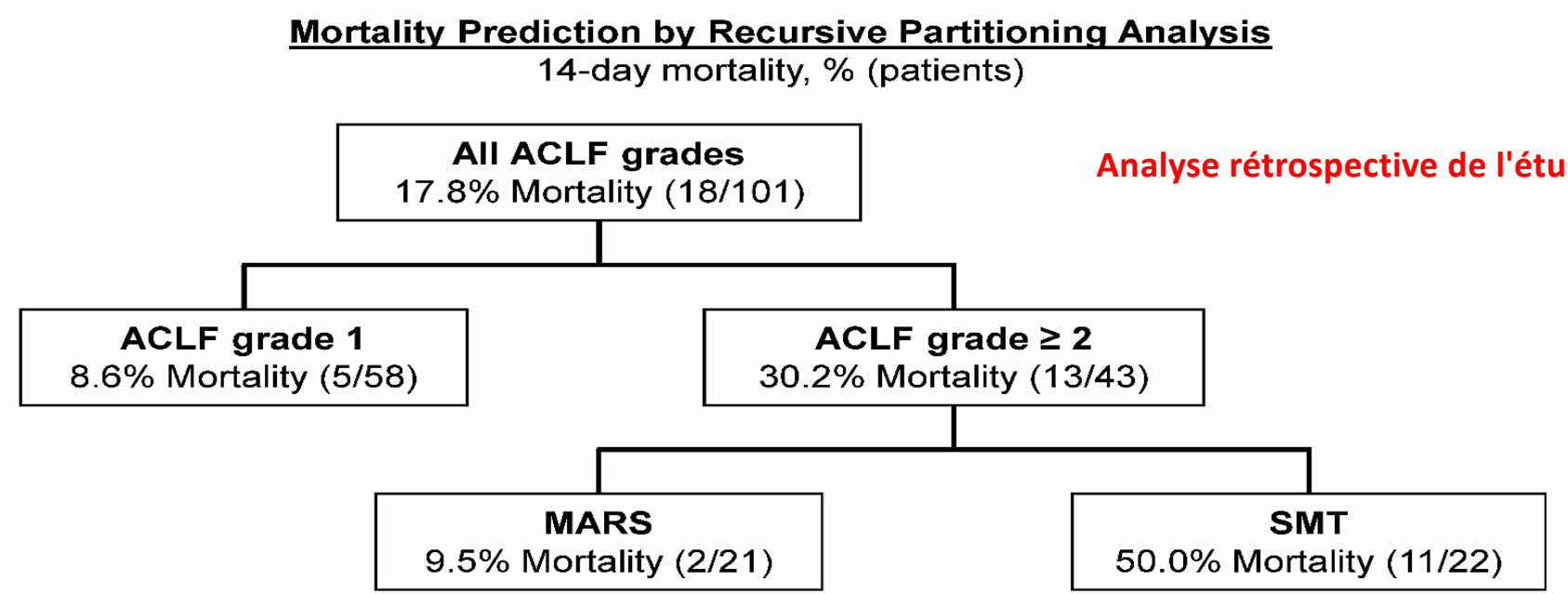
Cumulative probability of the 28-day transplant-free survival rate

ACLF grade 2



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

MARS et ACLF



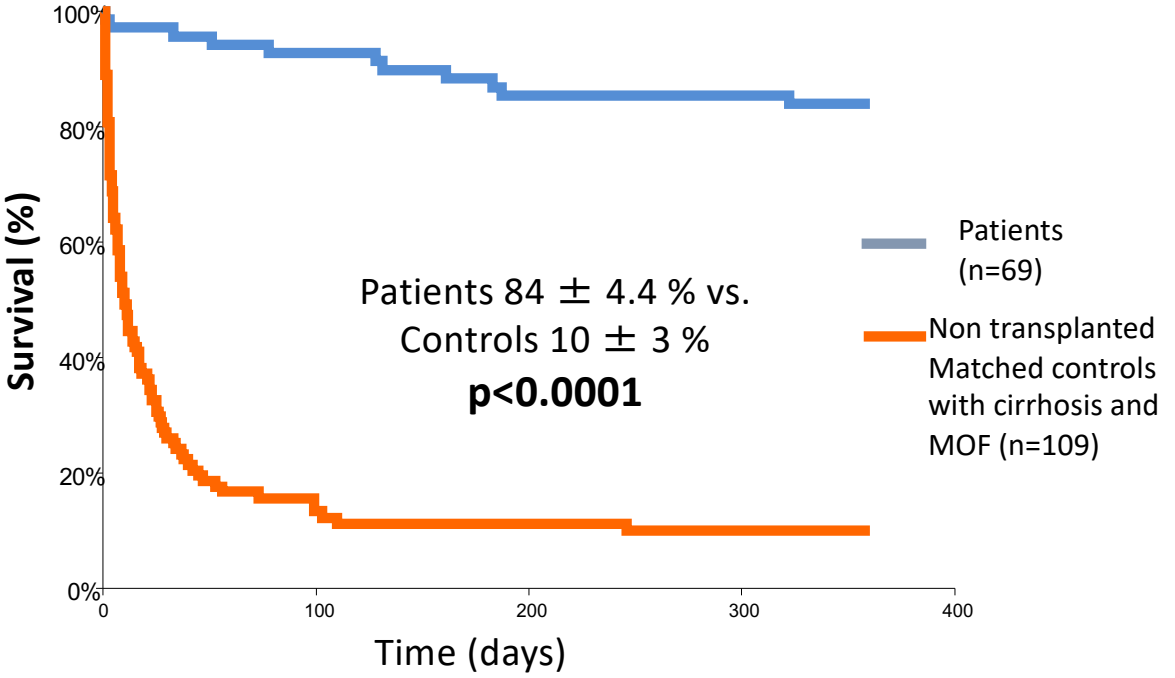
Analyse rétrospective de l'étude RELIEF

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

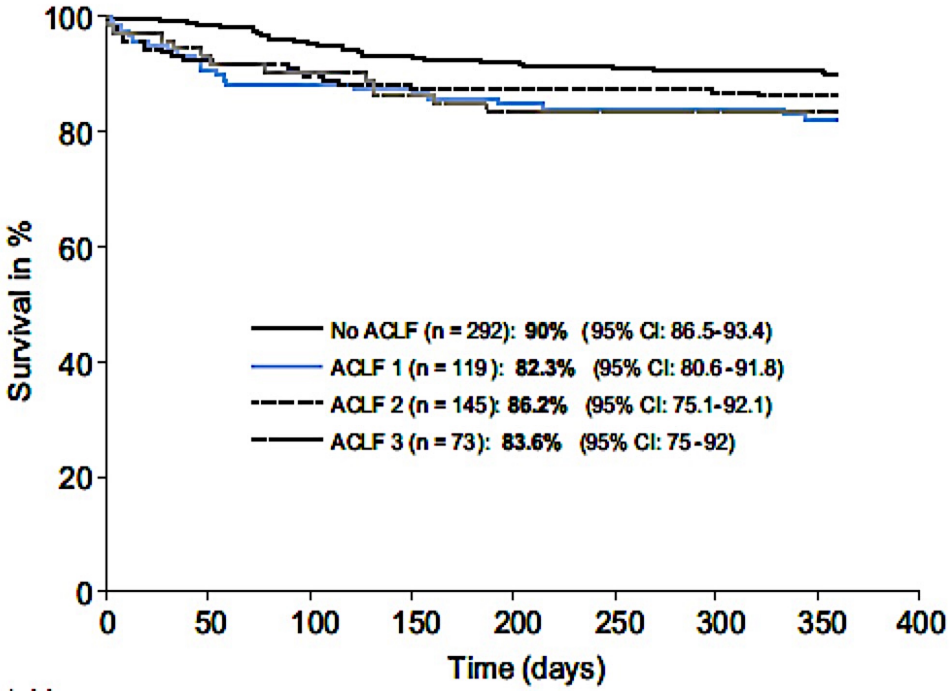
Gerth HU et al. Critical Care Med 2017; 45(10):1616-24

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



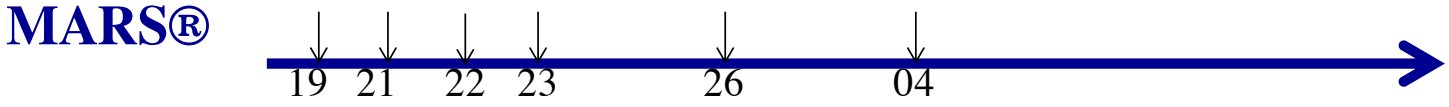
Transplantation hépatique pour les patients cirrhotiques avec ACLF en soins intensifs

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

3 séances

3 séances

24 Heures

2648 - HL REA / SC MAGELLAN

BIOCHIMIE

	8/7/18 14h00	9/7/18 14h00	10/7/18 14h00	11/7/18 14h00	12/7/18 14h00	13/7/18 14h00	14/7/18 14h00	15/7/18 14h00	16/7/18 14h00	17/7/18 14h00	18/7/18 14h00
Glucose veineux (mmol/L)											6,1
Uree sg	6,8	7,2	6,6	6,3	5,1	5,3	5,5	6,2	4,9	3,7	3,8
Creatinine sg	33	32	28	23	24	27	23	19	16	11	11
Sodium veineux	145	146	141	141	143	144	144	143	143	142	144
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	108
Bicarbonates veineux	29	29	28	26	26	29	30	29	26	24	24
Trou anionique (sans Mg)	10	12	9	10	13	13	12	13	13	15	15
Calcemie	1,97	1,95	1,97	2,05	2,1	2,13	2,07	2,12	2,04	2,22	2,16
Calcemie corrigee (prot)	2,52	2,56	2,56	2,6	2,58	2,58	2,53	2,57	2,45	2,59	2,5
Proteines sg	37	34	35	38	42	44	43	44	45	49	50
Bilirubine totale	447	416	368	384	416	511	524	576	486	471	502
Bilirubine directe	314	299	240	241	236	308	324	368	312	253	309
Bilirubine indirecte	133	116	129	144	180	203	199	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					

Cas clinique: Hépatite sub-aigüe

3 séances

3 séances

		10/7/18 6h00	11/7/18 6h00	12/7/18 6h00	13/7/18 6h00	14/7/18 6h00	15/7/18 6h00	16/7/18 6h00	17/7/18 6h00	18/7/18 6h00	19/7/18 6h00	20/7/18 6h00
	24 Heures	2648 - HL REA / SC MAGELLAN										2648 - HL REA / S
HEMATOLOGIE	Globules blancs	8,12	8,07	5,99	5,95	6,59	5,63	5,83	7,69	6,73	5,88	12,73
	Poly Neutrophiles	5,17		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	1,84		0,59				0,79		0,52	0,53	0,42
	Basophiles	0		0,01				0,02		0,04	0,05	0,05
	Hematies	3,06	2,85	2,95	2,46	2,53	2,37	2,54	2,44	2,39	2,73	2,93
	Réticulocytes											192
	Hemoglobine	8,2	7,9	8,1	7	7,2	6,8	7,5	7,3	7,2	8,2	8,8
	Hématocrite	23,6	22,7	23,6	20,4	21,1	20	21,6	21,2	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	31	42	42	43	40	42	42	50	57
	Recherche Schizocytes			Présence								
	Numération Schizocytes			0,5								
COAGULATION	TP	23	21	22	19	17	21	15	<10	<10	<10	35
	INR	3,19	3,47	3,28	3,74	4,05	3,48	4,65	>10	>10	>10	2,15
	Ratio TCK				2,71							
	Ratio TCA	2,48	2,9	3,41	>8		3,23	>8	>8	>8	>8	2,86
	Calcemie	1,98	2,05	2,1	2,13		2,07	2,04	2,22	2,16	1,85	2,15
	Fibrinogene Clauss	0,8	0,5	0,5	0,4	0,4	0,8	0,4	0,4	<0,4	<0,4	
	Fibrinogène dérivé	1,4	1	1,2	0,7	0,6	1,4	0,8	~~0~~	~~0~~	3,2	4,2
	Facteur 2	19	12	13	12		11	12	10	10	10	21
	Facteur 5	45	29	29	30	30	36	32	25	22	7	44

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.

SFAR

AFEF
SOCIETÉ FRANÇAISE D'HÉPATOLOGIE

MERCI !