

Insuffisance rénale aiguë périopératoire : quoi de neuf ?

Perioperative Acute Kidney Injury: What's New?

M. Coutrot · M. Legrand

Reçu le 7 juillet 2015 ; accepté le 14 septembre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquente chez les patients hospitalisés, en particulier au cours de la période périopératoire, où son incidence peut atteindre 50 % en chirurgie cardiaque. L'objectif de cette revue est de décrire et discuter les données récentes de la littérature relatives à la prévention, au diagnostic et au traitement des IRA périopératoires. Ces dernières années ont été marquées par le développement et l'évaluation de marqueurs d'agression rénale aiguë, l'évaluation de facteurs hémodynamiques contribuant à l'atteinte rénale, mais également l'évaluation de traitements plus spécifiques, préventifs ou curatifs. Si aucun traitement médicamenteux n'a montré d'efficacité dans la prévention de l'IRA ou la récupération de la fonction rénale, des travaux récents ont montré l'intérêt potentiel du préconditionnement ischémique.

Mots clés Insuffisance rénale · AKI · Agression · Chirurgie · Circulation extracorporelle · Biomarqueurs · Préconditionnement

Abstract Acute kidney injury (AKI) can occur after major surgery with incidence being especially high (up to 50%) after cardiac surgery. The goal of this manuscript was to review and discuss recent development in prevention, diagnosis and treatment of perioperative AKI. Over the last years, research has focused on the development and assessment of biomarkers of kidney injury and damage, on hemodynamic factors and management contributing to perioperative AKI but also more specific therapeutic interventions,

preventive or curative. So far, pharmacological interventions have failed to prevent or cure AKI. Several experimental and recent clinical studies have brought attention to the potential protective value of ischemic preconditioning in this setting.

Keywords Renal failure · AKI · Injury · Surgery · Cardiopulmonary bypass · Biomarkers · Preconditioning

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquente chez les patients hospitalisés, et en particulier au cours de la période périopératoire, où son incidence peut atteindre 50 % [1-3]. Elle est associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation, des coûts liés aux soins, mais également à une surmortalité. De façon générale, l'IRA entraîne des lésions rénales séquellaires rendant le rein plus vulnérable aux agressions ultérieures et peut précipiter une évolution vers l'insuffisance rénale chronique [4-6]. La chirurgie est ainsi un pourvoyeur important de patients à risque d'IRA en réanimation. Ainsi, dans l'étude EPI-AKI récemment publiée, près de 50 % des patients admis dans les 97 services de réanimation (85 %) avaient subi une chirurgie. Parmi eux, 53 % ont développé une IRA en réanimation [7].

La période périopératoire comporte de multiples facteurs d'agression rénale et est actuellement, après le sepsis, la deuxième situation à risque d'insuffisance rénale aiguë [8,9]. En l'absence de traitement curatif de l'IRA actuellement disponible, la mise en œuvre précoce de stratégies de prévention chez les patients à haut risque d'IRA apparaît comme la stratégie la plus efficace.

Identification des patients à risque d'IRA : facteurs de risque

La connaissance des facteurs de risque et des situations à risque d'IRA aide à détecter les patients à haut risque d'IRA et, ainsi, à mettre en œuvre précocement les stratégies de

M. Coutrot · M. Legrand (✉)
Département d'anesthésie,
réanimation et centre de traitement des brûlés, hôpital St-Louis,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP),
1, avenue Claude Vellefaux, F-75010 Paris
e-mail : matthieu.legrand@aphp.fr

U942 INSERM, F-75475 Paris, France

M. Legrand
Université Paris Diderot

protection rénale. Ces facteurs sont listés dans le Tableau 1. L'âge élevé et l'insuffisance rénale chronique préexistante sont deux facteurs de risque importants d'IRA périopératoire liés au patient, mais également de surmortalité dans les suites d'une IRA périopératoire. Le risque d'IRA, mais également sa sévérité, sont corrélés à la sévérité de la maladie rénale chronique, avec un risque majeur en cas de DFG préopératoire inférieur à 30 mL/min [10]. La chirurgie cardiaque est associée à une incidence élevée d'IRA, pouvant atteindre 50 % en postopératoire, et ce d'autant plus qu'il existe des facteurs de risque associés comme la durée de la CEC [11,12].

Quoi de neuf ?

Apports des biomarqueurs

De nouveaux biomarqueurs ont été proposés pour détecter de manière plus sensible et précoce les atteintes rénales aiguës, face au manque de sensibilité et de spécificité des critères actuellement utilisés que sont l'oligurie ou la créatininémie.

Différents biomarqueurs sont à l'étude pour la détection précoce de l'atteinte rénale et la prédiction de l'IRA telle qu'elle est actuellement définie par les critères de diurèse et/ou de créatininémie. Il reste à déterminer quel(s) biomarqueur(s) et

dans quel délai ils pourraient améliorer le diagnostic et la prise en charge de l'IRA. En chirurgie cardiaque, l'utilisation de combinaisons de biomarqueurs s'est révélée performante pour prédire la survenue d'une IRA sévère (Acute Kidney Injury Network ou AKIN 2 ou 3), la mortalité postopératoire ou encore la récupération de la fonction rénale. Les combinaisons de TIMP 2 et IGFBP7, KIM-1 et d'IL-18, de NGAL et L-FABP semblent actuellement les plus performantes en chirurgie cardiaque [13,14]. Le Tableau 2 résume les caractéristiques des biomarqueurs les plus étudiés à ce jour pour la prédiction de l'IRA périopératoire.

Par ailleurs, les biomarqueurs pourraient permettre une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'atteinte rénale dans ces différents contextes et aider à une prise en charge précoce et adaptée [15-21]. Cette approche reste cependant à valider et, à ce jour, aucune étude n'a montré qu'une prise en charge ajustée sur l'utilisation de biomarqueurs d'atteinte ou d'agression rénale améliorerait le pronostic des patients.

Stratégies de prise en charge hémodynamique

Monitoring et protocoles d'optimisation

Le choix du monitoring et la prise en charge hémodynamique sont des points majeurs et restent aujourd'hui les piliers de la stratégie de prévention de l'IRA.

Un monitoring du débit cardiaque, ainsi qu'une mesure invasive de la pression artérielle, sont à privilégier en chirurgie majeure en cas de facteurs de risques d'IRA liés au terrain. Des protocoles de prise en charge ciblant, d'une part une pression artérielle moyenne (PAM) suffisante comparativement aux valeurs préopératoires et aux capacités d'auto-régulation rénale, d'autre part un débit cardiaque adéquat ont montré leur efficacité néphroprotectrice. La mise en place d'une stratégie d'optimisation hémodynamique protocolisée pour l'apport périopératoire des fluides, vasopresseurs et inotropes permet d'améliorer le pronostic rénal [22,23]. L'optimisation hémodynamique selon des objectifs définis permet d'éviter un potentiel retard de prise en charge d'une hypotension et/ou d'une hypovolémie, mais elle permet également une administration adaptée des apports hydro-sodés en évitant aussi les excès de remplissage vasculaire. En effet, les études récentes n'ont pas mis en évidence de bénéfice d'une stratégie libérale concernant les apports hydrosodés peropératoires en comparaison à une stratégie restrictive, notamment sur le risque rénal. Au contraire, les données de la littérature chez des patients de réanimation suggèrent qu'une balance hydrosodée positive est associée à une augmentation de l'incidence de l'IRA et de la mortalité [24]. En effet, le rôle de la congestion veineuse dans la physiopathologie de l'IRA a été suggéré, avec une association entre pression veineuse centrale et incidence de l'IRA [25].

Tableau 1 Facteurs de risque d'IRA liés au terrain et aux contextes ou procédures	
Facteurs liés au terrain	Facteurs liés aux contextes/procédures
Hypovolémie/déshydratation	Sepsis
Âge > 65 ans	État de choc/hypotension
Insuffisance rénale chronique	Brûlures étendues
Insuffisance cardiaque	Traumatismes graves
Insuffisance hépatocellulaire	Chirurgie cardiaque avec CEC
Insuffisance respiratoire sévère	Chirurgie majeure non cardiaque*
Hypertension artérielle	Chirurgie urgente
Diabète	Reprise chirurgicale
Cancer	Utilisation d'agents néphrotoxiques
Anémie	Utilisation de produits de contraste
Sexe féminin	
Race noire	

*Chirurgie intrathoracique, intrapéritonéale, vasculaire ou associée à d'importantes pertes sanguines ou variations volémiques

Tableau 2 Résumé des caractéristiques des biomarqueurs d'agression rénale les plus étudiés dans la littérature					
Biomarqueur	Mesure	Délais d'élévation	Pic	Site de synthèse	Rôle physiologique
NGAL	Urine/ plasma	2h	6h	Branche fine ascendante, tubule collecteur	Rôle dans l'homéostasie du fer. Effet antiapoptotique, stimule la prolifération cellulaire
KIM-1	Urine	6h	48h	Tubule proximal	Stimule la phagocytose, régénération tubulaire, signe le début de la récupération rénale ?
IL-18	Urine	4-6h		Monocytes, macrophages, tubule proximal	Effet pro-inflammatoire via la voie NF-kB
TIMP-2	Urine			Tubule +++ glomérule ++	Résistance à l'apoptose par arrêt du cycle cellulaire en phase G1
IGFBP7	Urine			Tubule +++ glomérule +	Résistance à l'apoptose par arrêt du cycle cellulaire en phase G1
LFAB	Urine	<4h	6h	Tubule proximal	Limite des effets du stress oxydant en se liant aux peroxydes lipidiques
NAG	Urine	6h		Tubule proximal	Enzyme lysosomale
Netrin-1	Urine	2h	6h	Capillaires péri-tubulaires (et tubules si AKI)	Régulation de l'inflammation, inhibe la migration des neutrophiles
MCP-1	Urine	4h		Tubule, glomérule	Chemokines pro-inflammatoire, rôle dans l'infiltration macrophagique

NGAL : *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* ; KIM-1 : *kidney injury molecule-1* ; IL-18 : interleukine-18 ; TIMP-2 : *tissue inhibitor of metalloproteinase-2* ; IGFBP7 : *IGF-binding protein 7* ; LFAB : *liver-type fatty acid-binding* ; NAG : *N-Acetyl-β-D-glucosaminidase* ; MCP-1 : *monocyte chemo-attractant protein-1*.

Vasopresseurs

L'emploi précoce de vasopresseurs permet de maintenir une PAM et une pression de perfusion rénale suffisantes [26]. Un objectif de pression haute (>75 mmHg) semble améliorer le pronostic rénal en cas d'altération de l'autorégulation, comme chez les patients hypertendus, âgés, insuffisants rénaux chroniques, sous traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou encore après ischémie rénale, notamment en transplantation [26,27]. En dehors de ces situations, un seuil de PAM de 65 mmHg est probablement à privilégier. Si la dopamine permet d'induire une vasodilatation rénale, chez le patient à fonction rénale normale [28], elle peut induire une vasoconstriction paradoxale en cas d'agression rénale aiguë. L'absence de bénéfice de la dopamine dans la prévention ou le traitement de l'IRA ne fait plus débat [29]. Certaines études ont montré un intérêt potentiel de la vasopressine dans la protection rénale [30,31], mais les données sont encore insuffisantes pour recommander son utilisation chez les patients à haut risque d'IRA. La noradrénaline est aujourd'hui le vasopresseur de choix pour la stratégie d'optimisation hémodynamique en périopératoire et la prévention de l'IRA [32].

Inodilatateurs et vasodilatateurs

Plusieurs études récentes menées en chirurgie cardiaque retrouvent un potentiel néphroprotecteur du levosimendan en période périopératoire. Une augmentation de la perfusion rénale, du débit de filtration glomérulaire (DFG) et une diminution du risque d'IRA ont été retrouvés avec l'utilisation du levosimendan vs placebo [33,34]. Après transplantation cardiaque, l'utilisation additionnelle de levosimendan était associée à une amélioration de la fonction rénale [35]. Cependant, ces effets et les indications éventuelles du levosimendan restent à confirmer par d'autres études de bonne qualité méthodologique.

Le fenoldopam, un agoniste des récepteurs dopaminergiques D1, a des effets rénaux plus spécifiques que la dopamine, avec une augmentation du débit sanguin rénal et du DFG, mais sans les effets systémiques α et β . La vasodilatation provoquée par le fenoldopam peut entraîner cependant une hypotension artérielle systémique. Des effets anti-inflammatoires ont également été retrouvés. Plusieurs études de petit effectif et monocentriques menées en chirurgie cardiovasculaire ou en réanimation ont montré un potentiel néphroprotecteur du fenoldopam dans la prévention ou le traitement de l'IRA avec, selon les études, une diminution

de son incidence, du recours à l'épuration extrarénale (EER), de la durée de séjour en réanimation ou de la mortalité hospitalière [36]. Une étude multicentrique récente n'a toutefois pas retrouvé d'effet néphroprotecteur du fenoldopam administré en médiane 32 heures après la chirurgie (premier stade de la classification AKIN) [37].

Choix des solutés de remplissage vasculaire

Les données concernant les hydroxyéthylamidons et le risque augmenté d'insuffisance rénale sont maintenant bien établies au cours du sepsis. Ceux-ci sont associés à une augmentation du risque d'IRA, de recours à l'EER, mais également de la mortalité [38]. Il est recommandé de ne plus les utiliser en réanimation, chez les patients septiques ou brûlés, ni chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Les données en période périopératoire sont beaucoup plus rares, et aucun essai de puissance suffisante n'a été mené pour détecter un risque faible à modéré d'IRA. Une étude observationnelle récente à partir des données du codage suggère une augmentation du risque d'insuffisance rénale en chirurgie orthopédique associé à l'utilisation des hydroxyéthylamidons ou de l'albumine à 5 % [39].

Des données concernant l'impact des apports en chlore sur la fonction rénale ont suscité un regain d'intérêt récent. L'effet vasoconstricteur du chlore sur l'artéiole afférente du glomérule entraîne une baisse de la perfusion rénale, du DFG et de la diurèse [40]. Contrairement aux solutés non balancés comme le NaCl 0,9 % ou les colloïdes contenus dans une solution de sérum salé, qui contiennent une concentration en chlore supraphysiologique, la concentration en chlore des solutés balancés est diminuée grâce à sa substitution partielle par un anion métabolisable (lactate, acétate, gluconate ou malate). L'utilisation de ces solutés s'associe à une moindre incidence d'hyperchlorémie, mais également dans certaines études à une baisse du risque d'IRA et de recours à l'EER [41]. D'autres études sont nécessaires avant de recommander une utilisation large, mais ils ont aujourd'hui une place certaine chez les patients à haut risque rénal et lors de la perfusion de grands volumes de solutés en période per- et postopératoire.

Seuil transfusionnel

La présence d'une anémie préopératoire est associée à un risque accru d'IRA [42]. Le recours à la transfusion en période périopératoire s'accompagne d'une augmentation de l'incidence de l'IRA, et ceci proportionnellement au nombre de culots globulaires transfusés [43,44]. Des études menées en réanimation n'ont pas retrouvé de différence concernant l'incidence de l'IRA ou le recours à l'EER avec une stratégie de transfusion restrictive (seuil transfusionnel

de 7 à 9 g/dL) vs une stratégie libérale (seuil transfusionnel de 9 à 10 g/dL) [42,45]. La chirurgie cardiaque étant le principal pourvoyeur d'insuffisances rénales périopératoires, la durée de la circulation extracorporelle (CEC) est un facteur de risque majeur d'IRA postopératoire, avec un risque augmentant de manière quasi linéaire pour les CEC >2 heures. Parmi les facteurs d'agression rénale per-CEC identifiés, la survenue d'une hémolyse intravasculaire semble jouer un rôle important, puisque le taux d'hémoglobine libre maximum était corrélé à l'augmentation du NGAL urinaire, mais également à la survenue d'une IRA postopératoire [46].

Ainsi, des éléments physiopathologiques suggèrent un possible rôle délétère sur la fonction rénale des culots globulaires eux-mêmes, qui s'ajouterait aux conséquences liées à l'anémie ou à l'hypoperfusion rénale. Toutefois, les données issues de la littérature ne permettent pas de recommander de modifier les stratégies transfusionnelles dans la seule perspective d'une néphroprotection.

Autres thérapeutiques préventives pharmacologiques

D'autres traitements médicamenteux n'ont pas davantage montré de bénéfice dans la prévention de l'IRA en contexte périopératoire. C'est le cas de la clonidine à faible dose, un antagoniste central du système sympathique, qui n'était pas associé en période postopératoire de chirurgie cardiaque ou non cardiaque à une baisse de l'incidence de l'IRA ou de recours à l'EER [47,48]. Elle était par contre associée à une incidence augmentée d'épisodes d'hypotension artérielle et d'arrêts cardiaques non fatals. L'aspirine n'était pas non plus associée à une diminution d'incidence de l'IRA en période postopératoire, mais associée à un risque de saignement plus important [48]. Enfin, les statines ont aussi été évaluées dans cette indication sans avoir montré d'intérêt dans la prévention de l'IRA périopératoire [49].

Les anesthésiques halogénés semblent par contre posséder des propriétés théoriques intéressantes pour la protection d'organes, dont le rein [50]. Ces potentiels effets néphroprotecteurs des gaz halogénés nécessitent d'être évalués en clinique.

Rôle des néphrotoxiques potentiels

Des agents potentiellement néphrotoxiques sont fréquemment administrés, mais doivent être gérés avec prudence en période périopératoire, afin d'éviter de majorer le risque d'IRA.

L'emploi de diurétiques durant la période périopératoire a été associé à une plus grande incidence d'IRA postopératoire [51]. Si le lien de causalité est encore incertain, leur utilisation devra être extrêmement prudente et motivée sur des arguments de surcharge hydrosodée avec des

conséquences cliniques. La prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doit mettre en balance les bénéfices, notamment cardiaques, de ces traitements avec les risques liés à l'altération de l'hémodynamique intrarénale pouvant altérer l'autorégulation du débit de filtration glomérulaire en cas d'instabilité hémodynamique. Certaines études ont suggéré une incidence augmentée d'IRA périopératoire chez les patients traités par IEC au moment de la chirurgie [52]. Les données restent cependant rares et de qualité méthodologique faible sur ce point. L'emploi d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, notamment en postopératoire de chirurgie orthopédique, souvent chez des patients ayant d'autres facteurs de risque d'IRA, est également associé à une incidence augmentée d'IRA [53].

Le risque d'IRA lié à l'injection de produits de contraste varie selon la nature, le site d'injection, la quantité de produit de contraste injectée. Dans une étude rétrospective de grande échelle, le risque de néphropathie aux produits de contraste pour un scanner avec injection intraveineuse n'était pas différent entre les patients recevant le produit de contraste et ceux n'en recevant pas [54]. En revanche, l'incidence d'IRA après scanner, injecté ou non, était inversement corrélée à la fonction rénale préexistante, allant de 1,2 % pour une fonction rénale normale à 14 % pour un DFG < 30 mL/min. Le risque rénal lié aux produits de contraste est majoré lorsque l'injection est intra-artérielle, ou avec l'augmentation de l'osmolarité des produits. Le contexte, et notamment les autres facteurs de risque d'IRA, sont importants à prendre en compte pour évaluer les bénéfices attendus d'un examen injecté et sont à mettre en balance avec le risque d'IRA. La prévention de la néphropathie aux produits de contraste repose sur l'hydratation par cristalloïdes (NaCl ou bicarbonate de sodium isotoniques) [22,55].

Pré-conditionnement

De nombreux travaux expérimentaux ont suggéré un effet protecteur du préconditionnement ischémique sur le rein (des épisodes d'ischémie-reperfusion de courte durée permettant de protéger ultérieurement le rein contre un épisode d'ischémie-reperfusion prolongé) [56]. Ce pré-conditionnement ischémique ne semble cependant pas être spécifique de l'organe soumis à l'ischémie et garderait son intérêt en cas d'épisodes ischémiques d'autres régions corporelles. Ainsi, un pré-conditionnement avec épisodes d'ischémie-reperfusion de membres de courte durée a montré un effet protecteur sur d'autres organes, tels le cœur ou le rein. Récemment, des épisodes d'ischémies-reperfusion avec 5 minutes d'ischémie suivies de 5 minutes de reperfusion, répétés trois fois au bras avant une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle permettait de diminuer l'incidence de l'IRA postopératoire et le recours à l'EER [57].

Pronostic et suivi

Il est maintenant reconnu que l'agression rénale aiguë s'accompagne de séquelles rénales, fragilise le rein vis-à-vis d'une agression ultérieure et augmente le risque d'insuffisance rénale chronique, et surtout de mortalité [58]. Par ailleurs, il est important de souligner qu'insuffisance rénale aiguë et chronique partagent de nombreux facteurs de risque : vieillissement, pathologies cardiovasculaires, métaboliques, génétiques, suggérant qu'un continuum existe entre les deux entités. Les dernières recommandations de Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) conseillent de contrôler la fonction rénale trois mois après un épisode d'IRA pour s'assurer que la fonction rénale est revenue à l'état de base ou, au contraire, dépister précocement des séquelles rénales et une maladie rénale chronique [22].

Conclusion

La survenue d'une agression rénale aiguë périopératoire est associée à une surmorbidity et une surmortalité. Le développement de nouveaux biomarqueurs d'atteinte rénale aiguë a permis d'apporter des éléments de compréhension et de physiopathologie supplémentaires, même si leur apport dans la pratique reste encore à définir. La reconnaissance des patients et des situations à risque d'IRA permet d'améliorer la vigilance quant au risque d'atteinte rénale aiguë, et sa surveillance. La prévention passe d'abord par une gestion optimisée, notamment de l'hémodynamique peropératoire. Si actuellement aucune mesure préventive ou thérapeutique n'a fait la preuve franche de son efficacité, un espoir émerge avec les résultats du pré-conditionnement ischémique, notamment chez les patients de chirurgie cardiaque.

Liens d'intérêts : Le Dr Legrand déclare avoir reçu une bourse de recherche de l'European Society of Intensive Care Medicine financée par Baxter et avoir reçu des dédommagements pour des interventions d'Alere, Astellas, Gambro et Gilead.

Références

1. Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, et al (2009) Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann Surg* 249:851-8
2. Kheterpal S, Tremper K, Englesbe M, et al (2007) Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 107:892-902
3. Legrand M, Pirracchio R, Rosa A, et al (2013) Incidence, risk factors and prediction of post-operative acute kidney injury following cardiac surgery for active infective endocarditis: an observational study. *Crit Care* 17:R220

4. Xue JL (2006) Incidence and Mortality of Acute Renal Failure in Medicare Beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 17: 1135–42
5. Abelho FJ, Botelho M, Fernandes V, et al (2009) Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care* 13:R79
6. Masoomi H, Carmichael JC, Dolich M, et al (2012) Predictive factors of acute renal failure in colon and rectal surgery. *Am Surg* 78:1019–23
7. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al (2015) Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 41:1411–23
8. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al (2009) Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: Focus on Modifiable Risk Factors. *Circulation* 119:495–502
9. Rosner MH (2005) Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:19–32
10. Li SY, Chen JY, Yang WC, et al (2011) Acute kidney injury network classification predicts in-hospital and long-term mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 39:323–8
11. Mao H, Katz N, Ariyanon W, et al (2014) Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 37:34–50
12. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH, et al (2015) AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 10:500–14
13. Arthur JM, Hill EG, Alge JL, et al (2014) Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 85:431–8
14. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, et al (2014) Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as Early Biomarkers of Acute Kidney Injury and Renal Recovery following Cardiac Surgery. *PLoS ONE* 9:e93460
15. Legrand M, Darmon M (2014) Biomarkers for AKI improve clinical practice: yes. *Intensive Care Med* 41:615–7
16. Ostermann M, Joannidis M (2015) Biomarkers for AKI improve clinical practice: no. *Intensive Care Med* 41:618–22
17. Alge JL, Arthur JM (2015) Biomarkers of AKI: A Review of Mechanistic Relevance and Potential Therapeutic Implications. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:147–55
18. Ronco C, Legrand M, Goldstein SL, et al (2014) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: Ready for Routine Clinical Use? An International Perspective. *Blood Purif* 37:271–85
19. Endre ZH, Pickering JW (2014) Acute kidney injury: Cell cycle arrest biomarkers win race for AKI diagnosis. *Nat Rev Nephrol* 10:683–5
20. Legrand M, Jacquemod A, Gayat E, et al (2015) Failure of renal biomarkers to predict worsening renal function in high-risk patients presenting with oliguria. *Intensive Care Med* 41:68–76
21. Legrand M (2011) Peut-on détecter et prévenir l'insuffisance rénale aiguë en réanimation. *Communications scientifiques MAPAR*, p 629-39
22. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al (2012) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2:1–138
23. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, et al (2009) Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 37:2079–90
24. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al (2008) A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 12:R74
25. Legrand M, Dupuis C, Simon C, et al (2013) Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 17:R278
26. Abuelo JG (2007) Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 357:797–805
27. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al (2014) High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 370:1583–93
28. Goldberg LI (1972) Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 24:1–29
29. Thompson BT, Cockrill BA (1994) Renal-dose dopamine: a siren song? *Lancet* 344:7–8
30. Gordon AC, Russel JA, Walley KR, et al (2010) The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med* 36:83–91
31. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:877–87
32. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, et al (2011) Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med* 37:60–7
33. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE (2013) Effects of Levosimendan on Glomerular Filtration Rate, Renal Blood Flow, and Renal Oxygenation After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Crit Care Med* 41:2328–35
34. Niu ZZ, Wu SM, Sun WY, et al (2014) Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 63:107–12
35. Knezevic I, Poglajen G, Hrovat E (2014) The effects of levosimendan on renal function early after heart transplantation: results from a pilot randomized trial. *Clin Transplant* 28:1105–11
36. Zangrillo A, Biondi-Zoccai GG, Frati E, et al (2012) Fenoldopam and Acute Renal Failure in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 26:407–13
37. Bove T, Zangrillo A, Guarracino F, et al (2014) Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 312:2244–53
38. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al (2013) Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 309:678–88
39. Opperer M, Poeran J, Rasul R, et al (2015) Use of perioperative hydroxyethyl starch 6 % and albumin 5% in elective joint arthroplasty and association with adverse outcomes: a retrospective population based analysis. *BMJ* 350:h1567
40. Wilcox CS (1983) Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 71:726
41. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al (2012) Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308:1566–72
42. Carson JL, Carless PA, Hebert PC (2012) Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 18:4:CD002042
43. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al (2011) Influence of Erythrocyte Transfusion on the Risk of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Differs in Anemic and Nonanemic Patients. *Anesthesiology* 115:523–30
44. Holst LB, Haase N, Wernerman J, et al (2014) Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. *N Engl J Med* 371:1381–91
45. Kulier A, Levin J, Moser R, et al (2007) Impact of Preoperative Anemia on Outcome in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 116:471–9

46. Vermeulen Windsant IC, Snoeijs MG, Hanssen SJ, et al (2010) Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery. *Kidney Int* 77:913–20
47. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al (2014) Clonidine in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 370:1504–13
48. Garg AX, Kurz A, Sessler DI, et al (2014) Perioperative Aspirin and Clonidine and Risk of Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 312:2254
49. Pan SY, Wu VC, Huang TM, et al (2014) Effect of preoperative statin therapy on postoperative acute kidney injury in patients undergoing major surgery: Systemic review and meta-analysis: Preoperative statin and postoperative AKI. *Nephrology* 19:750–63
50. Fukazawa K, Lee HT (2014) Volatile Anesthetics and AKI: Risks, Mechanisms, and a Potential Therapeutic Window. *J Am Soc Nephrol* 25:884–92
51. Tagawa M, Ogata A, Hamano T (2015) Pre- and/or Intra-Operative Prescription of Diuretics, but Not Renin-Angiotensin-System Inhibitors, Is Significantly Associated with Acute Kidney Injury after Non-Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE* 10:e0132507
52. Yacoub, R, Patel N, Lohr JW (2013) Acute Kidney Injury and Death Associated With Renin Angiotensin System Blockade in Cardiothoracic Surgery: A Meta-analysis of Observational Studies. *Am J Kidney Dis* 62:1077–86
53. Kateros K, Doulgerakis C, Galanakis SP, et al (2012) Analysis of kidney dysfunction in orthopaedic patients. *BMC Nephrol* 13:101
54. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, et al (2014) Risk of Intravenous Contrast Material-mediated Acute Kidney Injury: A Propensity Score-matched Study Stratified by Baseline-estimated Glomerular Filtration Rate. *Radiology* 271:65–73
55. Kooiman J, Sijkens YW, de Vries JP, et al (2014) A randomized comparison of 1-h sodium bicarbonate hydration versus standard peri-procedural saline hydration in patients with chronic kidney disease undergoing intravenous contrast-enhanced computerized tomography. *Nephrol Dial Transplant* 29:1029–36
56. Crowley LE, McIntyre CW (2013) Remote ischaemic conditioning-therapeutic opportunities in renal medicine. *Nat Rev Nephrol* 9:739–46
57. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, et al (2015) Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 313:2133–41
58. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, et al (2014) Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med* 371:58–66