



**HAL**  
open science

# Évolution de l'hémostase et besoin transfusionnel induit par le MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) chez des patients présentant une insuffisance hépatocellulaire sévère

Jordan Tosi

► **To cite this version:**

Jordan Tosi. Évolution de l'hémostase et besoin transfusionnel induit par le MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) chez des patients présentant une insuffisance hépatocellulaire sévère. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01267589

**HAL Id: dumas-01267589**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01267589>**

Submitted on 4 Feb 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Jordan TOSI**

Interne des Hôpitaux de Nice

**EVOLUTION DE L'HEMOSTASE ET BESOIN  
TRANSFUSIONNEL INDUIT PAR LE MARS®  
(Molecular Adsorbent Recirculating System)  
CHEZ DES PATIENTS PRESENTANT UNE  
INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE  
SEVERE.**

**Nice 2015**

**Nice, le 24 Septembre 2015**

Université de Nice Sophia-Antipolis  
Faculté de Médecine de Nice

**EVOLUTION DE L'HEMOSTASE ET BESOIN  
TRANSFUSIONNEL INDUIT PAR LE MARS®  
(Molecular Adsorbent Recirculating System) CHEZ  
DES PATIENTS PRESENTANT UNE  
INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE SEVERE.**

**THESE**

Présentée et publiquement soutenue à la faculté de Médecine de Nice

**Le 24 Septembre 2015**

Par

**Jordan TOSI**

Interne des Hôpitaux de Nice

Spécialité Anesthésie – Réanimation

**Né le 15 mai 1986 à Antibes**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'état)

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES-AIME	Président
Monsieur le Docteur Bernard GOUBAUX	Directeur de thèse
Monsieur le Professeur Pascal STACCINI	Assesseur
Monsieur le Professeur Albert TRAN	Assesseur



UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Liste des professeurs au **1er décembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	M. BAQUÉ Patrick
<b>Vice-Doyen</b>	M. BOILEAU Pascal
<b>Assesseurs</b>	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
<b>Conservateur de la bibliothèque</b>	Mme DE LEMOS Annelise
<b>Directrice administrative des services</b>	Mme CALLEA Isabelle
<b>Doyens Honoraires</b>	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

**Professeurs Honoraires**

M. BALAS Daniel	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BLAIVE Bruno	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOQUET Patrice	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE BAS Pierre
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
M. DAR COURT Guy	M. MATTEI Mathieu
M. DELLAMONICA Pierre	M. MOUIEL Jean
M. DELMONT Jean	Mme MYQUEL Martine
M. DEMARD François	M. OLLIER Amédée
M. DOLISI Claude	M. ORTONNE Jean-Paul
M. FRANCO Alain	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GILLET Jean-Yves	M. TRAN Dinh Khiem
M. GRELLIER Patrick	M. ZIEGLER Gérard
M. HARTER Michel	

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
 M. BASTERIS Bernard  
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
 Mme DONZEAU Michèle  
 M. EMILIOZZI Roméo  
 M. FRANKEN Philippe  
 M. GASTAUD Marcel  
 M. GIRARD-PIPAU Fernand  
 M. GIUDICELLI Jean  
 M. MAGNÉ Jacques  
 Mme MEMRAN Nadine  
 M. MENGUAL Raymond  
 M. POIRÉE Jean-Claude  
 Mme ROURE Marie-Claire

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérard	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)

M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

#### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
M.	PRENTKI Marc	Biochimie et Biologie moléculaire

### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	DARMON David	Médecine Générale
MI.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

## PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

# REMERCIEMENTS

## Au Professeur Marc RAUCOULES-AIME

Pour me faire l'honneur de présider le jury de thèse,  
Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail,  
Pour votre gentillesse et votre disponibilité,  
Soyez assuré de ma profonde considération.

## Au Docteur Bernard GOUBAUX

Pour me faire l'honneur d'être mon Président de thèse,  
Pour la confiance que vous m'avez témoignée en acceptant la direction  
scientifique de ce travail,  
Pour votre soutien, disponibilité, pédagogie et patience,  
Pour votre enseignement durant ces 3 semestres passés dans votre service,  
Recevez l'expression de ma profonde et sincère reconnaissance.

## Au Professeur Pascal STACCINI

Pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse,  
Pour vos conseils et votre précieuse aide statistique,  
Pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet de thèse,  
Recevez l'expression de ma sincère reconnaissance.

## Au Professeur Albert TRAN

Pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse,  
Pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet de thèse,  
Présenter ce travail à un hépatologue était indissociable du sujet,  
Recevez le témoignage de ma sincère gratitude.

## **A mes parents**

Sans vous rien n'aurait été possible. Votre éducation exemplaire m'a permis d'arriver à concrétiser mes projets, ma vie personnelle et professionnelle. Tout ce qui m'entoure aujourd'hui reflète en vous. Aucun mot, aucun acte ne pourrait égaler la gratitude que je vous porte. Je suis fier d'être votre fils.

## **A ma soeur**

Depuis 29 ans tu m'as protégé, soutenu, défendu. Sans même que je m'en aperçoive tu étais là, toujours là. Une disponibilité à toute épreuve, un soutien pour toutes situations. Merci de continuer à supporter mes sauts d'humeur et ma rudesse. Sache que je serais toujours là pour toi.

## **A mon épouse Aline**

12 ans déjà que nous nous sommes rencontrés... Le temps passe vite mais mon amour pour toi reste identique au premier jour. Ton soutien, tes délicatesses, compréhensions, bonne humeur me permettent de garder le moral et de rester objectif en toute circonstance. Merci de me supporter au quotidien car oui, je le sais, je ne suis pas facile à vivre... Merci pour les deux merveilleux enfants que tu m'as offert. Merci d'être l'épouse modèle et exceptionnelle. Je t'aime.

## **A mes enfants Kylian et Delinda**

Je ne compte plus le nombre de nuits banches que vous m'avez fait passer, mais le bonheur que vous m'apportez me les fait vite oubliées. Vous êtes ma raison de vivre.

## **A toute ma famille**

Je n'ai pas toujours été présent comme je l'aurai souhaité, avec ces longues années d'étude et ce temps passé à l'hôpital, mais vous êtes dans toutes mes pensées. Votre soutien m'a permis d'en arriver là. Je vous en suis sincèrement reconnaissant.

## **Au Docteur Anny APPERT-FLORY**

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet de thèse,  
Pour votre précieuse aide dans le domaine hématologique,  
Pour votre disponibilité et votre sympathie,  
Soyez assuré de mes sincères remerciements.

## **Au service de réanimation médico-chirurgicale de l'Archet 2**

A tous les étages, médical, paramédical, administratif, je tiens à adresser mes remerciements et ma sincère reconnaissance pour l'aide et le soutien dont vous m'avez fait part.

L'enseignement apporté dans cette structure est une valeur ajoutée certaine.  
L'absence de lumière n'assombrie pas la joie et la bonne humeur qui y règne.  
Merci à tous, restez comme vous êtes.

## **A tous les services d'anesthésies et de réanimations du CHU**

Citer le nom de toutes les personnes, impliquées de près ou de loin dans ma formation serait trop long, et j'en oublierai certainement.

Sachez que ces cinq années ont été pour moi exceptionnellement riches en enseignement médical, moral, relationnel, et que sans vous je ne serais pas là. Certains moments resteront inoubliables, et j'essayerais de faire de mon mieux pour étendre cet enseignement exemplaire que vous m'avez apporté.

## **A l'équipe de réanimation polyvalente de l'hôpital d'Antibes**

Un semestre exceptionnel grâce à une diversité des compétences dans une ambiance de travail admirable.

J'ai beaucoup appris de votre enseignement.

Un grand merci pour votre accueil, votre convivialité, votre confiance.

## **Au SAMU-SMUR de Nice**

Une expérience riche, un partage de connaissance fructueux, au sein d'une  
équipe d'urgence accueillante et chaleureuse.  
Merci au Professeur Jacques LEVRAUT pour ce semestre dans vos équipes, et  
pour les gardes que vous me permettez de poursuivre.

## **A mes co-internes**

Pour tous ces moments partagés, pour votre bonne humeur perpétuelle, qui  
m'ont permis d'avancer sans voir le temps passer.  
Un grand merci.

## **Et à tous ceux que j'ai oubliés**

Tellement de personnes m'ont apporté durant ces études, que j'en oublie  
certainement.  
Merci à tous.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	p2
1. L'insuffisance hépatique .....	p3
2. Systèmes de suppléance hépatique .....	p3
3. Objectif de l'étude .....	p4
<b>PATIENTS &amp; METHODES</b> .....	p5
1. Patients .....	p6
2. Données collectées .....	p6
2.1 Critères d'inclusion .....	p6
2.2 Critères d'exclusion .....	p6
3. Critère de jugement principal .....	p7
4. Critère de jugement secondaire .....	p7
5. Le système MARS .....	p8
6. L'anticoagulation .....	p11
7. Les évènements hémorragiques .....	p11
8. Analyse statistique .....	p11
<b>RESULTATS</b> .....	p12
1. Caractéristique de la population .....	p13
2. Indication du MARS .....	p14
3. Le traitement MARS .....	p15
3.1 Evolution de la bilirubine .....	p15
3.2 Evolution des paramètres biologique de l'hémostase .....	p16
3.3 Transfusion post MARS .....	p16
3.4 Evènement hémorragique post MARS .....	p18
<b>DISCUSSION</b> .....	p19
1. Le traitement MARS .....	p20
2. Variation des paramètres de l'hémostase .....	p22
3. Besoin transfusionnel post MARS .....	p23
<b>CONCLUSION</b> .....	p26
<b>PERSPECTIVES</b> .....	p28
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	p30
<b>ANNEXES</b> .....	p34
Annexe 1 : Image du MARS dans son ensemble .....	p35
Annexe 2 : Etat de saturation des membranes du MARS .....	p36
<b>RESUME</b> .....	p37
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	p39

# **Introduction**

## **1. L'insuffisance hépatique**

L'insuffisance hépatique est une maladie grave dont la mortalité peut atteindre jusqu'à 80%. La destruction du parenchyme hépatique peut résulter de 3 mécanismes différents : l'insuffisance hépatique aigue (IHA) sur foie précédemment sain (hépatite fulminante, intoxication médicamenteuse...), la décompensation aigue d'une hépatopathie chronique du fait de la survenue d'un événement intercurrent (hémorragie digestive, infection d'ascite, sepsis...) et enfin, l'évolution chronique d'une maladie hépatique au stade terminal devenue irréversible [1].

La perte des capacités d'épuration du foie conduit à l'accumulation de toxines responsables de l'encéphalopathie, du syndrome hépatorénal, de l'ictère et de l'évolution vers la défaillance multi viscérale en l'absence de traitement [2]. Bien que la prise en charge de ces patients se soit améliorée depuis ces dernières années, la mortalité en soins intensifs spécialisés varie encore de 37 à 60% selon les auteurs et le stade de prise en charge [3]. Le traitement de référence en dehors du traitement médical reste la transplantation hépatique mais elle ne s'adresse pas à tous les malades et, pour ceux dont l'indication est retenue, la mortalité en liste d'attente atteint près de 30%. De plus, le nombre de greffons disponibles reste toujours nettement inférieur à la demande. C'est la raison pour laquelle depuis plusieurs années des tentatives de mise au point de systèmes de suppléance du foie ont été développés pour proposer un système d'attente de la régénération spontanée de l'organe ou la disponibilité d'un greffon hépatique.

## **2. Systèmes de suppléance hépatique**

Trois grands types de dispositifs ont été développés : la perfusion sur foie extra corporel, les foies bioartificiels et les dispositifs non biologiques représentés essentiellement par la dialyse à l'albumine.

Développé par Mitzner à partir de 1993 [4], le concept de dialyse à l'albumine consiste en l'élimination du sang des patients en défaillance hépatique, des substances toxiques liées à l'albumine.

Le sérum albumine humaine est un anti oxydant puissant mais également un transporteur de substances endogènes, comme la bilirubine, les sels biliaires, les acides gras à chaînes longues, le NO, mais aussi des substances exogènes comme les médicaments.

Un certain nombre de substances non éliminées par le foie lors des insuffisances hépatiques et liées à l'albumine (l'ammoniac, le tryptophane, et les benzodiazépines endogènes) exercent des effets toxiques sur différents organes dont le cerveau.

Cette fonction de transport des toxines hépatiques par l'albumine humaine fait de celle-ci une cible privilégiée pour des procédés de détoxification du foie. Actuellement, le système le plus développé est le système MARS® qui utilise une dialyse à l'albumine pour remplacer les fonctions de détoxification du foie. Deux autres systèmes utilisant une même approche ont été proposés : le système Prometheus développé par la société Fresenius Medical Care, et la dialyse simple à l'albumine (SPAD : Single Pass Albumine Dialysis) qui utilise un circuit simple où le sang du patient circule contre de l'albumine qui n'est pas purifiée après s'être chargée en toxines et est remplacée en permanence. L'expérience est faible.

Dans le service, nous avons opté depuis plusieurs années pour le système MARS et près de 100 patients ont été traités.

Cependant, la défaillance hépatique est associée à un défaut de synthèse des facteurs pro et anticoagulant, une thrombopénie et thrombopathie ainsi qu'une hyper fibrinolyse [5-6].

Ces éléments de la coagulation étant déjà en faible quantité, l'utilisation d'une membrane d'épuration extracorporelle pourrait les séquestrer, les éliminer, ou les modifier malgré la biocompatibilité du matériel et, par ce biais, conduire à des problèmes hémorragiques.

Dans ce contexte, la question de la sécurité de l'utilisation du MARS reste incertaine et a été mise en doute dans un certain nombre d'études [7-8-9].

### **3. Objectif de l'étude**

L'objectif de ce travail est d'évaluer les modifications du bilan d'hémostase et la transfusion induite par le MARS chez les patients présentant une insuffisance hépatique au stade d'encéphalopathie.

## **Patients et méthodes**

## **1. Patients**

Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique réalisée dans une réanimation polyvalente à orientation hépatique au CHU de Nice. D'octobre 2004 à juillet 2015, les données ont été collectées à partir de patients ayant bénéficiés de séance d'épuration hépatique par traitement MARS pour une encéphalopathie hépatique secondaire à une insuffisance hépatique aigue, ou aigue sur chronique.

## **2. Données collectées**

Les données démographiques (âge, sexe), le score pronostique (IGS2) [10], le score de MELD (Model for End Stage Liver Disease) [11], la greffe hépatique en urgence, la survie à 1 mois, l'étiologie principale de l'insuffisance hépatique et les caractéristiques des séances de MARS (durée et nombre par patient) ont été rapportés afin de comparer notre population à la littérature du sujet. Les examens biologiques ont été réalisés dans les laboratoires du CHU de Nice, avec les étalonnages actualisés selon la réglementation en vigueur.

### **2.1 Les critères d'inclusion :**

Tous les patients majeurs admis en réanimation pour insuffisance hépatique compliquée d'encéphalopathie hépatique justifiant une ou plusieurs séances de MARS ont été inclus dans l'étude.

### **2.2 Les critères d'exclusion :**

Nous avons exclu les séances comportant des données insuffisantes ou ininterprétables telles qu'une hémorragie active précédant immédiatement le MARS, la transfusion de produit sanguin durant le MARS ou entre les bilans pré et post MARS ou bien encore une durée de la séance inférieure à 4h.

### **3. Le critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal était l'aggravation des paramètres biologiques de l'hémostase après chaque séance de MARS. Elle était évaluée par la variation de l'hémoglobine, du TP (temps de prothrombine), TCA (temps de céphaline activé), fibrinogène et plaquettes.

Ces éléments biologiques ont été extraits selon le schéma suivant : le bilan pré MARS correspond aux données extraites du bilan se rapprochant le plus de l'initiation de la séance sans dépasser les 24h la précédant ; le second bilan post MARS est réalisé au plus tard à 24h de la séance.

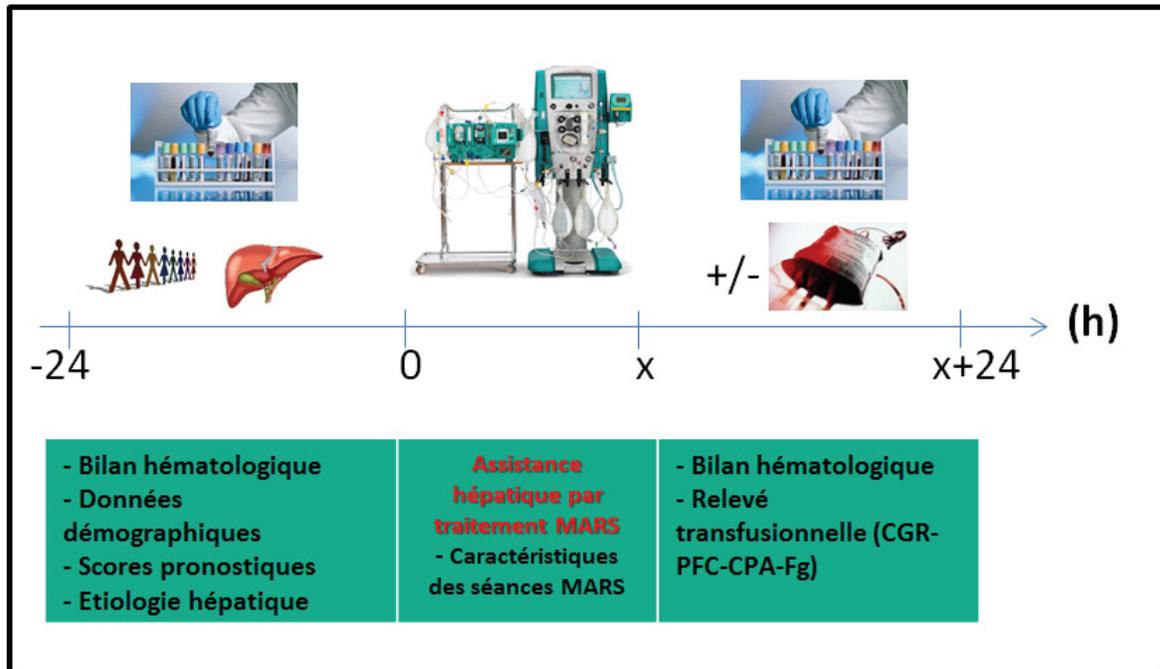
### **4. Le critère de jugement secondaire**

Le critère de jugement secondaire recherchait l'imputabilité du MARS dans les transfusions suivant les 24h post séance.

Il était évalué en comparant les variations des paramètres de la coagulation en fonction du statut transfusionnel du patient : PFC (plasma frais congelé), CPA (concentré de plaquettes d'aphérèse), fibrinogène ou CGR (concentré de globules rouges) dans les 24h après la fin des séances de MARS. Nous avons comparé le pourcentage de variation de l'hémoglobine avant et après MARS pour le groupe transfusion CGR ou non transfusion CGR. De la même manière, nous avons comparé le pourcentage de variation du TP et du TCA en fonction de la transfusion de PFC ; le pourcentage de variation de plaquette pour la transfusion de CPA ; ainsi que le pourcentage de variation de fibrinogène pour la transfusion de fibrinogène.

La figure 1 reflète la méthodologie en fonction du temps.

Figure 1 : Méthode de relever des données



Les prélèvements du bilan hématologique étaient réalisés au plus tard dans les 24 heures (h) encadrant le MARS ; toutes transfusions de produit sanguin labile (concentré de globules rouges (CGR), Plasma frais congelé (PFC), concentré de plaquette d'aphérèse (CPA) et fibrinogène (Fg)) dans les 24h post MARS étaient rapportées.

Le temps « 0 » correspond à l'initiation de la séance MARS et « x » à sa fin.

Enfin, nous avons étudié l'évolution de la bilirubine avant et après traitement MARS comme marqueur d'efficacité des séances.

## 5. Le Système MARS

La technologie MARS® (Molecular Adsorbents Recirculating System) de la société TERAKLIN, devenue Gambro-Hospal, a été développée par Stange et Mitzner [4] et est utilisée chez l'homme pour la première fois en 1996 [12].

Le module MARS® (Figure 2) complète un appareil d'épuration extra-rénale conventionnel, qu'il s'agisse d'un générateur de dialyse ou d'un moniteur d'hémodilution. Il est constitué :

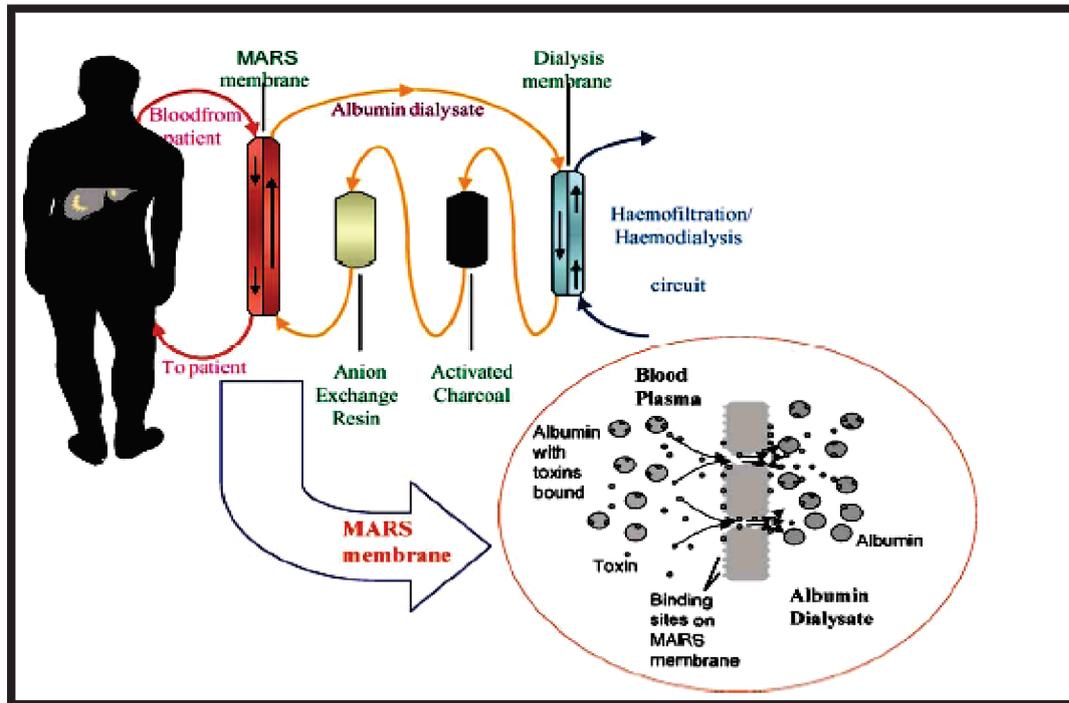
- Du moniteur MARS®
- D'un kit de traitement à usage unique avec le kit MARS® qui comprend :

- Un premier dialyseur pour l'élimination des toxines (MARS®-FLUX). C'est un module muni d'une membrane, sous forme de fibres creuses, recouverte d'albumine avec un seuil de coupure de 50 kD. Il sépare le sang de la solution d'albumine exogène qui circule dans la zone extra capillaire. Pendant un traitement, les toxines liées à l'albumine plasmatique migrent, par diffusion « aidée », vers l'albumine présente sur la membrane, puis la traversent pour se fixer sur l'albumine présente dans le circuit secondaire. Cette dernière étant rapidement saturée en molécules toxiques, 2 cartouches absorbantes montées en série sur le circuit clos d'albumine permet la séquestration de ces molécules hydrophobes, et par cela la régénération de l'albumine (figure 3).
  - Un filtre d'adsorption des toxines par échanges ioniques sur des résines,
  - Une colonne d'adsorption par charbon actif,
  - Un second dialyseur (membrane DIA-FLUX) d'épuration complémentaire du sang situé entre le circuit albumine et le circuit dialysat permet d'éliminer les toxines hydrosolubles du circuit secondaire mais aussi l'urée, le potassium et l'ammoniac.
- Le circuit du MARS est rempli avec 500 ml d'albumine humaine à 20%.

**Figure 2 : Présentation du moniteur MARS®**



Figure 3 : Fonctionnement du MARS®



Après s'être chargé de molécules toxiques, le circuit d'albumine est régénéré par l'intermédiaire de résine échangeuse d'anions et de charbon activé, permettant un nouveau cycle de détoxification.

Le traitement par MARS a été effectué par l'intermédiaire d'un cathéter d'épuration extracorporelle, double lumière, placé position veineuse jugulaire interne ou fémoral, selon les possibilités techniques et l'état de coagulation du patient, autant que possible sous écho guidage.

Le paramétrage du MARS était adapté à l'état hémodynamique, à l'inflation hydro sodé ainsi qu'à la diurèse du patient. Généralement le circuit d'épuration extrarénale fonctionnait en mode CVVHDF (continuous venovenous hemodiafiltration), avec un débit sanguin entre 120 et 180 ml/min, des débits d'ultrafiltration à 1000ml/h, de dialysat à 1000ml/h, du circuit albumine à 150ml/min.

## **6. Anticoagulation**

Dans notre protocole de service, seule la membrane d'épuration en contact avec le sang était héparinée avec 5000UI dans la poche d'amorçage. Aucune anticoagulation systémique, ni locale n'est ajoutée au traitement MARS. En effet, l'état de coagulopathie avancé dans ce contexte d'insuffisance hépatocellulaire grave, avec un risque de saignement accru, et par une durée limitée des séances, posait rarement des problèmes de colmatage ou de coagulation du filtre.

D'autres équipes apportent de façon systématique dans le circuit, soit par de l'héparine non fractionnée soit par des HBPM ce qui rend plus difficile l'interprétation des résultats sur la coagulation comme nous le verrons plus loin.

## **7. Evènements hémorragiques**

Toute hémorragie nécessitant un geste d'hémostase (chirurgie, endoscopie...) en urgence durant la séance ou dans les 24h suivante a été rapportée.

Nos seuils de transfusion de concentrés globulaires suivaient les recommandations des sociétés savantes. Pour les plaquettes, en dehors d'un épisode hémorragique un taux de 50 000 était considéré comme acceptable. Pour le TP, une valeur égale ou supérieure à 30% nous suffisait.

## **8. Analyse statistique**

La description des paramètres biologiques continus a utilisé la présentation moyenne  $\pm$  écart-type. La comparaison des moyennes des valeurs avant et après la séance de MARS a utilisé le test de Student pour séries appariées pour tenir compte de la variabilité intra-individuelle. La comparaison des valeurs des différences en fonction du statut « transfusé » ou non, a utilisé le test de Student. Le risque alpha a été fixé à 0,05 pour l'ensemble des tests. L'ensemble des tests a été réalisé avec le logiciel Minitab version 14.

Un  $p < 0.05$  a été considéré comme statistiquement significatif.

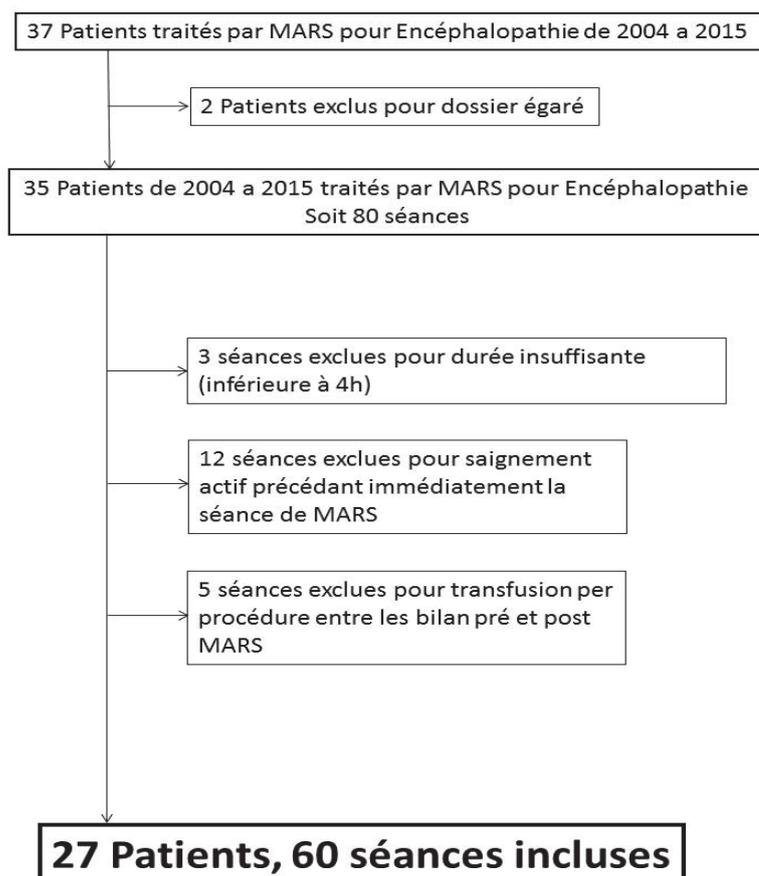
# Résultats

## 1. Caractéristique de la population

Nous avons étudié 80 traitements par le MARS réalisés chez 37 patients consécutifs. Parmi celles-ci, 20 séances ont été exclues pour : insuffisance de données chez 2 patients, 3 pour une durée de traitement insuffisante, 12 pour saignement actif précédant la séance et 5 pour transfusion entre les bilans pré et post MARS. L'analyse statistique porte sur 60 séances de MARS réalisées chez 27 patients (13 femmes et 14 hommes, d'âge moyen de 49 ans) (figure 4). Le score moyen d'IGS2 et de MELD était respectivement de 52 et 30. Cinquante-deux pourcent des patients restaient vivants à 1 mois, 37% ont nécessité une transplantation hépatique orthotopique en urgence (Tableau 1).

Figure 4 : diagramme de flux

### Diagramme de Flux



**Tableau 1 : Caractéristiques de la population**

<b>Nombre</b>	<b>27</b>
<b>Sexe h/f</b>	14/13
<b>Age (ans)</b>	49 (23-67)
<b>IGS 2 avant MARS</b>	52 (35-81)
<b>MELD avant MARS</b>	30 (15-40)
<b>Transplantation hépatique (%)</b>	10/27 (37)
<b>Survie à 1 mois (%)</b>	14/27 (52)

L'âge, l'IGS2, le score de MELD sont exprimés en moyenne (min-max).

Parmi les 27 patients traités, 10 malades ont pu bénéficier d'une greffe hépatique avec une survie à 1 mois de 50%. Dans le groupe non transplanté (n =17), 9 patients ont eu une survie supérieure à 1 mois. Il existe une différence significative dans la valeur du MELD à l'admission entre les patients décédés avant le 1<sup>o</sup> mois et les survivants, qu'ils aient eu ou non une transplantation ( $33, 3 \pm 5.5$  vs  $26.4 \pm 6.5$  ;  $p : 0.005$ ).

## **2. Indication du MARS**

L'indication du MARS était une encéphalopathie grade 2 ou plus, dont l'origine était chez 8 patients (30%) une décompensation aigue d'une hépatopathie chronique et chez 9 malades (33% des cas) une hépatite aigue d'origine toxique. Quatre patients avaient une hépatite alcoolique grave cortico résistante (14.8%), et 4 une hépatite aigue virale. (14.8%). Une origine auto immune ou idiopathique a été évoquée chez deux autres patients (tableau 2).

**Tableau 2 : Origine de l'encéphalopathie hépatique**

<b>Toxique médicamenteuse aigue</b>	9 (33%)
<b>OH aigue</b>	4 (14.8%)
<b>Viral aigue</b>	4 (14.8%)
<b>Auto-immune aigue</b>	1 (3.7%)
<b>Idiopathie aigue</b>	1 (3.7%)
<b>Aigue sur chronique</b>	8 (30%)

### 3. Le traitement MARS

La durée moyenne de chaque séance était de 8.6 h (4-16), chaque patient ayant bénéficié en moyenne de 2 (1-4) séances. Les taux moyens des paramètres biologiques précédant les séances sont illustrés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Paramètres biologiques précédant la séance MARS**

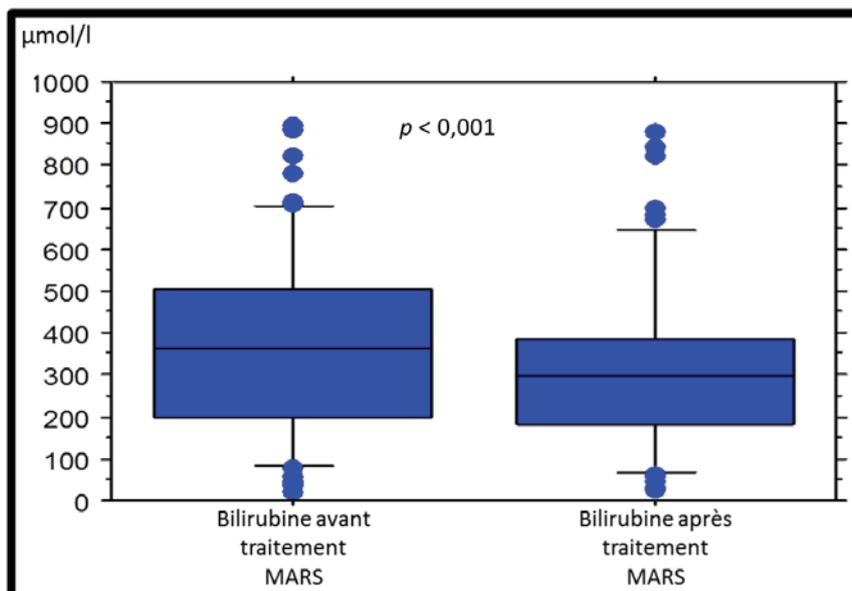
<b>Bilirubine (micromol/l)</b>	379,4 ± 223.9
<b>TP (%)</b>	39 ±18
<b>TCA (s)</b>	54.4 ±16.2
<b>Fibrinogène (g/l)</b>	2,03 ±1.26
<b>Hémoglobine (d/dl)</b>	10,0 ±1.5
<b>Plaquettes (/mm3)</b>	106033 ± 58036

Les paramètres biologiques sont exprimés en moyenne ± écart type.

#### 3.1 Evolution de la bilirubinémie, reflet de l'efficacité biologique du traitement MARS

Un des effets reconnus du MARS est de baisser les taux de bilirubine totale plasmatique chez les patients traités. Nous avons donc retenu ce critère comme marqueur de l'efficacité des séances. Lors des 60 séances, le taux de bilirubine totale baisse en moyenne de 16% (379.43 ± 223.9 vs 317.5 ± 207.7 ;  $p < 0.001$ ) (figure5).

**Figure 5 : Evolution de la bilirubine**



### 3.2 Evolution des paramètres biologiques de l'hémostase

En comparant la variation des paramètres de l'hémostase en fonction du temps, nous avons observé une décroissance de l'hémoglobine, des plaquettes et du fibrinogène. A contrario, nous retrouvons une ascension du TCA. Le TP restait stable à 38%. Seules les décroissances du taux d'hémoglobine et de plaquettes étaient statistiquement significatives après les séances de MARS (tableau 4).

**Tableau 4 : Evolution des paramètres hématologiques lors des 60 séances**

	Moyenne Avant MARS	Moyenne Apres MARS	Variation avant après mars	<i>p</i>
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	10,0 ± 1.5	9,4 (+/-1.4)	-0,6 ± 1.5	0,001
<b>TP (%)</b>	38 ± 18	38 ± 20	0 ± 9	<i>ns</i>
<b>TCA (s)</b>	54,4 ± 16.2	58,6 ± 22.7	4,2 ± 18.8	<i>ns</i>
<b>Plaquettes (/mm<sup>3</sup>)</b>	106033 ± 58036	86417 ± 51873	-19617 ± 33343	0,0001
<b>Fibrinogène (g/l)</b>	2,03 ± 1.26	1,92 ± 1.30	-0,11 ± 0.49	<i>ns</i>

Les paramètres biologique sont exprimé en moyenne +/- écart type.

### 3.3 Transfusion post MARS

Dans les 24h suivant les 60 séances de MARS, 15 (25%) ont été suivies d'une transfusion en CGR, 16 (26.7%) en PFC, 8 (13,3%) en plaquettes et 8 (13,3%) en fibrinogène. En d'autre terme, 75% des 60 séances n'ont pas été suivi de transfusion de produit sanguin labile ni de fibrinogène.

Concernant la transfusion, nous n'observons aucunes différences significatives de variation de l'hémoglobine entre les groupes transfusés en CGR ou non. De même aucune différence pour les variations du TP et du TCA en fonction de la transfusion de PFC, des taux de plaquettes en fonction de leurs transfusions, et du taux de fibrinogène et sa délivrance.

Ces données sont rapportées dans le tableau 5 et la figure 6.

**Tableau 5 : Variation des paramètres biologiques en fonction des statuts transfusionnels.**

	Nombre de séance	Variation de l'hémoglobine avant-après MARS	<i>p</i>
<b>Transfusion CGR-</b>	45 (75%)	-0,74(-7.18%)(+/-1.49)	<i>n.s.</i>
<b>Transfusion CGR+</b>	15 (25%)	-0,44(-4.83%)(+/-1.51)	
	Nombre de séance	Variation du TP avant-après MARS	<i>p</i>
<b>Transfusion PFC-</b>	44 (76.3%)	0(0%) (+/-8.1)	<i>n.s.</i>
<b>Transfusion PFC+</b>	16 (26,7%)	-1,6(-5.47%)(+/-12.0)	
	Nombre de séance	Variation du TCA avant-après MARS	<i>p</i>
<b>Transfusion PFC-</b>	44 (76.3%)	5,9(+11.8%)(+/-20.6)	<i>n.s.</i>
<b>Transfusion PFC+</b>	16 (26,7%)	-0,5(-0.7%)(+/-12.3)	
	Nombre de séance	Variation du fibrinogène avant-après MARS	<i>p</i>
<b>Transfusion Fg-</b>	52 (86.7%)	-0,101(-5.116%)(+/-0.508)	<i>n.s.</i>
<b>Transfusion Fg+</b>	8 (13,3%)	-0,223(-17.438%)(+/-0.385)	
	Nombre de séance	Variation des plaquettes avant-après MARS	<i>p</i>
<b>Transfusion Plq-</b>	52 (86.7%)	-20769(-18.3%) (+/-4810)	<i>n.s.</i>
<b>Transfusion Plq+</b>	8 (13,3%)	-12125(-21.0%) (+/-8134)	

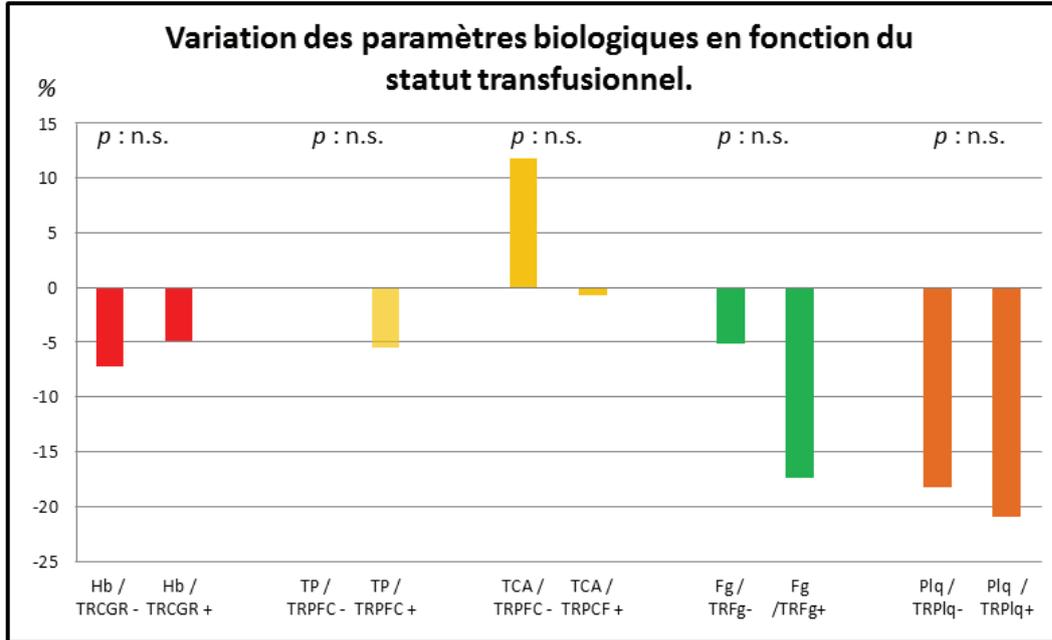
Les paramètres biologiques sont exprimés en moyenne +/- écart type.

Hb : hémoglobine ; TP : temps de prothrombine, TCA : temps céphaline activé ; Fg : fibrinogène, Plq : plaquettes

CGR : concentré de globules rouge ; PFC : plasma frais congelé

- : absence ; + présence

Figure 6 Variation des paramètres biologiques en fonction du statut transfusionnel.



Les paramètres biologiques sont exprimés en moyenne +/- écart type.

Hb : hémoglobine ; TP : temps de prothrombine, TCA : temps céphaline activé ; Fg : fibrinogène, Plq : plaquettes

CGR : concentré de globules rouges ; PFC : plasma frais congelé

TR : transfusion ; - : absence ; + présence

### 3.4 Evènement hémorragique post traitement MARS

Durant les séances et dans les 24h les succédant, nous n'avons retrouvé aucune hémorragie significative nécessitant le recours à un geste d'hémostase en urgence.

## **Discussion**

## **1. Le traitement MARS**

Plus de 4000 patients ont été traités à ce jour par le système d'épuration hépatique MARS®. Deux méta-analyses en 2004 [13-14] évaluent l'effet des supports hépatiques artificiels et bio artificiels chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique aiguë et d'une insuffisance hépatique sur hépatopathie chronique. Celle issue du groupe Cochrane 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 améliorent l'encéphalopathie et semblent diminuer de 33 % la mortalité chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique aiguë sur hépatopathie chronique (RR, 0,67 ; 95% CI, 0,51-0,90).

Deux études prospectives randomisées [15-16] 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 hépatocellulaire 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.

L'essai portant sur le syndrome hépatorénal 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® ( $p < 0,01$ ), avec une efficacité démontrée sur la pression artérielle, le volume urinaire, la créatininémie et la bilirubinémie.

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 hépatorénal. 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 (17). Cette étude, controversée, compare le traitement par le système MARS® pendant 5 jours 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.

Enfin, un essai randomisé prospectif multicentrique européen portant sur 189 patients présentant une décompensation aiguë sur une hépatopathie chronique avec atteinte rénale et une encéphalopathie [18] n'a pas réussi à montrer une amélioration de la survie à un mois entre le traitement standard et le MARS. Les résultats sur les stades avancés de l'encéphalopathie sont à la limite de la significativité. Dans ce travail, aucune complication majeure ne peut être rattachée à l'utilisation du MARS.

**Au Total :** *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 semble, dans notre étude portant sur 60 traitements MARS réalisés sur 27 patients, que les séances de traitement par le MARS induisent des variations significatives des paramètres de l'hémostase. En effet, le taux d'hémoglobine est significativement plus bas après les séances (10.0vs9.3g/dl ; p<0.001), de même que pour le taux de plaquettes (106033vs86417/mm<sup>3</sup> ; p<0.0001). Comme le rapporte l'ensemble des articles portant sur l'efficacité du MARS (19)(20), une décroissance significative du taux de bilirubine a aussi été observée dans ce

travail (379.4 vs 317.5 micromol/l,  $p < 0.0001$ ). Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques, les données biologiques initiales, les caractéristiques des séances sont comparables à la littérature [18], hormis pour les scores de gravités qui paraissent plus élevés en rapport avec la sélection de notre population (encéphalopathie uniquement).

## **2. Variation des paramètres de l'hémostase**

Le taux d'hémoglobine, en soit, ne fait pas directement partie des paramètres de l'hémostase. Pour autant, il y participe activement par l'effet rhéologique des globules rouge qui rapproche les plaquettes de l'endothélium et favorise ainsi l'hémostase primaire [5]. C'est pourquoi, un taux d'hématocrite supérieur à 25% est recommandé chez les patients insuffisants hépatiques afin de limiter le risque hémorragique. Peu d'étude s'intéressent à la variation de l'hémoglobine induite par le MARS. Faybik et coll. [21] ne retrouvent pas de variation significative de l'hémoglobine avant et après MARS, mais dans cette étude, il était question de l'intérêt de l'anticoagulation régionale au citrate pour le MARS. Tout comme Lai et coll. [22], nous avons mis en évidence dans notre étude une baisse significative du taux d'hémoglobine qui pourrait altérer la bonne formation du clou plaquettaire et par cela augmenter le risque hémorragique de ces patients. Cette perte d'hémoglobine pourrait s'expliquer par le défaut de restitution des kits de dialyse MARS, ou par le colmatage du filtre séquestrant des globules rouges, ou bien encore par une hémolyse induite par le MARS ou l'insuffisance rénale. D'autres travaux seraient nécessaires afin de répondre à ces questions.

Concernant le taux de plaquettes, comme déjà publié [9-23], nous avons objectivé une décroissance significative des thrombocytes. Cette situation pourrait s'expliquer, en partie, par la séquestration et la consommation [24] des plaquettes au sein même du filtre, comme pour la plupart des circulations extracorporelles au travers d'une bio membrane [25], ou bien par l'activation du complément par action immunologique de la membrane [26]. Faybik et coll. [27] ont utilisé des prostaglandines I2 pour limiter la formation de thrombus plaquettaire, permettant d'améliorer sensiblement la biocompatibilité de la membrane. Bismuth et coll [28] recommandent l'usage systématique d'acide tranexamique au cours des séances MARS. Des lors, la question de l'anticoagulation se pose. Dans notre service de réanimation hépatique, nous avons choisi de ne pas anti coaguler de manière systémique les

patients traités par MARS. En effet, la situation hématologique et hémostatique de ces patients étant majoritairement précaire, et donc à haut risque hémorragique, l'héparinothérapie ne pourrait qu'aggraver la situation. De plus, la variation des paramètres de l'hémostase et l'évaluation du besoin transfusionnel serait largement biaisé par la présence d'héparine circulante. Trois études, portant sur le risque hémorragique lié au MARS, utilisent une héparinothérapie curative [7-9-27], ce qui pourrait remettre en question leurs résultats. Par ailleurs, la durée des séances étant plutôt courte (environ 8 à 10h), le risque de colmatage ou de thrombose de filtre reste une entité rare, et la fiabilité d'une circulation extracorporelle sans anticoagulation a été démontrée [29].

Dans leurs deux publications, Bachli, Faybik et coll. [9-27] objectivent une baisse significative du Fibrinogène que nous n'avons pas retrouvé ; mais dans notre travail, la variation du taux de fibrinogène est à la limite de la significativité ( $p: 0.07$ ), ce qui ne permet pas de conclure formellement, peut-être par manque d'effectif. Pour autant, d'après l'étude de Faybik et coll. publiée dans Critical Care en 2006 [27], le MARS n'induit pas de fibrinolyse, contrairement à ce qui a déjà été publié [8-28]. Dans ce contexte, l'utilisation de la thromboélastographie permettrait de mieux interpréter les troubles de l'hémostase devant l'état de coagulopathie préexistante en rapport avec la maladie hépatique [23].

La bio compatibilité du matériel étant en amélioration constante [24], nous pouvons espérer que ces troubles de l'hémostase induits disparaîtront dans un futur proche.

### **3. Besoin transfusionnel post MARS**

Dans notre série, 20 patients ont reçus des produits sanguins après certaines séances d'épuration hépatique. Mais y a-t-il un lien entre ces apports et les séances de MARS ? Pour essayer de répondre à cette question, nous avons regardé s'il existait une corrélation entre la transfusion et les troubles de l'hémostase induits par le MARS. Concernant l'ensemble des 60 séances de MARS, 25% se sont suivies de transfusion de CGR, 26.7% de PFC, 13.3% de fibrinogène et 13.3% de plaquettes. Nous avons étudié la variation du paramètre biologique influençant une transfusion adéquate. C'est pourquoi, nous avons relié la transfusion de CGR à l'hémoglobine, de PFC au TP et au TCA, du fibrinogène et des plaquettes à leurs taux respectifs. Nous avons ensuite étudié le pourcentage de variation du paramètre biologique en fonction de la transfusion positive ou négative d'un produit dérivé du sang. Il en ressort

que, dans chaque catégorie, il n'y a pas de différence significative entre la variation du paramètre biologique et la transfusion s'y rapportant. Ce que nous pouvons en déduire, c'est que la transfusion des différents produits dérivés du sang n'est pas en rapport avec la variation des paramètres biologiques de l'hémostase induite par le MARS mais plutôt aléatoire et opérateur dépendant. Ces arguments soutiennent le fait que le MARS n'induit pas plus de transfusion. Dans le même sens, aucun évènement hémorragique majeur est à signaler, durant ou après, les 60 séances de MARS. Le système MARS reste proche d'une membrane d'épuration extrarénale, et donc les complications hématologiques restent les mêmes que celles déjà rapportées dans tous les circuits de circulation extra corporelle [30-31].

Concernant les critères d'inclusion, nous avons volontairement choisi d'inclure les patients nécessitant un traitement MARS uniquement dans un contexte d'encéphalopathie. Ces patients ayant le plus mauvais score pronostique (MELD, IGS2), reflètent fréquemment l'état de coagulopathie le plus avancé. C'était dans cette population que nous espérions avoir le plus de trouble de la coagulation induite par le MARS, ce qui permettait d'augmenter la sensibilité du risque hémorragique. Nous n'avons pas étudié l'évolution de l'encéphalopathie car ce n'était pas l'objectif de l'étude.

Dans notre série de patients, il semblerait que les variations de la coagulopathie soient moins fréquentes que dans les études publiées jusqu'alors. Cette différence pourrait s'expliquer en partie par l'absence d'anticoagulation systémique, et la tendance plus faible en durée des séances de MARS [32]. Pour autant, la saturation des membranes de détoxification reste le témoin de l'efficacité des séances de 8h [33].

Par ailleurs, nous avons volontairement exclu les patients qui présentaient une hémorragie active précédant la séance de MARS, ou les séances durant lesquelles des produits dérivés du sang auraient été transfusés, car ces 2 facteurs modifient évidemment les paramètres de l'hémostase. Parmi 5 séances (4 patients) exclues pour transfusion per procédure entre les bilans pré et post MARS, une a été transfusée en tout début de séance suite à un bilan précédent cette séance sans notion hémorragique, 2 ont été transfusés sans notion d'hémorragie durant les séances, et 2 ont présenté une hématomèse durant les séances.

Quelques biais méritent cependant d'être relevés. Le design rétrospectif de l'étude en est le plus important, mais la majorité des études portant sur notre sujet suivent le même modèle [9-23-27]. L'absence d'informations concernant le défaut de restitution du filtre, le défaut de montage du MARS avec une interface air/sang favorisant la thrombose, pourraient modifier les variations des paramètres biologiques.

# Conclusion

Le MARS est un support de défaillance hépatique reposant sur une circulation extracorporelle utilisant un dialysat enrichi à l'albumine pour éliminer les toxines liées à l'albumine. L'état de coagulopathie de ces patients et le risque hémorragique pourraient être aggravés en utilisant ce système de circulation extracorporelle. Notre étude retrouve effectivement une dégradation des paramètres hématologiques portant principalement sur les plaquettes et l'hémoglobine. Pour autant, aucune complication hémorragique grave n'est rapportée. La transfusion succédant les 24h post MARS ne serait pas en rapport avec les séances, mais plutôt aléatoire et opérateur dépendant. Ainsi, nous pouvons conclure que, dans notre population, l'usage du MARS semble n'induire ni de trouble de l'hémostase, ni transfusion, et reste un outil fiable et sécurisant pour nos patients.

# Perspectives

Notre travail semble avoir mis en évidence que la transfusion suivant les 24h des séances n'est pas en rapport avec le traitement MARS, mais plutôt aléatoire et opérateur dépendant. Afin d'améliorer les pratiques transfusionnelles, il paraît souhaitable de protocoliser le déroulement des séances de MARS avec des objectifs précis à atteindre avant chaque séance de MARS en termes d'hémoglobine, de TP, de TCA, de plaquettes, de fibrinogène guidé par des bilans biologiques standardisés encadrant les séances de MARS. Cela permettrait d'uniformiser la prise en charge de nos patients, et de s'orienter vers de nouvelles études prospectives.

## **Références bibliographiques**

## Bibliographies

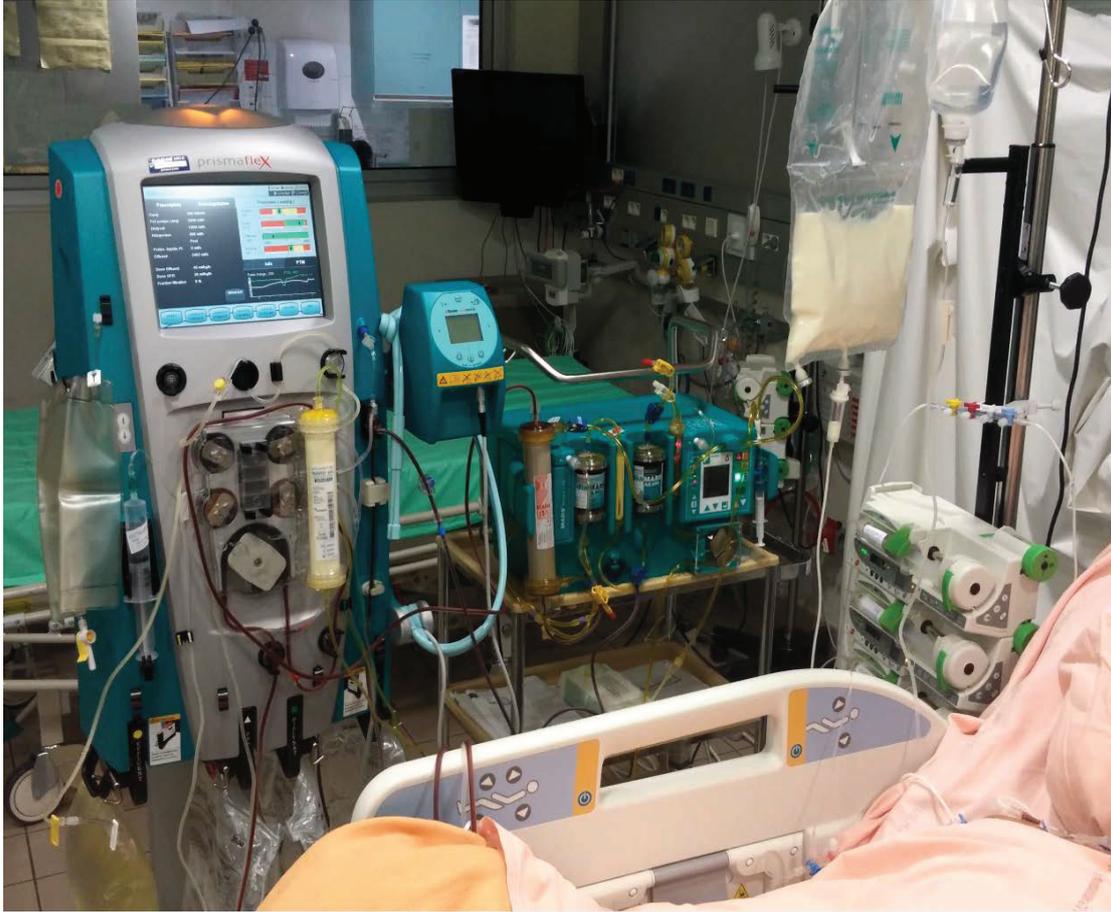
1. Sen S, Williams R, Jalan R, Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver*. 1 avr 2002;22:5-13.
2. Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, Fung JJ, Rakela J. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. mars 2000;6(2):163-9.
3. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology*. 1 août 2001;34(2):255-61.
4. 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*. sept 1993;17(9):809-13.
5. Muciño-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. *Ann Hepatol*. oct 2013;12(5):713-24.
6. Hughes RD, Lane DA, Ireland H, Langley PG, Gimson AES, Williams R. Fibrinogen derivatives and platelet activation products in acute and chronic liver disease. *Clin Sci*. 1 juin 1985;68(6):701-7.
7. Bachli EB, Bösiger J, Béchir M, Stover JF, Stocker R, Maggiorini M, et al. Thromboelastography to Monitor Clotting/Bleeding Complications in Patients Treated with the Molecular Adsorbent Recirculating System. *Crit Care Res Pract [Internet]*. 2011 [cité 19 sept 2015];2011. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3064997/>
8. Mullhaupt B, Kullak-Ublick G, Ambühl P, Maggiorini M, Stocker R, Kadry Z, et al. First clinical experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure. *Liver*. 1 avr 2002;22:59-62.
9. Bachli EB, Schuepbach RA, Maggiorini M, Stocker R, Müllhaupt B, Renner EL. Artificial liver support with the molecular adsorbent recirculating system: activation of coagulation and bleeding complications. *Liver Int*. 1 mai 2007;27(4):475-84.
10. Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (saps ii) based on a european/north american multicenter study. *JAMA*. 22 déc 1993;270(24):2957-63.
11. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 1 févr 2001;33(2):464-70.
12. Stange J, Mitzner S. A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patients blood and a bioartificial liver. *Int J Artif Organs*. nov 1996;19(11):677-91.
13. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KLC. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: A meta-analysis. *Liver Transpl*. 1 sept 2004;10(9):1099-106.
14. Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cité 19 sept 2015]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003628.pub2/abstract>

15. 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.* 1 mai 2000;6(3):277-86.
16. Heemann U, Treichel U, Loock J, Philipp T, Gerken G, Malago M, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: A prospective, controlled study. *Hepatology.* 1 oct 2002;36(4):949-58.
17. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology.* 1 déc 2007;46(6):1853-62.
18. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology.* 1 mars 2013;57(3):1153-62.
19. Stange, Mitzner, Risler, Erley, Lauchart, Goehl, et al. Molecular Adsorbent Recycling System (MARS): Clinical Results of a New Membrane-Based Blood Purification System for Bioartificial Liver Support. *Artif Organs.* 1 avr 1999;23(4):319-30.
20. Vaid A, Chweich H, Balk EM, Jaber BL. Molecular Adsorbent Recirculating System as Artificial Support Therapy for Liver Failure: A Meta-Analysis. *ASAIO J.* janv 2012;58(1):51-9.
21. Faybik P, Hetz H, Mitterer G, Krenn CG, Schiefer J, Funk G-C, et al. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system\*: *Crit Care Med.* févr 2011;39(2):273-9.
22. 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.* 10 sept 2005;31(11):1544-9.
23. Doria C, Mandalà L, Smith JD, Caruana G, Scott VL, Gruttadauria S, et al. Thromboelastography used to assess coagulation during treatment with molecular adsorbent recirculating system. *Clin Transplant.* 1 août 2004;18(4):365-71.
24. Ran F, Nie S, Zhao W, Li J, Su B, Sun S, et al. Biocompatibility of modified polyethersulfone membranes by blending an amphiphilic triblock co-polymer of poly(vinyl pyrrolidone)-b-poly(methyl methacrylate)-b-poly(vinyl pyrrolidone). *Acta Biomater.* sept 2011;7(9):3370-81.
25. Lucchi L, Ligabue G, Marietta M, Delnevo A, Malagoli M, Perrone S, et al. Activation of Coagulation During Hemodialysis: Effect of Blood Lines Alone and Whole Extracorporeal Circuit. *Artif Organs.* 1 févr 2006;30(2):106-10.
26. Hughes RD, Nicolaou N, Langley PG, Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Plasma Cytokine Levels and Coagulation and Complement Activation During Use of the Extracorporeal Liver Assist Device in Acute Liver Failure. *Artif Organs.* 1 oct 1998;22(10):854-8.
27. 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(1):R24.

28. Bismuth B, Boitard J, Tournoys A, Louvet A, Dharancy S, Wartel F, et al. P.388 - Diminution du TAFI et activation endothéliale : un rôle clé dans les troubles de coagulation de l'insuffisance hépatique aiguë sévère traitée par le système MARS<sup>®</sup>.  
/data/revues/03998320/00330HS1/242\_2/ [Internet]. 2 avr 2009 [cité 20 sept 2015];  
Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/207504>
29. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. févr 2004;50(1):76-80.
30. Davenport A. The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. nov 1997;30(5 Suppl 4):S20-7.
31. Saliba F. The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS<sup>®</sup>) in the intensive care unit: a rescue therapy for patients with hepatic failure. *Crit Care*. 2006;10(1):118.
32. Camus C, Lavoué S, Gacouin A, Compagnon P, Boudjéma K, Jacquelinet C, et al. Liver Transplantation Avoided in Patients With Fulminant Hepatic Failure Who Received Albumin Dialysis With the Molecular Adsorbent Recirculating System While on the Waiting List: Impact of the Duration of Therapy. *Ther Apher Dial*. 1 déc 2009;13(6):549-55.
33. Evenepoel P, Maes B, Wilmer A, Nevens F, Fevery J, Kuypers D, et al. Detoxifying Capacity and Kinetics of the Molecular Adsorbent Recycling System. *Blood Purif*. 2003;21(3):244-52.

# **Annexes**

## Traitement MARS dans son ensemble



## Dispositif MARS



De gauche à droite : la membrane MARS FLUX, DIA MARS IE 250 (échangeur d'ions) et DIA MARS AC 250 (Charbon actif) en début de traitement.



De gauche à droite : la membrane MARS FLUX, DIA MARS IE 250 (échangeur d'ions) et DIA MARS AC 250 (Charbon actif) en fin de traitement. Notez la différence de teintes des membranes témoins de l'adsorption des toxines présentes dans le dialysat d'albumine.

## Résumé

## **Introduction**

L'insuffisance hépatique est une pathologie fréquente et grave dont la mortalité peut atteindre 80%. La perte des capacités d'épuration hépatique conduit à l'accumulation de toxiques responsables de défaillances d'organes, dont l'encéphalopathie, signant l'apparition d'un œdème cérébral. Le seul traitement reste la transplantation hépatique, difficile d'accès compte tenu de la pénurie de greffon. Le traitement MARS® (Molecular Absorbent Recirculating System) permet de suppléer à certaines fonctions hépatiques en épurant les toxines liées à l'albumine et ainsi attendre soit une régénération hépatique soit un greffon. Chez ces patients atteints de trouble de la coagulation, l'épuration extracorporelle par ce système pourrait poser des problèmes hémorragiques. L'objectif est d'évaluer les modifications du bilan d'hémostase et la transfusion induite par le MARS.

## **Patients et méthode**

Etude rétrospective mono centrique. De 2004 à 2015 toutes les séances de MARS menées chez des patients au stade d'encéphalopathie ont été incluses. Etaient exclues les séances récemment précédées d'hémorragie et celles où une transfusion était effectuée entre les bilans. La variation des paramètres hématologiques avant et après les séances sont rapportés. Afin de rechercher l'imputabilité du MARS dans les transfusions, nous avons comparé la variation des paramètres de l'hémostase en fonction de la transfusion.

## **Résultat**

Chez nos 27 patients représentant 60 séances de MARS, nous constatons des variations moyennes significatives de l'hémoglobine (10.0vs9.3g/dl ;  $p < 0.001$ ) et des plaquettes (106033vs86417/mm<sup>3</sup> ;  $p < 0.0001$ ). Aucune différence n'est retrouvée sur le TP (temps de prothrombine), TCA (temps de céphaline activé) et fibrinogène. Concernant la transfusion, nous n'observons aucune différence significative de variation de l'hémoglobine entre les groupes transfusés en CGR (concentré de globules rouges) ou non. De même aucune différence n'est retrouvée pour le TP, le TCA, les plaquettes ou le fibrinogène avec ou sans apport exogène.

Dans notre population, l'usage du MARS semble n'induire ni de trouble de l'hémostase, ni transfusion.

**Mots clefs** : MARS, encéphalopathie, transfusion, hémorragie, hémostase, coagulopathie.

## **Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

# Résumé

## Evolution de l'hémostase et besoin transfusionnel induit par le MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) chez des patients présentant une insuffisance hépatocellulaire sévère.

### Introduction

L'insuffisance hépatique est une pathologie fréquente et grave dont la mortalité peut atteindre 80%. La perte des capacités d'épuration hépatique conduit à l'accumulation de toxiques responsables de défaillances d'organes, dont l'encéphalopathie, signant l'apparition d'un œdème cérébral. Le seul traitement reste la transplantation hépatique, difficile d'accès compte tenu de la pénurie de greffon. Le traitement MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) permet de suppléer à certaines fonctions hépatiques en épurant les toxines liées à l'albumine et ainsi attendre soit une régénération hépatique soit un greffon. Chez ces patients atteints de trouble de la coagulation, l'épuration extracorporelle par ce système pourrait poser des problèmes hémorragiques. L'objectif est d'évaluer les modifications du bilan d'hémostase et la transfusion induite par le MARS.

### Patients et méthode

Etude rétrospective mono centrique. De 2004 à 2015 toutes les séances de MARS menées chez des patients au stade d'encéphalopathie ont été incluses. Etaient exclues les séances récemment précédées d'hémorragie et celles où une transfusion était effectuée entre les bilans. La variation des paramètres hématologiques avant et après les séances sont rapportés. Afin de rechercher l'imputabilité du MARS dans les transfusions, nous avons comparé la variation des paramètres de l'hémostase en fonction de la transfusion.

### Résultat

Chez nos 27 patients représentant 60 séances de MARS, nous constatons des variations moyennes significatives de l'hémoglobine (10.0vs9.3g/dl ;  $p < 0.001$ ) et des plaquettes (106033vs86417/mm<sup>3</sup> ;  $p < 0.0001$ ). Aucune différence n'est retrouvée sur le TP (temps de prothrombine), TCA (temps de céphaline activé) et fibrinogène. Concernant la transfusion, nous n'observons aucune différence significative de variation de l'hémoglobine entre les groupes transfusés en CGR (concentré de globules rouges) ou non. De même aucune différence n'est retrouvée pour le TP, le TCA, les plaquettes ou le fibrinogène avec ou sans apport exogène.

Dans notre population, l'usage du MARS semble n'induire ni de trouble de l'hémostase, ni transfusion.