



Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



## Épuration dans le sepsis : fiction ou réalité pour le clinicien ?

PM. Honoré<sup>a</sup>, O. Joannes-Boyau<sup>b</sup>, R. Jacobs<sup>a</sup>, M. Solignac<sup>\*</sup>

<sup>a</sup>Intensive Care Dept, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel (VUB), Laarbeekelaan, 101, 1070 Jette (Brussels), Belgique

<sup>b</sup>Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Bordeaux 2, 33600 Pessac cedex, France

De nombreuses questions se posent encore au clinicien s'agissant de l'efficacité réelle et des modes d'utilisation de l'hémofiltration dans le sepsis.

Des avancées importantes ont eu lieu en termes de choix de la dose d'ultrafiltrat, de porosité de la membrane, du mode de clairance, avec combinaisons de ces différentes techniques, mais les essais cliniques concluants restent rares et les études les plus récentes semblent infirmer ces données et elles comportent des limitations qu'il est important de garder en mémoire une fois arrivé au lit du patient.

### Rationnel de l'épuration sanguine

La première question est de savoir si l'hémofiltration, telle qu'elle est pratiquée à partir du compartiment circulatoire veineux central qui représente une surface de 30 m<sup>2</sup>, est efficace, alors que les médiateurs du sepsis doivent être extraits du compartiment capillaire qui représente une surface de 300 m<sup>2</sup> [1]. Ces capillaires sont directement en rapport avec les tissus qui vont être endommagés par ces médiateurs du sepsis.

On comprend immédiatement qu'une extraction de 40 % (déjà remarquable) au niveau du torrent circulatoire veineux central ne représentera plus que 4 %, une fois ramené à l'espace capillaire (10 fois plus de surface) et dès lors, un transport passif seul ne permet pas d'expliquer une élimination significative de médiateurs dans le choc septique par hémofiltration continue.

### L'hypothèse du transport actif

Cette théorie équivaldrait à ajouter, au transport passif des médiateurs pro-inflammatoires par l'hémofiltration qui modère la réponse immune (tant dans sa phase hyper-inflammatoire que dans sa phase immuno-paralytique), un transport actif (*via* activation du système lymphatique) 80 fois supérieur de ces médiateurs et autres sous-produits cellulaires, avec activation du système lymphatique et élimination possible au niveau de sites multiples (système réticulo-endothélial, foie, érythrocytes et hémofiltre) [le rein étant mis hors jeu par définition] [2] (Fig. 1). La mesure du transport actif des médiateurs pourrait se faire à l'aide de l'imagerie nucléaire (par un marquage de ces médiateurs

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mariesolignac@free.fr (Marie Solignac)

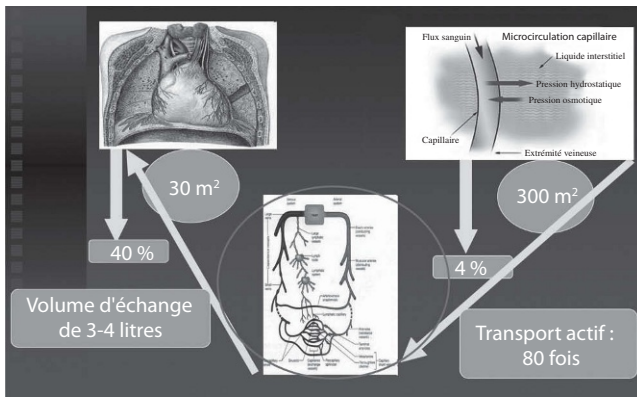


Figure 1. L'hypothèse du transport actif. D'après [2].

via des radio-isotopes) au niveau des lymphatiques ou par la ponction de médiateurs au niveau du canal thoracique, certes beaucoup plus invasive.

Il apparaît également indispensable de mettre en évidence des marqueurs de l'élimination significative de ces médiateurs inflammatoires au niveau tissulaire. Ces marqueurs font encore défaut actuellement. Nonobstant, les mesures des niveaux d'apoptose ou de stress oxydatif au niveau tissulaire par le biais de prélèvement de cellules inflammatoires (neutrophiles, macrophages, lymphocytes) [3] nous permettraient d'en obtenir des informations indirectes. Par ailleurs, cette élimination de médiateurs peut aussi se mesurer par leur effet de feedback négatif sur la chaîne en amont comme par exemple la production de promédiateurs via le système NF-Kappa-B. En effet par la biopsie hépatique, le dosage de NF-Kappa-B ou celui de promédiateurs est possible et permet de mesurer l'effet en amont de l'élimination de cytokines au niveau tissulaire mais la biopsie hépatique demeure une technique très invasive [4]. Il apparaît selon les quelques études disponibles que l'optimisation de la dose délivrée, aux alentours de 35 ml/kg/h dans l'hémofiltration continue, a un effet positif démontré chez le patient septique et peut actuellement être recommandée [5] alors que chez les patients non septiques, les études semblent préconiser une dose moindre de l'ordre de 25 ml/kg/h. Cependant, la mise en application de l'étude DO-RE-MI [6], nous indique que pour obtenir une dose effective chez le patient, il faut une dose prescrite de 5 à 10 ml supérieure et donc, en conséquence, une dose prescrite de 35 ml (25+10) paraît raisonnable chez le patient en insuffisance rénale aiguë non septique afin de ne pas sous doser ces patients également.

## La cible thérapeutique

Une autre question importante est celle de la véritable cible thérapeutique chez le patient septique, en fonction du temps écoulé après l'agression initiale : l'hyperinflammation (SIRS), l'immunoparalysie ou les deux quel que soit le timing ?

La figure 2 illustre l'ordre et le niveau d'intervention des différentes cytokines dans le sepsis sévère qui justifient l'utilisation d'une hémofiltration prolongée.

Une étude de Kellum et al. [7], chez 1 886 patients

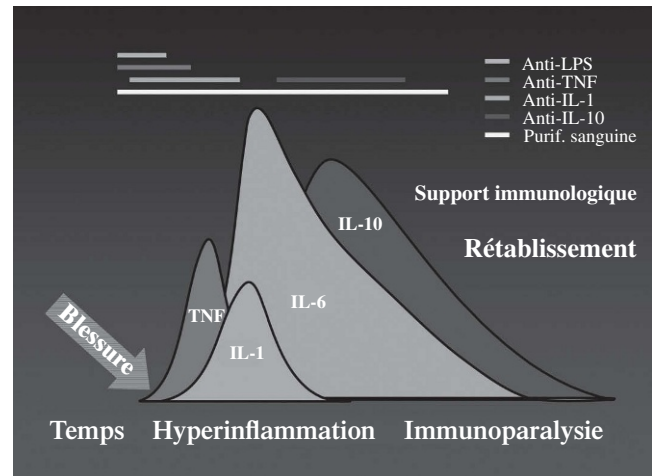


Figure 2. Intervention des cytokines dans le sepsis sévère. D'après [4].

atteints de pneumonie communautaire - Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study - a évalué le niveau des cytokines systémiques en réponse à l'infection pulmonaire et recherché s'il existait des modèles spécifiques, telle une balance déséquilibrée des marqueurs pro et anti-inflammatoires, pouvant prédire l'évolution vers un sepsis sévère ou un décès. Dans cette étude 583 patients (31 %) ont développé un sepsis sévère dont 149 (26 %) avec une issue fatale. Quatre-vingt-deux pour cent de tous les sujets de l'étude présentaient une élévation du niveau des cytokines systémiques, au moins durant la première semaine, mais les sujets ayant évolué vers un sepsis sévère avaient les niveaux les plus élevés. Cependant, seuls 4.6 % de ces patients montraient une balance déséquilibrée des marqueurs pro et anti-inflammatoires et le plus haut risque de décès a été observé chez les patients qui combinaient de hauts niveaux d'IL-6 pro-inflammatoire et d'IL-10 anti-inflammatoire ( $p < 0,001$ ).

Il apparaît donc plausible de penser qu'une technique d'épuration non spécifique comme l'hémofiltration continue puisse faire baisser les niveaux des médiateurs pro - et anti-inflammatoires de façon à ramener la balance générale au même niveau, beaucoup plus bas que ceux qui avaient un meilleur pronostic tant au risque de développer un sepsis, qu'au risque de mortalité.

## Les études positives récentes concernant le CRRT (continuous renal replacement therapy) en USI

Les études concernant le CRRT dans les USI ont montré des résultats aussi bien positifs que négatifs. Le CRRT, traitement commun de l'insuffisance rénale aiguë, a été utilisé en USI comme un traitement de « support », avant que l'on ne découvre sa capacité à épurer le sang de nombreux médiateurs solubles pro et anti-inflammatoires au cours du SIRS [8]. Ce constat a suggéré le rôle majeur qu'il pouvait jouer dans le sepsis comme traitement immunomodulateur,

avec, expérimentalement, des résultats encourageants dans les études animales mais des résultats contrastés en clinique humaine avec essentiellement, quelques bénéfices cliniques portant sur les facteurs hémodynamiques et parfois sur la mortalité y compris dans ces modèles animaux.

Parmi les études positives les plus récentes, une étude prospective randomisée, la « Vicenza Study » [9], a évalué l'impact de différentes doses d'ultrafiltration en CVVH, sur l'évolution de patients présentant une insuffisance rénale aiguë, dont certains avec sepsis. Ces 425 patients ont été inclus dans 3 groupes de traitement :

- le groupe 1 avec un taux d'ultrafiltration de 20 ml/kg/h ;
- le groupe 2 de 35 ml/kg/h ;
- et le groupe 3 de 45 ml/kg/h.

La survie dans le groupe 1 s'est montrée significativement inférieure à celle des 2 autres groupes (respectivement,  $p = 0,0007$  et  $p = 0,0013$ ), mais les survivants de tous les groupes avaient, avant l'initiation de la CVVH, des concentrations d'urée plasmatique inférieures à celles des non survivants. La fréquence des complications a été la même dans les 3 groupes et une récupération totale de la fonction rénale a été observée, respectivement, chez 95 %, 92 % et 90 % des patients. Néanmoins, cette étude démontre que l'augmentation du taux d'ultrafiltration améliore significativement la survie avec, à la dose de 35 ml/kg/h, 76 patients survivants sur 122 en l'absence de sepsis, et 3 survivants sur 17 avec sepsis ( $p = 0,001$ ) (Fig. 3).

La « Geneva Study » [10] rapporte également des résultats positifs concernant le CRRT en USI, en comparant deux méthodes de traitement chez 206 patients en état critique avec insuffisance rénale aiguë, soit une CVVH à 25 ml/kg/h ou le même traitement assorti d'une dialyse à 18 ml/kg/h (soit une dose globale de 42 ml) et donc relativement proche des 35 ml de la « Vicenza study ». La survie à J28 atteignait respectivement 39 % et 59 % ( $p = 0,03$ ) dans les

groupes CVVH et CVVHDF (continuous veno-venous hemodiafiltration) ; elle était de 34 % vs 59 % à M3 ( $p = 0,0005$ ). La récupération de la fonction rénale chez les survivants concernait, respectivement, 71 % et 78 % des survivants : elle ne semble donc pas influencée par le type de traitement mais elle est quand même inférieure si on la compare à la récupération rénale (plus de 90 % dans les trois groupes avec convection) dans la « Vicenza Study » comme si la convection était capitale pour la récupération rénale [11].

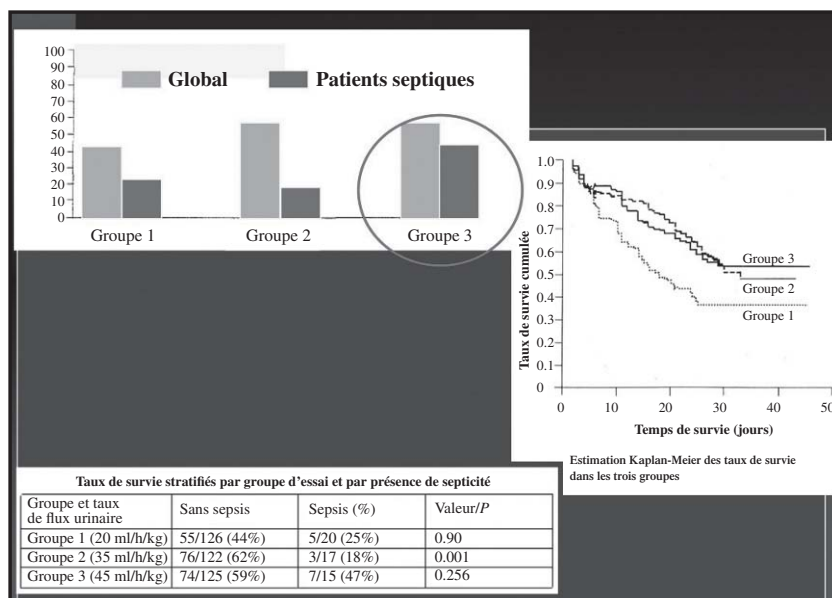
Une dernière étude prospective [12] comparant chez des patients en insuffisance rénale aiguë deux méthodes d'hémodialyse, journalière ou à jour alterné (méthode conventionnelle), se montre plus favorable à l'hémodialyse journalière avec, un meilleur contrôle de l'urée sanguine et des épisodes d'hypotension, une plus rapide récupération de la fonction rénale (9 vs 16 jours ;  $p = 0,001$ ) et une réduction de la mortalité (28 % vs 46 % en ITT ;  $p = 0,01$ ). Le sepsis apparaît dans cette étude comme un facteur indépendant, négativement corrélé à la survie ( $p < 0,005$ ).

## Les études négatives récentes concernant le CRRT dans les USI

Parmi les études négatives, figure la VA/NIH Study [13], déjà évoquée, qui, dans une population de 1 124 patients ayant une insuffisance rénale aiguë dont un certain nombre avec sepsis, a comparé la survie à J60 de patients sous traitement intensif (hémodynamiquement instables) (CVVH à 17 ml/kg/h + CVVHD (continuous veno-venous hemodialysis) à 18 ml/kg/h) et sous traitement moins intensif (CVVH à 10 ml/kg/h + CVVHD à 10 ml/kg/h) et a noté une légère infériorité de la survie (non significative) dans le groupe sous traitement intensif (46,4 % vs 48,5 %).

L'étude a été abondamment critiquée notamment pour 3 raisons. Tout d'abord, le délai très long entre l'admission en USI et la prise en charge par RRT qui était en moyenne de 7 jours (soit un délai énorme). Ensuite, les doses utilisées n'étaient que de 50 % de convection et donc la moitié de 35 ml (soit environ 17 ml). Enfin, ce délai extrêmement long de prise en charge nécessitait du clinicien de recourir avant la randomisation à une technique d'épuration intermittente (soit une IHD ou une SLED) et lorsque l'on sait l'impact de la première séance d'épuration sur les patients, on peut aisément penser à un biais très important dans cette étude [14].

Une étude française dans 12 USI [15] a tenté d'évaluer l'impact de l'hémofiltration précoce sur les niveaux de dysfonction d'organes et de cytokines plasmatiques, chez des patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique mais sans aucun stigmate de « traumatisme » rénal. Parmi les 80 patients enrôlés dans les 24 heures de leur première défaillance d'organe, 76 ont pu être inclus dans l'étude dont 37 soumis



**Figure 3.** Évaluation de l'impact de différentes doses d'ultrafiltration en CVVH sur l'évolution de patients présentant une insuffisance rénale aiguë. Étude Vicenza. D'après [8 et 9].

à une CVVH (25 ml/kg/h) pour une durée de 96 heures et 39 traités de façon conventionnelle pour le sepsis sévère (la dose était fixée à 2 litres par heure indépendamment du poids et a été recalculée ensuite à partir du poids moyen des patients). Le critère principal de l'étude était l'évaluation du nombre, de la sévérité et de la durée des défaillances d'organes à J14, selon le score SOFA (sepsis (related) organ failure assessment). L'étude a dû être interrompue prématurément, faute d'un nombre d'inclusions suffisant, mais chez les patients inclus on observait à J14 un nombre et une sévérité de défaillances d'organes significativement plus élevés dans le groupe contrôle traité par traitement standard sans CVVH, ainsi qu'une absence de modification du niveau des cytokines plasmatiques. Cette étude négative ne peut cependant remettre en cause la potentielle activité de l'hémofiltration à haut volume (dose égale ou supérieure à 35 ml/kg/h) dans l'évolution du choc septique avec atteinte rénale car la dose utilisée était de 25 ml/kg/h soit bien inférieure aux 35 ml de la « Vicenza Study ». elle démontre cependant que l'utilisation de CVVH dans le sepsis sévère et le choc septique avant l'apparition d'un traumatisme rénal ne se justifie absolument pas. Malgré la différence significative en termes de SOFA score, la mortalité n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Autre essai négatif, le RENAL Trial [16], essai randomisé multicentrique d'une durée de 3 ans, dans lequel 1 508 patients en état critique avec insuffisance rénale aiguë ont été répartis entre un traitement intensif (CVVHDF à 40 ml/kg/h) et un traitement conventionnel (CVVHDF à 25 ml/kg/h) avec, pour critère principal d'évaluation, le taux de survie à J90. Aucune différence significative de mortalité n'a été observée à J90 avec 322 décès sur 721 patients dans le groupe sous traitement intensif et 332/743 dans le groupe sous traitement conventionnel. Cette étude nettement mieux conduite que la «VA/NIH» study peut néanmoins être critiquée sur deux points. En effet, la dose dans le bras thérapeutique était de 20 ml en convection soit fort différente des 35 ml de convection de la « Vicenza-Study ». Par ailleurs, l'étude n'a jamais été conçue lors de son « design » pour évaluer la dose dans l'insuffisance rénale aiguë septique et ne permet donc pas de répondre à cette question.

## Utilisation d'une nouvelle membrane fonctionnelle dans de récentes études d'HPHF (high permeability haemofiltration) dans le sepsis

Une étude pilote [17] s'est intéressée à l'utilisation d'hémofiltres à « cut-off » élevé (point de coupure élevé), soit une membrane fonctionnelle à larges pores de taille définie, chez des patients septiques en insuffisance rénale aiguë. Trente patients ont ainsi été répartis entre une hémofiltration avec hémofiltre à flux élevé et « cut-off » aux environs de 60 kilodaltons ( $n = 20$ ), et une hémofiltration conventionnelle avec hémofiltre à flux élevé standard ( $n = 10$ ) et « cut-off » aux environs de 35 kilodaltons. Ces résultats ont montré les effets bénéfiques de l'hémo filtra-

tion à « cut-off » élevé sur les besoins en norépinéphrine qui ont été significativement diminués ( $p = 0,0002$ ) et sur les taux de clairance d'IL-6 et d'IL-1ra, significativement augmentés ( $p < 0,0001$ ), parallèlement au déclin de leurs niveaux plasmatiques.

Une étude prospective multicentrique randomisée en double aveugle présentée au congrès de WFSICCM à Florence, en 2009 [18], et non encore publiée, HICOSS (High Cut-Off Sepsis Study), a utilisé Septex®/HCO (Gambro Industries, Meyzieu, France) vs système conventionnel, pour tester l'élimination effective des cytokines sous ultrafiltration chez 120 patients septiques avec insuffisance rénale aiguë, traités par CVVHD durant 5 jours et suivis jusqu'à J28. Ses résultats préliminaires, chez 81 patients (l'étude a été interrompue prématurément après 81 patients inclus), montrent un allègement des besoins en norépinéphrine (non significatif), en ventilation et en thérapie respiratoire dans le premier groupe (non significatifs également). La mortalité à J28 est également diminuée sous HCO (31 % vs 33 %) [de manière non significative]. Enfin, Septex®/HCO, comparé à la membrane à haut débit standard, apparaît aussi sûre, notamment sur les niveaux d'albumine plasmatique qui restent stables et ceci était un des objectifs majeurs de l'étude à savoir la sûreté (safety) de ces membranes.

Une étude chez des volontaires sains a testé, après injection d'1 mg d'endotoxine, un hémofiltre polyamide à larges pores (super high flux hemofiltration avec « cut-off » à 100kDa) dans l'élimination des cytokines, selon 2 modes différents : une hémofiltration à 1 l/h ou à 6 l/h, soit une CVVH à 16,6 ml/kg/h ou à 80 ml/kg/h (Hemofiltration à Haut Volume [HVHF]), avec des résultats significatifs sur l'élimination de IL-1, IL-6, IL-8, et IL-10, à 0, 2 et 4 heures, uniquement dans le groupe de traitement intensif, et, de même, une stabilité du taux d'albumine plasmatique. Cette étude démontrait la synergie qui peut résulter de l'association du haut volume à la haute perméabilité décuplant les effets, tout en restant sûre pour les patients en termes de perte d'albumine [19].

Enfin, une dernière étude randomisée préliminaire, dénommée EUPHAS [20], a testé chez 64 patients, au cours d'un choc septique abdominal (traité d'abord par chirurgie adéquate), l'impact de l'adjonction au traitement conventionnel d'une hémoperfusion par la polymyxine B, sur la pression artérielle moyenne, le SOFA score, les besoins en vasopresseurs et la mortalité... ces résultats indiquent clairement une amélioration significative de tous les paramètres hémodynamiques et des dysfonctions d'organes dans le groupe traité par polymyxine, ainsi qu'une réduction importante de la mortalité à J28 (32 % vs 55 % ;  $p = 0,043$  après normalisation statistique pour le SOFA score qui était différent à l'admission) dans cette population ciblée de sepsis sévères ou chocs septiques liés à des infections intra-abdominales à Gram négatif et dans ce cas-ci sans signes de « traumatisme rénal préalable ».

## Que peut être le futur ?

Pour le déterminer, une étude a été lancée fin 2005, IVOIRE Study (high VOLUME in Intensive caRE) [21], fondée sur

une intervention ciblée et précoce en fonction des critères d'atteinte spécifique dès l'apparition soit d'un doublement de la créatininémie et/ou une diminution d'au moins 50 % du taux de filtration glomérulaire, soit d'une diminution de volume des urines (<0,5 ml/kg/h durant 12 heures) [critères RIFLE de type Injury]. Après randomisation par ordinateur, les patients étaient divisés en deux groupes, 35 ml ou 70 ml/kg/h pendant 96 heures. Le critère de jugement principal était la mortalité à J28. Chez les 139 patients inclus selon ces critères, on a pu observer des taux de mortalité de 39 % à J28 et 52 % à J90 (pour des patients en choc septique, insuffisance rénale aiguë et défaillance multiviscérale), qui sont nettement inférieurs à ceux que laissaient présumer les scores de sévérité des patients (SOFA, SAPS II et LOD), soit 68 %. La mortalité globale montre en tout cas que le haut volume n'est pas délétère pour les patients et est donc « Safe » et que l'intervention précoce au stade « injury » est peut-être une des clés de cette mortalité observée aussi basse. Pour l'instant, nous n'avons que des résultats globaux et les résultats définitifs des deux groupes ne seront connus que dans quelques mois. L'étude a été interrompue car la mortalité observée globale était beaucoup plus faible que prévu et nécessiterait plus d'un millier d'inclusions pour espérer déceler une différence significative entre les deux groupes.

Par ailleurs, une étude d'observation [6], la DO-RE-MI Study (Dose Response Multicentre International collaborative initiative), menée de juin 2005 à décembre 2007, dans 30 USI appartenant à 8 pays différents, s'est attachée à déterminer l'importance sur la mortalité des doses délivrées en traitement de substitution de la fonction rénale. Sur les 15 200 patients en état critique admis durant cette période, 553 présentaient une défaillance rénale aiguë, dont 338 ont été traités par CRRT et 87 par IRRT (traitement intermittent), à dose plus ou moins intensive. Les résultats de cette étude n'ont pas montré de différence significative de mortalité en USI, en fonction de la dose reçue (< 35 ml/kg/h ou ≥ 35 ml/kg/h) dans les deux groupes de traitement, mais, chez les survivants, des effets significativement favorables ( $p < 0,001$ ) en termes de durée de séjour en USI et de durée de la ventilation mécanique, chez tous les patients ayant reçu le traitement intensif.

Le message principal de cette étude était que pour obtenir une dose délivrée de 35 ml/kg/h, il fallait en moyenne prescrire 8 ml/kg/h en plus pour y parvenir ce qui laisse envisager la notion d'une énorme différence (en tout cas en dehors des essais cliniques) entre la dose prescrite et la dose effectivement délivrée.

## Conclusions et perspectives

L'hémofiltration sanguine avec transport actif des tissus vers la circulation veineuse centrale nécessite l'activation du système lymphatique.

L'épuration extrarénale, au stade de SIRS ou de paralysie du système immunitaire, peut avoir des résultats bénéfiques. Le « timing » doit être précoce mais ne doit pas tenir compte du stade hyper-inflammatoire ou immuno-paralytique du patient comme on l'a cru pendant longtemps.

Les études récentes de HPHF ont montré l'innocuité de la technique et une très vraisemblable synergie avec l'HVHF.

Le CRRT à une dose de 25 ml/kg/h n'est pas indiqué au cours d'un choc septique hyperdynamique sans aucun signe de défaillance rénale aiguë.

Les études négatives publiées dans le choc septique n'avaient pas utilisé la dose minimale de 35 ml/kg/h (en convection) préconisée dans la méthode d'hémofiltration convective ou l'avaient utilisée avec un trop grand retard.

Dans tous les cas, la dose prescrite devrait se situer 5 à 10 ml au-dessus de la dose ciblée.

Les résultats d'études comme IVOIRE sont attendus avec impatience, dans l'espoir de voir diminuer enfin le taux de mortalité global chez ces patients démontrant par là, qu'un « timing » précoce peut être bénéfique et que le haut volume est « safe ».

## Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

## Références

- [1] Honoré PM, Joannes-Boyau O, Boer W, Collin V. High-volume hemofiltration in sepsis and SIRS: current concepts and future prospects. *Blood Purif* 2009;28:1-11.
- [2] Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs* 2005;28:777-86.
- [3] Cantaluppi V, Weber V, Lauritano C, Figliolini F, Beltramo S, Biancone L, et al. Protective effects of resin adsorption on septic plasma-induced tubular injury. *Crit Care* 2010;14:R4 [Epub ahead of print].
- [4] Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Hemoabsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Crit Care Med* 2004;32:801-5.
- [5] Honoré PM, Joannes-Boyau O, Collin V, Boer W, Jennes S. Continuous hemofiltration in 2009: what is new for clinicians regarding pathophysiology, preferred technique and recommended dose? *Blood Purif* 2009;28:135-43.
- [6] Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kingen-Milles D, Monti G, Marinho A et al. DO-RE-MI Study Group. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2009;13:R57.
- [7] Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. GenIMS Investigators. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007;167:1655-63.
- [8] Reiter K, d'Intini V, Bordoni V, Baldwin I, Bellomo R, Tetta C, et al. High-volume hemofiltration in sepsis. *Nephron* 2002;92:251-8.
- [9] Ronco C, Bellomo R, Omel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effect of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30.

- [10] Saudan P, Niederberger M, de Seigneux S, Romand J, Pugon J, Perneger T, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312-7.
- [11] Ronco C, Bagshaw SM, Gibney RT, Bellomo R. Outcome comparisons of intermittent and continuous therapies in acute kidney injury: what do they mean? *Int J Artif Organs* 2008;31:213-20. Review.
- [12] Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-10.
- [13] Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudury D, et al. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.
- [14] Ronco C, Cruz D, Oudemans van Straaten H, Honoré P, House A, Bin D, et al. Dialysis dose in acute kidney injury : no time for therapeutic nihilism - a critical appraisal of the Acute Renal Failure Trial Network study. *Crit Care* 2008;12:308.
- [15] Payen D, Mateo J, Cavallion JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E ; Hemofiltration and Sepsis Group of the Collège National de Réanimation et de Médecine d'Urgence des Hôpitaux extra-Universitaires. Impact of continuous veno-venous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:803-10.
- [16] Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. RENAL replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627-38.
- [17] Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Melzer C, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2006;34:2099-104.
- [18] Honoré PM. Novel Therapeutical Concepts for Extracorporeal Treatment of Hyperinflammation and Sepsis: Immunomodulation Approach with A Novel High Cut-OFF Membrane: The SepteX Membrane. Proceedings of 10th Congress of World Federation of CCU (WFSICCM). Florence, 30 th August 2009, Italy.
- [19] Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Davenport P, Cole L, Baldwin I, et al. Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal. *Intensive Care Med* 2002;28:651-5.
- [20] Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock : the EUPHAS randomized controlled trial . *JAMA* 2009;301:2445-52.
- [21] Joannes-Boyau O, Honoré PM : The IVOIRE study . Available at: [www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00241228](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00241228). Accessed March 2010.