

Utilisation de la dialyse MARS en toxicologie

MARS albumin dialysis in toxicology

C. Camus

Reçu le 19 mars 2012 ; accepté le 9 mai 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé On porte un intérêt croissant aux développements récents des dispositifs bioartificiels et non bioartificiels de suppléance destinés à traiter l'insuffisance hépatique. La dialyse à l'albumine avec le *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS) est le système non cellulaire le plus utilisé. L'objectif est d'épurer les substances liées à l'albumine qui peuvent jouer un rôle dans la physiopathologie de l'insuffisance hépatique et dans l'apparition des défaillances extra-hépatiques secondaires. Le système MARS est également capable de diminuer la concentration plasmatique de nombreux médicaments liés à l'albumine.

En toxicologie, l'utilisation de MARS peut être envisagée dans deux types de situations. La première indication est l'insuffisance hépatique aiguë d'origine toxique (comme avec le paracétamol ou les champignons hépatotoxiques) où le rôle de MARS n'est pas tant d'éliminer la substance toxique en cause, que d'épurer les toxines hydrophobes secondaires à l'insuffisance hépatique. L'amélioration de l'encéphalopathie hépatique, de l'état hémodynamique et la diminution de la bilirubine sont les témoins d'efficacité du traitement. La seconde indication concernerait l'élimination de médicaments liés à l'albumine en cas de surdosage (phénytoïne, théophylline, antagonistes calciques, valproate de sodium) ; mais la dialyse MARS représente une option thérapeutique non encore validée.

En pratique, la technique peut être utilisée dans les centres expérimentés pour les insuffisances hépatiques graves, en particulier celles d'origine toxique, ou plus rarement, dans le cadre d'intoxications par certains médicaments lorsque le risque vital, notamment de cause cardiovasculaire, est mis en jeu.

Mots clés Dialyse à l'albumine · *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS) · Insuffisance hépatique aiguë · Détoxification hépatique · Intoxication

Abstract There is a growing interest of both bioartificial and non bioartificial devices to provide a support in patients with liver failure. Albumin dialysis with the *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS) is the most used non bioartificial system. Its goal is to remove albumin-bound substances that may play a role in the pathophysiology of liver failure and in the onset of extrahepatic organ failure. The system is also able to decrease plasma concentrations of drugs that bind to albumin.

In toxicology, MARS can be considered in two situations. The first indication is the treatment of acute liver failure from toxic origin, including acetaminophen and amatoxin-containing mushrooms: in this setting, the role of MARS is more to remove hydrophobic toxins produced as consequence of liver failure than to eliminate the initial toxicant. Improvement of hepatic encephalopathy, hemodynamic status, and decreased bilirubin assess MARS-based treatment efficacy. The second indication could be to enhance the elimination of albumin-bound toxicants in cases of severe overdose including phenytoin, theophylline, calcium-channel blockers and valproic acid; however, in this indication, MARS dialysis is still not a widely accepted therapeutic option.

In clinical practice, MARS technique should be used in experienced centers for severe liver failure, particularly those from toxic origin, and more rarely for life-threatening poisonings with albumin-bound drugs, particularly when cardiovascular failure occurs.

Keywords Albumin dialysis · *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS) · Acute liver failure · Liver detoxification · Poisoning

Introduction

Au début des années 1990, Jan Stange et Steffen Mitzner ont mis au point un système extracorporel d'épuration sanguine

C. Camus (✉)

Maladies infectieuses et réanimation médicale,
pôle médecines spécialisées, hôpital Pontchaillou,
CHRU, 2, rue Henri Le Guilloux, Rennes cedex 09
e-mail : christophe.camus@chu-rennes.fr

CIC-Inserm-0203, Faculté de médecine, Université de Rennes 1,
IFR140, Rennes, France

utilisant le principe de la dialyse à l'albumine dénommé *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS). Ce dispositif permettait d'épurer des substances liées à l'albumine, telles que la bilirubine non conjuguée, des acides gras libres, certains médicaments à fort coefficient de liaison à l'albumine (bromosulfophtaléine, théophylline) ou toxiques (phénols). En dehors de la dialyse des molécules liées à l'albumine, ce dispositif offrait un moyen d'épuration extrarénale conventionnelle des petites molécules hydrosolubles en cas d'insuffisance rénale associée [1-3]. Cependant, la principale perspective de ce système va être le traitement des maladies chroniques décompensées du foie.

Description du système MARS

La technologie MARS (Société GAMBRO, antérieurement TERAKLIN) est un procédé innovant, conçu pour éliminer, de façon sélective, les substances toxiques fixées sur l'albumine dans le sang de patients atteints d'insuffisance hépatique, ou des médicaments de haute affinité pour l'albumine. Le dispositif se compose d'un appareil d'épuration extrarénale conventionnel (générateur d'hémodialyse ou machine d'hémofiltration), du moniteur MARS qui gère la circulation d'un circuit d'albumine contenant 500 ml d'albumine humaine à 20 % (le solvant est une solution de chlorure de sodium à 9 ‰) et d'un kit de traitement à usage unique (Fig. 1).

Le système est conçu pour éliminer des substances de bas et moyen poids moléculaire, inférieur à 50 kDa libres ou fixées à l'albumine. Cette élimination est réalisée grâce à la membrane Marsflux[®] et à l'albumine humaine agissant comme ligand sélectif pour le transport des toxines. L'ensemble du système de dialyse MARS est constitué de trois circuits : le circuit sang extracorporel, le circuit albumine et le dialysat. Le sang du patient traverse les capillaires de la membrane Marsflux[®] et, parallèlement, autour de ces capillaires, la solution d'albumine à 20 % circule en sens inverse. La richesse en albumine (200 grammes par litre) du côté albumine du Marsflux[®] permet de faire passer dans le circuit albumine à travers la membrane, les molécules hydrosolubles mais aussi les molécules lipophiles liées à l'albumine. L'albumine du circuit ainsi chargée en toxines subit ensuite, au moyen des deux cartouches absorbantes (colonne de charbon actif diaMARS[®] AC250 ; résine d'absorption des toxines par échange ionique diaMARS[®] IE250), un traitement qui les élimine et régénère l'albumine à l'entrée du circuit sang. L'interface entre le circuit d'albumine et le circuit de dialysat, par l'intermédiaire de la seconde membrane, permet l'épuration par dialyse ou convection des petites molécules hydrosolubles, offrant par là-même une possibilité d'épuration extrarénale conventionnelle simultanée. Du fait de ses caractéristiques, la mem-

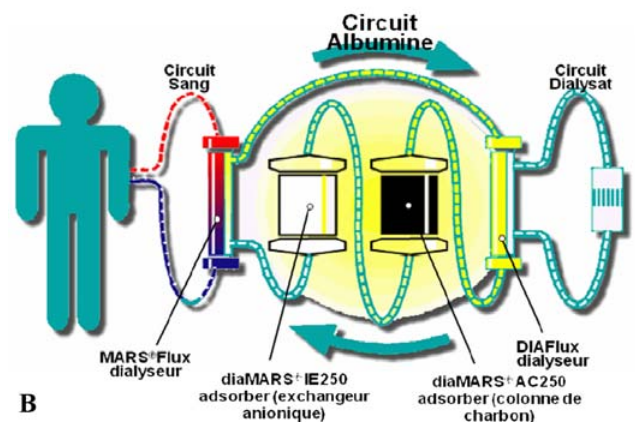


Fig. 1 A : Moniteur MARS. B : Schématisation des circuits du système

brane Marsflux[®] ne permet pas le passage des molécules d'albumine du sang du patient vers le circuit d'albumine ni dans l'autre sens.

Épuration dans l'insuffisance hépatique aiguë d'origine médicamenteuse ou toxique

Rationnel

Les toxiques ou les médicaments sont la principale étiologie de l'insuffisance hépatique aiguë à l'heure actuelle [4]. Dans l'insuffisance hépatique, indépendamment de la cause, une grande variété de toxines peut s'accumuler suite à une diminution de la clairance hépatique (Tableau 1) [5, et document consultable à http://hepatoweb.com/medicamentsSupport_MARS.php]. La majorité de ces substances (sauf ammoniacque, lactate, bilirubine conjuguée) ne sont pas hydrophiles mais plus ou moins fortement liées aux protéines. Elles sont donc susceptibles d'être épurées par le système MARS. L'hypothèse a été faite, il y a plus de 20 ans, qu'il existait des inhibiteurs de la régénération

Tableau 1 Métabolites hydrophobes utilisant l'albumine comme transporteur et dont la concentration s'élève dans l'insuffisance hépatique

Acides aminés aromatiques
Acides biliaires
Acides gras à chaînes moyennes et courtes
Bilirubine
Cuivre
Cytokines
Diméthylarginine asymétrique
Fer
Indoles
Mercaptans
Oxyde nitrique
Phénols
Prostacyclines
Substances benzodiazépines endogènes
Substances digoxin-like
Tryptophane

hépatique dans l'insuffisance hépatique aiguë sous la forme de molécules lipophiles de petit poids moléculaire [6]. De nombreux facteurs circulants ont été mis en évidence dont certains stimulent [*Hepatocyte growth factor* (HGF), *Epidermal growth factor* (EGF), *Transforming growth factor* (TGF)- α] et d'autres inhibent la régénération hépatique (TGF- β , activine, follistatine) [7]. L'épuration des facteurs toxiques inhibiteurs pourrait contribuer à favoriser les mécanismes de régénération hépatique « spontanés ». Le groupe d'Helsinki a rapporté que la dialyse MARS entraînait une diminution significative des concentrations sériques d'interleukine-10 [8,9] dont d'autres auteurs ont montré que les concentrations élevées étaient corrélées à une évolution défavorable au cours des hépatites fulminantes [10]. Cependant, dans l'étude d'Ilonen et al. [9], il n'a pas été retrouvé que les concentrations initiales d'interleukine-10 étaient bien corrélées à l'évolution. L'interleukine-10 possède un rôle de régulation négative, tendant à inhiber la régénération hépatique. Dans un modèle de souris déficiente en interleukine-10, la régénération hépatique après hépatectomie partielle a été augmentée par activation de STAT3 [11]. L'impact d'une réduction de l'interleukine-10 circulante sur la régénération hépatique est donc inconnu. L'hypothèse a par contre été soulevée que la dialyse MARS pourrait également retirer les facteurs de croissance essentiels à la régénération hépatique [12].

Le recours à la dialyse MARS ne fait pour l'instant pas partie des recommandations qui ont été éditées pour la prise en charge de l'insuffisance hépatique aiguë [12]. L'évaluation du bénéfice clinique dans cette indication a été le but de l'essai FULMAR, qui testait la supériorité d'un traitement

adjuvant par MARS à la phase initiale de la prise en charge des patients présentant une hépatite fulminante ou subfulminante avec critères de transplantation, par rapport à un traitement conventionnel, chez 110 patients (49 patients dans le groupe conventionnel, 53 dans le groupe MARS, en intention de traiter). Dans cet essai, la survie à 180 jours après la randomisation (avec ou sans transplantation) n'était pas différente de façon statistiquement significative dans les deux groupes (84,9 % dans le groupe MARS contre 75,5 % dans le groupe standard) [14]. Dans une étude de cohorte versus groupe contrôle historique, Kantola et al. ont rapporté une tendance à une meilleure survie non seulement chez les patients traités par MARS et transplantés (94 % versus 77 %, $p = 0,06$) mais aussi ceux traités par MARS et non transplantés (66 % et 40 %, $p = 0,03$) [15]. Cependant, une différence dans les étiologies de l'insuffisance hépatique entre les deux groupes (davantage d'étiologies toxiques, de pronostic meilleur, dans la cohorte prospective) était susceptible d'expliquer ces résultats. Dans les études non contrôlées, l'amélioration de l'encéphalopathie hépatique a été observée entre le début et la fin du traitement [16,17]. Une diminution de la pression intracrânienne a également été rapportée au cours du traitement par MARS [18,19]. Cette propriété a été investiguée dans un modèle expérimental porcin d'insuffisance hépatique par dévascularisation artérielle et portale. Le traitement par MARS a permis de réduire l'hypertension intracrânienne secondaire à l'insuffisance hépatique aiguë par rapport au groupe contrôle. Par microdialyse cérébrale, les mêmes auteurs ont mis en évidence une diminution de l'ammoniaque extracellulaire cérébral [20,21]. Dans un essai contrôlé de très faible effectif (13 patients), Schmidt a montré une diminution de la consommation d'oxygène de 22 % dans le groupe MARS, une augmentation significative de la pression artérielle moyenne et des résistances artérielles systémiques par rapport au groupe contrôle au décours d'une séance unique [22]. C'est sur la base de ces observations que la dialyse MARS a été utilisée par certains centres en traitement de suppléance, dans l'attente d'une transplantation hépatique, mais aussi dans l'hypothèse d'un effet global plutôt bénéfique sur la régénération hépatique [23,24].

Intoxication au paracétamol

Comme on pouvait s'y attendre, dans les séries rapportant le traitement par MARS de patients en insuffisance hépatique aiguë d'étiologies diverses, une proportion de 33 à 77 % avaient une intoxication au paracétamol [23-26]. Dans un essai randomisé portant sur 12 patients (six dans chaque groupe), la mortalité à sept jours était de 0 % dans le groupe traité par MARS contre 67 % dans le groupe contrôle ($p = 0,025$) [27]. Dans la cohorte du centre d'Helsinki, sur 38 hépatites fulminantes au paracétamol, 32 ont été traitées par MARS dans la période 2001-2007 et six appartenaient au

groupe contrôle historique n'ayant pas reçu le traitement. La survie à six mois était de 84 % dans le groupe traité par MARS et 67 % dans le groupe contrôle (non significatif) et l'insuffisance hépatique a régressé dans 81 % des patients traités par MARS et 33 % des contrôles ($p = 0,031$). Ces résultats sont à interpréter avec précaution, étant donné que les patients de la période contrôle avaient un score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) plus élevé [15]. Dans l'essai FULMAR, la survie à six mois dans le sous-groupe des insuffisances hépatiques liées au paracétamol était de 85 % (traitement MARS) contre 68,5 % (traitement conventionnel, non significatif) [14]. Une augmentation de la clairance du paracétamol par le système a été rapportée de façon anecdotique [28], bien que ceci ait probablement très peu de rôle à jouer en cas d'insuffisance hépatique avancée. Dans cette étiologie de l'insuffisance hépatique, qui est la plus fréquente mais possède aussi le meilleur pronostic, un bénéfice lié à dialyse MARS n'a pour l'instant pas été démontré.

Intoxication aux champignons hépatotoxiques

Il s'agit de champignons contenant des toxines qui sont des cyclopeptides. Il existe deux types principaux de cyclopeptides hépatotoxiques : les phallotoxines et les amatoxines. Les premières ne sont pas absorbées et ne jouent pas de rôle en toxicité humaine, à l'inverse des dernières. Neuf amatoxines ont été identifiées, et parmi elles, l' α -amanitine est physiologiquement la plus active [29]. Les champignons en cause sont *Amanita phalloides* dans 90 % des cas, plus exceptionnellement d'autres espèces du genre *Amanita* (*Amanita verna*, *Amanita virosa*) et certains types de *Lepiota* (en particulier *Lepiota helveola*). *Amanita phalloides* contient en quantité pratiquement égale de l' α -amanitine et de la β -amanitine (1,5 à 2 mg/g de poids sec) [30]. L'amanitine interagit avec l'ARN polymérase de type II, conduisant à une diminution du contenu cellulaire en ARN messager et à la mort cellulaire par absence de synthèse protéique. Ces amatoxines sont responsables de la toxicité pour les cellules épithéliales gastro-intestinales, les cellules proximales tubulaires, et bien sûr les hépatocytes. Les amatoxines sont détectables dans le plasma très précocement après l'ingestion, mais le plus souvent pas au-delà de 36 à 48 heures [31], lorsqu'apparaît l'insuffisance hépatique grave. Dans un modèle expérimental d'intoxication par α -amanitine administrée par voie portale chez le porc, l'amanitine disparaît de la circulation systémique et entérohépatique en 24 heures [32]. Plusieurs séries ont rapporté le traitement par le système MARS de l'insuffisance hépatique aiguë consécutive à l'absorption d'amanites phalloïdes [33-37] ; mais aucune étude contrôlée n'a été entreprise pour évaluer le traitement dans cette étiologie. Les capacités d'épuration de l'amanitine par le système n'ont pas non plus été étudiées. Les amatoxines peuvent se lier au charbon et à certains polymères des cartouches d'hémo-perfusion [38,39],

mais ne sont pas liées aux protéines plasmatiques [40]. Malgré l'absence de données toxicocinétiques disponibles, il est peu probable que le système MARS puisse jouer un rôle significatif dans l'élimination des amatoxines. L'effet bénéfique, s'il existe, serait plutôt dû à l'épuration continue des toxines endogènes hydrophobes, conséquence de l'insuffisance hépatocellulaire, permettant ainsi d'optimiser les circonstances de régénération hépatique ou tout au moins les conditions d'attente d'une greffe.

Autres toxiques ou médicaments

Le système MARS a également été utilisé dans l'insuffisance hépatique aiguë due à d'autres médicaments ou substances toxiques tels que le disulfirame [15,22], le nimésulide [41,42], l'allopurinol [43], certains antibiotiques [44], des pilules pour maigrir [44], des herbes et plantes utilisées dans la médecine chinoise traditionnelle [15,44,45]. Bien qu'une amélioration de l'encéphalopathie et une diminution de la bilirubine et de l'ammoniémie aient été régulièrement rapportées, ces cas isolés ne permettent aucune conclusion formelle. Un cas d'hépatite aiguë lié à la lamotrigine ayant fait l'objet d'une inscription sur la liste de transplantation hépatique a été rapporté. L'évolution biologique a été rapidement favorable parallèlement à la disparition de l'encéphalopathie hépatique après deux séances de MARS [46]. Un autre cas d'intoxication aiguë par amphétamine et 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA – « Ecstasy ») chez un patient de 17 ans ayant présenté un coma avec crises convulsives, hyperthermie, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, coagulopathie puis insuffisance hépatique aiguë, a reçu en réanimation cinq séances de MARS. L'évolution a été favorable [47]. Enfin, Braun et al. ont rapporté un cas exceptionnel d'intoxication par inhalation de méthylène (bis)thiocyanate, un biocide utilisé à l'échelon industriel mais aussi pour un usage domestique. La toxicité présentée initialement consistait en une insuffisance respiratoire associée à une méthémoglobinémie, une hémolyse intravasculaire et une insuffisance rénale aiguë. Trois séances de MARS ont été réalisées à partir du 17^e jour de l'hospitalisation, du fait d'une cholestase et d'une insuffisance hépatique secondaires, qui ne représentaient pas la dysfonction d'organe la plus grave [48], et dont la cause toxique directe n'était pas certaine. L'hémodialyse intermittente a été poursuivie ensuite et l'issue finalement favorable.

Utilisation de MARS dans l'insuffisance hépatique aiguë d'origine toxique en pratique

Bien qu'une diminution de la mortalité n'ait pas été montrée, certains avantages sont attendus avec cette technique. L'épuration des toxines consécutives à la défaillance hépatique pourrait favoriser les mécanismes de régénération. Un effet

positif sur la régression de l'encéphalopathie hépatique et la diminution de la bilirubine totale a été mis en évidence dans une méta-analyse regroupant des études portant sur les hépatopathies chroniques décompensées et celles portant sur les insuffisances hépatiques aiguës [49]. Un impact favorable de la dose de dialyse reçue (c'est-à-dire en pratique le nombre de séances ou la durée totale de traitement MARS) est suspecté et il n'a le plus souvent pas été pris en compte dans les études. En effet, dans l'essai FULMAR, le nombre médian de séances effectuées dans le groupe MARS était de un, et quatorze patients de ce groupe ont été exclus de l'analyse per-protocole pour une absence de traitement ou une durée < 5 heures. Cependant, la survie sans transplantation était significativement meilleure pour les patients ayant reçu trois séances ou plus [15], le nombre de séances reçues dépendant essentiellement de la durée d'attente sur la liste. Dans une autre étude, une durée totale de dialyse supérieure ou égale à 17 heures était un facteur indépendant de survie sans transplantation en analyse multivariée [26]. L'effet bénéfique de la détoxification hépatique par MARS est probablement à rapprocher de l'effet favorable sur la survie obtenu par d'autres techniques, telles que le foie bio-artificiel (hépatocytes de porc cryopréservés) [50] et, plus récemment, les échanges plasmatiques à haut volume au plasma frais humain qui ont permis d'améliorer le taux de survie sans transplantation à J90 [51]. Le système MARS a l'avantage d'une beaucoup plus grande simplicité.

Épuration des médicaments ou toxiques en dehors de l'insuffisance hépatique

Aux États-Unis, l'utilisation du système MARS est approuvée par la *Food and Drug Administration* pour le traitement des intoxications par des substances liées aux protéines depuis le mois de juin 2005. Son indication dans le traitement des maladies chroniques du foie ou dans l'insuffisance hépatique aiguë d'origine non toxique en attente de transplantation n'a pas encore été reconnue, et la demande d'autorisation dans l'encéphalopathie hépatique est en cours. Le système MARS est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de nombreux médicaments liés aux protéines (Tableau 2, liste non exhaustive disponible sur http://hepatoweb.com/medicamentsSupport_MARS.php).

Midazolam, fentanyl

L'élimination de ces médicaments anesthésiques liés à l'albumine (midazolam, liaison à 97 %) ou à l' α 1-glycoprotéine acides (fentanyl, liaison à 85 %) a été étudiée dans un modèle expérimental porcin [52]. La diminution de la concentration plasmatique totale à travers le filtre était respectivement de 47 % pour le midazolam, 56 % pour le fen-

Tableau 2 Médicaments liés à l'albumine dont la concentration sanguine peut être diminuée par la dialyse MARS

Digitoxine	Kétoprofène	Prednisolone
Diazépam	Lidocaïne	Propafénone
Diazoxide	Lorazépam	Propranolol
Diltiazem	Losartan	Quinalapril
Diphényhydramine	Lovastatine	Rifabutine
Doxazosine	Méfloquine	Rifampicine
Doxycycline	Melphalan	Rispéridone
Érythromycine	Méthadone	Sertraline
Éthinylestradiol	Méthylprednisolone	Simvastatine
Étoposide	Midazolam	Spironolactone
Féلودipine	Misoprostol	Tacrolimus
Fentanyl	Naproxène	Tamoxifène
Flunitrazepam	Nifédipine	Técoplanine
Fluoxetine	Nimodipine	Témazépam
Flurazépam	Nitrazépam	Terfénadine
Fluvastatine	Nitrendipine	Thiopental
Fosinopril	Nortriptyline	Tolbutamide
Furosémide	Oméprazole	Torasémide
Glibenclamide	Ondansétron	Triazolam
Halopéridol	Oxacilline	Valproate sodique
Hydralazine	Oxazépam	Valsartan
Ibuprofène	Paclitaxel	Vérapamil
Imipramine	D-pénicillamine	Warfarine
Indométacine	Phénylbutazone	Zolpidem
Irbesartan	Phénytoïne	
Itraconazole	Piroxicam	
Kétoconazole	Prazosine	

tanyl. L'expérience en clinique humaine n'a pas été rapportée dans la littérature.

Phénytoïne

Il s'agit d'un médicament antiépileptique à index thérapeutique étroit, extensivement lié à l'albumine (jusqu'à 90 %) et non épurable par les méthodes d'hémodialyse conventionnelles. Au cours d'une situation aboutissant à un surdosage majeur réalisé dans un but thérapeutique pour état de mal convulsif, la diminution importante de la concentration plasmatique de la forme libre et de la forme liée de phénytoïne a été bien documentée, beaucoup plus rapide sous dialyse MARS qu'après huit jours d'hémofiltration continue [53]. La phénytoïne a été retrouvée dans le dialysat d'albumine, la colonne de charbon représentant le principal site d'épuration.

Théophylline

La capacité du système MARS à éliminer cette molécule a été montrée il y a longtemps [1]. La théophylline possède un

volume de distribution assez restreint (0,5 l/kg) et est liée aux protéines dans une proportion de 50 à 60 %. L'hémodialyse est donc modérément efficace dans la clairance du médicament. Korsheed et al. ont rapporté un cas d'ingestion de 9 g d'aminophylline à libération prolongée chez un homme de 45 ans aboutissant à une concentration plasmatique de théophylline supérieure à 100 mg/l. Pendant et au décours de la séance de MARS, la concentration de théophylline a été considérablement diminuée, permettant de maintenir des concentrations plasmatiques ≤ 10 mg/l [54].

Antagonistes calciques

Il s'agit d'une classe de médicaments très liés aux protéines (80-85 % pour les dihydropyridines, 97 % pour le diltiazem, 90 % pour le vérapamil) et dont l'intoxication est responsable d'hypotension sévère, de bradycardie et de choc cardiogénique. Le traitement par MARS en cas d'intoxication grave au diltiazem a été rapporté chez plusieurs patients, ainsi qu'un cas d'intoxication au vérapamil [55,56]. Dans ces observations, les auteurs ont montré une baisse des concentrations de médicaments, la diminution de l'acide lactique ainsi que la réduction des doses de vasopresseurs, parallèlement à une élévation de la pression artérielle moyenne, au cours de la séance MARS. Malgré ces constatations, la contribution de MARS dans l'élimination des médicaments reste incertaine. Beaucoup plus simplement, l'utilisation d'une émulsion lipidique par voie intraveineuse a été proposée comme antidote en cas d'intoxication au diltiazem ou au vérapamil [57,58]. Le mécanisme serait la captation de la molécule lipophile en excès et la diminution de la quantité disponible au site d'action.

Valproate de sodium

Le valproate est une molécule ayant un volume de distribution limité au sang et aux liquides extracellulaires rapidement mobilisables et une haute liaison aux protéines (80-95 %), dose-dépendante et saturable. En cas d'intoxication, les sites de liaison aux protéines étant rapidement saturés, le médicament en excès se trouve essentiellement sous forme libre, ce qui rend l'épuration extrarénale plus efficace. L'utilisation de MARS a été rapportée dans un cas, chez un homme de 29 ans ayant ingéré 10 g de valproate de sodium, donnant une concentration sanguine de 236 mg/l associée à une ammoniémie à 400 mg/l. Le patient a reçu lactulose, carnitine et dialyse Mars, ce qui a permis d'obtenir une diminution par quatre de la concentration d'acide valproïque à 24 heures [59]. Cependant, aucune conclusion sur l'avantage de la dialyse MARS en comparaison à la dialyse conventionnelle dans l'épuration extracorporelle du valproate ne peut être tirée de cette observation, de même que pour l'épuration de l'ammoniaque.

Conclusion

Les données concernant l'intérêt de la dialyse MARS dans l'épuration de toxiques sont encore extrêmement limitées. En cas d'insuffisance hépatique aiguë, un effet favorable est suspecté. Malgré l'absence de preuve formelle, la dialyse MARS est régulièrement utilisée chez les patients ayant des critères de transplantation ou en attente de greffe dans certains centres. En plus de la détoxification hépatique, la technique permet de délivrer une dose de dialyse adéquate en cas de dysfonction rénale sévère [60]. Concernant les intoxications aux médicaments liées aux protéines et ne s'accompagnant pas d'insuffisance hépatique grave, les cas rapportés sont encore trop peu nombreux et offrent un niveau de preuve trop bas pour qu'une indication claire puisse être formulée à l'heure actuelle.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Stange J, Ramlow W, Mitzner S, et al (1993) Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs* 17:809-13
2. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, et al (1993) A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *ASAIO J* 39: M621-5
3. Stange J, Mitzner S (1996) A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patient's blood and a bioartificial liver. *Int J Artif Organs* 19:677-91
4. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 137:947-54
5. Camus C (2010) Hépatites fulminantes, facteurs pronostiques, réanimation spécifique et circulations extracorporelles. In: Asfar P, Radermacher P, Réanimation hépatosplanchnique. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, pp 3-19
6. Gove CD, Hughes RD (1991) Liver regeneration in relationship to acute liver failure. *Gut Suppl*:S92-6
7. Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, et al (2003) Liver regeneration. *J Am Coll Surg* 197:634-59
8. Isoniemi H, Koivusalo AM, Repo H, et al (2005) The effect of albumin dialysis on cytokine levels in acute liver failure and need for liver transplantation. *Transplant Proc* 37:1088-90
9. Ilonon I, Koivusalo AM, Repo H, et al (2008) Cytokine profiles in acute liver failure treated with albumin dialysis. *Artif Organs* 32:52-60
10. Nagaki M, Iwai H, Naiki T, et al (2000) High levels of serum interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha are associated with fatality in fulminant hepatitis. *J Infect Dis* 182:1103-8
11. Yin S, Wang H, Park O, et al (2011) Enhanced liver regeneration in IL-10 deficient mice after partial hepatectomy via stimulating inflammatory response and activating hepatocyte STAT3. *Am J Pathol* 178:1614-21
12. Auth MK, Kim HS, Beste M, et al (2005) Removal of metabolites, cytokines and hepatic growth factors by extracorporeal liver support in children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 40:54-9

13. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al (2007) Acute Liver Failure Study Group. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 35:2498–508
14. Saliba F, Camus C, Durand F, et al (2008) Randomized controlled multicenter trial evaluating the efficacy and safety of albumin dialysis with MARS® in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. *Hepatology* 48(Suppl 4):377A
15. Kantola T, Koivusalo AM, Höckerstedt K, et al (2008) The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. *Transpl Int* 21:857–66
16. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, et al (2002) MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System): experience in 34 cases of acute liver failure. *Liver* 22(Suppl 2):43–7
17. Camus C, Lavoué S, Gacouin A, et al (2006) Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 32:1817–25
18. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al (2001) Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 12 (Suppl 17):S75–82
19. Awad SS, Swaniker F, Magee J, et al (2001) Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery* 130:354–62
20. Sen S, Rose C, Ytrebø LM, et al (2006) Effect of albumin dialysis on intracranial pressure increase in pigs with acute liver failure: a randomized study. *Crit Care Med* 34:158–64
21. Rose C, Ytrebø LM, Davies NA, et al (2007) Association of reduced extracellular brain ammonia, lactate, and intracranial pressure in pigs with acute liver failure. *Hepatology* 46:1883–92
22. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, et al (2003) Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 9:290–7
23. Camus C, Lavoué S, Gacouin A, et al (2009) 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* 13:549–55
24. Kantola T, Ilmakunnas M, Koivusalo AM, et al (2011) Bridging therapies and liver transplantation in acute liver failure, 10 years of MARS experience from Finland. *Scand J Surg* 100:8–13
25. Camus C, Malot AL, Gaouin A, et al (2012) Acute liver failure admitted to the ICU: outcome and impact of MARS albumin dialysis. *Liver Transplantation (Suppl) Abstract* 152. Sous presse.
26. Lai WK, Haydon G, Mutimer D (2005) The effect of molecular adsorbent recirculating system on pathophysiological parameters in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 31:1544–9
27. Pollock KJ, Lee AC, Hayes PC (2004) A randomized controlled trial or the use of albumin dialysis (MARS) in fulminant hepatic failure due to paracetamol poisoning. *Gut* 53(Suppl III) Abstract 047:A13
28. de Geus H, Mathôt R, van der Hoven B, et al (2010) Enhanced paracetamol clearance with molecular adsorbents recirculating system (MARS®) in severe auto-intoxication. *Blood Purif* 30:118–9
29. Berger KJ, Guss DA (2005) Mycotoxins revisited: Part I. *J Emerg Med* 28:53–62
30. Wieland T, Faulstich H (1983) Peptide toxins from Amanita. In: Keeler RF, Tu AT, eds. *Handbook of natural toxins*, vol 1. New York: Marcel Dekker pp 585–635
31. Jaeger A, Jehl F, Flesch F, et al (1993) Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. *J Toxicol Clin Toxicol* 31:63–80
32. Thiel C, Thiel K, Klingert W, et al (2011) The enterohepatic circulation of amanitin: kinetics and therapeutical implications. *Toxicol Lett* 203:142–6
33. Kantola T, Kantola T, Koivusalo AM, et al (2009) Early molecular adsorbents recirculating system treatment of Amanita mushroom poisoning. *Ther Apher Dial* 13:399–403
34. Sorodoc L, Lionte C, Sorodoc V, et al (2010) Is MARS system enough for A. phalloides-induced liver failure treatment? *Hum Exp Toxicol* 29:823–32
35. Wittebole X, Hantson P (2011) Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS TM) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clinical Toxicology* 49:782–93
36. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, et al (2003) Successful use of Molecular Adsorbent Regenerating System (MARS) dialysis for the treatment of fulminant hepatic failure in children accidentally poisoned by toxic mushroom ingestion. *Liver Int* 23 (Suppl 3):21–7
37. Faybik P, Hetz H, Baker A, et al (2003) Extracorporeal albumin dialysis in patients with Amanita phalloides poisoning. *Liver Int* 23(Suppl 3):28–33
38. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, et al (2001) Mushroom poisoning—from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 96:3195–8
39. Feinfeld DA, Rosenberg JW, Winchester JF (2006) Three controversial issues in extracorporeal toxin removal. *Semin Dial* 19:358–62
40. Faulstich H, Talas A, Wellhöner HH (1985) Toxicokinetics of labeled amatoxins in the dog. *Arch Toxicol* 56:190–4
41. Doria C, Mandala L, Scott VL, et al (2006) Fulminant Hepatic Failure Bridged to Liver Transplantation with a Molecular Adsorbent Recirculating System: A Single-Centre Experience. *Dig Dis Sci* 51:47–53
42. Page M, Christin F, Hayi-Slayman D, et al (2008) Acute liver failure due to nimesulide: another case and review. *Ann Fr Anesth Rean* 27:242–6
43. Fagugli RM, Gentile G, Ferrara G, et al (2008) Acute renal and hepatic failure associated with allopurinol treatment. *Clin Nephrol* 70:523–36
44. Zhou XM, Miao JY, Yang Y, et al (2004) Clinical Experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in Patients with Drug-induced Liver Failure. *Artif Organs* 28:483–6
45. Lee KH, Lee MK, Sutedja DS, et al (2005) Outcome from molecular adsorbent recycling system (MARS) liver dialysis following drug induced liver failure. *Liver Int* 25:973–7
46. Mecarelli O, Pulitano P, Mingoia M, et al (2005) Acute hepatitis associated with lamotrigine and managed with the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Epilepsia* 46:1687–9
47. Sein Anand J, Chodorowski Z, Wiśniewski M (2006) Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) a helpful procedure in acute liver failure caused by synthetic amphetamines intoxication. *Przegl Lek* 63:514–5
48. Braun RC, Birck R, Singer MV, et al (2006) Life-threatening intoxication with methylenebis (thiocyanate): clinical picture and pitfalls. A case report. *BMC Emerg Med* 6:5
49. Vaid A, Chweich H, Balk EM, et al (2012) Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis. *ASAIO J* 58:51–9
50. Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttill RW, et al (2004) Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 239:660–7; discussion 667–70
51. Larsen FS, Schmidt LE, Wendon J, et al (2010) *Hepatology* 52 (Suppl) Abstract 114:376a

52. Sen S, Ytrebø LM, Rose C, et al (2004) Albumin dialysis: a new therapeutic strategy for intoxication from protein-bound drugs. *Intensive Care Med* 30:496–501
53. Sen S, Ratnaraj N, Davies NA, et al (2003) Treatment of Phenytoin Toxicity with the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). *Epilepsia* 44:265–7
54. Korsheed S, Selby NM, Fluck RJ (2007) Treatment of severe theophylline poisoning with the molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Nephrol Dial Transplant* 22:969–70
55. Pichon N, François B, Chevreuil C, et al (2006) Albumin dialysis: a new therapeutic alternative for severe diltiazem intoxication. *Clin Toxicol* 44:195–6
56. Pichon N, Dugard A, Clavel M, et al (2011) Extracorporeal Albumin Dialysis in Three Cases of Acute Calcium Channel Blocker Poisoning With Life-Threatening Refractory Cardiogenic Shock. *Ann Emerg Med* [Epub ahead of print]
57. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, et al (2006) Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 13:134–9
58. Cave G, Harvey M, Graudins A (2011) Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. *Emerg Med Australas* 23:123–41
59. Dichtwald S, Dahan E, Adi N, et al (2010) Molecular adsorbent recycling system therapy in the treatment of acute valproic acid intoxication. *Isr Med Assoc J* 12:307–8
60. McIntyre CW, Fluck RJ, Freeman JG, et al (2002) Use of albumin dialysis in the treatment of hepatic and renal dysfunction due to paracetamol intoxication. *Nephrol Dial Transplant* 17:316–7