

Place actuelle du MARS® dans la prise en charge des défaillances hépatiques graves du cirrhotique

Professeur Faouzi SALIBA

CHB Réanimation, Hôpital Paul Brousse, Villejuif.

Introduction

La technologie MARS® (Molecular Adsorbents Recirculating System) de la société TERAKLIN actuellement devenue Gambro-Hospal est un procédé innovant de détoxification sanguine conçu pour éliminer de manière sélective les substances toxiques fixées sur l'albumine dans le sang des malades insuffisants hépatiques. Il s'agit d'un système d'assistance hépatique extracorporelle. Il permet d'éliminer les toxines de bas et moyens poids moléculaires libres ou fixées à l'albumine. Cette élimination est réalisée grâce à une membrane spécifique (décrite ci-dessous) et à l'albumine de sérum humain agissant comme adsorbant sélectif pour le transport des toxines.

L'albumine a pour principales fonctions de :

- Fixer différentes substances non solubles dans l'eau comme les acides biliaires, les acides gras, la bilirubine, le mercaptan, les phénols, les acides aminés aromatiques et leurs dérivés, le monoxyde d'azote...
- Assurer une fonction de transport, grâce à un pouvoir de fixation de différentes substances toxiques dès lors qu'elles sont sous forme libre dans le sang.

Description du module MARS®

Le module MARS® complète un appareil d'épuration extra-rénale conventionnel, qu'il s'agisse d'un générateur de dialyse ou d'un moniteur d'hémofiltration. Il est constitué :

- Du moniteur MARS®
- D'un kit de traitement à usage unique avec le kit MARS® qui comprend :
- Un premier dialyseur pour l'élimination des toxines (MARS®-FLUX). C'est une membrane d'échange entre le circuit sang et le circuit albumine,
- Un filtre d'absorption des toxines par échanges ioniques sur des résines,

- Une colonne d'absorption par charbon actif,
- Un second dialyseur (membrane DIA-FLUX) d'épuration complémentaire du sang entre le circuit albumine et le circuit dialysat.

Figure 1 : Présentation du moniteur MARS®



Source : TERAKLIN

Place actuelle dans la prise en charge des défaillances graves du cirrhotique

Plus de 4000 patients ont été traités à ce jour par le système d'épuration hépatique MARS®. Une métaanalyse récente publiée par le groupe Cochrane évalue l'effet des supports hépatiques artificiels et bioartificiels chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique aiguë et d'une insuffisance hépatique sur hépatopathie chronique. Elle comporte 12 études randomisées incluant un total de 483 patients pour insuffisance hépatique aiguë et 130 patients atteints d'une insuffisance hépatique sur hépatopathie chronique ; 2 études incluant les patients traités par le système MARS®. Les auteurs concluent que les supports hépatiques semblent diminuer de 33 % la mortalité chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sur hépatopathie chronique (RR, 0,67 ; 95% CI, 0,51-0,90).

Deux études prospectives randomisées évaluant à court terme, le bénéfice en termes de survie à un mois ont été publiées : La méthodologie retenue est la même dans les deux essais : les patients présentant une défaillance hépatique aiguë sur fond d'insuffisance hépato-cellulaire chronique sont traités pendant 3 à 5 jours par un traitement médical standard (SMT). Au terme de cette période, les patients dont le taux de bilirubine reste supérieur à 15 mg/dl sont inclus dans l'un des deux bras du protocole : poursuite du SMT versus SMT + MARS®. L'objectif est de déterminer l'effet de la technique MARS® sur la survie à 30 jours.

1) L'essai portant sur le syndrome hépato-rénal compte 13 patients (UNOS 2A), 8 dans le groupe MARS® et 5 dans le groupe contrôle. La mortalité dans le groupe contrôle est de 100 % contre 75 % dans le groupe MARS® ($p < 0,01$), efficacité démontrée sur la pression artérielle, le volume urinaire, la créatininémie et la bilirubinémie.

2) L'essai portant sur les insuffisances hépatiques aiguës sur hépatopathie chronique porte sur 24 patients âgés de 18 à 65 ans, 12 dans chaque groupe inclut des épisodes aigus chez des patients en insuffisance hépatique chronique en dehors d'un syndrome hépato-rénal. Sont considérés comme répondeurs les patients dont le taux de bilirubine sanguin reste $< 15\text{mg/dl}$ pendant 3 jours consécutifs. Les facteurs déclenchant l'événement aigu sont l'infection, l'intoxication médicamenteuse, l'hémorragie ou l'alcool. Les résultats montrent une différence significative ($p < 0,05$) du taux de survie au terme de 30 jours en faveur du groupe MARS® : 6 décès dans le groupe SMT (survie = 50%) contre 1 dans le groupe MARS® (survie = 91%). Les auteurs concluent que la technique d'épuration hépatique par MARS® améliore significativement la survie de ces patients avec une efficacité démontrée sur l'encéphalopathie hépatique, la bilirubinémie, les acides biliaires, la pression artérielle et la créatininémie.

Une étude prospective randomisée portant sur 70 patients présentant une encéphalopathie hépatique de grade 3 et 4 pour obtenir l'approbation de la FDA a été rapportée par T. Hassannein (San diego), à l'AASLD 2004. Elle compare le traitement pendant 5 jours par le système MARS® au traitement médical standard. L'objectif principal de l'étude était l'amélioration de l'état neurologique et particulièrement une régression de deux stades de l'encéphalopathie hépatique. Elle a montré une amélioration significative du degré de l'encéphalopathie chez respectivement 64% des patients traités par le MARS® et 38% dans le contrôle ($p = 0.04$). L'ammoniémie était significativement réduite par le MARS®

Enfin, un essai randomisé prospectif multicentrique européen portant sur des patients présentant une décompensation aiguë sur une hépatopathie chronique avec atteinte rénale est en cours.

L'expérience de l'hôpital Paul Brousse

Les techniques d'épuration rénale conventionnelles ont peu ou pas d'effets sur l'épuration hépatique et n'ont pas amélioré le pronostic de ces patients. Nous rapportons ici la première expérience française de l'utilisation du système MARS® chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë sur cirrhose...

De juin 2002 jusqu'en Septembre 2004, 20 patients (13H,7F) d'âge moyen $46,5 \pm 16$ ans ont été traités par le système MARS®. Le nombre moyen de séances était de $3,1 \pm 1,7$ (extrêmes 1-- 6 séances). La durée moyenne des séances était de 9,5 h (extrêmes 7-16h). 19 patients présentaient un ictère cholestatique intense en rapport avec une insuffisance hépatique aiguë sur une maladie chronique avancée du foie et un patient présentait une défaillance hépatique et multiorgane secondaire à un traumatisme par arme blanche. La pathologie initiale était une cirrhose Child-Pugh C (6 patients), une insuffisance hépatique après chirurgie du foie (hépatectomie 2 patients, PNF 3 patients, transplantation 7 patients) ou allogreffe de moelle (2 patients). L'analyse des divers paramètres cliniques et biologiques avant et à la fin des séances de MARS® montre une amélioration significative de l'état neurologique et/ou clinique, de la bilirubine, de l'urée et de la créatinine. 8/20 patients (40 %) sont vivants avec un recul de 1 mois à 2 ans) ; 7 des 8 patients survivants ont pu par la suite être transplanté dans un délai allant de 2-30 jours. La cause du décès chez les 12 patients était due à une défaillance multiviscérale secondaire à un sepsis associé à l'insuffisance hépatique.

Conclusion : Le système de dialyse à l'albumine MARS® permet à la fois une épuration hépatique et rénale. Il s'agit dans l'état actuel d'un traitement de sauvetage pour des patients atteints d'une défaillance hépatique et rénale. Il a permis dans notre série une amélioration chez 40 % de ces patients leur permettant ainsi l'accès à une transplantation hépatique.