

IV^{ème} journée normande d'anesthésie-réanimation

UTILISATION DE L'HEMODIAFILTRATION CONTINUE EN REANIMATION CHIRURGICALE

Thierry GUENOUN, Didier JOURNOIS, Denis SAFRAN

Département d'Anesthésie-Réanimation - Hôpital Laennec - 42, rue de Sèvres - 75340 Paris

Depuis plusieurs années [33], l'hémodiafiltration continue a connu un développement considérable dans les unités de réanimation, non seulement en raison de son apparente simplicité d'utilisation même par des équipes non spécifiquement formées à l'épuration extrarénale, et en raison de sa bonne tolérance même chez des patients hémodynamiquement précaires.

Ces techniques d'hémodiafiltration continue sont essentiellement indiquées dans le traitement d'un défaut de la fonction excrétoire du rein. Cependant, divers attraits de ces techniques en dehors du cadre de la suppléance rénale ont été soulignés. Alors que certaines de ces applications ont été validées (traitement de l'hyperhydratation résistante aux diurétiques au cours de l'œdème pulmonaire cardiogénique, amélioration de la performance cardiaque), d'autres, comme l'élimination par hémodiafiltration des médiateurs de l'inflammation générés lors du sepsis ou du syndrome de défaillance multiviscérale sont plus controversées [44].

1 - TECHNIQUES D'HEMODIAFILTRATION

Elles sont plus généralement regroupées sous le vocable de "techniques d'hémodiafiltration continues", d'une part parce que leur faible pouvoir d'épuration de petites molécules telles que l'urée implique une mise en oeuvre continue [33] et parce qu'elles mettent en jeu un processus convectif, basé sur l'emploi d'un gradient de pression hydrostatique pour assurer le transfert moléculaire, alors que l'hémodialyse repose sur l'existence d'un gradient osmotique assurant un transport par diffusion.

De façon relativement récente, deux techniques sont venues s'ajouter aux différentes modalités d'épuration extra-rénale déjà disponibles: la combinaison de l'hémodiafiltration à une dialyse à faible débit, également continue, dénommée "hémodiafiltration continue" et le développement de l'hémodiafiltration à haut volume.

2 - ELIMINATION DE MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION

2.1 - POSITION DU PROBLEME

Depuis déjà quelques années, plusieurs auteurs ont souligné l'intérêt potentiel de l'épuration de substances libérées lors du sepsis, du syndrome de détresse respiratoire aigue de l'adulte (SDRA) ou du syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV).

Ces éléments de la réponse inflammatoire observée au cours de ces états incluent les fractions du complément activé, le platelet activating factor (PAF), les métabolites de l'acide arachidonique, les kinines, les cytokines et les protéases, cette liste n'étant vraisemblablement pas exhaustive.

L'effet des cytokines telles le tumor necrosis factor (TNF) ou les interleukines a été particulièrement étudié in vivo ou sur des modèles expérimentaux de sepsis plus ou moins associé à un SDMV [45]. Ainsi, une relation entre la mortalité et le taux circulant de cytokines a-t-elle pu être mise en évidence, chez l'homme au cours du sepsis [12].

A l'inverse, il n'est pas certain que le retrait de telles substances conduise nécessairement à une réduction de la mortalité. C'est toutefois dans cette indication que plusieurs auteurs ont proposé l'utilisation de

l'hémofiltration continue, parce qu'elle s'avère particulièrement efficace dans l'épuration de molécule dont le poids est compris entre 6000 et 10000 daltons.

2.2 - ELIMINATION DE MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION PAR HEMOFILTRATION

Plusieurs études chez l'homme confirment que des substances telles que le TNF [8, 30, 35, 38], l'interleukine 1b [8, 30, 35, 38], l'interleukine-6 [30, 38], le PAF et les fractions de complément activé [2, 30] sont effectivement soustraites par hémofiltration. Par exemple, Bellomo et al. retrouvent des quantités significatives de TNF et de IL-1 dans l'ultrafiltrat de patients septiques sans modification des taux sériques de ces médiateurs [8]. L'intérêt clinique d'une telle élimination n'est pas clairement établi par l'auteur [45]. L'épuration de ces molécules est assurée par ultrafiltration et par adsorption sur la membrane [5]. Pour le TNF, molécule trimérique dont le PM excède 50000 daltons, l'adsorption est même le mécanisme principal.

2.3 - EFFET CLINIQUE DE L'ELIMINATION DE MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION PAR HEMOFILTRATION

Plusieurs études rétrospectives de la littérature ont été récemment analysées par Schetz et al. [45]. Malgré des méthodologies discutables car inadaptées pour permettre les conclusions qui en ont été faites, ces travaux concluent à l'effet favorable de l'hémofiltration par élimination de substances délétères [6, 48]. Ils sont corroborés par un certain nombre de travaux expérimentaux menés sur le chien septique démontrant l'amélioration de la contractilité et de la fonction respiratoire après hémofiltration [21, 24, 46, 47]. Certaines substances épurées sont susceptibles d'altérer la fonction cardiaque et pulmonaire de chiens normaux (tableau 1). Toutefois les facteurs impliqués dans l'effet observé n'ont pas été identifiés dans ces études. Chez l'homme, plusieurs études ont souligné la possible influence de l'hémofiltration sur la mortalité [48], ou la récupération de la fonction rénale [29]. De même, l'hémofiltration réalisée après circulation extracorporelle chez l'enfant permet d'améliorer l'hémodynamique et les paramètres d'oxygénation post-opératoire et de réduire le saignement, en relation avec la réduction des taux plasmatiques de certaines cytokines [30]. La relation précise qui lie les concentrations de cytokines circulantes aux effets cliniques observés n'a pas été clairement établie.

2.4 - RELATION ENTRE L'EFFET CLINIQUE OBSERVE ET L'ELIMINATION DES MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION PAR L'HEMOFILTRATION

Bien qu'il existe d'indiscutables arguments pour l'utilisation de l'hémofiltration au cours du syndrome septique, il semble que les conclusions tirées d'un certain nombre de travaux dépassent le bénéfice réel apporté par la technique [8, 23, 42]. En particulier, aucune étude ne permet de conclure que le bénéfice observé est le fait de la soustraction d'un composant du plasma par l'hémofiltration exception faite peut-être de l'eau.

2.5 - PLUSIEURS POINTS MERITENT D'ETRE SOULIGNES

1) Plusieurs médiateurs de l'inflammation mis en jeu lors du sepsis sont supposés délétères parce qu'il existe une relation entre la sévérité de l'affection et leur taux plasmatique [12, 13] ou en raison des effets observés lors de leur administration chez l'animal. Ceci n'implique pas nécessairement que leur élimination puisse être bénéfique, mais constitue une explication parmi d'autres pouvant rendre compte de l'effet favorable de l'hémofiltration dans cette situation. Il est intéressant de noter à cet effet qu'aucun essai thérapeutique visant à neutraliser spécifiquement le PAF ou des cytokines telles que le TNF [18] ou l'IL-1 β [17] par des anticorps monoclonaux n'a pu démontrer son efficacité.

2) Sommes-nous certains de connaître l'ensemble des substances délétères impliquées dans le sepsis ? L'existence d'éventuels facteurs non identifiés, ultrafiltrables ou adsorbables sur la membrane de l'hémofiltre, pourraient expliquer l'efficacité de l'hémofiltration.

3) Nos connaissances des interactions entre l'hémofiltration et les médiateurs de l'inflammation introduisent un biais majeur:

Seule l'élimination de médiateurs potentiellement délétères a été étudiée, mais pas celle de médiateurs "potentiellement bénéfiques". Ainsi, nous avons en particulier observé que l'hémofiltration réalisée au décours immédiat de la circulation extracorporelle chez l'enfant (modèle proposé pour l'étude de la cascade de l'inflammation) [12, 13] éliminait par convection et par adsorption des quantités significatives d'antagonistes du récepteur de l'IL1 (IL1ra) et d'IL-10, deux substances ayant des effets protecteurs vis à

vis de L'IL-1 et du TNF [15, 17]. Cet effet "indésirable" potentiel doit être pris en compte lors de l'évaluation de l'épuration des cytokines par l'hémofiltration.

2.6 - HEMOFILTRATION ET MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION: OPTIMISATION DE LA TECHNIQUE

Dans un futur proche, l'utilité d'éliminer un certain nombre de substances pourrait être démontré. En particulier, si le mécanisme d'élimination du facteur est essentiellement convectif, l'hémofiltration à haut volume pourrait avoir un intérêt parce qu'elle permet d'obtenir d'importants débits d'ultrafiltrat [24]. Il est à noter à cet effet que la plupart des travaux démontrant un effet bénéfique utilisait ce principe [21, 24, 46, 47]. De plus, une relation entre les effets cliniques de l'hémofiltration et le débit d'ultrafiltrat a été mise en évidence par plusieurs auteurs [21, 30, 31, 48]. Ceci devrait logiquement conduire à préférer l'hémofiltration veino-veineuse continue (CVVH) à l'hémofiltration artério-veineuse (CAVH) parce la première technique autorise des débits d'ultrafiltrat bien supérieurs à la seconde.

De même, une majoration de la surface d'échange de l'hémofiltre permettrait également d'augmenter l'ultrafiltration. Les membranes dont la surface d'échange comprise entre 0,5 et 1 m² permettant un contrôle efficace des concentrations des solutés plasmatiques, devrait progressivement être remplacées par des membranes de surface supérieure à 1 m² telles la membrane AN69 en polyacrylonitrile, capable d'adsorber les fractions activées du complément et les cytokines [5, 35]. Les capacités d'adsorption de cette membrane sont rapidement saturées et nécessitent donc un changement fréquent de la plaque si l'indication le justifie.

3 - REALISATION PRATIQUE

Les patients présentant un syndrome septique ou un syndrome de défaillance multiviscérale requièrent une surveillance étroite de la plupart des paramètres vitaux. L'utilisation dans ces circonstances de l'hémofiltration continue justifie la mise en oeuvre d'éléments de surveillance supplémentaire.

3.1 - SURVEILLANCE DE L'EQUILIBRE HYDRIQUE

L'importance des mouvements d'eau générés lors de l'hémofiltration nécessite une évaluation précise du volume soustrait par ultrafiltration et du volume de liquide de restitution, *a fortiori* quand les débits d'ultrafiltrat sont élevés, parce que les conséquences d'un écart entre le volume soustrait et restitué sont majorées dans cette situation. La surveillance continue du poids du malade, en association avec un dispositif quantifiant les volumes permet de contrôler le bon fonctionnement de l'hémofiltration. De même, l'examen clinique doit être répété au moins deux fois par jour afin de surveiller l'hydratation des patients. La composition du liquide de substitution peut être adaptée aux données biochimiques sanguines. La mesure de la pression oncotique plasmatique peut s'avérer utile à la prescription de solutés hyperoncotiques, en particulier chez des patients présentant un sepsis sévère.

3.2 – TOLERANCE

la supériorité de l'hémofiltration par rapport à l'hémodialyse au cours du sepsis ou du syndrome de défaillance multiviscérale, repose sur l'excellente tolérance hémodynamique de la première par rapport à la seconde, en dépit de mouvements liquidiens bien supérieurs [19, 36]. L'absence d'induction de gradient oncotique de part et d'autre de l'endothélium est l'hypothèse habituellement retenue pour expliquer cette tolérance [26, 32, 49].

L'ultrafiltrat, issu du plasma à partir du compartiment intravasculaire est rapidement remplacé à la fois par le liquide de substitution et par le liquide résultant d'un transfert convectif de l'interstitium vers le secteur plasmatique.

Une amélioration de la fonction cardiaque et de l'hémodynamique de patients présentant un sepsis grave ou un syndrome de défaillance multiviscérale a été retrouvée par plusieurs auteurs après hémofiltration [24, 39, 40]. Les mécanismes en cause ne sont pas clairement élucidés. La réduction de l'oedème myocardique et l'élimination de facteurs dépresseurs myocardiques sont deux explications souvent avancées.

Le traitement de ces patients comprend fréquemment l'administration continue de catécholamines telles la dobutamine, la dopamine ou l'adrénaline. La faible clairance de ces substances explique l'absence de retentissement hémodynamique induit par leur élimination durant l'hémofiltration [7].

3.3 - CHOIX DU SOLUTE DE SUBSTITUTION

Le volume total d'ultrafiltration atteint souvent 20 litres par 24 heures et parfois même 100 litres en cas d'hémofiltration à haut volume. Ceci implique une restitution par un soluté de composition adaptée au besoins du patient. Plusieurs solutions sont actuellement disponibles:

Les solutions comprenant de l'acétate doivent être abandonnées en raison de l'effet vasculaire de ce composé, susceptible d'altérer l'hémodynamique des patients; en outre l'acétate stimule la production de cytokines [34].

Les solutions utilisant le lactate comme tampon sont mieux tolérées mais leur administration interfère avec le dosage des lactates sanguins qui peut s'avérer utile chez des patients ayant un sepsis sévère puisqu'il permet d'évaluer l'importance du métabolisme anaérobie. En outre, une concentration élevée de lactate pourrait avoir un effet délétère sur la fonction hépatique.

Les solutions avec bicarbonate, fréquemment utilisées lors de l'hémodialyse séquentielle sont également bien tolérées. Le bicarbonate est donc le tampon le plus fréquemment utilisé pour la substitution en situation de sepsis sévère.

Au delà du choix du soluté de substitution, l'important est d'éviter un déséquilibre de la balance hydrique susceptible de retentir sur l'hémodynamique de ces patients. Plusieurs méthodes de substitution automatisée actuellement disponibles permettent de remédier efficacement à ce problème.

Un point fondamental est à souligner. L'hémofiltration est une technique permettant d'administrer de grandes quantités de liquides, y compris la nutrition parentérale ou les médicaments sans restriction de volume. Les patients présentant un sepsis grave peuvent donc bénéficier avec cette technique de l'apport nutritionnel qui leur est nécessaire. Ceci est un point particulièrement important si l'on considère le très mauvais pronostic du sepsis compliqué d'insuffisance rénale aiguë et d'un apport nutritionnel inadapté [1, 3, 11].

De nombreux nutriments sont éliminés par filtration [7]. L'absence de relation entre la quantité éliminée et le gradient de concentration induit par la convection et l'utilisation continue de l'hémofiltration expliquent que les quantités éliminées par hémodialyse soit habituellement moindre.

3.4 – ANTICOAGULATION

L'hémofiltration continue nécessite une anticoagulation efficace pour prévenir l'activation des facteurs de coagulation concentrés le long de la membrane.

La thrombose de la plaque est de toute façon inévitable et peut être hâtée par la transfusion de facteurs de coagulation ou de plaquettes. A l'inverse, les risques liés à une anticoagulation efficace doivent être pris en compte chez des patients ayant une hémostasie fréquemment perturbée.

L'administration continue d'héparine pendant l'hémofiltration est la technique la plus communément admise. La quantité administrée dépend de plusieurs facteurs liés à l'état du patient et au matériel utilisé. Le nombre et l'aggrégabilité des plaquettes sont profondément modifiés par le contact avec la membrane d'hémofiltration [10]. Dans certains cas, l'utilisation de la prostacycline seule ou associée à de faibles doses d'héparine confère une protection efficace contre la consommation des plaquettes et des facteurs de coagulation [27, 28, 41]. Cependant, si les effets vasodilatateurs de la prostacycline sont rapidement réversibles, ses effets sur l'aggrégabilité plaquettaire se prolongent plusieurs heures.

Une anticoagulation régionale utilisant le citrate est une alternative efficace à l'héparinothérapie [50] en cas de troubles de l'hémostasie préexistants, notamment induit par le sepsis.

La mise sur le marché de circuits revêtus d'héparine est également très prometteuse dans cette indication.

3.5 – HYPOTHERMIE

Une circulation extra-corporelle menée à température ambiante conduit inévitablement à un refroidissement sanguin [8, 9], qui peut s'avérer utile pour contrôler l'hyperthermie compliquant certains états septiques [9]. A l'inverse l'hypothermie induite par l'hémofiltration peut masquer les manifestations de sepsis sévère. Les hémocultures doivent donc être réalisées systématiquement et non durant un improbable pic fébrile.

La tolérance cardiovasculaire de l'hémodialyse peut être améliorée par une hypothermie modérée [19]. Cette dernière peut également limiter le développement de processus inflammatoires induits par le contact du sang avec la membrane [37]. Toutefois, il est des circonstances où le réchauffement est nécessaire. Dans ces conditions, le réchauffement du soluté de restitution est la meilleure méthode pour contrôler la température du patient et de compenser les pertes caloriques par convection, radiation ou conduction.

3.6 - ELIMINATION DES MEDICAMENTS PAR HEMOFILTRATION

La plupart des thérapeutiques médicamenteuses traversent les membranes d'hémofiltration. La liaison de ces substances aux protéines plasmatiques limite ce phénomène car seule la fraction non liée est ultrafiltrable [20].

D'un point de vue pratique, les dosages plasmatiques sont indispensables pour adapter précisément la dose administrée de thérapeutiques essentielles.

On peut également avoir recours aux adaptations thérapeutiques rapportées dans la littérature [20], en particulier lorsqu'il s'agit de traitements antibiotiques [43].

4 – CONCLUSION

Les techniques d'hémofiltration continue ont démontré leur efficacité et leur meilleure tolérance hémodynamique par rapport à l'hémodialyse au cours des états septiques graves, tout en assurant un équilibre du bilan hydrique. Ces données fournissent de solides arguments pour préconiser l'usage de l'hémofiltration dans ces circonstances.

Plusieurs études soulignent l'intérêt de l'élimination de médiateurs de l'inflammation potentiellement délétères. L'amélioration clinique observée semble corrélée au débit d'ultrafiltration, ce qui suggère de préconiser l'hémofiltration à haut volume dans cette indication. Cependant, le mécanisme d'action, les risques et les bénéfices de cette technique restent à évaluer.

5 – REFERENCES

- [1] Abel R, Beck C, Abbott W, Ryan J, Barnett G, Fischer J. Improved survival from acute renal failure after treatment with intravenous essential L-amino acids and glucose. Results of a prospective double - blind study. *N Engl J Med*, 288 : 695-699, 1973.
- [2] Andreasson S, Göthberg S, Berggren H, Bengtsson A, Eriksson E, Risberg B. Hemofiltration modifies complement activation after extracorporeal circulation in infants. *Ann Thorac Surg*, 56 : 1515-7, 1993.
- [3] Asbach H, Stoeckel H, Schuler H, Conradi R, Wiedmann K, Mouring K, Rohl L. The treatment of hypercatabolic acute renal failure by adequate nutrition and hemodialysis. *Acta Anesth Scand*, 18 : 255-263, 1974.
- [4] Bagshaw ON, Anaes FR, Hutchinson A. Continuous arteriovenous haemofiltration and respiratory function in multiple organ systems failure. *Intensive Care Med*, 18 : 334-8, 1992.
- [5] Barrera P, Janssen EM, Demacker PN, Wetzels JF, van der Meer JW. Removal of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor from human plasma by in vitro dialysis with polyacrylonitrile membranes. *Lymphokine Cytokine Res*, 11 : 99-104, 1992.
- [6] Barzilay E, Kessler D, Berlot G, Gullo A, Geber D, Ben-Zeev I. Use of extracorporeal supportive techniques as additional treatment for septic induced multiple organ failure patients. *Crit Care Med*, 17 : 634-637, 1989.
- [7] 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*, 17 : 399-402, 1991.
- [8] Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med*, 21 : 522-6, 1993.
- [9] Böhler H, Schmidt H, Bach A, Motsch J, Martin E. Removal of cytokines in septic patients using continuous veno-venous hemodiafiltration. *Crit Care Med*, 22 : 717-718, 1994.
- [10] Boldt J, Menges T, Wollbrück M, Sonneborn S, Hempelmann G. Continuous hemofiltration and platelet function in critically ill patients. *Crit Care Med*, 22 : 1155-1160, 1994.
- [11] Bullock M, Umen A, Finkelstein M, Keane W. The assessment of risk factors in 462 patients with acute renal failure. *Am J Kid Dis*, 5 : 97-103, 1985.
- [12] Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg*, 56 : 92-6, 1993.
- [13] Casey WF, Hauser GJ, Hannallah RS, Midgley FM, Khan WN. Circulating endotoxin and tumor necrosis factor during pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med*, 20 : 1090-6, 1992.
- [14] Coraim FJ, Coraim HP, Ebermann R, Stellwag FM. Acute respiratory failure after cardiac surgery: clinical experience with the application of continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med*, 14 : 714-8, 1986.

- [15] de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin-10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med*, 174 : 1209-20, 1991.
- [16] Di Carlo JV, Dudley TE, Sherbotie JR, Kaplan BS, Costarino AT. Continuous arteriovenous hemofiltration/dialysis improves pulmonary gas exchange in children with multiple organ system failure. *Crit Care Med*, 18 : 822-6, 1990.
- [17] Fisher C, Jr., Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, Iberti TJ, Rackow EC, Shapiro MJ, Greenman RL, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA*, 271 : 1836-1843, 1994.
- [18] Fisher C, Jr., Opal SM, Dhainaut JF, Stephens S, Zimmerman JL, Nightingale P, Harris SJ, Schein RM, Panacek EA, Vincent JL, et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med*, 21 : 318-327, 1993.
- [19] Golper TA. Continuous arteriovenous hemofiltration in acute renal failure. *Am J Kidney Diseases*, 6 : 373-386, 1985.
- [20] Golper TA, Wedel SK, Kaplan AA. Drug removal during continuous arteriovenous hemofiltration : theory and clinical observations. *Int J Art Organs*, 8 : 307-312, 1985.
- [21] Gomez A, Wang R, Unruh H, Light RB, Bose D, Chau T, Correa E, Mink S. Hemofiltration reverses left ventricular dysfunction during sepsis in dogs. *Anesthesiology*, 73 : 671-85, 1990.
- [22] Gotloib L, Barzilay E, Shustak A, Wais Z, Jaichenko J, Lev A. Hemofiltration in septic ARDS. The artificial kidney as an artificial endocrine lung. *Resuscitation*, 13 : 123-32, 1986.
- [23] Gotloib L, Shostak A, Lev A, Fudin R, Jaichenko J. Treatment of surgical and nonsurgical septic multiorgan failure with bicarbonate hemodialysis and sequential hemofiltration. *Intensive Care Med*, 21 : 104-111, 1995.
- [24] Grootendorst AF, van Bommel EF, van der Hoven B, van Leengoed LA, van Osta AL. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med*, 18 : 235-40, 1992.
- [25] Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA, van Zanten AR, Huipen HJ, Groeneveld AB. Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs. *J Crit Care*, 8 : 161-9, 1993.
- [26] Henrich WL, Woodard TD, Blachley JD. Role of osmolality in blood pressure stability after dialysis and ultrafiltration. *Kidney Int*, 18 : 480-488, 1980.
- [27] Hory B, Saint-Hillier Y, Perol J. Prostacyclin as the sole antithrombotic agent for acute renal failure hemodialysis. *Nephron*, 33 : 71, 1983.
- [28] Journois D, Chanu D, Pouard P, Mauriat P, Safran D. Assessment of standardized ultrafiltrate production rate using prostacyclin in continuous venovenous hemofiltration. (pp 202-204). In : 3: Continuous hemofiltration. Sieberth H, Mann H, Stummvoll H, Karger, Basel, 1990.
- [29] Journois D, Chanu D, Safran D. Pump-driven haemofiltration. *Lancet*, 337: 985, 1991.
- [30] Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhé P, Safran D. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: Effects on hemostasis, cytokines and complement components. *Anesthesiology*, 81 : 1181-9, 1994.
- [31] Journois D, Pouard P, Silvester W, Rolland B, Israel-Biet D, Vouhé P, Safran D. High volume zero-balanced hemofiltration to improve clinical outcome of cardiopulmonary bypass in children. *N Eng J Med*, : (Submitted), 1995.
- [32] Kimura G, Irie A, Kuroda K. Absence of transcellular fluid shift during haemofiltration. *Produc Eur Dial Transplant Ass*, 17 : 192-196, 1980.
- [33] Kramer P, Wigger P, Rieger J. Arteriovenous haemofiltration; a new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr*, 55 : 1121-1122, 1977.
- [34] Lonnemann G, Bingel M, Floege J, Koch KM, Shaldon S, Dinarello CA. Detection of endotoxin-like interleukin-1-inducing activity during in vitro dialysis. *Kidney Int*, 33 : 29-35, 1988.
- [35] Lonnemann G, Schindler R, Dinarello CA, Koch KM. Removal of circulating cytokines by hemodialysis membranes in vitro. (pp 613-23). In : Host defense dysfunction in trauma, shock and sepsis. Faist, Meakins, Schildberg, Springer-Verlag, Berlin, 1993.
- [36] Mackenzie SJ, Nimmo GR, Armstrong IR, Grant IS. The haemodynamic effects of intermittent haemofiltration in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 17 : 346-349, 1991.

- [37] Menasché P, Peynet J, Larivière J, F. T, Piwnica A, Bloch G, Tedgui A. Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions? *Circulation*, 90II : II-275-II-279, 1994.
- [38] Millar AB, Armstrong L, van der Linden J, Moat N, Ekroth R, Westwick J, Scallan M, Lincoln C. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 56 : 1499-1502, 1993.
- [39] Naik SK, Balaji S, Elliott MJ. Modified ultrafiltration improves hemodynamics after cardiopulmonary bypass in children. *J Am Coll Cardiol*, 19 : 37A, 1992.
- [40] Naik SK, Knight A, Elliott M. A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. *Circulation*, 84 : 422-31, 1991.
- [41] Ponikvar R, Kandus A, Buturovic J, Kveder R. Use of prostacyclin as the only anticoagulant during continuous veno-venous hemofiltration. (pp 218-220). *In* : 93: Continuous hemofiltration. Sieberth H, Mann H, Stummvol H, Karger, Basel, 1991.
- [42] Ronco C, Tetta C, Lupi A, Galloni E, Bettini MC, Serini L, Mariano F, DeMartino A, Montrucchio G, Camussi G, La Greca G. Removal of platelet-activating factor in experimental continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med*, 23 : 99-107, 1995.
- [43] Santre C, Leroy O, Simon M, Georges H, Guery B, Beuscart C, Beaucaire G. Pharmacokinetics of vancomycin during continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med*, 19 : 347-50, 1993.
- [44] Schetz M. Removal of cytokines in septic patients using continuous veno-venous hemodiafiltration. *Crit Care Med*, 22 : 715-6, 1994.
- [45] 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*, 21 : 169-176, 1995.
- [46] Stein B, Pfenninger E, Grunert A, Schmitz JE, Deller A, Kocher F. The consequences of continuous haemofiltration on lung mechanics and extravascular lung water in a porcine endotoxic shock model. *Intensive Care Med*, 17 : 293-8, 1991.
- [47] Stein B, Pfenninger E, Grunert A, Schmitz JE, Hudde M. Influence of continuous haemofiltration on haemodynamics and central blood volume in experimental endotoxic shock. *Intensive Care Med*, 16 : 494-9, 1990.
- [48] Storck M, Hartl WH, Zimmerer E, Inthorn D. Comparison of pump-driven and spontaneous haemofiltration in postoperative acute renal failure. *Lancet*, 337 : 452-455, 1991.
- [49] Swartz RD, Somermeyer MG, Hsu CH. Preservation of plasma volume during hemodialysis depends on dialysate osmolality. *Am J Nephrol*, 2 : 189-194, 1982. [50] Ward DM, Mehta RL. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int Suppl*, 41 : S237-44, 1993.