

Insuffisances rénales aiguës : pertinence d'une classification fondée sur le délai de récupération

Acute Renal Failure: Accuracy of a Classification Based on Time to Recovery

S. Perinel · M. Darmon

Reçu le 10 août 2015 ; accepté le 2 septembre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est classiquement décrite selon le mécanisme physiopathologique estimé de l'atteinte rénale. Cette classification permet de proposer un algorithme décisionnel simple et pratique qui, après avoir éliminé une cause obstructive, fait la distinction entre atteintes fonctionnelles, liées à une hypoperfusion rénale, et atteintes organiques, liées à une atteinte parenchymateuse. Cette classification théorique est actuellement remise en cause, notamment en raison de l'intrication de plusieurs mécanismes et d'un continuum entre ces derniers. Une classification fondée sur la réversibilité à court terme pourrait permettre une approche clinique et expérimentale simple, avec des débouchés cliniques immédiats. Dans cette revue, nous évaluerons les motifs de la remise en cause de la dichotomie classique « IRA fonctionnelle »/« IRA organique » ainsi que les arguments soutenant une définition fondée sur le délai avant récupération.

Mots clés Insuffisance rénale aiguë · Nécrose tubulaire aiguë · Pronostic · Épuration extrarénale · Physiopathologie

Abstract Among the suspected mechanisms of acute kidney injury (AKI), pre-renal AKI has long been differentiated from other subtypes of AKI, such as acute tubular necrosis (ATN). This distinction has been challenged by several recent studies. Thus, recent studies reported typical histopathological findings of ATN to be fairly uncommon in both experimental and human studies and its features to be pat-

chy. The classic pre-renal/intrinsic paradigm has been revisited and AKI are now mainly separated according to short-term reversibility of AKI. In this article, we will review the findings supporting such change and the potential interest for research purposes or at bedside in reporting AKI according to short-term reversibility.

Keywords Acute kidney injury · Tubular necrosis · Acute · Prognosis · Renal replacement therapy · Pathophysiology

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est le terme générique utilisé pour décrire une altération rapide de la fonction rénale, ainsi que ses conséquences sur les déchets azotés [1,2]. Par convention, elle est définie par l'élévation de la créatinine ou la présence d'une oligurie [3]. En réanimation, lorsque les dernières définitions consensuelles sont utilisées, l'incidence de l'IRA varie de 22 à 67 % [4]. Ces variations sont en partie liées à la population étudiée, à la proportion de patients de chirurgie programmée et aux comorbidités et motifs d'admission [4]. Cependant, elles sont également grandement liées à la définition opérationnelle utilisée de l'IRA. En effet, il convient de souligner que les définitions actuellement retenues :

- prennent en compte la diurèse horaire pendant 6 à 12 heures et non la diurèse moyenne sur cette période ;
- considèrent que la créatinine de base peut être la créatinine antérieure réelle, mais aussi un marqueur intermédiaire de cette dernière (créatinine à l'admission, créatinine calculée « à rebours » en supposant une clairance normale ou une plus basse créatinine du séjour) [3,5].

Les études de cohorte ayant évalué l'incidence et l'impact pronostique de l'IRA n'avaient en général pas accès à tous ces éléments. Ces études ont donc évalué une définition approximative de l'IRA avec, selon les cas, la prise en

S. Perinel · M. Darmon (✉)
Service de réanimation polyvalente,
CHU de Saint-Étienne et université Jean-Monnet,
F-42270 Saint-Étienne, France
e-mail : michael.darmon@chu-st-etienne.fr

M. Darmon
Groupe de recherche thrombose,
EA 3065, université Jean-Monnet, Saint-Étienne, France

compte du seul critère créatinine [6–8], ou en se fondant sur une définition modifiée du critère diurèse [9,10] ou en utilisant le plus souvent l'une des approximations précédemment citées pour définir la créatinine de base [6,7,9,10].

Nous prenons soin de préciser ces éléments en préambule, car ils sont à même de modifier radicalement la population d'intérêt. Ainsi, la prise en compte du critère diurèse augmente la sensibilité de la définition de l'IRA [11,12] tout en étant probablement d'une spécificité limitée [13,14]. Les approximations concernant la créatinine de base entraînent des variations importantes de classification. Ainsi, la créatinine d'admission ignore les IRA prélabiles et sous-estime de ce fait l'incidence de l'IRA [15]. À l'opposé, l'utilisation du nadir de créatinine (qui ne tient pas compte de la fonte musculaire survenant en réanimation) surestime l'incidence de l'IRA [15,16]. De même, une estimation fondée sur la *modification of diet in renal disease* (MDRD) ignorant une éventuelle insuffisance rénale chronique sous-jacente entraîne le plus souvent une surestimation de l'IRA [15,17,18]. Si les variations d'incidences peuvent paraître marginales (variation de $\pm 15\%$), une analyse attentive de la classification des patients révèle que l'utilisation de ces approximations aboutit le plus souvent à un classement erroné [15].

Une autre limite est liée au manque de sensibilité et de spécificité des critères diagnostiques usuels. Comme souligné plus haut, le critère diurèse est probablement peu spécifique et témoigne tout autant d'une éventuelle agression rénale que d'une réponse rénale adaptée et physiologique à l'hypovolémie [19]. Les variations, même minimales, de créatinine n'apparaissent, quant à elles, que pour des baisses importantes ($> 30\%$) du débit de filtration glomérulaire persistant pendant plusieurs heures [20]. Cela explique pourquoi, bien que le terme d'« agression rénale aiguë » (traduction littérale du terme anglo-saxon *acute kidney injury*) soit pertinent pour comprendre l'existence de lésions rénales infracliniques, nous préférons dans cette revue le terme d'IRA, plus classique mais aussi probablement plus adapté à la population que nous décrivons.

Dans cette revue, nous nous focaliserons principalement sur la distinction des patients selon deux dichotomies :

- selon le mécanisme physiopathologique supposé de l'IRA (IRA fonctionnelle vs IRA organique) ;
- selon le délai avant récupération rénale (IRA transitoire vs IRA persistante).

Nous reviendrons sur le rationnel physiopathologique de la réversibilité et sur l'intérêt clinique et la pertinence de cette dernière. Les limites précédemment citées doivent cependant être gardées en tête. La plupart des études dont nous parlerons restent en effet de ce fait limitées dans leurs conclusions.

De l'insuffisance rénale fonctionnelle à l'insuffisance rénale transitoire

Il est habituel de classer les IRA selon leurs mécanismes supposés. Les obstacles sur les voies urinaires sont, à condition d'y penser et de les rechercher systématiquement, parmi les diagnostics d'IRA les plus simples à établir par la clinique et l'imagerie [1,2]. Une fois ces derniers éliminés, il est classique de distinguer :

- les IRA fonctionnelles ou préreales, qui sont supposées être liées à une anomalie de la perfusion rénale et pouvoir régresser avec un traitement adéquat ;
- les IRA organiques où les lésions anatomopathologiques sont déjà installées et le plus souvent rapportées à une nécrose tubulaire aiguë (NTA) [1,2].

Un algorithme décisionnel simple permet en général de progresser vers le diagnostic étiologique des IRA, afin de préciser le mécanisme supposé de ces dernières [2]. Cette vision dichotomique séduisante est remise en cause, en réanimation ou tout du moins au cours du sepsis, par les données expérimentales, anatomopathologiques et cliniques. Elles suggèrent d'une part qu'il existe un continuum entre IRA fonctionnelle et IRA organique, et d'autre part une progression de l'atteinte rénale purement fonctionnelle avec fonction tubulaire normale à une atteinte tubulaire prédominante [21].

La nécrose tubulaire n'est finalement pas si fréquente (ou du moins dans sa forme historique)

Déjà décrites antérieurement, notamment dans le cadre d'accidents transfusionnels, les lésions de nécroses tubulaires typiques sont décrites par Bywaters et Beall en 1941 dans des contextes de rhabdomyolyses secondaires aux bombardements de Londres [22]. La NTA est alors décrite comme une IRA avec lésions de nécroses épithéliales tubulaires sévères, dépôts intratubulaires et œdème interstitiel affectant le plus souvent la médullaire, mais aussi parfois la corticale [22]. Les données ultérieures confirmeront ces résultats tout en notant l'importance des dépôts intratubulaires qui affectent parfois l'espace urinaire glomérulaire [23]. Ces observations préliminaires soulignent la dysfonction tubulaire intense avec absence de réabsorption d'eau ou de sel et présence d'urine identique à l'ultrafiltrat glomérulaire [22,23]. Si l'existence de la nécrose tubulaire est indéniable dans sa forme typique, selon les données les plus récentes, la fréquence de cette dernière est cependant probablement moindre que suggéré initialement. Ainsi, dans une revue systématique de la littérature médicale, Langenberg et al. soulignent que les données animales et humaines suggèrent une prévalence faible de la NTA au cours du sepsis [24]. Tout en soulignant que les données histologiques restent

rare, ils rapportent une incidence relativement faible au cours des expérimentations animales avec une prévalence de lésions compatible avec une NTA chez 7 des 19 primates présentant une IRA (37 %) et chez 23 % des rongeurs inclus dans des études expérimentales [24]. Au sein des six études identifiées rapportant des données anatomopathologiques chez l'homme, le plus souvent post-mortem, seuls 22 % des patients (26 sur 117 avec données anatomopathologiques) présentaient des lésions typiques de NTA [24]. Les données anatomopathologiques récemment décrites dans deux études rapportant l'expérience de la biopsie rénale en réanimation vont dans le même sens, avec un taux de NTA de 31 % (26/126) [25,26]. Il faut cependant souligner le caractère extrêmement sélectif de la population étudiée, qui peut avoir modifié cette prévalence soit en éliminant la population suspecte de NTA (biopsie uniquement en dehors de tableaux typiques de NTA, en l'absence d'étiologie évidente ou en présence de signes extrarénaux), soit en favorisant l'inclusion des patients les plus sévères [25,26]. Si les données post-mortem obtenues par Lerolle et al. suggèrent de fréquentes lésions de nécroses tubulaires, les auteurs prennent soin de souligner la sévérité de ces dernières donnant un tableau similaire à celui d'une autolyse post-mortem [27]. Surtout, les lésions caractéristiques de nécroses tubulaires dans cette étude étaient corrélées à l'agonie terminale et pourraient n'avoir que peu de lien avec la lésion responsable de l'IRA [27]. Les données post-mortem de Takasu et al. vont dans le même sens [28]. Ainsi, si des lésions de nécrose tubulaire étaient fréquentes, elles ne touchaient qu'un nombre limité de tubules. En effet, les lésions de desquamation épithéliale tubulaire étaient retrouvées dans 97 % des reins analysés ($n = 36/37$), mais restaient focalisées et ne touchaient que 19 % des tubules [28]. Cela est confirmé par les données expérimentales, suggérant que, chez l'animal, une IRA sévère peut survenir dans un contexte septique sans atteinte tubulaire histologique [29].

Il existe une fonction tubulaire conservée, y compris au cours des atteintes rénales persistantes

La prévalence de la NTA peut indirectement être évaluée par la perte des capacités de concentration tubulaire. Ainsi, comme souligné plus haut, les études princeps considéraient comme l'un des éléments cliniques de la NTA la perte de ces dernières [22,23]. Ces données ont été confirmées par des études validant l'utilisation des indices urinaires tels que la fraction excrétée du sodium, la fraction excrétée de l'urée ou l'osmolalité urinaire [30–32]. En réanimation, et dans des populations présentant le plus souvent un sepsis, la persistance à court terme de l'IRA est corrélée à sa sévérité [33]. Les indices urinaires ne permettent pas pour autant de prédire la réversibilité à court terme de l'IRA [34–37]. De même, dans plusieurs études, la fraction excrétée du sodium

était basse, y compris chez les patients avec une IRA persistante (Fig. 1) [34,36,37].

Les marqueurs d'agression tubulaire sont aussi élevés en cas d'IRA transitoire

Enfin, comme rappelé précédemment, les marqueurs classiques d'IRA restent peu sensibles et peu spécifiques. Certains, bien que mal validés en pratique clinique, semblent étroitement corrélés à l'agression tubulaire dans des données expérimentales [38]. Néanmoins, aussi bien NGAL que KIM-1, deux marqueurs d'agression tubulaire, sont retrouvés à des taux élevés, aussi bien dans l'IRA persistante que dans l'IRA transitoire (Fig. 2) [37,39].

L'ensemble de ces données suggère que la NTA telle qu'initialement décrite est une forme extrême, moins fréquente qu'initialement suggéré, en particulier en réanimation et dans un contexte septique. De plus, même si l'on considère que la dysfonction épithéliale, plus que la nécrose ou l'apoptose, est responsable des IRA sévères [40], il semble que la fonction tubulaire reste partiellement conservée chez les patients ayant une IRA sévère. Enfin, à l'opposé, il semble exister des lésions tubulaires au cours des IRA rapidement réversibles. Cela souligne le caractère le plus souvent multifactoriel des atteintes au cours des IRA et souligne l'aspect artificiel de la distinction entre IRA fonctionnelle et IRA organique en réanimation. En conséquence, les dernières études ont choisi de s'attacher à distinguer l'IRA non plus en fonction de son mécanisme supposé, mais en fonction de sa réversibilité à court terme. La pertinence clinique de la distinction IRA transitoire et persistante reste cependant incertaine.

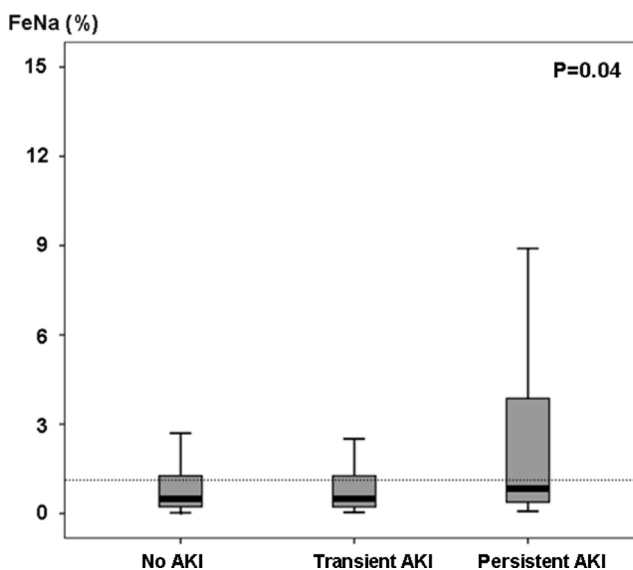


Fig. 1 Fraction excrétée en sodium chez les patients de réanimation selon la présence et la réversibilité à j3 de l'insuffisance rénale (reproduit d'après Darmon et al. [34])

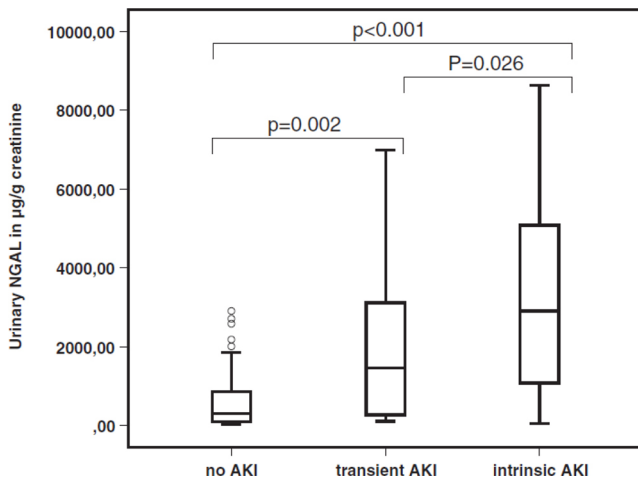


Fig. 2 Concentration de NGAL urinaire selon la présence d'une IRA, selon le critère créatinine de la classification RIFLE et selon la réversibilité à court terme de l'IRA (reproduit d'après Vanmassenhove et al. [37])

Pertinence clinique d'une évaluation de la réversibilité à court terme de l'insuffisance rénale aiguë

Si la distinction des IRA selon leur réversibilité à court terme semble plus adaptée aux données physiopathologiques précédemment citées, sa pertinence pour le clinicien et pour la recherche reste discutable.

La distinction IRA transitoire et IRA persistante permet de distinguer les patients selon la sévérité de l'IRA

Plusieurs études soulignent le lien entre durée et sévérité de l'IRA. Ainsi, dans l'étude de Nejat et al., la mortalité brute et le taux d'IRA sévère des patients ayant une IRA persistante à 48 heures étaient supérieurs à ceux des autres patients [39]. Les études ayant évalué un *cutoff* de trois [41] et de cinq jours [37] retrouvaient des données similaires. Enfin, dans l'étude d'Uchino et al., la mortalité ajustée était supérieure chez les patients ayant une IRA persistante [41]. La plupart de ces études ne tenaient pas compte cependant de la sévérité de l'IRA. Dans une étude récente menée par notre groupe de recherche, si l'impact de pronostic de l'IRA persistante était retrouvé en termes de mortalité brute et de mortalité ajustée, il semblait cependant que les IRA persistantes étaient plus souvent oliguriques ou sévères selon la classification AKIN [33]. De plus, l'impact pronostique de l'IRA persistante disparaissait lorsque sa sévérité, selon la classification AKIN, était prise en compte [33]. Il semble donc que le caractère transitoire de l'IRA soit un marqueur intermédiaire de la sévérité de l'IRA plus qu'un marqueur pronostique indépendant. Cela pourrait aider à

classer les patients selon leur sévérité, en particulier lorsqu'on tient compte des limites des classifications actuelles rappelées en préambule.

Influence de la réversibilité de l'IRA sur le recours à l'épuration extrarénale (EER)

D'autre part, si la performance des nouveaux biomarqueurs d'IRA actuellement testés reste incertaine, les limites du *gold standard* choisi dans la plupart des études rendent l'analyse de ces dernières hasardeuse [20]. La performance des biomarqueurs pourrait ainsi être considérée comme médiocre ou leur résultat influencé par des erreurs de classification de patients [42]. L'utilisation d'un marqueur intermédiaire comme la réversibilité de l'IRA pourrait à la fois permettre d'évaluer des tests diagnostiques en se fondant sur un critère objectif et de donner à ces derniers une application pratique immédiate. Ainsi, la prédiction d'une réversibilité à court terme pourrait permettre de prédire le recours à l'EER (Fig. 3) [33]. Les interrogations récurrentes concernant le délai optimal avant initiation de cette dernière étant liées aux incertitudes concernant la capacité à prédire la nécessité de recours à l'EER, la mise à disposition d'un test permettant cette évaluation aurait des applications cliniques immédiates [43–45].

Une distinction fondée sur la réversibilité pourrait permettre de mieux appréhender les diagnostics alternes

Compte tenu des données récentes portant sur l'incidence des NTA lors des IRA les plus sévères, une définition fondée

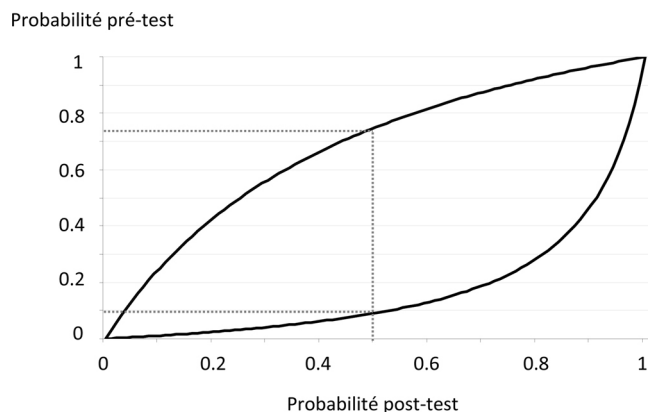


Fig. 3 Probabilité de recourir à l'épuration extrarénale selon le caractère transitoire ou persistant de l'IRA (d'après les données de Perinel et al. [33]). Les données en pointillé reflètent la zone d'incertitude maximale (50 %). Dans cette zone, être à même de prédire a priori la probabilité de réversibilité à j3 ramènerait la probabilité de recourir à l'épuration extrarénale à 10 % en cas d'IRA transitoire et à 75 % en cas d'IRA persistante

sur la réversibilité pourrait permettre de garder un haut niveau de suspicion clinique concernant les causes d'IRA considérées comme rares. Ainsi, les formes atypiques de glomérulonéphrites postinfectieuses et les néphropathies interstitielles infectieuses ou immunoallergiques sont rarement évoquées, mais représentent des causes classiques d'IRA nécessitant une preuve histologique [25,26]. Elles sont possiblement intriquées avec d'autres mécanismes d'IRA et nécessitent de garder un degré de suspicion clinique important. Les études en cours ou à venir tenant compte de la modification proposée de notre approche diagnostique en cas d'IRA pourraient permettre de préciser la prévalence réelle de ces causes considérées comme rares d'IRA.

Conclusion

Les données actuelles, bien que portant sur une population sélectionnée de patients sévères et septiques, suggèrent que la classification habituelle des IRA selon le mécanisme physiopathologique sous-jacent est probablement erronée [46]. Cependant, la réversibilité de l'IRA à court terme, permettant de classer les patients en IRA transitoire et persistante, est un reflet de la sévérité de l'atteinte rénale sous-jacente et est associée à une prédiction fiable de recours à l'EER [33].

De nombreux problèmes restent cependant à résoudre. D'une part, de nouvelles études sont nécessaires pour confirmer les résultats préalablement décrits. D'autre part, le *cut-off* optimal qui pourrait permettre la distinction entre IRA transitoire et IRA persistante reste à évaluer. Ainsi, si la sévérité de l'IRA semble croître avec la durée de cette dernière [41], le caractère temps-dépendant de la durée de l'IRA n'a, à notre connaissance, jamais été pris en compte. Enfin, si les données observationnelles suggèrent une association de l'IRA persistante et du besoin de recourir à l'EER, le bénéfice d'une stratégie évaluant une initiation de l'EER en fonction d'une prédiction de la réversibilité de l'IRA restera à évaluer.

Liens d'intérêts : En lien avec le manuscrit : aucun. Autres conflits d'intérêts : Sophie Perinel : aucun. Michael Darmon : financement d'étude : MSD ; aide logistique à la réalisation d'études : Astutes Medical ; présentations rémunérées : MSD, Astellas, Bristol-Myers Squibb ; obtention de fonds pour la réalisation de formations ou de symposiums : MSD, Astellas, Jazz Pharmaceutical.

Références

- Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A (2004) Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 114:5–14
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2005) Acute renal failure. *Lancet* 365:417–30
- Kellum JA, Lameire N, for the KDIGO AKI Guideline Work Group (2013) Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care Lond Engl* 17:204
- Schetz M, Darmon M (2015) Measuring acute kidney injury around the world: are we using the right thermometer (and adequately)? *Intensive Care Med*; doi:10.1007/s00134-015-3972-1
- Ad hoc Working Group of ERBP, Fliser D, Laville M, et al (2012) A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 27:4263–72
- Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, et al (2011) Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care* 15:R128
- Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, et al (2009) Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 37:2552–8
- Ostermann M, Chang R, Riyadh ICU (2008) Program Users Group. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care* 12:R144
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R (2008) ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 23:1569–74
- Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, et al (2009) Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 35:1692–702
- Wlodzimirow KA, Abu-Hanna A, Slabbeboom M, et al (2012) A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl* 16:R200
- Srisawat N, Sileanu FE, Murugan R, et al (2015) Variation in risk and mortality of acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter study. *Am J Nephrol* 41:81–8
- Prowle JR, Liu YL, Licari E, et al (2011) Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl* 15:R172
- 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
- Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, et al (2010) Commonly used surrogates for baseline renal function can impact acute kidney injury classification and prognosis. *Kidney Int* 77:536–42
- Schetz M, Gunst J, Van den Berghe G (2014) The impact of using estimated GFR versus creatinine clearance on the evaluation of recovery from acute kidney injury in the ICU. *Intensive Care Med* 40:1709–17
- Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, et al (2009) Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 24:2739–44
- Závada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, et al (2010) A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant* 25:3911–8
- Solomon AW, Kirwan CJ, Alexander NDE, et al (2010) Prospective Analysis of Renal Compensation for Hypohydration in Exhausted Doctors (PARCHED) Investigators. Urine output on an intensive care unit: case-control study. *BMJ* 341:c6761
- Waikar SS, Bonventre JV (2009) Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 20:672–9

21. Reineck HJ, O'Connor GJ, Lifschitz MD, Stein JH (1980) Sequential studies on the pathophysiology of glycerol-induced acute renal failure. *J Lab Clin Med* 96:356–62
22. Bywaters EG, Beall D (1998) Crush injuries with impairment of renal function. 1941. *J Am Soc Nephrol* 9:322–32
23. Dible JH, Bull GM, Darmady EM (1950) Acute tubular necrosis. *Br Med J* 1:1262–4
24. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R (2008) The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care Lond Engl* 12:R38
25. Philipponnet C, Guérin C, Canet E, et al (2013) Kidney biopsy in the critically ill patient, results of a multicentre retrospective case series. *Minerva Anesthesiol* 79:53–61
26. Augusto JF, Lassalle V, Fillatre P, et al (2012) Safety and diagnostic yield of renal biopsy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 38:1826–33
27. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, et al (2010) Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 36:471–8
28. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al (2013) Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 187:509–17
29. Langenberg C, Gobe G, Hood S, et al (2014) Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. *Crit Care Med* 42:e58–67
30. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, et al (1978) Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med* 89:47–50
31. Espinel CH (1976) The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA* 236:579–81
32. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S (2002) Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 62:2223–9
33. Perinel S, Vincent F, Lautrette A, et al (2015) Transient and persistent acute kidney injury and the risk of hospital mortality in critically ill patients: results of a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 43:e269–e75
34. Darmon M, Vincent F, Dellamonica J, et al (2011) Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl* 15:R178
35. Pons B, Lautrette A, Oziel J, et al (2013) Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl* 17:R56
36. Dewitte A, Biais M, Petit L, et al (2012) Fractional excretion of urea as a diagnostic index in acute kidney injury in intensive care patients. *J Crit Care* 27:505–10
37. Vanmassenhove J, Glorieux G, Hoste E, et al (2013) Urinary output and fractional excretion of sodium and urea as indicators of transient versus intrinsic acute kidney injury during early sepsis. *Crit Care Lond Engl* 17:R234
38. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, et al (2010) Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol* 28:478–85
39. Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, et al (2012) Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int* doi:10.1038/ki.2012.23
40. Molitoris BA (2014) Therapeutic translation in acute kidney injury: the epithelial/endothelial axis. *J Clin Invest* 124:2355–63
41. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D (2010) Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 25:1833–9
42. Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre JV (2012) Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *J Am Soc Nephrol* 23:13–21
43. Gaudry S, Ricard JD, Leclaire C, et al (2014) Acute kidney injury in critical care: Experience of a conservative strategy. *J Crit Care* 29:1022–7
44. Vaara ST, Reinikainen M, Wald R, et al (2014) Timing of RRT Based on the Presence of Conventional Indications. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:1577–85
45. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al (2011) A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl* 15:R72
46. Bellomo R, Bagshaw S, Langenberg C, Ronco C (2007) Pre-renal azotemia: a flawed paradigm in critically ill septic patients? *Contrib Nephrol* 156:1–9