

SUPPLEANCE ARTIFICIELLE DU FOIE

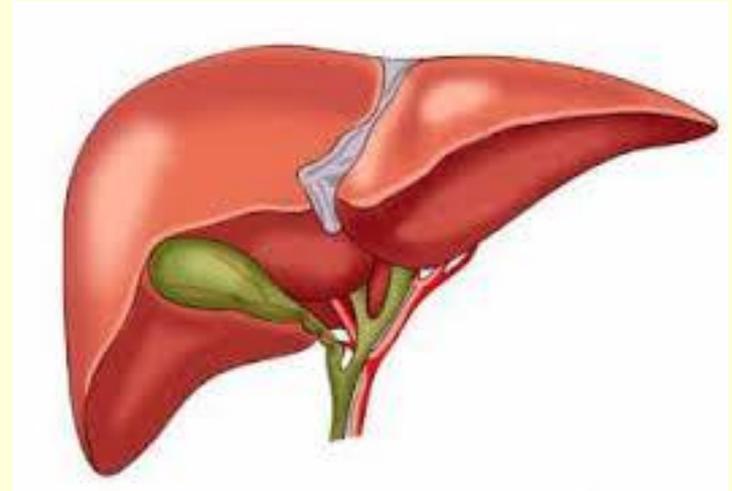


Dr Corinne Vezinet
Réanimation Polyvalente
GHPS

Multiplicité de la Fonction Hépatique

100 milliards d'hépatocytes (2/3 des C du foie)

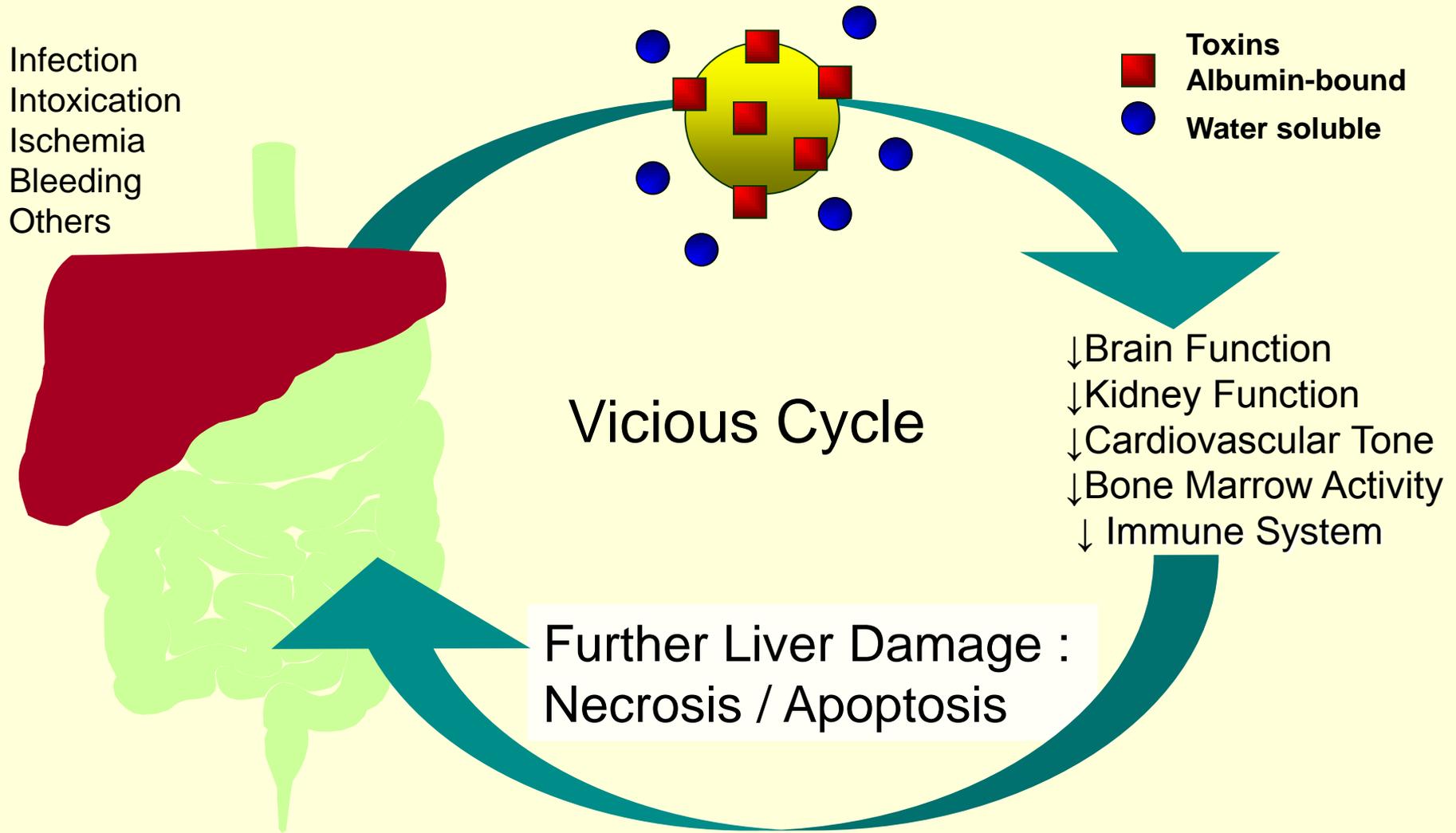
- **Synthèse** (albumine, fibrinogène, facteurs du complexe prothrombique, cholestérol, triglycérides, ...)
- Transformation métabolique
- Excretion
- Stockage



Défaillance Hépatique

- La défaillance hépatique est similaire à l'insuffisance rénale
 - Entraînant l'accumulation de toxines dans la circulation sanguine.
 - Soit de façon
 - aigue sur foie sain,
 - ou acutisant une hépatopathie chronique
- La nature des toxines accumulées diffère cependant fortement :
 - Dans le cas de l'insuffisance rénale, les toxines stockées dans l'organisme sont en général **hydrosolubles**
 - Dans le cas de la défaillance hépatique, seules certaines toxines accumulées sont solubles dans l'eau, tandis que **la plupart est liée aux protéines et à l'albumine en particulier**

Liver Failure-Endogenous Intoxication



=> Mise en jeu du pronostic vital

Substances potentiellement impliquées dans les manifestations de l'IHA

– Substances hydrosolubles

créat, urée, **ammoniac**, lactates

– Substances liées aux protéines (albumine)

- **Bilirubine**, acides biliaires
- Acides gras libres à Chaines légères et moy
- Tryptophane, ac aminés aromatiques
- Cytokines pro inflammatoires (TNF α , IL4, IL6, IL 10, IFN γ)
- Monoxyde d'azote
- Cuivre, Fer
- Mercaptans
- Benzodiazepines, diazepam, phenytoine

Buts des systèmes de suppléance hépatique

- **Idéalement,**
 - permettre régénération et guérison complète
- **En pratique,**
 - stabilisation (bridge) jusqu'à la transplantation
 - Corriger ou contrôler l'œdème cérébral
 - Corriger les dysfonctions d'organes associées (hemodynamique et rénale +++)
 - Prévenir la progression de l'insuffisance hépatique

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: hémoperfusion
- 1993: MARS ou « dialyse à l'albumine »
- 1994: bioréacteurs

Assistance hépatique

De nos jours, **Suppléance artificielle**

Fonctions d'épuration / detoxification

- Éliminer les toxines / médiateurs non hydrosolubles à forte affinité protéique, fixés sur l'albumine dans le sang des patients au cours de l'IHC

MARS°(Gambro), Prometheus°(Fresenius), SPAD°

Avenir, **Suppléance bioartificielle**

Fonctions d'épuration et de synthèse

ELAD°, HepatAssist°

Principe du MARS°

Hémodiafiltration :

n'élimine que les toxines hydrosolubles
(urée, créat, K, ...)

MARS :

- élimine les toxines lipo-solubles par diffusion à travers une membrane, par l'intermédiaire des protéines de l'albumine circulant en circuit fermé.
- son branchement en parallèle avec un circuit d'Hémodiafiltration permet l'élimination conjointe de toxines hydrosolubles
 - > suppression sélective simultanée des substances solubles dans l'eau et liées à l'albumine.



Quelles substances sont épurées?

Diminution

- NH_4^+ , bilirubine, ac biliaires
(urée, créatinine)
- charge en cuivre, en fer
- hormones vasoactives hyperstimulées
- certains toxiques :
 - paracétamol,
 - amatoxine mais amatoxine (amanite phalloïde) rapidement fixée aux tissus après absorption, concentrations circulantes très faibles limitant l'intérêt de son épuration

Quelles substances devraient être épurées?

Medicaments liés à l'albumine

il peut y avoir dans certains cas des modifications des taux des médicaments, en particulier ceux concernant les médicaments liés à l'albumine.

- **Digitoxine Kétoprofène Piroxicam Diltiazem Lidocaïne Prazosine Diphénhydramine Lorazépam Prednisolone Doxazosine Diazoxide Losartan Propafénone Doxycycline Lovastatine Propranolol Erythromycine Méfloquine Quinalapril Ethinylestradio IMelphalan Rifabutine Etoposide Méthadone Rifampicine Félodipine Méthylprednisolone Rispéridone Fentanyl Midazolam Sertraline Flunitrazepam Misoprostol Simvastatine Fluoxetine Naproxène Spironolactone Flurazépam Nifédipine Tacrolimus Fluvastatine Nimodipine Tamoxifène Fosinopril Nitrazépam Téicoplanine Furosémide Nitrendipine Témazépam Glibenclamide Nortriptyline Terfénadine Halopéridol Oméprazole Thiopental Hydralazine Ondansétron Tolbutamide Ibuprofène Oxacilline Torasémide Imipramine Oxazépam Triazolam Indométacine Paclitaxel Valproate sodique Irbesartan Dpénicillamine Valsartan Itraconazole Phénylbutazone Vérapamil Kétoconazole Phénytoïne Warfarine Zolpidem**

Molecular Adsorbent Recirculating System

1-Accès veineux identique à une épuration rénale standard

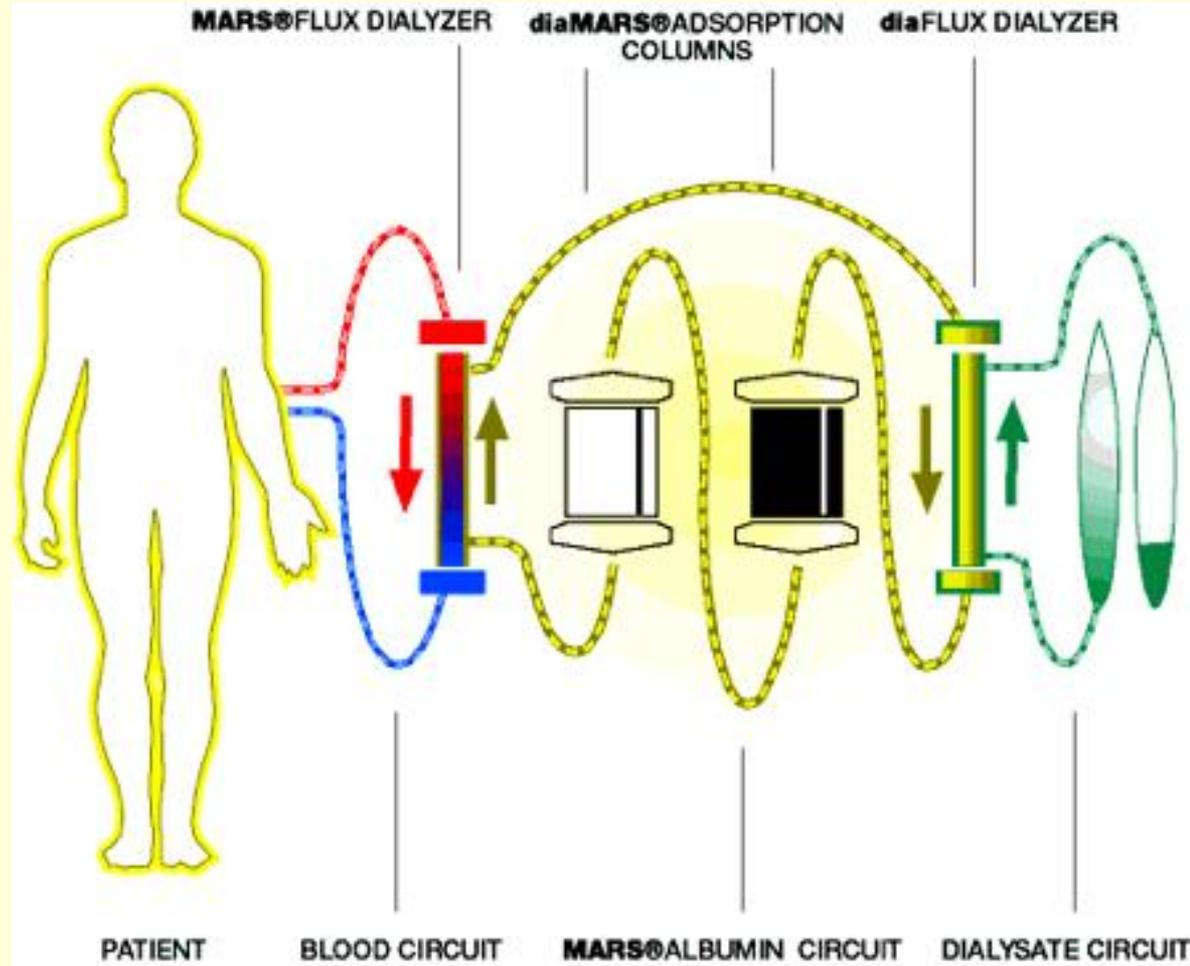
2-CEC assurée par pompe à sang de la dialyse

3-Une membrane semi-perméable (2.1 m², 50kd)

4-Un système de dialyse à l'albumine humaine rendant très efficace l'épuration des moyennes molécules

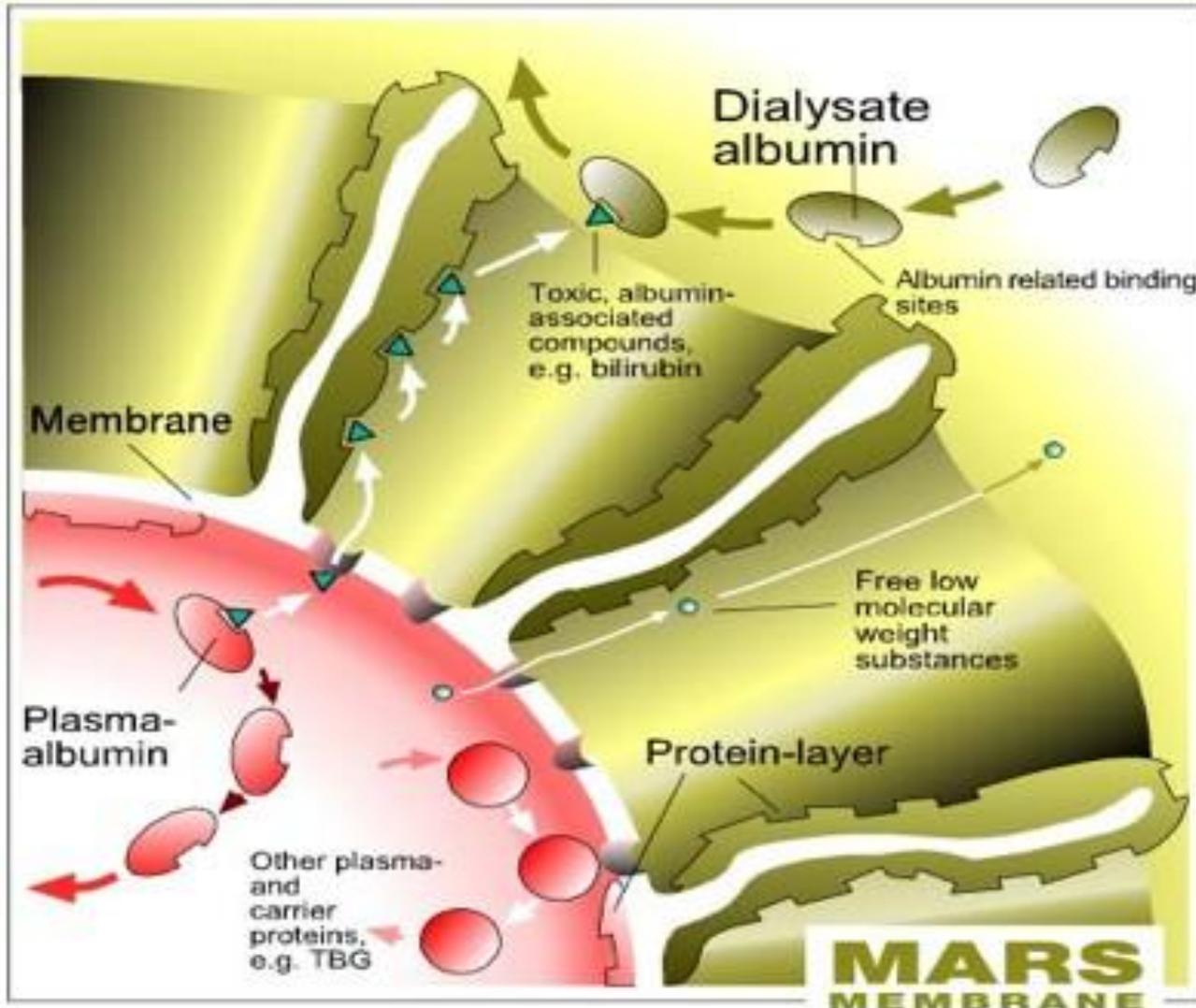
5-Un recyclage de l'albumine

6-Une dialyse simple pour épurer les petites molécules hydrosolubles



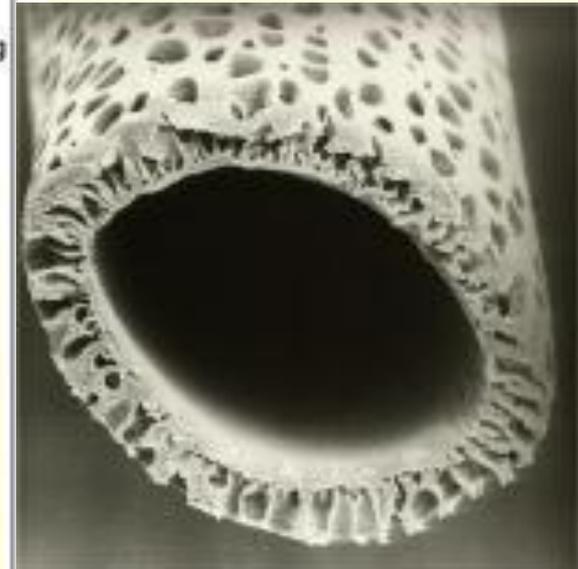
MEMBRANE MARS FLUX

semi-perméable aux PM < 50 kDa



ELIMINATION OF TOXINS

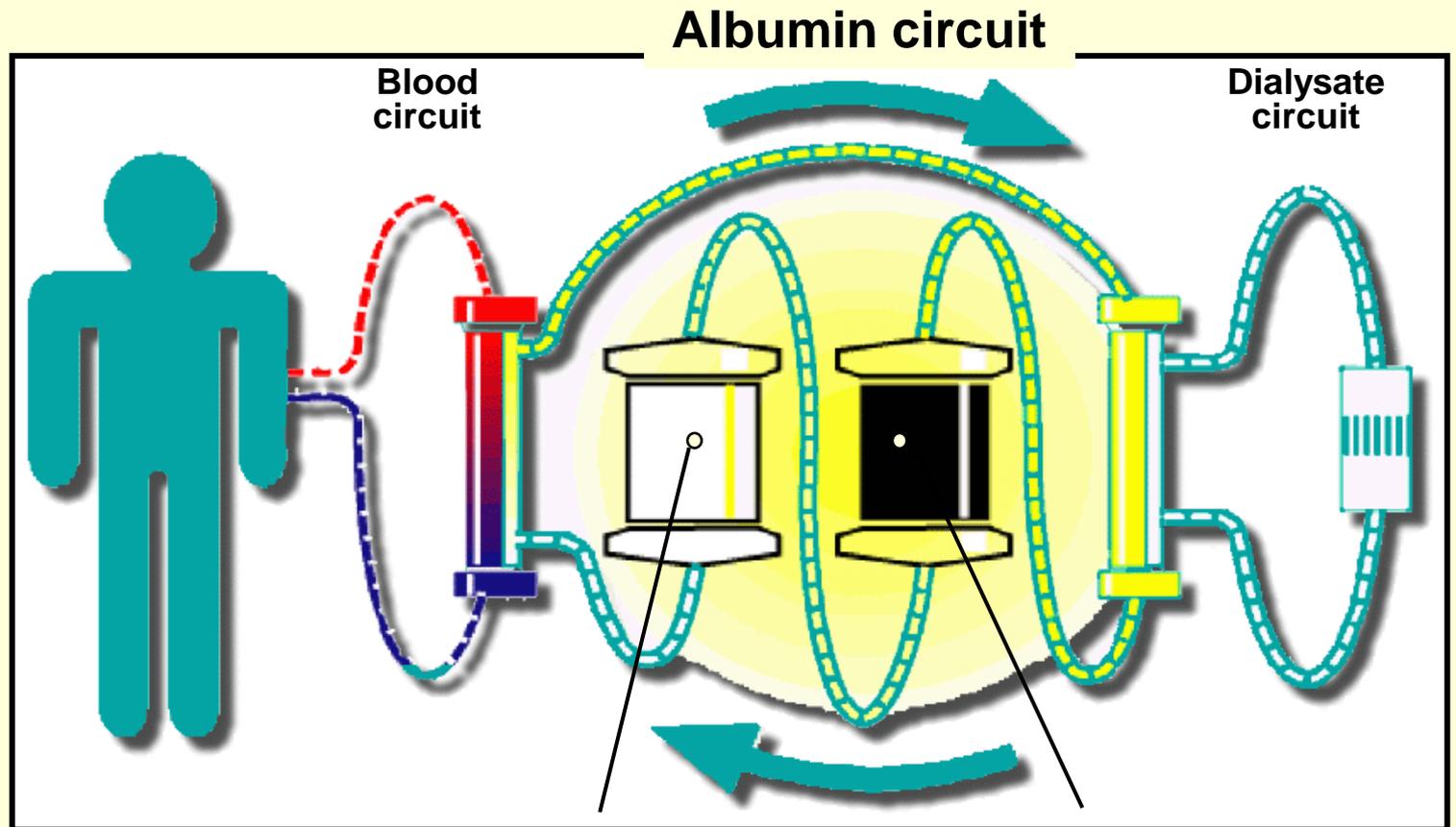
©TERAKLIN 11/99



fibres creuses
en polysulfone

Dialyse à l'albumine (MARS®)

circuit fermé avec 5 X 100 ml d'albu à 20 %
debit MARS = debit pompe à sang de la dialyse



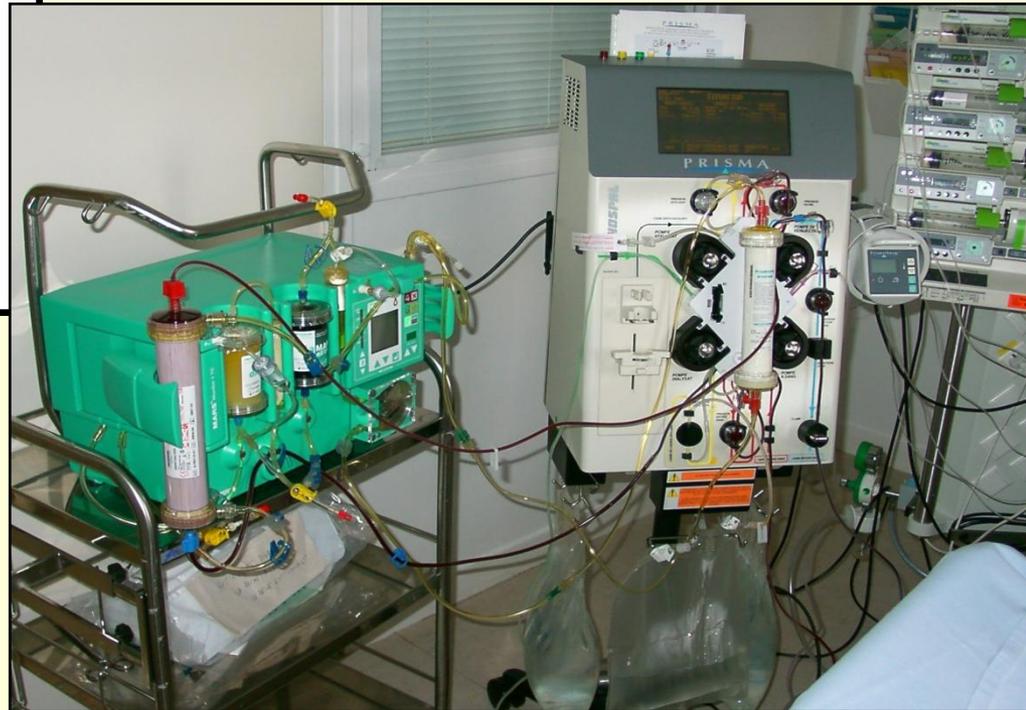
diaMARS® IE250 adsorber
(Anionic exchanger)

diaMARS® AC250 adsorber
(Activated carbon adsorber)

MARS®

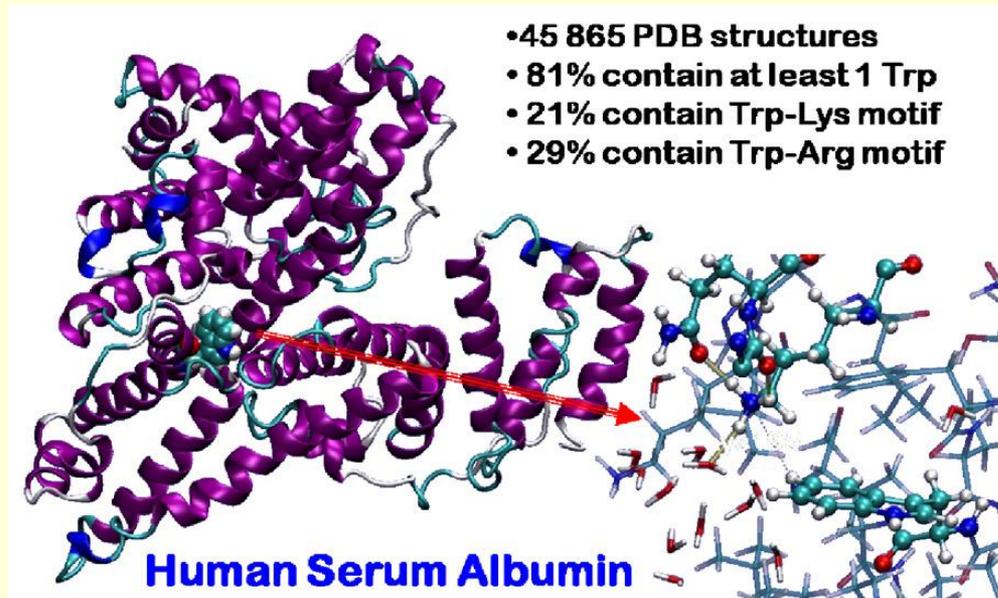


3 circuits en parallele (derivation)
Bonne tolérance hemodynamique
Anticoagulation souhaitable



Albumine

(du latin *albus*, blanc)



Principale protéine plasmatique (52 - 66 %)

composée d'environ 580 acides aminés

son poids moléculaire est de 68500 dalton

soluble dans l'eau pure

demi-vie dans le sang humain est d'environ 21 j

Synthèse hépatique

Fonctions multiples

Transport hormones, ac gras libres, bilirubine, médicaments, tryptophane, Ca⁺

Maintien de la P^o oncotique

Anti-oxydant, capteur de radicaux libres

Prescription du MARS

5 flacons d'albumine à 20%

- Débit d'albumine = Débit Sang CVVH(D)F en ml/min
Minimum 150 ml/mn
Maximum 180 ml/mn sur le Prisma (+ sur d'autres machines ?)

Pas de bénéfice clair démontré
à augmenter le débit > 180 ml/mn

- Régler les autres paramètres que le débit sang en fonction des « besoins » rénaux (métaboliques)
- Anticoagulation recommandée (purge héparinée adsorbée sur membrane)

Durée du Traitement

Albumine en circuit fermé :
risque de saturation en bilirubine

Durée d'une séance :

12h bili < 400 $\mu\text{mol.l}$

8h 400 < bili < 800 $\mu\text{mol.l}$

6h 800 $\mu\text{mol.l}$ < bili.l

Nombre de séance(s) :

3 séances de traitement sont réalisées à 12-24h d'intervalle, dans la plupart des indications.

D'autres séances peuvent être nécessaires, en fonction de la réponse au traitement

Surveillance des Complications / Effets secondaires

- Clinique
 - Idem que CVVH
 - Hemodynamique au branchement (\uparrow progressivement le débit sang)
 - pression filtre sur PRISMA
 - Puis T°, Glycémie, ...
 - Point de ponction desilet (hématome?)
- Biologique
 - Hémostase (+/- anti Xa si anticoagulation continue)
 - Plaquettes
 - Iono, urée, créat
 - Bili, BHC

Insuffisance hépatique aigue grave

Hépatite Fulminante

Foie préalablement sain
Ou atteinte modérée

Décompensation aiguë d'une cirrhose AoCLF

Autres situations d'ins. Hépatique

Cytolyse, Ictère, TP, INR

Toxines, TNF, Cytokines, NO

Cerveau

Encéphalopathie
Œdème Cérébral

Circulation

Syndrome hyperkinétique
Etat de choc

Insuffisance respiratoire

Ventilation

Insuffisance rénale

Oligurie

Défaillance MultiOrganes

Décès

Sepsis

Applications du MARS en réanimation

- Insuffisance hépatique aiguë sur foie sain
 - Hépatites fulminantes / subfulminantes
- Décompensation aiguë des cirrhoses
 - « *Acute on chronic liver failure* »
- Insuffisance hépatique post opératoire
 - Transplantation
 - Résection hépatique ???

Objectifs en cas d'IHA



- Corriger les troubles circulatoires
Hyperkinesie, vasoplégie
- Prévenir ou corriger l'œdème cérébral
- Réduire le risque de décès pendant la période d'attente

=> Optimiser le patient pour la transplantation
- Favoriser la régénération hépatique?
- Cas Particuliers :
Épurer certains toxiques (paracétamol, cuivre, ...)

MARS et troubles circulatoires

Systemic Hemodynamic Effects of Treatment

With theMARS in Patients

With HyperAcute Liver Failure:

A Prospective Controlled Trial

Schmidt LE

Liver Transplantation, 2003

- Evaluer l'effet d'une seule séance de 6 heures sur l'HD et la VO₂
- 13 patients consécutifs non randomisés en HALF ventilés / sédatisés

Cas – Control / température

8 traités par MARS vs 5 « refroidis »

Debit MARS 150ml / mn

UF = 0

Thermostat 36° C

- Recueil horaire des paramètres PA invasive, Swan
- 100% séances abouties
- Groupe MARS : 4 survivants (3 sans TH) , et 4 DC (3 sans TH)
- Groupe Control : 2 survivants, et 3 DC

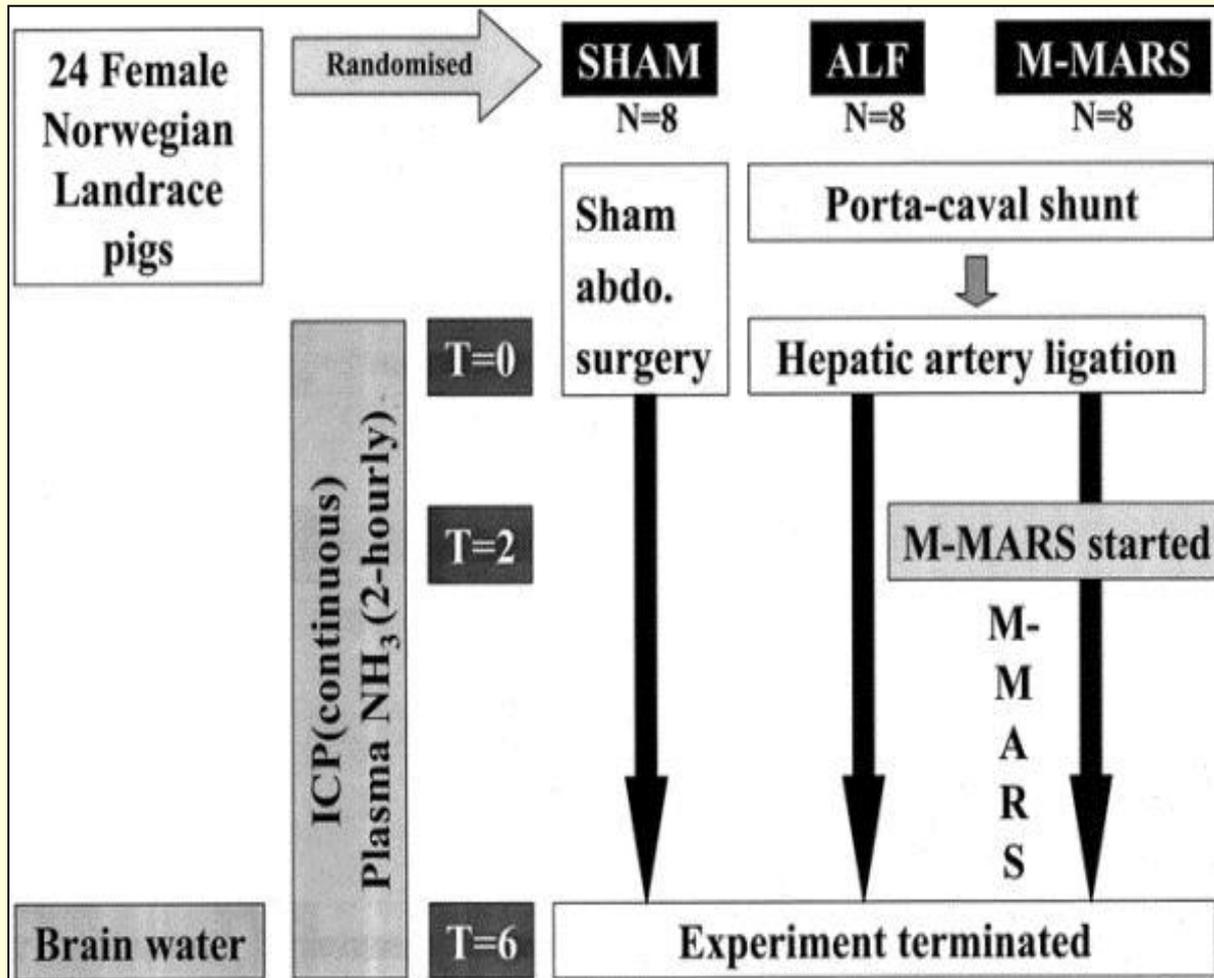
MARS et troubles circulatoires

	MARS(8)	Contrôles(5)	p
Paracetamol	6/8	4/5	
Température (°C)	36,2	35,8	ns
PAM (mm Hg)	+20%	0%	<0,001
RVS (dyn/cm ⁵ /m ²)	+46%	+6%	<0,001
IC (L/min/m ²)	-20%	-7%	<0,001
PAPO (mm Hg)	0%	+11%	ns
Do2 (mL/min.m2)	621 +/- 198	486 +/-141	(P < .05)
Vo2 mL/min m2	142 +/- 31	112 +/-21	(P < .05)
Lactates			ns

IHA et Oedeme Cerebral - Modèle Animal

Effect of albumin dialysis on intracranial pressure increase in pigs with acute liver failure: A randomized study.

Sen S., Critical Care Medicine : 34 (1) 2006



Study design

3 groupes randomisés
Controls

ALF

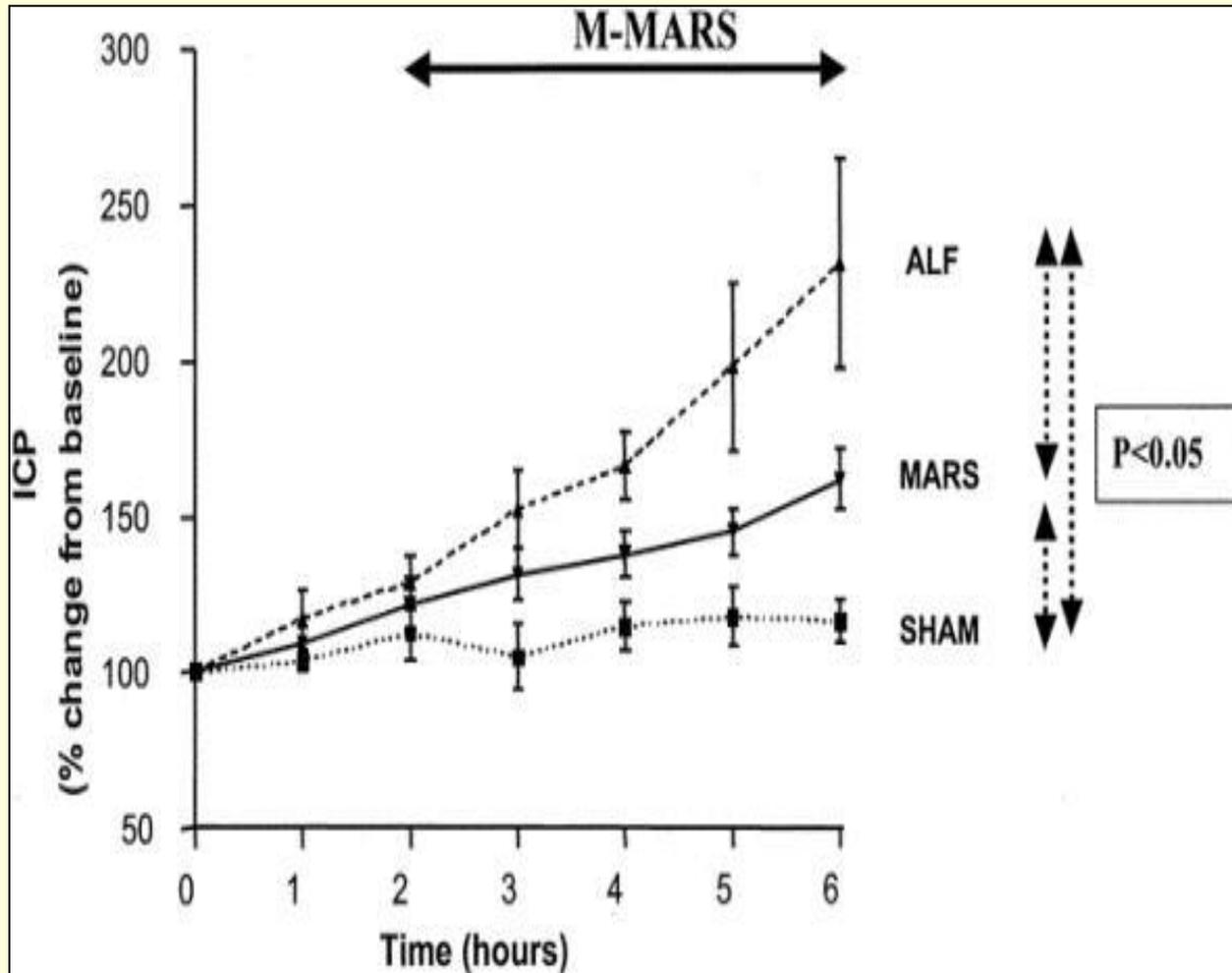
ALF + M-MARS (sans EER ni CVVH)

ALF induite par
devascularisation à H0

M-MARS débuté à H2
jusqu'à H6

IHA et Oedeme Cerebral - Modèle Animal

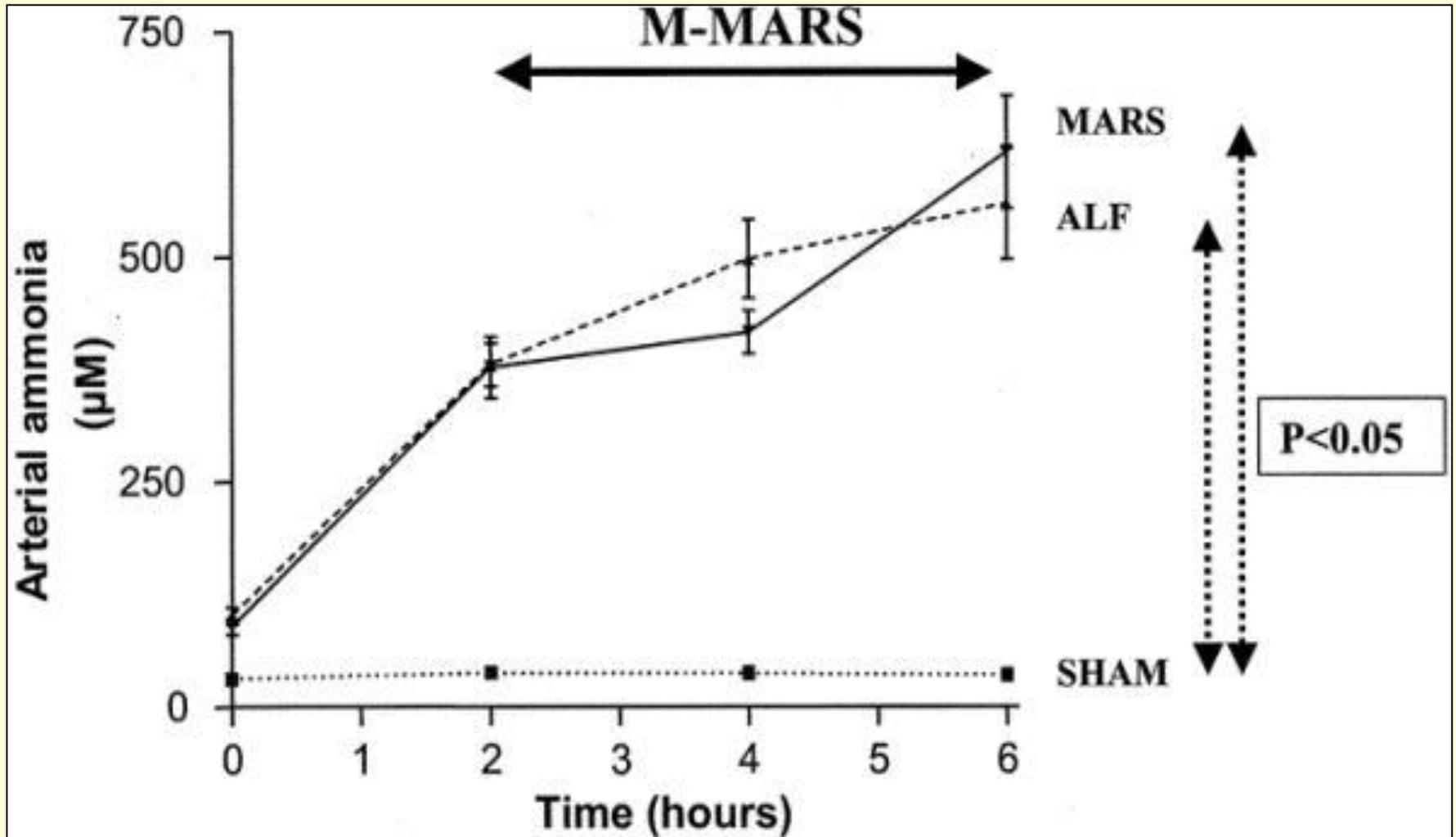
Effect of albumin dialysis on intracranial pressure increase in pigs with acute liver failure: A randomized study . Sen S Critical Care Medicine. 2006



Rise of intracranial pressure in the three groups over the duration of the study (ICP, expressed as % change from baseline)

Effect of albumin dialysis on intracranial pressure increase in pigs with acute liver failure: A randomized study.
Sen, S Critical Care Medicine.2006.

Rise in arterial ammonia over the duration of the study period in the three groups.



Effect of albumin dialysis on intracranial pressure increase in pigs with acute liver failure: A randomized study

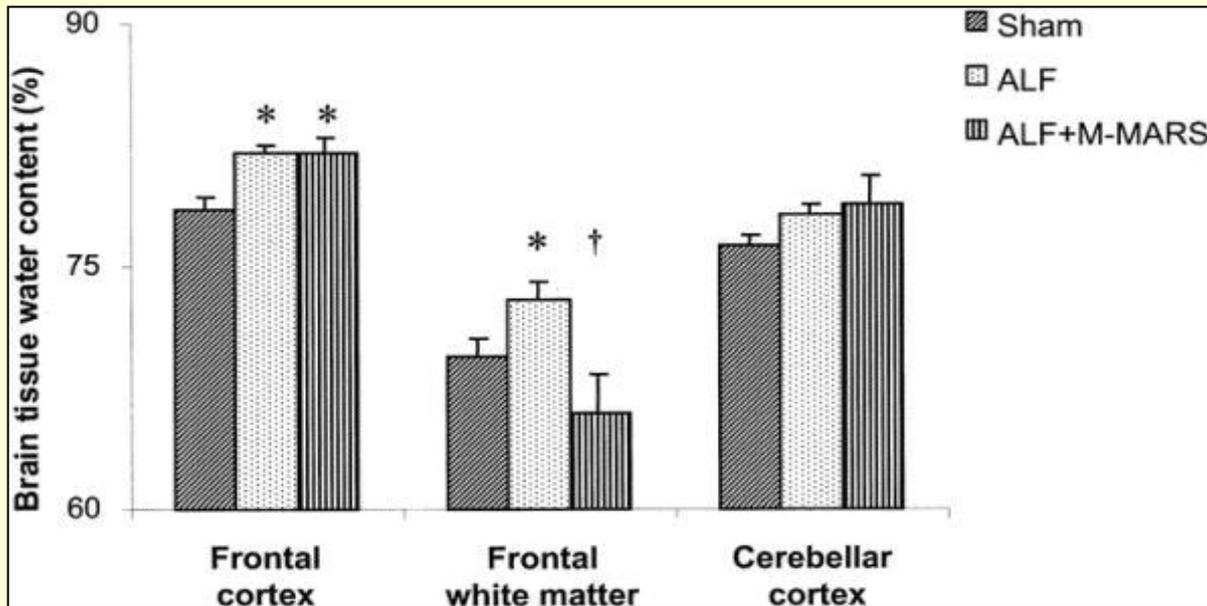
Sen S Critical Care Medicine. 2006.

Table 1. Cerebral blood flow (ml/min/100 g; mean ± SEM) at baseline (time = 0 hrs) and at the end of the experiments (time = 6 hrs) in the three groups of pigs

Brain Area: Time Point	Cerebral blood flow, mL/min/100 g		
	Sham	ALF	ALF + M-MARS
Forebrain			
0 hrs	59 ± 14	38 ± 8	37 ± 7
6 hrs	31 ± 16	33 ± 13	49 ± 19
Cerebellum			
0 hrs	48 ± 19	41 ± 11	29 ± 9
6 hrs	34 ± 14	35 ± 16	35 ± 18

ALF, acute liver failure; M-MARS, modified Molecular Adsorbents Recirculating System.

Cerebral blood flow (ml/min/100 g ; mean +/- sem) at baseline (time = 0 hrs) and at the end of the experiments (time = 6 hrs) in the three groups of pigs



Brain water content per unit mass of brain tissue (g water/g tissue, expressed as a percentage) at the end of the experiments (time = 6) in the three groups of pigs

**p* < 0.05 vs. sham

†*p* < 0.05 vs. ALF

Effect of albumin dialysis on intracranial pressure increase in pigs with acute liver failure: A randomized study. Sen, S Critical Care Medicine.2006.

Table 2. Plasma levels of cytokines, malondialdehyde, and F2-isoprostanes in the three groups of pigs at baseline (time = 0 hrs) and at the end of the experiments (time = 6)

Variable	Plasma level, mean ± SEM					
	Sham		ALF		ALF + M-MARS	
	0 hrs	6 hrs	0 hrs	6 hrs	0 hrs	6 hrs
IL-6, μM	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
IL-8, μM	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
TNF-α, μM	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
Malondialdehyde, μM	1.4 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.6 ± 0.4	2.9 ± 0.3 ^{b,c}	1.8 ± 0.2	2.4 ± 0.1 ^{b,c}
F2-isoprostanes, pg/mL	100.1 ± 17.0	76.0 ± 13.0 ^a	89.6 ± 8.7	105.5 ± 15.4	83.9 ± 10.0	96.6 ± 10.8

ALF, acute liver failure; M-MARS, modified Molecular Adsorbents Recirculating System; IL, interleukin; BDL, below detectable limits (all samples <5 pg/mL); TNF, tumor necrosis factor.

^ap < .05 vs. baseline (time = 0 hrs) values; ^bp < .01 vs. baseline (time = 0 hrs) values; ^cp < .001 vs. sham group (time = 6 hrs) values.

Plasma levels of cytokines, malondialdehyde, and F2-isoprostanes in the three groups of pigs at baseline (T= 0 hrs) and at the end of the experimentation (T = 6)

**Effect of albumin dialysis
on intracranial pressure increase in pigs
with acute liver failure: A randomized study**

Sen S et al, Crit Care Med 2006

- **Groupe ALF / SHAM:**

PCI et ammoniémie ↑* au cours des 6h

- **ALF / M-MARS :**

diminue l' ↑ PIC (sans normalisation)

Absence de variations de l'ammoniémie

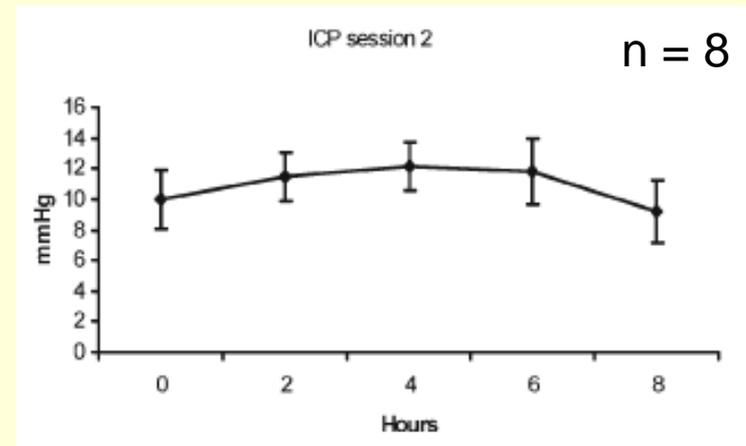
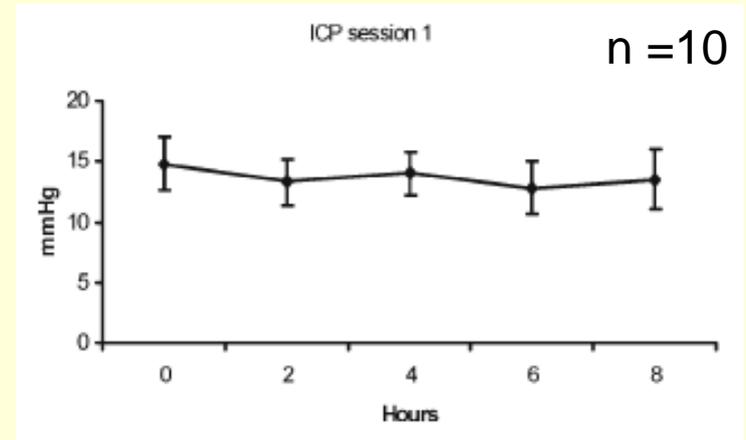
D Sanguin Cerebral non modifié

Previent accumulation d'eau dans la substance blanche

Mediateurs de l'inflammation non modifiés

Œdème cérébral chez l'homme

Etude prospective observationnelle



- 10 IHA consécutives (EH III ou IV)
Paracetamol = 8; Idiopathique = 1; Toxique (INH) = 1
- MARS (2 séances de 8h espacés de 10h)
- Monitoring invasif de la PIC + Swan :
PIC NS
↑ RVSI et ↓IC (retour a base apres 2^o seance)

Table 2. Hepatic encephalopathy

Grade	Clinical manifestation	Cerebral oedema	
I	Altered behaviour and disorientation	X	
II	Inappropriate behaviour and somnolence	XX	
III	Unconscious but awakeable	XXX	ETI†
IV	Coma	XXXX	ICP††

Clinical and biochemical status before MARS treatment and outcome
 (POD paracetamol overdose, NANB non-A/non-B seronegative hepatitis)

Patient no.	Sex	Age (years)	Cause	Mars session	ICP	INR	pH	Lactate (mmol/l)	Bilirubin (µmol/l)	Albumin (g/l)	Creat (µmol/l)	Outcome
1	F	42	POD	2	6	6.4	7.30	4.35	53	26	171	OLT/died
2	F	62	NANB	2	15	3.5	7.59	2.77	518	20	131	No OLT/died
3	M	19	POD	2	18	2.2	7.40	3.59	128	29	940	No OLT/alive
4	M	53	POD	1	12	>15	7.22	6.34	38	12	167	No OLT/died
5	M	44	POD	2	19	4.2	7.45	2.93	144	20	592	No OLT/alive
6	F	35	POD	2	14	2.9	7.35	3.00	100	23	153	No OLT/died
7	F	53	POD	2	7	2.0	7.28	4.00	5	20	384	No OLT/died
8	M	60	<u>Isoniazid</u>	2	7	3.9	7.49	4.38	166	20	61	OLT/died
9	F	31	POD	1	25	2.7	7.18	11.39	55	25	271	No OLT/died
10	F	39	POD	2	25	5.1	7.20	8.60	38	14	226	No OLT/alive

MARS[®] et IHA

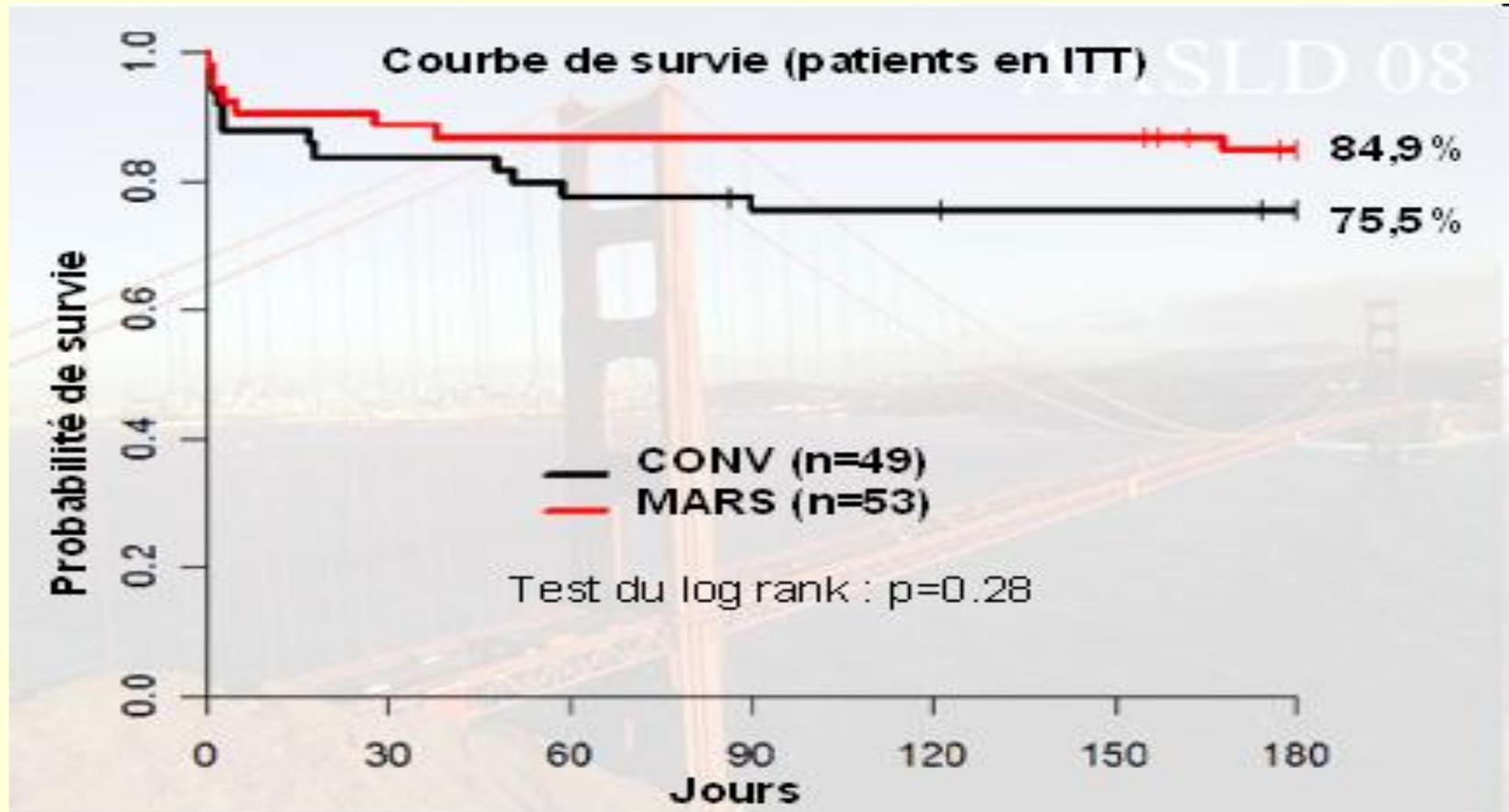
Etude FULMAR

PHRC national multicentrique, randomisée, contrôlée

- 102 Insuffisances Hépatiques Fulminantes 2004-2007 (Paracétamol 38%)
- 2 groupes: 53 MARS (debuté dans les 12h suivantes l'inclusion) vs 49 CVVH
- TH : 68 patients (41% paracetamol)
- Délai moyen inscription - TH : 16 h
- 7 patients n'ont pas eu le temps d'être traités,
- 7 patients : durée de MARS insuffisante
- Critere de jugement principal : Survie à 6 mois
- Critere de jugement secondaire : Survie à 6 mois sansTH

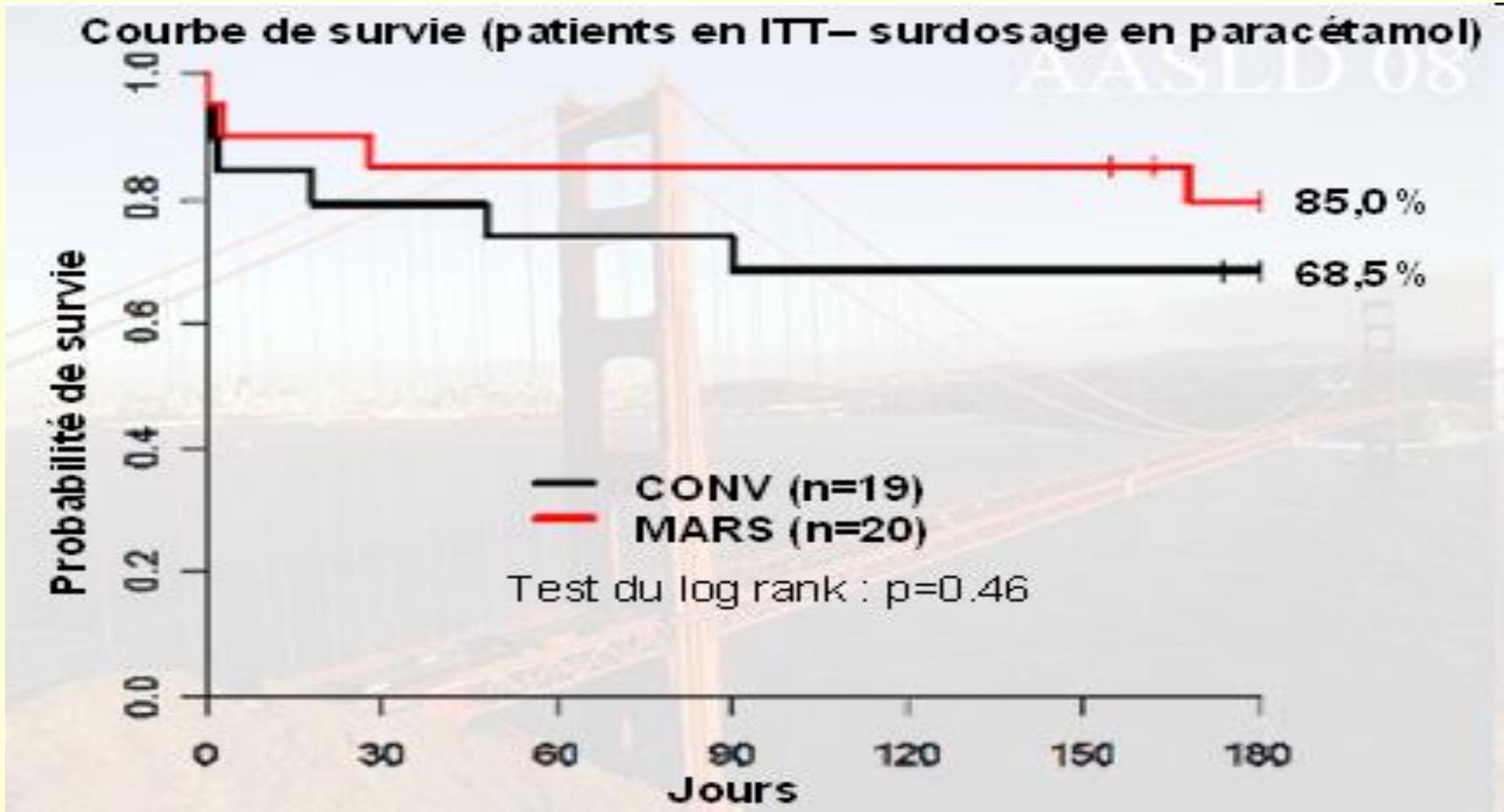
Etude FULMAR

Résultats Globaux



Etude FULMAR

Résultats sous groupe Paracétamol



MARS[®] et IHA

Tolérance en cas d'IHA	bonne
Améliore l'hémodynamique	probablement
Améliore l'état neurologique	incertain
Diminue la PIC	incertain
Réduit la mortalité pré TH	Non démontré
Réduit la mortalité post TH	Non démontré
Supérieur à HF haut débit	Non démontré
Intox au Paracétamol?	à évaluer

Place de MARS® au cours de l'IHA

Sans encéphalopathie	Non
Avec encephalopathie sans signe d'HTIC	Discutable
En cas d'HTIC manifeste	Raisonnable / Bénéfice du doute
Chez tous les candidats inscrits pour une TH en urgence	?
En cas d'instabilité hémodynamique et/ou d'attente prolongée	Raisonnable ?

Le MARS n'a pas sa place dans ...

L'ischémie hépatique aigue,

Conséquence d'une instabilité hémodynamique,

Dont le pronostic est conditionné par la
stabilisation / amélioration hémodynamique

Ischémie Hépatique Aigue

Molecular adsorbents recirculating system dialysis for liver insufficiency and sepsis following right ventricular assist device after cardiac surgery.

[Hein OV](#), [Marz S](#), [Konertz W](#), [Kox WJ](#), [Spies C](#).

Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Charité, Humboldt-University of Berlin, Berlin, Germany.

[Artif Organs](#). 2004 Aug;28(8):747-50.

Modular extracorporeal life support for multiorgan failure patients.

[Peek GJ](#), [Killer HM](#), [Sosnowski MA](#), [Firmin RK](#).

Division of Cardiac Surgery, University of Leicester, Glenfield Hospital, UK.

[Liver](#). 2002;22 Suppl 2:69-71.

Applications en réanimation



- Insuffisance hépatique aiguë
 - Hépatites fulminantes / subfulminantes
- **Décompensation aiguë des cirrhoses**
 - « *Acute on chronic liver failure* »
- Insuffisance hépatique post opératoire
 - Transplantation
 - (non fonction , dysfonction de greffon, complications vasculaires, ...)
 - Résection hépatique ???

Décompensation aiguë des cirrhoses

- Frequence > IHA sur foie sain
- Chances d'amélioration / régénération durable + faibles
- Indications potentielles
 - Encéphalopathie ?
 - Syndrome Hépatato Rénal ?
 - HAA cortico-resistantes ou non?

MARS[®] et encéphalopathie

- L'EH est fréquente, au cours de la cirrhose,
+ souvent conséquence d'une complication
+ rarement spontanée
- Le pronostic
 - Est plus fortement corrélé aux complications qui ont induit l'EH (infections, hémorragie digestive, médicaments, ...)
 - Plus qu'à l'EH elle-même...
 - Sauf si elle est spontanée

MARS[®] et encéphalopathie

Randomized controlled study of ExtraCorporeal Albumin Dialysis (ECAD)
for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis

Hassanein TI et al. Hepatology 2007

- Etude prospective, randomisée, contrôlée, 70 patients, 8 centres
- EH grade 3 ou 4
- Objectif Primaire : amélioration de l'EH de 2 grades
- Objectif secondaire : délai de l'amélioration
- Score (West Haven Criteria) / 12h
- MARS (n =39):
 - 5 séances de 6h pendant 5 jours
 - Ou, jusqu'à amélioration de 2 grades d'EH

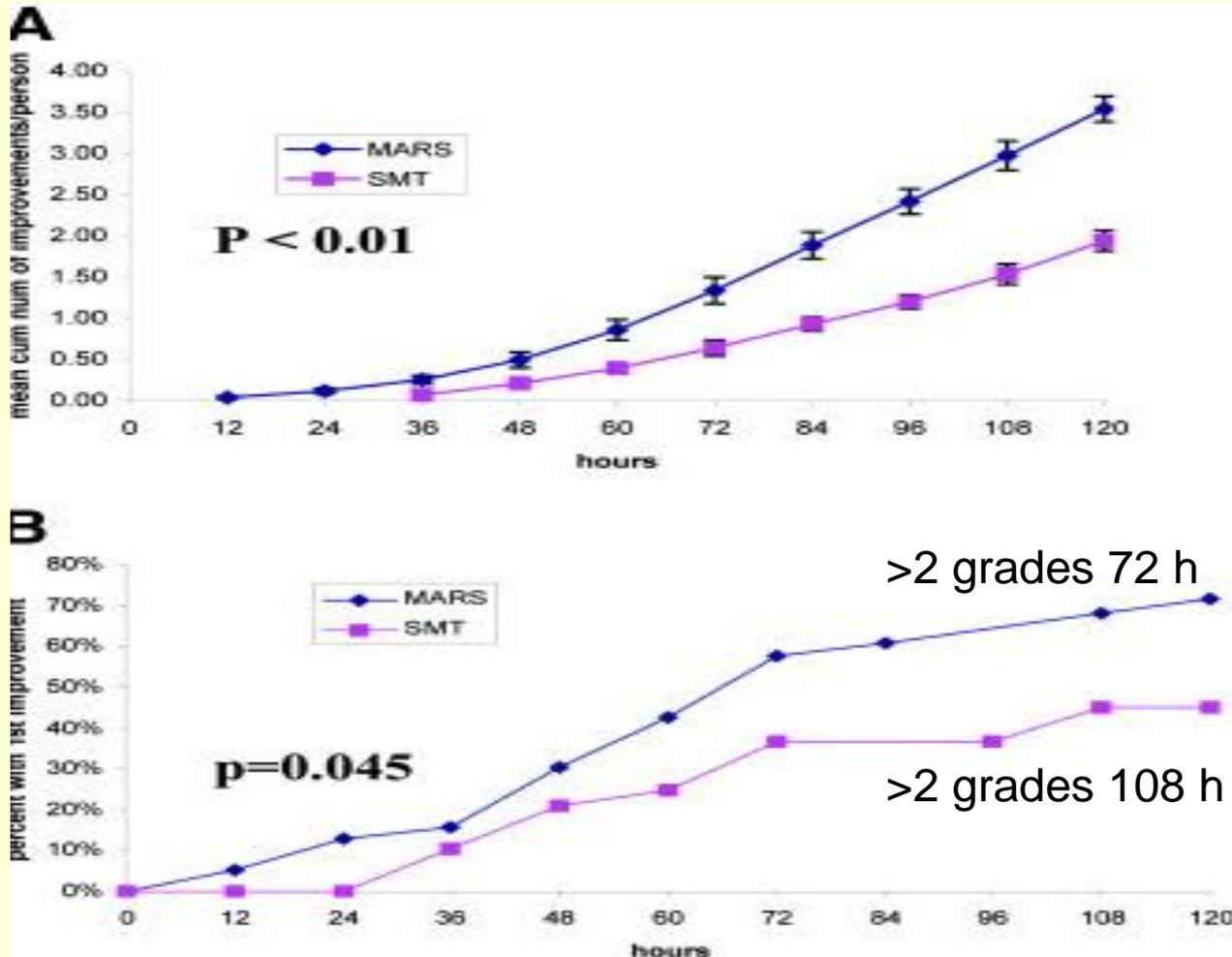
MARS[®] et encéphalopathie

Randomized controlled study of ExtraCorporeal Albumin Dialysis
for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis

	MARS	Contrôle	p
Patients	39	31	-
MELD	33	28	ns
EH grade 3 / 4	20 / 19	19 / 22	ns

Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis

Hassanein et al Hepatology :46 (6) 2007



(A) Mean cumulative number of improvements per person in ECAD (MARS) versus SMT(ITT). At any given time during the 5-day study the mean cumulative number of improvements per patient was significantly higher in the ECAD group than in the SMT group ($P < 0.01$). By 120 hours, the ECAD group mean is almost twice the SMT mean.

(B) Secondary endpoint: time to first improvement (ITT). Kaplan-Meier estimated time to first improvement in ECAD versus SMT. Patients in the ECAD group responded faster and at a higher rate than patients in the SMT group (Log-rank test $P = 0.045$).

Mortalité 180 j 71% MARS vs 64% contrôle
 Transplantation 23% MARS vs 26% contrôle

Temps (mediane) d'amélioration 72h (MARS) vs 108h (TMS)

MARS[®] et encéphalopathie

Albumin Dialysis in Cirrhosis With Superimposed
Acute Liver Injury: A Prospective, Controlled Study
Uwe Heemann, HEPATOLOGY 2002; 36 : 949-958

N= 23 cirrhoses (intention de traiter)

- 7 DC en cours d'étude
- 1 sortie / pb KT
- 1 sortie / amélioration et sortie hospit

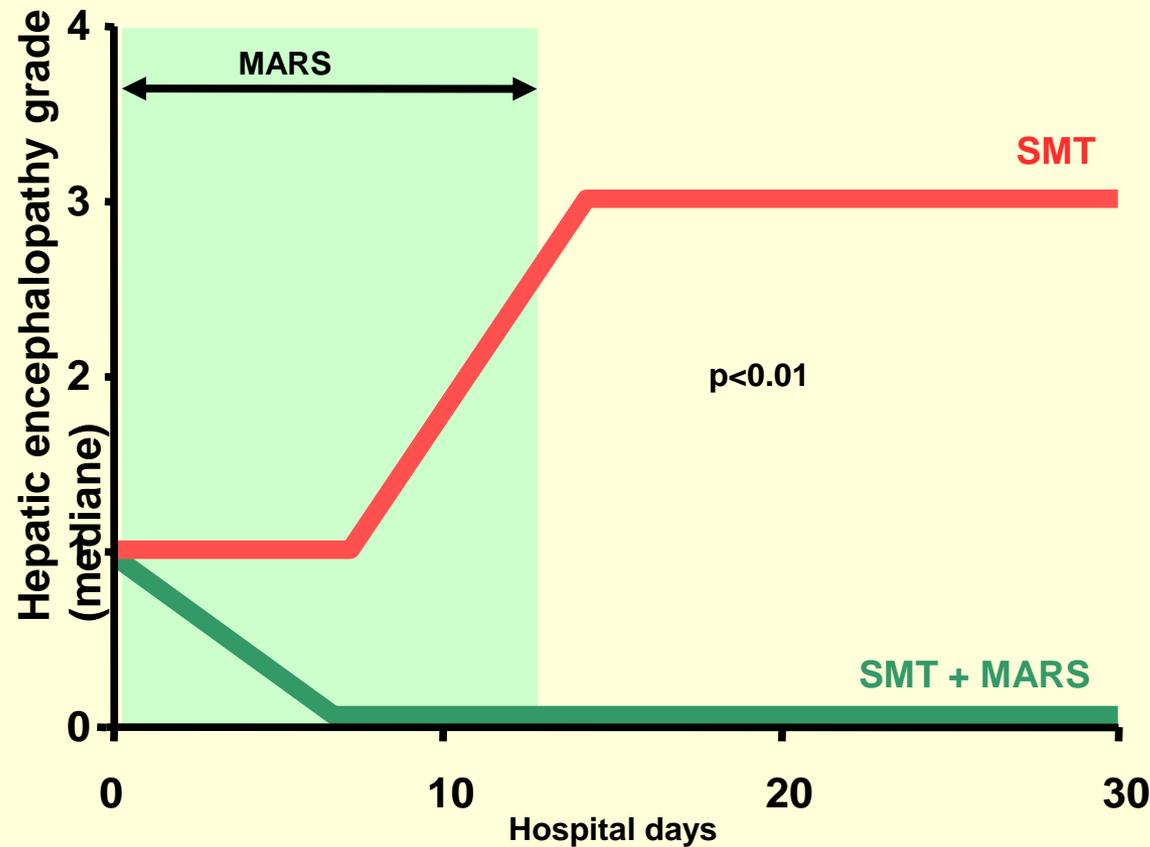
Critères d'inclusion

- Bili > 20 mg / dl (340 micromol/l)
- **Non repondeurs SMT**

MARS

- 6h / j pdt les 15° jours si bili > 20 mg / dl
- Maxi 10 séances

Reduction et prevention de EH



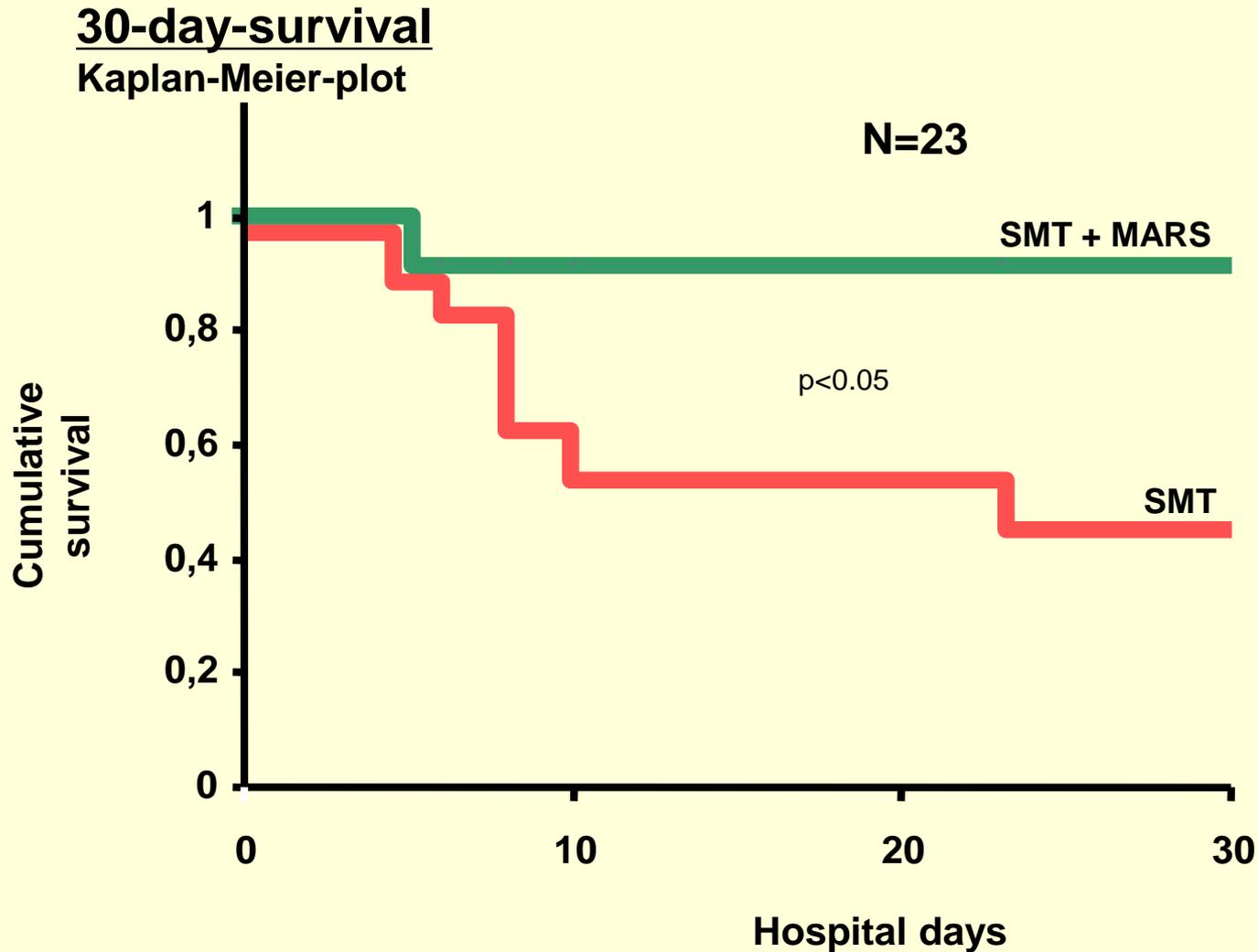
Survival at 30 days:

50% SMT
(6/12)

$P < 0,05$

92% MARS+SMT
(11/12)

MARS[®] : acute on chronic LF



MARS[®] et syndrome hépatorénal

- Pronostic péjoratif sur IHC avancée
 - Mortalité < 30 jours
- Prise en charge
 - Vasopressine et analogues
 - EER / CVVH ???
 - TIPS ?
 - TH +++

MARS[®] et syndrome hépatoréнал

Improvement of Hepatorenal Syndrome

With Extracorporeal Albumin Dialysis MARS :

Results of a Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial

Mitzner RS et al. Liver Transpl 2000

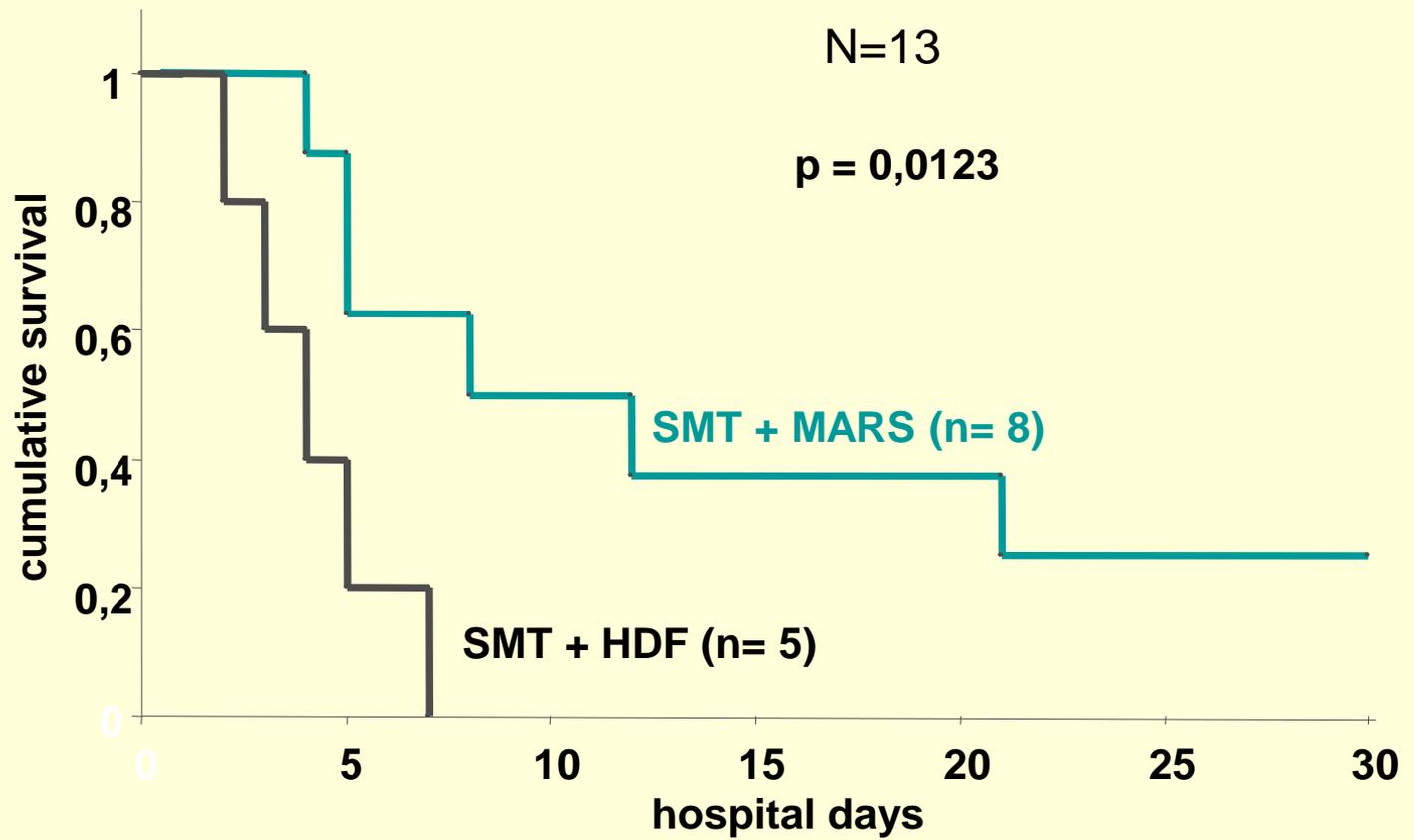
	MARS		HDF		p
Patients	8		5		
Diurèse (ml / J)	214	143	51	87	ns
Mortalité J7	62%		100%		<0,01
Mortalité J30	75%		-		<0,01
Survie (j)	25	34	4,6	1,8	<0,05

Objectif Primaire : mortalité J30

Pas de vasopressine, ni TIPS, ni TH pendant l'étude (30 jours)

Groupe MARS de 1 à 10 séances

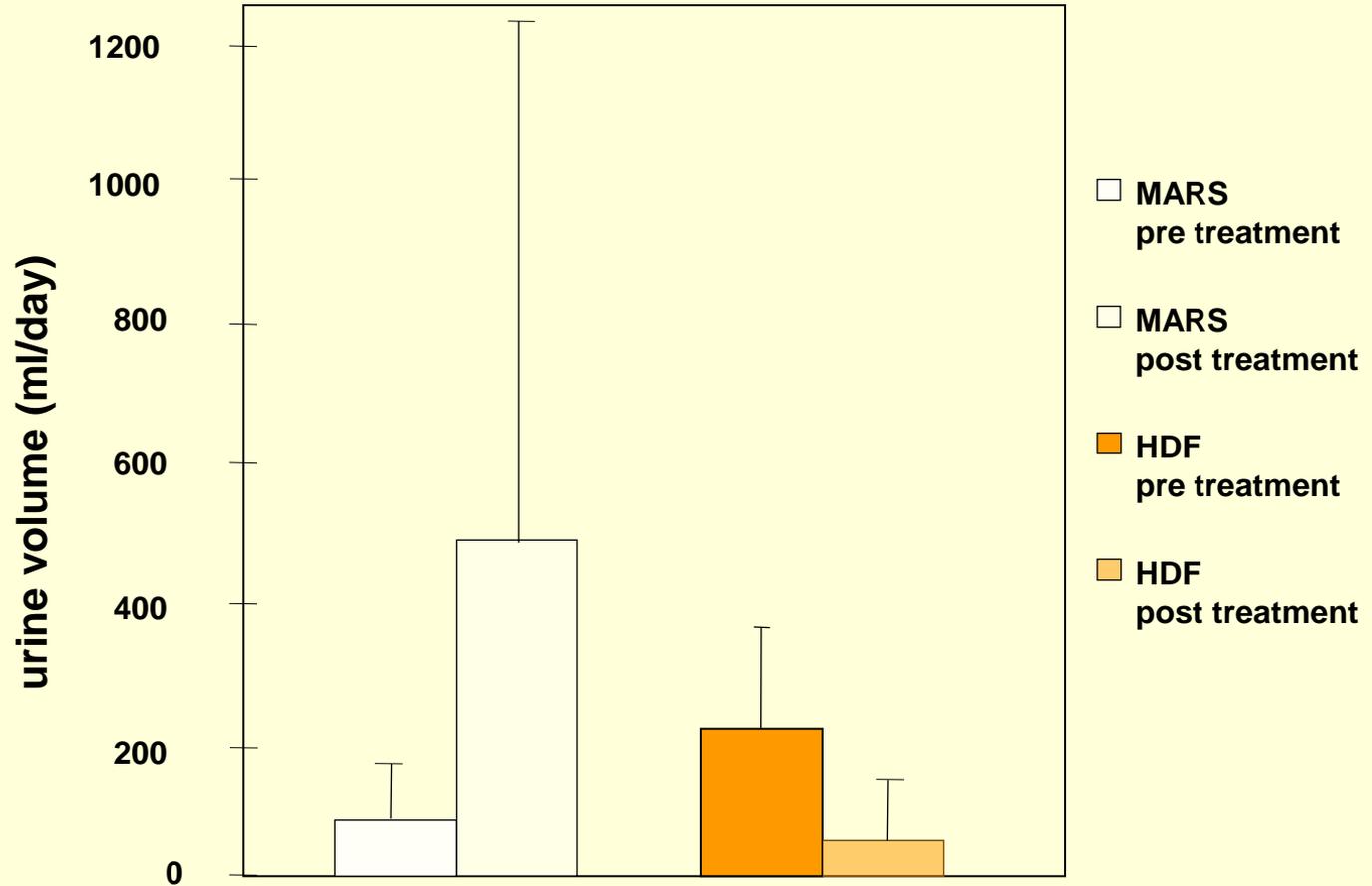
MARS[®] et syndrome hépatorénal



Mitzner RS et al. *Liver Transpl* 2000; 6: 277.

MARS impact on renal function

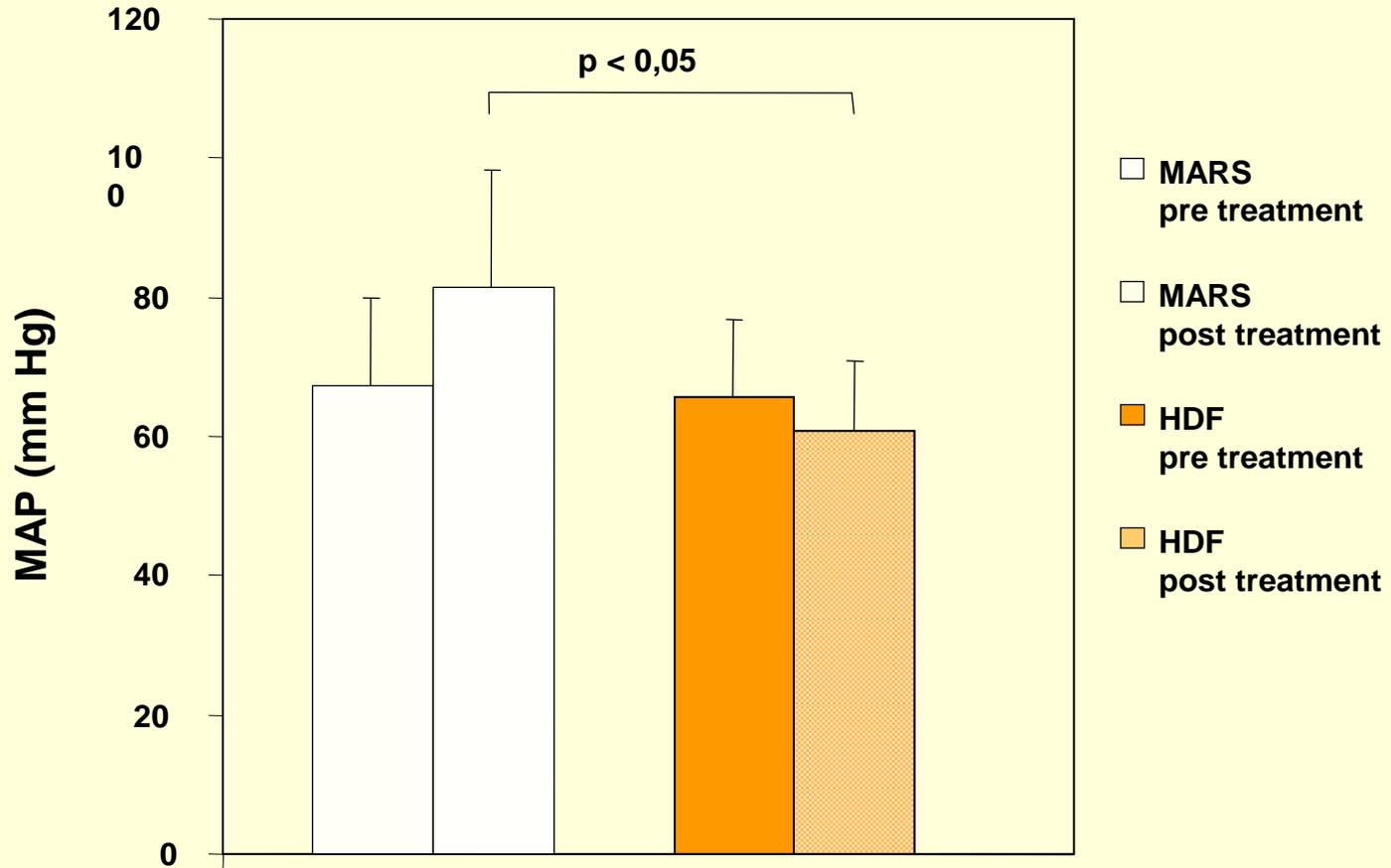
HRS study



Mitzner et al. Liver Transpl 2000 6(3); 277-86

MARS impact on hemodynamics

HRS study

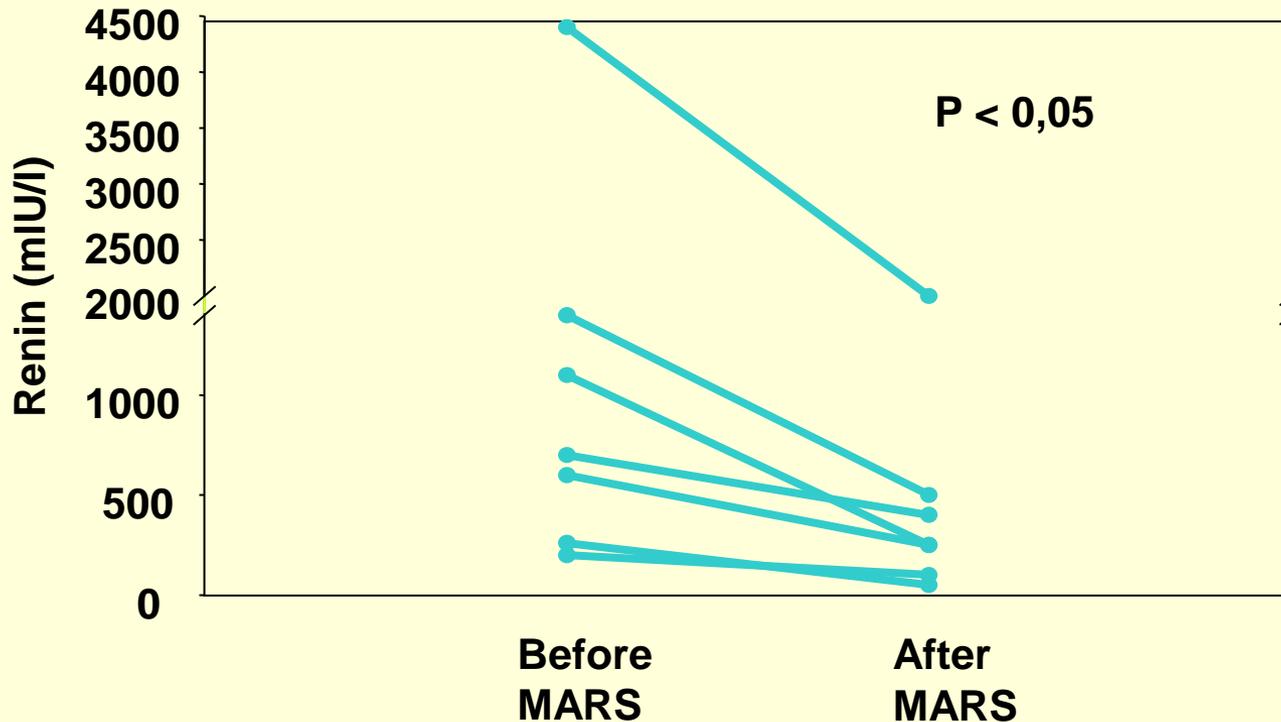


Mitzner et al. Liver Transpl 2000 6(3); 277-86

MARS et HRS

Hemodynamic Changes During a Single Treatment With the MARS
in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure

Lars E. Schmidt, Liver Transplantation 2001



N = 8

1 séance de 10 h

↓ Renine (non épurée
par MARS) =
indicateur de bonne
perfusion rénale

Plasma Renin decreased from 1236 (200-4400) to 499 (68-2000) mU/l

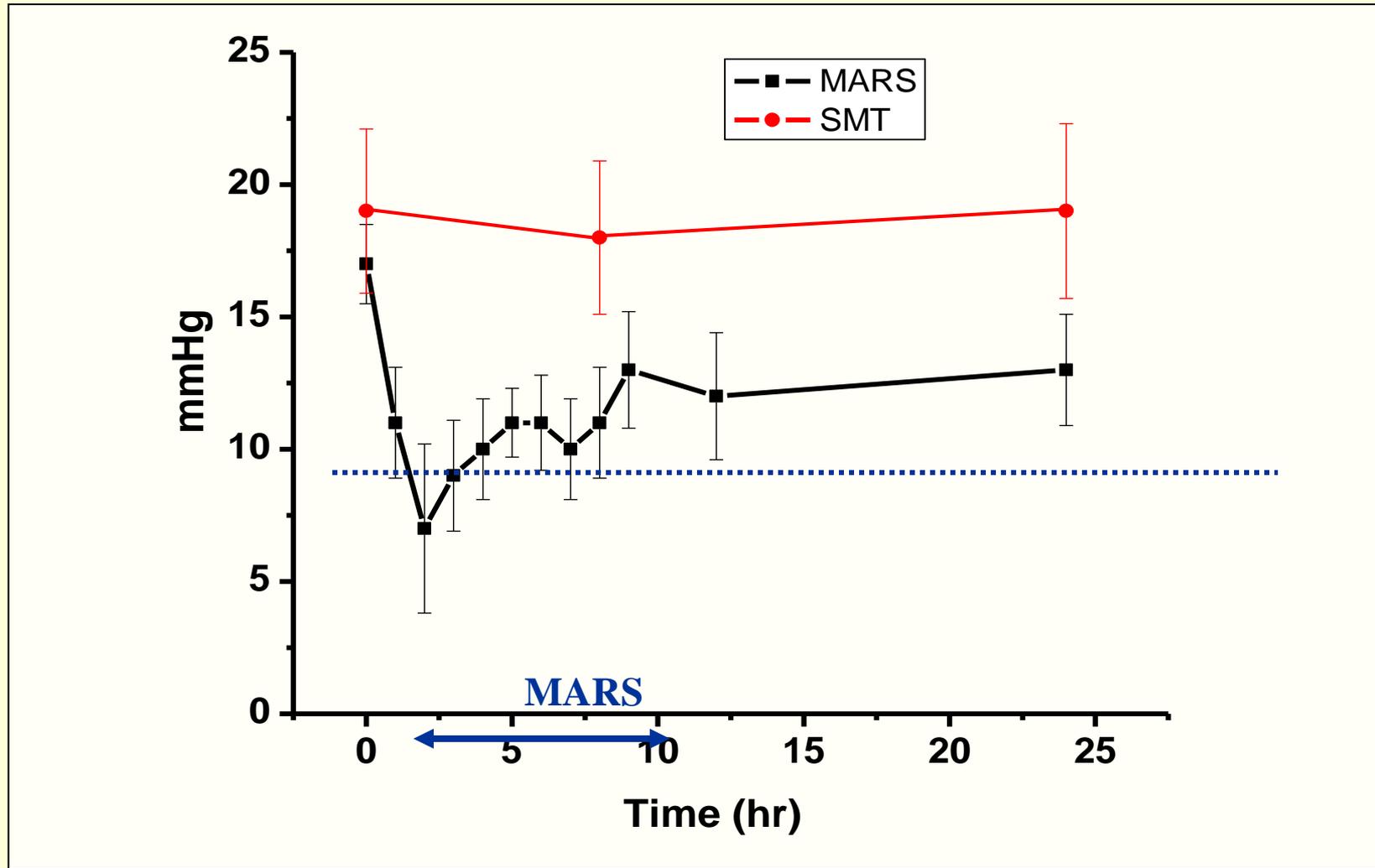
MARS[®] et HAA



- Evolution peut être rapidement défavorable malgré sevrage de l'alcool et corticothérapie, surtout si défaillance viscérale associée
- Production de cytokines proinflammatoires +++ :

intérêt du MARS?

Impact on Portal Pressure in patients with severe HAA



MARS n=8
SMT = CVVH n=3

Sen S et al., J Hepatol. 2005

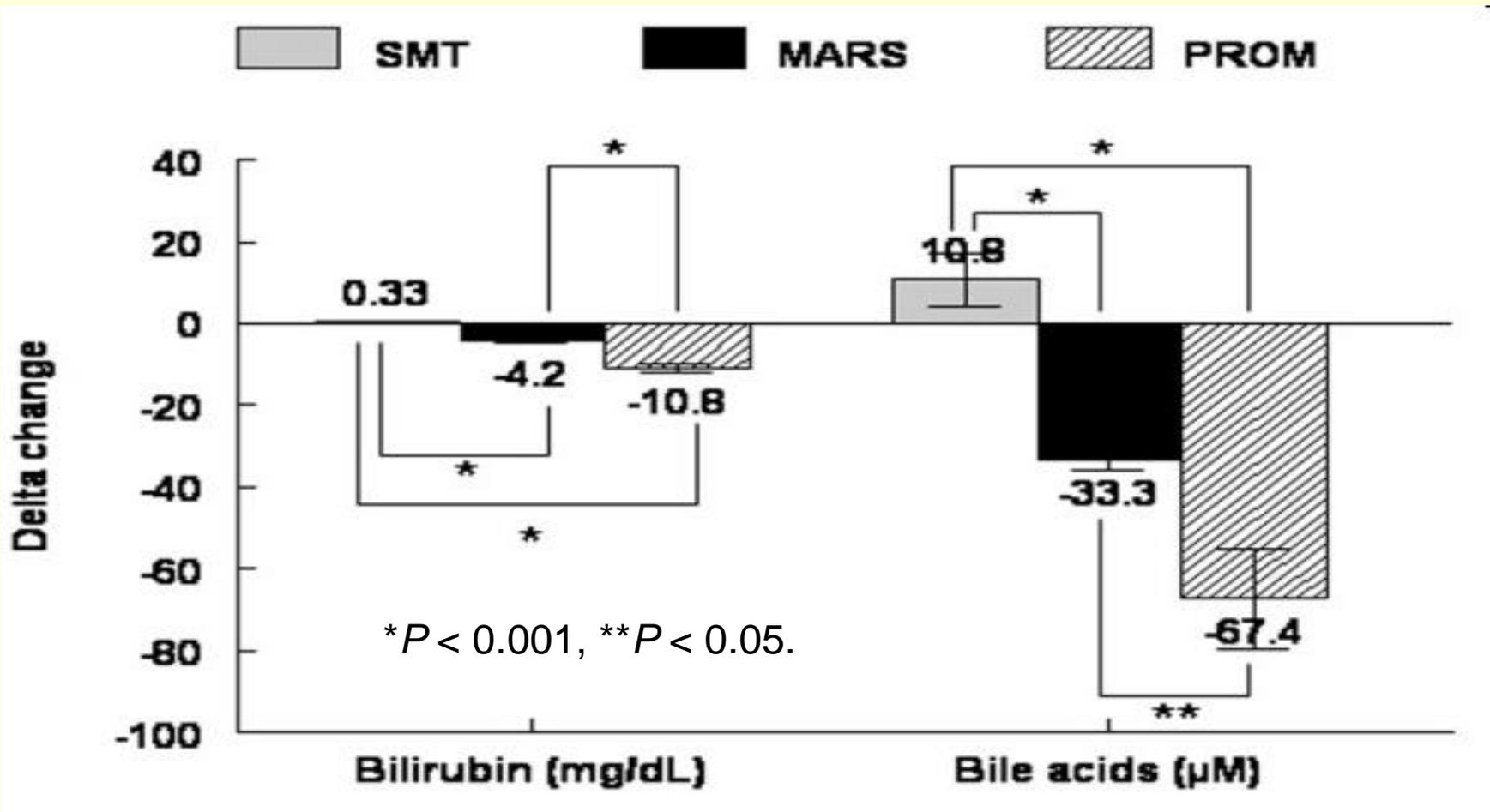
Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure

W Laleman, A Wilmer, P Evenepoel, I Vander Elst, M Zeegers,
Z Zaman, C Verslype, J Fevery and F Nevens

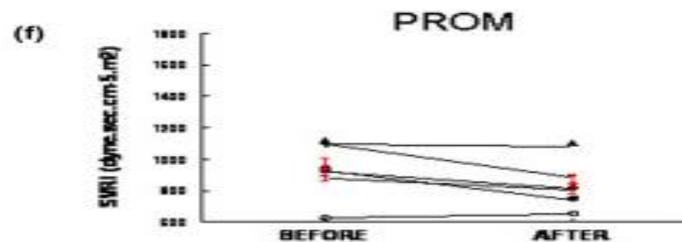
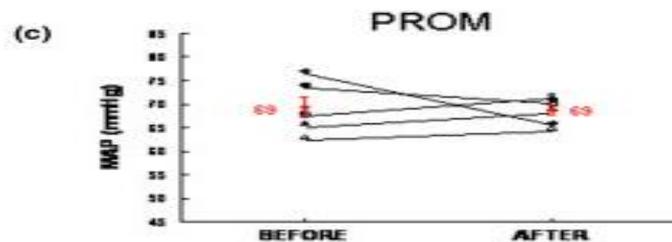
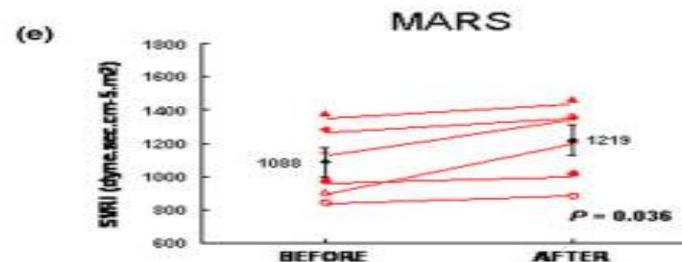
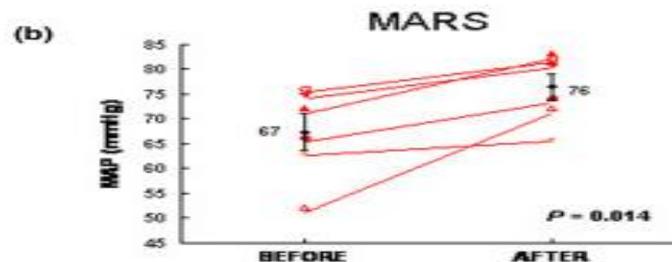
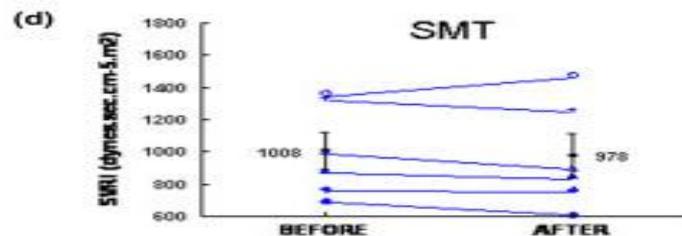
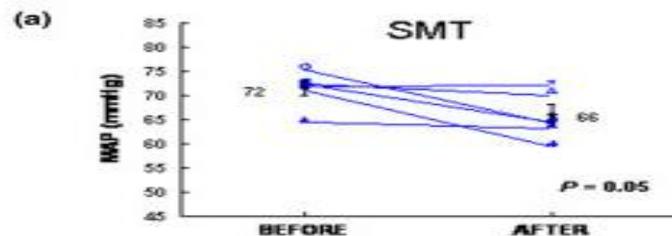
Critical Care 2006, **10**:R108

- 18 patients COH +/- HAA
 - SMT
 - SMT + MARS
 - SMT + Prometheus

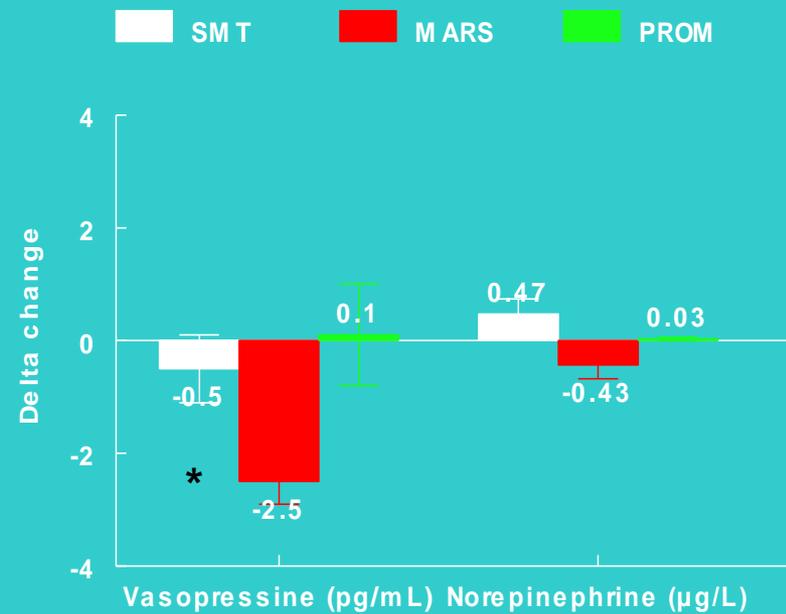
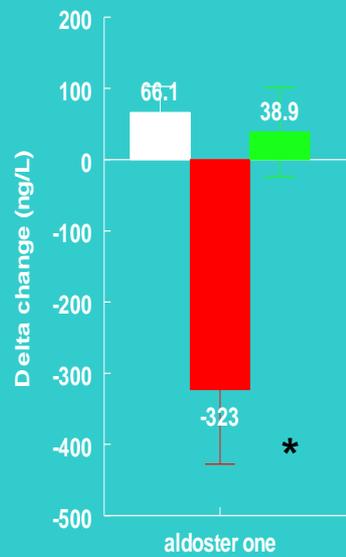
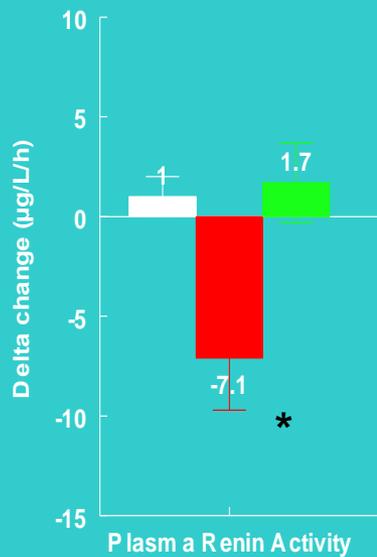
- The MARS device (and not the Prometheus device)
 - significantly attenuates the hyperdynamic circulation in AOCLF,
 - presumably by a difference in removal rate of certain vasoactive substances.



Changes on systemic haemodynamics



Changes in endogenous vasoactive substances: vasoconstrictor systems



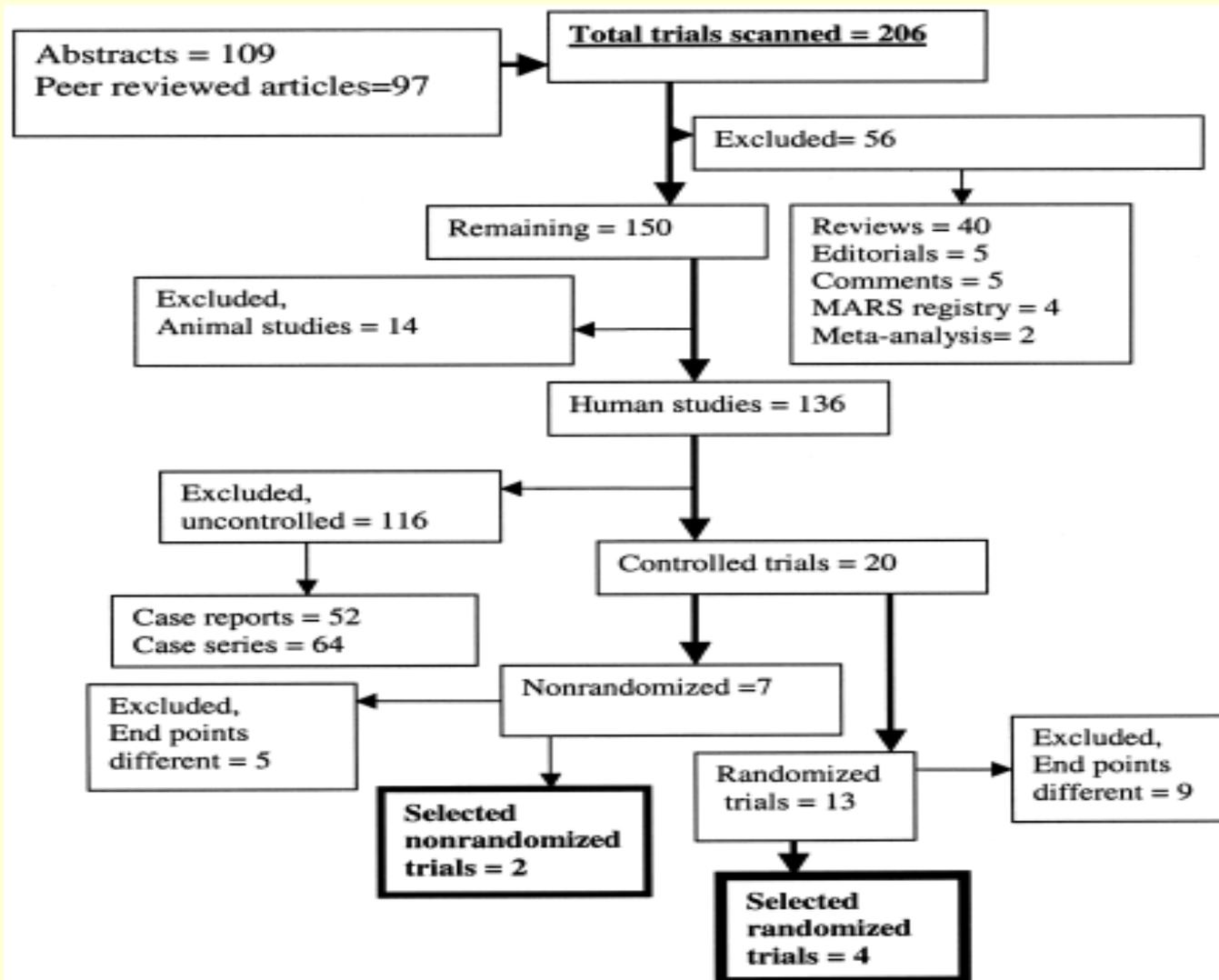
* $P < 0.05$

Place de MARS® pour décompensation de cirrhose

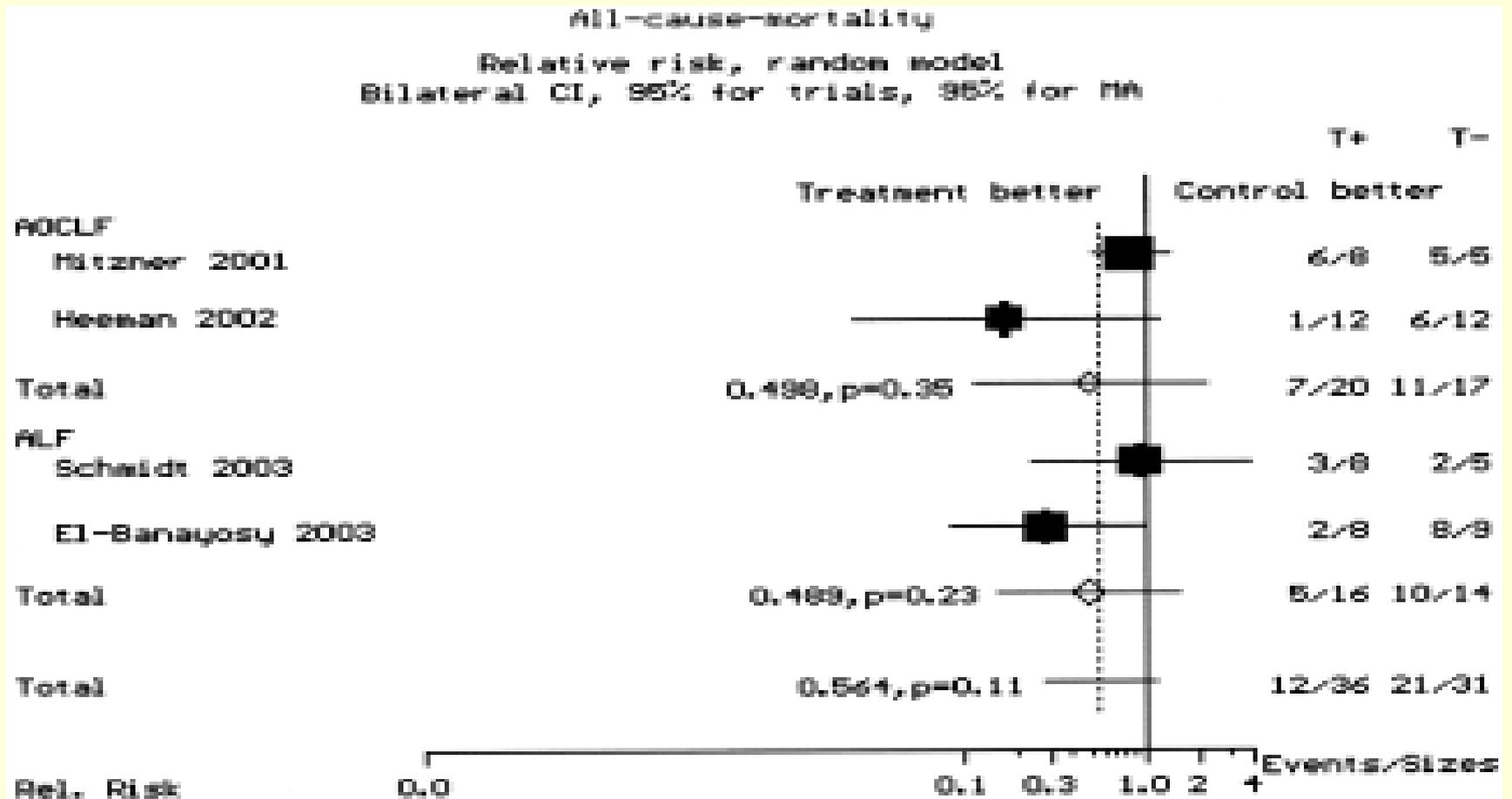
- Encéphalopathie isolée
effet non durable
discutable
- Syndrome Hépatorenal
MARS > Epuration conventionnelle
benefice de survie de qq semaines au + : bridge / TH
raisonnable
- HAA corticorésistante ou non
baisse de l'HTP sans impact sur survie ?
discutable
- Défaillance multiviscérale
avec perspective TH
raisonnable

Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: A meta-analysis

N = 67



Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: A meta-analysis



Applications en réanimation



- Insuffisance hépatique aiguë
 - Hépatites fulminantes / subfulminantes
- Décompensation aiguë des cirrhoses
 - « *Acute on chronic liver failure* »
- **Insuffisance hépatique post opératoire**
 - Résection hépatique ???
 - Transplantation
 - (non fonction , dysfonction de greffon, complications vasculaires, ...)

Insuffisance hépatique post hépatectomie

- Objectifs :
 - Eviter l'installation d'une défaillance multiviscérale
 - Bridge pour conduire à la TH de sauvetage +++
- Résultats décevants / séries historiques :
Pas d'argument pour un bénéfice significatif

Place de MARS® en post hépatectomie

Cirrhose

et CI à la TH

discutable

et indication potentielle à la TH

raisonnable

Absence de Cirrhose

discutable

Insuffisance hépatique aiguë post transplantation

Causes

- Dysfonction ou non fonction primaire
- Small for size syndrom
- (Thrombose artérielle)

Amelioration créat, bili et vert d'indocyanine

Absence d'effectifs suffisants pour conclure

Place de MARS[®] en post TH

- Re-TH en urgence possible raisonnable
- Re-TH en urgence impossible discutabile

Application en dehors de Réa

Le Prurit réfractaire

- **Etiologie**
 - **Fonctionnelle** : H. médicamenteuses, Cholestase gravidique
 - **Organique** : CBP, CSP, Cholangite ischémique, rejet chronique
- **Physiopathologie** inconnue : accumulation de substances non épurées par le foie induisant un prurit central plus que périphérique (substances opioïdes?)
- **Effets du prurit**
 - Troubles du sommeil, anorexie, AEG, syndrome dépressif (suicide)
 - Sévérité des effets corrélés à l'importance du prurit
- **Effet bénéfique spectaculaire du MARS** après 2 ou 3 séances
 - Inefficacité EER / CVVH
 - Quelque soit l'étiologie
 - Amélioration voire disparition prurit
 - Durable quelques semaines (4 à 12)
 - Mécanismes?

Efficacité clinique du MARS[®] sur le prurit

Auteur	n	Cause	Amélioration	Durée
<i>Pares 2004</i>	4	CBP	4/4	4-18 mois
<i>Doria 2003</i>	3	VHC	3/3	1-6 mois
<i>Ribo 2005</i>	3	1 rej chr 1 rec VHC 1 CBP	3/3	10 j
<i>Bellmann 2004</i>	7	3 chol isch 2 rej chr	6/7	3-12 mois
<i>Montero 2006</i>	4	1 CBP 2 rej chr 1 rec VHC	4/4	1-24 mois

MARS

et intoxications médicamenteuses

- Cas rapportés pour surdosage en substances fortement liées à l'albumine ne disposant pas d'antagonistes spécifiques :
 - Phénytoïne
 - Verapamil
 - Diltiazem

MARS

Contre-indications

Tolérance

- Sepsis grave ?
- Hémorragies aiguës non contrôlées
 - INR > 2,3
 - Plaquettes < 50 000 -> interet transfusion?
 - CIVD

MARS : limites

- Cout élevé
 - 1 kit = 2220 €
 - + 5 albumine 20 %
 - x 3-4 séances

(vs Circuit ECMO 500 à 800 €)
- Complexité Technique
 - Installation +
branchement = 1h30-2h





Record MARS!
1h:01min:24sec

IDE
Myriam Langoz
et
Mesut Cakil



MARS®

CONCLUSION

- Validation difficile
testé pour des indications associées à une mortalité élevée ou le gain de survie est le critère de jugement principal :
effectifs petits, insuffisants pour conclusions significatives
- Même si gain de survie non démontré,
Effets objectifs de supériorité constatés en cas
 - insuffisance hépatique aiguë
 - Cirrhose grave: SHR, encéphalopathie, Acute on Chronic, HAA ?
 - prurit réfractaire de la cholestase +++
 - Pathologies rares: Wilson ...

MARS CONCLUSION



- Aussi bien toléré qu'une HDF?
- Amélioration EH:
 - Peut retarder l'intubation
 - Stabilise / Améliore l'état neuro avant TH en SU
 - Permet une attente plus longue du greffon?
- Amélioration de l'hémodynamique systémique et portal: moins de drogues vasopressives, diminue la nécrose du foie?

MARS CONCLUSION



- Rien à perdre
- Peut-être beaucoup à gagner car la TH ou l'engagement se joue à très peu, en temps et en seuil d'irréversibilité
- Dans tous les cas: beaucoup à apprendre (hémodynamique systémique et portal)



Next stop Mars?
Yes we can!

Congratulations!

Aux USA,

***Le système MARS® est autorisé par la FDA
uniquement pour***

- le traitement des surdosages
médicamenteux ou empoisonnements.***
- les encéphalopathies hépatiques (Janvier 2013)***

Classification des supports hépatiques

1) Foies artificiels

- Elimination de l'albumine (avec les substances qui sont liées)
 - Exsanguino-transfusion
 - Echange plasmatique
- Elimination des substances liées à l'albumine
 - Plasmaphérèse et détoxification plasmatique
 - Fractionnement plasmatique et détoxification
 - Dialyse sur albumine
 - SPDA
 - MARS (le plus utilisé et le plus étudié)

2) Foies bio-artificiels

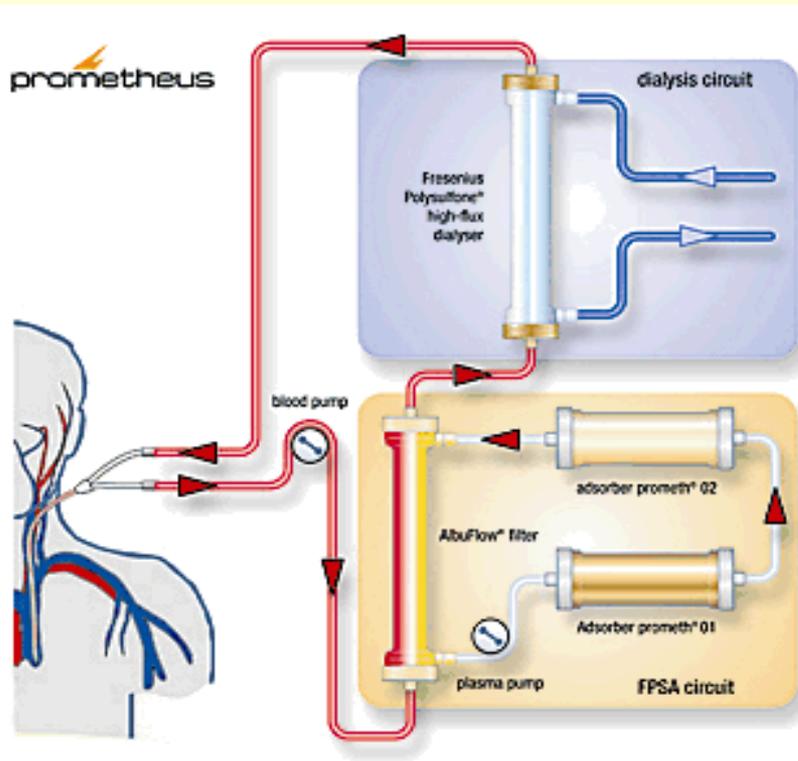
- Cellules animales
- Cellules humaines

3) Système hybrides

Autres systèmes de suppléance / detoxication

Prometheus

- 2 membranes en serie,
- Albuflow perméable à l'albu (point de coupure intermédiaire entre hémodialyse et plasmaphérèse)
- Pas d'albumine exogene



Etude Helios multicentrique randomisée



Autres systèmes de suppléance / detoxication

- SPAD (Single Pass Albumin Dialysis)
 - Filtre identique au MARS flux
 - Dialysat à l'albumine non régénéré
 - SPAD , CVVHDF > MARS in vitro pour élimination ammoniac, pas de Δ pour autres molécules hydrosolubles
 - « Emploi libre »
 - Absence d'étude clinique repertoriée

Suppléance bioartificielle

Le Foie artificiel

- + attractif en théorie
- CEC / bioréacteur mettant en contact
le sang du patient
et de hépatocytes en culture
- C isolées et immobilisées sur support (microsphère, matrices, ext fibres creuses,...) favorable à l'organisation tridimensionnelle
- Viabilité optimale des lignées immortalisées qui ne disposent pas de l'intégralité des fonctions hépatiques

hépatocytes humains -> néoplasie?

hépatocytes animaux -> zoonose?

Have A Question
About Mars?



Ask Dr. C!