

## **Epuration extra-rénale en réanimation**

**Didier Journois**

Service d'Anesthésie-Réanimation

Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc 75908 Paris

Courriel : [d.journois@invivo.edu](mailto:d.journois@invivo.edu)

## **Dix points importants :**

Hémodialyse et hémofiltration diffèrent par leur principe physique qui sont respectivement la diffusion et la convection.

Bien que pouvant être réalisée en utilisant le gradient de pression hydrostatique artériovoineux l'hémofiltration est préférentiellement mise en œuvre à l'aide d'un système de pompe sur un circuit veino-veineux.

L'hémofiltration, contrairement à l'hémodialyse, est réalisée de façon continue en raison de sa moindre efficacité. Sa tolérance est excellente à condition de ne pas réduire la volémie du patient.

L'hémodialyse est plus puissante mais requiert une bonne connaissance de la technique et une mise en œuvre particulière pour obtenir d'excellentes conditions de tolérance.

L'élimination de quantités importantes d'eau et d'électrolytes plasmatiques en hémofiltration impose une compensation mesurée. Celle-ci doit être administrée à l'aide d'un dispositif asservi et contrôlé par la machine d'hémofiltration.

Le principal risque des techniques d'hémofiltration continue est de réduire le retour veineux cardiaque par réduction trop rapide de la volémie favorisant, en particulier l'évolution de l'insuffisance rénale aiguë. Une surveillance hémodynamique continue associée à la réalisation d'un bilan hydrique précis permettent de s'en prémunir.

Un autre risque important de ces techniques, repose sur leur efficacité à modifier la composition hydro-électrolytique du milieu intérieur. La correction des troubles hydro-électrolytiques doit rester lente en dépit de la possibilité de le faire rapidement que confère cette technique.

Le choix du site d'abord vasculaire ainsi que celui des cathéters sont essentiels à la réussite d'une hémofiltration continue. De fréquents incidents thrombotiques sont en réalité attribuables à des anomalies de circulation du sang dans les lignes ou les cathéters.

Les techniques d'hémofiltration continue sont très exigeante en matière de qualité du traitement anti-thrombotique. L'héparine administrée en continue reste la méthode de référence mais de nombreux autres protocoles ont été proposés. Le citrate est la méthode de choix chez les patients à haut risque hémorragique.

L'hémodiafiltration associe un transport diffusif au transport convectif de l'hémofiltration. Elle améliore ainsi ses performances en matière d'épuration de petites molécules (que représentent urée et créatinine).

Il n'existe à ce jour pas de preuve formelle justifiant l'utilisation d'une technique d'épuration convective en dehors de l'insuffisance rénale. Les études prometteuses sur les états septiques sévères utilisent des très haut débits de convection difficilement réalisables en pratique.

Les techniques d'hémofiltration continue (HFC) se sont progressivement imposées comme méthode thérapeutique pour la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en réanimation à la place de l'hémodialyse intermittente (HDI) [1]. Cet état de fait résulte de propriétés spécifiques de cette famille de méthodes d'épuration extra rénales mais aussi de simples préférences individuelles. Ainsi la question d'un choix étayé entre HFC et HDI reste aujourd'hui difficile. Il est probable que les deux types de techniques soient d'efficacité similaire lorsqu'il s'agit simplement de suppléer la fonction rénale. Cependant il est également probable, bien que non prouvé, que des différences existent entre elles en matière de charge en soins, de coût et d'incidence de complications. Plus que l'habitude d'une technique c'est donc la parfaite connaissance des deux familles de techniques qui devrait guider leur choix.

## **2 PRINCIPES**

### **2.1 Principe de l'hémofiltration**

Au cours de l'HFC les échanges se réalisent par transport convectif. Le gradient de pression hydrostatique détermine le passage des substances en solution. Dans une situation typique il n'y a pas de différence de pression oncotique de part et d'autre de la membrane. Toutes les molécules dont l'encombrement stérique (fortement lié à leur taille) est compatible avec la dimension des pores membranaires peuvent fuir du plasma vers l'extérieur. On exprime cette caractéristique par la notion de " point de coupure " [2] : il s'agit de la limite du poids moléculaire des molécules qu'une membrane laisse passer. Cette grandeur est assez théorique car elle dépend d'autres facteurs physico-chimiques que la seule dimension. Elle est en outre variable au cours du temps d'utilisation de la membrane.

La molécule qui passe le mieux par convection est bien sûr la plus petite et la plus abondante du plasma : l'eau. Le liquide ainsi obtenu est dénommé "ultrafiltrat" (UF). Il contient toutes les substances ayant la capacité de passer la membrane. La plupart de ces substances s'y retrouvent à des concentrations proches de leur concentration plasmatique. Il en résulte que la clairance des molécules est à peu près égale au débit d'ultrafiltration. L'eau n'échappe pas à ce principe et sa clairance est égale au débit d'ultrafiltration faisant de l'hémofiltration la méthode diurétique la plus puissante possible. Cette " diurèse forcée " emporte les petites molécules sans discrimination,

qu'elles soient à considérer comme des déchets du métabolisme que l'on évalue en clinique par la surveillance de l'urée et de la créatinine ou qu'elles soient des molécules physiologiques comme les électrolytes ou les acides aminés. Ainsi une HFC efficace au plan rénal nécessite un transport convectif d'environ 20 L/j chez un adulte. Il est évident que même si une déplétion hydrique importante est souhaitée une large part de cette perte hydrique doit être compensée : ce but est atteint par l'administration de liquide de substitution (ou de "restitution"). Ce remplacement se fait à l'aide d'une solution dont la composition en électrolytes est proche de celle du plasma. Sa composition peut être délibérément modifiée en cas d'anomalie du ionogramme sanguin afin de le corriger.

## **2.2 Principe de l'hémodialyse**

A l'opposé, l'hémodialyse (HD) repose sur le principe physique de diffusion qui entraîne peu de passage de solvant. L'intensité du transport dépend essentiellement du gradient de concentration et du coefficient de diffusion de la substance considérée. La vitesse de transfert est inversement proportionnelle au poids moléculaire de la substance. En cas de fort gradient de concentration entre le plasma et le dialysat le transport est maximal. L'HD peut donc être très efficace pour les molécules présentes en grandes quantités. Il s'agit en général de molécules de petite taille. Les faibles transferts volumiques de l'hémodialyse font qu'il n'y a pas besoin de substitution ; en pratique, la part convective d'une séance d'HDI dépasse rarement 2 à 3 litres.

## **2.3 Place respective des deux méthodes d'épuration**

Ainsi les molécules de faible poids moléculaire et présentes en grand nombre comme l'urée, le potassium ou la créatinine sont principalement éliminées par diffusion (hémodialyse) alors que celles dont le poids moléculaire est plus élevé mais dont la taille reste inférieure à celle des pores de la membrane, telle la myoglobine, et qui se trouvent en faible nombre dans le soluté sont mieux éliminées par convection (hémofiltration). Sur le plan théorique les deux techniques sont donc complémentaires et le choix de l'une ou de l'autre devrait dépendre de la nature des substances que l'on souhaite éliminer. Si l'expérience nous a enseignée que l'urée et la créatinine sont de bons indices pour guider l'épuration extra-rénale à moyen terme. On peut toutefois se poser la question des buts à atteindre lors des situations d'insuffisance rénale aiguë où la défaillance rénale n'est que

l'une des composantes du tableau clinique. De nombreuses hypothèses ont été faites concernant l'aspect nocif ou pas de l'accumulation de substances de poids moléculaire "moyen" (entre 1000 et 20000 daltons) mais l'intérêt de l'élimination d'aucune d'elles n'a pu être démontré.

Au plan de la suppléance rénale hémodialyse et hémofiltration atteignent à peu près les mêmes objectifs mais l'HFC doit être utilisée en continu là où l'HDI se pratique en séances de 4 à 5 heures. On peut donc en conclure que cette dernière est, rapportée au temps d'utilisation, de 5 à 6 fois plus "puissante" en matière d'épuration.

### **3 LES TECHNIQUES D'HEMOFILTRATION CONTINUE**

De nombreuses combinaisons sont possibles pour définir différentes techniques selon le mode d'épuration principal utilisé : diffusif, convectif ou mixte et le mode d'abord vasculaire artérioveineux ou veino-veineux.

#### **3.1 Méthodes artérioveineuses**

La CAVH (*Continuous Arterio-Venous Hemofiltration*) ne nécessite que peu de matériel. C'est la pression artérielle du malade qui fournit l'énergie nécessaire pour faire circuler le sang dans l'hémofiltre. Le sang provient d'un cathéter inséré dans une artère de gros calibre et retourné au malade par un second cathéter veineux. Le débit sanguin spontané ainsi obtenu est de l'ordre de 50 à 90 mL.min<sup>-1</sup> pour une pression artérielle moyenne normale. Les résistances à l'écoulement des hémofiltres et des lignes utilisées doivent les plus basses possibles afin de permettre un débit suffisant et maintenu dans le temps. Ces conditions permettent alors d'obtenir un débit d'UF adéquat pour assurer une suppléance rénale à peu près satisfaisante à la condition d'un emploi continu et précoce et d'une hémodynamique satisfaisante. Les clairances de la créatinine obtenues sont au mieux de l'ordre de 10 à 30 mL.min<sup>-1</sup> [3]. En dehors du débit d'UF, qui n'est qu'un argument indirect, il n'existe pas en routine de moyen simple pour déterminer le débit sanguin du circuit, or les diminutions de débit favorisent la thrombose du circuit. Les lignes employées doivent être courtes et de gros calibre, afin de limiter les résistances à l'écoulement qui favorisent la thrombose. Cette dernière est en effet la cause d'échec la plus répandue.

### **3.2 Méthodes veino-veineuses**

La CVVH (*Continuous Venovenous Hemofiltration*) soustrait et restitue du sang veineux à l'aide d'une pompe. Le débit sanguin est ainsi imposé ce qui, à la différence de la CAVH, assure une efficacité soutenue. Les résistances à la perfusion du système étant constantes, le débit imposé à la pompe détermine la pression d'ultrafiltration et donc la quantité d'ultrafiltrat. La limite au débit d'ultrafiltrat est ainsi imposée par celle du débit sanguin au travers du circuit et par le degré d'hémoconcentration souhaité. Si les dangers d'un abord artériel sont ici écartés, d'autres aspects nécessitent d'être soigneusement pris en considération. En effet, l'utilisation d'une pompe fait courir les risques d'embolie gazeuse et d'hémorragie par déconnexion d'un élément le long du circuit. Pour cette raison, le dispositif de CVVH doit être doté d'un système d'alarme et d'interruption automatique de la circulation du sang de façon similaire aux appareils conventionnels d'hémodialyse. Pour éviter la déconnexion du circuit, la fixation du cathéter au patient doit être excellente. En effet, la résistance à l'écoulement du sang dans la ligne de retour veineux est normalement assez importante de sorte qu'une déconnexion veineuse n'entraînera pas nécessairement une chute de pression suffisante pour que le dispositif de monitoring de pression ne réagisse de façon appropriée.

### **3.3 L'hémodiafiltration**

Chez certains sujets soumis à un catabolisme intense ou ayant accumulé un retard d'épuration, l'hémofiltration peut être insuffisante pour assurer une épuration adaptée notamment à l'égard des substances de faible poids moléculaire telles que l'urée ou la créatinine. Une dialyse continue, peut alors lui être associée en utilisant l'hémofiltre pour réaliser, en plus des échanges par convection, des échanges par diffusion. Ces techniques sont regroupées sous le vocable d'hémodiafiltration (CAVHDF ou CVVHDF) [4]. Cette dialyse est réalisée en faisant circuler un liquide à bas débit (0,5 à 4 L.h<sup>-1</sup>) et à contre-courant dans le compartiment de recueil d'ultrafiltrat (figure 1). Le faible débit utilisé permet de ne pas recycler le liquide de dialyse et de simplement le jeter avec l'ultrafiltrat. Ce procédé sert souvent à rendre efficace une hémofiltration qui ne l'est pas assez mais complique le montage du circuit en introduisant des risques d'erreurs supplémentaires. Elle ne peut être mise en œuvre qu'avec une machine automatisant les bilans hydriques. En effet, le volume

recueilli correspond au mélange de l'ultrafiltrat et du liquide de dialyse. Il est donc assez important (100 litres par jour est une valeur courante) et une minime erreur de mesure peut aisément entraîner un déséquilibre des entrées-sorties quotidiennes.

La composition de ce liquide de dialyse doit au plan ionique être proche de celle du plasma normal. Une concentration élevée en sodium, de l'ordre de 140 mmol.L<sup>-1</sup>, assure une bonne stabilité hémodynamique. Tout comme pour la solution de restitution envisagée plus bas, le tampon choisi est aujourd'hui en règle le bicarbonate.

Il faut noter que le vocable de “ dialyse continue ” est souvent utilisé à tort, oralement ou dans la littérature médicale, pour désigner les techniques d'hémofiltration continue ou d'hémodiafiltration.

## **4 MATERIEL ET METHODES**

### **4.1 Les membranes**

Les filtres utilisés en hémofiltration sont caractérisés par une haute perméabilité [5]. Ils présentent de faibles résistances à l'écoulement du sang. Le point de coupure de ces filtres est de l'ordre de 30 000 à 50 000 daltons. Ils appartiennent à deux principales familles de technologies différentes : les capillaires et les plaques. Les plaques sont progressivement abandonnées car leur intérêt réside essentiellement dans leur bonne rhéologie qui les rend adaptées à la CAVH. Les filtres dits "capillaires" sont composés de nombreuses fibres creuses disposées parallèlement au sein d'un cylindre de matière plastique. Elles sont parcourues longitudinalement par le sang du patient et l'ultrafiltrat produit est recueilli autour des fibres (figure 2). Au cours de la traversée des fibres capillaires la pression sanguine hydrostatique (P) qui est responsable du phénomène d'ultrafiltration décroît progressivement du fait de la perte de charge. Cette dernière, en vertu de la loi de Poiseuille, est proportionnelle à la longueur de la fibre et à l'inverse de la puissance 4 du rayon de la fibre. Dans le même temps la pression oncotique plasmatique ( $\pi$ ) augmente du fait de l'hémoconcentration. Dans la mesure où le transport convectif est la résultante de la pression hydrostatique qui évacue le plasma par convection et de la pression oncotique qui le retient, la force motrice efficace est évaluable par intégration de la surface contenue entre les deux courbes de pression (figure 3). Si les deux niveaux de pression se rejoignent, la force motrice devient nulle et le parcours du sang le long de l'hémofiltre devient inutile et même dangereux : il s'agit de sang

fortement concentré circulant au contact d'un matériau étranger à basse vitesse entraînant un risque élevé de thrombose du filtre. Pour cette raison, à surface équivalente, les filtres longs à faible quantité de fibres ont été abandonnés au profit des filtres courts à grand nombre de fibres parallèles [6].

Les matériaux les plus utilisés sont synthétiques comme la polysulfone (PS), le polyméthacrylate de méthyle (PMMA) et le polyacrylonitrile (PAN) dont les biocompatibilités sont excellentes. De récentes études laissent à penser qu'on ne doit plus employer des matériaux non synthétiques, celluloses, comme le cuprophane, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë chez qui ils accroissent la mortalité [7, 8]. On a par ailleurs beaucoup insisté sur les biocompatibilités comparées de ces diverses membranes synthétiques. En particulier la polysulfone semble capable d'entraîner une activation moindre du complément et d'éliminer une grande partie des fragments du complément activé par un mécanisme d'absorption. Cette élimination est rapidement saturable et n'a peut-être pas beaucoup d'implications cliniques lorsque les filtres sont utilisés plusieurs heures de suite (le cas habituel). De même les propriétés d'absorption de cytokines semblent réelles mais l'intensité de cette fixation comme son implication physiopathologique et ses conséquences cliniques restent hypothétiques [9].

## **4.2 Les machines d'hémofiltration**

Les techniques d'hémofiltration continue peuvent être réalisées avec un matériel extrêmement rudimentaire comme un dispositif artério-veineux de CAVH(D) dépourvu de pompe. Cependant les inconvénients et les limitations de cette méthode font qu'on préfère en général utiliser des dispositifs pouvant contrôler la pression du sang sur la membrane d'hémofiltration. Ces machines sont en général simples et reposent sur une pompe à sang et sur un ensemble de systèmes de détection des variations excessives de pression ou de bulles d'air. Cependant l'importance de la balance entre la restitution et l'UF ainsi que la volonté d'obtenir des volumes d'UF élevés font qu'un asservissement des apports à la soustraction volumique est nécessaire. Il utilise un procédé de pesée adjoint à un microprocesseur contrôlé par logiciel. Les machines modernes d'hémofiltration sont donc devenues d'une complexité similaire à celles des machines d'HDI. Plusieurs automates d'excellente qualité sont aujourd'hui disponibles sur le marché. Divers aspects sont importants à considérer dans le choix d'un appareil de ce type. Il s'agit en particulier de la facilité d'emploi

(temps de mise en œuvre, risques d'erreurs, etc) et du coût. Ce dernier doit prendre en considération le prix d'achat de la machine mais aussi le prix quotidien du consommable. Les dispositifs utilisant des pompes largement dimensionnées pilotées par logiciel sont à favoriser car ils permettent de réaliser de hauts débits d'ultrafiltrat sans accroissement d'erreur et offrent davantage de garanties vis-à-vis de leur évolutivité en cas d'apparition de nouvelles techniques.

### **4.3 L'abord vasculaire**

Les patients en IRA sont rarement porteurs d'une fistule artério-veineuse et l'EER requiert la pose d'un accès vasculaire adapté. La méthode la plus simple est un cathéter à double-lumière de gros calibre inséré par voie jugulaire interne. Cette voie est celle qui semble présenter la plus faible incidence de complications [10]. Son extrémité doit se situer entre 1 et 2 cm au-dessus de la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite. On emploie des cathéters d'un calibre au moins égal à 9F chez l'adulte de façon à pouvoir assurer le débit sanguin nécessaire à une épuration correcte du patient. Le phénomène de "re-circulation" représente la portion du sang qui est ré-aspiré par le cathéter alors qu'il en provient. La re-circulation réduit l'efficacité de l'épuration extra-rénale, mais surtout accroît l'hémo-concentration et favorise les thromboses. Elle peut être évitée par l'emploi de cathéters dont les orifices sont éloignés les uns des autres et par leur insertion dans des veines de présentant un fort débit sanguin (veines cave).

On attribue trop souvent la survenue de thromboses à une anticoagulation inadéquate alors qu'il s'agit en réalité d'un problème de cathéter. En effet lorsqu'un cathéter ne permet pas d'assurer un débit sanguin satisfaisant du fait de sa position, de coutures ou d'un calibre trop restreint l'hémoconcentration s'accroît dans le circuit et la thrombose survient. La figure 4 montre l'évolution de la fraction de filtration en fonction des conditions opérationnelles du circuit. Il convient de ne jamais dépasser une fraction de filtration de 25 à 30%.

De nombreux cathéters sont disponibles sur le marché et les meilleurs matériaux sont aujourd'hui le silicone et le polyuréthane. Seuls les cathéters souples doivent être utilisés car ils induisent peu de lésions vasculaires. Ils doivent être flexibles et ne pas être altérés dans leur structure par les plicatures intempestives ("mémoire du plastique"). Les soins apportés aux cathéters d'EER sont essentiels pour faciliter leur emploi prolongé et pour prévenir les complications sévères qu'ils peuvent entraîner.

#### **4.4 Montage du circuit**

Les circuits d'hémofiltration sont le plus souvent destinés par le fabricant pour une machine précise. Sur les dispositifs les plus récents le circuit est compact. Il bénéficie d'une procédure d'installation sur la machine, simplifiée par l'automatisation de son insertion puis de sa purge. Sur les machines plus anciennes, les circuits disposent d'un code couleur pour faciliter la mise en place des différentes lignes. La purge se fixe deux objectifs : chasser l'air que le circuit contient au départ et l'imprégner du produit anticoagulant. Cette purge est réalisée avec 2 à 3 litres de solution de chlorure de sodium isotonique contenant environ 5000 UI d'héparine ou un autre antithrombotique. La circulation du liquide doit être très lente au début de façon à chasser vers l'avant l'interface air/eau sans créer de bulles. Les phénomènes de capillarité font qu'il s'en forme tout de même et la seconde phase de la purge doit alors être moins douce : on frappe le circuit à l'aide d'un objet dur (clamp métallique, paire de ciseaux) en regard des bulles visualisées et sur le corps de la membrane. La purge initiale doit absolument être éliminée car elle contient des composés toxiques destinés à la conservation des membranes, en particulier celles en polyacrylonitrile. Un rinçage est donc nécessaire en fin de purge. Le circuit peut alors être mis en circulation en circuit fermé en attendant sa connexion au patient.

La connexion du patient à la machine peut se faire selon diverses modalités : en connectant directement les lignes "artérielle" et "veineuse" au patient et en démarrant la pompe ou en connectant la seule ligne "artérielle" et en purgeant le circuit avec le sang du patient. La première méthode entraîne une légère hémodilution (150 ml environ) qui sera facilement compensée par ultrafiltration, la seconde entraîne une très légère hypovolémie.

Le circuit doit être changé toutes les 24 à 48 heures. Cette durée ne correspond aux résultats d'aucune étude, mais réalise un compromis entre le risque infectieux introduit par la persistance d'un circuit nécessairement contaminé par les manipulations successives et le coût ainsi que par la consommation de plaquettes et de facteurs de la coagulation induits par la mise en place d'un nouvel hémofiltre.

#### **4.5 Substitution des liquides ultrafiltrés en hémofiltration**

Au cours d'une HFC, le volume total d'ultrafiltrat quotidien doit atteindre 15 à 20 litres. Ceux-ci doivent en grande partie être compensés dans des proportions qui dépendent de l'état hydroélectrolytique du malade ainsi que des autres apports liquidiens nécessaires (remplissage vasculaire, transfusions, nutrition, médicaments). L'électroneutralité de la solution est assurée par du lactate ou du bicarbonate. Le choix du tampon reste très débattu. Le lactate requiert une fonction hépatique satisfaisante pour assurer son métabolisme en bicarbonate. En cas de limitation de ce métabolisme, l'accumulation de lactate semble sans conséquence pratique mis à part la difficulté de distinguer la part de la lactatémie imputable aux apports de celle qui résulte d'une éventuelle augmentation de production. Le tampon bicarbonate est de ce fait largement utilisé. Il pose cependant des problèmes d'ordre pratique et théorique. En effet sa stabilité en solution est médiocre et des micro-précipitats ont tendance à se former en limitant son stockage à quelques mois. En outre il n'est pas démontré que la normalisation thérapeutique de l'équilibre acido-basique soit bénéfique. Le soluté de substitution devra bien sûr tenir compte de certaines pertes obligatoires, tels les bicarbonates ou les phosphates.

Dans la mesure où les volumes et quantités échangées sont très importants on comprend que cette méthode soit à la fois extrêmement efficace mais aussi dangereuse pour le patient. Ce danger réside dans le fait que la correction hydroélectrolytique porte en premier lieu sur le compartiment plasmatique. L'espace intracellulaire et l'espace interstitiel sont eux-mêmes en équilibre avec le compartiment plasmatique mais le temps nécessaire au transfert hydrique entre ces compartiments est nettement plus long que celui nécessaire à la technique d'hémofiltration pour soustraire de l'eau du plasma. Le même raisonnement peut être appliquée aux électrolytes et à toutes les substances aisément diffusibles. Ainsi l'un des risques principaux de l'hémofiltration est de mettre le patient en situation d'hypovolémie du seul fait d'une déplétion hydrique trop rapide. Au plan ionique il peut se constituer des gradients de concentration susceptibles d'affecter les volumes et les propriétés physiologiques des compartiments interstitiel et intracellulaire. Ainsi, même si le mécanisme exact en est fréquemment débattu la correction trop rapide d'une hyponatrémie peut entraîner des troubles neurologiques sévères dont le substrat anatomopathologique est la myélinolyse centropontique.

Le rythme de déplétion hydrique doit être adapté à l'état du patient et il est difficile d'énoncer une règle générale si ce n'est celle qui consiste à viser un bilan hydrique nul au cours des premières heures d'emploi de la méthode. En effet c'est le débit d'administration du liquide de restitution qui détermine la déplétion obtenue et la connaissance de la situation précise de cet équilibre est nécessaire à chaque instant. Pour ce faire il est recommandé d'employer une feuille de surveillance telle que celle de la figure 5, que l'on utilise ou non une machine asservissant les entrées aux sorties.

Au plan pratique la solution de substitution peut être administrée en amont de l'hémofiltre réalisant la technique dite de "prédilution" ou sur une autre ligne ou cathéter. L'avantage de la prédilution est de réduire la concentration des facteurs humoraux et cellulaires de la coagulation au moment de leur passage sur l'hémofiltre et d'améliorer la rhéologie du sang. Il s'agit donc d'une technique antithrombotique. La clairance de la créatinine est réduite avec la prédilution mais le transfert d'urée est légèrement accru en raison d'un transfert de l'urée contenue à l'intérieur des hématies vers le plasma. En outre la prédilution augmente le volume d'ultrafiltrat de façon artificielle et accroît donc le coût de la technique d'épuration.

#### **4.6 L'anticoagulation**

Les circuits d'EER requièrent l'emploi d'une méthode anti-thrombotique afin d'éviter l'activation de la coagulation au contact des matériaux exogènes. L'HDI est relativement peu exigeante dans ce domaine car elle est utilisée sur des périodes courtes. Ainsi un début de thrombose est possible sans conséquence et souvent sans même que le clinicien ne s'en rende compte, la thrombose se limitant au filtre veineux ou n'est décelable que par un examen détaillé du circuit. De la même façon, les complications hémorragiques sont relativement peu fréquentes car la période d'exposition au risque hémorragique est courte et maximale durant la séance d'HDI.

En revanche, outre une durée d'utilisation plus longue qu'en hémodialyse, les méthodes convectives sont caractérisées par une activation de la cascade de la coagulation d'autant plus intense que le processus d'ultrafiltration tend à concentrer les protéines plasmatiques et donc les facteurs de la coagulation lors de son passage sur la membrane. Or c'est précisément le contact du plasma et de la membrane qui initie l'activation de la cascade de la coagulation. Il en découle d'importantes considérations, envisagées plus haut, en matière d'architecture optimale des hémofiltres favorisant

le choix de fibres courtes et nombreuses de façon à ne pas atteindre un degré d'hémoconcentration trop important.

Enfin l'incidence élevée des conditions pro-inflammatoires en particulier septiques, contribue à favoriser l'activation de la cascade de la coagulation chez les patients de réanimation qui bénéficient de ces techniques d'épuration continue.

A l'inverse, d'autres patients sont potentiellement à risque d'hémorragie, en particulier en situation chirurgicale. Souvent les patients de neurochirurgie ou de chirurgie hépatique ne peuvent pas recevoir de traitement anticoagulant important pour ce motif. Le bénéfice d'une anticoagulation efficace est donc à mettre en balance avec son risque. C'est la raison pour laquelle de nombreuses alternatives ont été envisagées pour assurer ce qu'il convient davantage de considérer comme un traitement antithrombotique que comme un traitement anticoagulant.

#### 4.6.1 L'héparine

L'héparine non fractionnée administrée en continu est l'agent antithrombotique le plus utilisé en hémodiafiltration continue. Les doses nécessaires dépendent de plusieurs facteurs, du malade et du matériel utilisé. Les doses employées sont donc très variables. Elles sont adaptées au poids du patient mais surtout à l'effet évalué de l'héparine. Le temps de céphaline activé (TCA) reste le test le plus adapté pour suivre de façon pragmatique l'effet de l'héparine. Les facteurs susceptibles de modifier les besoins en héparine sont, comme ailleurs, l'existence d'un syndrome inflammatoire ou thrombotique évolutif et, de façon plus spécifique, le débit sanguin sur l'hémofiltre qui est fortement corrélé au degré d'hémoconcentration. Les circuits revêtus d'héparine pourraient représenter une alternative à l'administration systémique d'héparine et permettre d'en réduire les complications. Leur évaluation dans ce contexte ne fait toutefois que débiter.

Plusieurs auteurs ont étudié l'anticoagulation régionale à l'héparine. Son principe est d'administrer de l'héparine de façon continue et à doses normales, voire élevées en amont de l'hémofiltre sur la ligne dite "artérielle" du circuit et à en neutraliser l'effet au niveau de sa ligne veineuse par l'administration continue de protamine. Ainsi l'anticoagulation systémique du patient est réduite. Si le principe et les résultats publiés de l'anticoagulation régionale méritent qu'on s'y intéresse, sa réalisation pratique se heurte souvent à la thrombose de la ligne veineuse et à l'apparition de

syndromes hémodynamiques similaires à ceux qui ont été décrits en chirurgie cardiaque lors de l'administration de protamine.

#### 4.6.2 Héparines de bas poids moléculaire

En dissociant l'activité anti-Xa de l'activité anti-IIa de l'héparine, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) devraient atteindre une plus grande efficacité antithrombotique pour un moindre risque hémorragique [11]. Plusieurs travaux ont évalué ces dérivés de l'héparine en hémodiffusion continue [12]. Si leur efficacité semble acquise dans cette indication, leur tolérance ne pourra être affirmée qu'à l'issue d'un plus large emploi étroitement encadré. Peu disposent d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. L'activité anti-Xa doit être maintenue entre 0,2 et 0,4 UI/mL mais la pratique enseigne que des accidents thrombotiques peuvent survenir en dépit de valeurs comprises dans cette fourchette. Le critère biologique de monitoring idéal de l'emploi des HBPM en hémodiffusion n'est donc pas encore disponible.

#### 4.6.3 Le rinçage périodique

Le rinçage périodique de la membrane consiste à administrer à intervalle régulier un *bolus* d'environ 100 mL de sérum physiologique en amont du circuit d'EER. Cette technique est efficace lorsqu'elle est utilisée au cours de séances de quelques heures d'hémodialyse séquentielle chez les malades ne devant pas recevoir d'héparine. En effet les phénomènes thrombotiques apparaissent rapidement, à moins que l'hémostase du sujet soit d'emblée très sévèrement compromise. En l'absence d'évaluation publiée il est prudent de proscrire l'emploi de cette méthode lors des HFC car elle est susceptible d'entraîner une importante consommation des facteurs de la coagulation restants.

#### 4.6.4 Citrate

En chélatant le calcium nécessaire à de nombreuses étapes de la coagulation le citrate est un antithrombotique de référence. Toutefois, son administration requiert une neutralisation par l'administration de calcium en aval du circuit, dans un rapport stœchiométrique, afin d'éviter une hypocalcémie aiguë chez un malade dont l'état cardio-vasculaire est souvent précaire. Cette contrainte exige de disposer d'un matériel adapté et du dosage facile et répète du calcium ionisé [13]. De plus la substitution - comme la dialyse complémentaire - nécessitent l'emploi de solutés

particuliers, dépourvus de chlore en raison des phénomènes de compétition qui peuvent survenir entre les anions.

#### 4.6.5 Prostacycline

La prostacycline est un puissant antiagrégant plaquettaire. Elle est coûteuse mais très efficace pour assurer la prévention anti-thrombotique en hémodiafiltration continue. Son action est très efficacement potentialisée par l'emploi concomitant de faibles doses d'héparine ou d'HBPM [14]. Toutefois sa très puissante action vasodilatatrice la réserve aux malades ne pouvant recevoir d'héparine, sévèrement thrombopéniques et dont l'état hémodynamique est étroitement surveillé.

### **4.7 Nutrition**

Le glucose étant facilement ultrafiltré ses apports doivent être adaptés aux besoins du sujet, mais aussi au cumul des pertes quotidiennes apprécié par le dosage du glucose dans l'ultrafiltrat. L'ultrafiltration des acides aminés circulants est très variable en fonction des auteurs. Elle est de l'ordre de 2 à 5 % ce qui est faible face aux apports nécessaires pour assurer une nutrition efficace dans le contexte des malades de réanimation. Il semble également exister une très grande variabilité d'ultrafiltration d'un acide aminé à l'autre et d'un hémofiltre à l'autre. Ces données engagent à administrer les AA essentiels, tout comme les vitamines et les oligo-éléments, en larges proportions chez ces patients en état hypercatabolique. Les émulsions lipidiques ne sont pas ultrafiltrées.

Même si l'HDI autorise une suppléance satisfaisante de la fonction rénale du patient anurique, il a été démontré qu'elle accentue la tendance hypercatabolique des sujets en insuffisance rénale aiguë et conduit à une limitation thérapeutique injustifiée des apports nutritionnels. En facilitant le contrôle des bilans, l'HFC rend possible la réalisation d'une nutrition parentérale ou entérale sans limitation des apports hydriques, azotés ou caloriques [15]. Les mesures thérapeutiques restrictives, susceptibles d'induire une dénutrition, peuvent alors être évitées. Cette propriété de l'HFC est capitale dans la mesure où les cas de sujets survivants à une IRA avec un bilan énergétique négatif sont rares. De plus, l'IRA s'accompagne en règle d'un déficit nutritionnel notable, même lorsque les malades sont hémodialysés. En effet, si des objectifs nutritionnels satisfaisants peuvent être envisagés en HDI, les séances doivent alors être rapprochées et leur tolérance peut alors être plus difficile à assurer.

## **5 PRECAUTIONS D'EMPLOI**

### **5.1 Surveillance**

Les techniques d'EER requièrent une surveillance étroite du matériel et du malade. Le caractère continu de l'HFC contribue à accroître la charge de travail inhérente à cette surveillance. Le *ratio* d'une infirmière entraînée par malade doit donc être respecté. L'importance des transferts hydroélectrolytiques pendant plusieurs jours exige la disponibilité et l'attention continue d'un personnel infirmier et médical entraîné. Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été réalisée, il est probable que l'incidence des complications iatrogènes s'accroisse au cours des thérapeutiques continues par rapport aux méthodes séquentielles. Ainsi, l'infection reste un des risques les plus importants de la méthode. Elle est prévenue par le respect draconien des règles d'asepsie lors des manipulations. La grande efficacité de l'HFC en matière de mouvements d'électrolytes impose de réaliser au minimum des contrôles fréquents du ionogramme sanguin. La pratique de ionogrammes de l'ultrafiltrat n'a pas d'intérêt car sa composition est proche de celle du plasma. La diminution de l'efficacité du filtre doit être prévenue par un changement systématique dès que le débit d'UF chute, avant que les transferts d'électrolytes ou de créatinine ne se réduisent.

#### 5.1.1 La prévention de l'hypothermie

La circulation extracorporelle tend à refroidir le sang et les capacités de thermorégulation des malades de réanimation sont souvent altérées. Un réchauffement est donc toujours nécessaire. Le réchauffement du liquide de substitution semble pour le moment être la meilleure solution, il permet de compenser à la fois la perte calorique convective du liquide ultrafiltré et la déperdition thermique découlant de la conduction et de la radiation dans le circuit sanguin. Un autre danger de cette hypothermie est le risque de masquer des accès fébriles témoins d'une infection. Compte tenu de son faible débit, le dialysat utilisé en CVVHDF n'a pas besoin d'être réchauffé.

### **5.2 L'élimination des agents thérapeutiques**

Si on ne considérait que leurs poids moléculaires, la plupart des substances utilisées en thérapeutique devraient être éliminées par les techniques d'EER. Cependant leur liaison protéique limite cette fuite car seule la fraction libre est sujette au transport. Hélas, cette fraction libre trouve

chez les malades de réanimation de nombreux motifs de variation : pH, urémie, présence d'héparine, d'acides gras libres, hyperbilirubinémie, etc, de sorte que les travaux réalisés restent toujours sujets à caution. Le comportement pharmacocinétique de la plupart des médicaments peut être prédit par le calcul lors de l'hémofiltration et de l'hémodialyse. En revanche lors de l'association des deux méthodes le calcul conduit à des résultats différents de ce que l'on peut mesurer. Ce phénomène est lié au fait que les hypothèses nécessaires aux calculs ne sont pas vérifiées en pratique. En particulier la saturation du dialysat n'est pas totale. Ainsi une variabilité importante est observée dans les résultats d'études portant sur l'élimination de médicaments d'usage fréquent comme la vancomycine en hémodiafiltration. Le principe théorique de l'adaptation posologique est basé sur la formule :

$$Cl = S \cdot UFR$$

Qui exprime que la clairance d'une molécule est égale au produit du débit de filtration (UFR) par son coefficient de partage (S) [16]. Ce dernier représente la proportion de la substance retrouvée dans l'ultrafiltrat par rapport à sa concentration plasmatique. Une substance passant totalement a un coefficient de partage égal à 1. Les coefficients de partage des agents thérapeutiques usuels sont largement publiés [17]. Parfois, l'adaptation des posologies peut se faire d'après un effet recherché appréciable en clinique (cas des catécholamines exogènes). En clinique, lorsqu'il est réalisable, le dosage dans le sérum et l'ultrafiltrat des concentrations d'un médicament à l'état stationnaire permet d'adapter rapidement sa posologie de façon pragmatique.

## **6 RESULTATS**

### **6.1 Suppléance rénale**

L'efficacité de l'hémofiltration continue est meilleure que celle de l'HDI sur les moyennes et sur les grosses molécules. La clairance de la créatinine est à peu près égale au débit d'ultrafiltrat. En revanche, l'urée est moins bien épurée que par une HDI de même durée. Lorsque les échanges sont de l'ordre de 12 à 15 L/j l'épuration rénale peut en apparence être totalement assurée par l'HFC. La dialyse complémentaire permet environ de doubler les clairances des petites molécules telle que l'urée et la créatinine.

## **6.2 Echanges hydro-électrolytiques et acido-basiques**

L'HFC est la méthode "diurétique" la plus puissante qui soit. En effet, la soustraction rapide d'eau représente l'un des principaux attraits de l'HFC. Avec des débits d'UF de l'ordre de 400 à 1400 mL. h<sup>-1</sup>, quelques heures suffisent à normaliser l'équilibre hydrique de la plupart des malades. Une substitution adaptée autorise, si besoin, une importante clairance de l'eau libre. Les électrolytes plasmatiques sont ultrafiltrés à des concentrations proches de celles du plasma (leur coefficient de partage est proche de 1). Les quantités éliminées dépendent donc des concentrations plasmatiques, qui sont faibles pour le potassium, fortes pour le sodium, le chlore ou les bicarbonates. Le bilan net dépend ensuite de la nature du liquide de substitution.

L'HFC permet la correction de l'hyperkaliémie moins rapidement que l'HDI. Mais la possibilité de réaliser une déplétion hydrosodée concomitante autorise l'alcalinisation rapide au bicarbonate de sodium ou l'apport parentéral d'une solution de glucose associée à de l'insuline dans le but exclusif de corriger la kaliémie. Sous HFC, des apports potassiques similaires à ceux des personnes à fonction rénale normale sont rapidement nécessaires. Les pertes potassiques doivent être compensées afin de conserver le pool potassique intracellulaire. L'ultrafiltration s'accompagne d'une perte obligatoire en calcium, phosphate et magnésium qui doit être prise en compte par la substitution. L'HFC permet en outre d'utiliser des médicaments apportant une charge sodée ou un important volume d'eau.

De la même façon, la perte de bicarbonate est obligatoire au cours de l'HFC. La solution de substitution doit en apporter, avant que ne se développe une acidose métabolique, en général normochlorémique. Lorsqu'une acidose métabolique préexiste ou accompagne l'HFC, l'alcalinisation par du bicarbonate de sodium est facilitée par la possibilité d'éliminer rapidement l'eau et le sodium en excès.

## **6.3 Tolérance hémodynamique**

De nombreux auteurs ont souligné la supériorité de l'HFC sur l'HDI au plan de la tolérance cardio-circulatoire malgré des déplétions hydriques égales ou supérieures. L'utilisation de concentrations sodées élevées dans le dialysat permet aujourd'hui de réduire en grande partie cette intolérance hémodynamique lors de l'HDI. En HFC, l'ultrafiltrat est produit au dépend du secteur vasculaire,

mais il est très rapidement remplacé à la fois par le liquide de substitution et par un transfert hydroélectrolytique depuis le secteur interstitiel. L'HDI rend le secteur intracellulaire hypertonique par rapport au secteur extracellulaire et induit une inflation hydrique intracellulaire. Il est possible que ces phénomènes appliqués aux cellules endothéliales soient à l'origine de réactions humorales dont la manifestation est hémodynamique. Nous ne disposons hélas toujours pas d'étude correctement conduite et comparant les deux méthodes de façon rigoureuse. Il serait en particulier utile de savoir si la pratique répandue de l'accroissement des doses d'inotropes ou de vasoconstricteurs pendant les séances d'HDI est une attitude recommandable ou non.

#### **6.4 L'élimination de substances délétères**

Bien que dépourvue d'intérêt direct pour le patient, l'élimination de médiateurs de la cascade inflammatoire est un critère de jugement facilement appréciable sans exiger d'importants effectifs. Sans doute est-ce là la raison du nombre important d'études humaines portant sur ce sujet. Il est ainsi maintenant bien établi que la plupart des médiateurs de l'inflammation est éliminée en hémofiltration (anaphylatoxines [18], TNF [18-20], IL-1 [18, 21], IL-6 [19, 21, 22], IL-10 [21, 23]). Au cours d'états de choc septique la supériorité des techniques à haut volume en matière de clairance de facteurs de l'inflammation a été établie en comparant hémodiafiltration et hémofiltration par Kellum et al. [19] et par Cole et al. en comparant chez un même patient deux régimes clairance dans un ordre tiré au sort [24]. Cette élimination est faible en regard des taux circulants et sans doute extrêmement faible en regard des taux tissulaires [25]. Cette élimination se fait de façon minoritaire par un mécanisme rapidement saturable d'absorption et surtout par convection avec une relation de proportionnalité avec la clairance obtenue [26]. Il est possible que l'utilisation de membranes de très haute perméabilité, dont le point de coupure est supérieur à 30 kD permettent d'accroître cette élimination [27]. L'intérêt clinique de cette élimination n'est pas prouvé puisque la causalité entre la réduction du taux plasmatique et les effets cliniques observés n'a pas pu être établie. La réduction des concentrations plasmatiques n'est d'ailleurs observée que lors de l'utilisation de très hautes clairances [24].

#### Réduction des besoins en catécholamines

L'un des effets les plus précocement suspecté de l'hémofiltration continue a été l'amélioration des conditions hémodynamiques. Il faut au préalable mettre de côté les situations d'insuffisance cardiaque relative, avec sepsis ou non, où l'hémofiltration agit essentiellement par réduction de la charge hydrosodée et ne nécessite pas pour cela d'être réalisée à haut débit [21, 28, 29, 30, 31]. Dans une étude comparant, dans un ordre tiré au sort, deux clairances (1L/h versus 6L/h) Cole et al. ont mis en évidence une réduction du débit de noradrénaline nécessaire pour maintenir la pression artérielle moyenne de patients en état de choc septique en suivant un strict algorithme de prescription [24]. Honoré et al. ont confirmé ce phénomène chez des patients sujets à des états septiques particulièrement sévères [32].

#### Réduction de mortalité

Nous ne disposons pas à l'heure actuelle de la preuve de l'intérêt de l'hémofiltration à haute clairance sur la mortalité des patients atteints de sepsis ou de syndromes inflammatoires sévères. Ce bénéfice est cependant possible et mérite de ce fait d'être étudié en raison des effets cliniques bénéfiques parfois spectaculaires observés au travers de différentes études. Parmi elles, celle

d'Honoré et al. s'est adressée à des patients en état de choc septique réfractaires au traitement conventionnel [32]. Les patients ont alors été traités à de très hautes clairances (autour de 100 mL/kg.h) et des résultats favorables ont été observés. Alors que les scores Apache II et IGS ne différaient pas, à l'inclusion dans l'étude, entre le groupe des patients survivants et celui des patients décédés, la mortalité observée à finalement été près de 20% plus basse qu'attendue suggérant une réduction de mortalité imputable à la technique. Cette preuve indirecte d'une amélioration de survie justifie la réalisation d'une étude prospective randomisée. Plus récemment Joannes et al. ont également mis en évidence une réduction de mortalité du choc septique de 70 à 46% à 28 jours par rapport au taux de mortalité attendu sur la base de trois scores de incluant le SOFA [33].

## **6.5 Choix d'une méthode d'épuration**

En dehors du cadre encore mal limité des indications de l'HFC pour réaliser l'épuration de molécules de poids moléculaire moyen ou élevé, le choix de l'HFC par rapport à celui de l'HDI reste basé sur sa meilleure tolérance cardio-vasculaire. Il reste cependant évident, et jusqu'à preuve du contraire, qu'une séance d'HDI bien supportée au plan hémodynamique n'a pas de raison d'être remplacée par une méthode continue. Au sein des méthodes d'HFC, le malade, sa pathologie, et son état hémodynamique devraient orienter vers le choix d'une technique. La CAVH a perdu beaucoup de ses indications lorsque le matériel de CVVH s'est répandu dans les services de réanimation. Lorsque un retard est pris dans l'épuration du malade et au delà de 40 à 50 mmol.l-1 d'urémie, la CVVHD reste la technique d'HFC de choix. L'efficacité de la CAVH étant subordonnée à l'existence d'une bonne pression artérielle, il est paradoxal de la proposer à des malades pouvant être hémodialysés. Par ailleurs, l'HFC reste une technique possible et bien tolérée lorsque la dialyse péritonéale est impossible (chirurgie abdominale, prothèses et drains intra-abdominaux, insuffisance respiratoire importante...). En pratique, le choix d'une méthode d'EER dépend souvent des moyens disponibles. L'habitude et la connaissance d'une technique sont également déterminantes.

## **7 CONCLUSION**

Nous disposons à l'heure actuelle d'un éventail de méthodes qui permettent de prendre en charge les défaillances rénales de tous les types de patient de réanimation. Si de nouvelles techniques sont en cours d'élaboration, elle n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité. Leurs indications sont donc loin d'être posées. En attendant, la technique à laquelle l'équipe soignante est

la mieux entraînée devrait toujours être favorisée car la performance des techniques d'épuration extra rénales tient sans doute davantage à la façon dont elles sont conduites qu'à leurs propriétés intrinsèques, expliquant ainsi à la fois la difficulté de les comparer et leur efficacité déjà appréciée chez des milliers de patients.

## RÉFÉRENCES

1. Kramer P, Wigger P, Rieger J. Arteriovenous haemofiltration; a new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 1977;55:1121-1122.
2. Journois D, Safran D. L'hémofiltration continue : Méthode d'épuration extrarénale en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim* 1991;10:379-389.
3. Ronco C. Continuous arterio-venous hemofiltration: optimization of technical procedures and new directions. In: Horl WH and Schollmeyer P, editors. *New perspectives in hemodialysis, peritoneal dialysis, arteriovenous hemofiltration and plasmapheresis*. New York: Plenum Press; 1989. p. 167-172.
4. Bellomo R, Parkin G, Love J, Boyce N. Use of continuous haemodiafiltration: an approach to the management of acute renal failure in the critically ill. *Am J Nephrol* 1992;12:240-5.
5. Leypoldt JK, Frigon RP, Henderson LW. Dextran sieving coefficients of hemofiltration membranes. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983;29:678-83.
6. Ronco C, Lupi A, Brendolan A, Feriani M, La Greca G. Ultrafiltration and pressure profiles in continuous arteriovenous hemofiltration studied by computerized scintigraphic imaging. *Contrib Nephrol* 1991;93:179-83.
7. Schiffli H, Lang SM, König A, Strasser T, Haider MC, Held E. Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet* 1994;334:570-572.
8. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 1994;331:1338-1342.
9. Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, Verwaest C, Lauwers P. Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy: sense or nonsense? *Intensive Care Med* 1995;21:169-176.
10. Canaud B, Leblanc M, Delmas S, Leray-Moragues H. Epuration extra-rénale continue en réanimation. Accès vasculaires, sites et biomatériaux. *Réan Urg* 1998;7:207-214.
11. Journois D, Chanu D, Pouard P, Mauriat P, Safran D. Assessment of standardized ultrafiltrate production rate using prostacyclin in continuous venovenous hemofiltration. In: Sieberth HG, Mann H and Stummvoll HK, editors. *Continuous hemofiltration*. Basel: Karger; 1990. p. 202-204.
12. Hory B, Cachoux A, Toulemonde F. Continuous arteriovenous hemofiltration with low-molecular-weight heparin (letter). *Nephron* 1985;41:125.
13. Mehta R, McDonald B, Aguilar M, Ward D. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990;38:976-981.
14. Journois D, Safran D, Castelain M, Chanu D, Drevillon C, Barrier G. Comparaison des effets antithrombotiques de l'héparine, l'énoxaparine et de la prostacycline au cours de l'hémofiltration continue. *Ann Fr Anesth Réanim* 1990;9:331-337.
15. Bellomo R, Martin H, Parkin G, Love J, Kearley Y, Boyce N. Continuous arteriovenous haemodiafiltration in the critically ill: influence on major nutrient balances. *Intensive Care Med* 1991;17:399-402.
16. Schetz M. Drug removal with continuous renal replacement therapies. In: Journois D, editor. *Continuous hemofiltration in the intensive care unit*. Amsterdam: OPA; 1997. p. 69-77.
17. Golper TA, Pulliam J, Bennett WM. Removal of therapeutic drugs by continuous arteriovenous hemofiltration. *Arch Intern Med* 1985;145:1651-2.

18. Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock* 1999;12:174-80.
19. Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, Palevsky P, Brady JJ, Pinsky MR. Diffusive vs. convective therapy: effects on mediators of inflammation in patient with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:1995-2000.
20. Wang W, Huang HM, Zhu DM, Chen H, Su ZK, Ding WX. Modified ultrafiltration in paediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998;13:304-10.
21. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996;85:965-76.
22. Veenman JN, Dujardint CL, Hoek A, Grootendorst A, Klein WR, Rutten VP. High volume continuous venovenous haemofiltration (HV-CVVH) in an equine endotoxaemic shock model. *Equine Vet J* 2002;34:516-22.
23. Eising GP, Schad H, Heimisch W, Gippner-Steppert C, Jochum M, Braun SL, et al. Effect of cardiopulmonary bypass and hemofiltration on plasma cytokines and protein leakage in pigs. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:86-92.
24. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:978-86.
25. Schetz M. Non-renal indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int Suppl* 1999;72:S88-94.
26. Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P, et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:100-6.
27. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Davenport P, Cole L, Baldwin I, et al. Cytokine removal with a large pore cellulose triacetate filter: an ex vivo study. *Int J Artif Organs* 2002;25:27-32.
28. Mion M, Kerr PG, Argiles A, Canaud B, Flavier JL, Mion CM. Haemodiafiltration in high-cardiovascular-risk patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:453-4.
29. Canaud B, Cristol JP, Klouche K, Beraud JJ, Du Cailar G, Ferriere M, et al. Slow continuous ultrafiltration: a means of unmasking myocardial functional reserve in end-stage cardiac disease. *Contrib Nephrol* 1991;93:79-85.
30. Elliott M. Modified ultrafiltration and open heart surgery in children. *Paediatr Anaesth* 1999;9:1-5.
31. Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhe P, Safran D. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. *Anesthesiology* 1994;81:1181-9; discussion 26A-27A.
32. Honore PM, Jamez J, Wauthier M. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:3581-3587.
33. Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, Fleureau C, Janvier G. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *Asaio J* 2004;50:102-9.