

SUPLÉANCE ARTIFICIELLE DU FOIE, DIALYSE A L'ALBUMINE

François Durand

Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif - Service d'Hépatologie

Université Denis Diderot - Paris7 ; et INSERM CRB3 - U773

Hôpital Beaujon, Clichy

1. Introduction

A titre d'exemple, le cahier des charges d'un système de suppléance artificielle du cœur, bien que complexe, est compatible avec des solutions technologiques existantes. Plusieurs systèmes de suppléance cardiaque temporaire sont actuellement utilisés en routine. Il n'en est toujours pas de même des systèmes de suppléance artificielle du foie. La multiplicité et la complexité des fonctions de synthèse, de transformation métabolique et d'excrétion du foie font qu'il reste actuellement impossible de remplacer l'ensemble de ces fonctions par des moyens artificiels. La suppléance artificielle du foie repose donc essentiellement sur des techniques d'épuration rénale extracorporelle modifiées, utilisées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique pour tenter d'en pallier, au moins en partie, les conséquences.

2. Principes techniques du système MARS[®]

L'épuration extra-rénale, couramment utilisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ou chronique, comporte un circuit sanguin extra corporel (veino-veineux), une membrane semi perméable et un dialysat (ou pour les techniques simplifiées d'hémofiltration, un liquide de substitution). Les substances hydrosolubles accumulées au cours de l'insuffisance rénale passent du sang vers le dialysat au travers la membrane semi perméable, à la faveur de phénomènes physiques de diffusion et de convection. Cependant, les substances non hydrosolubles et qui ont une forte affinité pour les protéines ne sont pas éliminées.

On sait qu'au cours de l'insuffisance hépatique, de nombreuses substances potentiellement toxiques ainsi que des médiateurs non hydrosolubles s'accumulent dans le sang, faute d'une élimination hépatique suffisante. L'objectif de la dialyse à l'albumine est d'épurer en partie ces substances en ajoutant dans le soluté de dialyse de l'albumine humaine à une concentration élevée. Comme pour une épuration extra rénale, le sang circule le long d'une membrane semi perméable. Les substances liées à l'albumine

traversent cette membrane et se fixent à l'albumine contenue dans le dialysat. Les toxines liées à l'albumine passent alors dans une colonne contenant des particules de charbon puis dans une colonne échangeuse d'anions où l'albumine est « détoxifiée ». L'albumine ainsi libérée des toxines (ou « régénérée ») passe alors à nouveau à nouveau le long de la membrane semi perméable pour de nouveaux échanges avec le sang. Il est recommandé de réaliser des séances de 6 à 8 heures. La dialyse à l'albumine nécessite la mise en place d'un cathéter veineux central de gros calibre, à double courant, pour l'aspiration puis la réinjection du sang après son passage dans le circuit. Le système MARS[®] peut être couplé selon les cas à un générateur d'hémodialyse intermittente ou à un générateur d'hémodiafiltration continue qui assure la circulation extra-corporelle du sang. L'anticoagulation du circuit sanguin est fortement recommandée.

3. Tolérance

L'hémodialyse intermittente (conventionnelle) est souvent accompagnée d'épisodes hypotension chez les malades cirrhotiques. L'expérience montre que la tolérance hémodynamique du système MARS[®] est bonne, surtout lorsque l'on utilise un générateur d'hémodiafiltration continue. La tolérance hémodynamique est également bonne chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique aiguë.

Une baisse des plaquettes, liée à leur fixation sur la membrane semi perméable, peut être observée. Toutefois, la baisse des plaquettes est rarement sévère. Les anticoagulants (héparine fractionnée ou non fractionnée), destinés à prévenir la formation de thrombi dans les capillaires de la membrane semi perméable sont en principe adsorbés sur la membrane et passent peu ou pas dans la circulation systémique. Les accidents hémorragiques liés à une anticoagulation excessive sont rares, y compris chez les patients dont les facteurs de coagulation et les plaquettes sont initialement diminués. En revanche, la mise en place de cathéters d'hémodialyse peut être une source d'hématomes locaux. Il en est de même des infections de cathéters, en principe plus fréquentes chez les cirrhotiques.

4. Résultats au cours des insuffisances hépatiques aiguës

Le développement du système MARS[®] s'est initialement focalisé sur les insuffisances hépatiques aiguës graves. Dans cette situation, les objectifs théoriques de la dialyse à l'albumine sont (a) de corriger les troubles circulatoires (hyperkinésie et vasoplégie) ; (b) de corriger l'encéphalopathie métabolique ; (c) de prévenir ou de corriger l'œdème

cérébral de la phase terminale ; (d) de favoriser la régénération hépatique et la guérison spontanée ; ou (e) pour les patients dont la régénération est insuffisante, de favoriser l'accès à la transplantation en urgence. Pour les causes toxiques (paracétamol, amanite phalloïde), il a été suggéré que le système MARS[®] pouvait également contribuer à l'épuration des toxines causales.

Concernant les troubles circulatoires, plusieurs études montrent que la tolérance hémodynamique est bonne et que le système MARS[®] améliore significativement la baisse de la pression artérielle et la baisse des résistances vasculaires systémiques par rapport à des systèmes d'épuration extra corporelle conventionnels [1].

Il est difficile de dissocier clairement l'encéphalopathie métabolique de l'œdème cérébral au stade tardif de l'insuffisance hépatique aiguë. Certaines études ont montré que le système MARS[®] pouvait avoir un effet bénéfique sur les troubles neurologiques avec une amélioration de la vigilance [2]. Cependant, l'amélioration de l'encéphalopathie est transitoire. Un effet bénéfique sur l'œdème cérébral avec une diminution de la pression intra-crânienne a été suggéré par certaines études mais non confirmé par d'autres.

Faute d'étude contrôlée comportant des effectifs suffisants, l'intérêt de MARS[®] pour améliorer l'accès à la transplantation ou améliorer les chances de guérison spontanée n'est pas clairement établi. Une étude française récente comparant une série de 15 malades traités par MARS[®] à une série historique de patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë et ayant reçu un traitement conventionnel a suggéré que MARS[®] est associé à une augmentation significative du taux de guérison spontanée (sans transplantation) et à une augmentation significative de la survie précoce après inscription en liste d'attente (incluant la survie après la transplantation) [2]. Ces résultats portant sur des effectifs limités doivent être confirmés par d'autres études.

Plusieurs cas spontanément résolutifs d'insuffisance hépatique aiguë secondaire à une intoxication par le paracétamol ou par l'amanite phalloïde ont été rapportés après un traitement par MARS[®]. Cependant, pour ces pathologies, une amélioration est tout à fait possible en l'absence de suppléance artificielle. Il est impossible de savoir si le système MARS[®] a contribué à l'amélioration clinique ou même à l'épuration des toxines causales.

Au total, on sait que la dialyse à l'albumine permet d'épurer des toxines et médiateurs à forte affinité protéique. Cependant, on ne connaît pas dans le détail les toxines responsables des principaux désordres de l'insuffisance hépatique aiguë (vasoplégie,

hypotension, encéphalopathie et œdème cérébral). Les mécanismes impliqués sont probablement multiples. On ne sait donc pas quelles substances devraient être épurées pour améliorer significativement ces malades ni quelles substances sont effectivement épurées. L'utilisation du système MARS[®] reste purement empirique mais avec quelques résultats objectifs, en particulier pour améliorer les défaillances circulatoires. Il n'y a pas d'argument objectif pour penser que le système MARS accroît directement les capacités de régénération hépatique, condition indispensable à la guérison.

5. Résultats au cours des complications graves des cirrhoses

En cas de cirrhose, les chances d'amélioration durable à la suite d'une complication grave sont plus faibles qu'en cas de maladie aiguë du foie. Cependant, les complications graves des cirrhoses sont beaucoup plus fréquentes que les insuffisances hépatiques aiguës, ce qui explique l'intérêt croissant pour la dialyse à l'albumine dans ces pathologies.

5.1 Encéphalopathie

Le traitement par le système MARS[®] peut s'accompagner d'une amélioration neurologique significative chez les cirrhotiques encéphalopathes, au cours et/ou après les séances les séances d'épuration. En dehors des causes ponctuelles (infection bactérienne, prise de médicaments sédatifs...), 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.

5.2 Syndrome hépatorénal

Le syndrome hépatorénal est une complication particulièrement grave de la cirrhose, ce d'autant qu'il survient essentiellement chez des malades ayant une insuffisance hépatique avancée. Une étude contrôlée portant sur de très petits effectifs a montré un effet bénéfique du système MARS[®] en cas de syndrome hépatorénal, par comparaison avec une épuration extra rénale conventionnelle [3]. Les mécanismes conduisant à cette amélioration restent indéterminés. Cependant, il est important de noter que le bénéfice en terme de survie, même s'il est statistiquement significatif, est limité à quelques semaines au plus. En pratique, le système MARS[®] n'apporte de bénéfice durable que si, parallèlement, il existe une perspective de traitement radical à court terme, c'est à dire une transplantation. En l'absence d'une telle perspective, on ne peut pas recommander la dialyse à l'albumine comme traitement systématique du syndrome hépatorénal.

5.3 Hépatite alcoolique grave

Certaines hépatites alcooliques graves ont une évolution défavorable malgré l'arrêt de l'alcool et l'administration de corticoïdes. L'implication possible de médiateurs « toxiques » potentiellement épurables a conduit à essayer le système MARS[®] dans cette indication. Il a été montré que chez ces patients, la dialyse à l'albumine s'accompagne d'une amélioration significative de l'hypertension portale (diminution du gradient de pression sinusoidale), effet qui ne semble pas exister avec l'hémofiltration conventionnelle [4]. Il n'a pas été démontré que cette amélioration hémodynamique hépatique a un impact bénéfique sur la survie.

6. Autres indications

6.1 Insuffisance hépatique après hépatectomie large

Certaines hépatectomies larges, réalisées dans la plupart des cas pour des tumeurs malignes du foie (carcinome hépatocellulaire, cholangiocarcinome, métastases hépatiques) s'accompagnent dans les suites de la transplantation d'une insuffisance hépatique aiguë. L'insuffisance hépatique est liée à la taille insuffisante du foie restant et/ou à une capacité de régénération limitée. Un premier objectif est d'éviter l'installation d'une défaillance multi-viscérale, 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 la transplantation (ce qui est peu fréquent), un second objectif peut être de conduire les patients à une transplantation « de sauvetage » dans les meilleures conditions. La dialyse à l'albumine a été testée dans le but d'atteindre ces deux objectifs. Certains malades ont finalement eu une régénération hépatique suffisante et d'autres ont pu être transplantés avec succès. Cependant, les résultats sont en moyenne décevants et, par comparaison avec des séries historiques, il n'existe pas d'argument pour penser que la dialyse à l'albumine apporte un bénéfice significatif [2].

6.2 Suites de transplantation hépatique

Une insuffisance hépatique aiguë peut survenir dans les suites immédiates de la transplantation, soit parce que le greffon ne fonctionne pas (« *primary non fonction* » ou « non fonction primaire ») soit parce que son volume est insuffisant par rapport au poids du receveur (« *small-for-size graft* »). Dans le premier cas, l'objectif est une retransplantation en urgence. Dans le second cas, il peut exister une reprise fonctionnelle

différée après une phase critique de quelques jours. En l'absence de reprise fonctionnelle suffisante, là encore, une retransplantation en urgence doit être envisagée. Les essais publiés dans cette indication montrent essentiellement que la dialyse à l'albumine s'accompagne d'une diminution significative de la bilirubinémie et de la créatininémie (ce qui est attendu). Elle s'accompagne également d'une augmentation de la clairance du vert d'indocyanine, suggérant une amélioration des fonctions hépatiques [5]. En l'absence d'effectifs suffisants, il est impossible de conclure concernant le fait que la dialyse à l'albumine améliore ou non la survie de ces patients.

6.3 Prurit réfractaire

Certains patients atteints de cholestase chronique (ictérique le plus souvent) développent un prurit très invalidant. En dehors de la gêne physique qu'il occasionne, le prurit peut s'accompagner de troubles majeurs du sommeil et d'une anorexie contribuant pour certains à la dégradation de l'état général. Même si le prurit constitue en soi une complication non vitale, il s'agit de la manifestation pour laquelle la dialyse à l'albumine apporte le bénéfice le plus spectaculaire. Alors que l'épuration extra rénale est inefficace, la plupart des malades ayant un prurit invalidant et réfractaire aux traitements médicamenteux ont en effet une importante amélioration voire une quasi disparition du prurit après 2 ou 3 séances de dialyse à l'albumine. Cet effet a été observé chez des patients atteints de cirrhose biliaire primitive, d'hépatite médicamenteuse cholestatique ou de cholangite diffuse [6]. Il est important de noter que l'effet de la dialyse à l'albumine sur le prurit se prolonge habituellement plusieurs semaines (4 à 12 en moyenne) après les séances, justifiant le recours à cette technique invasive. Les mécanismes conduisant à l'amélioration ne sont pas connus.

7. Aspects pratiques et coûts

Des progrès technologiques font que l'utilisation des systèmes d'hémofiltration en réanimation s'est considérablement simplifiée. Les systèmes les plus récents permettent d'instituer un traitement en moins de 30 minutes. La simplification s'est accompagnée d'un renforcement de la sécurité et de performances accrues. Même dans une équipe entraînée, 100 à 120 minutes de préparation sont nécessaires avant de débiter une séance de traitement par le système MARS[®]. Le coût de chaque traitement (2000 Euros environ auxquels il faut ajouter le coût de l'albumine) est un autre facteur limitant. Une

simplification technologique et une révision des coûts sont indispensables à une utilisation plus large.

8. Conclusions et perspectives

La dialyse à l'albumine avec le système MARS[®] a été testée pour différentes indications qui pour la plupart sont associées à une mortalité élevée (**Tableau 1**). Pour ces indications, un gain significatif en terme de survie est le critère de jugement principal. Malheureusement, jusqu'à 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. Ces résultats préliminaires incitent à une évaluation plus approfondie du système MARS[®]. Le traitement du prurit des cholestases reste l'indication pour laquelle les résultats sont les plus objectifs. Des systèmes concurrents de dialyse à l'albumine tels que Prometheus[®] sont développés par quelques équipes [7].

Il a été montré in vitro qu'un système d'épuration simplifié, sans re-circulation de l'albumine dans le circuit de dialyse (« single pass albumin dialysis ») avait des capacités d'épuration comparables à celles du système MARS[®] pour des substances telles que la bilirubine et les acides biliaires [8]. Des essais in vivo sont nécessaires.

Les systèmes correspondant à un « foie bio-artificiel », c'est à dire comportant des hépatocytes en culture sont en théorie plus attractifs. Ils pourraient permettre non seulement d'épurer des toxines mais aussi de remplacer en partie les fonctions de synthèse du foie. Ils sont, cependant, encore plus complexes. Le développement des systèmes comportant des cellules animales (hépatocytes porcins) est limité par le risque potentiel de transmission de zoonoses à l'homme.

Tableau 1: Propositions d'indications de suppléance par le système MARS®

Contexte	Indication
Insuffisance hépatique aiguë	
Sans encéphalopathie	pas d'indication
Encéphalopathie sans signes d'hypertension intra-crânienne	indication discutable
Hypertension intra crânienne patente	indication raisonnable
Complications graves des cirrhoses	
Encéphalopathie isolée	pas d'indication
Syndrome hépatorénal	indication discutable
Hépatite alcoolique grave	indication discutable
Défaillance multi-organes avec une perspective de TH* urgente	indication raisonnable
Insuffisance hépatique post-hépatectomie	
Cirrhose et contre indication à la TH*	indication discutable
Cirrhose et indication potentielle de TH*	indication raisonnable
Pas de cirrhose	indication discutable
Insuffisance hépatique post TH*	
Re-TH en urgence possible	indication raisonnable
Re-TH en urgence impossible	indication discutable
Prurit réfractaire	indication raisonnable

* TH, transplantation hépatique

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] 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;9:290-297.
- [2] Camus C, Lavoué S, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lorho R, Boudjéma K, et al. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 2005;32:1817-1825.
- [3] 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;6:277-286.
- [4] 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;43:142-148.
- [5] 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 Transplantation* 2006;12:1357-1364.
- [6] Pares A, Cisneros L, Salmeron JM, Caballeria L, Mas A, Torras A, et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1105-1110.
- [7] Sen S, Williams R, Jalan R. Emerging indications for albumin dialysis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:468-475.
- [8] 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;39:1408-1414.