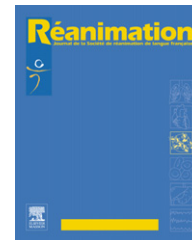




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Suppléance artificielle du foie par le système MARSTM : intérêt et limites en réanimation

Liver assist device by MARSTM: Interests and limitations in Intensive Care Unit

C. Francoz*, F. Durand

Pôle des maladies de l'appareil digestif, service d'hépatologie, unité de réanimation hépato-digestive, hôpital Beaujon, 92110 Clichy, France

Disponible sur Internet le 21 septembre 2007

MOTS CLÉS

Épuration
extrahépatique ;
Insuffisance
hépatique aiguë ;
Cirrhose ;
Transplantation
hépatique

Résumé MARSTM est un système de suppléance artificielle du foie proposé dans le traitement des insuffisances hépatiques. Ce système repose sur l'utilisation d'un dialysat enrichi en albumine, permettant l'épuration de toxines à forte affinité pour les protéines et accumulées au cours de l'insuffisance hépatique. Ce système ne remplace pas les fonctions de synthèse du foie. Au cours de l'insuffisance hépatique aiguë, le système MARSTM pourrait optimiser les patients en attente de transplantation, en améliorant l'état circulatoire, en améliorant l'encéphalopathie métabolique et, peut être, en réduisant l'œdème cérébral. Il n'est pas démontré que le système MARSTM favorise la régénération hépatique et la guérison spontanée, sans transplantation. Au cours des complications graves de la cirrhose, la dialyse à l'albumine peut également améliorer l'état circulatoire et l'encéphalopathie. La dialyse à l'albumine peut avoir un effet bénéfique en cas de syndrome hépatorénal ou d'hépatite alcoolique aiguë grave. Toutefois, le bénéfice n'est que de courte durée. Les capacités de régénération du foie étant très limitées en cas de cirrhose, la dialyse à l'albumine n'a d'intérêt pratique que si une transplantation peut être réalisée à court terme (ce qui est rarement le cas). En dehors de l'insuffisance hépatique, la dialyse à l'albumine est le seul traitement efficace du prurit réfractaire et invalidant de la cholestase. L'amélioration du prurit peut durer quelques semaines à quelques mois après deux à trois séances d'épuration. Quelle que soit l'indication, la tolérance hémodynamique et biologique est bonne dans la majorité des cas. Les principales limites à une utilisation plus large et à une validation plus approfondie sont la complexité technique et le coût élevé. D'autres systèmes d'épuration sont en cours d'évaluation.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Assist liver device;
Acute liver failure;

Summary MARSTM is an artificial liver assist device proposed for the treatment of liver insufficiency. This system is based on an albumin-enriched dialysis, allowing removal of toxins with a high affinity for proteins, which accumulate during liver insufficiency. This system does not replace the synthetic function of the liver. In case of acute liver failure, MARSTM could help

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : claire.francoz@bjn.aphp.fr (C. Francoz).

Cirrhosis;
Liver transplantation

by improving metabolic encephalopathy and, possibly, by improving brain edema. There is no evidence that MARS™ accelerates liver regeneration and increases the chance of spontaneous recovery, without the need for transplantation. In cases of severe complications of cirrhosis, albumin dialysis also allows restoration of hemodynamic stability and improves encephalopathy. Albumin dialysis can be beneficial in patients with hepatorenal syndrome and severe alcoholic hepatitis. However, beneficial effects are only transient. As regeneration capacities are markedly limited in case of cirrhosis, the benefit from albumin dialysis is only significant if transplantation can be performed in the short term (which is rarely possible). Besides liver insufficiency, albumin dialysis is the only effective option for treating refractory and invalidating pruritus of cholestasis. The beneficial effect on pruritus can be prolonged for several weeks or a few months after two or three initial sessions. Whatever the indication, hemodynamic and biological tolerance is good in most cases. The main limitations for more expanded use and more appropriate validation is technical complexity and high cost. Other systems are currently evaluated. optimize patients awaiting for emergency transplantation by restoring hemodynamic stability,

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Alors qu'il existe des technologies bien validées permettant de pallier la fonction rénale (hémodialyse, hémofiltration continue, hémodiafiltration), aucun moyen ne permet de remplacer efficacement et dans leur ensemble les multiples fonctions hépatiques. Aussi, la transplantation hépatique demeure le seul traitement durablement efficace des insuffisances hépatiques aiguës ou chroniques les plus graves. Au cours des insuffisances hépatiques, il existe une altération des fonctions de synthèse, de transformation métabolique et d'excrétion du foie. La raison pour laquelle aucun système de suppléance hépatique efficace n'a encore été mis au point vient de la grande complexité de la physiologie hépatique et des difficultés à remplacer artificiellement ces fonctions dans leur ensemble. Deux types de moyens de suppléance artificielle du foie ont été testés. Le « foie bioartificiel » a pour but de remplacer les fonctions hépatiques dans leur totalité. Il consiste à mettre en contact, par le biais d'un système de circulation extracorporelle, le sang du patient et des hépatocytes en culture. Ce concept est séduisant, mais aucun de ces systèmes n'a jusqu'alors démontré une efficacité durable. Ils ont par ailleurs l'inconvénient d'utiliser soit des hépatocytes animaux, exposant au risque de transmission de zoonoses, soit des hépatocytes humains immortalisés, exposant au risque de transmission d'une pathologie néoplasique. Le deuxième type de moyen de suppléance hépatique ne vise qu'à remplacer la fonction de « détoxification » du foie. Il est en effet démontré qu'au cours de l'insuffisance hépatique, des substances toxiques, normalement métabolisées par le foie, tendent à s'accumuler dans l'organisme. Certaines de ces substances ont une toxicité reconnue ou potentielle au cours de l'insuffisance hépatique. Les premières études portant sur des techniques ne visant qu'à pallier la fonction d'épuration du foie ont évalué des systèmes d'épuration comparables à ceux qui sont employés en hémodialyse. Les essais réalisés dans les années 1980 ont montré que les systèmes d'épuration comportant des membranes semi-perméables et/ou des colonnes de charbon (qui ont la propriété d'adsorber certaines des molécules hypothétique-

ment impliquées dans l'encéphalopathie) ne permettaient qu'une amélioration transitoire de l'encéphalopathie, sans amélioration de la survie. Ces techniques ont été abandonnées [1]. Au début des années 1990, une technique originale basée sur une épuration extracorporelle contre un dialysat enrichi en albumine (système MARS™) a été développée [2]. Les principes, les applications potentielles, les résultats et les limites de cette technique sont développés ci-dessous.

Principes généraux du système MARS™

MARS™ est un système d'épuration extracorporelle associant un circuit d'épuration conventionnelle à un circuit d'épuration plus spécifique utilisant un dialysat enrichi en albumine. En ajoutant ce dernier, le système permet non seulement d'épurer les toxines hydrosolubles, mais également les toxines non hydrosolubles, liées à l'albumine [3]. Au cours de l'insuffisance hépatique, il existe en effet une accumulation de toxines et de médiateurs non hydrosolubles qui ne sont pas (ou peu) épurés par les systèmes conventionnels.

Circuit d'épuration extracorporelle

Le système est composé du moniteur MARS™ (Fig. 1) qui fonctionne en dérivation d'un système d'épuration extrarénale conventionnelle (dialyse ou hémofiltration continue). Le système MARS est maintenant compatible avec la plupart des systèmes d'hémofiltration continue ou d'hémodialyse discontinue.

L'ensemble du système est constitué de trois circuits :

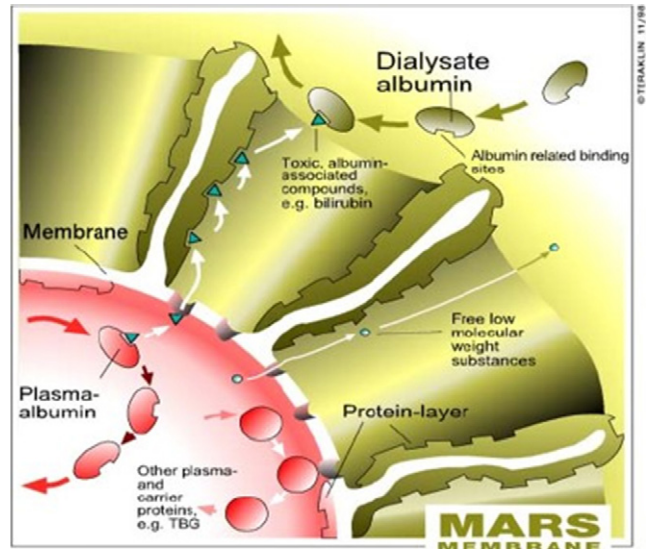
- (a) un circuit sanguin extracorporel ou « circuit sang » ;
- (b) un « circuit albumine » ;
- (c) un « circuit dialysat » (Figs.1 et 2).

L'accès vasculaire est comparable à celui d'un accès pour une épuration standard, c'est-à-dire un cathéter veineux à double courant. Une circulation sanguine extracorpo-



Figure 1 Moniteur MARS™ (Source : Hosal).

relle est établie en utilisant la pompe à sang de l'appareil d'épuration extrarénale. Le sang traverse les capillaires de la membrane MarsFlux™. Il s'agit d'une membrane semi-perméable synthétique (polysulfone) laissant passer les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 50kDa (Fig. 3). De l'autre côté de cette membrane, circule en sens inverse du sang du patient un dialysat enrichi avec de l'albumine à 20% (albumine humaine). La concentration élevée en albumine de ce dialysat (15% environ) est à l'origine d'un passage à travers la membrane MarsFlux™ des toxines liées à l'albumine dans le sang du patient vers le dialysat enrichi en albumine. Des substances hydrosolubles,



ELIMINATION OF TOXINS

Figure 3 Principe du transport des toxines à travers la membrane MarsFlux™ de l'albumine du circuit sang à l'albumine contenu dans le circuit dialysat (Source : Hosal).

de faible poids moléculaire, passent également dans le dialysat. L'albumine du dialysat, ainsi chargée en toxines, subit ensuite un traitement qui permet l'élimination des toxines en passant successivement sur une colonne d'absorption par charbon actif et sur une résine d'absorption des toxines par échanges d'ions. L'albumine du dialysat est ainsi régénérée et peut ensuite recirculer et se charger à nouveau de toxines au niveau de la membrane MarsFlux™.

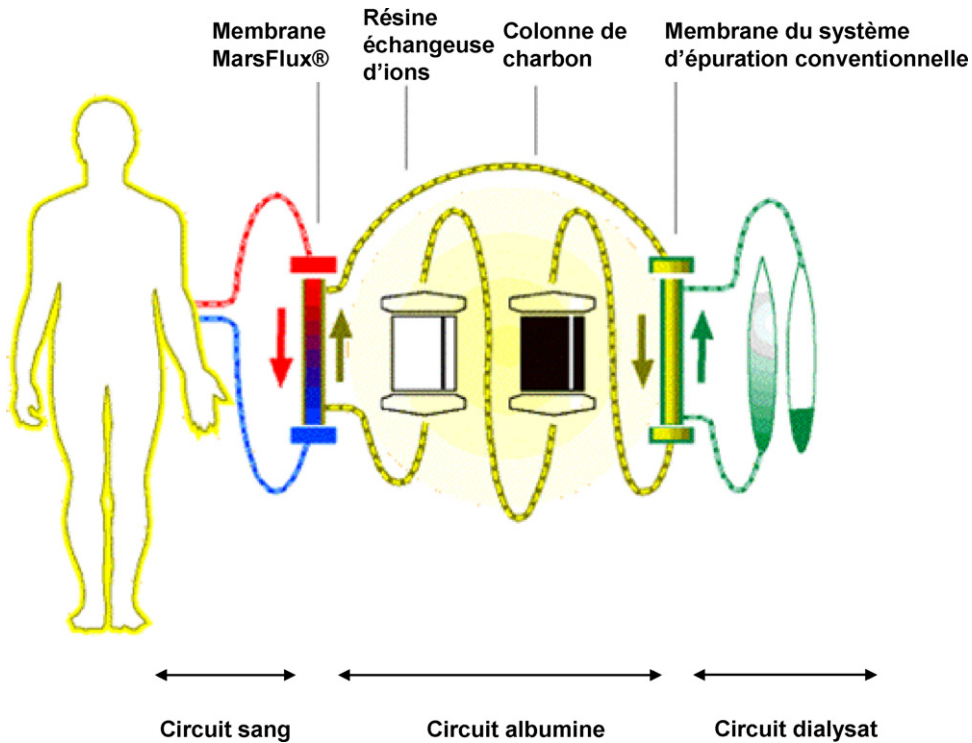


Figure 2 Les différents circuits du système MARS™ (Source : Hosal).

Tableau 1 Molécules accumulées au cours de l'insuffisance hépatique et impliquée dans ses manifestations.

Molécules hydrosolubles	Molécules non hydrosolubles, liées à l'albumine plasmatique
Créatinine	Bilirubine
Urée	Acides biliaires
Ammoniac	Tryptophane
Lactates	Acides gras à chaîne moyenne et à chaîne légère
	Acides aminés aromatiques
	Mercaptans
	Cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL $_4$, IL $_6$, IL $_8$, IFN $_{\gamma}$)
	Benzodiazépines endogènes
	Monoxyde d'azote

Le circuit albumine fonctionne en circuit fermé. Le troisième circuit (circuit dialysat) complète le système. Il s'agit d'un système d'épuration extrarénale conventionnel (hémodialyse ou hémofiltration), branché en dérivation du circuit albumine. Ce système permet une épuration complémentaire des substances hydrosolubles du sang du patient. Une anticoagulation du circuit sanguin est fortement recommandée afin d'éviter les thromboses au niveau de la membrane d'épuration.

Substances épurées

Les substances épurées par le système MARSTM sont des substances de faible poids moléculaire (<50–60 kDa), liées à l'albumine (via la membrane spécifique) ou hydrosolubles (via la membrane d'épuration conventionnelle). Le **Tableau 1** résume les principales substances épurées et potentiellement impliquées dans la physiopathologie de l'insuffisance hépatique. Il faut toutefois noter qu'aucune étude n'a comparé les capacités d'épuration du système MARSTM à celles de systèmes d'épuration conventionnelle. De plus, la nature des toxines non hydrosolubles impliquées dans les complications de l'insuffisance hépatique (encéphalopathie, œdème cérébral au cours de l'insuffisance hépatique aiguë, syndrome hépatorénal et instabilité hémodynamique) n'est pas connue avec précision.

Tolérance

L'expérience passée montre que chez les patients cirrhotiques, l'hémodialyse intermittente s'accompagne fréquemment d'épisodes d'hypotension qui peuvent être responsables d'une ischémie hépatique et aussi réduire la perfusion rénale, induisant ainsi un cercle vicieux.

Plusieurs travaux ont montré qu'à l'inverse de la tolérance circulatoire de l'hémodialyse intermittente, la tolérance hémodynamique du système MARSTM était bonne chez ces patients [4,5]. La tolérance hémodynamique est également bonne chez les sujets ayant une insuffisance hépatique aiguë.

Comme tout système comportant une circulation extracorporelle, le système MARSTM expose au risque de

troubles de l'hémostase (thrombopénie, diminution des facteurs de coagulation et du fibrinogène, coagulation intravasculaire disséminée). Une baisse de l'hématocrite, nécessitant l'administration de produits sanguins est relativement fréquente, de l'ordre de 10 à 40% [6,7]. Elle peut conduire à l'arrêt prématuré des séances d'épuration. Lorsque les troubles de l'hémostase sont majeurs avant le début de la séance, la réalisation de celle-ci sans avoir recours à une anticoagulation du circuit peut réduire le risque de complication hémorragique.

Applications cliniques et résultats du système MARSTM

Insuffisance hépatique aiguë

Objectifs du système MARSTM au cours des insuffisances hépatiques aiguës

L'insuffisance hépatique aiguë résulte d'une altération rapide et majeure des différentes fonctions du foie, installée dans un intervalle de temps court, variant de quelques jours à quelques semaines. Les manifestations de l'insuffisance hépatique aiguë associent des manifestations directement liées aux lésions hépatiques et des manifestations traduisant le dysfonctionnement d'autres organes. Il s'agit essentiellement de manifestations neurologiques (encéphalopathie métabolique, hypertension intracrânienne et œdème cérébral engageant à court terme, le pronostic vital), de manifestations cardiocirculatoires (vasoplégie, syndrome d'hypercinésie circulatoire et défaillance hémodynamique) et rénale. La transplantation hépatique en urgence représente le seul traitement efficace et durable des formes les plus graves d'insuffisance hépatique. Le délai nécessaire à l'obtention d'un greffon compatible (dépassant parfois 48 heures), le recours à une chirurgie lourde et la nécessité d'utiliser une immunosuppression à vie après transplantation ont incité des équipes à utiliser le système MARSTM dans ces situations. Les objectifs théoriques du MARSTM sont alors de réduire le risque de décès pendant la période d'attente d'un donneur (principalement du fait de l'œdème cérébral), d'optimiser le malade pour la transplantation en urgence en stabilisant l'hémodynamique et de façon plus hypothétique, de favoriser la régénération hépatique et la guérison spontanée, permettant ainsi de surseoir à la transplantation.

Résultats

Encéphalopathie et œdème cérébral. Les données dans la littérature concernant l'intérêt du système MARSTM au cours des manifestations neurologiques associées à l'insuffisance hépatique aiguë sont peu nombreuses. Certaines études ont montré que le système MARSTM pouvait avoir un effet bénéfique sur les troubles neurologiques avec une amélioration de la vigilance et du score de Glasgow [8,9]. Un effet bénéfique sur l'œdème cérébral avec une diminution de la pression intracrânienne a été également suggéré [10]. Ces résultats n'ont toutefois pas été confirmés par d'autres et des études supplémentaires sont nécessaires.

Anomalies circulatoires. Les techniques de dialyse conventionnelle intermittente sont généralement mal tolérées sur le plan circulatoire chez les patients ayant une insuffisance

hépatique aiguë, avec de fréquents épisodes d'hypotension. Deux études ont montré que le système MARS™, à l'inverse, permettait d'améliorer le syndrome hyperkinétique associé à l'insuffisance hépatique aiguë en augmentant les résistances vasculaires systémiques et en diminuant le débit cardiaque [11,12]. Les données concernant l'effet sur la pression artérielle sont contradictoires, mais il est démontré que le système MARS™ ne provoque pas de diminution de la pression artérielle moyenne. À distance de la séance, l'effet bénéfique de l'épuration sur l'hémodynamique disparaît.

Survie. Il n'existe pas dans la littérature d'études contrôlées comportant des effectifs suffisants pour conclure que le système MARS™ améliore l'accès à la transplantation ou améliore les chances de guérison spontanée. Une étude française récente comparant une série de 15 patients traités par MARS™ à une série historique de patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë et ayant reçu un traitement conventionnel a suggéré que le traitement par MARS™ est associé à une augmentation significative du taux de guérison spontanée (sans transplantation) [9]. Ces résultats doivent toutefois être confirmés par d'autres études.

Résultats au cours d'insuffisances hépatiques aiguës de cause particulière

L'intoxication par l'amanite phalloïde se manifeste par une insuffisance hépatique aiguë qui peut, en l'absence de transplantation hépatique, conduire au décès dans 20 à 30 % des cas. La toxicité hépatique est liée à l'ingestion d'amatoxine qui constitue la principale toxine de l'amanite phalloïde. L'effet bénéfique du système MARS™, en particulier chez des enfants, a été suggéré [13,14]. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec certaines réserves. Premièrement, des séries historiques montrent que 70 à 80 % des malades guérissent spontanément, sans transplantation mais aussi sans dialyse à l'albumine [15,16]. Deuxièmement, l'amatoxine après son absorption, est très rapidement fixée aux tissus. Les concentrations d'amatoxine circulante sont très faibles son épuration aurait a priori peu d'impact sur la toxicité tissulaire.

Aucune donnée dans la littérature ne permet de recommander l'utilisation du système MARS™ au cours des ischémies hépatiques aiguës, conséquence le plus souvent d'un état de choc ou d'une instabilité hémodynamique. Le pronostic est lié à la maladie à l'origine de l'ischémie hépatique et l'insuffisance hépatique aiguë guérit le plus souvent spontanément lorsque l'instabilité hémodynamique est corrigée.

Cirrhose décompensée

Objectifs du système MARS™ au cours des complications graves de la cirrhose

Les complications graves de la cirrhose (hémorragies digestives, infection du liquide d'ascite, pneumopathie, septicémie, syndrome hépatorénal) aboutissent fréquemment et rapidement à l'installation d'une défaillance multiviscérale. Ces complications aiguës des cirrhoses induisent en effet un cercle vicieux au cours duquel les complications aggravent l'insuffisance hépatique et la sévérité de l'insuffisance hépatique induit et/ou entretient la défaillance multiviscérale. Le seul moyen radical de sor-

tir de ce cercle vicieux est la transplantation hépatique qui offre de bons résultats avec une espérance de vie cinq ans après transplantation de l'ordre de 70 à 80 %. Le manque de donneurs représente la principale limite. Les délais d'obtention d'un greffon (parfois plusieurs mois) sont inconciliables avec la rapidité d'évolution des défaillances multiviscérales observées au stade terminal de la cirrhose, avec une espérance de vie de l'ordre de quelques jours à quelques semaines. De plus, même si un greffon peut être obtenu dans des délais brefs, l'existence d'une défaillance multiviscérale, surajoutée à une maladie chronique du foie, constitue un facteur de risque opératoire majeur. En pratique, une transplantation hépatique de « sauvetage » peut rarement être envisagée dans ce contexte. Un objectif du système MARS™ (comme pour tout autre support artificiel du foie) serait de favoriser la résolution de la défaillance multiviscérale.

Encéphalopathie

L'encéphalopathie est une complication fréquente de la cirrhose. Elle peut être spontanée. Toutefois, elle accompagne le plus souvent une autre complication de la cirrhose (hémorragie digestive, infection du liquide d'ascite, septicémie). Même si le traitement par le système MARS™ s'accompagne parfois d'une amélioration neurologique significative, l'amélioration n'est pas durable. En terme pronostique, l'intérêt du système MARS™ par rapport aux mesures conventionnelles pour la prise en charge de l'encéphalopathie est incertain. Le pronostic de la cirrhose est plus fortement lié aux complications qui ont induit l'encéphalopathie qu'à l'encéphalopathie elle-même.

Syndrome hépatorénal

Le syndrome hépatorénal est une complication particulièrement grave de la cirrhose, qui survient chez des patients ayant une insuffisance hépatique avancée. L'utilisation de la vasopressine et de ses analogues représente un progrès important au cours de ces dernières années [15,16], mais le pronostic de ces patients reste mauvais et la transplantation hépatique représente le meilleur traitement. Une étude randomisée portant sur un petit nombre de patients a montré que le système MARS™ avait un impact bénéfique en comparaison du traitement conventionnel (comprenant une épuration extrarénale conventionnelle) [17]. Il faut toutefois souligner le fait que la mortalité dans le groupe traité par MARS™ reste très élevée (62,5 % à sept jours ; 75 % à 30 jours) et que l'espérance de vie moyenne est de 25 jours. En pratique, le système MARS™ n'apporte de bénéfice durable que si, parallèlement, il existe une perspective de transplantation à court terme. En l'absence de possibilité de transplantation, le système MARS™ ne peut être recommandé comme traitement systématique du syndrome hépatorénal.

Hépatite alcoolique grave

Certaines hépatites alcooliques graves ont une évolution défavorable malgré l'arrêt de l'alcool et l'administration de corticoïdes. Lorsque s'installe un syndrome de défaillance multiviscérale, la mortalité est de l'ordre de 80 à 100 %. Au cours de l'hépatite alcoolique aiguë, il existe une production très importante de cytokines pro-inflammatoires dont

on peut supposer qu'elles ont une influence délétère. À cause de ses propriétés de détoxification, le système MARS™ a été testé dans cette indication. Une équipe a montré que le système MARS™ permettait de diminuer significativement l'hypertension portale chez ces patients sans que l'amélioration de l'hémodynamique hépatique ait un impact bénéfique sur la survie [18]. D'autres auteurs ont montré que le système MARS™ permettait de diminuer les taux sériques de bilirubine, de créatinine, d'augmenter les facteurs de la coagulation et d'améliorer l'encéphalopathie. Il a de plus été suggéré dans cette étude que le système MARS™ pourrait améliorer le pronostic de ces patients avec une survie à trois mois de l'ordre de 50 % comparé à une survie aux environs de 20 % en utilisant des mesures de réanimation conventionnelle [19]. L'interprétation de ces résultats doit toutefois rester prudente. Il s'agit en effet d'une étude non contrôlée, comportant un petit nombre de sujets et d'autres études sont nécessaires. Ce traitement pourrait à l'avenir avoir une place dans la prise en charge de ces patients s'il existe à moyen terme un projet de transplantation hépatique.

Autres indications

Insuffisance hépatique après hépatectomie étendue

Les progrès réalisés dans la chirurgie hépatique ont conduit à réaliser des hépatectomies de plus en plus larges pour des tumeurs malignes du foie (carcinome hépatocellulaire, cholangiocarcinome, métastases hépatiques). On estime toutefois qu'une amputation de parenchyme hépatique sain au-delà de 70 % expose au risque de développer une insuffisance hépatique aiguë après la chirurgie. En cas de parenchyme hépatique pathologique (stéatose, fibrose, cirrhose), la quantité de parenchyme restant nécessaire à une reprise de la fonction hépatique est plus importante. L'insuffisance hépatique postopératoire est liée au volume insuffisant de parenchyme hépatique restant et/ou à une capacité de régénération limitée. Le premier objectif du système MARS™ dans cette indication est d'éviter l'installation d'une défaillance multiviscérale, habituellement fatale. Lorsqu'au terme de quelques jours, cet objectif ne peut être atteint et qu'il n'existe pas de contre indication carcinologique à une transplantation hépatique (ce qui est rare), le deuxième objectif du système MARS™ est de conduire les patients à une transplantation « de sauvetage » dans les meilleures conditions. Les résultats sont toutefois décevants et il n'existe aucun argument pour penser que le système MARS™ apporte un bénéfice significatif dans cette situation [9].

Suites de transplantation hépatique

Dans les suites immédiates de la transplantation hépatique, une insuffisance hépatique aiguë peut survenir, soit parce que le greffon ne fonctionne pas (*primary non function* ou « non fonction primaire ») soit parce que son volume est insuffisant par rapport au poids du receveur (*small-for-size graft*). En cas de « non fonction primaire », le traitement consiste en une retransplantation en urgence. Lorsque la reprise fonctionnelle du greffon est lente, il existe un risque important de survenue de complications sévères, infectieuses en particulier, pouvant conduire au décès du patient. Dans ce cas, une retransplantation en urgence doit égale-

ment être envisagée. Des auteurs ont montré que dans ce cas, le système MARS™ s'accompagnait d'une diminution significative de la bilirubinémie et de la créatininémie, ce qui n'est pas surprenant [6]. Aucun bénéfice sur la survie n'est toutefois démontré et dans l'état actuel des connaissances, il est impossible de conclure que le système MARS™ a un intérêt dans cette indication.

Prurit réfractaire

Certaines maladies cholestatiques s'accompagnent d'un prurit féroce, rebelle aux traitements médicamenteux. En dehors de la gêne fonctionnelle qu'il occasionne, le prurit peut s'accompagner de troubles du sommeil, d'asthénie et d'anorexie à l'origine chez certains patients d'une altération rapide de l'état général. La physiopathologie du prurit dans ce contexte n'est pas entièrement connue, mais pourrait être liée à l'accumulation de substances non épurées par le foie (substances opioïdes), induisant un prurit au niveau central plutôt que périphérique [20]. Le système MARS™ a été utilisé pour traiter un prurit invalidant chez des patients atteints de cirrhose biliaire primitive, d'hépatite médicamenteuse cholestatique, d'hépatite C ou de cholangite diffuse [20,21]. Les résultats du système MARS™ dans cette indication peuvent être spectaculaires. Certains malades ont une amélioration importante, voire une disparition complète du prurit après deux à trois séances consécutives, alors que tous les traitements pharmacologiques étaient inefficaces. L'effet peut durer plusieurs semaines après les séances (de quatre à 12 semaines en moyenne) et ces séances peuvent être répétées lors de la réapparition des symptômes [22]. Il est important de noter qu'aucune étude n'a rapporté de complication liée à la technique.

Intoxications médicamenteuses

Plusieurs cas de traitement d'intoxication à la phénytoïne par le système MARS™ ont été rapportés [23,24]. D'autres intoxications liées à la prise de substances fortement liées à l'albumine (verapamil, diltiazem) pour lesquelles un antagoniste spécifique n'est pas disponible, pourraient être traitées efficacement par le système MARS™ et des études sont en cours.

Aspects pratiques et coût

Alors que les nouveaux systèmes d'épuration rénale sont d'utilisation aisée et de mise en action rapide, la mise en place d'un traitement par le système MARS™ nécessite au minimum 1 h 45 à deux heures pour un personnel entraîné. Les circuits sont plus complexes que ceux des systèmes d'hémodialyse actuels. La constitution du dialysat enrichi en albumine et l'amorçage nécessitent des procédures relativement lentes. En outre, le coût de chaque séance reste élevé, de l'ordre de 2500 euros, ce qui en limite évidemment l'utilisation.

Conclusion et perspectives

L'épuration extrahépatique utilisant le système MARS™ a été testée pour différentes indications qui pour la plupart sont associées à une mortalité élevée (Tableau 2). Pour ces indications, un gain significatif en terme de survie est le critère de jugement principal. Malheureusement, jusqu'à

Tableau 2 Propositions d'indications de suppléance par le système MARS™.

Contexte	Indication
<i>Insuffisance hépatique aiguë</i>	
Sans encéphalopathie	Pas d'indication
Encéphalopathie sans signes d'hypertension intracrânienne	Indication discutable
Hypertension intracrânienne patente	Indication raisonnable
<i>Complications graves des cirrhoses</i>	
Encéphalopathie isolée	Pas d'indication
Syndrome hépatorenal	Indication discutable
Hépatite alcoolique grave	Indication discutable
Défaillance multiviscérale avec perspective de TH ^a urgente	Indication raisonnable
<i>Insuffisance hépatique posthépatectomie</i>	
Cirrhose et contre-indication à la TH ^a	Indication discutable
Cirrhose et indication potentielle de TH ^a	Indication raisonnable
Pas de cirrhose	Indication discutable
<i>Insuffisance hépatique post-TH^a</i>	
Re-TH ^a en urgence possible	Indication raisonnable
Re-TH ^a en urgence impossible	Indication discutable
<i>Prurit réfractaire</i>	Indication raisonnable

^a TH : transplantation hépatique.

présent, aucune des études ne comporte des effectifs suffisants pour porter des conclusions solides sur l'amélioration de la survie. Cependant, même si un gain de survie n'a pas été clairement démontré, plusieurs études suggèrent fortement une supériorité de la dialyse à l'albumine pour corriger certaines des complications de l'insuffisance hépatique. Le traitement du prurit des cholestases reste l'indication pour laquelle les résultats sont les plus objectifs et les plus encourageants. Globalement, même si le bénéfice n'a pas été clairement mesuré, la dialyse à l'albumine a une place indiscutable dans certaines indications ciblées. La bonne tolérance également est un argument fort pour utiliser cette technique chez des malades atteints d'insuffisance hépatique grave, aiguë ou chronique. Une simplification technologique et une réduction des coûts sont des conditions indispensables à l'expansion des indications et à une meilleure validation. Des systèmes d'épuration extrahepatiques concurrents tels que Prometheus sont développés par quelques équipes [25].

Il a été montré *in vitro* qu'un système d'épuration simplifié, sans recirculation de l'albumine dans le circuit de dialyse (*single pass albumin dialysis* ou SPAD) avait des capacités d'épuration comparables à celles du système MARS™ pour des substances telles que la bilirubine et les acides biliaires [26]. Des études *in vivo* sont nécessaires.

Références

- [1] van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RA, van Gulik TM. Clinical application of bioartificial liver support systems. *Ann Surg* 2004;240:216–30.
- [2] Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs* 1993;17:809–13.
- [3] Stange J, Mitzner S, Ramlow W, Gliesche T, Hickstein H, Schmidt R. A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *Asaio J* 1993;39:M621–5.
- [4] Sorkine P, Ben Abraham R, Szold O, Biderman P, Kidron A, Merchav H, et al. Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* 2001;29:1332–6.
- [5] Catalina MV, Barrio J, Anaya F, Salcedo M, Rincon D, Clemente G, et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Int* 2003;(23 Suppl 3):39–43.
- [6] Hetz H, Faybik P, Berlakovich G, Baker A, Bacher A, Burghuber C, et al. Molecular adsorbent recirculating system in patients with early allograft dysfunction after liver transplantation: a pilot study. *Liver Transpl* 2006;12:1357–64.
- [7] Faybik P, Bacher A, Kozek-Langenecker SA, Steltzer H, Krenn CG, Unger S, et al. Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients at high risk of bleeding: an observational study. *Crit Care* 2006;10:R24.
- [8] Awad SS, Swaniker F, Magee J, Punch J, Bartlett RH. Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery* 2001;130:354–62.
- [9] Camus C, Lavoue S, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lorho R, Boudjema K, et al. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 2006;32:1817–25.
- [10] Ben Abraham R, Szold O, Merhav H, Biderman P, Kidron A, Nakache R, et al. Rapid resolution of brain edema and improved cerebral perfusion pressure following the molecular adsorbent recycling system in acute liver failure patients. *Transplant Proc* 2001;33:2897–9.
- [11] Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003;9:290–7.
- [12] Lai WK, Haydon G, Mutimer D, Murphy N. The effect of molecular adsorbent recirculating system on pathophysiological parameters in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 2005;31:1544–9.
- [13] Rubik J, Pietraszek-Jezierska E, Kaminski A, Skarzynska A, Jozwiak S, Pawlowska J, et al. Successful treatment of a child with fulminant liver failure and coma caused by Amanita phalloides intoxication with albumin dialysis without liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2004;8:295–300.
- [14] Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Volovat C, Dimitriu AG, Cristogel F, et al. Successful use of Molecular Adsorbent Regenerating System (MARS) dialysis for the treatment of fulminant hepatic failure in children accidentally poisoned by toxic mushroom ingestion. *Liver Int* 2003;(23 Suppl 3):21–7.
- [15] Escudie L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R, Cournot M, Paradis V, et al. Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:466–73.
- [16] Moreau R, Barriere E, Tazi KA, Lardeux B, Dargere D, Urbanowicz W, et al. Terlipressin inhibits *in vivo* aortic iNOS expression induced by lipopolysaccharide in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:1070–8.
- [17] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277–86.

- [18] Sen S, Mookerjee RP, Cheshire LM, Davies NA, Williams R, Jalan R. Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;43:142–8.
- [19] Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:24–31.
- [20] Bellmann R, Graziadei IW, Feistritz C, Schwaighofer H, Stellaard F, Sturm E, et al. Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transpl* 2004;10:107–14.
- [21] Montero JL, Pozo JC, Barrera P, Fraga E, Costan G, Dominguez JL, et al. Treatment of refractory cholestatic pruritus with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Transplant Proc* 2006;38:2511–3.
- [22] Francoz C, Sobesky R, Paugam-Burtz C, Sommacale D, Dondero F, Belghiti J, et al. Albumin dialysis using MARS: an effective treatment for patients with diffuse cholangitis and refractory pruritus while awaiting for retransplantation. *Liver Transpl* 2007;13:S163 [abstract].
- [23] Sen S, Ratnaraj N, Davies NA, Mookerjee RP, Cooper CE, Patsalos PN, et al. Treatment of phenytoin toxicity by the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Epilepsia* 2003;44:265–7.
- [24] De Schoenmakere G, De Waele J, Terryn W, Deweweire M, Verstraete A, Hoste E, et al. Phenytoin intoxication in critically ill patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:189–92.
- [25] Krisper P, Stauber RE. Technology insight: artificial extracorporeal liver support—how does Prometheus compare with MARS? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:267–76.
- [26] Sauer IM, Goetz M, Steffen I, Walter G, Kehr DC, Schwartlander R, et al. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology* 2004;39:1408–14.