

Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS™ en réanimation pédiatrique

Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS™) in Pediatric Intensive Care Unit

A. Hagerman · O. Karam

Reçu le 9 juillet 2015 ; accepté le 17 décembre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'insuffisance hépatique est une situation grave, avec une menace vitale. La mortalité qui lui est associée reste haute, principalement en raison de l'encéphalopathie. Un support extracorporel, tel que le *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS™), permet d'épurer des molécules liées à l'albumine et hydrosolubles, qui sont associées à l'encéphalopathie.

Plusieurs études cas-contrôles et quelques études randomisées contrôlées chez l'adulte ont montré une amélioration du devenir, tant en termes de morbidité que de mortalité, pour les patients traités par MARS™. Néanmoins, il n'y a que très peu de données chez l'enfant. D'autres questions sont encore en suspens, comme le moment optimal pour introduire ce traitement ou la comparaison entre le MARS™ et d'autres techniques, telles que l'hémofiltration à haut débit.

Nous allons passer en revue les informations actuelles sur le MARS™ chez les adultes et les enfants admis en réanimation.

Mots clés MARS™ · Insuffisance hépatique · Réanimation · Enfant

Abstract Pediatric liver failure is a severe and life-threatening condition. Its mortality rate remains high, mainly due to encephalopathy. Extracorporeal liver supports, such as Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS™), allow for safe and effective removal of albumin-bound and water-soluble substances, suspected of being responsible for the encephalopathy. Several small randomized controlled trials and case control studies in adults showed significant improvement, both in morbidity and mortality, in patients treated with MARS™. However, similar data is missing for children. In

addition, many questions remain, such as the appropriate timing of MARS™ treatment and its efficacy compared to other treatments, such as high-flow hemofiltration.

We are going to review the current information regarding MARS™ treatment in adults and children.

Keywords MARS™ · Liver failure · Intensive Care · Child

Qu'est-ce que l'insuffisance hépatique en pédiatrie ?

L'insuffisance hépatique est un syndrome qui résulte de la mort cellulaire massive d'hépatocytes. Ceci entraîne une condition clinique complexe et rapidement évolutive. Les étiologies varient avec l'âge : hépatites virales, hémochromatose néonatale, anomalies métaboliques, intoxications médicamenteuses, etc. [1]. Chez l'enfant de moins d'un an, l'étiologie est souvent due à une maladie métabolique, raison pour laquelle il est conseillé de transférer rapidement ces patients dans des centres spécialisés. Malheureusement, l'étiologie est inconnue dans la moitié des cas chez le petit enfant [2]. Cette dysfonction hépatique conduit à une coagulopathie, une instabilité hémodynamique, une encéphalopathie, une immunosuppression, et une défaillance multi-viscérale [3].

Quelle est l'évolution clinique chez un enfant avec insuffisance hépatique aiguë ?

L'insuffisance hépatique aiguë est une maladie grave. Elle est habituellement définie selon quatre critères : 1) absence de maladie hépatique chronique ; 2) coagulopathie d'origine hépatique qui n'est pas corrigée par de la vitamine K ; 3) présence d'une encéphalopathie et d'un INR entre 1,5 et 1,9 ou d'un temps de prothrombine entre 15 et 19,9 secondes ; et 4) INR $\geq 2,0$ ou temps de prothrombine ≥ 20 secondes,

A. Hagerman · O. Karam (✉)

Unité de soins intensifs pédiatriques, département de pédiatrie,
hôpitaux universitaires de Genève, Suisse
e-mail : oliver.karam@hcuge.ch

même sans encéphalopathie [1]. Un tiers des patients récupèrent avec un traitement symptomatique, alors que deux tiers des patients nécessitent une transplantation hépatique ou décèdent sur la liste d'attente [4]. Bien que la transplantation ait grandement amélioré le devenir, il y a encore une mortalité d'environ 20 % dans cette indication [5].

Avec la défaillance multiviscérale et le sepsis, l'encéphalopathie est une complication redoutée de l'insuffisance hépatique, qui se développe en raison de la fonction anormale du foie. Plusieurs mécanismes sont impliqués, la mieux décrite étant l'accumulation d'ammonium, qui cause un œdème et une dysfonction des astrocytes par une accumulation de glutamine. Ceci conduit à un œdème cérébral et à une dysfonction neuronale [6]. D'autres mécanismes sont aussi impliqués, comme des cytokines pro-inflammatoires, une dysfonction mitochondriale, la formation de *Reactive Nitrate Oxygen Species* (RNOS), etc. [7].

Dans une étude de 348 enfants, l'insuffisance hépatique associée à une encéphalopathie à l'admission est un élément de mauvais pronostic, avec un odds ratio de 2,85 (IC 95 % 1,55-5,16) [8].

Quels sont les différents traitements pour l'insuffisance hépatique aiguë sévère en réanimation pédiatrique ?

Actuellement, les enfants souffrant d'une insuffisance hépatique aiguë bénéficient d'un support symptomatique, associant ventilation mécanique, support vasopresseur, correction de la coagulopathie, voire dialyse. De nombreuses thérapies ont été évaluées dans cette situation comme un régime pauvre en protéines [9], du lactulose [10], de la rifaximine [10], de la L-ornithine L-aspartate [11], du glycérol phenylbutyrate [12] et de la L-carnitine [13]. Alors que chez l'adulte, la N-acétylcystéine améliore la survie même en l'absence d'intoxication au paracétamol, en pédiatrie, ce traitement ne semble bénéfique qu'aux enfants présentant une intoxication [14,15].

Qu'est-ce que le MARS™ ?

Un support extracorporel, tel que le MARS™ (*Molecular Adsorbant Recycling System* ; Baxter, Deerfield, IL, États-Unis), peut être utilisé pour la suppléance de la fonction hépatique jusqu'à sa récupération ou jusqu'à la transplantation. Ce système est disponible depuis 1998, et est actuellement la méthode d'épuration à l'albumine la mieux évaluée, avec plus de 250 articles dans la littérature médicale [16,17].

Il combine une épuration des molécules hydrosolubles et une épuration des molécules liées à l'albumine, grâce à un filtre spécial et à un dialysat à l'albumine (Fig. 1). Le module

MARS™ consiste en un filtre de polysulfone, qui permet d'épurer les molécules jusqu'à 50 kDa (Fig. 2), ce qui permet un passage des molécules hydrophiles et hydrophobes vers un circuit contenant de l'albumine 20 %. Un filtre de dialyse classique épure alors les molécules hydrosolubles. Les molécules qui sont liées à l'albumine sont, quant à elles, adsorbées dans un filtre à charbon. Il existe deux tailles de filtres, le filtre adulte avec une surface de 2,1 m² (volume de 152 ml) et le filtre pédiatrique de 0,6 m² (volume de 57 ml), recommandé pour les enfants pesant moins de 25 kg.

Le circuit contient aussi un filtre d'hémodiafiltration, qui permet de résoudre les problèmes liés aux molécules hydrosolubles ainsi que ceux liés à la volémie. En effet, le MARS™ est couplé à une machine d'hémodiafiltration ou à un générateur de dialyse.

Contrairement à la plasmaphérèse, les protéines, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines sont conservées.

Le circuit MARS™ ne peut être utilisé que pendant 8 à 10 heures avant de devoir être changé, puisque les filtres d'adsorption seront saturés [18].

La sécurité du MARS™ a été démontrée chez plus de 1500 adultes [19]. Le système est approuvé en Europe, en Australie, au Canada et dans plusieurs pays d'Asie et d'Amérique latine. Aux États-Unis, il est approuvé uniquement pour l'épuration d'intoxication de médicaments ou de toxiques liés à l'albumine [18].

Quels sont les effets biologiques du MARS™ ?

Les effets biologiques les plus étudiés sont l'épuration de certaines molécules bioactives, comme les sels biliaires, la bilirubine et l'ammonium [5]. Le MARS™ permet aussi d'épurer d'autres molécules, comme des substances vasodilatrices, des cytokines et des toxines hépatiques, conséquences de l'insuffisance hépatique [19]. Ces molécules sont probablement à l'origine de l'encéphalopathie et de l'instabilité hémodynamique [20].

Il est possible qu'une partie des effets biologiques observés soient dus davantage à l'épuration extrarénale par elle-même qu'à la dialyse MARS™ elle-même.

Quels sont les effets cliniques du MARS™ ?

Comme indiqué ci-dessus, le MARS™ permet d'épurer des toxines et des substances vaso-actives, ce qui semble améliorer la perfusion systémique et cérébrale, diminuer l'hypertension portale et améliorer la perfusion rénale.

Il y a plusieurs études observationnelles sur le MARS™ (Tableau 1). En 2008, Wang et al. ont publié une étude chez 252 adultes en insuffisance hépatique. Ils ont montré que le

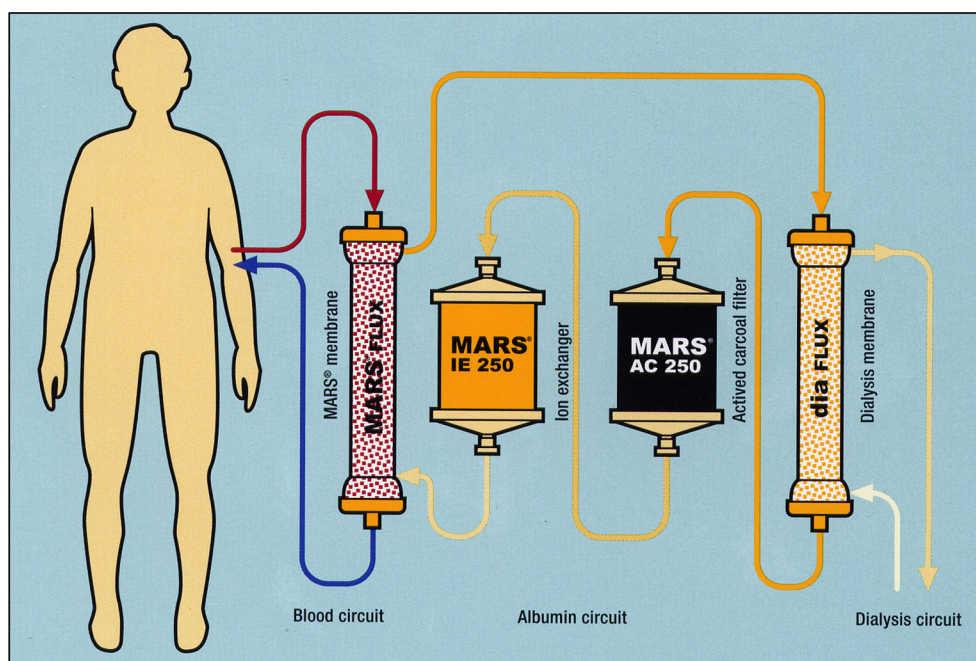


Fig. 1 Circuit MARS™. Le sang du patient passe par une membrane MARS™ Flux puis retourne au patient. Dans la membrane MARS™ Flux, le sang du patient est épuré contre de l'albumine 20 %. Ce circuit d'albumine passe ensuite par un filtre d'hémodialyse, dans lequel les molécules hydrosolubles sont épurées et où la volémie du patient est gérée. Enfin, le circuit d'albumine est épuré des molécules liées à l'albumine à travers deux filtres, l'un au charbon actif, l'autre avec des échangeurs d'ions (Image tirée de la brochure MARS™, éditée par Baxter)

MARS™ était associé à une baisse significative de la sévérité de l'encéphalopathie [3].

Vaid et al. ont évalué les effets du MARS™ dans une méta-analyse de 560 patients adultes en insuffisance hépatique. Ils ont trouvé que le MARS™ améliorait la tension artérielle, diminuait la pression intracrânienne et améliorait l'encéphalopathie hépatique [21]. Néanmoins, il ne semble pas y avoir d'effet à long terme [18].

En 2008, Kantola et al. ont publié une étude avec un groupe contrôle historique, évaluant le devenir de 113 adultes en insuffisance hépatique aiguë ayant bénéficié du MARS™ entre 2001 et 2007, avec 46 patients traités sans MARS™ entre 1995 et 2001 [22]. La survie des patients transplantés était de 94 % avec le MARS™ vs 77 % sans le MARS™ ($p = 0,06$). Chez les patients qui n'ont pas pu bénéficier d'une transplantation, la survie était de 66 % vs 40 % ($p=0,03$).

En 2010, Hessel et al. ont publié une étude cas-contrôles de 149 patients avec une décompensation aiguë d'une insuffisance hépatique chronique, qui n'étaient pas des candidats pour une transplantation hépatique [23]. La survie moyenne était de 692 jours chez les patients ayant bénéficié d'un MARS™ vs 453 chez les autres, avec une survie à trois ans de 33 % vs 15 % ($p = 0,02$). Les coûts par année de vie gagnée étaient de 29 985 € vs 43 040 €.

Néanmoins, le MARS™ ne permet pas de traiter toutes les complications de l'insuffisance hépatique, comme par exemple le déficit de synthèse des facteurs de coagulation. Certaines études ont même rapporté une augmentation de la coagulopathie pendant le traitement MARS™ [24]. Ceci pourrait être dû à la séquestration de plaquettes par le filtre et à une coagulopathie induite par la membrane [18].

Une des premières études randomisées contrôlées a été conduite chez 13 patients adultes avec un syndrome hépato-rénal et publiée en 2000 par Mitzner et al. [25]. En comparant le groupe MARS™ vs les soins habituels, ils ont montré une diminution significative de la bilirubine et de la créatinine, ainsi qu'une amélioration de la natrémie et des tests de coagulation. La mortalité était de 100 % à sept jours pour le groupe contrôle, contre 62,5 % à 7 jours et 75 % à 30 jours pour le groupe MARS™ ($p<0,01$). Les auteurs ont conclu que l'épuration avec le MARS™ pouvait contribuer au traitement du syndrome hépatorénal.

En 2002, Heemann et al. ont publié une étude randomisée contrôlée chez 24 patients cirrhotiques avec une décompensation aiguë d'une insuffisance hépatique chronique [26]. Le MARS™ était associé à une augmentation de la survie à 30 jours (11/12 vs 6/11, $p<0,05$). Les auteurs rapportaient aussi une amélioration de la fonction rénale et de l'encéphalopathie hépatique.

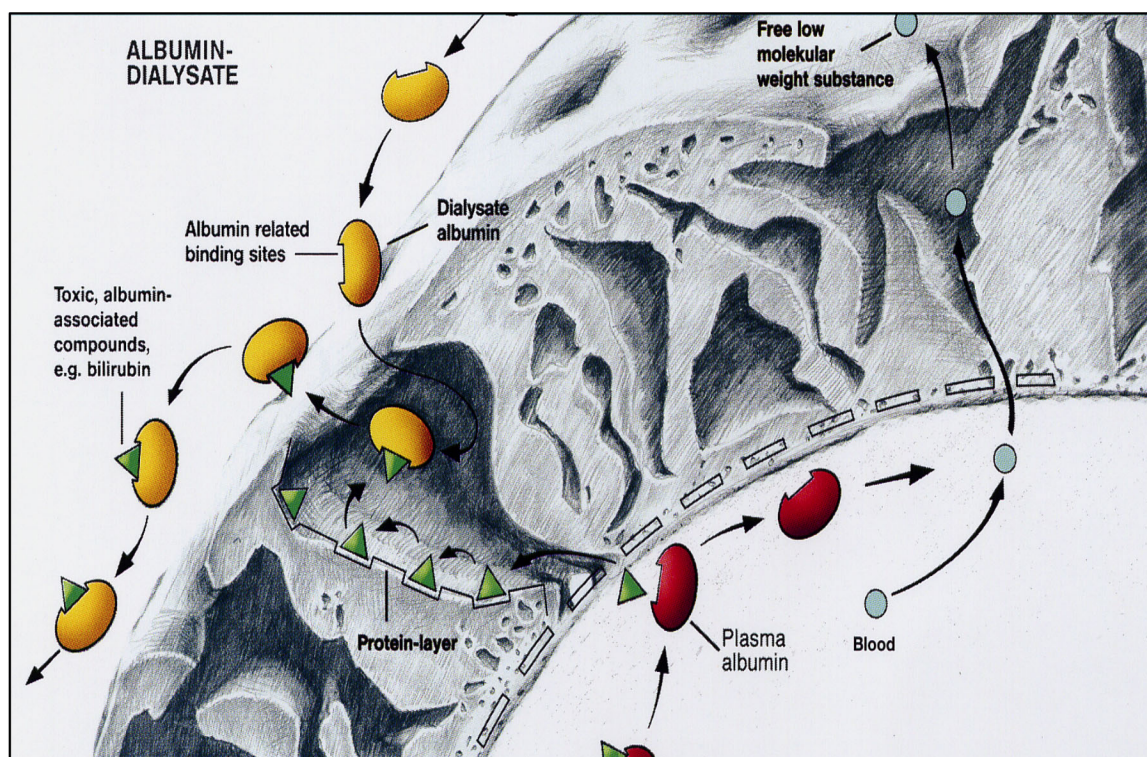


Fig. 2 Membrane MARS™. Du côté du sang du patient (en bas à droite), des molécules hydrosolubles passent directement à travers la membrane vers le circuit d'albumine. D'autres molécules, liées initialement à l'albumine, se fixent sur une couche de protéines spécifiques de la membrane, et passent à travers la membrane en suivant un gradient de concentration. De l'autre côté de la membrane, ces molécules se fixent sur l'albumine présente dans le circuit (© Baxter)

Tableau 1 Études cliniques évaluant la thérapie MARS™			
Étude	Population	Méthodologie	Effets principaux
Bourgoin et al. [5]	Enfants	Rétrospective	Amélioration de l'hyperammoniémie
Auth et al. [19]	Enfants	Prospective	Épuration de métabolites et de médiateurs inflammatoires
Wang et al. [3]	Adultes	Rétrospective	Amélioration de l'encéphalopathie
Vaid et al. [21]	Adultes	Méta-analyse	Amélioration hémodynamique et de l'encéphalopathie
Kantola et al. [22]	Adultes	Rétrospectif, contrôle historique	Amélioration de la survie chez les patients non transplantables
Hessel et al. [23]	Adultes	Cas-contrôles	Amélioration de la survie chez les patients non transplantables
Mitzner et al. [25]	Adultes	Essai randomisé (n=13)	Amélioration de la survie
Heemann et al. [26]	Adultes	Essai randomisé (n=24)	Amélioration de la survie
Hassanein et al. [27]	Adultes	Essai randomisé (n=70)	Amélioration de l'encéphalopathie
Saliba et al. [28]	Adultes	Essai randomisé (n=102)	Pas de différence statistiquement significative
Novelli et al. [20]	Enfants	Série de cas (n=6)	Amélioration hémodynamique et de l'encéphalopathie
Lexmond et al. [30]	Enfants	Rétrospectif, cas-contrôles (n=52)	Amélioration de l'ammoniémie et de la bilirubine
Camus et al. [33]	Adultes	Série de cas (n=22)	Amélioration de l'encéphalopathie et de la bilirubine

En 2007, Hassanein et al. ont conduit une étude randomisée chez 70 patients souffrant d'une encéphalopathie hépatique en raison d'une cirrhose avancée [27]. La proportion de patients avec une amélioration de l'encéphalopathie était plus grande dans le groupe MARSTM (34 %) que dans le groupe contrôle (19 %, $p=0,04$) et plus rapide ($p=0,04$).

En 2013, Saliba et al. ont publié les résultats de leur étude qui avait eu lieu entre 2004 et 2007 [28]. Ils ont randomisé 102 patients (53 dans le groupe MARSTM), stratifiés en fonction de l'étiologie de l'insuffisance hépatique aiguë (paracétamol ou non). La survie à six mois était de 84,9 % dans le groupe MARSTM vs 75,5 % dans le groupe contrôle ($p=0,28$). L'absence de supériorité statistique pourrait s'expliquer par un manque de puissance au vu de la petite taille de l'échantillon, mais aussi par le fait que la durée entre la randomisation et la transplantation hépatique était très courte, avec une médiane de 16 heures.

Qu'en est-il du MARSTM en pédiatrie ?

En pédiatrie, le MARSTM semble être bien toléré [18]. Des séries de cas pédiatriques donnent des résultats similaires à ceux des adultes, avec une amélioration de l'encéphalopathie et de l'hémodynamique [18,20,29].

Novelli et al. ont publié en 2008 une série de six enfants avec insuffisance hépatique fulminante, traités par MARSTM [20]. Ils ont documenté une amélioration de divers paramètres biochimiques, mais aussi de l'hémodynamique et de l'encéphalopathie hépatique.

Lexmond et al. ont récemment publié la plus grande série pédiatrique, comparant 20 enfants souffrant d'une insuffisance hépatique (aiguë ou par dysfonction de greffon) traités par MARSTM avec 32 enfants n'ayant pas bénéficié de cette technique [30]. Bien que la survie soit comparable entre les deux groupes (80 % vs 69 %, $p=0,52$), le traitement MARSTM a permis une amélioration significative de l'amonémie et de la bilirubine.

Malheureusement, il n'existe pas encore d'étude randomisée contrôlée en pédiatrie.

Quelles sont les indications actuelles du MARSTM ?

En l'absence d'études robustes, les indications pour ce support hépatique extracorporel dépendent encore de l'expérience de chaque centre. Néanmoins, la plupart des experts s'accordent pour dire qu'une encéphalopathie de stade 3, qui est associée à des lésions cérébrales sévères, est une indication claire à un support extracorporel [31].

Néanmoins, certains experts estiment que le MARSTM devrait être introduit plus tôt, pour éviter l'atteinte neurolo-

gique et les séquelles qui y sont associées. Ainsi, certains centres suggèrent de débiter le MARSTM dès le début de l'altération de l'état de conscience.

Quels sont les effets secondaires du MARSTM ?

L'albumine, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines ne sont pas épurées pendant le traitement MARSTM. Néanmoins, certaines substances, comme des hormones et des facteurs de croissance sont épurées, ce qui pourrait avoir des répercussions cliniques en pédiatrie [19].

Certains auteurs ont rapporté une augmentation de l'amonium, de la bilirubine, du cuivre et des cytokines au cours d'une séance de MARSTM de six heures. Ces modifications pourraient traduire la sévérité de la maladie et sa rapidité d'évolution [19].

Aspects éthiques du MARSTM

Un traitement MARSTM est très cher, de l'ordre de plus de 20 000 € [23]. Néanmoins, des données économiques suggèrent que ce traitement se justifie par la qualité de vie après le traitement [32]. Bien que ces études ne soient pas pédiatriques, on pourrait induire que l'impact économique soit encore plus grand chez les enfants, en raison de la plus longue durée de vie. De plus, un traitement précoce permettrait peut-être d'améliorer encore les effets économiquement bénéfiques.

Un autre aspect du MARSTM est la possibilité d'éviter une transplantation hépatique. Camus et al. ont publié en 2006 les résultats d'une série de 22 patients souffrant d'insuffisance hépatique aiguë traités par MARSTM [33]. Parmi ceux-ci, quatre ont pu éviter une transplantation, avec ce que cela aurait engendré en termes d'immunosuppression à long terme, de complications et de coûts.

Certains auteurs suggèrent que le MARSTM ne devrait être utilisé que dans le cadre d'études cliniques [34]. Peu de données sont actuellement disponibles concernant les effets indésirables de cette technique. Sur un plan économique, le rapport coût-bénéfice semble en faveur de l'utilisation du MARSTM pour ces patients.

Alternatives au MARSTM

Plusieurs experts suggèrent que l'hémofiltration à haut débit est une alternative au MARSTM. En effet, des données récentes publiées par Chevret et al. suggèrent que l'hémofiltration à haut débit permet d'améliorer l'hémodynamique et la fonction rénale, ainsi que la gravité de l'encéphalopathie hépatique [35].

Une récente méta-analyse suggère qu'une dialyse à l'albumine (*Single Pass Albumin Dialysis*, SPAD) permet aussi de corriger l'hyperbilirubinémie et l'encéphalopathie hépatique, même si elle ne diminue pas l'hyperammoniémie [36].

Aspects pratiques du MARS™ en pédiatrie

Bien que certains experts craignent que le volume du circuit extracorporel soit trop important chez les petits enfants, d'autres, comme Leximond et al. [30], ont utilisé le MARS™ chez des enfants de moins d'un an.

Le circuit MARS™ contient de l'albumine 20 %. Le débit minimal sur le circuit MARS™ est de 100 ml/min. Le débit sanguin est en général de 3-5 ml/kg/min (réglé sur la machine de dialyse) et devrait être similaire au débit MARS™. Chez un petit enfant, même si le débit sanguin est plus faible que 100 ml/min, il est souhaitable de maintenir un débit sur le circuit MARS™ de 100 ml/min.

La durée d'un traitement dépend de la capacité des filtres de charbon actif et d'échangeurs d'ions. Ceux-ci se saturant progressivement, ils perdent lentement leur capacité à épurer les molécules liées à l'albumine. On considère que le circuit n'est plus efficace après 6 à 8 heures. Ainsi, la plupart des patients bénéficient d'un traitement MARS™ de 6 à 8 heures, une fois par jour. Néanmoins, chez certains patients, on peut changer le circuit et les filtres, et faire plusieurs traitements MARS™ par jour.

Par ailleurs, la partie de dialyse rénale se prescrit selon les recommandations locales et selon les besoins du patient (en termes de volémie et d'électrolytes). Des recommandations formalisées d'experts ont été récemment publiées par la Société de réanimation de langue française [37]. À la fin du traitement MARS™, il est possible de laisser le circuit en place jusqu'au lendemain. En effet, la partie de dialyse rénale est toujours fonctionnelle, même si le circuit n'est plus capable d'épurer les molécules liées à l'albumine (en raison de la saturation des filtres de détoxification). Par contre, si l'épuration rénale est primordiale, il est recommandé de monter un circuit d'hémodiafiltration standard. En effet, l'épuration rénale avec le circuit MARS™ (et son filtre de dialyse spécifique) est peut-être moins efficace.

Conclusion

L'insuffisance hépatique aiguë est une maladie grave et potentiellement mortelle. La complication principale est l'encéphalopathie, qui ne peut être que partiellement contrôlée par des traitements médicamenteux. Un support hépatique extracorporel comme le MARS™ permet d'épurer des molécules liées à l'albumine et qui sont associées à l'œdème cérébral. Plusieurs études adultes montrent une

amélioration du devenir neurologique, rénal et hémodynamique, les rares études pédiatriques ayant des résultats similaires.

Afin d'améliorer le pronostic des enfants avec encéphalopathie hépatique, certains experts recommandent d'initier le traitement dès l'apparition des symptômes neurologiques.

Remerciements Nous aimerions remercier Mesdames Nathalie Bochaton et Danielle Mathy, pour leurs conseils et leur expertise sur le MARS™.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Squires RH Jr (2008) Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis* 28:153–66
2. Sorkine P, Ben Abraham R, Szold O, et al (2001) Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS™) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* 29:1332–6
3. Wang MM, Chen SJ, Ye QF, et al (2008) Liver support therapy with molecular adsorbents recirculating system in liver failure: a summary of 252 cases from 14 centers in China. *Chin Med J (Engl)* 121:2197–201
4. Lee WS, McKiernan P, Kelly DA (2005) Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40:575–81
5. Bourgoin P, Merouani A, Phan V, et al (2014) Molecular Adsorbent Recirculating System therapy (MARS™(R)) in pediatric acute liver failure: a single center experience. *Pediatr Nephrol* 29:901–8
6. Brusilow SW (2002) Hyperammonemic encephalopathy. *Medicine* 81:240–9
7. Bjerring PN, Eefsen M, Hansen BA, et al (2009) The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. *Metabol Brain Dis* 24:5–14
8. Squires RH, Jr., Shneider BL, Bucuvalas J, et al (2006) Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 148:652–8
9. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al (2004) Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 41:38–43
10. Glud LL, Dam G, Borre M, et al (2013) Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metabol Brain Dis* 28:221–5
11. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, et al (2009) Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 136:2159–68
12. Simon-Talero M, Garcia-Martinez R, Torrens M, et al (2013) Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol* 59:1184–92
13. Malaguarnera M, Pistone G, Elvira R, et al (2005) Effects of L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 11:7197–202
14. Mumtaz K, Azam Z, Hamid S, et al (2009) Role of N-acetylcysteine in adults with non-acetaminophen-induced acute liver failure in a center without the facility of liver transplantation. *Hepatol Int* 3:563–70

15. Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, et al (2009) Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 137:856–64
16. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al (2009) Albumin dialysis MARS™: knowledge from 10 years of clinical investigation. *ASAIO journal* 55:498–502
17. Stange J (2011) Extracorporeal liver support. *Organogenesis* 7:64–73
18. Schaefer B, Schmitt CP (2013) The role of molecular adsorbent recirculating system dialysis for extracorporeal liver support in children. *Pediatr Nephrol* 28:1763–9
19. Auth MK, Kim HS, Beste M, et al (2005) Removal of metabolites, cytokines and hepatic growth factors by extracorporeal liver support in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40:54–9
20. Novelli G, Rossi M, Morabito V, et al (2008) Pediatric acute liver failure with molecular adsorbent recirculating system treatment. *Transplant Proc* 40:1921–4
21. Vaid A, Chweich H, Balk EM, et al (2012) Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis. *ASAIO journal* 58:51–9
22. Kantola T, Koivusalo AM, Hockerstedt K, et al (2008) The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. *Transplant Int* 21:857–66
23. Hessel FP, Bramlage P, Wasem J, et al (2010) Cost-effectiveness of the artificial liver support system MARS™ in patients with acute-on-chronic liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22:213–20
24. Bachli EB, Schuepbach RA, Maggiorini M, et al (2007) Artificial liver support with the molecular adsorbent recirculating system: activation of coagulation and bleeding complications. *Liver Int* 27:475–84
25. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al (2000) Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS™: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 6:277–86
26. Heemann U, Treichel U, Loock J, et al (2002) Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 36:949–58
27. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr., et al (2007) Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 46:1853–62
28. Saliba F, Camus C, Durand F, et al (2013) Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 159:522–31
29. Rustom N, Bost M, Cour-Andlauer F, et al (2014) Effect of molecular adsorbents recirculating system treatment in children with acute liver failure caused by Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 58:160–4
30. Lexmond WS, Van Dael CML, Scheenstra R, et al (2015) Experience With Molecular Adsorbent Recirculating System Treatment in 20 Children Listed for High-Urgency Liver Transplantation. *Liver Transpl* 21:369–80
31. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, et al (2003) Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 9:290–7
32. Kantola T, Maklin S, Koivusalo AM, et al (2010) Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World J Gastroenterol* 16:2227–34
33. Camus C, Lavoué S, Gacouin A, et al (2006) Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 32:1817–25
34. Berner W, Wendon J (2013) Acute Liver Failure. *New Engl J Med* 369:2525–34
35. Chevreton L, Durand P, Lambert J, et al (2014) High-Volume Hemofiltration in Children With Acute Liver Failure. *Pediatr Crit Care Med* 15:e300–5
36. Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL (2015) Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Adv Chronic Kidney Dis* 22:382–90
37. Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C, et al (2014) Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), avec la participation de la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar), du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et de la Société francophone de dialyse (SFD). *Réanimation* 23:714–37