

Atteinte hépatique aiguë : techniques d'épuration et de suppléance

C. Paugam-Burtz

Unité de Réanimation Hépato-Digestive, Service d'anesthésie réanimation chirurgicale, Hôpital Beaujon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 100, Bd du Général Leclerc, 92110 Clichy, France

catherine.paugam@bjn.aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- Les techniques de suppléance hépatique ont été développées pour améliorer la survie des patients souffrant d'insuffisance hépatique aiguë en permettant soit d'attendre la récupération des fonctions hépatiques soit un éventuel greffon hépatique
- Les techniques de suppléance comprennent des systèmes d'épuration ou détoxification, des techniques bioartificielles combinant détoxification et synthèse. Actuellement, seuls les systèmes d'épuration ont été étudiés à grande échelle.
- Les systèmes de détoxification (MARS™, Prometheus™, Single Pass Albumin) permettent d'éliminer les substances toxiques liées à l'albumine et reposent globalement sur le principe d'une dialyse à l'albumine.
- Les systèmes MARS™ ou Prometheus™ sont surs et bien tolérés. Cliniquement, il est montré qu'ils améliorèrent l'encéphalopathie hépatique en particulier les formes les plus sévères au cours des décompensations aiguës de cirrhose et le prurit réfractaire au cours des ictères cholestatiques.
- Les essais randomisés n'ont pas permis de documenter un bénéfice sur la mortalité dans le traitement de l'insuffisance hépatique aiguë ou de décompensation aiguë de cirrhose.
- La place de ces techniques reste donc à déterminer ; ceci concerne le type et les modalités des techniques, mais aussi les patients susceptibles d'en bénéficier.

INTRODUCTION

L'insuffisance hépatique aiguë grave peut survenir dans différentes situations cliniques. Schématiquement, la première cause d'insuffisance hépatique aiguë correspond aux situations de décompensation aiguë d'une hépatopathie chronique, cirrhose le plus souvent. Cette situation est fréquemment dénommée sous le terme d'insuffisance « acute-on-

chronic » selon la terminologie anglo-saxonne. La seconde circonstance de survenue correspond à la dégradation aiguë des fonctions hépatiques survenant sur un foie antérieurement sain : c'est l'hépatite fulminante. Enfin, l'insuffisance hépatique peut être secondaire à des gestes thérapeutiques tels que résections hépatiques, dysfonction du greffon hépatique en transplantation. Toutes ces situations se caractérisent par une mortalité importante. La transplantation hépatique est actuellement l'unique traitement étiologique associé à une amélioration significative de la survie de ces patients. Cependant, l'accès à ce traitement est limité par la pénurie de greffons ou l'existence de contre-indication à la réalisation de cette intervention. Des techniques de suppléance hépatique se sont donc développées. Leurs objectifs seraient d'assurer les fonctions hépatiques dans leur ensemble afin d'attendre ou d'éviter la transplantation au cours des insuffisances hépatiques aiguës ou de permettre le retour au stade de maladie compensée en cas de cirrhose sous-jacente. Ces techniques se conçoivent donc comme un traitement d'attente de la transplantation ou bien de la régénération spontanée des fonctions hépatiques. L'objectif de ce texte est de décrire les modalités des différents systèmes de suppléance hépatique existants et d'analyser leurs apports dans le traitement de l'insuffisance hépatique aiguë.

DIFFÉRENTES TECHNIQUES DE SUPPLÉANCE HÉPATIQUE

Les fonctions hépatiques sont multiples et complexes : détoxification, biotransformation, excrétion, synthèse protéique, modulation immunitaire et hormonale. Il n'existe pas à l'heure actuelle de dispositif artificiel possédant toutes ces propriétés. Schématiquement, les techniques de suppléance hépatiques sont soit des circulations extracorporelles permettant l'épuration au travers d'une membrane avec des agents détoxifiants soit des systèmes bioartificiels utilisant des hépatocytes capables alors d'assurer des fonctions de synthèse en plus de la détoxification. D'autres possibilités de suppléance de l'insuffisance hépatique sont également à l'étude comme la plasmaphérèse ou la transplantation isolée d'hépatocytes. Les systèmes artificiels comportent tous ou presque le principe de la dialyse à l'albumine.

Dialyse à l'albumine

Le principe général de cette technique est d'éliminer conjointement les composants hydrosolubles en général par de l'hémofiltration mais aussi ceux fixés à l'albumine. De nombreuses molécules impliquées dans la physiopathologie de l'insuffisance hépatique notamment dans la constitution de la défaillance multiviscérale et de l'encéphalopathie, sont en effet liées à l'albumine (**tableau 1**). Il existe plusieurs systèmes basés sur ce système : le Molecular Absorbent and Recirculating System MARS™, le système Prometheus™, la dialyse simple à l'albumine (Single Pass Albumin Dialysis ou SPAD), la filtration spécifique plasmatique (SEPET™).

Système MARS

Le système MARS™ associe 3 circuits : (a) un circuit sanguin extracorporel « circuit sang », (b) un « circuit albumine », (c) un « circuit dialysat » (**Figure 1**). Le sang traverse les capillaires de la membrane MarsFlux™. Il s'agit d'une membrane semi-perméable synthétique (polysulfone) laissant passer les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 50 kDa. De l'autre côté de cette membrane, circule en sens inverse un dialysat enrichi avec de l'albumine à 20%. La concentration élevée en albumine de ce dialysat (15% environ après reconstitution) est à l'origine d'un passage à travers la membrane MarsFlux™ des toxines liées à l'albumine depuis le sang du patient vers le dialysat enrichi en albumine. Des substances hydrosolubles, de faibles poids moléculaires, passent également dans le dialysat. L'albumine du dialysat chargée en toxines subit une régénération en passant successivement sur une colonne d'absorption par charbon actif et sur une résine d'absorption des toxines par échanges d'ions. Le circuit albumine fonctionne en circuit fermé. Le troisième circuit est un système d'épuration extrarénale conventionnel (hémodialyse ou hémofiltration), branché en dérivation du circuit albumine. Ce système permet une épuration complémentaire des substances hydrosolubles du sang du patient. Depuis 1993, plusieurs milliers de patients ont été traités par MARS™ au décours de circonstances variées d'insuffisance hépatique : hépatite fulminante, décompensation de cirrhose, non-fonction de greffon hépatique en transplantation, insuffisance hépatique post résection hépatique, de défaillance hépatique après chirurgie cardiaque ou dans le cadre de choc septique. La grande majorité de ces études a permis de mettre en évidence des effets biologiques constants avec une réduction des taux plasmatiques de bilirubine, sels biliaires, ammoniacque, mais aussi radicaux libres, substances vasoactives [1, 2].

Système Prometheus™

Ce système combine un fractionnement du plasma et une méthode d'absorption avec une épuration à haut volume utilisant une membrane semi-perméable à l'albumine (**figure 2**). Il ne s'agit pas à proprement parler, de dialyse à l'albumine. Le plasma séparé est perfusé sur une résine neutre avec absorbeur et échangeur d'anions ce qui permet d'absorber les toxines liées à l'albumine. Le sang reconstitué passe ensuite sur un circuit de dialyse conventionnelle réalisant l'épuration des molécules hydrosolubles.

Cliniquement, ce système permet une réduction des taux plasmatiques de bilirubine, acides biliaires ou d'ammoniacque avec une clairance supérieure à celle du MARS™. Mais l'utilisation du Prometheus™ n'est pas associée à une amélioration hémodynamique comme rapportée avec le MARS™.

Single Pass Albumin dialysis

Le single-pass albumin system (SPAD) fait appel au même type de membrane que le MARS™. Cependant il n'y a pas de recirculation du liquide de dialysat (ie le bain d'albumine). En pratique, il s'agit d'un circuit d'hémodialyse veino-veineuse utilisant un dialysat contenant de l'albumine à 4,4%. Il semblerait que les taux de clairance plasmatiques de bilirubine et d'ammoniacque soient identiques ou supérieurs à ceux observés avec le système MARS™ [1].

Le système est plus simple et moins onéreux que les systèmes précédents. Cependant, il n'existe aucun essai contrôle et les données cliniques sont encore très limitées.

Suppléance hépatique bioartificielle

Ces systèmes sont composés d'un bioréacteur contenant des hépatocytes. Le sang du patient passe au travers d'une membrane semi-perméable au contact d'hépatocytes en culture. Il peut s'agir d'hépatocytes humains immortalisés ou d'hépatocytes de porc. Ces systèmes sont donc censés assurer les fonctions de détoxification et de synthèse. Plusieurs systèmes ont été développés et évalués au cours de différentes circonstances d'insuffisance hépatique aiguë. Des études non contrôlées pour la plupart suggèrent une réduction des taux de bilirubine ou d'ammoniaque et la production d'albumine, facteur V [1]. Ce concept est séduisant, mais à ce jour aucun de ces systèmes n'a démontré une efficacité durable. Ces systèmes ont d'autre part l'inconvénient d'utiliser soit des hépatocytes animaux, exposant au risque de transmission de zoonoses, soit des hépatocytes humains immortalisés, exposant au risque de transmission d'une pathologie néoplasique.

Autres techniques : plasmaphérèse

Le concept d'échanges plasmatiques appliqué pour le traitement de l'insuffisance hépatique aiguë est ancien. Récemment, l'équipe du Kings Collège l'a remis au goût du jour en étudiant de façon randomisée 90 patients en insuffisance hépatique aiguë (fulminante) vs le traitement conventionnel. Le traitement comprend un échange de 10 litres de plasma par jour substitués par du plasma frais congelé. Les auteurs ont rapporté sous forme d'abstract à ce jour, une amélioration significative de la survie hospitalière des patients traités [3]. Ces résultats sont préliminaires et n'ont pas été publiés à ce jour. La sécurité et le cout de cette technique méritent une attention toute particulière.

RÉSULTATS CLINIQUES

Les données cliniques issues d'essais randomisés de bonne qualité concernent très majoritairement le système MARS™ et en moindre proportion le système Prometheus™

Insuffisance hépatique fulminante

Chez les patients en insuffisance hépatique aiguë fulminante c'est-à-dire survenant sur foie sain, l'utilisation du système MARS™ pourrait avoir un effet bénéfique sur les troubles neurologiques avec une amélioration de la vigilance et du score de Glasgow. Un effet bénéfique sur l'œdème cérébral avec une diminution de la PIC a également été suggéré [4]. Cependant d'autres études paraissent nécessaires pour confirmer ces résultats. Deux études ont montré que le système MARS™ permet d'améliorer le syndrome hyperkinétique associé

à l'IHA en augmentant les résistances vasculaires systémiques et en diminuant le débit cardiaque [2, 5]. Cependant, le bénéfice sur la mortalité de cette technique n'a pas été démontré [6]. Dans un essai contrôlé multicentrique récent sur 110 patients (étude FULMAR) publié uniquement sous forme d'abstract à ce jour et comparant le traitement conventionnel au MARS™ chez des patients en insuffisance hépatique aiguë remplissant les critères de transplantation, aucune amélioration de la survie à 6 mois n'a été mise en évidence [7]. En pratique, il n'y a donc pas de données pour proposer les techniques de suppléance artificielle comme traitement unique de l'insuffisance hépatique aiguë lorsque la transplantation est disponible en dehors d'essais cliniques [6].

Une étude française récente comparant une série de 15 patients traités par MARS™ à une série historique de patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë et ayant reçu un traitement conventionnel a suggéré que le traitement par MARS™ est associé à une augmentation significative du taux de guérison spontanée (sans transplantation) [8]. La suppléance par MARS™ pourrait donc être indiquée chez des patients présentant des contre-indications à la transplantation hépatique.

Parmi les systèmes bioartificiels de suppléance, l'HepatAssist est le seul système à avoir été évalué dans le cadre d'une étude multicentrique incluant 170 patients souffrant d'insuffisance hépatique fulminante [9]. Il n'existait pas de bénéfice en terme de survie (critère principal), mais les auteurs notaient une amélioration des patients ayant été transplantés après avoir bénéficié de l'assistance.

Décompensation hépatique aiguë sur insuffisance chronique

Dans ce contexte, l'utilisation du MARS™ est associée à une amélioration des paramètres neurologiques avec amélioration de l'encéphalopathie. Il s'avère plus efficace que les traitements conventionnels dans le traitement des formes les plus sévères d'encéphalopathie hépatique (grade 3-4) [10]. Ceci pourrait être associé à une réduction du recours à la ventilation mécanique qui représente un tournant péjoratif dans la prise en charge de patients en insuffisance hépatique. Plusieurs travaux ont montré que la tolérance hémodynamique du système MARSTM était bonne chez les patients souffrant de cirrhose. Un effet bénéfique sur la survie de ces patients avait été suggéré [1]. Un essai randomisé multicentrique regroupant 189 patients et présenté en abstract en 2010 (Relief Study) ne retrouve pas de différence de mortalité à 28 jours chez les patients traités avec MARS™ vs un traitement conventionnel (40,8 vs 40 %,) [11]. Il semble que le sous-groupe des patients avec syndrome hépatorénal présenterait un bénéfice en termes de survie. Cependant, l'absence de résultats sur le critère primaire de jugement rend très difficile toute conclusion sur des résultats secondaires. Par ailleurs, un essai randomisé multicentrique (HELIOS study) présenté uniquement en abstract, a comparé la survie à J28 et J90 de 145 patients en décompensation aiguë traités avec ou sans Prometheus™ ne retrouve pas de bénéfice en terme de survie (66 % vs 63 % $p=0,7$). Dans cet essai, une analyse a priori du sous-groupe avec syndrome hépatorénal et MELD supérieur à 30 suggèrerait un bénéfice [12].

Les systèmes bioartificiels ont été peu évalués cliniquement. Une étude pilote chinoise suggère un bénéfice en terme de survie des patients traités par Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD). L'étude pilote américaine suggère un bénéfice en terme de survie sans transplantation [1]. Un essai contrôlé randomisé est en cours.

En pratique, à ce jour, les techniques d'assistance n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie dans la prise en charge de patients souffrant de décompensation aiguë de cirrhose. Les bénéfices actuellement démontrés concernent l'amélioration de l'encéphalopathie hépatique et le traitement des prurits rebelles en rapport avec les ictères cholestatiques [1].

CONCLUSION

Les systèmes de suppléance hépatique actuels ont montré qu'ils étaient efficaces pour éliminer les substances liées à l'albumine. La plupart de ces systèmes ont montré une amélioration de l'état neurologique en cas d'insuffisance hépatique aiguë. Pourtant, à ce jour, il n'existe aucun bénéfice démontré en termes de survie. Ceci semble se confirmer sur deux essais randomisés récents [1]. Ceci fournit matière à interrogation. L'épuration extrahépatique a été testée dans différentes indications qui pour la plupart sont associées à une mortalité élevée. Le critère principal de jugement des études était logiquement la survie. L'absence de bénéfice pourrait s'expliquer par plusieurs raisons. Dans l'insuffisance hépatique aiguë, le bénéfice de la transplantation sur la mortalité est tel qu'il pourrait « écraser » le bénéfice plus faible d'une technique de suppléance. Il pourrait donc être justifié de s'intéresser plus spécifiquement au bénéfice de ces techniques chez les patients « non transplantables ». La place de ces techniques de suppléance dans la prise en charge de l'insuffisance hépatique aiguë reste donc encore en cours d'évaluation. Ceci concerne le type de technique, la durée des traitements, mais aussi le type de patients qui pourraient en bénéficier. De nouvelles techniques comme la plasmaphérèse pourraient s'avérer bénéfiques en cas d'insuffisance hépatique fulminante. La publication définitive de plusieurs essais randomisés évoqués ici sur la base des résumés pourra permettre d'avancer. Une simplification technologique et une réduction des coûts sont aussi des conditions indispensables à l'expansion des indications et à une meilleure validation.

RÉFÉRENCES

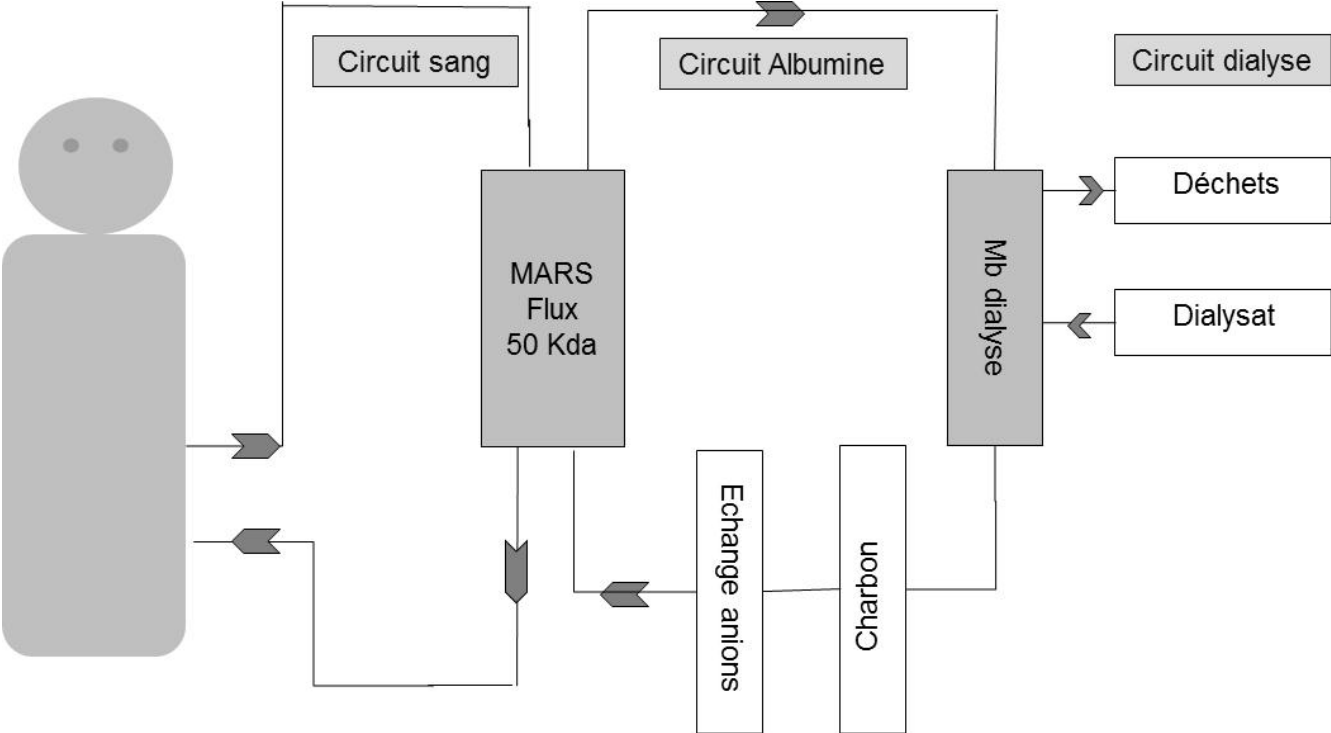
1. Hassanein TI, Schade RR, Hepburn IS. Acute-on-chronic liver failure: extracorporeal liver assist devices. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 195-203.
2. Karvellas CJ, Gibney N, Kutsogiannis D, et al. Bench-to-bedside review: current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. *Crit Care* 2007; 11: 215.
3. Larsen F, Schmidt L, Wendon J. Liver Assisting with High-Volume Plasma Exchange in Patients with Acute Liver Failure. *Hepatology* 2010; 52: 376 A.

4. Rose C, Ytrebø LM, Davies NA, et al. Association of reduced extracellular brain ammonia, lactate, and intracranial pressure in pigs with acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46:1883-92.
5. Schmidt L, Wang L, Hansen B, et al. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl*; 9: 290-7.
6. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201.
7. Saliba F, Camus C, Durand F, et al. Randomized controlled multicenter trial evaluating the efficacy and safety of albumin dialysis with MARS® in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. *Hepatology* 2008; 48: 377 A.
8. Camus C, Lavoue S, Gacouin A et al. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1817-25.
9. Demetriou AA, Brown RS, Busuttil RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004; 239: 660-7; discussion 667-70.
10. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1853-62.
11. Bannares R, Larsen FS, Jalan R, et al. Extracorporeal liver support with the molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with acute-on-chronic (AOCLF) The Relief Trial. *J Hepatol* 2010; 52: S459-S460.
12. Riffai K, Kribben A, Gerken G. Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus) in patients with acute-on-chronic liver failure (Helios study): a prospective randomized controlled multicenter. *J Hepatol* 2010; 52: S3.

Tableau 1.- Molécules dialysées durant l'utilisation du système MARS™ [1]

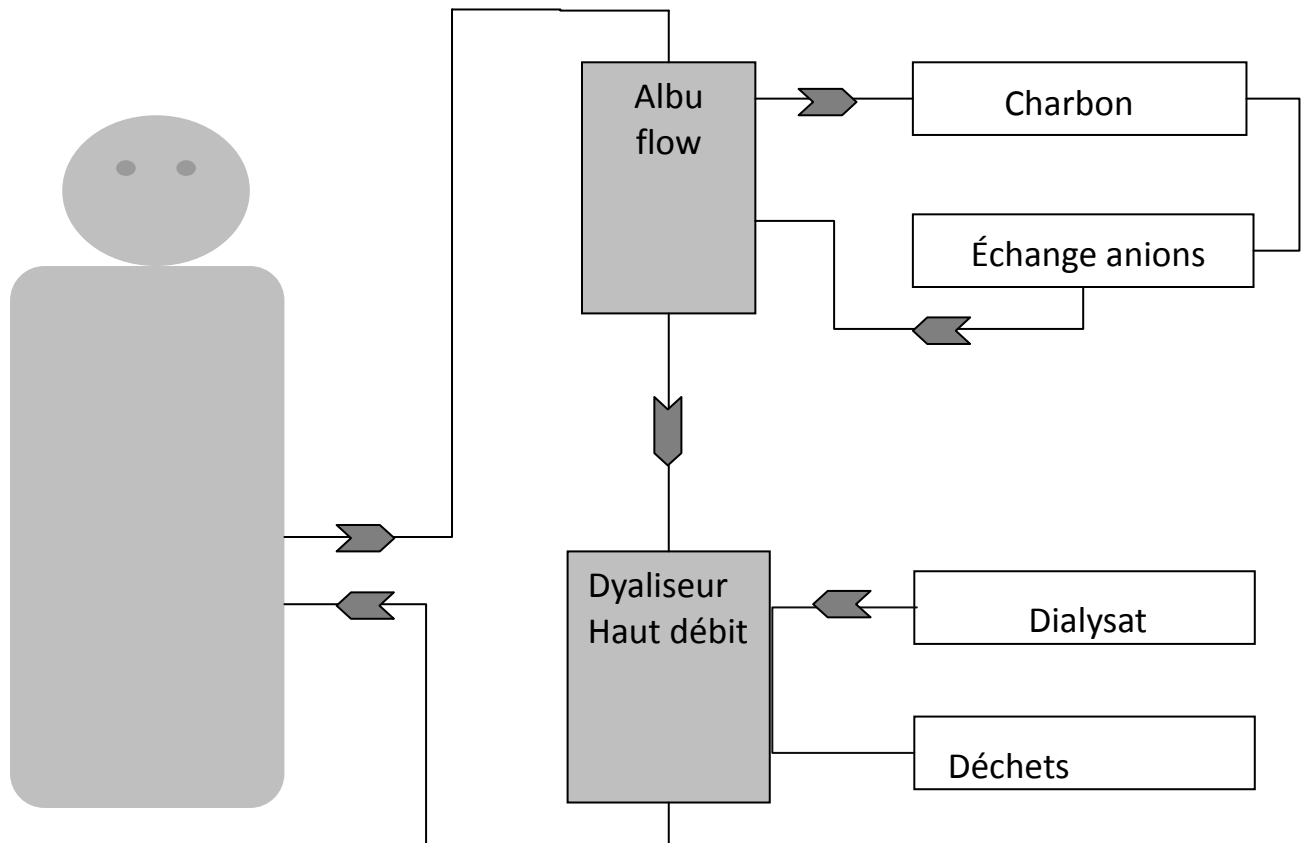
Molécules hydrosolubles	Molécules liées à l'albumine plasmatique
Créatinine	Bilirubine
Urée	Acides biliaires
Ammoniac	Tryptophane
Lactate	Acides gras à chaîne moyenne et à chaîne légère
IL-6, Tumor Necrosis Factor	Acides aminés aromatiques
	Mercaptans
	Substances vasoactives
	Cytokines
	Benzodiazépines endogènes
	Monoxyde d'azote

Figure 1.- Système Mars™



Le sang est dialysé contre une solution d'albumine à 14 %. La membrane autorise le passage de molécules de taille inférieure à 50 kDa. Ce dialysat est ensuite épuré en dialyse ou hémofiltration conventionnelle et l'albumine est régénérée par le passage sur charbon et résine.

Figure 2.- Schéma de fonctionnement du système Prometheus.



Le système Prometheus comprend la filtration du plasma et de l'albumine à travers une membrane qui autorise le passage de molécules jusqu'à 250 kDa. Le plasma filtré passe ensuite sur deux résines puis est reconstitué et dialysé de façon conventionnelle