

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



Université SAAD DAHLAB de Blida

Faculté de Médecine Blida 1

Département de Pharmacie



Thèse

**Réalisée pour l'obtention du titre de
Doctorat En Sciences Médicales (DESM)**

Spécialité : Biochimie

**Rôle de la Neutrophil Gelatinase-Associated
Lipocalin(NGAL) comme biomarqueur précoce
de l'atteinte rénale aigue chez les malades adultes
admis en unité de soins intensifs**

Soutenue publiquement le 09 septembre 2025 par le

Docteur Meherhera Souhila épouse Zait

Maître assistante en Biochimie
Faculté de médecine, département de Pharmacie
CHU de Blida

Devant le jury :

Président :

Pr. MAKRELOUF Mohamed : Professeur en Biochimie, Faculté de médecine d'Alger

Examineurs :

Pr. BELKACEMI Leila : Professeur en Néphrologie, Faculté de médecine d'Alger

Pr. DJOGHLAF Djamel El Harb : Professeur en Biochimie, Faculté de médecine d'Alger

Pr. HAMIDI Reda Malek : Professeur en Réanimation, Faculté de médecine d'Alger

Directeur de thèse :

Pr. CHERIFI Mohamed El Hadi : Professeur en Biochimie, Faculté de médecine d'Alger

Codirectrice de thèse :

Pr. ABDI Samia : Professeur en Biochimie, Faculté de médecine de Blida

2024-2025

Dédicace

À mes parents,
Pour leur amour inébranlable, leurs sacrifices silencieux et leur soutien indéfectible tout au long de mon parcours.
Cette thèse est autant la leur que la mienne.

À mon mari,
Pour sa patience, ses encouragements constants et sa présence rassurante dans les moments de doute.

A mes frères et sœurs pour leur amour et leur soutien

À mes enseignants,
Pour m'avoir transmis la passion de la connaissance et la rigueur intellectuelle.

Remerciements

Tout d'abord je commence par remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné courage, patience et force pour accomplir ce travail

Je tiens ensuite à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Cherifi Mohamed El Hadi, mon directeur de thèse, pour sa précieuse guidance, ses conseils éclairés et sa disponibilité constante tout au long de ce travail. Son exigence scientifique et sa bienveillance ont été des moteurs essentiels dans la conduite de mes recherches.

Je remercie profondément le Professeur Abdi Samia ma codirectrice de thèse et mon chef de service pour son soutien, sa disponibilité et son aide précieuse pour la réalisation de ce travail

Je tiens également à remercier les membres du jury, Professeur Makrelouf, Professeur Djoghla, Professeur Belkacemi et Professeur Hamidi, pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'évaluer ce travail et pour la qualité de leurs remarques, qui enrichissent la portée de cette recherche.

Je remercie Pr bouchedoub chef de service du laboratoire central du centre anti cancer ainsi que Dr Ounas ex chef de service du laboratoire central de l'EHS TOT (transplantation d'organes et de tissus), de m'avoir ouvert les portes de leurs laboratoires pour accomplir mon travail

Mes remerciements vont aussi à l'ensemble de l'équipe du laboratoire central de biologie du CHU Blida.

Un grand merci à celles et ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse

Sommaire

Sommaire	I
Liste des figures	VI
Liste des table aux	VIII
Liste des abréviations	XII
Introduction	2
Revue de la littérature	
1.Généralités sur l'insuffisance rénale aiguë.....	6
1.1.Historique et terminologie.....	6
1.2.Définition et classification	8
1.3.Epidémiologie	10
1.3.1.Incidence globale de l'IRA	10
1.3.2.Incidence de l'IRA en réanimation	12
1.4.Phyiopathologie de l'IRA	13
1.4.1.Déterminants de la filtration glomérulaire	13
1.4.2.Phyiopathologie globale de l'IRA	15
1.4.2.1.Phyiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle	17
1.4.2.2.Phyiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë post rénale « obstructive »	17
1.4.2.3.Phyiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë organique	18
1.4.3.Phyiopathologie de l'IRA en réanimation	18
1.5.Facteurs de risque de l'IRA.....	24
1.6.Diagnostic de l'IRA	27
1.6.1.Diagnostic positif de l'IRA	27
1.6.2.Diagnostic de gravité.....	28
1.6.3.Diagnostic étiologique.....	28
1.6.3.1.IRA fonctionnelle :	28
1.6.3.2.IRA organique :	29
1.6.3.3.IRA obstructive	30
1.6.3.4.Place de la biologie dans le diagnostic différentiel entre IRA fonctionnelle et l'IRA organique.....	30
1.7.Conséquences de l'IRA	31
1.8.Expression clinique de l'IRA	33
1.9.Résultats et pronostic de l'IRA	33
1.9.1.Résultats à court terme	34
1.9.2.Résultats à long terme	34
1.9.2.1.Insuffisance rénale chronique.....	34
1.9.2.2.Maladies cardiovasculaires.....	35

1.9.3.Pronostic vital.....	35
2.Biomarqueurs de l'insuffisance rénale aiguë	38
2.1.Notion de biomarqueur.....	38
2.1.1.Qu'est-ce qu'un biomarqueur.....	38
2.1.2.Caractéristiques d'un biomarqueur	38
2.1.3.Biomarqueur idéal de l'IRA	39
2.2.Biomarqueurs classiques de l'IRA	39
2.2.1.Créatinine	39
2.2.1.1.Métabolisme de la créatinine.....	39
2.2.1.2.Méthodes de dosage :	40
2.2.1.3.Valeurs de référence de la créatinine	42
2.2.1.4.Variation physiopathologiques de la créatinine	42
2.2.2.Débit de filtration glomérulaire (DFG)	43
2.2.2.1.Notion de clairance.....	43
2.2.2.2.Calcul du DFG en utilisant un traceur exogène	44
2.2.2.3.Calcul du DFG en utilisant un traceur endogène	44
2.2.2.4.Estimation du DFG (DFGe)	46
2.2.3.Débit urinaire.....	49
2.3.Nouveaux biomarqueurs de la fonction rénale.....	50
2.3.1.Limites de l'utilisation de la créatinine comme bio marqueur de la fonction rénale.....	50
2.3.1.1.Limites physiologiques	50
2.3.1.2.Limites analytiques	52
2.3.1.3.Cas particulier des malades de la réanimation	53
2.3.2.Limites d'utilisation du débit urinaire comme marqueur diagnostique d'IRA	54
2.3.3.Avènement de nouveaux biomarqueurs	55
2.3.3.1.Classification des nouveaux biomarqueur de l'IRA	56
2.3.3.2.Milieus de dosage des nouveaux biomarqueurs rénaux.....	57
2.3.3.3.Les biomarqueurs les plus couramment étudiés.....	57
2.3.3.4.Place des nouveaux biomarqueurs dans l'IRA.....	63
2.3.3.5.Intérêt de l'utilisation d'un panel de biomarqueurs	63
3.NGAL « Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin ».....	67
3.1.Définition et structure.....	67
3.2.Synthèse :	67
3.3.Rôle du NGAL	69

3.3.1.Rôle dans le transport du Fer et l'induction de l'expression des gènes	69
3.3.2.Propriétés bactériostatiques.....	70
3.3.3.Facteur de croissance et de différenciation	71
3.4.Dosage du NGAL.....	72
3.4.1.Indications	72
3.4.2.Etape pré analytique	72
3.4.3.Méthodes de dosage	72
3.4.3.1.Techniques ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay).....	72
3.4.3.2.Technique d'immunofluorescence	73
3.4.3.3.Technique d'immunochimiluminescence	73
3.4.3.4.Méthodes immunoturbidimétriques	74
3.4.3.5.Méthodes émergentes.....	74
3.4.4.Limites des méthodes de dosage commercialisées.....	75
3.5.Valeurs de référence.....	75
3.6.Variations biologiques.....	76
3.7.Implication en pathologies	76
3.7.1.NGAL et désordres métaboliques	76
3.7.2.NGAL et cancer	77
3.7.3.NGAL et anémie	77
3.7.4.NGAL et maladies cardiovasculaires	78
3.7.4.1.NGAL et athérosclérose	78
3.7.4.2.NGAL et infarctus du myocarde	78
3.7.4.3.NGAL et insuffisance cardiaque	79
3.7.4.4.NGAL et autres pathologies cardiaques.....	79
3.7.5.NGAL comme marqueur de lésion rénale.....	80
3.7.5.1.Rôle du NGAL dans l'IRA.....	80
3.7.5.2.Origines du NGAL dans l'IRA	81
3.7.5.3.Chronologie d'augmentation de NGAL	82
3.7.5.4.NGAL et IRA	82
3.7.5.5.NGAL dans la maladie rénale chronique	86
3.7.5.6.NGAL et dialyse.....	86
3.7.5.7.NGAL comme biomarqueur discriminant dans le service des urgences	86
3.7.6.NGAL dans d'autres liquides biologiques, de nouvelles applications à l'horizon	87

Partie pratique

1.Problématique.....	91
2.Objectifs	93
3.Patients, Matériel et méthodes.....	95
3.1.Schéma de l'étude	95
3.2.Population de l'étude.....	95
3.2.1.Calcul de la taille de l'échantillon.....	95
3.3.Collecte des données	96
3.3.1.Renseignements cliniques	96
3.3.2.Données biologiques	96
3.3.3.Suivi.....	97
3.3.3.1.Résultat primaire	97
3.3.3.2.Résultats secondaires.....	97
3.3.3.3.Suivi biologique	97
3.3.4.Critère de jugement	98
3.3.5.Instrument de mesure	98
3.3.6.Référentiel	98
3.4.Variables étudiées	99
3.5.Moyens	102
3.5.1.Personnels.....	102
3.5.2.Matériels.....	102
3.6.Méthodes utilisées	103
3.6.1.Méthode de dosage du NGAL.....	103
3.6.2.Les autres méthodes de dosage	104
3.6.3.Méthode de vérification des performances du test NGAL par méthode ELISA.....	107
3.6.4.Méthodes pour la vérification des valeurs de références de NGAL.....	110
3.6.4.1.Constitution de l'échantillon de référence	110
3.6.4.2.Analyse des échantillons	110
3.6.4.3.Vérification de l'intervalle de référence.....	110
3.7.Analyse statistique :	111
4.Résultats	115
4.1.Section 1 : Mise en place de la méthode de dosage du test NGAL ELISA, vérification des performances analytiques et des valeurs de référence	117
4.1.1.Mise en place de la technique de dosage du NGAL par ELISA sandwich.....	117
4.1.2.Vérification des performances analytiques de NGAL	118
4.1.2.1.Etude de la fidélité.....	118

4.1.2.2.La justesse	122
4.1.2.3.Limite de détection et de quantification	122
4.1.2.4.Intervalle de mesure et effet de dilution	122
4.1.2.5.Contamination inter-échantillons	122
4.1.2.6.Etude de l'influence de l'hémolyse, de la bilirubine et de la turbidité des échantillons	123
4.1.2.7.Comparaison avec une autre méthode.....	123
4.1.2.8.Stabilité des réactifs	123
4.1.3.Vérification des valeurs de référence du NGAL	123
4.2.Section 2 : Etude descriptive	124
4.2.1.Caractéristiques générales de la population d'étude	124
4.2.1.1.Répartition en fonction de l'âge et du sexe	124
4.2.1.2.Répartition selon le motif d'admission en service de soins intensifs et la provenance du malade.....	124
4.2.1.3.Répartition selon la fréquence des comorbidités dans la population d'étude	125
4.2.1.4.Constantes vitales et bilan biologique des malades à l'admission	126
4.2.1.5.Résultats des dosages de NGAL et Cystatine C dans la population générale.....	126
4.2.2.Insuffisance rénale aigue en réanimation	126
4.2.2.1.Incidence de l'insuffisance rénale aigue, stades de sévérité, délai de survenue et répartition selon le type physiopathologique	126
4.2.2.2.Taux de recours au traitement de suppléance.....	127
4.2.3.La mortalité dans la population d'étude	127
4.2.4.Durée de séjour.....	128
4.3.Section 3 : Etude de la relation entre NGAL plasmatique et les caractéristiques de la population étudiée	129
4.3.1.Etude bivariable de l'association entre NGAL plasmatique et les caractéristiques de la population d'étude.....	129
4.3.1.1.Etude de corrélation entre NGAL, l'âge et le sexe de la population d'étude.....	129
4.3.1.2.Etude de corrélation entre NGAL et les différentes comorbidités	130
4.3.1.3.Etude de corrélation entre NGAL et les différents scores de gravité.....	130
4.3.1.4.Etude de corrélation entre NGAL et les différents paramètres biologiques.....	132
4.3.2.Etude multi variée de l'association des paramètres clinico-biologiques avec les taux de NGAL plasmatique	136
4.4.Section 4 : Rôle du NGAL dans la prédiction d'IRA en comparaison avec d'autres biomarqueurs rénaux	138
4.4.1.Etude des performances de NGAL dans la prédiction de l'IRA	139

4.4.2.Performances de la Cystatine C dans la prédiction de l'IRA	140
4.4.3.Performances de la créatinine dans la prédiction de l'IRA	142
4.4.4.Comparaison des performances de trois biomarqueurs dans la prédiction de l'IRA.....	144
4.4.5.Analyse des facteurs associés à la survenue de l'insuffisance rénale aigue en étude bi variée.....	147
4.4.5.1.Valeurs de NGAL, Cystatine C et créatinine en fonction de la survenue ou non de l'IRA.....	147
4.4.5.2.Mesure d'association entre NGAL, Cystatine C, créatinine et l'IRA	148
4.4.5.3.Courbes de Kaplan-Meier pour le délai de survenue d'IRA en fonction des taux de biomarqueurs rénaux	148
4.4.5.4.Combinaison de NGAL et Cystatine C pour la prédiction de la survenue de l'IRA .	151
4.4.5.5.Etude de l'association entre les caractéristiques démographiques et anthropométriques et l'IRA.....	154
4.4.5.6.Etude de l'association entre le motif d'admission et l'IRA	154
4.4.5.7.Etude de l'association entre les comorbidités préexistantes et l'IRA	155
4.4.5.8.Etude de l'association entre les situations cliniques à l'admission et l'IRA.....	156
4.4.5.9.Comparaison des scores de gravité et des constantes vitales en fonction de l'IRA...	157
4.4.5.10.Comparaison du bilan biologique des malades en fonction de la survenue ou non de l'IRA.....	158
4.4.6.Etude de l'association entre NGAL et l'insuffisance rénale aigue en approche multivariée	160
4.4.6.1.Analyse multivariée pour le NGAL seul.....	160
4.4.6.2.Analyse multi variée pour le modèle combiné NGAL+Cystatine C.....	162
4.5.Section 5 : Rôle du NGAL dans la prédiction du recours au traitement de suppléance versus les autres marqueurs rénaux (Créatinine et Cystatine C).....	163
4.5.1.Etude des Performances du NGAL dans la prédiction de recours au traitement de suppléances, versus les autres biomarqueurs	163
4.5.2.Performances du modèle combiné NGAL+Cystatine C dans la prédiction du recours au traitement de suppléance comparées à celles de chaque biomarqueur seuls.....	165
4.5.3.Etude d'association entre NGAL et le recours au traitement de suppléance versus les autres biomarqueurs rénaux en approche bivariée	165
4.5.3.1.Comparaison des valeurs de NGAL, Cystatine C et créatinine en fonction du stade de sévérité de l'IRA.....	165
4.5.3.3.Comparaison des valeurs du NGAL, Cystatine C et créatinine entre les malades IRA dialysés et IRA non dialysés	167

4.5.4.Mesure d'association entre les caractéristiques de la population et le recours au traitement de suppléance en approche bivariable	168
4.5.4.1.Mesure d'association entre les caractéristiques anthropométriques et démographiques et le recours au traitement de suppléance	168
4.5.4.2.Mesure d'association entre le motif d'admission et le recours au traitement de suppléance.....	168
4.5.4.3.Mesure d'association entre les comorbidités préexistantes et le recours au traitement de suppléance.....	169
4.5.4.4.Mesure d'association entre les situations cliniques à l'admission et le recours au traitement de suppléance	169
4.5.4.5.Comparaison des scores de gravité et des constantes vitales chez les malades dialysés et non dialysés.....	170
4.5.4.6.Comparaison du bilan biologique des malades dialysés et non dialysés	171
4.5.5.Etude multi variée de l'association du NGAL au recours au traitement de suppléance.....	173
4.6.Section 6 : Rôle du NGAL dans la prédiction de la mortalité à court terme (7j d'hospitalisation en service de soins intensifs)	174
4.6.1.Performances du NGAL, Cystatine C et créatinine dosés dans la prédiction de la mortalité à court terme (7 jours).....	174
4.6.2.Courbes de Kaplan-Meier pour le délai de décès à court terme en fonction des taux de biomarqueurs rénaux	180
4.6.3.Mesure d'association entre NGAL et la mortalité à court terme (7 jours) versus les autres marqueurs rénaux.....	182
4.6.4.Mesure d'association entre les différentes caractéristiques clinico-biologiques et la mortalité à court terme	183
4.6.4.1.Mesure d'association entre les caractéristiques démographiques et anthropométriques et la mortalité à 7j	183
4.6.4.2.Mesure d'association entre les comorbidités préexistantes et la mortalité à court terme.....	184
4.6.4.3.Mesure d'association entre les situations cliniques à l'admission et la mortalité à court terme.....	185
4.6.4.4.Mesure d'association entre les scores de gravité, les constantes vitales à l'admission et la mortalité.....	185
4.6.4.5.Comparaison du bilan biologique des survivants et décédés	186
4.6.5.Etude d'association du NGAL avec la mortalité à court terme (7j) en approche multi variée....	188
5.Discussion	189
5.1.Discussion des résultats de l'étude descriptive	189

5.2.Discussion du rôle du NGAL plasmatique dans la prédiction d'IRA versus les autres marqueurs rénaux (créatinine et Cystatine C)	201
5.3.Discussion du rôle du NGAL dans la prédiction de recours au traitement de suppléance versus les autres marqueurs rénaux (créatinine et Cystatine C).....	211
5.4.Discussion du rôle du NGAL dans la prédiction de la mortalité à court terme (7j d'hospitalisation).....	213
Conclusion.....	216
Références	221
Annexes	272
Summary	278
Résumé	280
ملخص.....	282

Liste des figures

Figure 1 : Insuffisance rénale aiguë de l'agression à la dysfonction	7
Figure 2: Variation de l'incidence globale de l'IRA	12
Figure 3: Composantes hémodynamiques glomérulaires	15
Figure 4 : Relation théorique entre le DFG, La créatinine sérique en fonction du temps durant les différentes phases d'IRA.....	19
Figure 5: Représentation du néphron avec distribution de l'oxygène entre les différentes zones	20
Figure 6: Physiopathologie de la NTA ischémique.....	21
Figure 7: Mécanismes des nécroses tubulaires ischémiques.....	21
Figure 8: Modèle physiopathologique de l'IRA en réanimation	24
Figure 9: Le spectre large des facteurs aboutissant seuls ou réunis à l'atteinte rénale	25
Figure 10: Les principaux résultats de l'IRA.....	33
Figure 11: Continuum entre IRA, maladie rénale aiguë et insuffisance rénale chronique.....	35
Figure 12: Synthèse de la créatinine	40
Figure 13: Relation entre la créatininémie et le DFG	44
Figure 14: Continuum clinique de l'IRA et biomarqueurs	56
Figure 15: Classification des nouveaux biomarqueurs rénaux	57
Figure 16: Rôle de L-FABP et de KIM-1.....	60
Figure 17: Mécanismes de réponse des cellules tubulaires à l'agression ischémique ou toxique.....	61
Figure 18: Nouveau spectre de l'IRA basé sur la combinaison de marqueurs fonctionnels et lésionnels	64
Figure 19: Représentation schématique de la structure tridimensionnelle de NGAL.....	67
Figure 20: Tissus d'expression de NGAL.....	68
Figure 21: Modèle schématique de la circulation du fer médiée par le NGAL.....	70
Figure 22: Le mécanisme antibactérien de NGAL.....	71
Figure 23: Principe du test sandwich chimiluminescence.....	74
Figure 24: Rôle du NGAL dans différentes pathologies	80
Figure 25: Représentation schématique de la cinétique de détection d'IRA de différents biomarqueurs après chirurgie cardiaque chez l'adulte.....	82
Figure 26: NGAL plasmatique chez les malades avec et sans IRA	83
Figure 27: NGAL urinaire chez les malades avec et sans IRA	83
Figure 28: Résumé de la méthode de dosage NGAL par ELISA test	104
Figure 29: Stratégie suivie pour la vérification de l'intervalle de référence transféré.....	111
Figure 30: Diagramme de recrutement de l'échantillon d'étude	115
Figure 31: Courbe d'étalonnage NGAL humain du Kit ELISA	118
Figure 32: Représentation graphique de la répétabilité du test NGAL ELISA niveau 1	120
Figure 33: Représentation graphique de la répétabilité du test NGAL ELISA niveau 2	120
Figure 34: Représentation graphique de la reproductibilité du test NGAL ELISA Niveau 1	121
Figure 35: Représentation graphique de la reproductibilité du test NGAL ELISA Niveau 2	122
Figure 36: Histogramme de distribution de la population d'étude en fonction des tranches d'âge de 10 ans et en fonction du sexe.....	124
Figure 37: Fréquence des différents motifs d'admission au sein de notre population d'étude	125
Figure 38: Fréquence des comorbidités dans la population d'étude	126
Figure 39: Diagramme de corrélation entre NGAL0 et l'âge des malades	129
Figure 40: Diagramme de corrélation entre NGAL et les scores SOFA, APACHEII et Glasgow	131
Figure 41: Diagramme de corrélation entre NGAL et les paramètres du bilan rénal	133
Figure 42: Diagramme de corrélation entre NGAL et différents paramètres biologiques	134

Figure 43: Suite 1 Diagramme de corrélation entre NGAL et différents paramètres biologiques	135
Figure 44: Régression normalisé du modèle développé	137
Figure 45: Courbe ROC et courbe de détermination du cut-off de NGAL plasmatique dosé à l'admission et à 24h pour la prédiction de l'IRA	139
Figure 46: Courbe ROC et courbe de détermination du cut-off de la Cystatine C dosée à l'admission et à 24h pour la prédiction de l'IRA	141
Figure 47: Courbe ROC et courbe de détermination du cut-off de la créatinine dosée à 24h d'admission pour la prédiction de l'IRA	143
Figure 48: Courbe ROC du NGAL, Cystatine C et créatinine dosés à l'admission pour la prédiction de l'IRA	145
Figure 49: Courbe ROC de NGAL, Cystatine C et créatinine dosés à 24H d'admission pour la prédiction de l'IR	146
Figure 50: Courbes de Kaplan Meier illustrant le délai de survenue de l'insuffisance rénale aiguë selon les seuils respectifs de NGAL plasmatique dosé à l'admission et à 24h	149
Figure 51: Courbes de Kaplan Meier illustrant le délai de survenue de l'insuffisance rénale aiguë selon les seuils de Cystatine C dosée à l'admission et à 24H	149
Figure 52: Courbes de Kaplan Meier illustrant le délai de survenue de l'insuffisance rénale aiguë selon les seuils respectifs de créatinine dosée à l'admission et à 24H	150
Figure 53: Courbes ROC du modèle combiné NGAL+Cystatine C comparée aux trois biomarqueurs seuls	152
Figure 54: Courbes de Kaplan Meier illustrant le délai de survenue de l'insuffisance rénale aiguë selon les seuils du modèle combiné NGAL +CystatineC	153
Figure 55: Taux d'incidence de l'IRA en fonction des niveaux de DFG de base	156
Figure 56: Courbe ROC et courbe de détermination du cut-off de NGAL, Cystatine C et Créatinine pour la prédiction de dialyse	164
Figure 57 : Performances du modèle combiné NGAL+Cystatine C dans la prédiction du recours au traitement de suppléance comparées à celles des chaque biomarqueur seul	165
Figure 58: Courbe ROC et courbe de détermination du cut-off de NGAL, Cystatine C et Créatinine dosées à l'admission pour la prédiction de la mortalité à court terme	175
Figure 59: Courbe ROC de NGAL, Cystatine C et les créatinines dosées à l'admission dans la prédiction de la mortalité à court terme	176
Figure 60: Courbe ROC du NGAL, Cystatine C et Créatinine dosés à l'admission dans la prédiction de la mortalité à court terme chez les malades IR.	177
Figure 61: Courbe ROC et courbe de détermination du cut-off du NGAL, Cystatine C et Créatinine dosées à 24 d'admission pour la prédiction de la mortalité à court terme	178
Figure 62: Courbe ROC de NGAL, Cystatine C et Créatinine dosés à 24h dans la prédiction de la mortalité à court terme	179
Figure 63: Courbe ROC de NGAL, Cystatine C et Créatinine dosés à 24h dans la prédiction de la mortalité à court terme chez les malades IRA	180
Figure 64 : Courbes de Kaplan-Meier pour le délai de décès à court terme en fonction des taux de biomarqueurs rénaux (NGAL, Cystatine C et Créatinine)	181

Liste des tableaux

Tableau 1 : Dénominations de l'insuffisance rénale aiguë dans la littérature	7
Tableau 2: Définition de l'insuffisance rénale aiguë proposé par Bellomo et al (2001)	8
Tableau 3: Définition et classification RIFLE de l'IRA	9
Tableau 4: Définition et classification AKIN de l'IRA	10
Tableau 5: Définition et classification KDIGO de l'IRA	10
Tableau 6: Variation de l'incidence de l'IRA selon les grandes études	13
Tableau 7: Causes de l'IRA	16
Tableau 8: Facteurs de risque de l'IRA liés aux terrains et aux procédures chez les patients hospitalisés	26
Tableau 9: Principaux agents néphrotoxiques responsables d'IRA en réanimation et en période péri-opératoire	26
Tableau 10: Le diagnostic syndromique de l'IRA organique	30
Tableau 11: Biologie de l'IRA	31
Tableau 12: Les formules les plus couramment étudiée pour l'estimation du DFG	47
Tableau 13: Avantages et limites des formules d'estimation du DFG	48
Tableau 14: Principales situations exposant à un risque d'erreur d'estimation du DFG	49
Tableau 15: Estimation de la pCr en $\mu\text{mol/l}$ à partir d'une clairance à 75ml/mn/1,73m^2 selon la Formule MDRD	51
Tableau 16: Les pièges potentiels dans le diagnostic de l'IRA basé sur la créatinine	54
Tableau 17: Caractéristiques des nouveaux biomarqueurs de l'IRA.....	58
Tableau 18: Nouvelle proposition de définition de l'IRA	65
Tableau 19 : Les méthodes de dosages des différents paramètres utilisés dans notre étude.....	105
Tableau 20 : Suite des méthodes de dosage des différents paramètres utilisés dans notre étude.....	106
Tableau 21: Stratégie 1 de vérification des performances des méthodes d'analyse	107
Tableau 22: Résultats de la calibration du kit ELISA Lipocalin-2	117
Tableau 23: Résultats de l'étude de répétabilité du Test NGAL ELISA	119
Tableau 24: Résultats de l'étude de reproductibilité du test NGAL ELISA niveau 1	120
Tableau 25: Résultats de l'étude de reproductibilité du test NGAL ELISA niveau 2	121
Tableau 26: Effet de dilution ELISA NGAL test.....	122
Tableau 27: Stabilité du réactif ELISA NGAL test	123
Tableau 28: Vérification des résultats des témoins par rapport à l'intervalle de référence du fournisseur	123
Tableau 29: Répartition de la population en fonction du type d'admission.....	125
Tableau 30 : Les paramètres de tendances centrales et de dispersion des caractéristiques anthropométriques, les scores de gravité, les constantes vitales et les paramètres biologiques dosés à l'admission des malades.....	127
Tableau 31 : Suite 1 des paramètres de tendances centrales et de dispersion des caractéristiques anthropométriques, les scores de gravité, les constantes vitales et les paramètres biologiques dosés à l'admission des malades	128
Tableau 32 : Suite 2 des paramètres de tendances centrales et de dispersion des caractéristiques anthropométriques, les scores de gravité, les constantes vitales et les paramètres biologiques dosés à l'admission des malades	129
Tableau 33: Paramètres de tendance centrale et de dispersion du NGAL et de la Cystatine C	126
Tableau 34: Répartition des malades insuffisants rénaux en fonction des stades de sévérité classés selon KDIGO.....	126
Tableau 35: Répartition des IRA selon le délai de survenu	127

Tableau 36: Répartition des IRA selon le type physiopathologique.....	127
Tableau 37: Délai de décès dans notre population d'étude.....	128
Tableau 38: Répartition des décès selon le délai de survenue	128
Tableau 39: Durée de séjour en réanimation.....	128
Tableau 40: Résultats de l'analyse de corrélation entre le NGAL, l'âge et le sexe de notre population d'étude.....	129
Tableau 41: Résultats de l'analyse de corrélation entre NGAL et les différentes comorbidités.....	130
Tableau 42: Résultats de l'analyse de corrélation entre NGAL et les score de gravité en réanimation	131
Tableau 43: Résultats de l'analyse de corrélation entre NGAL et les différents paramètres biologiques	132
Tableau 44: Analyse multi variée de l'association entre NGAL plasmatique et les différents paramètres clinico-biologique	136
Tableau 45: Les différents cut-off de NGAL0 et NGAL1	139
Tableau 46: Performances de NGAL0 et NGAL1 dans la prédiction de l'IRA.....	140
Tableau 47: Les différents cut-off de la Cystatine C0 et Cystatine C1	141
Tableau 48: Performances de Cystatine C0 et Cystatine C1 dans le diagnostic précoce de l'IRA.....	142
Tableau 49: Les différents cut-off de la créatinine pour la prédiction d'IRA.....	143
Tableau 50: Performances de la Créatinine 0 et la Créatinine 1 dans la prédiction de l'IRA.....	144
Tableau 51: Tableau comparatif des performances des trois biomarqueurs rénaux dosés à l'admission dans la prédiction d'IRA	145
Tableau 52: Tableau comparatif des performances des trois biomarqueurs rénaux dosés à 24 h d'admission dans la prédiction d'IRA	146
Tableau 53: Tableau comparatif des moyennes de NGAL et Cystatine C et créatinine plasmatiques entre les deux groupes de malades IRA et non IRA.....	147
Tableau 54: Mesure d'association entre NGAL, Cystatine C et créatinine et l'incidence d'IRA	148
Tableau 55: Récapitulatif des résultats de comparaison de la fonction de survie cumulée à 2 jours pour chacun des biomarqueurs rénaux à l'admission et à 24h en fonction des cut-off	151
Tableau 56: Surface sous la courbe du modèle combiné NGAL+ Cystatine C, et celles des trois biomarqueurs seuls	151
Tableau 57: Mesure d'association entre le modèle combiné NGAL+Cystatine C et l'IRA ...	152
Tableau 58: Comparaison des courbes de survie et la fonction de survie cumulée à 2j en fonction des deux cut-off du modèle combiné NGAL+Cystatine C.....	153
Tableau 59: Résultats de l'étude d'association entre les caractéristiques démographiques et anthropométriques et l'IRA.....	154
Tableau 60: Résultats de l'étude de l'association entre le motif d'admission et l'IRA.....	155
Tableau 61: Résultats de l'étude d'association entre les comorbidités préexistantes et l'IRA	155
Tableau 62: Mesure d'association entre les stades de l'IRC et l'IRA	156
Tableau 63: Résultats de l'étude d'association entre des situations cliniques à l'admission et l'IRA	157
Tableau 64: Comparaison des scores de gravité et des constantes vitales entre les malades IRA et NON IRA	158
Tableau 65: Comparaison du bilan biologique entre les malades IRA et NON IRA.....	159
Tableau 66: Résultats de l'analyse de régression de Cox pour l'association du NGAL à la survenue de l'IRA.....	161
Tableau 67 : Résultats de l'analyse de régression de Cox pour l'association du modèle combiné NGAL+Cystatine à l'IRA	162
Tableau 68: Performances de NGAL, Cystatine C et créatinine dans la prédiction du recours à la dialyse.....	163

Tableau 69: Comparaison des valeurs de NGAL, Cystatine C et créatinine en fonction du stade de sévérité de l'IRA	166
Tableau 70: Comparaison des valeurs de NGAL, Cystatine C et créatinine entre les malades avec IRA sévère(Stade3) et les autres malades IRA	166
Tableau 71: Comparaison des valeurs de NGAL, Cystatine C et créatinine entre les malades dialysés et non dialysés	167
Tableau 72: Résultats de l'étude d'association entre NGAL, Cystatine C, créatinine et le recours au traitement de suppléance	167
Tableau 73: Résultats de l'étude d'association entre les caractéristiques anthropométriques et démographiques et le recours au traitement de suppléance.....	168
Tableau 74: Résultats de l'étude d'association entre le motif d'admission et le recours au traitement de suppléance	168
Tableau 75: Résultats de l'étude 'association entre les comorbidités préexistantes et le recours au traitement de suppléance	169
Tableau 76: Résultats de l'étude d'association entre des situations cliniques à l'admission et le recours au traitement de suppléance	170
Tableau 77: Résultats de la Comparaison des scores de gravité entre les malades dialysés et non dialysés	170
Tableau 78: Résultats de la comparaison des constantes vitales entre les malades dialysés et non dialysés	171
Tableau 79: Résultats de la Comparaison du bilan biologique des malades dialysés et non dialysés	171
Tableau 80: Suite Comparaison du bilan biologique des malades dialysés et NON dialysés.....	172
Tableau 81: Résultats de la régression logistique binaire entre NGAL et le recours au traitement de suppléance	173
Tableau 82: Performances du NGAL0, Cystatine C0 et créatinine0 dans la prédiction de la mortalité à court terme.....	176
Tableau 83 : Performances des trois biomarqueurs dans la prédiction de la mortalité à 7jours chez les malades IRA	177
Tableau 84: performances de NGAL1, Cystatine C1 et Créatinine 1 dans la prédiction de la mortalité à court terme.....	179
Tableau 85: Performances des trois biomarqueurs dosés à 24h pour la prédiction de la mortalité à 7jours chez les malades IRA	180
Tableau 86: Résultats de la Comparaison des valeurs de NGAL, Cystatine C et Créatinine entre les survivants et les décédés.....	182
Tableau 87: Résultats de l'étude d'association de NGAL, Cystatine c et créatinine avec la mortalité à court terme.....	183
Tableau 88: Résultats de l'étude d'association entre les caractéristiques démographiques et anthropométriques et la mortalité à 7j	184
Tableau 89: Résultat de l'étude d'association entre les comorbidités préexistantes et la mortalité à 7j	184
Tableau 90: Résultats de l'étude de l'association entre des situations cliniques et la mortalité.....	185
Tableau 91: Résultats de l'étude d'association entre les scores de gravité, les constantes vitales à l'admission et la mortalité à court terme	186
Tableau 92: Résultats de la comparaison du bilan biologique des survivants et décédés.....	187
Tableau 93: Résultats de la régression de Cox entre NGAL et la mortalité à court terme	188
Tableau 94: Incidence de l'IRA selon les différentes études.....	190
Tableau 95: Répartition des malades IRA selon les stades de gravité	192
Tableau 96: Répartition des IRA en fonction du délai de survenue selon différentes études	192

Tableau 97: Taux de mortalité en unité de soins intensifs selon différentes études	194
Tableau 98: Récapitulatif des études de corrélation entre NGAL et CRP	200
Tableau 99: Performances du NGAL plasmatiques dans la prédiction d'IRA selon les différentes études.....	203
Tableau 100: performances de la Cystatine C plasmatiques dans la prédiction d'IRA selon les différentes études.....	205
Tableau 101: Performances de la créatinine dans la prédiction d'IRA selon les différentes études..	206
Tableau 102: Mesur d'association multivariée du NGAL avec l'IRA selon différentes études	209
Tableau 103: Performances de NGAL, Cystatine C dans la prédiction de la mortalité en fonction des études.....	215

Liste des abréviations

A

AKI : Acute Kidney Injury
ALGERAC : organisme Algérien d'Accréditation
ARF : Acute Renal Failure
ARI : Acute Renal Injury
ARFS : Acute Renal Failure Syndrome
AKIN : Acute Kidney Injury Network
AKI-EPI : AKI epidemiology
ADQI : Acute Dialysis Quality Initiative
ADH : Hormone Anti Diurétique
AINS : Anti inflammatoire non stéroïdiens
ATP : Adénosine triphosphate
ARA2 : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine (ARA2)
ASC : Aire Sous la Courbe
AUC : Area Under Curve
ADP : Adénosine Di Phosphate
ARN : Acides RiboNucléique
ADQICC : Acute disease quality initiative consensus conference =Conférence de Consensus de l'Initiative pour la qualité des maladies aiguës
Ag : Antigène
AFSSPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
APACHE II : Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation Scoring System II
 α -GST : alpha-Glutathion S-Transferase

B

BEST : Beginning and Ending Supportive Therapy for the kidney
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

C

COVID 19 : Corona Virus Disease
CK : Créatine Kinase
CVA : Coefficient de Variation Analytique
CL : Chimiluminescence (CL)
Ccr : Clairance de la créatinine
CKD-Epi : Chronic Kidney Disease Epidemiology
CDK : Kinase Dépendante des Cyclines
CV : Coefficient de Variation
CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute
COFRAC : Comité Français d'Accréditation
CRP : Protéine C Réactive
51Cr-EDTA : Chrome 51-Acide Ethylène Diamine Tétra acétique

D

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé
DSR : Débit Sanguin Rénal
DAMPs : Damage-associated molecular patterns
DIMS : Dilution Isotopique couplée à la Spectrométrie de Masse
DU : Débit Urinaire
DO : Densité Optique
 ΔP : Gradient hydrostatique transglomérulaire
 $\Delta \pi$: Gradient osmotique transglomérulaire

E

ELISA: Enzyme linked Immuno Assay
ESRD: End-stage renal disease
EGF: Epidermal Growth Factor
EAB: Electrochimie Basé sur l'Aptamère
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
EPPC : Epanchement Para Pneumonique Complicé
EER : Épuration extrarénale

F

FINNAKI: Finnish Acute Kidney Injury
FiO₂ : Fraction Inspirée en Oxygène

G

γ GT : Gamma Glutamyl Transferase

H

HAS : Haute Autorité de Santé
HNL: Human Neutrophil Lipocalin
HRP: horseradish peroxydase
HIF-1 α : Facteur Hypoxio-Inductible-1 alpha
HTA : Hypertension Artérielle

I

IRA : Insuffisance Rénale Aigue
IRA-AH : IRA Acquise à l'Hôpital
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IgA : Immunoglobulines type A
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Proton
IC : Intervalle de Confiance
IY : Indice de Youden
IMC : Indice de Masse Corporelle
IgM : Immunoglobuline type M
IGFBP-7: Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7
IL-6 : Interleukine-6

IL-18 : Interleukine18

IFCC : International Federation of Clinical Chemistry

IRMM : Institut des Mesures et Matériel de Référence

INR: International Normalized Ratio

K

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KF : Coefficient d'ultrafiltration

K+ : Potassium

KIM1 : Kidney Injury Molecule

L

LR+ : Ratio de vraisemblance positif

LR- : Ratio de vraisemblance négatif

L-FABP : Liver-type Fatty Acid Binding Protein

LCN2 : Lipocaline2

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

M

MRA : Maladie Rénale Aigue

MRC : Maladie Rénale Chronique

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MMP-9 : Métalloprotéinase matricielle-9

mmHg : millimètre mercure

MBA : Acide 4-MercaptoBenzoïque

MCP-1 : Protéine Chimio attractante Monocytaire-1

N

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

NHDS: National Hospital Discharge Survey

Na+: Sodium

NKDEP: National Kidney Disease Education Program

NIST: National Institute of Standardisation and Technology

NAG : Acetyl-beta-D-Glucosaminidase

NGAL BP1: NGAL binding peptid 1

NFκB : Facteur nucléaire kappa B

NTA : Nécrose Tubulaire Aiguë

NSTEMI : Infarctus du Myocarde sans sus-décalage du segment ST

O

OR : Odds Ratio

P

pCr : Créatinine plasmatique

PUF : Pression d'ultrafiltration glomérulaire

PCG : Pression capillaire glomérulaire

PCU : Pression intra tubulaire

π CG : Pression oncotique glomérulaire
 π CU : Pression oncotique intra tubulaire
PAMPs: Pathogen-associated molecular patterns
PETIA: Particle Enhanced Turbidimetric Immuno Assay
PENIA: Particle Enhanced Nephelometric Immuno Assay
PIIINP : Procollagen type III N-terminal Propeptide
PPAR γ : Récepteur gamma Activé par le Proliférateur
PaCO₂ : Pression artérielle en gaz carbonique,
PaO₂ : pression artérielle en oxygène,
PAS : Pression artérielle systolique
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAM : Pression Artérielle Moyenne
pH : potentiel d'Hydrogène
p-GST : pi glutathion S-transférases

R

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage renal disease
r: coefficient de corrélation
ROC: Receiving Operator Curve

S

SRAA : Système Rénine Angiotensine-Aldostérone
SARFS : Severe Acute Renal Syndrome
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
SAM: S Adénosyl Méthionine
SAH: S Adénosyl Homocystéine
SRM: Standard Reference Material
SERS: Surface Enhanced Raman Spectroscopy
STEMI : Infarctus du Myocarde avec sus-décalage du segment ST
SSP : Syndrome de Sjögren primaire
SNC : Système nerveux central
SOFA: Sequential (or Sepsis-related) Organ Failure Assessment
SaO₂ : Saturation en oxygène
SFBC : Société Française de Biochimie Clinique
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

T

TCP: Tube Contourné Proximal
TLR: Toll-like receptors
TIMP-2: Tissue inhibitor of metalloproteinase 2
TGF- β : Transforming Growth Factor- β
TMB: TétraMéthylBenzidine
TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α
^{99m}Tc-DTPA : Pentétate de technétium-Acide Diéthylène Triamine Pentaacétique

U

UV : Ultra-Violet

V

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Y

YKL40 : Chitinase 3 like protein

Introduction

Introduction

La lésion rénale aiguë (acute kidney injury), anciennement désignée par l'appellation insuffisance rénale aiguë (IRA), constitue une complication fréquente en milieu hospitalier. Elle peut survenir chez des patients avec ou sans antécédents de maladie rénale, en particulier dans les formes sévères (1–4). L'IRA est une pathologie courante en unité de soins intensifs, où elle joue un rôle central en tant qu'atteinte systémique, entraînant de multiples séquelles rénales et extrarénales. Elle se définit par une diminution soudaine et significative de la fonction rénale (5).

Son incidence en unité de soins intensifs varie selon la population étudiée et les critères diagnostiques retenus. Dans une étude internationale multicentrique, elle était de 57.3% (6). L'IRA exerce un impact défavorable sur le pronostic à court et à long terme : sa survenue est associée à un taux de mortalité élevé (50–70 %)(7), mais aussi à un risque accru d'évolution vers la maladie rénale chronique (8,9), sa progression vers le stade terminal (10), ainsi qu'à la survenue d'événements cardiovasculaires (11).

Ces constats ont suscité une prise de conscience croissante de son impact en termes de pronostic et de coût de prise en charge (2,12–14).

Le consensus diagnostique repose sur la détection d'une oligurie et/ou sur l'élévation de la créatinine sérique (7,15–17). Toutefois, le diagnostic précoce de l'IRA demeure essentiel afin de mettre en place rapidement une stratégie thérapeutique, de corriger les causes potentiellement réversibles et de limiter la progression des lésions rénales. Néanmoins, ces deux critères diagnostiques présentent des limites en termes de sensibilité et de spécificité.

La créatinine sérique est un marqueur intégratif à la fois des fonctions extra et intrarénales, et sa concentration reflète un équilibre entre sa génération et son élimination (18). Elle est influencée par plusieurs facteurs, notamment la masse musculaire, l'âge, le sexe, le volume de distribution, la sécrétion tubulaire ainsi que son élimination extrarénale (bien qu'elle soit minime), ce qui en fait un marqueur imprécis (19,20). En outre, sa concentration ne permet pas de distinguer les lésions rénales structurelles des perturbations fonctionnelles hémodynamiques (21,22). La principale limite de la créatinine dans l'évaluation de la fonction rénale réside dans le fait qu'elle augmente tardivement, seulement après la perte d'une proportion importante de néphrons fonctionnels(7). En effet, la relation entre la créatinine et le débit de filtration glomérulaire(DFG) n'est pas linéaire, et la créatinine sérique n'augmente que lorsque le DFG a déjà fortement diminué (23), ce qui limite ainsi son utilité comme marqueur précoce de l'IRA(24,25)et retarde la prise en charge thérapeutique (26).

La détection précoce de l'IRA permet l'instauration à temps d'interventions rénoprotectrices (27,28),pouvant prévenir la progression de la pathologie (29,30), éviter le recours au traitement de suppléance rénale et diminuer la morbi-mortalité chez ces patients (31).

Malgré les avancées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'IRA, la morbidité et la mortalité, notamment en unités de soins intensifs restent élevées (29,32), et les interventions thérapeutiques se sont révélées inefficaces (2,33,34). Le facteur principal en cause dans cet échec est le diagnostic tardif de l'atteinte rénale lié à l'absence d'un marqueur rénal précoce sensible et spécifique(35).

Devant ces limites, la recherche de «nouveaux» biomarqueurs, non-invasifs, beaucoup plus sensibles et spécifiques s'est imposée. Plusieurs biomarqueurs urinaires et plasmatiques ont été identifiés comme prometteurs pour la détection précoce, ainsi que pour l'évaluation pronostique. Le NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin), est une petite protéine appartenant à la famille des lipocalines, synthétisé par les polynucléaires neutrophiles activées mais aussi par les cellules tubulaires rénales en réponse à une lésion tissulaire. Dans l'organisme, elle joue un rôle dans le transport du fer, la croissance et la différenciation cellulaire. Elle possède également des propriétés bactériostatiques. Au cours des dernières années, le dosage du NGAL sérique et urinaire a été le sujet de nombreuses études expérimentales et cliniques menées dans plusieurs pays et sur diverses populations : patients en post chirurgie cardiaque, patients admis aux urgences et en services de soins intensifs. D'après les résultats obtenus, le NGAL apparaît comme l'un des biomarqueurs les plus prometteurs dans des populations homogènes. Toutefois, ses performances diagnostiques et prédictives d'IRA chez des populations hétérogènes, notamment en soins intensifs, restent à confirmer.

Bien que cette problématique soit une piste de recherche importante dans les pays développés, en Algérie, aucune étude solide, à notre connaissance, n'a été menée dans ce sens sur la population locale. Un mémoire de fin d'étude en pharmacie intitulé « Place des biomarqueurs rénaux précoces dans le suivi de la chimiothérapie anticancéreuse » a été réalisé, mais sur un échantillon réduit et une population cible différente de la notre. Il est donc crucial de mettre en évidence le rôle du NGAL en tant que biomarqueur prédictif d'IRA chez les patients admis en unité de soins intensifs et de comparer ses performances à celles obtenues dans d'autres études.

Récemment l'idée de combiner plusieurs biomarqueurs a émergé, notamment l'association d'un marqueur fonctionnel à un marqueur lésionnel, afin d'améliorer la capacité à prédire le risque d'IRA dans des contextes cliniques complexes, comme celui de la réanimation. Dans cette optique, associer le NGAL (biomarqueur lésionnel) à un autre marqueur fonctionnel comme la Cystatine C pourrait améliorer ses propriétés prédictives de l'IRA en réanimation. Ces biomarqueurs semblent également être utiles dans la prédiction du pronostic : sévérité de l'IRA, nécessité de dialyse et mortalité.

Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé ce travail dont l'**objectif principal** est :

- Déterminer les performances du NGAL dans la prédiction de l'atteinte rénale aigüe dans une population hétérogène de malades admis en unité de soins intensifs

Les **objectifs secondaires** sont de :

- Comparer ses caractéristiques prédictives avec celle de l'ancien marqueur, conventionnellement utilisé, qui est la créatinine et un autre nouveau marqueur aussi prometteur qu'est la Cystatine C et étudier la possibilité de les associer pour une meilleure performance
- Déterminer sa valeur prédictive de recours à la dialyse ainsi que dans la mortalité à court terme et éventuellement étudier les autres facteurs clinico-biologiques impliqués.

Partie 1

Revue de la littérature

Chapitre 1

Généralités sur l'insuffisance rénale aigue

1. Généralités sur l'insuffisance rénale aigue

1.1. Historique et terminologie

L'historique de l'insuffisance rénale aigue (IRA) remonte à l'ancienne période grecque, où elle fut définie comme une réduction du volume urinaire.

A la fin du 18^e siècle, l'anatomiste Batista Morgagni proposa pour la 1^{ère} fois un terme définissant la suppression d'émission d'urine par l'organisme « ischuria » avec une classification en fonction de la zone anatomique responsable (ischuria urethralis, ischuria vesicalis, ischuria ureterica et ischuria renalis)(36,37)

En 1802, William Heberden distingua pour la première fois une oligurie sur globe vésicale d'une oligurie d'origine rénale et lui donna le terme « ischuria renalis » (38). en 1909, elle a été bien décrite dans « William Osler's Text book for Medicine » comme étant une conséquence de prise d'agents toxiques, des brûlures, de traumatismes ou bien suite à la chirurgie rénale et était nommée « Acute Bright's disease ». Pendant la première guerre mondiale , Au printemps 1915,le syndrome a été nommé Néphrite des tranchées « war nephritis »(39)

Ce syndrome a été oublié jusqu'à la deuxième guerre mondiale, quand Bywaters and Beall ont publié leur papier sur le Curch syndrome en 1941 (40)

en 1951, Homer W Smith a introduit le terme « ARF=acute renal failure » dans la terminologie anglaise ou « IRA=insuffisance rénale aigue » dans la terminologie française, dans son livre intitulé « The Kidney – Structure and Function in Health and Disease » pour caractériser la réduction du volume urinaire (41)

A partir de l'an 2000, le terme acute kidney injury (**AKI**) a émergé, ainsi que d'autres notions qui en découlent (figure1)

La notion de « acute kidney injury (AKI) », dont la traduction littérale serait la lésion rénale aiguë est synonyme d'une atteinte parenchymateuse rénale, cependant elle repose sur deux critères fonctionnels qui sont la diurèse et la créatininémie exprimant l'incapacité (insuffisance) du rein à assurer ses fonctions, donc le terme insuffisance rénale aigue est plus adapté

La notion d'atteinte rénale aiguë (ou acute kidney damage) fait référence à l'atteinte parenchymateuse rénale qui pourrait être mise en évidence par l'histologie ou plus facilement par des biomarqueurs d'atteinte rénale aiguë, marqueurs non pas de fonction mais d'atteinte tissulaire.

La notion d'agression rénale aiguë (ou kidney attack) fait référence aux situations exposant le rein aux atteintes et d'insuffisance rénale par exemple le sepsis, les chirurgies majeures, les agents dits néphrotoxiques, etc.

la découverte de biomarqueurs rénaux permettant d'évaluer précocement l'atteinte rénale aiguë, avant même l'altération des paramètres de diagnostic d'IRA ont fait émerger ces deux derniers termes (42)

Chapitre 1 : Généralités sur l'insuffisance rénale aiguë

Tableau 1 : Dénominations de l'insuffisance rénale aiguë dans la littérature (43)

Avant la 1ère guerre mondiale	
1760	Ischuria Renalis
1879	Renal inadequacy
1888	Hysterical ischuria
-	Acute Bright Disease
1917	Vasomotric nephrosis
1918	Trench nephritis
1923	Toxic nephritis
1923	Necroziting nephrosis
1937	Traumatic nephritis
1938	Acute hematogenous interstitial
nephrosis	
-	Acute toxic nephrosis
-	Transfusion kidney
Après la 2nde guerre mondiale	
1941	Cursh syndrome
1942	Pressure ischemia
1942	Traumatic anuria
1944	Crush kidney syndrome
1945	Traumatic uremia
1946	Lower nephron nephrosis
1947	Hemoglobulinuric nephrosis
1948	Shock kidney
1949	Acute uremia
1951	Acute renal failure

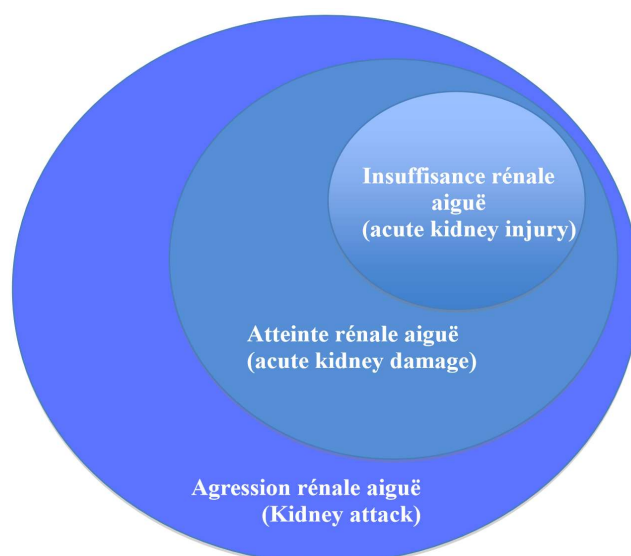


Figure 1 : Insuffisance rénale aiguë de l'agression à la dysfonction (42)

1.2. Définition et classification

La lésion rénale aigue communément appelée insuffisance rénale aigue (IRA) est caractérisée par une réduction brutale de la fonction rénale pendant une courte période de temps de l'ordre de quelques jours ou quelques semaines(44), elle inclut une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) responsable d'une élévation de la créatininémie et de l'urée plasmatique, de troubles hydro électrolytiques et acido-basiques (45–47)

Durant des décennies, différentes définitions clinico-biochimiques de l'insuffisance rénale aigue (au moins 35) ont été utilisées (48), elles étaient basées sur les changements de la concentration de la créatinine plasmatique, les valeurs absolues de la créatinine, le changement de la diurèse, la concentration de l'urée plasmatique ou le recours à la dialyse(49)

Partant de la constatation qu'il n'existait pas de définition consensuelle de l'IRA, Bellomo et al. ont proposé en 2001, une définition à trois niveaux, basée sur le taux de créatininémie, le taux d'urée plasmatique, le débit urinaire et l'utilisation de l'épuration extrarénale. Les trois niveaux définis ont été dénommés, par ordre croissant de gravité, acute renal injury (ARI), acute renal failure syndrome (ARFS) et severe acute renal failure syndrome (SARFS)(50)

Tableau 2: Définition de l'insuffisance rénale aigue proposé par Bellomo et al (2001) (50)

Normal	ARI	ARFS	SARFS
Créatinine et urée dans la norme et diurèse > 800 mL/24 h	Créatinine > 120 µmol/L et urée > 8 mmol/L et/ou diurèse < 800 mL/24 h ou diurèse < 200 mL/6 h Si IRC, élévation de la créatinine > 60 µmol/L ou de l'urée > 4 mmol/L et/ou critères de diurèse	Créatinine > 240 µmol/L et urée > 16 mmol/L et/ou diurèse < 400 mL/24 h ou diurèse < 100 mL/6 h Si IRC, élévation de la créatinine > 120 µmol/L ou de l'urée > 8 mmol/L et/ou critères de diurèse	Épuration extrarénale avec critères d'ARI ou ARFS
ARI : acute renal injury ; ARFS : acute renal failure syndrome ; SARFS : severe acute renal failure syndrome ; IRC : insuffisance rénale chronique. Pour convertir le taux de créatinine de µmol/L en mg/dL, multiplier par 0,0113. Pour convertir le taux d'urée de mmol/L en mg/dL d'azote contenu dans l'urée, multiplier par 2,8.			

L'objectif de cette classification, proposée dans un éditorial sans pour autant d'étude évaluative, était d'inciter à la nécessité d'une définition de l'IRA et d'en proposer une qui pourrait être utilisée de manière universelle dans les futures études portant sur cette thématique(51)

Depuis l'an 2004, la définition de l'IRA a rapidement évolué avec l'introduction des classifications des groupes de travail : RIFLE « Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage renal disease », AKI Network (AKIN), et Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (52).

A la suite de l'établissement de ces classifications, le concept d'**acute kidney injury** ou **AKI** (traduit en français sous les termes d'atteinte rénale aigue ,de défaillance rénale aiguë ou d'agression rénale aiguë) a été proposé et adopté car désigne à la fois les dommages structuraux et la perte de la fonction rénale (48,53)

En 2004, le groupe Acute Dialysis Quality Initiative ADQI a publié une définition consensuelle en établissant la classification RIFLE : R pour Risk of renal dysfunction (risque de dysfonction rénale) ; I pour Injury to kidney (lésion rénale) ; F pour Failure of kidney function (défaillance

Chapitre 1 : Généralités sur l'insuffisance rénale aiguë

de la fonction rénale) ; L pour Loss of kidney function (Perte de la fonction rénale) et E pour End-stage renal disease (ESRD : maladie rénale au stade terminal). Il proposa dès lors 5 stades : 3 stades d'évaluation de la défaillance rénale à la phase aiguë (R-I-F) et 2 stades d'évaluation de la récupération de l'épisode fondé sur le maintien d'une épuration extrarénale (EER) à 1 mois (L) et 3 mois (E). Elle reposa désormais sur la diurèse ou une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à partir de la créatinine plasmatique (pCr) uniquement. Hormis le seuil de 354 $\mu\text{mol/l}$ (40mg/l) intégré dans le stade le plus sévère (F), la pCr est exprimée en variations relatives. Quant à l'urée et le recours à l'EER à la phase aiguë, elles ne sont désormais plus prises en compte(7)

l'IRA a été définie comme une **augmentation de la créatinine de 50% de sa valeur de base et/ou une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) de 25%, et ou une baisse du débit urinaire de moins de 0.5 ml/kg/h pendant 6 h ou plus (52).**

Tableau 3: Définition et classification RIFLE de l'IRA (7)

	Critères DFG	Critères diurèse
Risk (Risque)	Majoration créatinine $\times 1,5$ Ou réduction DFG $> 25 \%$	Diurèse $< 0,5 \text{ ml/kg}$ par heure $\times 6\text{h}$
Injury (Lésion)	Majoration créatinine $\times 2$ Ou réduction DFG $> 50 \%$	Diurèse $< 0,5 \text{ ml/kg}$ par heure $\times 12 \text{ h}$
Failure (IRA)	Majoration créatinine $\times 3$ Ou réduction DFG $> 75 \%$ Ou créatinine $> 4 \text{ mg/dL}$ avec une majoration récente $> 0,5 \text{ mg/dL}$	Diurèse $< 0,3 \text{ ml/kg}$ par heure $\times 24 \text{ h}$ Ou anurie $\times 12 \text{ h}$ Oligurie
Loss (IRC)	IRA persistante Perte complète de la fonction rénale > 4 semaines	
ESRD	Insuffisance rénale chronique (IRC) terminale stade V avec dialyse	

En **2007**, le groupe Acute Kidney Injury Network (AKIN) a Publié une version modifiée de l'échelle RIFLE. Elle ne compte que trois stades et est exclusivement fondée sur des variations de créatinine et de la diurèse. Dans Cette classification, Les stades (Risk), (Injury) et (Failure) ont été remplacés par les stades AKIN 1, 2 et 3 respectivement. Une élévation d'au moins **26,4 $\mu\text{mol/l}$ (3mg/l)** de la créatininémie dans un délai de **48h** a été Ajoutée à la définition du stade 1 et les patients ayant recours à l'épuration extrarénale sont classés dorénavant en stade 3. Les classes loss et end stage renal disease ont été Supprimés.(54,55).

Le stade donnant la classification la plus sévère est retenu en cas de discordance entre la diurèse et la créatinine ou le DFG.

Tableau 4: Définition et classification AKIN de l'IRA (54)

	Créatinine sérique	Diurèse
Stade1	↑Créatinine $\geq 150\%$ & 200% Ou ↑Créatinine $\geq 0,3$ mg/dL	Diurèse $< 0,5$ ml/kg par heure sur 6 h
Stade2	↑Créatinine $\geq 200\%$ & 300%	Diurèse $< 0,5$ ml/kg par heure sur 12 h
Stade3	↑Créatinine $\geq 300\%$ Ou créatinine > 4 mg/dl avec une majoration récente $> 0,5$ mg/dl, Ou recours à l'épuration extra rénale	Diurèse $< 0,3$ ml/kg par heure sur 24 h OU anurie depuis 12 h

La combinaison de ces deux classifications « **RIFLE** et **AKIN** » a donné lieu à la publication en 2012 des critères **Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)**. Ceux-ci utilisent également les marqueurs habituels de la fonction rénale (créatinine plasmatique, débit urinaire) pour définir la présence et la sévérité de l'IRA, avec l'exclusion de l'augmentation de pCr de $44 \mu\text{mol/l}$ (5mg/l) dans le stade le plus sévère. Quant à la cinétique d'installation de l'IRA, les experts proposaient les 2 délais décrits dans RIFLE et AKIN : un délai maximal de 48h pour l'évaluation de l'augmentation de pCr de 0.3mg/L ou un délai maximal de 7 jours en cas de multiplication de pCr de base.

La définition actuelle est basée sur la classification KDIGO , on parle d'insuffisance rénale aiguë lorsque la créatinine sérique augmente de plus de **$26,5 \mu\text{mol/l}$** en **48 heures** ou lorsqu'il y a une augmentation de la créatinine sérique de plus de **1,5 fois** la valeur de base sur une période de **7 jours** ou lorsque le volume urinaire est à moins de **$0,5 \text{ ml/kg/heure}$** durant les six heures précédentes(56)

Tableau 5: Définition et classification KDIGO de l'IRA (56)

stade	Créatinine plasmatique (pCr)	Critères de diurèse
1	Augmentation de la créatinine $\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$ (3mg/l) sur une période de 48h Ou ≥ 1.5 à $1.9 \times$ taux de base sur une période de 7 jours	$< 0.5\text{ml} / \text{kg/h}$ pendant 6h -12h
2	Augmentation de la créatinine ≥ 2 à $2.9 \times$ taux de base	$< 0.5\text{ml/kg/h}$ pendant $\leq 12\text{h}$
3	Augmentation de la créatinine $\geq 3 \times$ taux de base ou créatinine $\geq 353.6 \mu\text{mol/l}$ (40mg/l) Ou nécessite d'épuration extrarénale	$< 0.3\text{ml/kg} / \text{h}$ pendant $\geq 24\text{h}$ Ou Anurie $\geq 12\text{h}$

1.3. Epidémiologie

1.3.1. Incidence globale de l'IRA

L'IRA est un problème mondial commun, sa survenue est associée à l'augmentation de la morbidimortalité et du coût de la prise en charge du malade (30,57,58).

L'incidence de l'IRA est grandement variable selon la définition utilisée, les pays (pays à revenu élevé et pays à faible et moyen revenu), le cadre d'installation (hôpital ou communautaire), et la fréquence d'exposition aux comorbidités associées(59).

Au cours des années 1980, les premières études cohorte mono centriques ont permis d'estimer l'incidence de l'IRA survenant au cours d'une hospitalisation entre 2 et 7 % des admissions(60,61)

L'étude du registre américain NHDS (National Hospital Discharge Survey) a estimé l'incidence de l'IRA à 1,92 % des hospitalisations en 2001 aux États-Unis(62). l'étude d'un échantillon de 5 % des demandes de remboursement d'hospitalisation des bénéficiaires de l'assurance-maladie américaine Medicare, a conclu que l'incidence de l'IRA avait augmenté de 1,4 à 3,5 % des hospitalisations entre 1992 et 2001, soit une augmentation d'environ 10 % par an (58).

Faute de définition consensuelle, les incidences de l'IRA retrouvées dans les premières études sont peu comparables. Les études de registres réalisées au début des années 2000 semblent indiquer une augmentation de l'incidence de l'IRA sur les 20 dernières années. L'emploi des classifications RIFLE et de l'AKIN a permis d'améliorer la comparabilité des études et d'uniformiser leurs résultats(63).

Depuis l'apparition de la classification KDIGO, les statistiques se sont améliorées, selon le manuscrit de Lewington publié en 2013 , chaque année, 13,3 millions individus font une IRA , dont 85% vivent dans les pays de faible et moyen revenu et 1,4 millions décèdent annuellement(64,65)

Bien que de multiples études aient été consacrées à l'incidence de l'IRA acquise à l'hôpital (IRA-AH), les différentes définitions de celle-ci et la diversité des populations étudiées (66) (provenant de pays développés ou en voie de développement(67–69) , les malades admis en réanimation ou dans d'autres services) rendent les comparaisons des données épidémiologiques difficiles en milieu hospitalier.

Dans une grande méta-analyse réalisée par Susantitaphong et al en 2013, incluant 154 études utilisant une définition KDIGO ou équivalente chez les malades hospitalisés dans le monde entier mais principalement dans les pays développés (Amérique du nord, l'Europe et l'Asie de l'est), l'incidence de l'IRA était de **21,6%** chez l'adulte et **33,7%** chez l'enfant, le taux de mortalité associé était de 23,9% chez l'adulte et 13,8% chez l'enfant (70)

Une autre méta-analyse incluant 266 études (de 2012 à 2014), réalisées dans le monde entier et même dans les pays d'Afrique et l'Asie du nord-ouest (contrairement à la première méta analyse) et utilisant la définition KDIGO ou équivalente de l'IRA. Chez les malades hospitalisés, l'incidence moyenne est de **21%**(12), un chiffre qui est en accord avec d'autres études dans le monde (70,71) ; Sur les malades ayant développé une IRA, une petite proportion (**2%**) a nécessité un recours à la l'épuration extrarénale(12)

Dans cette même méta analyse, l'incidence moyenne dans les pays de faible et moyen revenu a augmenté et semble proche de celle des pays développés(**figure2**) (12) contrairement aux autre études qui montraient une incidence moindre(72), ceci indique dans ces pays ;une amélioration de la précision des estimations quantitatives avec moins de problèmes de non déclaration, ainsi que l'efficacité de l'utilisation d'une seule définition KDIGO (12)

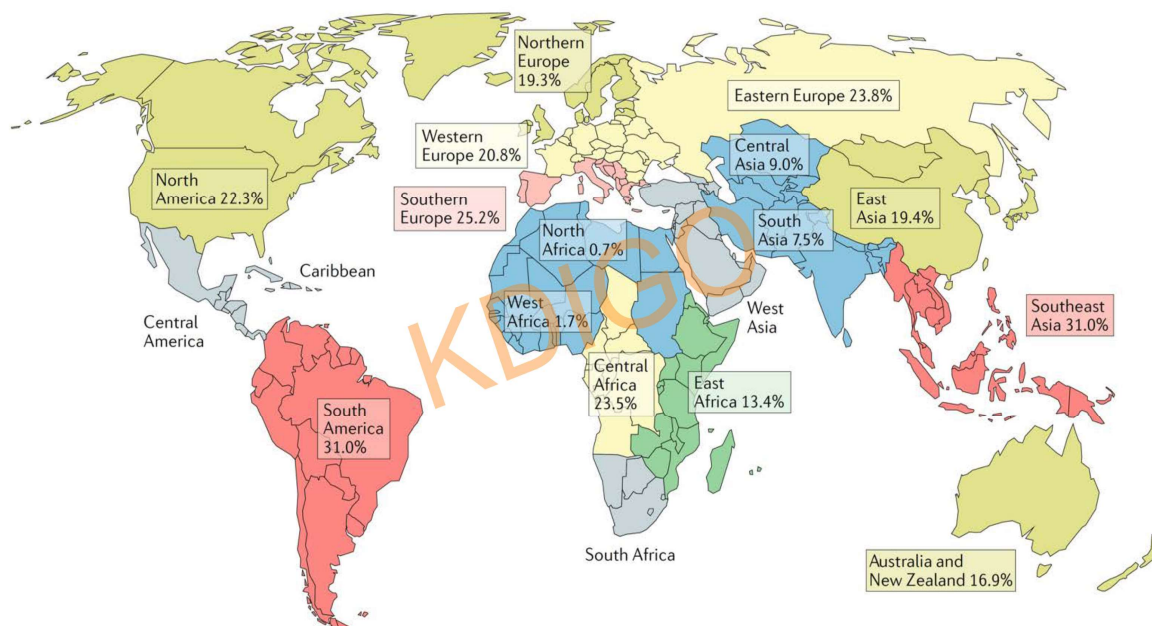


Figure 2: Variation de l'incidence globale de l'IRA (12)

1.3.2. Incidence de l'IRA en réanimation

Les services de soins intensifs sont connus comme étant des services à risque en raison de l'interaction additive des facteurs de risque, de conditions associées et d'interventions diagnostiques et thérapeutiques. Chez les patients de réanimation, la majorité des IRA ne surviennent pas seulement comme une défaillance rénale isolée, mais plutôt dans le cadre d'un syndrome de défaillance multi viscérale(73)

Avant la mise en place des définitions RIFLE, AKIN et KDIGO, plusieurs études se sont penchées sur la détermination de l'épidémiologie de l'IRA dans les services de soins intensifs, néanmoins les résultats étaient différents d'une étude à l'autre avec une sous-estimation du taux de survenue de la maladie

En l'an 2000, selon l'étude cohorte la plus importante et la plus complète du Groupe d'étude BEST « beginning and ending supportive therapy for the kidney » réalisée sur 29 269 patients admis dans 54 unités de soins intensifs participantes, réparties dans 23 pays, L'incidence de l'IRA (à l'admission ou lors de l'hospitalisation) est estimée à 5,7 % (5.5%-6.0%) dont 4,3 % ont eu recours à l'EER(74) . Comme dans la population générale, une augmentation annuelle de l'incidence de l'IRA de 2,8% (entre 1995 et 2005) parmi les hospitalisés en réanimation a été notée (75)

La classification KDIGO confirmée et dès lors adoptée, à ce moment-là, deux larges études épidémiologiques ont été réalisées dans le but d'évaluer l'incidence et l'impact de l'IRA en réanimation : l'étude « FINNAKI » et l'étude « AKI-EPI »

L'étude FINNAKI (Finnish Acute Kidney Injury), étude prospective multicentrique finlandaise publiée en 2013, réalisée sur 2901 patients adultes et utilisant à la fois la définition AKIN et KDIGO a retrouvé une incidence d'IRA de 39,9% (37.5–41.1 %) dont 17,2% (15.8–18.6 %)

Chapitre 1 : Généralités sur l'insuffisance rénale aigue

classé au stade 1, 8% (7.0–9.0 %) classé au stade 2 et 14,1% (12.8–15.4 %) classé au stade 3, dans cette étude 10.2 % (9.1–11.3 %) ont nécessité un recours à l'épuration extrarénale(76)

L'étude AKI-EPI (AKI epidemiology), étude transversale multicentrique internationale (33 pays des cinq continents) publiée en 2015, réalisée sur 97 centres de réanimation et incluant 1802 malades adultes a rapporté une incidence de 57.3 % (55.0–59.6%) dont 18.4% classé au stade 1, 8.9% classé au stade 2 et 30% classé au stade 3 . 13.5% des patients ont eu recours à l'EER.(77)

Par ailleurs , et toujours sur les malades adultes admis en réanimation , une étude chinoise publiée en 2014 a retrouvé une incidence de 51%(78), une étude au Cameroun publiée en 2018 a rapporté une incidence de 22,3% (79),et une étude multicentrique en argentine publiée en 2023 a rapporté une incidence de 61,3%(59)

Globalement l'incidence de l'IRA en réanimation varie de **35,4% à 74,5%** (tableau 6), Les incidences d'IRA en réanimation rapportées dans la littérature sont variables selon les définitions choisies. Lorsque seul le critère de créatinine plasmatique est pris en compte (le cas dans les études réalisées sur des bases de données administratives) l'incidence est d'environ 35 %. Cependant les études de cohorte rapportent des incidences de plus de 50 %(80)

Tableau 6: Variation de l'incidence de l'IRA selon les grandes études (81)

	YEAR	ICUs (N)	PATIENTS (N)	RIFLE/AKIN/KDIGO	SCr/UO	INCIDENCE
Ostermann ⁵⁴	2008	22	22,303	AKIN	SCr	35.4%
Joannidis ⁵⁵	2009	303	16,784	RIFLE/AKIN	SCr/UO	35.5%
Ostermann ⁵⁶	2007	22	41,972	RIFLE	SCr	35.8%
Bagshaw ⁵⁷	2008	57	120,123	RIFLE/AKIN	SCr/UO	37.1%
Nisula ¹²	2013	17	2,091	AKIN	Scr/UO	39.4%
Liborio ⁵⁸	2014	1	18,410	KDIGO	SCr/UO	55.6%
Mandelbaum ⁵⁹	2011	7	14,524	AKIN	SCr/UO	57%
Hoste ¹³	2015	97	1,802	KDIGO	SCr/UO	57.3%
Hoste ⁵	2006	7	5,383	RIFLE	SCr/UO	67%
Kellum ⁵²	2015	8	32,045	KDIGO	SCr/UO	74.5%

En Algérie, l'étude mono centrique des caractéristiques épidémiologique de l'IRA a fait l'objet d'une thèse soutenue en 2015, dans cette dernière, l'incidence annuelle était de 39,49 % (73)

1.4. Physiopathologie de l'IRA

L'IRA étant définie comme une diminution du DFG, la compréhension des mécanismes physiopathologique d'installation de cette défaillance nécessite la compréhension des différents déterminants de la filtration glomérulaire

1.4.1. Déterminants de la filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est la première étape de l'élaboration de l'urine primitive par le passage de l'eau et des constituants du plasma à travers la barrière de filtration glomérulaire (glomérule), séparant le plasma dans le capillaire glomérulaire de la chambre urinaire(82)

La **filtration glomérulaire** est conditionnée par

- La perméabilité de la barrière glomérulaire
- La force motrice de pression (hydrostatique et oncotique) de part et d'autre de la barrière

On peut la résumer selon la relation (Loi de Starling) (83)

$$DFG = PUF \times KF = (\Delta P - \Delta \pi) \times KF = (PCG - PCU) - (\pi CG - \pi CU) \times KF$$

- PUF = Pression d'ultrafiltration glomérulaire (mmHg)

$PUF = DP - D\pi = (PCG - PCU) - (\pi CG - \pi CU)$ [somme algébrique des gradients de pression hydrostatiques (P) et oncotiques π entre le capillaire glomérulaire (CG) et le compartiment tubulaire (CU)]

- KF = Coefficient d'ultrafiltration produit du coefficient de perméabilité de la barrière de filtration et de la surface de filtration ;
- ΔP = Gradient hydrostatique transglomérulaire (mmHg)
- $\Delta \pi$ = Gradient osmotique transglomérulaire (mmHg)
- PCG = Pression capillaire glomérulaire (mmHg)
- PCU = Pression intra tubulaire (mmHg)
- πCG = Pression oncotique glomérulaire (mmHg)
- πCU = Pression oncotique intra tubulaire (mmHg)

La concentration de protéines dans la chambre urinaire est habituellement minime et la pression oncotique résultante virtuellement nulle ; la pression hydrostatique dans la chambre urinaire est sensiblement constante.

En situation normale, la PUF dépend essentiellement de **la pression hydrostatique intra glomérulaire**, réglée par le jeu des résistances artériolaires pré- et post-glomérulaires.(82). Ces dernières sont soumises à des mécanismes d'autorégulation qui vont également modifier le débit sanguin rénal (DSR). Le rôle de cette régulation est de limiter les variations du DFG et de l'excrétion des solutés en cas d'anomalies de la perfusion rénale(83) (figure 3)

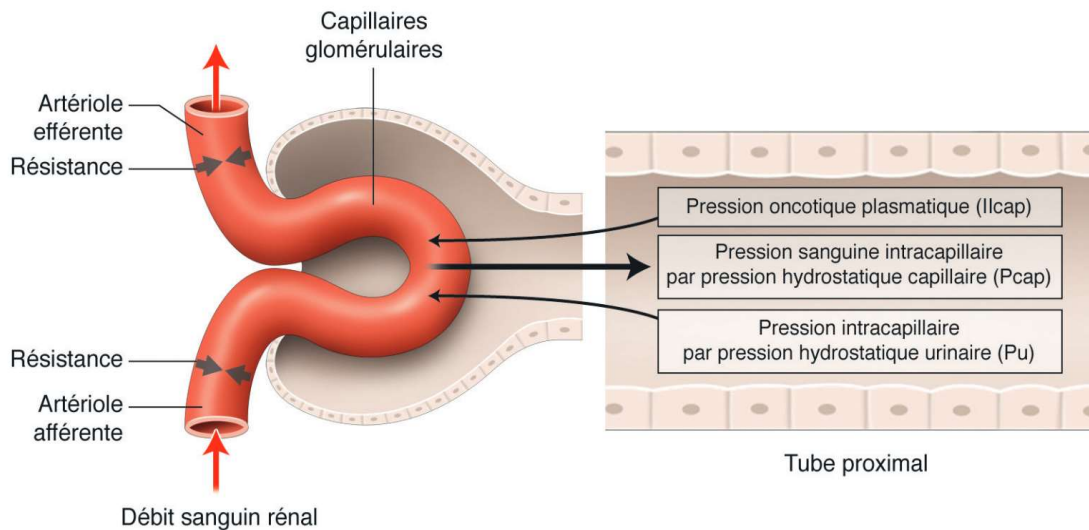


Figure 3: Composantes hémodynamiques glomérulaires (82)

1.4.2. Physiopathologie globale de l'IRA

L'IRA peut-être la conséquence d'un effondrement du gradient de pression d'ultrafiltration glomérulaire (chute du DSR , insuffisance obstructive) et/ou d'une altération du coefficient d'ultrafiltration (atteinte lésionnelle de la membrane glomérulaire)(43).

On distingue alors trois groupes d'insuffisance rénale aiguë (figure3), selon le mécanisme impliqué dans l'atteinte : (46,84)

- IRA fonctionnelle ou pré rénale ;
- IRA rénale ou organique ;
- IRA obstructive ou post-rénale

Les étiologies possibles de ces trois processus physiopathologiques, sont illustrées sur le tableau suivant.

Chapitre 1 : Généralités sur l'insuffisance rénale aiguë

Tableau 7: Causes de l'IRA (85)

Catégorie	Anomalie	Les causes possibles
Pré rénale	Hypovolémie	Hémorragie Déshydratation Perte rénale de liquides (diurétique) Troisième secteur (brulures, péritonite, traumatisme musculaire)
	Fonction cardiaque défaillante	Insuffisance cardiaque congestive Infarctus du myocarde Embolie pulmonaire massive
	Vasodilatation systémique	Antihypertenseurs Cirrhose Choc anaphylactique Bactériémie à Gram négatif
	Augmentation de la résistance vasculaire	Anesthésie Chirurgie Syndrome hépatorénal Anti inflammatoire non stéroïdiens (AINS) Médicaments entraînant une vasoconstriction rénale (Cyclosporine)
Rénale	Tubulaire	Ischémie rénale (choc, hémorragie, traumatisme, pancréatite, bactériémie, grossesse) Agents néphrotoxiques (antibiotiques, antinéoplasiques, produit de contraste, métaux lourds, solvants organiques, drogues anesthésiques)
	Glomérulaire	Glomérulonéphrites aiguë post infectieuse Néphrite lupique Glomérulonéphrites à IgA Endocardite infectieuse Syndrome de good Pasture Maladie de Wegener
	Interstitiel	Infections (bactérienne, virales) Médicaments (antibiotiques, diurétiques, AINS)
	Vasculaire	Gros vaisseaux : sténose artérielle rénale bilatérale, thrombose veineuse rénale bilatérale Petits vaisseaux : vasculite, hypertension maligne, embolie thrombotique ou athéromateuse
Post rénale	Obstruction extra rénale	Hypertrophie ou cancer de la prostate ou de la vessie Cancer cervicale Fibrose rétro péritonéale
	Obstruction intra rénale	Néphrolithiases Caillot de sang Nécrose papillaire

1.4.2.1. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

L'origine prérenale constitue la cause la plus fréquente d'atteinte aiguë de la fonction rénale, elle représente 60% des IRA. Elle est le résultat d'une hypo perfusion rénale, l'intégrité du néphron étant respectée. Le rein reçoit plus de 20 à 25% du débit cardiaque, pour cela toute insuffisance de la circulation générale ou de la circulation intra rénale peut avoir un impact profond sur la perfusion rénale (44,86). La baisse de la perfusion rénale s'accompagne de la mise en jeu de mécanismes d'autorégulation à la fois du débit sanguin glomérulaire (vasodilatation pré glomérulaire) et du DFG (vasoconstriction post glomérulaire). Une diminution persistante de la perfusion rénale conduit à l'altération de l'efficacité de ces mécanismes d'autorégulation et favorise l'évolution vers l'IRA organique(87)

Les causes peuvent être : (73)

- Une hypovolémie vraie : déshydratation extracellulaire, voire état de choc
- Une hypovolémie relative : insuffisance cardiaque globale ou droite, cirrhose en décompensation, ou hypo protidémie (surtout syndrome néphrotique).
- Des médicaments interférant avec l'hémodynamique rénale : anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II

Les conséquences rénales sont : (88)

- **Dans les glomérules** : vasoconstriction post glomérulaire qui maintient la pression de filtration malgré la chute du DSR. Au-delà d'une certaine limite, l'adaptation de devient plus possible et la pression de filtration chute, l'IRA fonctionnelle apparaît
- **Dans les tubules** : réabsorption importante de sodium au niveau du tubule proximal sous l'effet de la stimulation alpha adrénergique et de l'angiotensine 2, et au niveau du tubule distal sous l'effet de l'aldostérone, avec une réabsorption de l'eau sous l'action de l'ADH (hormone anti diurétique), en revanche une augmentation de l'excrétion du potassium, réabsorption importante d'urée
- L'urine excrétée est peu abondante (oligurie) riche en potassium pauvre en sodium, très concentrée en osmoles

1.4.2.2. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë post rénale « obstructive »

L'IRA post rénale apparaît en cas d'obstruction aiguë des voies urinaires sur les deux reins ou sur rein unique fonctionnel. L'augmentation de pression dans les voies excrétrices urinaires due à l'obstruction aboutit à une diminution de la filtration glomérulaire. Elle représente 10 % des IRA. Elle est à rechercher en premier lieu devant toute IRA.(86,87)

Cette obstruction des voies urinaires est associée à des facteurs intrinsèques « tels : l'hypertrophie ou cancer de la prostate, les calculs urétraux, les caillots de sang, la nécrose papillaire, les tumeurs et fibrose vésicales, l'obstruction intra tubulaire dû à la précipitation de substances telles l'acyclovir et l'indinavir » mais aussi à des facteurs extrinsèques tels les tumeurs pelviennes et la fibrose retro péritonéale(44,89)

1.4.2.3. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë organique

L'IRA organique représente 30 % des IRA, elle correspond à une atteinte d'une des structures du rein (glomérule, tubule, vaisseaux, interstitium), on distinguera ainsi (45,46):

- La néphropathie interstitielle aiguë ;
- Les néphropathies vasculaires aiguë ;
- La néphropathie glomérulaire aiguë ;
- La nécrose tubulaire aiguë qui peut être ischémique ou néphrotoxique.

La plus commune des IRA organique est la nécrose tubulaire aiguë (NTA) ischémique, elle représente 80% des IRA organiques, et est la conséquence d'une baisse du flux sanguin rénal au cours des états de choc en réanimation(90).

Chaque catégorie d'IRA a des étiologies différentes (tableau), aboutissant à l'installation de la défaillance rénale, ces étiologies peuvent être des pathologiques ou thérapeutique.

En plus de cette classification physiopathologique classique des IRA, chaque type d'IRA doit être considéré comme un mélange de différents mécanismes physiopathologiques : hémodynamiques, inflammatoires, fibrotique et métaboliques.

L'IRA est un syndrome , sa physiopathologie varie en fonction des différentes conditions associées à son installation (91), le rein est particulièrement sensible à l'ischémie et aux toxines ce qui explique que les principales causes de l'IRA sont : l'ischémie, l'hypoxie (90,92) et la néphrotoxicité (90,93,94). L'ischémie reperfusion cause commune de l'IRA résulte de l'insuffisance localisée ou généralisée de l'irrigation des cellules du rein en oxygène et nutriments, et aussi un défaut d'élimination des déchets de celles-ci (95).

1.4.3. Physiopathologie de l'IRA en réanimation

L'IRA en réanimation a longtemps été considérée comme une nécrose tubulaire aiguë (NTA) ischémique provoquée par l'ischémie prolongée (80) et par les xénobiotiques (96).

Elle a été historiquement divisée en phases bien caractérisées et séquentielles, à savoir l'initiation, le maintien et la récupération(97). Plus récemment, Sutton et al. ont ajouté une phase pré-rénale et une phase d'extension (figure 4) , établissant cinq étapes physiopathologiques au cours de la NTA ischémique(86,97–99) (figure 4).

- **Phase Pré-rénale** : en continuité avec le stade suivant, se produit lorsque le débit sanguin rénal (DSR) diminue mais que l'intégrité cellulaire est maintenue.
- **Phase d'initiation** : caractérisée par une diminution du DFG due à une baisse de la pression nette d'ultrafiltration.
- **Phase d'extension** : des changements morphologiques et fonctionnels apparaissent dans les cellules endothéliales vasculaires et l'épithélium tubulaire rénal, entraînant le recrutement de cellules inflammatoires circulantes telles que les neutrophiles, les lymphocytes et les macrophages, ainsi que l'expression de molécules d'adhésion et de chimiokines.

- **Phase d'entretien** : dure 1 ou 2 semaines et pendant cette phase, le DFG est stabilisé à son niveau le plus bas et maintenant l'oligurie et les complications urémiques peuvent survenir.
- **Phase de récupération** : caractérisée par la réparation et la régénération de l'épithélium tubulaire, et le retour progressif du DFG.

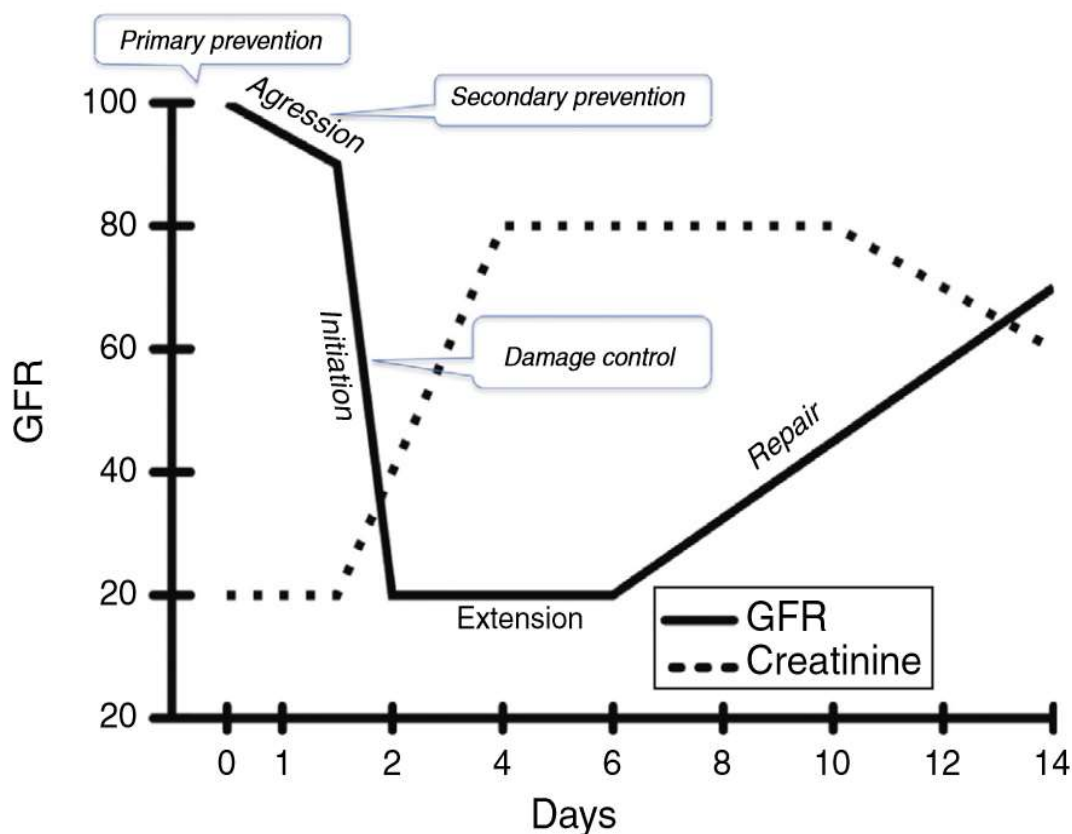


Figure 4 : Relation théorique entre le DFG, La créatinine sérique en fonction du temps durant les différentes phases d'IRA(100,101)

En effet le rein est un organe assez bien irrigué par le sang, la délivrance en oxygène est la plus élevée de tous les organes (84 ml/mn/100g de parenchyme rénal)(102). Le flux sanguin est sélectivement distribué. Environ 90% du débit sanguin rénal avec une importante pression partielle en oxygène (70mmHg) est dirigé vers la partie corticale du rein (lieu la filtration glomérulaire), qui n'en consomme qu'une faible partie. La partie médullaire externe (lieu de la réabsorption de l'eau et du sodium) ne reçoit que 10% du débit sanguin avec une pression partielle en oxygène faible(20mmHg) et consomme presque tout l'oxygène reçu (103), ce qui rend cette zone vulnérable à toute diminution du flux sanguin rénale en particulier le segment S3 du tubule proximal et la branche ascendante de l'anse de Henlé (figure 5) (104,105).

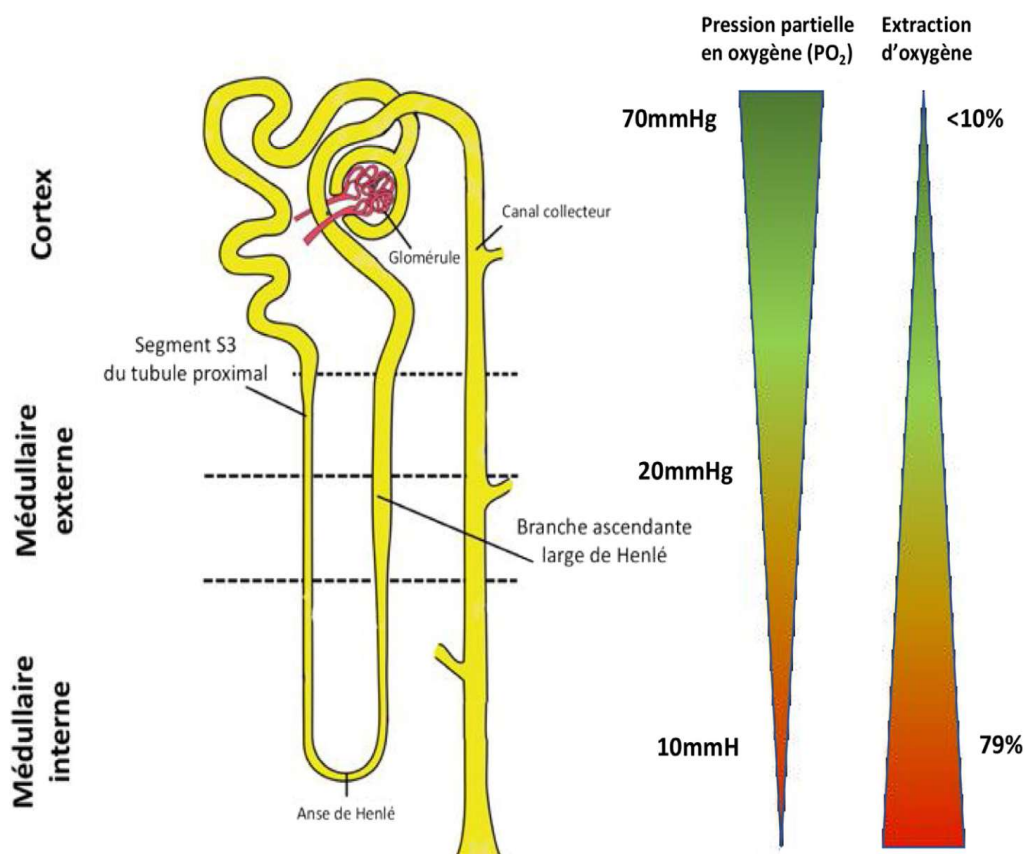


Figure 5: Représentation du néphron avec distribution de l'oxygène entre les différentes zones (80)

Dans la NTA, la baisse du flux sanguin rénal au cours des états de choc est à l'origine d'une ischémie rénale, en particulier dans la zone externe de la médulla, la nécrose porte généralement sur le troisième segment du tube contourné proximal (TCP), les vaisseaux, les glomérules et l'interstitium restent normaux. Le flux sanguin rénal est diminué et la filtration glomérulaire est effondrée en raison d'une vasoconstriction intra rénale pré et post glomérulaire et d'une augmentation de la pression intra tubulaire(88). L'ischémie provoque une déplétion en ATP (adénosine triphosphate), une inhibition du transport actif du sodium, la formation d'espèces réactives de l'oxygène, des altérations de la structure du cytosquelette et une perte de la polarité cellulaire (relocalisation de la Na/K ATPase), des jonctions serrées entre les cellules (E-cadhérine) et de l'attachement des cellules à la membrane basale (intégrines). L'accumulation de cellules détachées et de débris nécrotiques dans la lumière du tubule(90) (figure 6 et 7)

La NTA ischémique sera caractérisée en conséquence par des lésions focales d'épithélium tubulaire nécrosé, avec détachement des cellules de la membrane basale et occlusion de la lumière tubulaire par des cylindres composites (coulées), des protéines de Tamm-Horsfall et des pigments. La nécrose est plus prononcée dans le segment S3 du tubule proximal, mais elle affecte également la branche ascendante de Henle (97).

La baisse du DFG au cours des NTA est principalement liée à deux phénomènes (106) :

- Une obstruction tubulaire par les débris cellulaires et par la polymérisation de la protéine de Tamm-Horsfall (uromoduline) au niveau du tube contourné distal. L'augmentation de pression tubulaire s'oppose à la pression de filtration
- Augmentation de la quantité de sodium dans le tubule qui va s'accompagner d'une baisse de débit de filtration par vasoconstriction de l'artériole afférente via l'action du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire

L'anurie qui accompagne les formes sévères de NTA est due à la baisse importante de la filtration glomérulaire, à l'obstruction intra tubulaire et à la rétrodiffusion d'urines à travers l'épithélium lésé (88)

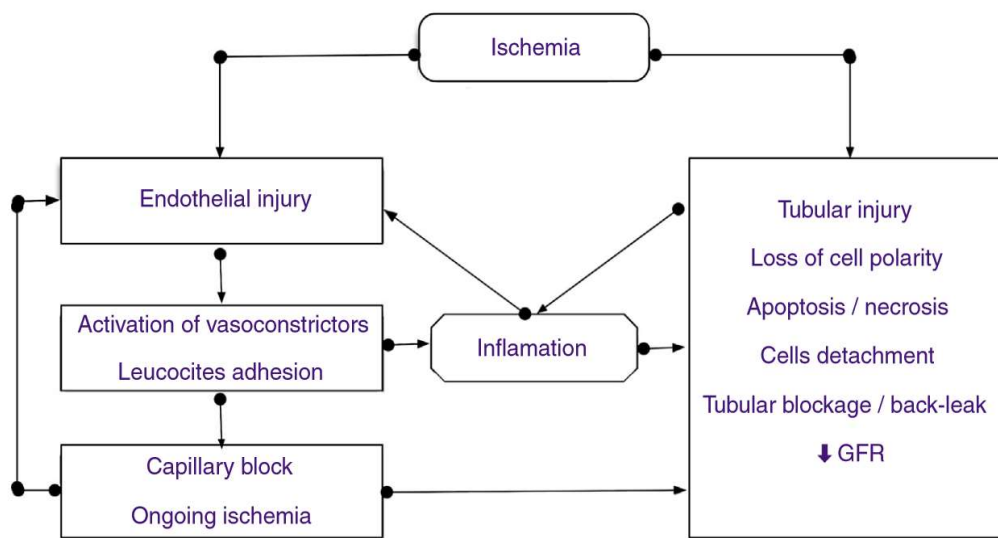


Figure 6: Physiopathologie de la NTA ischémique(90)

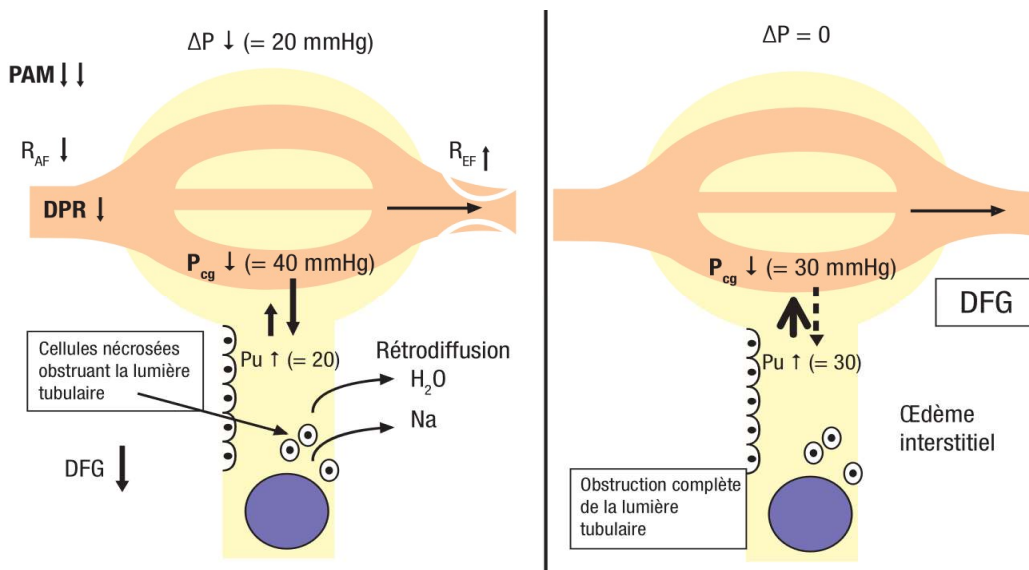


Figure 7: Mécanismes des nécroses tubulaires ischémiques(88)

Cette orientation étiologique simple a récemment été discutée et semble être modérément appropriée au contexte de réanimation(43). Il a été démontré qu'une IRA pouvait se développer en l'absence d'hypo perfusion rénale (107). Le modèle de NTA ischémique ne pouvait rendre compte de toutes les IRA en réanimation. Ceci pourrait être expliqué par la faible capacité discriminante rapportée en réanimation pour distinguer les IRA transitoires (Fonctionnelles) des IRA permanentes (organiques) avec l'analyse du ionogramme urinaire(108), mais aussi par les résultats des études histologiques ayant mis en évidence l'existence de différentes lésions touchant l'ensemble des parties du néphron et remettant ainsi en question la prédominance des lésions ischémiques de NTA comme lésion principale de l'IRA organique en réanimation, notamment en cas de sepsis (109).

Le syndrome d'IRA peut être la conséquence de différentes conditions pathologiques qui peuvent ou ne pas mener à l'IRA selon la balance entre la susceptibilité du patient et l'intensité de l'exposition (110). L'ensemble des travaux dans le domaine tendent à considérer la physiopathologie de l'IRA comme un phénomène complexe (figure 8)mêlant plusieurs mécanismes source d'une agression rénale d'origine hémodynamique (111), ischémique (112) et inflammatoire (113).

- Instabilité hémodynamique :

De nombreuses études ont démontré une association entre l'instabilité hémodynamique systémique et l'installation et la progression de l'IRA, qui dépendent de la gravité de la maladie et des comorbidités du patient(114) . On observe une dysfonction microcirculatoire avec des anomalies de perfusion des capillaires sanguins, une atteinte endothéliale (perte du glycocalyx) aggravant la perméabilité endothéliale (115) et la formation de thrombis plaquettaires occlusifs responsables d'ischémie(116). Cette atteinte de la microcirculation va entraîner l'activation du système rénine angiotensine-aldostérone (SRAA) responsable d'une modification de la vascularisation régionale rénale. Une vasoconstriction de l'artériole afférente (et une dilatation de l'artériole efférente) peut survenir, mais aussi un shunt glomérulaire et une redistribution de la perfusion vers le cortex rénal par la réduction de la perfusion tubulaire participant à l'ischémie tubulaire et à la baisse du débit sanguin glomérulaire(117,118). L'étiologie de l'IRA dans ce cas est reliée à un mis match de l'approvisionnement en oxygène et nutriments aux néphrons due à la défaillance de la microcirculation contre une augmentation des besoins en énergie, qui laisse s'installer les effets pathologiques d'hypoxie et de stress oxydatif (67).

- Inflammation :

L'inflammation est un point commun dans les IRA quel que soit son origine. Ses différentes étapes ont été détaillées par Rabb et al, la réponse inflammatoire aiguë débute en quelques minutes à quelques heures et recrute des leucocytes résidents et infiltrant , des neutrophiles, des monocytes/macrophages, des cellules dendritiques et des cellules T et B entraînant des lésions et mort cellulaires(119). L'inflammation est plus sévère en cas de sepsis, il y a implication de certaines molécules dénommées Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) dans la réaction inflammatoire systémique qui jouent un rôle majeur à l'instar des Damage-associated molecular patterns (DAMPs) libérés à la suite de l'agression dans toutes les situations d'IRA.

Ces molécules ont la capacité de se lier à des Toll-like receptors (TLR), exprimés à la surface des cellules immunitaires, endothéliales et tubulaires (120). L'activation de ces récepteurs déclenche la libération de médiateurs pro-inflammatoires supplémentaires et le recrutement de cellules infiltrantes inflammatoires péri tubulaire avec une augmentation de la perméabilité vasculaire et un œdème interstitiel dans l'épithélium tubulaire limitant l'oxygénation tissulaire rénale(112).

L'IRA peut survenir dans différents contextes cliniques. En réanimation, elle est souvent associée à un sepsis (121–123), ou aux suites d'une chirurgie lourde, à des états inflammatoires sévères (pancréatite), ou encore être secondaire à une hypo perfusion rénale suite à des chocs cardiogéniques ou autres , comme elle peut s'intégrer dans un contexte néphrotoxique (80).

Dans un contexte d'hypoperfusion globale, les changements hémodynamiques aigues peuvent être à l'origine de chute réversible du DFG, d'autres part les effets directs de l'ischémie reperfusion et les médiateurs inflammatoires peuvent être à l'origine d'une lésion rénale durable (112). Dans le contexte du sepsis et de chirurgies lourdes, les altérations de l'hémodynamique systémique et glomérulaire résultant des effets vasodilatateurs des médiateurs inflammatoires systémiques ou après anesthésie , des diminutions réelles ou effectives du volume plasmatique ou de la pression artérielle sont à l'origine des lésions rénales aigues avec diminution du débit de filtration glomérulaire avec un potentiel de réversibilité rapide(112).

Par ailleurs , la présence de néphrotoxiques exogènes et endogènes entraînent des modifications de l'hémodynamique systémique et/ou glomérulaire susceptible d'entraîner des modifications du DFG liées à l'exposition aux néphrotoxines (112).

Tous ces mécanismes peuvent être intriqués les uns avec les autres, aboutissant à l'installation, la progression et l'apparition des complications à long terme (figure8).

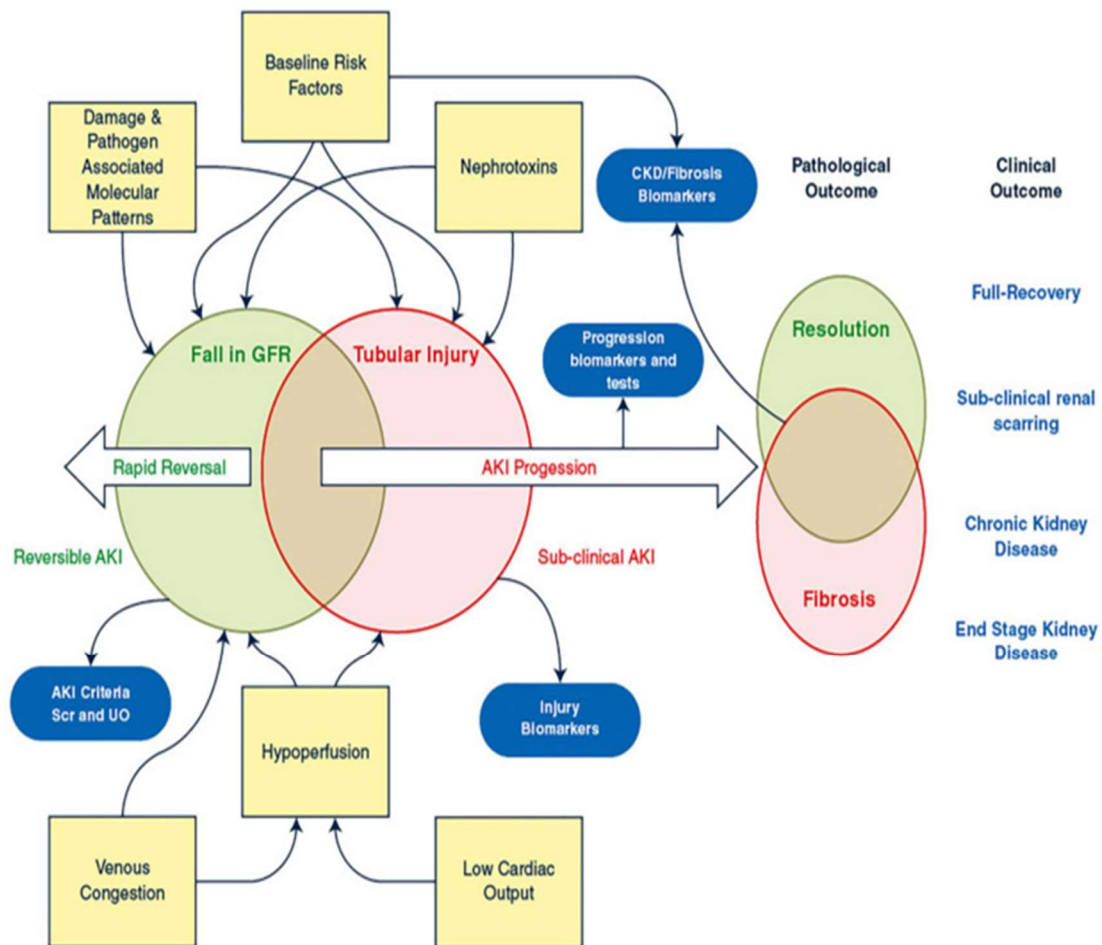


Figure 8: Modèle physiopathologique de l'IRA en réanimation (124)

1.5. Facteurs de risque de l'IRA

L'insuffisance rénale aigue en réanimation est multifactorielle (figure 9), il existe une interaction additive de multiples facteurs de risque et souvent associée à des défaillances multi viscérales (125)

Des études épidémiologiques ont permis d'identifier les facteurs de risque de développer une insuffisance rénale aigue associés aux pathologies aiguës et à l'admission en réanimation (tableau 8). Certains facteurs de risque sont constitutionnels non modifiables comprenant : l'âge avancé, le sexe masculin, un ensemble de comorbidités préexistantes telles que les maladies cardiaques notamment l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'insuffisance rénale chronique et les pathologies hépatiques ou une cirrhose, d'autres sont plutôt modifiables et sont représentés par des conditions associées à l'hospitalisation, des interventions diagnostiques ou thérapeutiques (60,87,121,126).

Le poids de chacun des facteurs de risque est variable selon le type de patient et les procédures environnantes (figure 9). Plus les facteurs de risque sont nombreux, plus le risque d'IRA est important.

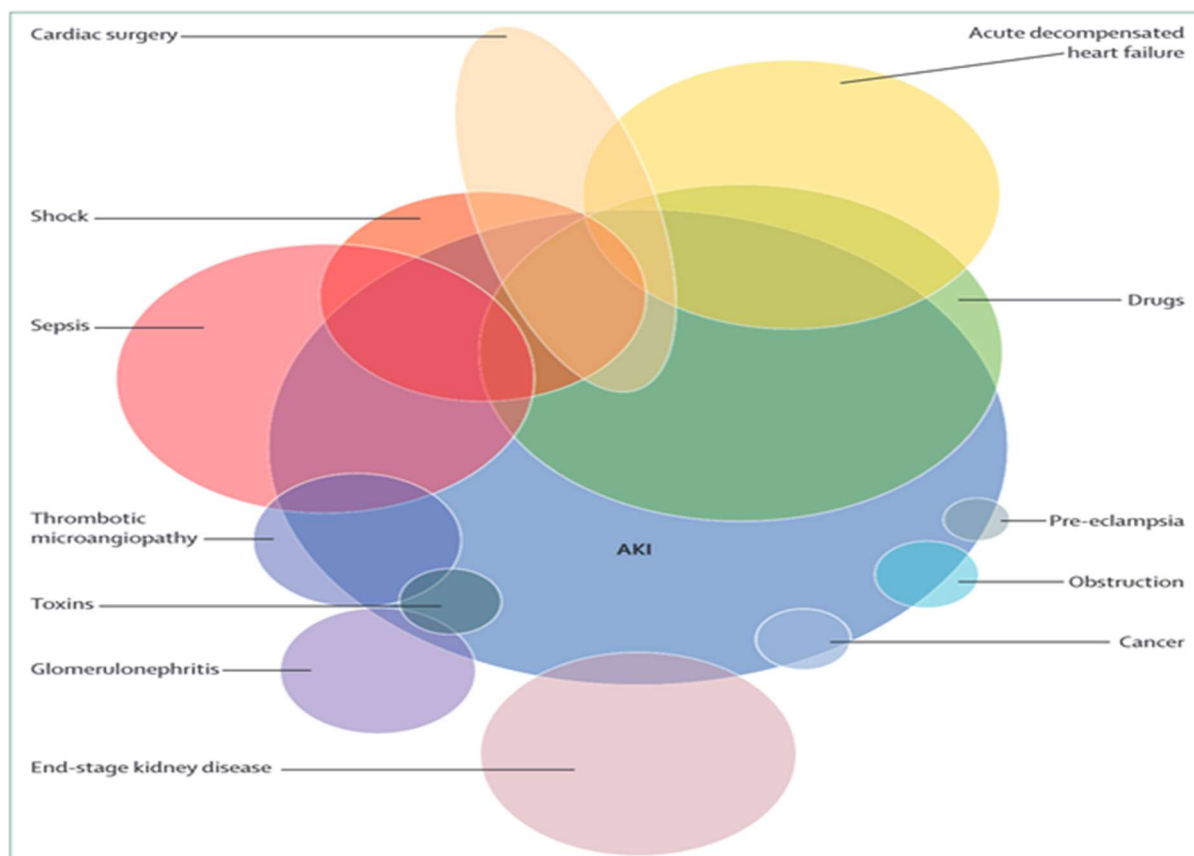


Figure 9: Le spectre large des facteurs aboutissant seuls ou réunis à l'atteinte rénale(110) ;

la taille de chaque cercle et l'espace commun avec l'IRA représente la taille du problème et la fréquence de l'IRA pour chaque situation pathologique selon différentes sources (77,122,127,128)

Les 2 principaux facteurs de risque non modifiables sont

- L'âge : l'âge au-delà duquel le risque est présent est variable selon la littérature, il varie de 55 à 65 ans (42)
- L'IRC préexistante : elle multiplie le risque de survenue d'IRA fois dix (10) en comparant avec les malades n'ayant pas une IRC (129–131)

Le facteur de risque modifiable le plus commun de l'IRA en réanimation est le sepsis(77,117), on estime que 35 à 45% des IRA surviennent dans un contexte septique quel que soit la zone géographique étudiée (76–78,127,132,133).

Le sepsis est une affection grave qui survient lorsque le système immunitaire de l'organisme présente une réaction extrême à une infection, la réaction de l'organisme cause des dommages à ses propres tissus et organes(134) , le développement d'IRA dans le cadre d'un sepsis augmente le risque de mortalité intra hospitalière(122,135,136), et les survivants auront plus de risque de développer une maladie rénale chronique(137).

Parmi les autres situations, marquées d'une incidence d'IRA > 30% en réanimation, sont citées les arrêts cardiorespiratoires(138), les chocs cardiogéniques (139), les syndromes de détresse

Chapitre 1 : Généralités sur l'insuffisance rénale aigüe

respiratoire aigüe (SDRA)(140), les grands brûlés(141), certaines intoxications(142) et les IRA survenant au décours d'une chirurgie cardiaque(143)

Tableau 8: Facteurs de risque de l'IRA liés aux terrains et aux procédures chez les patients hospitalisés (42)

Terrains/pathologies sous-jacentes	Procédures /contextes
Age > 65 ans ¹	Sepsis sévère / choc septique ¹
Sexe masculin	Chirurgie majeure ¹ : cardiovasculaire et abdominopelvienne
Origine ethnique africaine	Période péri opératoire ¹
Comorbidités préexistantes :	Traumatisme graves
Hypertension artérielle	Hypovolémie/instabilité hémodynamiques
Diabète	Exposition à des agents néphrotoxiques (médicaments, produit de contraste iodés)
Obésité (IMC > 40 kg/m ²)	Ventilation mécanique
Insuffisance rénale chronique ¹	rhabdomyolyse
Insuffisance cardiaque	Dysfonction hépatique aigüe
Insuffisance hépatocellulaire	Brûlures étendues
Insuffisance respiratoire sévère	
Cancer	

¹ : facteurs de risque les plus importants

De nombreux médicaments ont été incriminés dans le développement d'une IRA, qualifiés dès lors de « néphrotoxiques », la présence d'une prise médicamenteuse préalable au développement d'une IRA est classiquement retrouvée dans 15 à 20% des cas en réanimation(76,77). Le tableau 9 résume les agents néphrotoxiques les plus fréquemment prescrits en réanimation et en période péri opératoire.

Tableau 9: Principaux agents néphrotoxiques responsables d'IRA en réanimation et en période péri-opératoire (43,144,145)

Produits de contraste iodés
Aminosides, Sulfamides, β -lactamines, vancomycine, colistine, fluroquinolone, Amphotéricine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Aciclovir, méthotrexate, cisplatine, ciclosporine, tacrolimus
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA2)
Inhibiteurs de la pompe à proton IPP, antihistaminique H2
Diurétiques de l'anse, thiazidique

L'IRA et COVID 19 : La pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19) est devenue un nouveau déclencheur de lésions rénales aiguës, en particulier chez les patients hospitalisés et en unité de soins intensifs. Les facteurs de risque d'IRA à l'admission comprennent : le niveau de virémie, l'atteinte respiratoire, l'atteinte d'autres organes que les poumons, la leucocytose et la lymphopénie, les taux élevés de protéine C-réactive, de ferritine et de D-dimères, l'hypovolémie et la déshydratation ou la rhabdomyolyse. Près de la moitié des patients hospitalisés pour la COVID-19 souffrent d'une IRA similaire aux situations d'IRA à haut risque, telles que la chirurgie cardiaque ou la septicémie(146,147). Une méta-analyse portant sur plus de 30 000 patients hospitalisés rapporte une prévalence globale de l'IRA de 28 %, avec un besoin d'épuration extra-rénale chez 9 % des cas ; ces proportions atteignent 46 % et 19 % respectivement en réanimation, les vagues ultérieures montrant une diminution de l'incidence et une amélioration du pronostic rénal, témoignant d'une prise en charge optimisée(148). Une revue systématique de 39 études cliniques (n = 25 566) a estimé une incidence de l'IRA de 15,4 % (IC 95 % : 10,7–20,1 %) chez les patients hospitalisés et de 53 % (IC 95 % : 42,7–63,3 %) parmi les formes sévères ; la mortalité associée à l'IRA était très élevée, avec un odds ratio de 15,4 (p < 0,001) chez les patients décédés versus survivants(149). Les mécanismes physiopathologiques sont multiples : expression élevée du récepteur ACE2 dans les cellules tubulaires proximales favorisant l'entrée virale, nécrose tubulaire aiguë (ATN), atteinte glomérulaire focale segmentaire, hypovolémie, tempête cytokinique, hypercoagulabilité, microthrombi et toxicité médicamenteuse (150). Des données histopathologiques confirment souvent la présence de lésions tubulaires (ATN), parfois de glomérulosclérose, et l'absence systématique du virus sur les prélèvements, soulignant le rôle de mécanismes indirects (inflammation, micro-thromboses) dans l'IRA associée à la COVID-19(150).

1.6. Diagnostic de l'IRA

1.6.1. Diagnostic positif de l'IRA

Le diagnostic commence par l'anamnèse à la recherche des facteurs de risque et des étiologies potentielles, ainsi que la prise de médicaments néphrotoxiques, une anamnèse urologique, gynécologique et oncologique permet d'estimer la probabilité d'une étiologie obstructive (151). Le diagnostic de l'IRA est posé si

- Présence des critères AKIN, RIFLE et dernièrement les critères KDIGO de définition de l'IRA basés sur un paramètre biologique : le taux de créatinine plasmatique et un paramètre clinique : le débit urinaire (voir définition)
- Confirmation du caractère aigu de l'IR : En pratique clinique, il peut être difficile de déterminer si une concentration élevée de la créatinine ou d'urée sanguine est due à un processus aigu ou à un processus chronique. L'anamnèse, la revue des antécédents et des résultats de laboratoire antérieurs et d'imagerie est essentielle dans ce contexte(152). Le diagnostic est posé avec certitude si la fonction rénale était normale auparavant, cependant il est probable si la fonction rénale était perturbée car possibilité d'avoir une IRA sur un fond d'IRC(73)

Un certain nombre de critères aident à distinguer entre l'insuffisance rénale aiguë et chronique ; Typiquement l'IRA, tout au moins au début, ne s'accompagne pas d'anémie et d'hypocalcémie, ce qui permet de la distinguer de l'IRC. Les reins sont de taille normale ou augmentée, signe également distinctif de l'IRC où l'atrophie rénale est habituelle.(88)

1.6.2. Diagnostic de gravité

Repose sur les stades évolutifs de la classification RIFLE, AKIN et dernièrement la classification KDIGO (voir définition et classification de l'IRA)

1.6.3. Diagnostic étiologique

La recherche de l'étiologie de l'IRA se fait en fonction de différents critères :

- En considérant le cadre dans lequel elle s'est développée :
 - L'IRA en médecine de ville est attribuée le plus souvent à une seule cause (habituellement pré rénale, post rénale ou induite par un médicament) (153–157)
 - L'IRA acquise en milieu hospitalier se développe dans un contexte de comorbidités ; elle est souvent multifactorielle (154–159).
 - L'IRA acquise dans une unité de soins intensifs est presque toujours multifactorielle et souvent associée à un syndrome infectieux sévère avec défaillance multi viscérale (155,157,158,160,161)
- L'anamnèse et l'examen clinique qui reste un important outil diagnostique à la recherche des principaux éléments suivants (152) :
 - Un obstacle sur la voie excrétrice, avec ou sans infection urinaire (cancers pelviens, lithiase) ; La prise récente de produits néphrotoxiques (aminosides, produits de contraste) ;
 - Un état hypovolémique (hémorragies, pertes digestives, déshydratation extracellulaire)
 - Un collapsus circulatoire quelle que soit sa cause (choc septique, infarctus du myocarde, péricardite, troubles du rythme, embolie pulmonaire) ;
 - Un contexte de rhabdomyolyse (traumatisme, coma chez un toxicomane ou un éthylique) ;
 - Une hypertension artérielle sévère, une cirrhose.
 - L'existence de signes extrarénaux (cutanés, articulaires, neurologiques) évocateurs d'une vascularite.
- L'utilisation de biomarqueurs biologiques, de la biopsie rénale, et de l'imagerie est cruciale pour la détermination de l'étiologie, le stade et le pronostic de l'IRA

1.6.3.1. IRA fonctionnelle :

La détermination de la volémie est essentielle mais parfois difficile(152), l'hypovolémie vraie traduite par l'hypotension, tachycardie, plie cutanée et perte de poids, ainsi que l'hypovolémie efficace dans les syndromes œdémateux sont des causes d'IRA fonctionnelle (73)

En pratique, l'IRA fonctionnelle peut être définie comme une augmentation transitoire de la créatinine, avec une cause d'hypo perfusion rénale clairement identifiée et une absence d'évidence d'atteinte parenchymateuse ou d'obstruction(151)

Le diagnostic de certitude est effectué sur la récupération du débit de Filtration dès la normalisation de la perfusion rénale

1.6.3.2. IRA organique :

L'analyse syndromique est essentielle pour reconnaître le type de l'atteinte rénale et doit prendre en compte des signes clinique, radiologiques et urinaires (tableau 10)(88).

Le bilan de première intention est constitué d'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU), un rapport protéine/créatinine avec mesure du pourcentage d'albumine (albuminurie, profil protéique urinaire ou Electrophorèse des protéines urinaires), et l'échographie avec la mesure de la taille des Reins et la recherche d'anomalie morphologique. Si besoin, une ponction biopsie rénale est pratiquée pour confirmer le diagnostic.

- **Une NTA** est sans signes clinicobiologiques (sans protéinurie ni hématurie), le diagnostic est retenue en cas de persistance de l'IRA au-delà de 48 à 72 heures, de manière arbitraire, mais il est important de rappeler que ce diagnostic n'est que rarement prouvé histologiquement.» (151), elle est diagnostiquée sur la base d'analyses urinaires et l'examen clinique ou par la présence de cellules tubulaires nécrosées ou en régénération sur la biopsie rénale (162).
- **Une NGA** est associée à une protéinurie constituée majoritairement d'albumine et supérieure à 30 mg/mmol de créatinine, ou d'hématurie à l'ECBU, en fonction de rythme d'augmentation de la créatininémie, la présence d'hématurie, le chiffre de protéinurie et de protidémie, la présence d'œdèmes et d'hypertension associés, l'atteinte aiguë ou subaiguë du compartiment glomérulaire est classée en deux grands syndromes cliniques : glomérulonéphrite rapidement progressive et Syndrome néphrétique aigue, témoignant souvent d'une prolifération extra- ou intra capillaire à la biopsie rénale(73).
- **NVA** : Les causes vasculaires s'accompagnent souvent d'hypertension, mais ce n'est pas Spécifique. La présence d'une micro angiopathie thrombotique biologique (anémie Hémolytique mécanique associée à une thrombopénie) est un argument fort pour une Cause vasculaire.
- **NIA** : L'atteinte du compartiment interstitiel ressemble à l'atteinte du compartiment tubulaire. Néanmoins, dans sa description classique, on observe une leucocyturie aseptique ou septique (pyélonéphrite), qui peut être une éosinophilurie dans le cas fréquent de la néphropathie tubulo-interstitielle immuno-allergique (mais ce marqueur n'est ni sensible ni spécifique). Là encore, c'est l'anamnèse qui est l'élément le plus contributif au diagnostic.

Tableau 10: Le diagnostic syndromique de l'IRA organique (88)

Signes	NTA	NIA	NGA	NVA
HTA	Non	Non	Oui	oui
Œdèmes périphériques	Non	Non	Oui	Non
Protéinurie	<1g/j	<1g/j	>1g/j	Variable
Hématurie microscopique	Non	Possible	Toujours	Non
Hématurie macroscopique	Non	Possible	Possible	Possible
Leucocyturie	Non	Possible	Non	Non

1.6.3.3. IRA obstructive

En présence d'une insuffisance rénale, la précocité du diagnostic d'obstruction est essentielle, la majorité des cas d'IRA sur obstacle étant réversible lorsque la prise en charge urologique est initiée à temps(163), Devant la présence d'une anurie douloureuse le diagnostic est parfois évident après recherche d'un obstacle sur les voies urinaires, mais elle peut être asymptomatique, et donc il faut effectuer une échographie (88)

1.6.3.4. Place de la biologie dans le diagnostic différentiel entre IRA fonctionnelle et l'IRA organique

Les signes biologiques d'insuffisance rénale fonctionnelle correspondent à une forte concentration dans les urines des déchets azotés et une réabsorption massive de l'eau et du sodium par le rein (fraction d'excrétion du Na inférieure à 1 %, rapport Na/K urinaire Inférieur à 1, rapport urine/plasma de la créatinine supérieur à 30 et de l'urée supérieur A 10). Ces indices sont faussés en cas d'utilisation de diurétiques, à la différence du Rapport urée/créatinine plasmatique (> 100) et la fraction d'excrétion de L'urée (< 35 % en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle, même sans soins diurétiques)(164) (tableau 11).

Tableau 11: Biologie de l'IRA(46,88,165)

Indices	IRA fonctionnelle	IRA organique
Osmolarité U(mosm/kg H ₂ O)	>500	<350
Osmolarité U/Osmolarité P	>1,5	<1,1
Urée U/Urée P	>10	<10
Créatinine U/créatinine P	> 30	<30
Natriurèse (mmol/L)	<20	>40
Natriurèse/kaliurèse	<1	>1
cellularité	0	GR,GB, cellules épithéliales
Proteinurie (g/l)	0	>0,2
Urée P/ Créatinine P (mmol/L)	>100	<50
$FE_{Na} = (U_{Na}/P_{Na})/(U_{Créatinine}/P_{créatinine}) \times 100$	< 1%	>2%
$FE_{urée} = (U_{urée}/P_{urée})/(U_{créatinine}/P_{créatinine}) \times 100$	<35%	>40%

U : urinaire , P : plasmatique , GR : globules rouges , GB : globules blancs, FE : fraction d'excrétion

1.7. Conséquences de l'IRA

Outre l'élimination des déchets azotés , le rein est le principal régulateur de l'équilibre acido-basique (grâce à la réabsorption du bicarbonate filtré et à l'excrétion d'une charge acide nette par titration des tampons présents dans l'urine)(166) et hydro électrolytique (élimination de l'excès d'eau et d'électrolytes) , une éventuelle défaillance de la fonction rénale va se retentir principalement sur ces deux équilibres, engendrant le **Syndrome d'urémie aigue**

Ces troubles et leurs conséquences cliniques sont d'autant plus marqués, qu'il existe un état hyper catabolique et une oligurie.(165)

Ce syndrome englobe :

- **Une rétention azotée**

Élévation de la créatininémie et de l'urée sanguine qui sont les critères fondamentaux du diagnostic, ainsi qu'une élévation de l'uricémie

- La surcharge hydrique

La diminution du DFG (débit de filtration glomérulaire) va entraîner une hyperhydratation fréquente en cas d'IRA oligurique, elle peut être purement intracellulaire avec hyponatrémie ; purement extracellulaire avec œdèmes et une surcharge pulmonaire(87) ou globale. L'hyponatrémie est souvent modérée sans retentissement clinique mais elle peut être sévère en cas d'ingestion excessive d'eau, ou, plus souvent, d'apport iatrogène abusif de solutés glucosés, en période postopératoire notamment

- L'hyperkaliémie

C'est essentiellement la conséquence de l'arrêt de l'excrétion rénale de potassium, elle est plus précoce et marquée dans les formes oliguriques que dans les formes non oliguriques d'IRA, l'hyperkaliémie peut-être aggravée par le transfert du potassium cellulaire en cas d'acidose métabolique, d'état hyper catabolique postopératoire ou post-traumatique, de rhabdomyolyse et de chimiothérapie cytolytique des hémopathies malignes (syndrome de lyse tumorale)(165)

L'hyperkaliémie est le trouble électrolytique le plus redouté par les cliniciens en partie lié à son retentissement cardiaque quasi instantané.(43)

- L'acidose métabolique

Elle résulte de l'abaissement de la concentration normale en bicarbonates associé à une diminution du pH plasmatique (167). deux mécanismes l'expliquent : l'arrêt de l'acidurie en cas d'anurie ou d'oligurie ; la rétention d'acides organiques et minéraux, liée à la réduction extrême du DFG (106,165). L'acidose métabolique secondaire à l'IRA est caractérisée par un trou anionique plasmatique augmenté par accumulation d'acides fixes avec hypochlorémie(168).

Parmi les effets de l'acidose métabolique : la diminution de la contractilité cardiaque (169), la vasodilatation artérielle (170), l'altération de la réponse inflammatoire et immunitaire(171) et l'aggravation de la défaillance multiviscérale (172,173). Dans certaines situations : chez les malades avec acidose lactique, ou en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle avec déshydratation ou associée à une acidocétose diabétique et dans certaine IRA obstructive, l'acidose peut être sévère et favoriser une défaillance myocardique, ou aggraver une insuffisance cardiaque aiguë ou chronique préexistante(165)

- Autres

- Hypocalcémie modérée tardive après quelques jours, Hyperphosphatémie présente initialement
- Anémie normocytaire normochrome (tardive, sauf hémorragie ou hémolyse)
- Troubles de l'hémostase :(174)
 - Thrombopathie et tendance hémorragique : Une production excessive de prostacycline (PGI2) antiagrégant plaquettaire par l'endothélium vasculaire des sujets urémiques aigus a été observée et a probablement un rôle important dans la thrombopathie, en augmentant l'AMP cyclique intra plaquettaire
- Malnutrition

1.8. Expression clinique de l'IRA

La symptomatologie clinique de l'IRA dépend du degré d'extension de l'atteinte rénale, durant les stades initiaux, la seule présentation clinique est l'augmentation des paramètres sanguins (urée et créatinine) et l'oligurie dans certains cas. Dans des stades plus sévères on peut observer des nausées, vomissements, hémorragies, dysfonction plaquettaire, réduction de la réponse immunitaire, prurit, dyspnée, œdème, hypertension, insuffisance cardiaque, péricardite, pleurite, pleurésie, tremblements, agitation, convulsion et coma. Cette symptomatologie est la conséquence de la surcharge volumique, l'hyperkaliémie, l'acidose métabolique et la toxicité urémique. L'IRA obstructive peut s'accompagner d'hématurie, difficultés mictionnelles, oligo-anurie et de douleurs lombaires(163)

1.9. Résultats et pronostic de l'IRA

L'insuffisance rénale aiguë est une pathologie fréquente -notamment aux services de réanimation- responsable d'une lourde morbidité tant immédiate qu'à long terme (figure 10) (175).

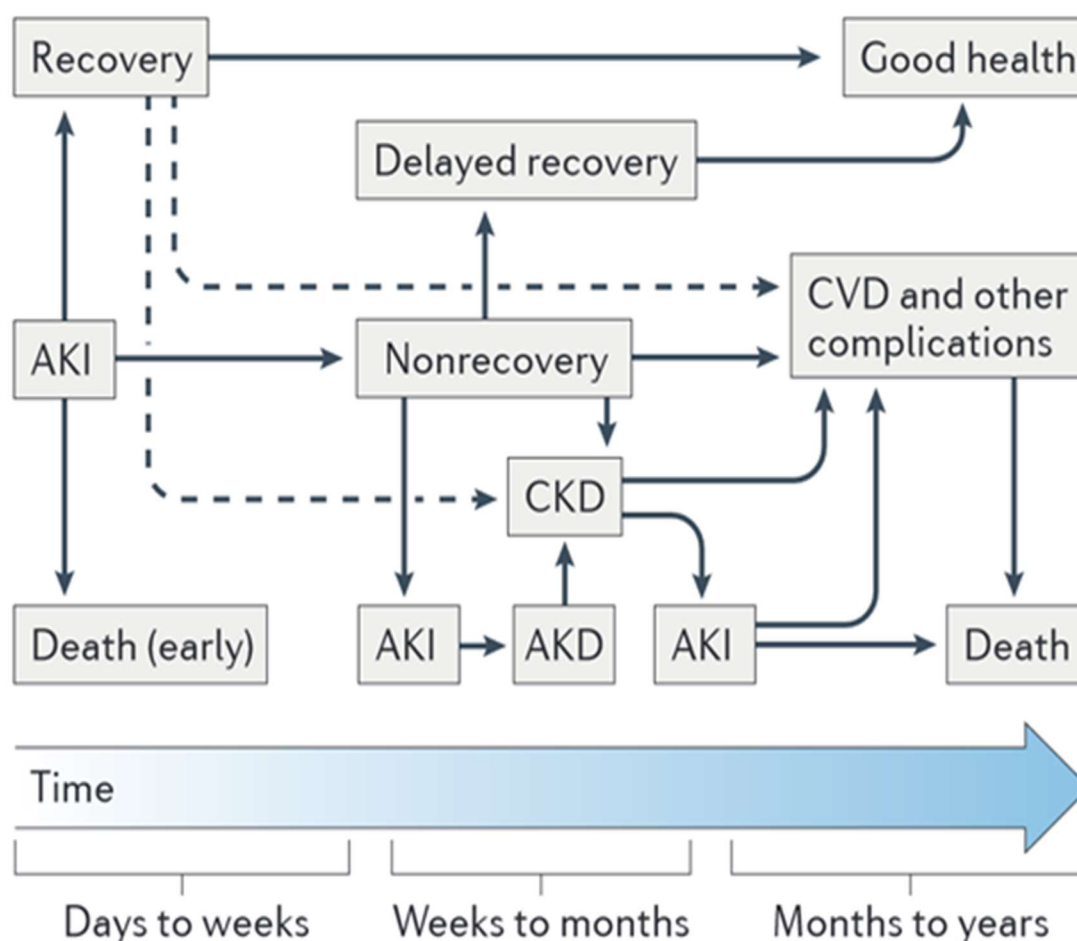


Figure 10: Les principaux résultats de l'IRA (112)

1.9.1. Résultats à court terme

Les principaux résultats de l'IRA sont : **la récupération ou la persistance** sachant que près de deux tiers des cas d'IRA se résolvent dans les 7 jours(123).

Le groupe Acute Disease Quality Initiative (ADQI) a proposé en 2017 une définition de la récupération rénale comme étant l'absence de critères KDIGO (diurèse ou créatinine) après un épisode d'IRA(176) :

Une récupération complète de l'IRA, dans les 48 heures après le début de l'IRA caractérise une IRA de récupération rapide(177) ;

Une IRA persistante est définie par la présence des critères KDIGO au-delà de 48 heures après le début de l'IRA(80) ;

Une IRA prolongée devient souvent une maladie rénale aiguë. Elle est définie par un épisode d'IRA avec au minimum un stade 1 KDIGO d'une durée de 7 jours à 90 jours. L'IRA et la maladie rénale aiguë sont un continuum (figure 11)(177).

1.9.2. Résultats à long terme

Le devenir à long terme des patients ayant fait une IRA dépend de plusieurs paramètres comme le groupe d'âge (néonatal, pédiatrique ou sujets âgés) , le lieu de survenue de l'IRA (domicile, soins intensif, autres services hospitaliers), la cause de l'IRA (sepsis ,ischémie ou prise de néphrotoxines), le type de l'atteinte rénale , sa sévérité et son devenir à court terme (178).

Les patients dont la fonction rénale n'a pas été résolue après IRA, tardivement résolue ou même ceux qui sont sortie avec une reprise totale de la fonction rénale peuvent développer à long terme une maladie rénale chronique ainsi que des maladies cardiovasculaire (178).

1.9.2.1. Insuffisance rénale chronique

Une maladie rénale aiguë qui persiste plus de 90 jours est considérée comme une insuffisance rénale chronique (177). Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études ont montré un lien épidémiologique fort entre l'IRA et le développement ultérieur de l'IRC(179–181) (Figure 11) , la progression de la maladie rénale chronique (MRC) préexistante et un sur-risque d'atteinte du stade terminal ainsi qu'une surmortalité(130,181–183).

Plusieurs mécanismes ont été proposés qui, une fois déclenchés par l'IRA, pourraient contribuer au développement de l'IRC. Ces mécanismes peuvent être activés par l'IRA indépendamment de la cause ou du déclencheur(126), et impliquent un processus appelé réparation mal adaptative (184). Dans des circonstances normales, la régénération de l'épithélium tubulaire après une IRA se produit en cascade, avec une dédifférenciation initiale, une migration, une prolifération des cellules survivantes, une redifférenciation et, dans une dernière étape, la restauration complète de l'épithélium tubulaire. En revanche, une réparation incomplète après une IRA se caractérise par une fibrose tubulo-interstitielle et une inflammation persistantes, même en l'absence de maladie rénale antérieure.(185).

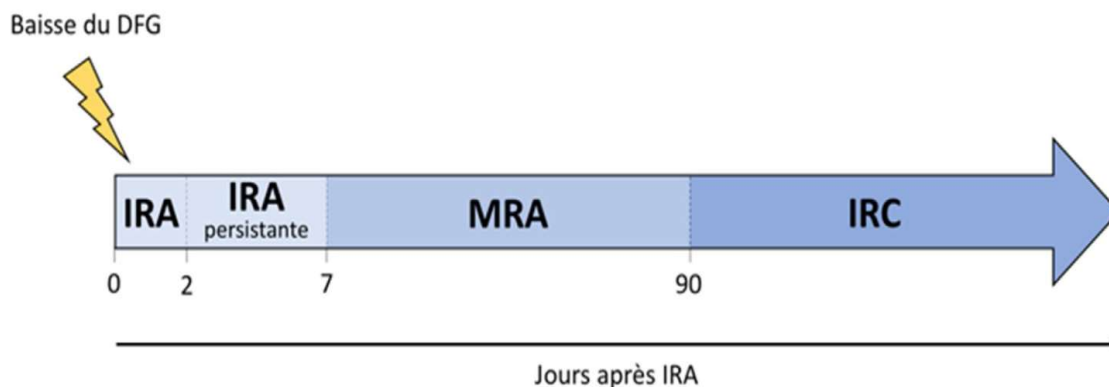


Figure 11: Continuum entre IRA, maladie rénale aigue et insuffisance rénale chronique(80)

Cependant, il est à noter que l'ensemble des patients exposés à l'IRA ne vont pas évoluer vers la MRC puisque ce phénomène n'est observé que chez 10 à 15% de l'ensemble des individus et chez 15% à 30% des malades avec IRA sévère dont 10% à 20% nécessitant une EER définitive(186,187)

Les facteurs de risque identifiés étaient principalement relatives à l'intensité de l'IRA (sévérité de l'IRA, durée de l'IRA, recours à l'EER) ou à la fragilité du terrain (âge, antécédent de MRC, risque cardiovasculaire).

1.9.2.2. Maladies cardiovasculaires

Les patients ayant développés une IRA ont un risque plus important de survenue d'évènement cardiovasculaire(11,188), entre autre l'infarctus du myocarde (188,189), la décompensation cardiaque (190,191) ou un accident vasculaire cérébral (192).

Cet impact cardiovasculaire est expliqué par l'activation du système nerveux sympathique, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, le dysfonctionnement endothélial, l'inflammation, le développement de la fibrose cardiaque, l'installation ou majoration d'une hypertension artérielle volo-dépendante, l'effet de l'acidose, des troubles hydro-électrolytique et de l'anémie (193)

1.9.3. Pronostic vital

Bien que plusieurs études suggèrent que l'IRA est l'expression d'une maladie globale sévère, il est évident que celle-ci augmente par elle-même de façon indépendante et significative le taux de mortalité(194).La mortalité dans la population générale présentant une IRA est de 19% à 21% selon les auteurs(61,195). En réanimation, 43% à 60% des patients meurent lorsqu'ils présentent une défaillance rénale (122,196)

Le taux de mortalité varie en fonction du terrain, des pathologies associées et le contexte d'apparition de l'IRA (175), il varie de 30,8% en service de réanimation dans les pays développés à 50,8% dans les pays en voie de développement(197) , évidemment un effet dose effet a été rapporté, en fait un stade de l'IRA plus grave, est associé à une mortalité plus importante(43,177), surtout en cas de nécessité d'épuration extrarénale(198). Chez 71 486 vétérans souffrant d'IRA (22 % d'une vaste cohorte d'unités de soins intensifs), après ajustement

en fonction de la gravité de la maladie, le risque de décès est multiplié fois 2,2 (IC à 95 %, 2,17-2,3) pour le stade 1 de l'IRA, 6,1 (IC à 95 %, 5,74-6,44) pour le stade 2 et 8,6 (IC à 95 %, 8,07-9,15) pour le stade 3(136).

Une récente méta-analyse publiée en 2020, incluant 92 études à partir de 2005 faites sur les malades admis en réanimation, a rapporté une mortalité plus importante chez les malades ayant développé une IRA(197) , avec un sur-risque de décès en réanimation multiplié fois 2.30 [1.30-4.00](199) . L'âge avancé des patients, la coexistence de pathologies chroniques et les facteurs étiologiques associés sont à l'origine d'un taux de mortalité élevé, malgré les progrès et l'avancée des techniques de réanimation. Il est intéressant de noter que près de 70 % des patients souffrant d'une IRA ont ou vont présenter un syndrome de défaillance multi viscérale et que chez 90 % de ces malades l'IRA apparaît en même temps ou après l'installation du syndrome de défaillance multi viscérale (200).

Chapitre 2

Les biomarqueurs de l'insuffisance rénale aigue

2. Biomarqueurs de l'insuffisance rénale aiguë

2.1. Notion de biomarqueur

2.1.1. Qu'est-ce qu'un biomarqueur

Selon la définition du National Institute of Health, un biomarqueur désigne un paramètre objectivement mesurable (c'est-à-dire avec une précision et une reproductibilité suffisante) et évalué comme indicateur de processus physiologiques normaux ou pathologiques, ou comme rapporteur de la réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique (201).

Les biomarqueurs représentent un domaine très vaste, et sont actuellement utilisés universellement dans le monde médical.

En biologie médicale, il peuvent être utilisés (202,203) :

- En prévention pour identifier ou calculer un risque ou une prédisposition pathologique
- Pour diagnostiquer une maladie dans une population
- Pour orienter le traitement et assurer le suivi thérapeutique en optimisant des doses administrées et en mesurant plus rapidement la réponse du patient au traitement
- Pour suivre l'évolution de la maladie et adapter la prise en charge thérapeutique en conséquence

2.1.2. Caractéristiques d'un biomarqueur

Les caractéristiques d'un biomarqueur sont déterminées par :

- Sa sensibilité : est la probabilité que le test soit positif sachant que le sujet est malade, il s'agit de la capacité du test à identifier les malades ;
- Sa spécificité : est la probabilité que le test soit négatif sachant que le sujet n'est pas malade, il s'agit de la capacité du test à identifier les non malades (204) ;
- Courbe de ROC : Receiving Operator Curve (ROC) du paramètre étudié. Cette courbe explore la performance prédictive d'une variable sur l'ensemble des valeurs que celle-ci peut prendre, dans le contexte étudié. L'aire sous la courbe (ASC ou AUC en anglais) exprime ce pouvoir de prédiction du marqueur(205) ;

Le test est d'autant meilleur que l'aire sous la courbe se rapproche de 1

- Sa valeur prédictive positive VPP : probabilité que le sujet ait la maladie sachant qu'il a un test positif ;
- Sa valeur prédictive négative VPN : probabilité que le sujet n'ait pas la maladie sachant qu'il a un test négatif (204) ;
- Ratio de vraisemblance positif (LR+) représente la vraisemblance que le test indique la présence de la maladie et qu'elle soit vraiment présente (Sensibilité/(1-Spécificité) ;
- Ratio de vraisemblance négatif (LR-) correspond à la situation où le test indique que la maladie est absente et que ce résultat corresponde effectivement à son absence ((1-Sensibilité)/Spécificité)(206).

Un LR avec une valeur de 1 indique que le test n'est pas très différent du hasard tandis que des valeurs nettement supérieures ou inférieures à 1 reflètent un LR positif ou négatif

2.1.3. Biomarqueur idéal de l'IRA

Un biomarqueur idéal de l'IRA aura les caractéristiques suivantes(207,208) :

- Non invasif, facilement accessible sur échantillon sanguin ou urinaire
- Facilement mesuré dans les laboratoires
- Précis et rapidement obtenu par le clinicien
- Sensible : Augmente rapidement après l'atteinte rénale, et revient rapidement aux normes après la fin du stimulus
- Hautement spécifique de l'IRA
- Avoir une réponse dose dépendante, la quantité du biomarqueur devrait être proportionnelle à la sévérité de l'IRA
- Capable de distinguer les différents types d'IRA
- Reflète le processus de la lésion
- Reflète la réponse au traitement
- Offre une valeur ajoutée par rapport aux biomarqueurs déjà existants

Néanmoins, le biomarqueur idéal, qui permet le diagnostic précoce, la stratification du risque d'IRA de manière fiable n'est pas encore retrouvé(90).

2.2. Biomarqueurs classiques de l'IRA

2.2.1. Créatinine

La créatinine est une molécule azotée, inerte physiologiquement, c'est le bio marqueur de la fonction rénal le plus utilisé, il est considéré comme un des plus importants critères de diagnostic de l'IRA, mais aussi permet l'estimation du débit de filtration glomérulaire (209)

2.2.1.1. Métabolisme de la créatinine

- Production

La créatinine est issue de la déshydratation de la créatine à l'effort. Cette dernière a pour précurseur la glycine et l'arginine, synthétisée au niveau du foie, rein et pancréas (figure 12). Elle est présente dans le muscle strié où elle permet le stockage d'ATP sous forme de créatine phosphate ou phosphagène par une réaction catalysée par la créatine kinase (CK)(210)

Chaque jour, et de façon constante pour chaque individu, environ 1.7% de la créatine musculaire se dégrade (par réaction de déshydratation) et forme de la créatinine physiologiquement inerte (ni métabolisée, ni utilisée par notre corps) (211). Sa production dépend de la masse musculaire, elle-même dépendante de l'âge, du sexe, de la race, et de l'activité physique. Elle est à peu près constante chez un individu donné.

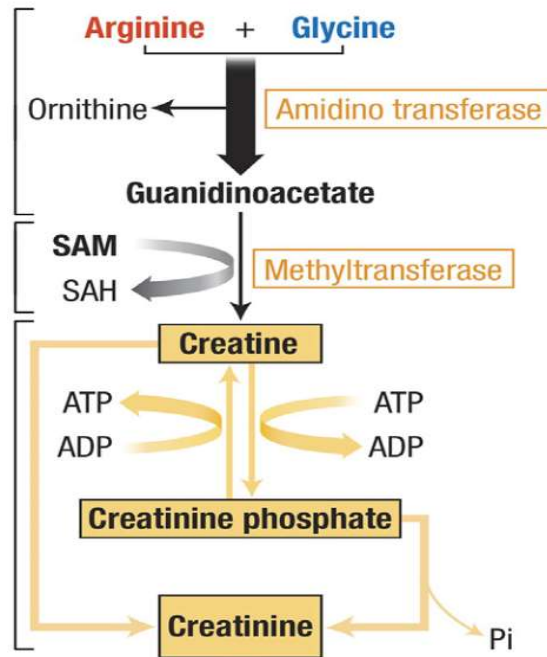


Figure 12: Synthèse de la créatinine (209)

SAM : S adénosyl méthionine , SAH : S adénosyl homocysteine ; ADP : adénosine diphosphate , ATP : adénosine triphosphate

- Elimination

La créatinine molécule de petit poids moléculaire, n'a pas de rôle physiologique, elle diffuse dans tous les compartiments, et n'est pas liée aux protéines plasmatiques. Son élimination est majoritairement rénale. Elle est complètement filtrée par le glomérule et non réabsorbée au niveau tubulaire(212). La sécrétion tubulaire est estimée approximativement de 5à10 % chez le sujet sain (9).elle est inhibée par certains médicaments par compétition avec les transporteurs tubulaires tels : trimetoprim, dronedarone,probenecid,pyrimethamine, salicylates,cimetidine, les antiretroviraux, les agents anticancéreux (213–222). La créatinine est donc physiologiquement présente dans l'urine.

La créatinine sérique serait également éliminée au niveau extra-rénal, possiblement par les bactéries du microbiote intestinal, cette élimination n'aurait cependant d'impact clinique qu'au stade terminal de la maladie rénale chronique(223).

La créatininémie (pCr) est dépendante de sa filtration et de sa sécrétion tubulaire, mais également de facteurs extrarénaux tels que la masse musculaire (age,sexe,poids et la taille) (224).

2.2.1.2. Méthodes de dosage :

La créatinine peut être mesurée dans le sang et les urines (225)par différentes méthodes de dosage, qui peuvent être classées en quatre grands groupes :

- Méthodes de jaffé (colorimétrie)

Elle décrit la réaction entre le picrate et la créatinine qui, en milieu alcalin, donne une solution de couleur rouge-orange dont la vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon (226).

Cette réaction n'est cependant pas spécifique à la créatinine, le picrate pouvant réagir avec d'autres composés, qualifiés de pseudochromogènes (l'acéto-acétate, le pyruvate, les corps cétoniques, les protéines, le glucose et l'acide ascorbique) (227,228).

Plusieurs variantes de cette méthode ont été développées pour pallier aux interférences des pseudochromogènes en passant d'une lecture en point final après déprotéinisation à une lecture en cinétique, on distingue :

- Méthode de jaffé modifiée : même principe sauf que la variation d'absorbance de ce complexe est mesurée à des temps déterminés. elle a été optimisée (spécificité, rapidité et adaptabilité) par le développement d'une méthode cinétique 2 points(229).
- Méthode de jaffé compensée : méthodes en cinétique en soustrayant systématiquement une concentration correspondant à la concentration moyenne des pseudochromogènes (226).

- Méthodes enzymatiques

Des méthodes enzymatiques ont été développées pour surmonter le manque de spécificité des méthodes colorimétriques de type Jaffé.

Le principe met en œuvre une cascade de réactions enzymatiques dont le produit final contient un chromogène (226). La détection est ensuite soit spectrorélectrométrie ou spectrophotométrie (dans l'UV ou dans le visible). En fonction de l'enzyme utilisée, deux grandes « familles » de méthodes sont possibles

- Méthode à la créatininase
- Méthode à la créatinine désaminase

La sensibilité et la spécificité analytiques des méthodes enzymatiques sont plus importantes que celles des méthodes de Jaffé. La précision analytique (ou coefficient de variation analytique CVA) s'avère systématiquement meilleur dans les méthodes enzymatiques(230–233).

Les méthodes de mesure enzymatiques sont à favoriser chez des populations spécifiques comme les patients pédiatriques ou chez les patients en hyper filtration ainsi que dans les situations où les méthodes de Jaffé subiront des interférences comme l'ictère ou l'acidocétose (234,235)

Les recommandations des sociétés savantes (Société Française de Biologie Clinique et Société de Néphrologie) déjà publiées, ainsi que le rapport de contrôle de marché de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSPS) en termes de choix méthodologiques devraient influencer en faveur de ces méthodes (226)

- Méthodes par chimiluminescence

La méthode de chimiluminescence est utilisée pour détecter la créatinine dans des échantillons d'urine humaine après une simple dilution avec de l'eau

La créatinine s'est avérée capable de réagir avec l'hydrogène peroxyde pour générer une chimiluminescence (CL) intense en présence d'ions cobalt.(226)

Cette méthode a permis une détermination sensible et sélective de créatinine dans la matrice urinaire diluée(236)

- **La dilution isotopique associée à des méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse (IDMS)**

La spectrométrie de masse est une technique de détection extrêmement sensible qui permet de déterminer des structures moléculaires. Le composé organique est ionisé et l'ion obtenu permet la détermination de la masse molaire du composé(211)

Il s'agit d'une méthode de référence très complexe développée pour affecter des valeurs à des matériaux de référence. Elle n'est disponible que dans quelques laboratoires hautement spécialisés répartis à travers le monde(236).

- **La standardisation des méthodes de dosage de la créatinine :**

Depuis 2006, des standards de créatininémie obtenus dont les valeurs obtenues par spectrométrie de masse (standards IDMS et NIST SRM 967 : matériel de référence recommandé par le NKDEP (National Kidney Disease Education Program) Working Group pour la calibration de la créatinine) sont utilisés. Les résultats de créatininémie obtenus avec des méthodes standardisées (dont les méthodes de Jaffé et certaines méthodes enzymatiques) s'éloignent toujours de ceux obtenus par la méthode de référence surtout pour les valeurs basses (237,238)

2.2.1.3. Valeurs de référence de la créatinine

Elles varient en fonction de la méthode, en particulier de sa standardisation et du fournisseur. Les valeurs usuelles doivent être mentionnées sur le compte-rendu au même titre que la méthode de dosage employée (norme NF EN ISO 15189).

Les résultats de pCr sont exprimés en $\mu\text{mol/l}$ (ou mg/l) ; ceux de créatinine urinaire en mmol/l (ou g/l)

Valeurs de référence roche technique jaffé (234)

Enfants avant 5ans : 1,7-4,7 mg/L

5-9ans : 3,2-6

9-15ans : 3,9-8,7 mg/L

Homme : 7,0-12 mg/L , Femme : 5,0-9,0 mg/L

1^{ère} Urine du matin : Homme : 390-2590 mg/L , Femme : 280-2170 mg/L

Urine de 24H : Homme : 1040-2350 mg/24H , Femme : 740-1570 mg/24H

2.2.1.4. Variation physiopathologiques de la créatinine

La concentration de pCr dépend de son taux d'élimination, donc de la filtration glomérulaire rénale, sa sécrétion tubulaire mais également de sa production.

Les facteurs de variation inter- et intra-individuels sont la masse musculaire, principalement, (elle-même, fonction du poids, de l'âge et du sexe), l'apport alimentaire protidique (apport de créatine avec les viandes et de créatinine qui apparaît au cours de leur cuisson) et l'exercice musculaire(209). Donc la créatinine est physiologiquement plus élevée chez l'homme que chez la femme (239), elle est plus élevée chez l'adulte par rapport à l'enfant et plus élevée chez les grands sportifs.

Une modification physiologique est observée au cours de la grossesse par augmentation du DFG(224).

La valeur de la créatinine dans le plasma est inversement liée au DFG, et donc à la fonction rénale. Ainsi, plus cette fonction est altérée, plus la créatininémie augmente (240). Par conséquent, on assiste à une augmentation de la créatinine en cas d'IRA ou d'IRC (9,21,32,33,5).

D'autres situation peuvent aboutir à une augmentation de la créatinine telles certaines pathologies musculaires (auto-immunes, génétiques), rhabdomyolyse.

Au contraire la corticothérapie, l'anorexie, la cirrhose, l'amputation, les patients paraplégiques et cancéreux peuvent avoir des taux de créatinine plus bas (224).

2.2.2. Débit de filtration glomérulaire (DFG)

Le DFG est le processus physiologique par lequel un ultrafiltrat du sang est constitué suite à son passage au sein des capillaires glomérulaires. En principe, le DFG « global » est le produit du DFG néphrotique moyen multiplié par le nombre de néphrons. Ce DFG néphrotique moyen est notamment déterminé par les facteurs hémodynamiques au sein du réseau capillaire glomérulaire et les propriétés hydrauliques de la barrière capillaire(241)

Pour évaluer la fonction rénale, le DFG est soit directement mesuré en utilisant des méthodes dites de référence (dont le chef de file est la clairance urinaire de l'inuline), soit plus communément estimé à l'aide d'un marqueur endogène du DFG, la créatinine plasmatique, utilisée seule ou au sein d'équations d'estimation du DFG.(242)

2.2.2.1. Notion de clairance

Mesurer le DFG fait appel au concept de clairance rénale (235), c'est probablement le meilleur reflet de la fonction globale du rein(243). La clairance (Cl) d'une substance X donnée est définies comme le volume de plasma qui contenait cette substance, totalement épuré de cette substance par unité de temps, elle est exprimée en ml/mn. Pour une substance X d'élimination rénale, la clairance est définie par le rapport suivant (244) :

$$\text{Clairance} = U \times V / P$$

U : Concentration du traceur au niveau urinaire

P : Concentration du traceur au niveau plasmatique

V : Débit urinaire ml/mn

2.2.2.2. Calcul du DFG en utilisant un traceur exogène

Se fait en calculant la clairance d'une substance exogène injectée tel que L'inuline, l'iothalmate, l'iohexol, le ^{51}Cr -EDTA, le $^{99\text{mTc}}$ -DTPA

- Clairance de l'inuline

L'inuline est un polymère du fructose de petit poids moléculaire, La clairance de l'inuline, obtenue durant une perfusion continue d'inuline et son recueil dans les urines est considérée comme le gold-standard de la mesure du DFG(245), l'accès à l'inuline est toutefois restreint et cette méthode s'avère contraignante pour le patient

- Clairances des autres traceurs

Sont obtenues par décroissance plasmatique suite à l'injection de bolus de concentration connue de ces traceurs(246)

Ces méthodes sont longues et de réalisation délicate du fait de la nécessité de plusieurs prises de sang, des recueils d'urine. Elles sont réservées aux cas complexes ou discordants lorsque les estimations ne sont pas fiables ou mises en échec

2.2.2.3. Calcul du DFG en utilisant un traceur endogène

Se fait en calculant la clairance d'une substance endogène éliminée au niveau rénal

2.2.2.3.1. Clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine peut être déterminée directement par la mesure de la concentration plasmatique et urinaire de créatinine ainsi que le débit précis urinaire sur 24 heures. Idéalement la clairance devrait être rapportée à la surface corporelle idéale de $1,73\text{ m}^2$.

En fait, la principale cause d'erreur de cette mesure est liée aux erreurs de recueil urinaire, en outre la clairance de la créatinine est supérieure à celle de l'inuline en raison de la sécrétion tubulaire de la créatinine, qui augmente avec le degré de l'IRC(224)

La relation entre la concentration de créatinine et le DFG est une hyperbole inverse (figure 13)

La clairance de la créatinine (C_{cr}) chez un sujet normal est d'environ $120 \pm 20\text{ ml/min}$

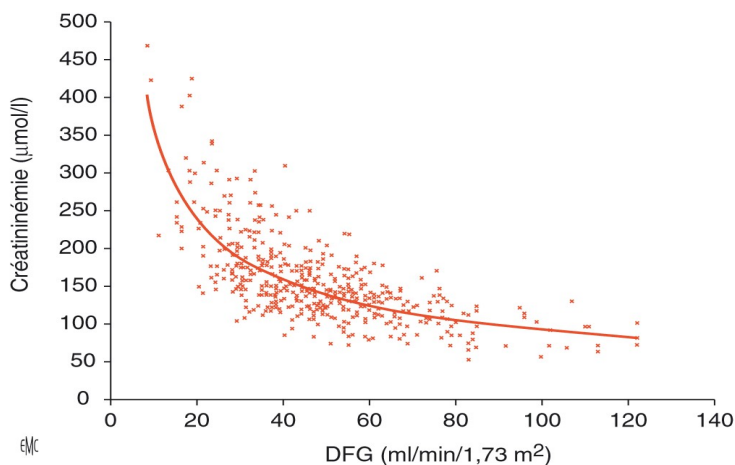


Figure 13: Relation entre la créatininémie et le DFG (205)

2.2.2.3.2. La Cystatine C

La Cystatine C est une protéine inhibitrice des cystéines protéases(247,248), elle joue un rôle dans la protection des cellules contre la protéolyse et le maintien de l'homéostasie protéique en particulier au niveau du cerveau, en régulant la maturation et la dégradation intracellulaire des peptides. Elle pourrait aussi jouer un rôle dans la pénétration des macrophages, les phénomènes métastatiques et le remodelage tissulaire(239).

- Métabolisme de la Cystatine C

La Cystatine C est produite de façon constante par toutes les cellules nucléées de l'organisme, elle est présente dans tous les liquides organiques, à concentration plus forte dans le liquide séminal ou le liquide céphalo-rachidien que dans le plasma(249)

Elle est librement filtrée par le glomérule, puis très largement catabolisée par les cellules tubulaires proximales. Elle est éliminée en très faible quantité au niveau urinaire, Ainsi la Cystatine C sanguine est un marqueur fonctionnel glomérulaire, et la Cystatine C urinaire est un marqueur de lésion tubulaire(239)

Les concentrations sériques de Cystatine C sont moins dépendantes de l'âge, du sexe, de la masse musculaire et de l'apport protéique alimentaire, que celles de créatinine (249)

- Dosage de la Cystatine C

La méthode de référence n'est pas encore définie mais la méthode IDMS pourrait être retenue(239)

En routine le dosage de la Cystatine C est réalisé au niveau sanguin et urinaire par :

**** Méthodes immunoturbidimétrique : PETIA (Particle Enhanced Turbidimetric Immuno Assay)**

****Méthodes immuno-néphélométriques PENIA (Particle Enhanced Nephelometric Immuno Assay)**

****Méthodes immuno-enzymatiques ELISA (Enzyme linked Immuno Assay)**

Les méthodes PETIA et PENIA utilisent des particules de latex ou de polystyrène recouvertes d'anticorps anti-Cystatine C, ces méthodes automatisées ont permis en gain en précision des mesures par rapport aux mesures en ELISA peu adaptées à un dosage en routine(250,251).

Malgré la constitution d'un standards du dosage de la Cystatine C en 2010 (252), des différences de mesure entre certains kits et le calibrant de référence existent toujours (250,253), mais elles sont moindre qu'avant standardisation (254).

- Valeurs de références et Variations physiologiques

Les résultats de la cystatine C sanguine et urinaire sont exprimés en mg/l, Chaque laboratoire devra établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée et la méthode utilisée

A titre indicatif : les valeurs usuelles de la Cystatine C sérique :

Méthode PENIA : 0,59-1,04 mg/l

Méthode PETIA (Cobas roche) : 0,61-0,95 mg/l

0,70-1,21 mg/l (de 1 à 50 ans)

0,84-1,55 mg/l (50 ans) (255)

Les valeurs usuelles de la Cystatine C urinaire :

Méthode PENIA : 0,03 -0,18 mg/l

A la naissance le taux de cystatine C plasmatique est élevée puis atteint un plateau entre 18 mois et deux ans et reste constant après.

Chez le sujet âgé, une légère augmentation est observée et est relié à la réduction de néphron suite au phénomène de vieillesse

2.2.2.4. Estimation du DFG (DFGe)

Actuellement, les néphrologues utilisent des formules prédictives qui cherchent à estimer le DFG à partir de la seule concentration plasmatique de la créatinine et de différentes données phénotypiques des individus (tableau 12) (244)

La formule CKD-EPI est la formule recommandée par les recommandations de la KDIGO de 2013(256), c'est également la formule recommandée par la haute autorité de santé (HAS) pour diagnostiquer l'insuffisance rénale chronique (241)

Ces formules d'estimation ont un biais systématique minime, mais elle sont relativement imprécise avec approximativement 10-20% de déviation estimée de plus de 30% du DFG mesuré (247)

En effet, Ces formules d'estimation du DFG ne sont pas parfaites et chacune présente des limites (tableau 13), qui doivent être pris en considération par le clinicien au moment du calcul du DFG

Tableau 12: les formules les plus couramment étudiée pour l'estimation du DFG (237,243,247,257)

Nom	Formule
Cockcroft et Gault* (abandonnée)	Clairance (ml/min) = $[(K \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids}) / \text{SCr}]$ Normalisation par rapport à la surface corporelle : Clairance (mL/min/1,73 m²) = $[(K \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids}) / \text{SCr}] \times (1,73 / \text{SC})$ K = 1,23 pour les hommes ; SCr : Créatinine sérique (μmol/L) K = 1,04 pour les femmes ; SC : Surface corporelle (m²)
MDRD* (Modification of Diet in Renal Disease)	DFG (ml/mn/1,73m²) = $186 \times (\text{SCr} (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$ × 1,21 pour les sujets d'origine africaine (African American) × 0,742 pour les femmes × 0,95 si le dosage de la créatinine est calibré ID-MDS *
CKD-Epi* (Chronic Kidney Disease Epidemiology)	DFG (ml/min/1,73m²) = $141 \times \min(\text{SCr/K}, 1)^{\alpha} \times \max(\text{SCr/K}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}}$ × 1,018 (si ♀) × 1,159 (race noire) SCr : Créatinine sérique (mg/dl) K: 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes α: - 0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes - (min) indique le minimum de SCr/K ou 1, (max) indique le maximum de SCr/K ou 1 CKD-EPI basée sur le taux de cystatine C Cystatine C sérique (Scys) ≤ 0.8 mg/L : Garçons $133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{Age}}$ Filles $133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{Age}} \times 0.932$ Cystatine C sérique (Scys) > 0.8 mg/L : Garçons $133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{Age}}$ Filles $133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{Age}} \times 0.932$
BIS1 les sujets de plus de 70 ans	DFG (ml/min/1,73m²) = $3736 \times \text{SCr} (\text{mg/dl})^{-0,87} \times \text{âge}^{-0,95} \times (0,82 \text{ si femme})$
BIS 2 les sujets de plus de 70 ans	DFG (ml/min/1,73m²) = $767 \times \text{Cys C} (\text{mg/dl})^{-0,61} \times \text{SCr} (\text{mg/dl})^{-0,40} \times \text{âge}^{-0,57} \times (0,87 \text{ si femme})$ Cys C= cystanine C
Formule de SCWARTZ* Population pédiatrique	DFGe (mL/min) = $[K \times \text{taille}] / \text{SCr} (\text{mg/dl})$ K = 0,35 si âge < 1 an et poids < 2,5 kg K = 0,45 si âge < 1 an et poids > 2,5 kg K = 0,55 si âge compris entre 2 et 13 ans K = 0,55 si âge > 13 ans et sexe féminin K = 0,7 si âge > 13 ans et sexe masculin

Tableau 13: Avantages et limites des formules d'estimation du DFG (258)

	Avantages	Inconvénients
Cockcroft	IMC < 18 kg/m ²	Formule non évolutive (figée créatinine Jaffé) Performances les moins bonnes : dans la population globale ; dans les sous populations (patients ayant eu une transplantation rénale, IMC élevé, plus de 65 ans) Non directement normalisée à la surface corporelle
MDRD	Résultat d'emblée normalisé à la surface corporelle Poids et taille non requis Rendu automatisé aisé par les laboratoires Bonnes performances dans la population atteinte de maladie rénale chronique Adaptée à : plus de 65 ans, IMC élevé, patients ayant eu une transplantation rénale	Inadapté : IMC < 18 kg/m ² ; débit de filtration glomérulaire normal ou élevé (hyperfiltration) Facteur ethnique applicable à la population afro-européenne ?
CKD-EPI	Résultat d'emblée normalisé à la surface corporelle Poids et taille non requis Rendu automatisé aisé par les laboratoires Créatinine enzymatique Adapté à : plus de 65 ans, IMC élevé, patients ayant eu une transplantation rénale ; débits de filtration glomérulaire élevés Meilleures performances globales sur l'ensemble du spectre de débit de filtration glomérulaire	Coût du dosage enzymatique Inadapté : IMC < 18 kg/m ² Facteur ethnique applicable à la population afro-européenne ?

Le tableau suivant résume les principales situations cliniques exposant à un risque d'erreur d'estimation du DFG. N'ont été retenues ici que les situations où le biais est relativement systématique. Notons que la coexistence de plusieurs facteurs d'imprécision en sens opposé peut conduire de façon aléatoire à une estimation relativement juste en moyenne.

Tableau 14: Principales situations exposant à un risque d'erreur d'estimation du DFG (243)

	Sous- estimation du DFG	Surestimation du DFG
Cockcroft et Gault	Sujet âgé Blocage sécrétion tubulaire de créatinine	IMC élevé Cirrhose hépatique Maladie rénale avancée Population générale d'âge moyen
MDRD et CKD EPI	Blocage sécrétion tubulaire de créatinine Hypertrophie musculaire (anabolisant–muscultation)	Amyotrophie Amputation Nanisme IMC faible Cirrhose hépatique Régime végétarien Maladie rénale avancée

2.2.3. Débit urinaire

Le débit urinaire (DU) est le volume urinaire émis par heure et par kilogramme de poids. C'est un test rapide de la fonction rénale au chevet du patient. La réduction du débit est le plus ancien bio marqueur connu de l'insuffisance rénale aiguë

L'oligurie est définie par une diurèse inférieure à 5 ml/kg/j. D'un point de vue dynamique, la baisse du débit urinaire à moins de **0,5 ml/kg/h** est un signe d'alerte pour mettre en route les évaluations diagnostiques et thérapeutiques nécessaires. Son intérêt est limité dans les IRA à diurèse conservée (87)

Dans des situations cliniques, où le patient n'est pas sondé, le débit urinaire est calculé par la moyenne du volume urinaire émis par heure à partir d'une diurèse émise durant une période donnée. En soins intensifs, le débit urinaire est généralement enregistré toutes les heures, ce qui permet d'identifier le moment quand le débit urinaire tombe en dessous du seuil KDIGO et de voir si cela persiste sur plusieurs heures consécutives. KDIGO reconnaît qu'il n'y a pas de consensus sur la façon de mesurer le DU soit en utilisant des relevés horaires consécutifs ou le débit moyen sur une période de temps fixe (56) (259)

L'anurie est un signe d'interruption de la filtration glomérulaire (par glomérulonéphrite rapidement progressive, nécrose corticale aiguë ou occlusion artérielle rénale) ou l'obstruction complète des voies urinaires. (165)

Dans certains cas de NTA, de brefs épisodes (<24-48 h) d'oligurie profonde (< 100 ml/j) peuvent survenir (260,261).

Les formes prérénales d'IRA comportent presque constamment une oligurie (< 400 ml/j), néanmoins des formes non oliguriques ont été décrites(248,262).

Les formes post rénales et rénales d'IRA peuvent se présenter sous divers profils de diurèse, qui vont de l'anurie à la polyurie. Sachant que la plupart des cas d'IRA en rapport avec une NTA rencontrés dans la pratique médicale actuelle ne sont pas oliguriques.(152,263,264).

Le débit urinaire comme biomarqueur de l'IRA présente les avantages suivants par rapport à la créatinine :

- C'est un marqueur beaucoup plus sensible du dysfonctionnement rénal aigu surtout lors d'une oligo-anurie. Une réduction rapide du DU peut être le premier signe d'une diminution de la fonction rénale. Par exemple, si le DFG tombe soudainement à zéro, une augmentation de la sCr ne serait pas détectable avant plusieurs heures. cependant, le débit urinaire serait immédiatement affecté.
- Un faible débit urinaire est défini par une valeur seuil prédéfinie. Il n'est pas nécessaire de rechercher un DU de base contrairement à la créatinine
- Certaines conditions (infections, septicémie, malnutrition) affectent sérieusement la production de créatinine et font de l'utilisation de la pCr un marqueur de substitution peu fiable du DFG.(263)
- La diurèse en réanimation est un paramètre permettant, le plus souvent, une surveillance horaire (via l'usage de la sonde vésicale), au contraire de la créatininémie plasmatique dont le dosage n'est parfois effectué que toutes les 12 ou 24 heures (80).

2.3. Nouveaux biomarqueurs de la fonction rénale

2.3.1. Limites de l'utilisation de la créatinine comme biomarqueur de la fonction rénale

Si la créatinine est, à ce jour, le seul marqueur plasmatique utilisé en pratique quotidienne pour appréhender le concept de fonction rénale, son bon usage et une interprétation correcte de son résultat restent souvent problématiques. Les raisons en sont à la fois physiologiques (liées au fait que la créatinine est loin d'être un marqueur idéal du DFG) et analytiques (interférences dans les dosages et multiplication des méthodes de dosage)(244).

2.3.1.1. Limites physiologiques

- La créatinine est sécrétée au niveau tubulaire, cette sécrétion a tendance à augmenter avec la diminution du DFG (225,244).
- La créatininémie dépend du DFG mais aussi de la masse musculaire du patient et donc du sexe, du poids, de l'ethnie et de l'âge (225,265). La valeur de référence devrait dépendre de toutes ces variables mais, pour des raisons de facilité, seule la différence entre les sexes est le plus souvent prise en compte chez les adultes (266).

- Les définitions basées sur la pCr pour le diagnostic de l'IRA dépendent d'une valeur de base du pCr qui est souvent inconnue et doit être estimée par des processus qui introduisent des erreurs significatives(263)

Elle peut être estimée de deux manières, Chez un patient sans insuffisance rénale chronique présumée, l'utilisation d'une clairance de la créatinine à 75 ml/min par 1,73 m² selon la formule modification of diet in renal disease (MDRD) permet d'obtenir le taux de créatinine de référence(51) (tableau 15). Sinon, la valeur de référence de la créatinine peut être considérée comme la première valeur ou la plus basse valeur de créatinine à l'admission(209)

Tableau 15: Estimation de la pCr en $\mu\text{mol/l}$ à partir d'une clairance à 75ml/mn/1,73m² selon la Formule MDRD (267)

Age (années)	Homme noir	Autre homme	Femme noire	Autres femmes
20-24	133	115	106	88
25-29	133	106	97	88
30-39	124	106	97	80
40-54	115	97	88	80
55-65	115	97	88	71
>65	106	88	80	71

- La relation entre la créatinine et le DFG n'est pas linéaire mais plutôt hyperbolique. En effet, cette relation implique que, dans les valeurs basses de créatinine sérique, une petite variation de celle-ci a une grande répercussion en termes de DFG, alors que, dans les valeurs hautes de créatinine, la même variation n'a que très peu de conséquences en termes de DFG. Ainsi, une augmentation de créatinine de 6 à 12 mg/dl aura une diminution du DFG de 109 à 65 ml/min/1.73m² (Presque 50 %). Pour la même personne avec une créatininémie de base de 12mg/l, pour une augmentation à 18mg/l (6mg/l de différence) , le DFG va passer de 65 à 40 ml/min/1.73 (diminution de seulement 25ml)(244,268,269).
- La créatinine a une bonne spécificité, mais une sensibilité limitée, une augmentation de la créatinine au-delà des valeurs de référence signifie souvent pour le patient une perte de 30 à 50 % de son DFG(270). Ce manque de sensibilité est d'autant plus important chez les patients fragilisés (patients septiques, insuffisants hépatiques ou sarcopéniques, qui produisent moins de créatinine) avec une masse musculaire diminuée (270,271)
- L'estimation du DFG à partir de la créatinine nécessite que la pCr soit à l'équilibre donc une fonction rénale stable(270) . La créatinine est un marqueur de fonction et non pas d'agression, sa demi-vie longue et la présence d'une fonction rénale de réserve pouvant être mobilisée , sont à l'origine de son augmentation tardive (272).

Une erreur fréquente consiste à utiliser dans l'IRA une formule utilisant la Créatininémie (Cockcroft, MDRD, CKD-EPI) pour estimer le débit de filtration glomérulaire. Ces formules sont validées pour les situations chroniques, à l'équilibre, où la créatininémie et la créatininurie sont stables(81). Dans les situations aiguës, ce sont les variations de Créatininémie et la vitesse de ces variations qui informent sur l'IRA.

Une équation d'estimation en cinétique a été développée mais pas encore validée, afin d'améliorer la précocité du diagnostic d'IRA, mais aussi d'estimer un DFG en « temps réel » (273). Elle intègre une notion de cinétique de variation de la créatininémie en prenant en compte deux valeurs de créatininémies mesurées et une unité de temps. Elle permettrait de détecter plus précisément un épisode d'IRA que la formule Modification of Diet in Renal Disease (MDRD ; AUC = 0,86 vs AUC = 0,64 ; p = 0,0001) (274), bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun gold standard pour évaluer le DFG en situation aigue en réanimation. Le DFG cinétique, jusqu'à présent étudié dans des petites cohortes (275), nécessite d'être analysé dans des études en réanimation de plus grande envergure.

$$DFG = \frac{\text{créatinine plasmatique de référence} \times DFG_e}{\text{moyenne créatinine plasmatiques considérées}} \times \left(1 - \frac{24 \times \Delta \text{créatinine plasmatique}}{\Delta \text{temps} \times \Delta \text{créatinine plasmatique maximale}}\right)$$

Avec créatinine plasmatique en $\mu\text{mol/L}$

DFGe en ml/min/1,73m^2

Δ créatinine plasmatique maximale en $\mu\text{mol/L/j}$

2.3.1.2. Limites analytiques

La présence d'une concentration élevée de bilirubine est une source fréquente d'interférences en biologie clinique. C'est aussi le cas pour le dosage de la créatinine surtout pour méthodes de dosage de type Jaffé ou elle masque le développement de la coloration et sous-estime la créatininémie(233).

De nombreux chromogènes non spécifiques dit « pseudo créatinine » donnent une interférence positive (protéine, glucose, acétoacétate, acétone, pyruvate, ascorbate, acide urique, créatine et céphalosporine), chez les patients présentant des taux pathologiques en protéines ou bas en créatinine (enfant, patients âgés, cancéreux), les taux de créatinine vont être très faibles voir négatifs avec la méthode de jaffé compensée (239).

Les interférences avec les méthodes enzymatiques sont surtout dues aux médicaments à haute concentration. Ces interférences sont négatives avec le dobésilate de calcium, la dopamine, la dobutamine, la dipyrone et la N-acétylcystéine et positive avec la 5-fluorocytosine, la lidocaine, l'hydroxy cobalamine, la N-éthyl glycine et la D,L-proline (276).

La bilirubine peut donner parfois une interférence négative avec les méthodes enzymatiques se terminant par le peroxyde d'hydrogène

La modification de l'aspect du sérum (ictère, hémolyse et lactescence), la présence d'une gammopathie (surtout à IgM), un taux élevé en hémoglobine F peuvent conduire à des résultats erronés par les deux type de méthodes (239)

2.3.1.3. Cas particulier des malades de la réanimation

En réanimation, l'utilisation de la pCr pour avoir une estimation en temps réel et continue du DFG est encore plus compliquée, la production de créatinine chez les maladies en soins intensifs varie significativement. Chez certains sujets la production de créatinine augmente à cause de leur statut catabolique important, chez d'autres (maladies septiques par exemple) au contraire sa production diminue(271).

En outre, lors d'un séjour prolongé en réanimation, une atrophie musculaire précoce est systématique, responsable d'une réduction de la production musculaire de créatinine qui risque de masquer la survenue d'une insuffisance rénale. Ces données justifient l'impossibilité de définir une valeur seuil de créatinine au-dessus de laquelle tous les individus auraient une insuffisance rénale avec une bonne spécificité et sensibilité(277).

Le taux de créatinine sérique est aussi impacté par la réanimation volumétrique, il peut être faussement diminué d'un côté par un effet de dilution à cause d'un volume de réanimation massif (278), d'un autre côté la réhydratation augmentera le flux sanguin menant à l'augmentation de la filtration de créatinine(279).

Cette même réhydratation qui a pour but la correction de l'hypovolémie peut augmenter le risque d'avoir une IRA évolutive, et aboutir à une augmentation des taux de créatinine sérique probablement à la suite d'une congestion rénale.

En unité de soins intensifs, de nombreux médicaments sont utilisés, ces derniers interfèrent avec le métabolisme ou les méthodes de dosage de la créatinine (tableau 16).

La baisse du DFG est associée à l'augmentation de la sécrétion tubulaire de créatinine. Les concentrations de créatinine sérique peuvent ne pas changer et la défaillance rénale est masquée jusqu'à la perte potentielle de jusqu'à 50 % du DFG (280).

Tableau 16: Les pièges potentiels dans le diagnostic de l'IRA basé sur la créatinine (209)

Situation Clinique	Mécanisme	Conséquence
Insuffisance hépatique	Diminution de la synthèse de créatinine	Diagnostic de l'IRA retardé
Maladie musculaire		
Sepsis		
Compétiteur de la sécrétion tubulaire : Probenecid, Cimétidine, Trimethoprim	Augmentation de la créatinine indépendamment du DFG	IRA sur-diagnostiquée
Prise alimentaire :		
Viande cuite	Augmentation de la créatine et donc de la créatinine	IRA sur-diagnostiquée
supplémentation en créatine		
Grossesse	DFG physiologiquement augmenté	Diagnostic de l'IRA retardé
Rétention sodée	Dilution de la pCr	Diagnostic de l'IRA retardé
Rétention hydrique		
Absence de la valeur de créatinine de base	- Estimation reverse de la valeur de créatinine en utilisant la formule MDRD - Utilisation de la valeur la plus basse ou la première à l'admission	IRA sur-diagnostiquée en comptant l'IRC comme IRA IRA sous-diagnostiquée en ne comptant pas l'IRA communautaire
Interférence analytique du dosage de la créatinine		Sur-diagnostic ou diagnostic retardé

2.3.2. Limites d'utilisation du débit urinaire comme marqueur diagnostique d'IRA

- Une insuffisance rénale aiguë sévère peut survenir malgré un débit urinaire normal
- Le débit urinaire est influencé par l'état hémodynamique, l'hydratation orale ou intraveineuse et par l'usage des diurétiques. Son évaluation exacte requiert un sondage urinaire avec les risques liés à cette technique (occlusion, infection...) et limite donc ce critère d'évaluation. La prescription des diurétiques, peut retarder le diagnostic d'une IRA débutante par le maintien

d'une diurèse horaire « normale ». Ainsi, même lorsque la diurèse horaire peut sembler normale sous diurétiques, une IRA peut être en train de se constituer, et qui ne sera révélée que plusieurs heures après, lors du dosage de la créatinine.

Malheureusement, dans les unités de soins intensifs, les méthodes de mesure du débit urinaire ne sont pas normalisées. La méthode traditionnelle consiste à lire visuellement la quantité d'urine accumulée dans un compteur d'urine, qui est souvent imprécise. La mesure du débit urinaire toutes les heures prend beaucoup de temps au personnel infirmier. Dans la plupart des unités de soins intensifs, les infirmières vident le sac de collecte toutes les 6 heures, ce qui rend difficile l'application du débit urinaire tel qu'il est défini par AKIN et RIFLE.

La créatinine et le débit urinaire, les deux principaux critères de diagnostic de l'IRA selon KDIGO, présentent des limites qui les rendent imparfaits pour le diagnostic précoce de l'IRA.

L'IRA ne devient apparente qu'après perte de presque 50% de la fonction rénale. En attendant l'augmentation de la créatinine pour poser le diagnostic, on passe à côté de « la fenêtre d'opportunité » d'instauration d'une thérapeutique adéquate (qui représente le délai entre la lésion rénale et l'apparition éventuelle de l'IRA) surtout en cas de néphropathie tubulaire aigue (281).

2.3.3. Avènement de nouveaux biomarqueurs

L'absence d'un marqueur biologique précoce et fiable de l'insuffisance rénale aiguë retarde la mise en route d'un traitement adapté. Il est bien établi que l'IRA peut être prévenue et traitée si des mesures sont instaurées précocement après l'initiation de la lésion rénale.

En cardiologie, la découverte de la troponine biomarqueur précoce de l'atteinte du muscle cardiaque, a été une étape révolutionnaire permettant la mise en route de traitement précoce et efficace dans le syndrome coronarien aigu. A partir de cette optique, la recherche de nouveaux biomarqueurs rénaux est devenue une priorité de recherche, afin d'améliorer le diagnostic, le pronostic et les décisions thérapeutiques (282).

Les technologies « omics » ont été utilisées pour le développement de nouveaux biomarqueurs, comme la lipidomic, la protéomique et la métabolomique (283).

Toutes ces recherches ont abouti à la découverte de nouveaux biomarqueurs : protéines, lipides, métabolites et même des acides ribonucléiques (ARN) (44), dont certains ont été validés ces dernières années sur des essais cliniques. On s'attend à ce que ces marqueurs puissent détecter précocement l'IRA avant le diagnostic fonctionnel, en l'absence d'autres signes et symptômes cliniques, cette IRA est dite infraclinique (281), afin d'aider le clinicien à prendre en charge plus précocement et de façon plus adaptée l'insuffisance rénale aiguë. (248,280).

Le développement de l'IRA constitue un continuum clinique avec une phase d'initiation des lésions, d'extension, puis de maintien et éventuellement de récupération (284).

Chaque phase du développement de l'IRA pourrait donc correspondre à l'identification d'un biomarqueur (figure 14)

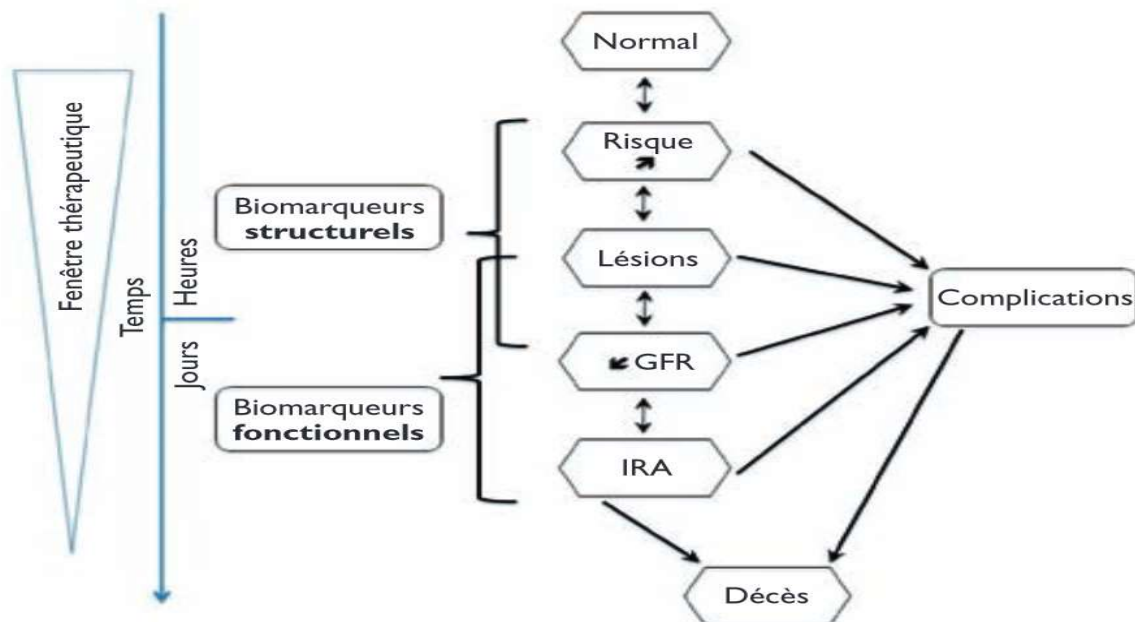


Figure 14: Continuum clinique de l'IRA et biomarqueurs (284,285)

2.3.3.1. Classification des nouveaux biomarqueur de l'IRA

Les nouveaux biomarqueurs de l'IRA en cours d'études sont de nature différentes(263,286–288), et sont classés en trois groupes selon les recommandations d'Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference (figure15) (289)

- **Biomarqueurs de stress** comme : Tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) et l'insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7)
- **Biomarqueurs fonctionnels** : marqueur de la filtration glomérulaire comme la Cystatine C et la proenkephaline A
- **Biomarqueurs lésionnels** : qui englobent :
 - Les protéines de bas poids moléculaire, comme la Cystatine C, la bêta 2 microglobuline, l'alpha 1 microglobuline et la Rétinol Binding Proteine, qui sont réabsorbées au niveau tubulaire. Leur présence au niveau urinaire indique une atteinte tubulaire.
 - Les enzymes de l'épithélium tubulaire libérés lors d'une lésion tubulaire comme N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), alpha-glutathion S-transférase (α -GST) piglutathion S-transferases (p-GST), gammaglutamyl transférase (γ GT).
 - Les Protéines sur exprimées en réponse à l'atteinte cellulaire ou tubulaire comme le neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), la kidney injury molecule (KIM1), la cystatine C et la liver-type fatty acid binding protein (L-FABP)
 - Les médiateurs inflammatoires libérés par les cellules rénales ou inflammatoires comme l'IL-18 (interleukine18)

- Biomarqueurs de réparation et de fibrose comme la Chitinase 3 like protein(YKL40), transforming growth factor-b (TGF-b), epidermal growth factor (EGF), procollagen type III N-terminal propeptide (PIIINP)

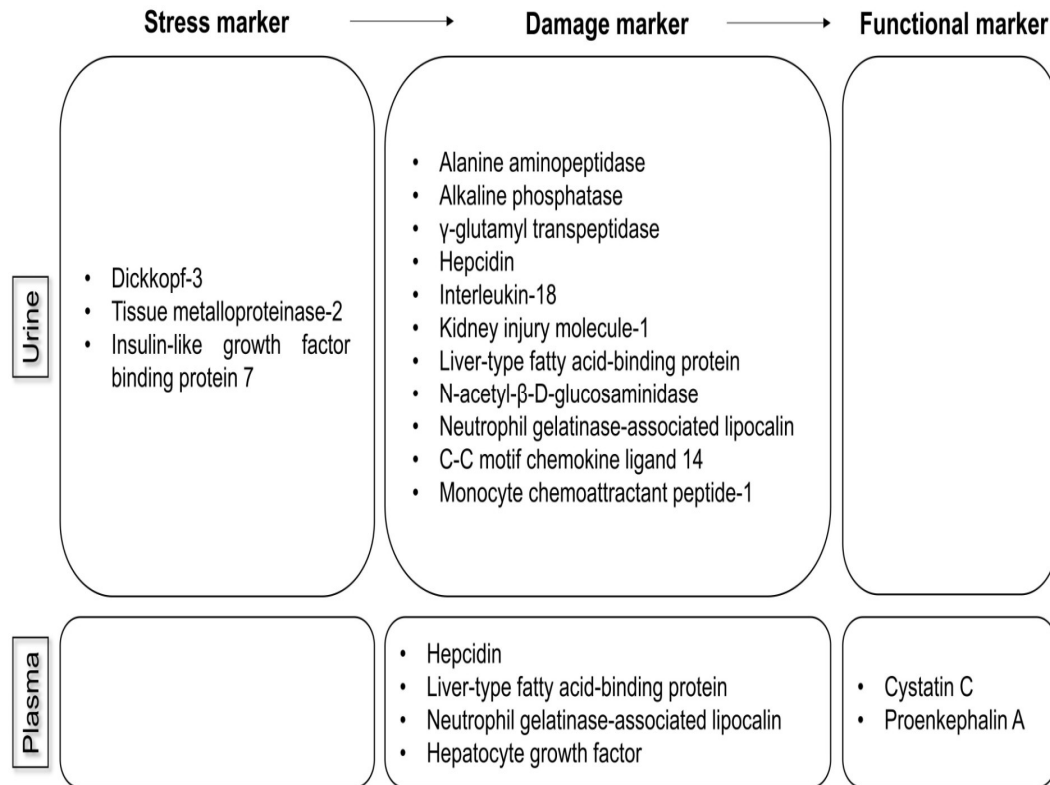


Figure 15: Classification des nouveaux biomarqueurs rénaux (289)

2.3.3.2. Milieux de dosage des nouveaux biomarqueurs rénaux

Trois milieux biologiques dans lesquelles le dosage des biomarqueurs est envisageable :(288)

- **Le tissu rénal** : nécessitant un acte invasif (ponction biopsie rénale)
- **Les urines** : dont la récolte est non invasive, avec une précocité de la libération du marqueur et une plus grande spécificité. néanmoins difficulté d'obtention en cas d'oligoanurie, en plus des interférences en cas d'infection urinaire surtout en unité de soins intensifs ou les malades sont sondés
- **Le sang** : en regard des limites du prélèvement urinaire, le prélèvement sanguin garde tout son intérêt. Parmi les 21 biomarqueurs urinaires et sanguins en cours d'investigation, plusieurs d'entre eux s'avèrent d'un intérêt certain, car plus précoces que la créatinine pour le diagnostic de l'IRA ou plus discriminants quant à son pronostic(288).

2.3.3.3. Les biomarqueurs les plus couramment étudiés

Les biomarqueurs les plus couramment étudiés (tableau17) sont : CysC, NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP, IGFBP7, TIMP-2, Clusterin, and Proenkephalin A119-159 (Penkid)

Tableau 17: Caractéristiques des nouveaux biomarqueurs de l'IRA(286)

Biomarqueur	Echantillon	Classe	Origine
TIMP-2	Urine	Stress	Tubule distal
IGFBP-7	Urine	Stress	Tubule proximal
NGAL	Urine plasma	lésionnel	Tubule distal, cellules épithéliales , neutrophiles
KIM-1	Urine	Lésionnel	Tubule proximal
L-FABP	Urine	Lésionnel	Tubule proximal
Cystatine C	Plasma	Fonctionnel	Cellules nucléées
Proenkephaline A	Plasma	Fonctionnel	Système nerveux central, cœur, rein, intestin, poumon, muscle squelettique, cellule immunitaires

2.3.3.3.1. La Cystatine C

Glycoprotéine totalement filtrée par le glomérule puis réabsorbée et entièrement catabolisée par le tubule. Sa concentration plasmatique dépend principalement du taux de filtration glomérulaire et se présente comme une alternative à la créatinine comme biomarqueur fonctionnel(290).

C'est un biomarqueur établi du DFG. En outre, il a été proposé comme biomarqueur de dysfonction rénale pour le diagnostic et l'estimation de la sévérité de l'IRA (289).

Certaines études ont rapporté que l'augmentation de la Cys C indique une lésion tubulaire et prédit l'IRA 24 à 48h avant l'augmentation de la créatinine(291–293), avec un pouvoir discriminant à distinguer une NTA d'une atteinte prérenale (294). En contrepartie, d'autres investigations ont rapporté que les taux de Cys C peuvent être altérés par des causes non rénales telles que les maladies thyroïdiennes, le tabagisme, l'obésité, la corticothérapie et l'inflammation, mais pas l'inflammation aigue spécialement celle du sepsis (295–300). Cependant, ces études ont des limites significatives, l'idée que la Cystatine C puisse détecter l'IRA infraclinique nécessite d'être vérifiée dans d'autres études multicentriques surtout sur des malades avec un score de sévérité élevé (293).

La cystatine C peut être largement mesurée par la plateforme de biologie clinique, par des méthodes traçable à la fédération internationale de chimie clinique IFCC et l'institut des mesures et matériel de référence IRMM (Institut des matériaux de référence et mesures) (301).

2.3.3.3.2. KIM-1

C'est une protéine transmembranaire d'origine tubulaire, indétectable chez le sujet sain, libérée En réponse aux lésions tubulaire, le composant extracellulaire de KIM-1 est libéré de la membrane cellulaire vers la lumière tubulaire (302,303)

La KIM-1 joue un rôle dans l'élimination des cellules apoptotique, elle est aussi douée de propriétés anti-inflammatoires (304–306) (figure16). Sa concentration urinaire augmente quelques heures après la lésion tubulaire toxique ou ischémique, bien avant l'augmentation de la pCr (307), elle peut servir donc de marqueur précoce d'IRA. Elle est rarement exprimée par les autres organes, et n'est pas affectée en cas d'IRA prérenale, ni d'infections des voies urinaire et d'insuffisance rénale chronique (308).

Le dosage du KIM-1 Urinaire peut être utilisé pour différentier les patient avec lésion tubulaire aigue des autres types d'IRA, et il peut même prédire la survenue de ses conséquences à savoir le recours à la dialyse et la mortalité (2,309). La KIM-1 est d'ailleurs approuvée en Amérique du nord comme biomarqueur de néphrotoxicité dans les études de développement des médicaments (310)

Tous ces résultats font de KIM-1 un candidat potentiel comme biomarqueur structurel avec une grande sensibilité(288), d'autant plus qu'il peut facilement être mesuré au niveau des laboratoires biologiques (311).

Une récente méta-analyse portant sur des patients adultes a montré que KIM-1 était un bon prédicteur de l'insuffisance rénale aiguë, avec une sensibilité estimée à 0,74 (intervalle de confiance à 95 %, 0,62-0,84) et une spécificité de 0,86 (intervalle de confiance à 95 %, 0,76-0,90). Cependant d'autres études rapportent que son taux urinaire est impacté par le diabète, l'hypertension, l'ischémie cérébrale et les maladies inflammatoires, des facteurs qui réduisent sa spécificité (312). La combinaison de KIM-1 urinaire avec KIM-1 sérique pourrait augmenter la sensibilité et la spécificité du test pour la détection d'une lésion tubulaire aigue surtout chez les malades qui ne sont pas candidat à la biopsie rénale (313)

2.3.3.3.3. L-FABP

C'est une petite protéine cytoplasmique de 15kDA, exprimée abondamment dans les tissus avec métabolisme actif des acides gras (280), elle a été découverte pour la première fois dans le foie. (314). Néanmoins elle existe aussi au niveau de l'intestin, pancréas, poumon et rein. Elle joue un rôle dans le transport intracellulaire des acides gras vers la mitochondrie ou le peroxysome, elle a une grande affinité pour les produits d'oxydation des acides gras à longue chaîne suggérant qu'elle a un potentiel rôle anti oxydant. Elle joue aussi dans la régulation de l'expression des gènes (figure 16) participant dans le maintien de l'homéostasie intracellulaire des acides gras. (315,316). Elle est filtrées par les glomérules et réabsorbées par le tube contourné proximal(248).

Dans des situations de stress oxydant ou d'ischémie, l'expression de son gène est activée, en cas d'atteinte tubulaire rénale il y aura surexpression de son gène et un défaut de réabsorption tubulaire du L-FABP ce qui va entraîner l'augmentation de son taux au niveau urinaire (317).

Les taux de L-FABP sériques et tissulaire peuvent indiquer la présence de dommages au niveau des cellules tubulaire rénales (318,319), il a été proposé comme biomarqueur de l'IRA (289). Dans une récente méta-analyse, sa sensibilité estimée était de 0.75 (95%CI, 0.69–0.80), et sa spécificité de 0.78 (95% CI, 0.71 –0.83), avec AUC de 0.82 (95% CI, 0.79–0.85) dans différentes situations cliniques : soins intensifs, chirurgie, IRA induite par les produits de contraste(320).

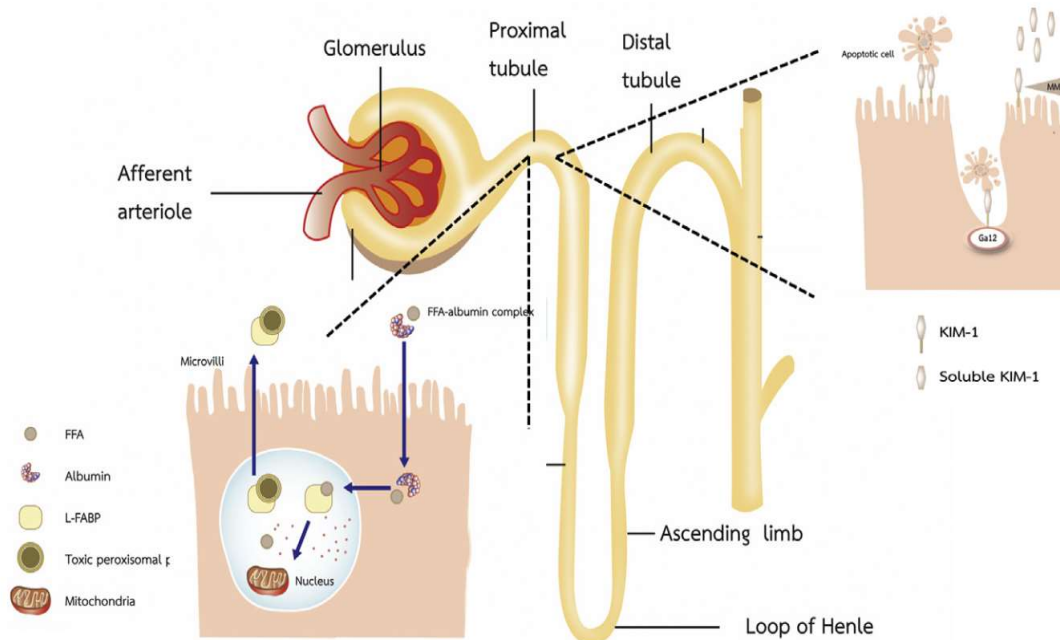


Figure 16: Rôle de L-FABP et de KIM-1(321)

2.3.3.4. TIMP-2 et IGFBP-7

Récemment, beaucoup de travaux se sont intéressés à la compréhension de la manière avec laquelle la cellule tubulaire fait face au stress avant la survenue de la lésion. Pendant le stress et comme mesure préventive, la cellule procède à l'arrêt de son cycle cellulaire, cependant cet arrêt peut aboutir à une réparation mal adaptative et éventuellement à la fibrose (322).

TIM-2 et IGFBP-7 interviennent dans le stade précoce du stress cellulaire en bloquant l'effet du complexe protéine kinase cycline dépendant (323–325) (figure 17). Il s'agit d'un mécanisme de protection permettant d'éviter l'exposition au stress et aux lésions.

Le Tissue inhibitor of métalloprotéinase-2 est une protéine de 21KDa, il possède des propriétés anti-apoptotiques et prolifératives, l'insulin-like growth factor-binding protein 7 quant à elle est une protéine de 29 KDa, elle agit comme antagoniste du récepteur IGF-1 qui régule la vieillesse cellulaire et les processus tumoraux (326).

En réponse à une lésion cellulaire ischémique ou toxique, ces deux protéines sont sécrétées dans les cellules tubulaires rénales lésées et bloquent la prolifération des cellules endothéliales (figure 17). Elles affectent également la disponibilité des facteurs de croissance de l'insuline, qui sont nécessaires à la suppression des tumeurs et à la sénescence cellulaire ou au processus

de vieillissement pendant la phase de réparation de l'IRA. Cependant, si l'arrêt du cycle cellulaire se prolonge, ils entraînent une fibrose et une maladie rénale chronique(326).

TIMP-2 et IGFBP-7 urinaires sont deux nouveaux biomarqueurs d'arrêt du cycle cellulaire. Ils sont utilisés en association et ont été récemment approuvés par la Food and Drug Administration(327). Ce sont des marqueurs de stress qui permettent de détecter rapidement, dans les 24 heures, les lésions cellulaires ischémiques ou toxiques à l'origine de l'insuffisance rénale aiguë(326).

Dans l'étude Sapphire menée auprès de 728 patients en état critique souffrant de sepsis, d'état de choc, de chirurgie majeure et de traumatisme, Kashani et al. ont validé TIMP-2 et IGFBP7 avec une AUC combinée la plus élevée de 0,80 (0,76 et 0,79, respectivement)(328).

La multiplication des concentrations des deux biomarqueurs (c'est-à-dire $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$) permet d'obtenir un score de risque d'insuffisance rénale aiguë. $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$ chez les humains en bonne santé se situe entre 0,04 et 2,22 (ng/ml)²/1000 (329). Un seuil > 0,3 est un puissant prédicteur de l'IRA et une valeur > 2,0 indique un stress rénal plus élevé et une IRA probable dans les 12-24 heures avec risque de progression à des stades plus sévères (330).

Il est intéressant de noter que la concentration urinaire de $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$ n'augmente pas en cas d'IRC stable (329).

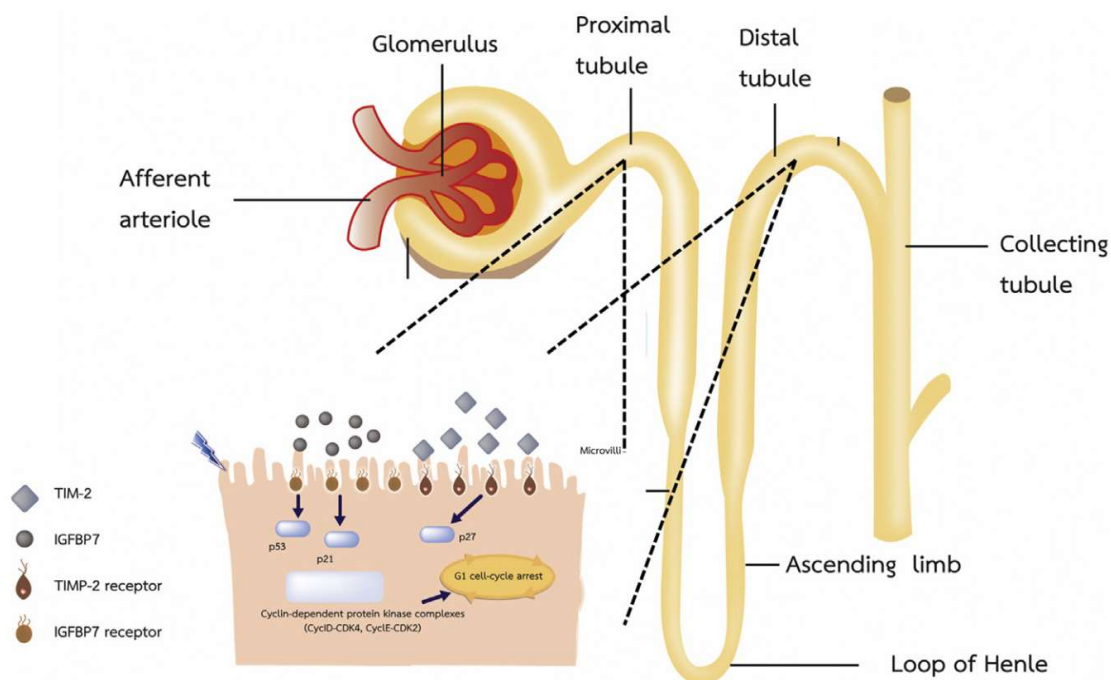


Figure 17: Mécanismes de réponse des cellules tubulaires à l'agression ischémique ou toxique .(321)

TIMP-2 et IGFBP7 augmentent et activent p53, p21 et p27, ce qui entraîne l'inhibition de la fonction des complexes CDK (protéine kinase dépendante des cyclines) et l'arrêt du cycle cellulaire dans les cellules des tubules rénaux

2.3.3.3.5. Interleukine 18 IL-18

L'IL-18 est une cytokine pro-inflammatoire de la famille des interleukines-1 générée par les monocytes/macrophages et d'autres cellules présentatrices d'antigènes. L'IL-18 fonctionne comme un précurseur inactif et est synthétisé par divers tissus, tels que les monocytes, les macrophages, les cellules épithéliales tubulaires proximales et les cellules du canal intercalaire des canaux collecteurs.(331), elle est intracellulaire et est convertie en la forme active par la caspase-1(27).

Elle augmente en cas de processus inflammatoire endogène tel que la septicémie, l'inflammation articulaire, intestinale, hépatique et le lupus. Elle est synthétisée en réponse à l'ischémie dans différents organes, notamment les reins, le cœur et le cerveau. C'est un médiateur de la lésion tubulaire aiguë, induisant une nécrose tubulaire par la médiation de la lésion d'ischémie-reperfusion et l'infiltration de neutrophiles et de monocytes dans le parenchyme rénal (332).

Dans l'ensemble, seules quelques études cliniques ont testé l'utilité du dosage de l'IL-18 urinaire en tant que biomarqueur de l'IRA où il apparaît comme un biomarqueur prometteur présentant une certaine précision diagnostique dans le diagnostic initial de l'insuffisance rénale aiguë (333). Des résultats modérés pour la prédiction de l'IRA ont été retrouvés chez la population pédiatrique après chirurgie cardiaque (334,335), mais pas de prédiction fiable dans la population générale des soins intensifs (336) ou aux urgences (337). Ces incohérences peuvent résulter de l'absence d'un consensus clair sur le cut-off approprié de l'IL-18(333).

Bien que la valeur pronostique et diagnostique de l'IL-18 soit limitée, l'utilisation d'un traitement anti-IL-18 pourrait être une option potentielle de traitement de l'IRA à l'avenir, faisant de l'IL-18 urinaire un biomarqueur complémentaire important. Il serait plausible que les patients ayant un taux élevé d'IL-18 dans l'urine bénéficient davantage d'un traitement anti-IL-18, alors que les patients ayant un faible taux d'IL-18 n'en bénéficient pas (27,312).

2.3.3.3.6. Proenkephaline A 119-159(Penkid)

La proenkephaline A 119-159 (Penkid) est un peptide de 5 kDa identique aux précurseurs des met-enképhalines et des leu-enképhalines. Elle est considérée comme un marqueur alternatif des peptides opioïdes endogènes instables que sont les enképhalines(338). Les récepteurs des enképhalines notamment le récepteur γ opioïde sont exprimés dans certains tissus, particulièrement le rein (339). Elle est totalement filtrée au niveau glomérulaire(340), ainsi un taux élevé de Penkid est inversement corrélé au DFG, elle est considérée ainsi comme biomarqueur fonctionnel(312). Elle permettrait d'identifier l'IRA 48 heures avant la créatinine sérique, avec une bonne spécificité même dans un contexte de sepsis majeur (341).

2.3.3.3.7. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL)

Voire chapitre 3

2.3.3.4. Place des nouveaux biomarqueurs dans l'IRA

L'ensemble de ces «nouveaux» biomarqueurs de dommages tubulaires possèdent des performances analytiques – spécificité et sensibilité – variables selon le contexte clinique, entre ~0.5 et ~0.95 (342–344). Le moment de collecte du prélèvement urinaire et l'état du patient (type d'intervention subit, comorbidités, infections, etc.) module la performance clinique de ces biomarqueurs.

En plus de l'aide au diagnostic différentiel, certains de ces biomarqueurs ont prouvé leur pertinence dans la prédiction de la survenue d'une IRA avant même l'augmentation de la créatinine ou encore, évaluer la progression et le pronostic une fois l'IRA confirmée (sévérité, besoin de dialyse et mortalité) (342,343). IL-18, NGAL et la combinaison du TIMP-2*IGFBP-7, plus particulièrement, semblent offrir jusqu'à présent la meilleure évaluation des risques et des complications (342,343,345). Ces nouveaux biomarqueurs ont toutefois certaines limites qui expliquent, en partie, leur intégration tardive en clinique. Par exemple, KIM-1 est également augmenté d'un carcinome des cellules rénales (344). NGAL, quant à lui, est aussi sécrété par les neutrophiles activés et peut augmenter de façon non-spécifique en présence d'une infection urinaire ou systémique importante (345,346). De ce fait, il faut bien prendre en compte leur performance clinique en plus de leurs limitations intrinsèques.

2.3.3.5. Intérêt de l'utilisation d'un panel de biomarqueurs

L'insuffisance rénale aiguë est un syndrome complexe aux étiologies multiples et variées, elle survient souvent dans le cadre de maladies systémiques telles que le sepsis. Il est possible d'améliorer la capacité à prédire le risque dans des situations cliniques aussi complexes en mesurant simultanément plusieurs biomarqueurs ou en combinant les biomarqueurs avec d'autres estimations du risque. Des stratégies similaires ont été testées dans le domaine des maladies cardiovasculaires(347–349). Ce type d'approche pourrait être efficace pour définir le risque et le pronostic de l'IRA (350). Des combinaisons de biomarqueurs de l'IRA ont été décrites dans plusieurs publications(350–352).

Arthur et al. ont étudié la capacité de 32 biomarqueurs potentiels à prédire l'aggravation de l'IRA ou le décès chez 95 patients souffrant d'IRA légère après chirurgie cardiaque. Dans cette étude, la combinaison d'un marqueur de lésions tubulaires (KIM-1) et d'un médiateur inflammatoire (IL-18) était la plus prédictive de la sévérité de l'IRA et de la mortalité(353). Dans une autre étude, Prowle et al. ont montré que la combinaison d'un biomarqueur de lésion tubulaire et un biomarqueur de filtration glomérulaire permettaient de mieux prédire l'IRA chez patients à haut risque subissant un pontage cardiopulmonaire(354).

L'analyse simultanée d'un groupe de biomarqueurs peut fournir des indices sur l'étiologie prédominante d'agressions rénales coexistantes (sepsis, hypovolémie, néphrotoxicité) (208).

Selon les dernières recommandations émises lors de la conférence de consensus de l'Initiative pour la qualité des maladies aiguës (ADQICC) en 2019, la combinaison de biomarqueurs de dommages et de biomarqueurs fonctionnels, ainsi que des informations cliniques, est proposée pour améliorer la précision du diagnostic de l'IRA, pour reconnaître les différents processus physiopathologiques, pour discriminer l'étiologie de l'IRA et pour évaluer sa sévérité (289).

La combinaison de l'évaluation simultanée d'un marqueur fonctionnel et d'un marqueur lésionnel peut aider à stratifier les patients en 4 sous-groupes (figure 18) : pas de changement de marqueur, marqueur fonctionnel seul, marqueur lésionnel seul, ou changement à la fois des marqueurs fonctionnels et des marqueurs lésionnels. Cette catégorisation permet d'identifier une nouvelle catégorie de patients susceptibles de présenter une IRA « infra clinique », c'est-à-dire une augmentation des marqueurs de lésions sans perte simultanée de la fonction rénale (figure 18, quadrant supérieur droit) (355). Dans ces conditions, par exemple en cas d'exposition à des médicaments néphrotoxiques, la perte de fonction peut ne pas se développer du tout ou être observée à un certain intervalle de temps après la détection de la lésion rénale. Bien que les preuves directes soient rares, il semble que ces patients présentent un risque plus élevé de résultats défavorables, y compris la nécessité d'une thérapie de réanimation et la mortalité, que les patients qui ne présentent pas d'augmentation des niveaux de biomarqueurs lésionnels (356).

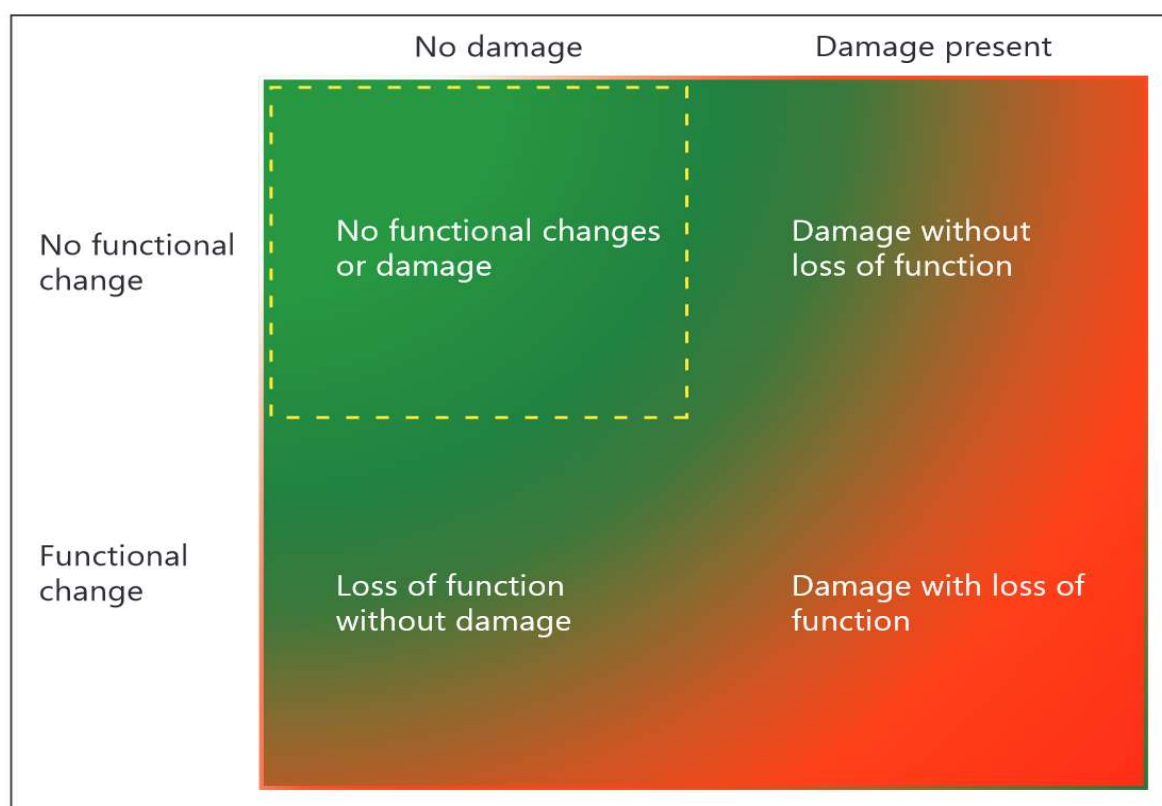


Figure 18: Nouveau spectre de l'IRA basé sur la combinaison de marqueurs fonctionnels et lésionnels(355)

Le biomarqueur fonctionnel inclue la créatinine sérique et le débit urinaire, mais un autre biomarqueur fonctionnel peut aussi être inclus.

Suite à cette recommandation, de nouveaux critères de diagnostic et de classification de l'IRA ont été proposés (tableau 18). Les patients présentant une positivité des biomarqueurs de lésions sans augmentation ou diminution du niveau de créatinine plasmatique (pCr) et n'atteignant pas les critères de débit urinaire doivent être classés au **stade 1S**. La réévaluation doit être effectuée en fonction du contexte clinique du patient et des tendances temporelles. Les patients qui

atteignent les critères de pCr et de DU sans augmentation du biomarqueur sont définis comme étant au **stade 1A**, et ceux qui atteignent les critères de pCr et de DU avec une augmentation du biomarqueur sont reclassés au **stade 1B**. La positivité du biomarqueur doit être basée sur son mécanisme et sur un seuil défini.

Tableau 18: Nouvelle proposition de définition de l'IRA (289)

Stade	Critère fonctionnel	Critère lésionnel (biomarqueur)
1S	Pas de changement de la pCr et du DU	Positif
1A	Augmentation de la pCr ≥ 3 mg/l en 48h ou $\geq 150\%$ sur une période ≤ 7 jours et/ou DU $< 0,5$ ml/kg/h pendant > 6 h	Négatif
1B		Positif
2A	Augmentation de la pCr $> 200\%$ et/ou DU $< 0,5$ ml/kg/h pendant > 12 h	Négatif
2B		Positif
3A	Augmentation de la pCr $> 300\%$ (≥ 40 mg/l avec augmentation aigue ≥ 5 mg/l) et/ou DU $< 0,3$ ml/kg/h pendant 24h ou anurie pendant > 12 heures et/ou nécessité d'épuration extra rénale	Négatif
3B		Positif

Chapitre 3

**NGAL « Neutrophil Gélatinase
Associated lipocalin »**

3. NGAL « Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin »

3.1. Définition et structure

Le neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) ou Lipocaline-2 ou sidéocaline a été identifié pour la première fois par Triebel en 1992, dans le surnageant des polynucléaires neutrophiles activés(357).

C'est une protéine de 25 kDa liée à la gélatinase des neutrophiles (métalloprotéinase matricielle-9, MMP-9). Elle appartient à la superfamille des lipocalines(358).

Les lipocalines sont une famille de plus de 20 petites protéines caractérisées par leur structure tridimensionnelle (figure 19) , organisée en huit feuillets β antiparallèles formant un calice au fond duquel un ligand hydrophobe peut se nicher (359).

Cette structure leur permet de jouer le rôle de transporteur de diverses substances telles que les rétinoïdes, l'acide arachidonique, les prostaglandines, les acides gras, les stéroïdes et le fer(360)

Le NGAL existe sous trois formes (289) :

- Glycoprotéine monomérique : de 25KDa composée de 178 acides aminés. Elle est produite par les neutrophiles et les tissus épithéliaux, y compris les cellules tubulaires
- Protéine homodimérique de 45 kDa formé de deux monomères identiques lié par une liaison disulfure, elle est produite par les neutrophiles
- Protéine hétérodimérique de 135 kDa : Elle s'hétérodimérise avec la métalloprotéase matricielle 9 (MMP9), elle est produite par les cellules tubulaires.

Outre la MMP9, le NGAL se lie à de petites molécules porteuses de fer appelées sidérophores qui agissent comme chélateurs/transporteurs de fer (361).

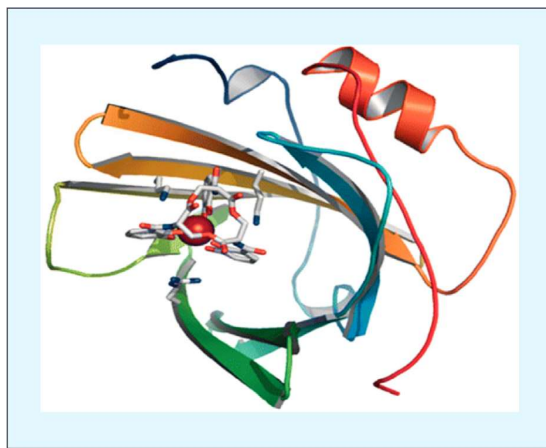


Figure 19: Représentation schématique de la structure tridimensionnelle de NGAL(362)

3.2. Synthèse :

Sa synthèse est contrôlée par le gène NGAL dénommé aussi HNL (human neutrophil lipocalin) ou LCN2 (lipocaline2). Le gène composé de sept exons est situé sur le chromosome 9 (9q34) présentant une région non transcrite en 5' du gène de 63 nucléotides et une région codante de 591 nucléotides(363).

La région promotrice du gène NGAL contient des sites de liaison à un certain nombre de facteurs de transcription, notamment le facteur nucléaire kB (NF-kB). Ceci pourrait expliquer l'expression constitutive et inducible du NGAL dans plusieurs tissus non hématopoïétiques (360).

La protéine NGAL est synthétisée au stade myélocytaire précoce de la granulopoïèse pendant la formation des granules secondaires, les neutrophiles périphériques matures n'expriment pas l'ARN messager (ARNm) de NGAL(364).

L'ARNm du NGAL est normalement exprimé dans divers tissus humains (figure 20), notamment les reins, la moelle osseuse, la prostate, l'utérus, les glandes salivaires, l'estomac, le côlon, les poumons et le foie(360,365,366). La plupart de ces tissus sont susceptibles d'être exposés à des micro-organismes et expriment donc la protéine NGAL à de faibles niveaux(367).

La production intrarénale de NGAL se fait principalement au niveau de la branche ascendante épaisse de l'anse de Henle et des cellules intercalaires du canal collecteur. Le NGAL peut également être détecté dans l'épithélium tubulaire proximal (368,369).

Lors d'une inflammation et/ou d'une infection, le recrutement et l'activation de polynucléaires font de ce tissu ou de cet organe agressé, une zone de production et de sécrétion de NGAL(363). Son expression peut être induite de manière significative lors de lésions épithéliales et notamment tubulaires rénales(366).

Le NGAL plasmatique est librement filtré par le glomérule, il est largement réabsorbée dans les tubules proximaux par une endocytose efficace dépendante de la mégaline(370)

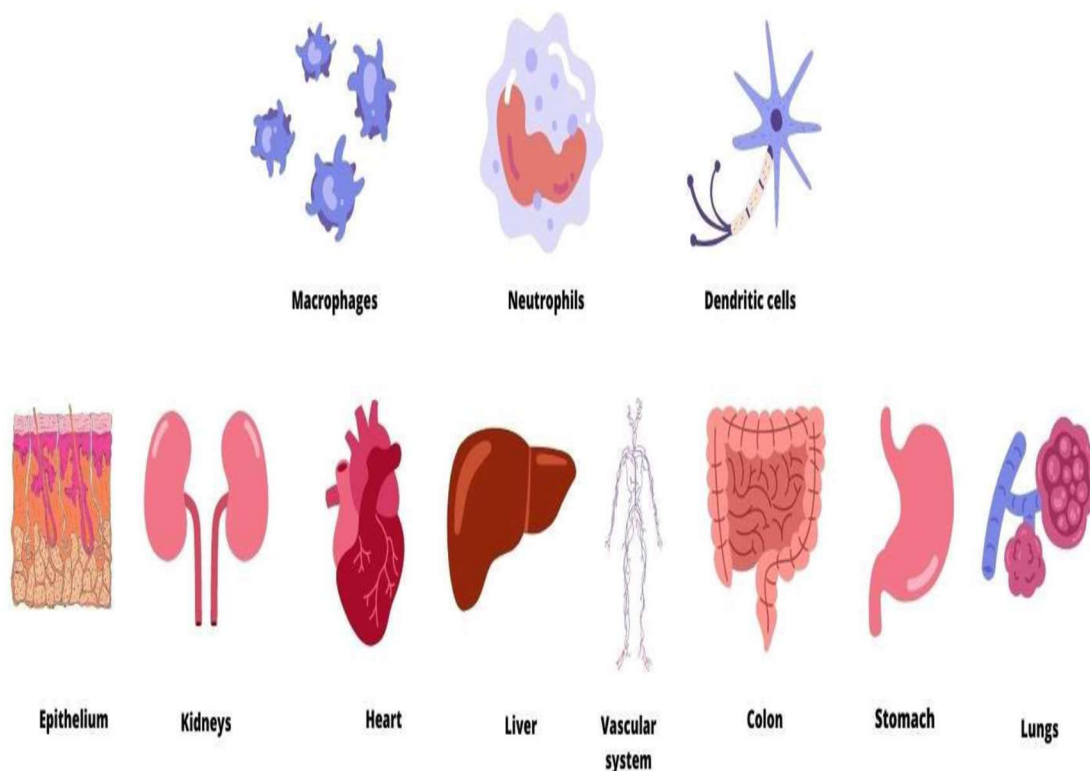


Figure 20: Tissus d'expression de NGAL (371)

3.3. Rôle du NGAL

Le NGAL doit se lier à des récepteurs membranaires spécifiques pour pouvoir pénétrer la cellule et exercer sa fonction. Deux types de récepteurs ont été identifiés : (372,373)

- **Le 24p3R** ; qui représente la plus importante cible cellulaire. son rôle est multifactoriel. Il régule les concentrations intracellulaires de fer. Il est exprimé dans différents tissus notamment dans les cardiomyocytes avec une surexpression au cours de la myocardite, il est impliqué dans la prolifération des cellules musculaires lisses, le remodelage cardiaque et la fibrose (374,375).
- **Le complexe mégaline multiscavenger**, est un récepteur endocytaire multi ligand, il appartient à la famille des récepteurs des lipoprotéines de faible densité (376). Il a été démontré qu'il se lie à diverses lipocalines (377,378), il est exprimé dans divers épithéliums et en particulier dans les épithéliums à forte capacité d'absorption tels que l'épithélium du tubule rénal, de l'iléon ou du plexus choroïde dans le cerveau(379). Il a également été détecté dans des cardiomyocytes cultivés in vitro (380), ainsi que dans différents types de cellules immunitaires telles que les cellules T, les cellules B, les granulocytes, les monocytes/macrophages et de nombreux types de cellules cancéreuses (381,382). Le rôle du récepteur de la mégaline n'est pas encore bien compris. Des études ont montré qu'il se lie au NGAL avec une grande affinité, bien supérieure à celle d'autres lipocalines(368). Il est impliqué dans divers processus cancéreux tels que la prolifération, la migration, l'angiogenèse, l'immunotolérance et la résistance aux médicaments multiples (383).

3.3.1. Rôle dans le transport du Fer et l'induction de l'expression des gènes

Le NGAL est internalisé dans la cellule, seule (Apo-NGAL) ou en complexe avec un sidérophore (Holo-NGAL). Ces deux formes ont des actions opposées : (363)

- l'Apo-NGAL est capable de capturer des molécules de fer qu'elle va exporter dans l'espace extracellulaire et ainsi entraîner une déplétion en fer ;
- l'Holo-NGAL est transporté au niveau du cytoplasme. Le complexe fer—sidérophore peut être libéré et activer les voies fer-dépendantes (expression de gènes fer dépendant tels que ceux de la ferritine et du récepteur de la transferrine). Le NGAL va ensuite être détruit dans la cellule ou recyclé en Apo-NGAL (figure 21).

Le complexe NGAL-sidérophore a la capacité de récupérer le fer d'organes comme le foie et la rate, et de l'orienter vers le rein altéré (384). Ces observations suggèrent pour la première fois, l'existence d'une voie alternative de délivrance du fer (distincte du système principal reconnu par l'intermédiaire de la transferrine) (363).

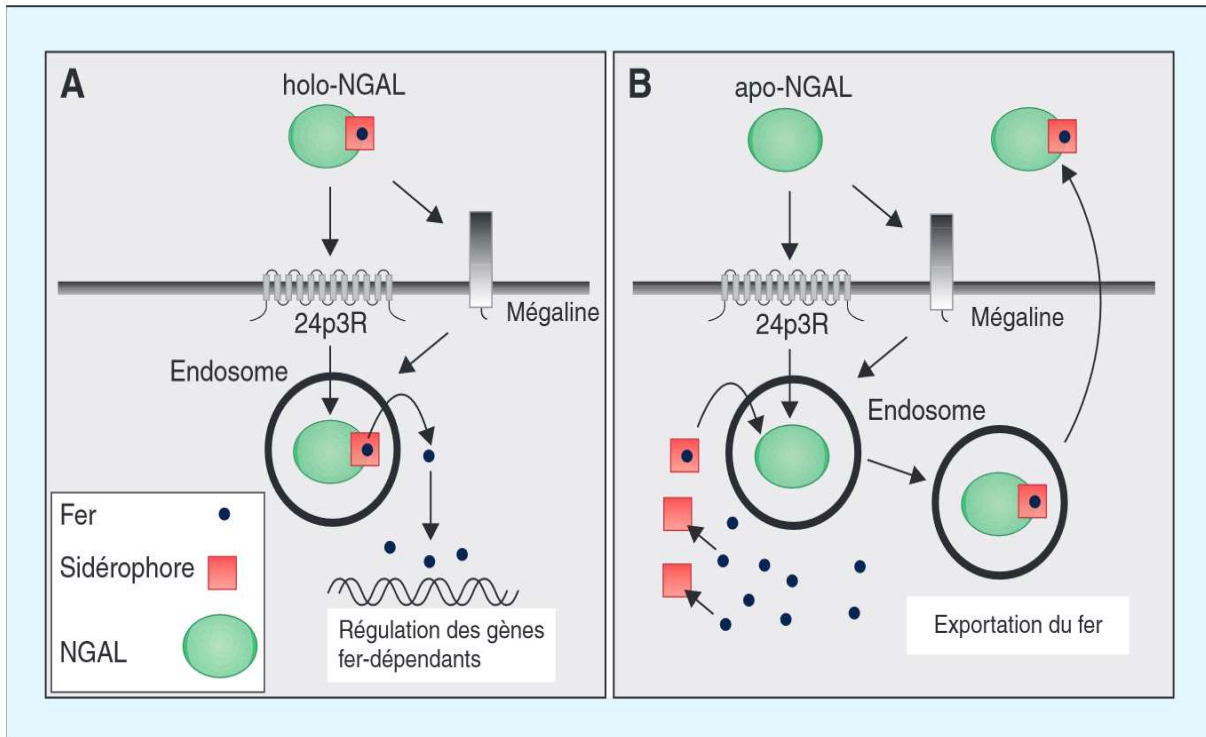


Figure 21: Modèle schématique de la circulation du fer médiée par le NGAL(370)

3.3.2. Propriétés bactériostatiques

Le NGAL joue un rôle comme protéine de la phase aigüe de l'inflammation et prend part dans le processus immunologique antibactérien(371). Il pourrait avoir des propriétés bactériostatiques (366). Pendant le processus inflammatoire, les bactéries produisent des sidérophores afin de capter le fer de l'espace extracellulaire, la forte affinité des sidérophores pour le fer entraîne sa dissociation de la lactoferrine et de la transferrine et son transfert dans le pathogène(385). Elles utilisent des transporteurs spécifiques pour récupérer le complexe sidérophores-fer, assurant ainsi leur approvisionnement en fer. La capacité de NGAL à capturer et à épuiser les sidérophores fait de lui un agent bactériostatique qui empêche la croissance de ces souches bactériennes en épuisant leurs réserves de fer intracellulaires (figure22)(366,370,386). Bien que la séquestration des sidérophores bactériens soit la principale fonction bactériostatique de NGAL, il est également impliqué dans l'activation et la transformation des cellules T vers le type Th1 (387). La fonction des neutrophiles est altérée en cas de déficit en NGAL. Ceci peut entraîner un dysfonctionnement de la chimiotaxie, de l'adhésion et de la migration des cellules inflammatoires (388). D'ailleurs les patients avec un taux bas en NGAL seraient plus susceptible d'avoir des infections bactériennes(366).

Les infections bactériennes représentent les situations les plus fréquentes d'augmentation du taux de NGAL, par libération massive de neutrophiles activés. Cependant, les augmentations du taux de NGAL, peuvent ne pas être associées à des processus infectieux, notamment en cas d'inflammation des voies aériennes distales ou proximales, de l'intestin ou dans certains types de cancers (389)

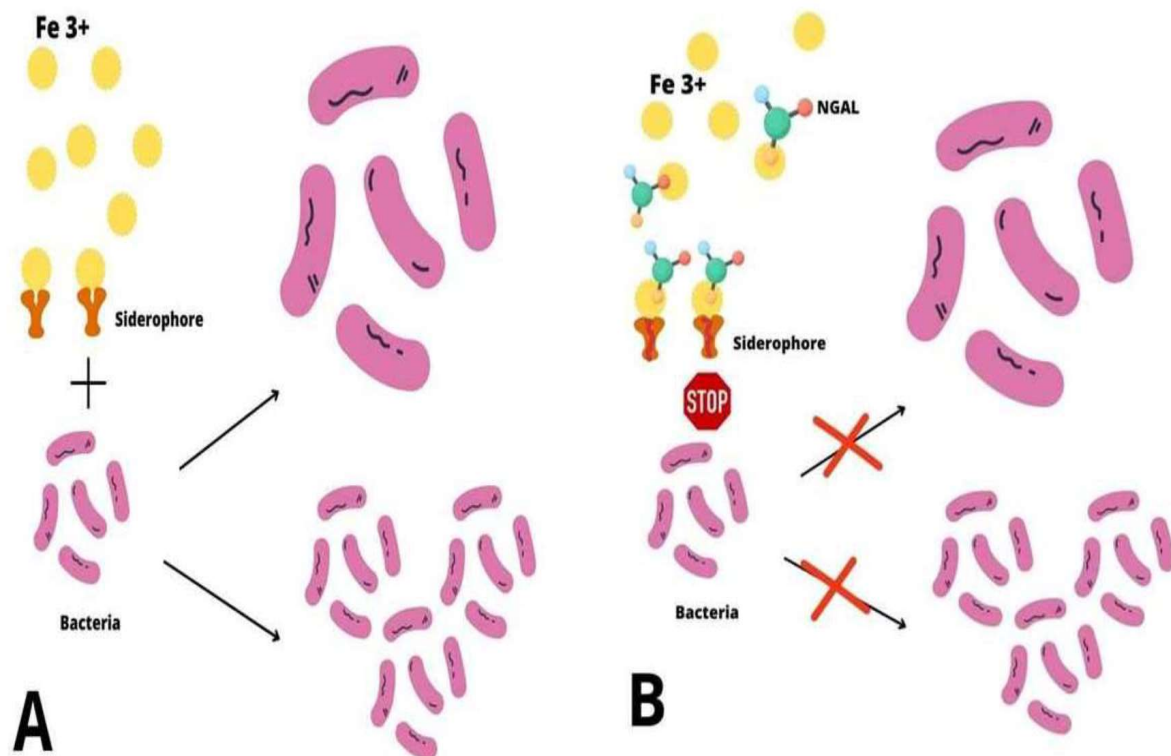


Figure 22: Le mécanisme antibactérien de NGAL(371)

Le NGAL est également impliqué dans les infections fongiques. Bien que le rôle exacte ne soit pas encore bien connu, une expression du gène de NGAL a été observée dans la candidose(390). Dans l'infection virale, l'induction de l'expression du gène NGAL a été documentée dans les cellules épithéliales de patients atteints d'infections par le papillomavirus humain (391) et le rotavirus (392). En revanche, chez les patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le taux sérique de NGAL est faible en raison de la diminution du nombre de neutrophiles et de l'altération de leur fonction(393).

3.3.3. Facteur de croissance et de différenciation

L'Holo-NGAL est internalisé au niveau des cellules tubulaires rénales via la mégaline (figure 21) et pourrait favoriser la prolifération cellulaire rénale ou, à l'opposé, avoir un effet pro apoptotique, selon qu'il relâche ou capte le fer dans le milieu intracellulaire(370).

Il est impliqué dans le développement embryonnaire rénal. En effet, l'holo-NGAL est sécrété par le bourgeon urétéral et peut induire la genèse de l'épithélium tubulaire(394). Au cours du développement du rein, le NGAL favorise la différenciation épithéliale des progéniteurs mésenchymateux, ce qui conduit à la formation des glomérules, des tubules proximaux, de l'anse de Henle et des tubules distaux (395,396).

Par ailleurs, il a une activité plus complexe dans le cycle cellulaire en interagissant avec plusieurs autres récepteurs et ligands, tels que la métalloprotéase MMP-9, empêchant ainsi sa dégradation, et des protéines kinases extracellulaires impliquées dans plusieurs réponses biologiques, telles que la prolifération et la différenciation cellulaires(397).

Le NGAL représente un facteur clé dans la régulation de la croissance érythrocytaire en raison de sa capacité à inhiber la maturation et la différenciation des précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse. Lorsqu'il est administrée par voie intraveineuse, Le NGAL purifié est absorbé dans les tubules proximaux rénaux et conserve l'intégrité histologique, la fonction et la viabilité cellulaire dans les tubules proximaux après une ischémie(398). Les effets protecteurs du NGAL sur les reins dépendent, au moins en partie, de l'activité de l'enzyme hème oxygénase (399).

3.4. Dosage du NGAL

3.4.1. Indications

Principaux domaines d'utilisations de NGAL (363) :

- Marqueur précoce de l'insuffisance rénale aiguë après chirurgie cardiaque de l'enfant et de l'adulte ;
- Marqueur discriminant entre insuffisance rénale aiguë ; insuffisance rénale chronique ou hyperazotémie prérénale dans un service d'urgence ;
- En réanimation, diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë de manière plus précoce.

3.4.2. Etape préanalytique

Le NGAL est dosé dans les urines, le plasma et le sérum.

La présence dans les polynucléaires neutrophiles de NGAL rend préférable l'utilisation de plasma pour le dosage sanguin, de même, l'urine doit être centrifugée avant dosage notamment en cas d'infection urinaire.

Pour l'urine : après 24 heures de stockage à 4 °C, le taux de NGAL diminue de plus de 20 %, un stockage rapide à -80°C est donc conseillé (400,401)

Pour le plasma prélevé sur l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) : la stabilité de l'échantillon est de 8 heures à température ambiante et de plusieurs mois à - 20 °C(357)

Une congélation inférieure à -70 °C est recommandée pour une plus longue conservation(402)

Trois cycles de congélation/décongélation sur trois jours consécutifs n'ont pas montré de variation significative du taux de NGAL (donnés BioPorto® Diagnostics).

Interférences : les échantillons lipémiques et hémolysés doivent être rejetés(363).

3.4.3. Méthodes de dosage

Une variété de méthodes de dosage de NGAL a été utilisée dans les travaux publiés, dans les premières études, le NGAL sérique et urinaire étaient dosés par les techniques Western blot (398). Les techniques immunoblot, techniques longues, ont été abandonnées au profit des techniques ELISA qui sont relativement plus rapides (367).

3.4.3.1. Techniques ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Les kits ELISA commercialisés sont basés sur le principe ELISA sandwich

Le dosage est réalisé sur des microplaques sur lesquelles est fixé un anticorps monoclonal anti-NGAL (anticorps de revêtement). Le NGAL complexé à cette anticorps va être détecté et pris en sandwich par un anticorps de détection qui est un autre anticorps monoclonal conjugué à une enzyme (la peroxydase de raifort =horseradish peroxydase : HRP) ; l'ajout d'un substrat

spécifique contenant la tétraméthylbenzidine (TMB) aux puits va se traduire par une coloration. La réaction enzymatique est stoppée chimiquement, et l'intensité de la coloration mesurée à 450 nm est proportionnelle à la concentration de NGAL. Cette dernière est déterminée dans l'échantillon par interpolation sur une courbe d'étalonnage créée à partir des étalons(357).

Elle présente l'inconvénient de toutes les méthodes ELISA en microplaque, à savoir la durée de l'analyse (trois à quatre heures) et l'impossibilité en pratique de réaliser des dosages unitaires(403).

3.4.3.2. Technique d'immunofluorescence

C'est un test d'immunodosage rapide avec une lecture par fluorescence, il a été développé pour la mesure rapide de NGAL dans le plasma. Les échantillons doivent être soit du sang total collecté dans des tubes EDTA, soit du plasma.

Triage® Meter est un appareillage au lit du malade qui utilise le principe d'immunofluorescence. Le dispositif d'essai est une cassette en plastique à usage unique qui contient un anticorps monoclonal spécifique de NGAL conjugué à une nanoparticule fluorescente, un antigène NGAL immobilisé sur une phase solide et des stabilisateurs. La présence de NGAL dans l'échantillon empêche la liaison des conjugués fluorescents à la phase solide imprégnée de NGAL contenue dans la zone de détection. La concentration de NGAL est donc inversement proportionnelle à la fluorescence détectée (technique par compétition).

Le dispositif est intégré à des caractéristiques de contrôle comprenant des immunodosages de contrôle négatif et positif, qui garantissent que le test fonctionne correctement et que les réactifs sont fonctionnels. L'étalonnage est effectué par l'instrument au moyen d'une puce spécifique au lot(367).

Il permet la mesure quantitative de la concentration de NGAL dans la plage de 60 à 1300 ng/ml, le résultat est affiché sur l'écran du Meter en 20 minutes environ. Les CV intra technique sont en moyenne de 11 % et les CV Inter technique de 13,5 %(357).

- Les Interférences :

L'hémoglobine (jusqu'à 5 mg/dl), les lipides (la tri oléine jusqu'à 30,17 mg/dl) ou la bilirubine (jusqu'à 0,15 µg/ml), ajoutés à des échantillons de plasma prélevés sur EDTA contenant le NGAL, n'interfèrent pas avec la détection de l'analyte.

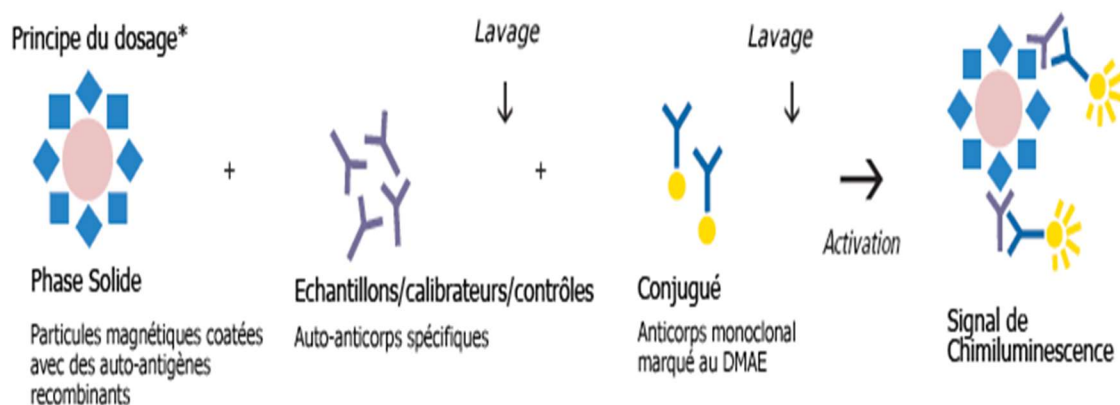
Les variations d'hématocrite entre 30 % et 60 % n'affectent pas de façon significative la détection de NGAL. De nombreux médicaments ainsi que des produits de contraste ont été testés et ne montrent pas d'interférence ni de réactivité croisée avec le test.

3.4.3.3. Technique d'immunochimiluminescence

Elle est fondée sur une réaction chimique émettant de l'énergie sous forme de lumière. La lumière émise traduit la quantité d'analyte présente dans l'échantillon. Des microparticules paramagnétiques recouvertes d'oxyde métallique et d'une couche de polymères sont utilisées pour ancrer des anticorps monoclonaux anti-NGAL. Le NGAL présent dans l'échantillon à doser est pris en sandwich entre les anticorps liés aux microparticules et les anticorps monoclonaux anti-NGAL couplés à du carboxamide d'acridinium (figure 23). Ce marqueur produit une émission lumineuse intense et permet, par conséquent, une sensibilité élevée.

Pendant l'exposition de la cuvette réactionnelle à un champ magnétique, le complexe formé est attiré par des aimants. L'échantillon et le réactif non liés aux microparticules sont éliminés par lavage. L'alcalinisation du milieu permet une oxydation de l'ester d'acridinium qui va être à l'origine du flash lumineux : l'émission de lumière est mesurée en unités relatives de lumière qui vont être proportionnelles à la quantité de NGAL présente dans l'échantillon

Les CV obtenus sont inférieurs à 6% et les valeurs obtenues sont linéaires jusqu'à 1500 ng/l.



*sauf indication contraire sur la notice d'utilisation

Figure 23: Principe du test sandwich chimiluminescence (404)

Le test s'est avéré bien corrélé avec le test ELISA. Son application clinique a été validée dans une étude portant sur 196 patients subissant un massage cardiaque(405).

3.4.3.4. Méthodes immunoturbidimétriques

Elle est basée sur la formation d'un complexe antigène-anticorps à l'origine d'une turbidité qui influencera la diffusion de la lumière. Un échantillon d'urine humaine ou de plasma est mélangé à un tampon de réaction. Après une courte incubation, la réaction est déclenchée par l'ajout d'une suspension d'immunoparticules (microparticules de polystyrène recouvertes d'anticorps monoclonaux dirigés contre NGAL). Le NGAL présent dans l'échantillon provoque l'agrégation des immunoparticules. Le degré d'agrégation est quantifié par la quantité de diffusion de la lumière mesurée en tant qu'absorption de la lumière. La concentration de NGAL dans l'échantillon est déterminée par interpolation sur une courbe d'étalonnage établie(367).

3.4.3.5. Méthodes émergentes

Les immunocapteurs électrochimiques traditionnels utilisent des anticorps anti NGAL marqués par une enzyme et des électrodes modifiées par des nanomatériaux pour améliorer la sensibilité et la sélectivité de la détection de NGAL (406–409). Cependant, les anticorps anti NGAL sont susceptibles d'être inactivés en raison des changements de température environnementale, de pH et d'autres conditions, pour pallier ce problème d'autres molécules de reconnaissance sont utilisées à la place des anticorps(410).

- Méthode utilisant des immunocapteurs électrochimique NGAL avec le peptide d'affinité spécifique NGAL BP1 (NGAL binding peptid)

NGAL BP1 est une séquence d'acides aminés utilisée à la place des anticorps anti NGAL comme éléments de reconnaissance biomoléculaire assemblé à une électrode d'or(411). Le NGAL BP1 présente une plus grande stabilité que les anticorps anti NGAL. La combinaison NGAL/ NGAL BP1 augmente de manière significative l'impédance de l'électrode en or. La quantification de NGAL est réalisée en fonction de la variation linéaire de l'impédance électrochimique. La limite de détection du capteur est de 1,74 ng/mL, ce qui est comparable aux kits de détection ELISA commerciaux.(410).

- Méthode utilisant un capteur électrochimique basé sur l'aptamère EAB(412)

Placé sur le patient, le capteur électrochimique à base d'aptamère EAB a la capacité de mesurer le NGAL en continu pendant 12 heures(413). Les extrémités 5' et 3' de l'aptamère sont modifiées avec du bleu de méthylène (comme transducteur de signal) et du thiol (comme lien avec l'électrode en or), respectivement. La combinaison de NGAL et de l'aptamère entraîne un changement de conformation de l'aptamère, rapproche le bleu de méthylène de l'électrode d'or et génère des signaux électrochimiques en augmentant le taux de transfert d'électrons. Le capteur EAB a dosé le NGAL dans des échantillons d'urine réels avec une résolution temporelle inférieure à la minute(410).

- Méthode Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) :

Le NGAL a trois formes moléculaires : monomère, homodimère et hétérodimère NGAL/MMP-9 1. Parmi eux, seul le monomère NGAL est le biomarqueur spécifique de l'insuffisance rénale aiguë(383). La plupart des méthodes actuelles ne peuvent pas distinguer efficacement ces formes moléculaires et conduisent facilement à des faux positifs dans le diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë. La méthode SERS adopte le film de nanocouche d'acide 4-mercaptobenzoïque (MBA)-Ag modifié par l'anticorps de NGAL comme substrat améliorant la SERS. Elle permet la détection spécifique de la forme moléculaire de NGAL (414).

3.4.4. Limites des méthodes de dosage commercialisées

La normalisation de tous ces dosages pose un problème car il n'existe pas de méthode de référence universellement acceptée pour la mesure de NGAL, ni de matériel de référence primaire pour l'étalonnage de cette méthode. Par conséquent, toutes les méthodes disponibles dans le commerce ne sont pas traçables à une méthode de référence internationalement acceptée et les calibrateurs qui accompagnent les kits disponibles dans le commerce sont produits et ont des valeurs attribuées "en interne". Cela peut limiter la transférabilité des valeurs d'un laboratoire à l'autre(367).

3.5. Valeurs de référence

■ Technique ELISA

0,7-9,6 ng/ml pour les urines.

37-106 ng/ml pour le plasma.

■ Technique d'immunofluorescence

La plage attendue des valeurs de NGAL plasmatique, mesurées par le test Triage® :

99,9 à 194,2 ng/ml

L'étude de Dent et al. en 2007, montre pour une population de 75 patients sans IRA, une moyenne de NGAL plasmatique de $66,1 \pm 2,0$ ng/ml. (415).

■ Chimiluminescence

Bennett et al., en 2008, établissent une corrélation entre la technique Elisa et la technique de dosage urinaire développée sur Architect® et donne, pour une population sans IRA, une valeur moyenne à $14,8 \pm 2,7$ ng/ml(405).

3.6. Variations biologiques

La variation biologique a été calculée comme un coefficient de variation (CV) de la valeur « absolue » de NGAL et comme un rapport à la créatinine urinaire dans les premières urines du matin. Le CV est compris entre **81 % et 124 %**. L'utilisation du ratio a permis d'améliorer significativement la variation intra-individuelle observée dans les mesures de NGAL. Ces données montrent que la variation biologique est considérable dans l'urine humaine de personnes en bonne santé et que les valeurs doivent être au moins doublées dans les études de suivi afin de déterminer une augmentation significative du NGAL(416).

Utiliser les valeurs « absolues » de NGAL urinaire ou le rapport avec la créatinine fait également l'objet d'une controverse. Dans une étude, Waikar et al. ont critiqué l'utilisation du ratio dans les situations d'IRA, car la production de créatinine n'est pas stable chez ces sujets et les valeurs de NGAL ne sont pas toujours les mêmes. la normalisation de tout biomarqueur par rapport à la concentration de créatinine urinaire peut entraîner une sous-estimation ou une surestimation de ce marqueur(417).

Le NGAL existe sous trois formes (monomère, homodimère, hétérodimère), le NGAL monomérique (et, dans une certaine mesure, hétérodimérique) est produit par les cellules épithéliales tubulaires, tandis que la forme dimérique semble propre aux neutrophiles. La présence de neutrophiles dans l'urine (lors d'une infection urinaire par exemple) peut expliquer la présence de NGAL dimérique. Cette diversité moléculaire doit être prise en compte pour le développement d'un test de quantification de NGAL dans l'urine(418–420).

3.7. Implication en pathologies

Le NGAL est exprimé dans de nombreux types de tissus et ses concentrations augmentent en cas de lésions. Les concentrations de NGAL augmentent dans de nombreux états pathologiques élucidés sur la figure 24 (392,421).

3.7.1. NGAL et désordres métaboliques

Le tissu adipeux est également source de NGAL, les concentrations de NGAL sont plus élevées en cas d'obésité, de diabète sucré de type 2 et de stéatose hépatique non alcoolique(422,423). Bien que le rôle du NGAL dans la pathogénie de l'obésité ne soit pas assez clair, il serait associé à la régulation du récepteur gamma activé par le proliférateur (PPAR gamma), une molécule qui participe à l'adipogenèse et à la lipogenèse(424). En outre, la fonction anti-inflammatoire de NGAL dans le tissu adipeux est également possible, en inhibant l'activité du facteur nucléaire κB (NF κB), qui antagonise l'effet du TNF-alpha (tumor necrosis factor-alpha) sur l'inflammation locale dans le tissu adipeux, augmente la production d'IL-6 (interleukine-6) et de la protéine chimio attractante monocyttaire-1 (MCP-1) ou inhibe la sécrétion de leptine et d'adiponectine(424,425).

L'estimation des concentrations de NGAL dans le sérum pourrait être utile pour prédire les complications métaboliques causées par l'obésité(426,422).

Par ailleurs, Le NGAL se montre comme un facteur de risque indépendant de la résistance à l'insuline. Il a été démontré l'existence d'une association entre NGAL et l'activité de la 12-lipoxygénase et du TNF-alpha dans le tissu adipeux, deux molécules impliquées dans le développement de la résistance à l'insuline (426).

Il est également facteur de risque de l'hypertension artérielle et les troubles du métabolisme lipidique(427–429).

Le NGAL est associé au métabolisme du glucose, sa synthèse est stimulée par l'hyperglycémie (430), et son taux urinaire pourrait être utilisé comme marqueur précoce de néphropathie diabétique(431,432), qui en corrélation avec le ratio microalbuminurie/créatininurie (433,434).

3.7.2. NGAL et cancer

Le NGAL est aussi un facteur de croissance, il stimule la croissance et la différenciation des cellules épithéliales(370). De ce fait, l'implication du NGAL dans différents cancers a été l'objet de différentes études.

Des preuves récentes indiquent que le NGAL est induit dans un certain nombre de cancers humains où il représente souvent un prédicteur de mauvais pronostic (435–439) . Il a été même démontré que le NGAL promouvait la progression du cancer du sein par l'induction de marqueurs mésenchymateux comme la fibronectine et la vimentine (440,441). Dans le carcinome thyroïdien, le NGAL est responsable de l'existence des cellules tumorales en régulant l'activité de NFκB , qui est liée à l'homéostasie du fer (442), le complexe NGAL/MMP-9 aurait aussi une implication dans le développement de métastases dans les carcinomes thyroïdiens (443), le carcinome épidermoïde de l'œsophage (444,445)et du cancer de la prostate(446,447). La protéine NGAL surexprimée se lie à la MMP-9, empêchant ainsi la dégradation de la MMP-9 et augmentant son activité enzymatique. L'activité de la MMP-9 favorise la progression du cancer par la dégradation des membranes basales et la matrice extracellulaire, en libérant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui favorise ainsi l'angiogenèse, l'invasion et les métastases(367), le complexe NGAL-MMP-9 piège aussi le fer dans les cellules cancéreuses, augmentant ainsi l'agressivité de la maladie. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour étudier la place du NGAL comme biomarqueur de la malignité et la possibilité de faire l'objet de thérapies anticancéreuses à l'avenir (448–451).

3.7.3. NGAL et anémie

L'effet régulateur du NGAL sur la maturation des érythrocytes suggère que la protéine pourrait être impliquée dans les maladies affectant les globules rouges, telles que l'anémie. Lorsqu'une anémie primaire survient, en particulier lorsqu'elle est aiguë, les tissus ont une double réponse au NGAL. Dans la moelle, la production diminue, alors qu'il y a une augmentation de la production périphérique afin de lutter contre le stress hypoxique (452). Plusieurs maladies systémiques sont associées à la présence d'une anémie secondaire (IRC, insuffisance cardiaque, inflammation chronique, etc.). Ces maladies induisent une augmentation des taux circulants de NGAL sérique. En raison de sa capacité à réduire l'érythropoïèse , il est raisonnable de suggérer que cette molécule puisse jouer un rôle dans l'induction ou l'aggravation de l'anémie (382,453).

3.7.4. NGAL et maladies cardiovasculaires

L'augmentation des taux sériques de NGAL chez les patients souffrant de complications cardiovasculaires pourrait être associée à un dysfonctionnement rénal ; cependant, de nombreuses études ont également mis en évidence des concentrations élevées de NGAL chez des patients souffrant d'événements cardiovasculaires sans lésions rénales(454,455).

3.7.4.1. NGAL et athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique avec manifestation clinique aigue, le début commence par un dysfonctionnement endothélial jusqu'à la formation de la plaque d'athérome, puis la rupture de la plaque avec intervention de cellules inflammatoires. Il a été rapporté que NGAL était retrouvé dans la plaque d'athérome, suggérant qu'il est impliqué dans l'athérogénèse (456,457). Des taux élevés de NGAL sont associés à l'athérosclérose, en réponse au TNF-alpha, les macrophages libèrent le NGAL qui les stimule et entraîne leur conversion en cellules spumeuses (458). En effet le complexe NGAL-MMP9 est crucial dans la formation du thrombus et l'érosion de la plaque d'athérome(457), les neutrophiles activées sont retrouvées principalement dans la plaque en rupture (459). Le NGAL augmente l'activité protéolytique de la MMP-9 à l'intérieur de la plaque d'athérome, ce qui contribue à réduire sa stabilité et, par conséquent, la survenue d'événements cardiovasculaires(457,460,461) . Il pourrait être un nouvel outil de détection des patients présentant une plaque d'athérosclérose à haut risque(460).

L'activation des neutrophiles a été rapportée dans l'angine instable et l'infarctus du myocarde mais pas dans l'angine stable (462–468). En effet les concentrations sériques de NGAL augmentaient avec la gravité de la coronaropathie : angor stable, angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) et infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI), la valeur la plus élevée étant observée chez les patients STEMI(469–472). Les biomarqueurs d'activation des neutrophiles sont importants dans le diagnostic et le pronostic, et sont impliqués dans la mortalité cardiovasculaire après un accident vasculaire cérébral ischémique (473–475).

3.7.4.2. NGAL et infarctus du myocarde

Le NGAL est l'une des nombreuses glycoprotéines sécrétées par les neutrophiles pendant l'infarctus du myocarde, ses concentrations dans le ventricule gauche après une semaine d'infarctus du myocarde sont significativement élevées(476). L'augmentation des taux sériques de NGAL chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde est associée à des résultats négatifs(477).

D'après une méta-analyse, les patients ayant subi un STEMI et présentant des concentrations plasmatiques de NGAL plus élevées avaient un risque important de mortalité toutes causes confondues et d'événements cardiovasculaires majeurs de 47 % à 52 %. Le taux plasmatique de NGAL chez ces patients pourrait être un outil de tri dans la pratique clinique (478). Le NGAL est un facteur prédictif indépendant de la fréquence des événements cardiovasculaires majeurs et de la mortalité après un STEMI (479,480).

3.7.4.3. NGAL et insuffisance cardiaque

Le NGAL est impliqué dans le remodelage cardiaque, il pourrait donc être considéré comme un biomarqueur de l'insuffisance cardiaque(481–483). Le complexe NGAL/MMP-9 augmente l'activité enzymatique de la MMP-9 et intensifie le remodelage cardiaque. Le NGAL agit comme un facteur de croissance favorisant la prolifération et la différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires ou des fibroblastes cardiaques(484) . Les taux sériques de NGAL augmentent chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë et chronique secondaire à un infarctus du myocarde(485), de plus ils sont corrélés à la sévérité (480,486). Le NGAL pourrait être un paramètre de stratification des patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë(371).

3.7.4.4. NGAL et autres pathologies cardiaques

Des concentrations plasmatiques élevées du complexe NGAL/MMP ont été positivement associées à la récurrence de la fibrillation auriculaire chez les personnes obèses(487).

Egalement, les patients hypertendus avaient des concentrations plasmatiques de NGAL plus élevées que les individus normotendus(488). Il pourrait être impliqué dans le développement de l'hypertension endocrine induite par l'hyperaldostéronisme. On suppose qu'il peut être associé à l'activation des cellules immunitaires (489), après stimulation des cellules dendritiques et des macrophages, lors d'un excès d'aldostérone, la synthèse de NGAL augmente conduisant à la fibrose des vaisseaux sanguins et au développement de l'hypertension(490–492). Les concentrations sériques de NGAL sont corrélées aux valeurs de la pression artérielle ambulatoire, il est donc possible de diagnostiquer un groupe de patients présentant un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires et de mortalité en raison d'une augmentation du NGAL plasmatique (493).

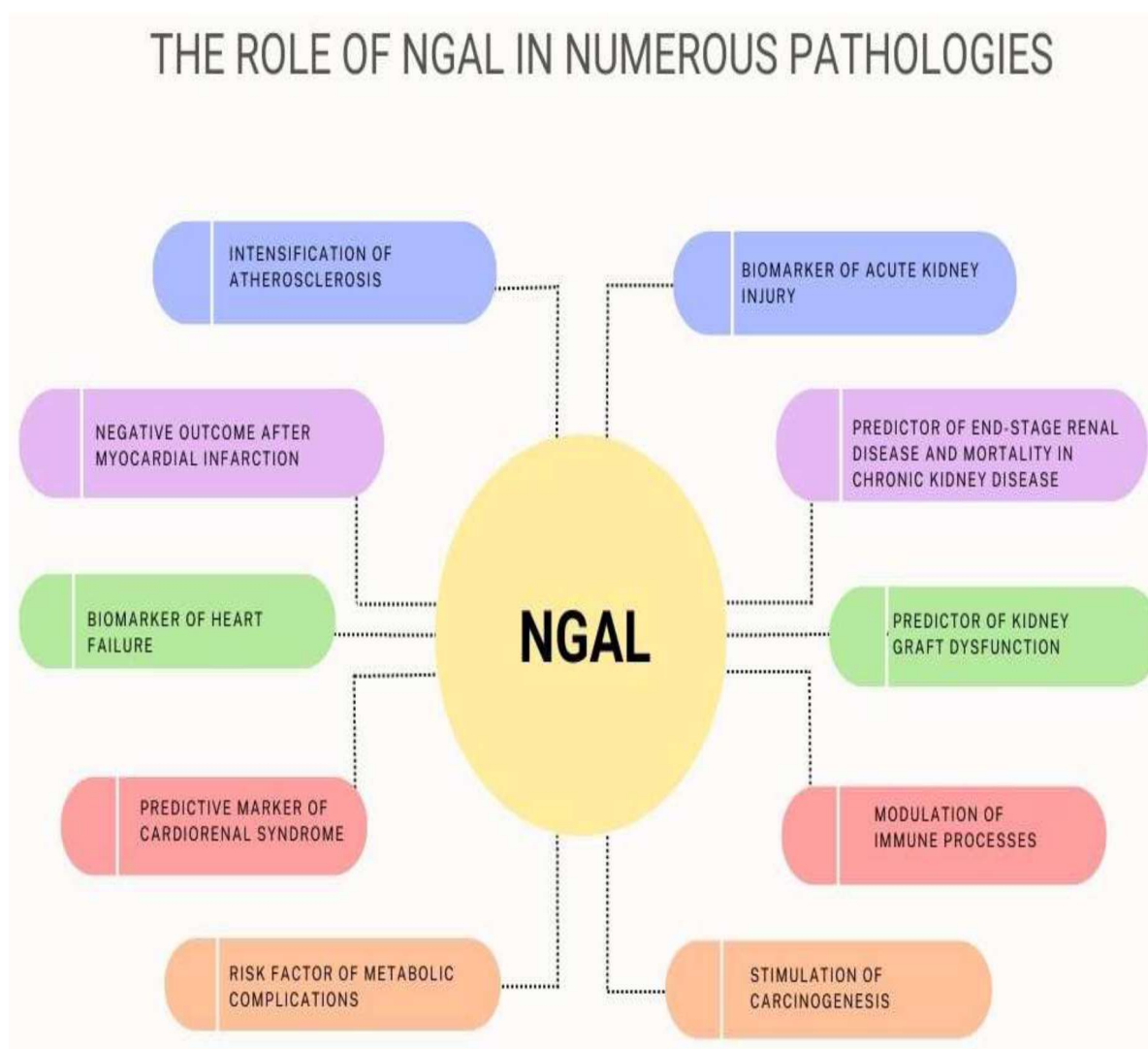


Figure 24: Rôle du NGAL dans différentes pathologies (392,421)

3.7.5. NGAL comme marqueur de lésion rénale

Le NGAL est le biomarqueur de l'IRA le plus étudié, il est réabsorbé par les tubules proximaux et libéré par les tubules distaux endommagés dans le cadre d'une lésion tubulaire aiguë. Il peut être identifié dans les heures qui suivent la lésion tubulaire, même en l'absence de perturbations fonctionnelles(494).

3.7.5.1. Rôle du NGAL dans l'IRA

Les progrès de la biologie cellulaire et moléculaire des lésions rénales ischémiques ont révélé que les cellules du tubule proximal subissent une séquence temporelle complexe d'événements. Ces événements comprennent la perte de polarité cellulaire, la mort cellulaire par apoptose et nécrose, la dédifférenciation, la prolifération de cellules viables, et le rétablissement du phénotype épithélial(495,496). En essayant d'identifier les interventions susceptibles de s'opposer à la mort des cellules tubulaires et/ou d'améliorer la phase de récupération, on a constaté que le gène du NGAL est régulé à la hausse en réponse à l'ischémie rénale dans des modèles animaux expérimentaux d'IRA (398).

Le NGAL pourrait jouer un rôle rénoprotecteur dans l'IRA ischémique. Dans le rein mature post ischémique, le NGAL est nettement régulé à la hausse, principalement dans les tubules proximaux, mais aussi dans les segments distaux du néphron. Dans le tubule proximal, il se colocalise au moins en partie avec les cellules épithéliales en prolifération(398). Ces résultats suggèrent que le NGAL peut être exprimé par le tubule endommagé pour induire la réépithélialisation. Il peut être endocytosé par le tubule proximal(497), et pourrait potentiellement recycler le fer dans des cellules viables, stimulant ainsi la régénération des cellules épithéliales rénales après une lésion ischémique.

Une autre hypothèse existe et suggère que le NGAL pourrait servir de réservoir pour le fer libéré par les cellules tubulaires endommagées par des lésions néphrotoxiques. Cela pourrait permettre d'éliminer le fer, une molécule réactive, du site de la lésion tissulaire, limitant ainsi la cytotoxicité médiée par le fer. Il est possible que les deux mécanismes soient à l'œuvre dans le rein post ischémique (498).

3.7.5.2. Origines du NGAL dans l'IRA

3.7.5.2.1. Origine du NGAL plasmatique

L'augmentation du taux de NGAL au niveau plasmatique au cours de l'IRA est due à(367) :

- La surexpression du gène NGAL notamment par des tissus extra-rénaux :

Le rein ne semble pas être la principale source de NGAL plasmatique. Des études chez l'homme et sur des modèles animaux ont démontré que l'IRA a un effet significatif sur la fonction des organes extrarénaux et entraîne une augmentation spectaculaire de l'expression de l'ARNm du NGAL dans les organes distants, en particulier le foie et les poumons(499). Cette protéine NGAL surexprimée est libérée dans la circulation et peut constituer un pool systémique distinct.

- La libération par les neutrophiles, les macrophages et d'autres cellules immunitaires pendant la phase aiguë de l'inflammation.
- La réduction de sa clairance à cause de la diminution du DFG lors d'une IRA, avec une accumulation ultérieure dans la circulation systémique.

La contribution relative de ces mécanismes à l'augmentation de NGAL plasmatique après une IRA reste à déterminer.

3.7.5.2.2. Origine du NGAL urinaire

L'augmentation du taux du NGAL au niveau urinaire au cours de l'IRA est due à :

- Une lésion tubulaire rénale proximale : le NGAL filtré au niveau glomérulaire est largement réabsorbé au niveau du tubule proximal (370), sa présence au niveau urinaire indique une lésion tubulaire rénale proximale empêchant sa réabsorption.
- Une augmentation de sa synthèse dans le néphron distal et sa sécrétion dans l'urine : semble constituer la majeure source de NGAL urinaire. Des preuves cliniques à l'appui sont fournies par la constatation constante de son excrétion fractionnelle élevée dans les études sur l'insuffisance rénale aiguë chez l'homme (370,384). La surexpression de NGAL dans le tubule distal et sa sécrétion rapide dans les voies urinaires inférieures sont en accord avec sa fonction antimicrobienne. Elle est également cohérente avec son rôle dans la promotion de la survie et de la prolifération des cellules tubulaires rénales (500,501).

3.7.5.3. Chronologie d'augmentation de NGAL

Chez l'homme, les taux de NGAL peuvent augmenter dans les 3 heures qui suivent une lésion tubulaire et atteindre leur maximum dans les 6 à 12 heures, en fonction de la gravité de la lésion (502). Selon une nouvelle étude, un taux élevé de NGAL dans l'urine permet de détecter l'insuffisance rénale aiguë dès 2 heures (figure25) (503).

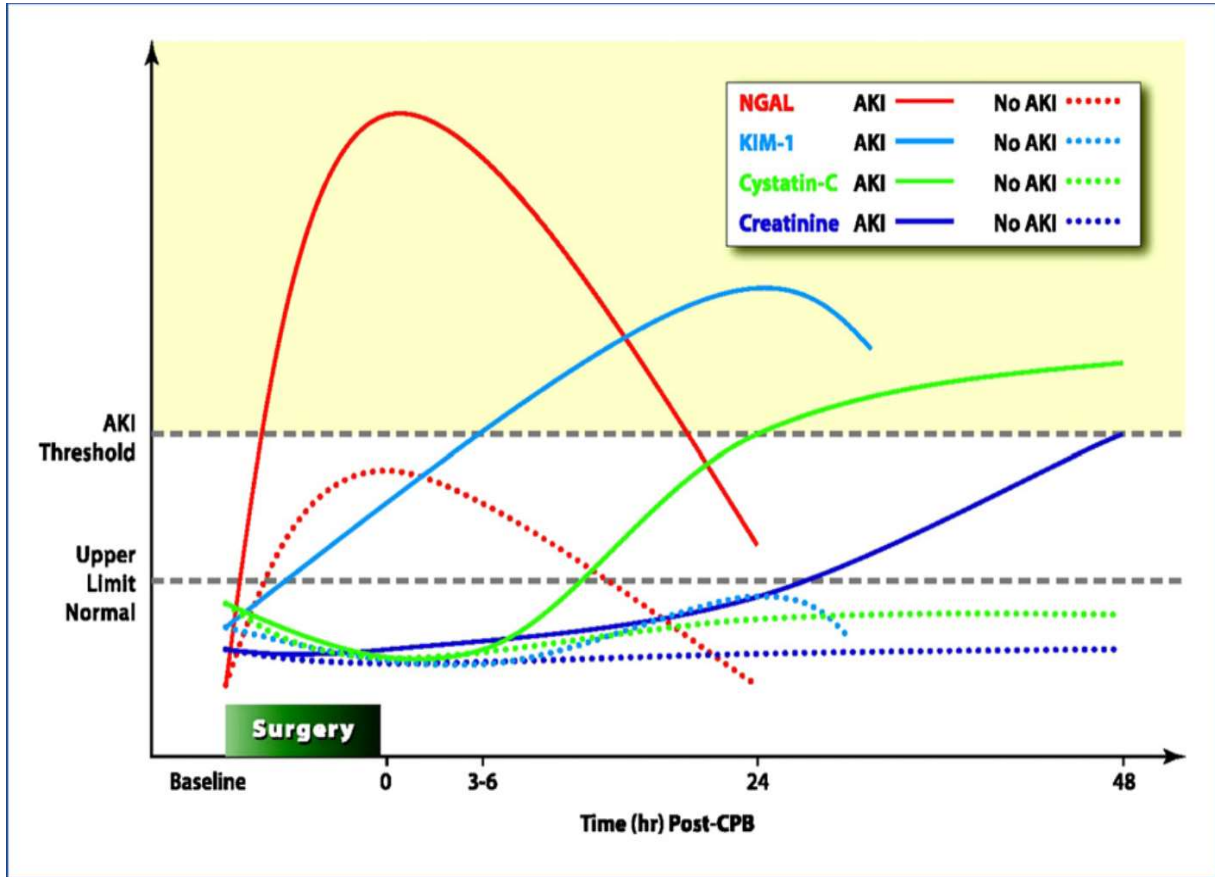


Figure 25: Représentation schématique de la cinétique de détection d'IRA de différents biomarqueurs après chirurgie cardiaque chez l'adulte(504)

3.7.5.4. NGAL et IRA

3.7.5.4.1. NGAL dans le diagnostic précoce de l'IRA

Le NGAL est le biomarqueur le plus prometteur de l'IRA, il a été la cible de plusieurs études dans différents contextes.

- NGAL et insuffisance rénale aiguë post-opératoire

Le NGAL est de loin le biomarqueur de l'insuffisance rénale aiguë le mieux caractérisé et le plus étudié chez les patients ayant subi une chirurgie cardiaque, il est au centre des recherches actuelles. Dans ce contexte, les patients reçoivent fréquemment des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antibiotiques à la suite d'une chirurgie cardiaque, ce qui peut exacerber les lésions tubulaires aiguës identifiées. L'évaluation préopératoire du risque peut être facilitée par les mesures de base, et une valeur élevée de NGAL peut suggérer de retarder l'opération jusqu'à ce que la fonction rénale puisse être maximisée et que des lésions supplémentaires soient évitées (312).

La première étude clinique réalisée en chirurgie cardiaque pédiatrique a montré un lien entre le taux de NGAL plasmatique et urinaire et la survenue d'IRA (figure 26, 27) (505).

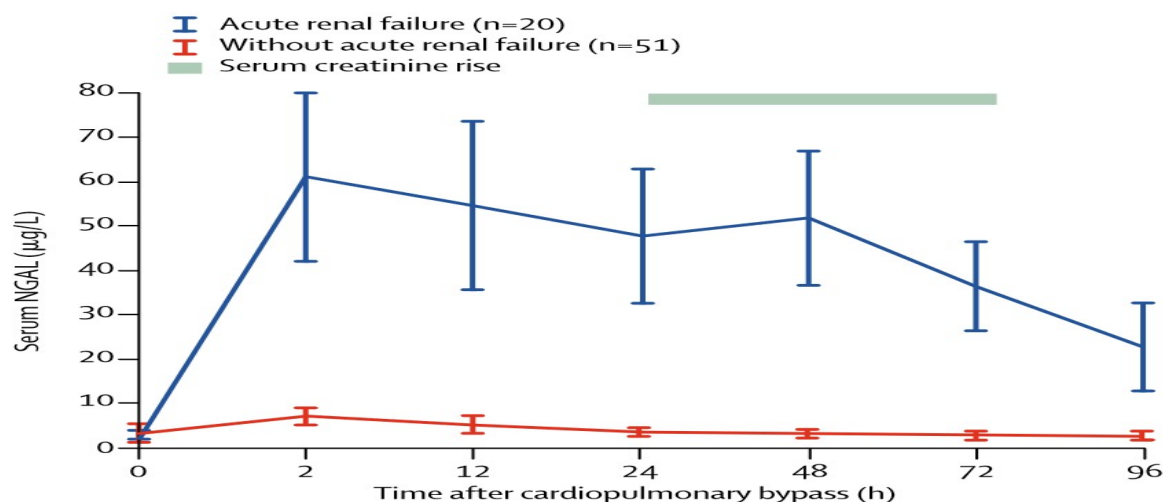


Figure 26: NGAL plasmatique chez les malades avec et sans IRA(505)

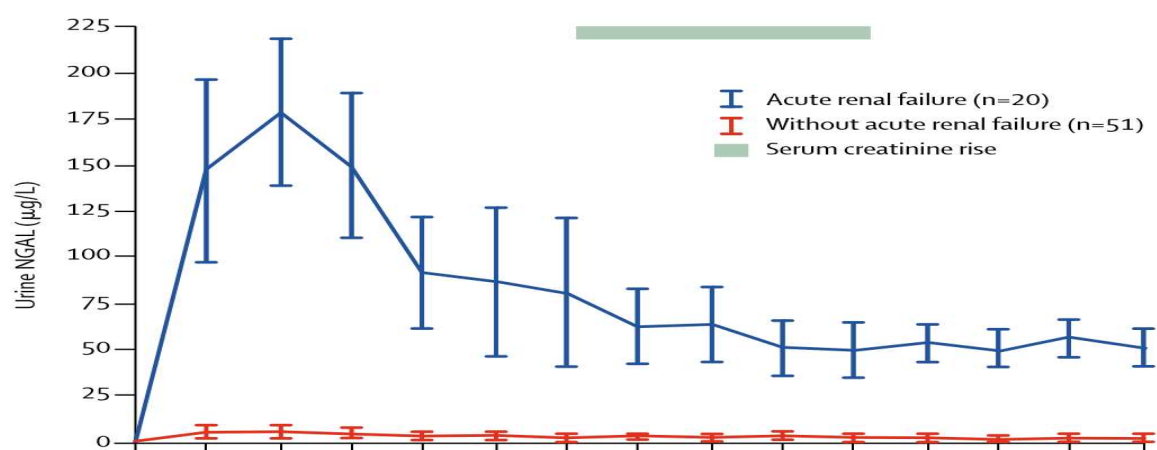


Figure 27: NGAL urinaire chez les malades avec et sans IRA (505)

D'autres études se sont intéressées à la prédiction de la survenue de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire. Le dosage de NGAL plasmatique a été effectué chez 120 enfants en postopératoire. Son taux était significativement supérieur en comparaison aux patients sans IRA. Le NGAL permettait donc de prédire la survenue de l'IRA chez cette population avec une bonne efficacité AUC à 0,96 (IC 95 % :0,94-0,99). Un seuil de 150 ng/ml, a donné une sensibilité de 84 % et une spécificité de 94 %(415).

Dans une autre étude sur des malades adultes, le dosage du NGAL plasmatique mesuré immédiatement et à 24h postopératoire était statistiquement lié à la survenue de l'IRA. Néanmoins son efficacité était moindre AUC = 0,64 (IC 95 % :0,58-0,71) en postopératoire immédiat AUC = 0,67 (IC 95 % :0,60-0,74 à J1). Les sensibilités et spécificités étaient insuffisantes pour un usage clinique(506,507). L'éventail des AUC après une chirurgie cardiaque chez les adultes est très large. Une méta-analyse portant sur 2906 sujets adultes de 26 études a révélé que les AUC pour le NGAL urinaire dans les 24 premières heures après une

chirurgie cardiaque allaient de 0,50 à 0,91, avec une AUC composite de 0,72 (IC à 95 % : 0,66-0,79).

- NGAL en réanimation

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente et grave observée chez les patients en unité de soins intensifs (508). Les lésions rénales chez ces malades peuvent affecter des organes éloignés et entraîner une défaillance multi viscérale, difficile à traiter. L'incidence d'une IRA en réanimation est liée à des taux de mortalité et de morbidité plus élevés(509), ainsi qu'un risque accru de passage à l'insuffisance rénale chronique et de recours au traitement de substitution rénale à long terme(10). Il est donc important d'identifier les patients avec un risque élevé d'IRA et de les traiter le plus tôt possible (510).

Les réanimateurs sont à la recherche depuis de nombreuses années d'un marqueur précoce de l'IRA. De nombreuses études ont montré que le NGAL était un marqueur très précoce lorsque le moment de l'agression rénale était connu et le type d'agression était standardisé. À ce jour, nous ne savons pas si le NGAL garde la même sensibilité-spécificité-précocité dans une population non sélectionnée de patients graves.

Plusieurs études ont été réalisées, afin de déterminer les performances diagnostiques du NGAL plasmatique et urinaire chez les malades admis en réanimation (28,511–513). Constantin et al. ont étudié le rôle du NGAL plasmatique dosé à l'admission dans la détection précoce de l'IRA. Pour un seuil de 155 ng/ml, l'AUC du NGAL était de 0,92 (IC 95 % [0,85-0,97]) avec une sensibilité de 82 % et une spécificité de 97 %, permettant ainsi de prédire sa survenue 48 heures avant les critères de diagnostic RIFLE (28). Cette étude a ensuite été confirmée par les travaux de Cruz et al. ayant trouvé une bonne corrélation entre la sévérité de l'IRA (classe RIFLE ou AKIN) et le taux de NGAL plasmatique (514),confirmant ainsi les travaux expérimentaux initiaux (398).

Une méta-analyse, incluant 2538 patients, a trouvé pour un cut-off supérieur à 150 ng/mL, une AUC = 0,83 pour l'ensemble des patients, et respectivement des AUC=0,78/0,73/ 0,9 en chirurgie cardiaque, en réanimation et après injection de produit de contraste iodé(35).

- NGAL et COVID

Les patients atteints de COVID-19 risquent de développer des lésions rénales pour de nombreuses raisons, notamment la déshydratation, l'hypotension, la septicémie, le dérèglement des réponses immunitaires et l'organotropisme(515). L'incidence de l'IRA chez les malades atteints de la COVID-19 était de 46% selon une étude faite sur une grande cohorte de 3993 adultes(147).

Le NGAL a fait l'objet d'une étude sur les malades atteints de COVID-19. Le NGAL urinaire était plus élevé chez les patients IRA dans les 7 jours suivant leur admission par rapport aux autres (158 ± 237 ng/ml contre 74 ± 65 ng/ml ; $p < 0,05$). Egalement, il était plus élevé chez les malades avec IRA persistante pendant plus de 72h par rapport aux autres malades IRA (332 ± 324 vs. 96 ± 139 pg/ml ; $p < 0,0001$), avec une augmentation progressive en fonction de la gravité de l'IRA. Le NGAL urinaire avait une spécificité de 80 % et une sensibilité de 75 % pour diagnostiquer une IRA stade 2-3 pour un seuil de 150 ng/ml (516).

3.7.5.4.2. NGAL dans la prédiction de la sévérité de l'IRA et le pronostic

Le NGAL posséderait une valeur pronostique importante. Des études menées en chirurgie cardiaque, ont démontré que le NGAL urinaire à deux heures post-bypass cardio-pulmonaire était fortement corrélé à la sévérité et la durée de l'IRA, la durée du séjour hospitalier, le recours à la dialyse et la mortalité (291,405).

Dans une méta-analyse récente portant sur plus de 13 040 patients, les capacités de discrimination du NGAL urinaire pour l'IRA stade 3 et l'IRA nécessitant un traitement de remplacement étaient caractérisées respectivement par une AUC=0,75 (IC à 95 % :0,73-0,76) et AUC=0,80 (IC à 95 % :0,79-0,81). Pour le NGAL plasmatique, les AUC correspondantes étaient respectivement de 0,80 (IC 95 % :0,79-0,81) et de 0,86 (IC 95 % :0,84-0,86). Les concentrations seuils à 95 % de spécificité du NGAL urinaire étaient > 580 ng/ml avec une sensibilité de 27 % pour l'IRA stade 3 et > 589 ng/ml avec une sensibilité de 24 % pour l'IRA nécessitant un traitement de remplacement. Les seuils correspondants du NGAL plasmatique étaient respectivement >364 ng/ml avec une sensibilité de 44 % et >546 ng/ml avec une sensibilité de 26 % (517).

Dans l'essai BICARBONATE, le NGAL urinaire et le rapport NGAL/hepcidine-25 urinaire ont été mesurés chez les patients subissant une chirurgie cardiaque avec un pontage cardio-pulmonaire, pour apprécier leur pouvoir prédictif du stade 3D de l'IRA (518). L'introduction de l'hepcidine-25 était justifiée par les résultats révélant des concentrations basses de cette molécule chez les patients ne souffrant pas d'IRA(519). Les niveaux de NGAL urinaire étaient 17 fois plus élevés et l'hepcidine-25 urinaire était réduite d'environ 70 % chez les malades nécessitant un traitement de suppléance par rapport aux personnes ne souffrant pas d'IRA. Le rapport NGAL/hepcidine-25 urinaire est revenu plus performant que le NGAL urinaire pour prédire l'IRA nécessitant une hémodialyse et la mortalité(518).

En considérant la nouvelle définition proposée pour l'IRA, prenant en compte les biomarqueurs de lésions rénales en plus des paramètres traditionnels de la fonction rénale (289), les données de cette même étude ont été réévaluées et les patients répartis en quatre groupes. Il est intéressant de noter que l'IRA infraclinique et l'IRA combinée étaient associées à une mortalité hospitalière plus élevée qu'en l'absence d'IRA et l'IRA clinique (odds ratio ajusté : 28,12 IC à 95 % (1,47-539,70), $p = 0,027$; odds ratio ajusté, 3,74 IC à 95 % (1,75-8,00) $p = 0,001$ (518).

Ces résultats renforcent l'idée que les conséquences d'une IRA sont pires lorsque la réduction de la fonction rénale est associée à des altérations des biomarqueurs lésionnels (286). D'ailleurs Haase et al. dans une analyse de données groupées de 10 études portant sur des patients hospitalisés en soins intensifs, ont rapporté que des taux élevés de NGAL étaient liés à des résultats médiocres, même en l'absence d'élévations diagnostiques de la pCr(356).

3.7.5.4.3. Limites de NGAL

La valeur de NGAL comme prédicteur de survenue et de sévérité de l'IRA est confrontée à des limites :

- Le NGAL est plus sensible et spécifique dans la prédiction de l'IRA quand on travaille sur une population homogène avec une seule agression rénale aigue facilement

identifiable et prévisible comme la chirurgie cardiopulmonaire, ou bien l'injection de produit de contraste. Elle est cependant moins sensible et spécifique dans des cohortes plus hétérogènes avec plusieurs facteurs de risque de l'IRA.

- La capacité des taux de NGAL à différencier une IRA fonctionnelle d'une lésion rénale organique n'est pas assez claire
- Les taux de NGAL sont plus efficaces dans la prédiction de l'IRA chez les enfants que chez les adultes qui représente la majorité des patients
- Le NGAL plasmatique et urinaire s'élèveraient dans l'insuffisance rénale chronique (son taux serait lié à la sévérité de celle-ci) (520–522). La plupart des essais cliniques sur le NGAL ont exclus les malades avec insuffisance rénale chronique de l'analyse. Cette exclusion est un important élément confondant car l'IRC est un facteur de risque majeur de l'IRA surtout en soins intensifs (122).
- Le taux de NGAL augmente aussi dans la polykystose rénale de l'adulte (523), dans la néphropathie à IgA (524), dans la néphrite lupique (525). Cette élévation est moindre que dans les lésions rénales aiguës (526)
- Le NGAL plasmatique est augmenté en cas de processus malins ou d'infections bactériennes systémiques qui peuvent aussi être des facteurs confondants (527).
- Le NGAL urinaire peut être élevé en cas d'infections du tractus urinaire (528). D'ailleurs ça a été proposé comme biomarqueur de diagnostic précoce de l'infection urinaire en l'absence d'IRA (529).

3.7.5.5. NGAL dans la maladie rénale chronique

Des concentrations sériques élevées de NGAL chez les malades ayant une fonction rénale réduite ont été rapportées. L'étude de Gharishvandi a montré que le NGAL était supérieur à la Cystatine C et à la créatinine pour détecter une diminution de la fonction rénale dans les premiers stades de l'IRC et pour prédire sa progression (530,531). Le NGAL est sécrété par les cellules rénales lésées et participe aux processus de prolifération et d'apoptose (419,532). Il agit comme médiateur de la signalisation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), dont l'activation stimule le facteur hypoxie-inductible (HIF-1 α) et renforce finalement la prolifération, la cytogénèse, les lésions rénales et la progression de l'IRC (533–535). Les concentrations de NGAL étaient négativement corrélées à la valeur du DFG_e, donc au stade de l'IRC (530,536,537). Par ailleurs, le NGAL était associé au passage au stade terminal de l'IRC et à la mortalité (538).

3.7.5.6. NGAL et dialyse

Les niveaux de NGAL peuvent refléter le degré de diminution de la fonction rénale dans l'insuffisance rénale terminale, les patients hémodialysés ayant une fonction rénale résiduelle ont des concentrations sériques de NGAL significativement plus faibles que les individus anuriques. Ceci peut être expliqué par le dysfonctionnement rénal, mais aussi par le degré de l'inflammation qui est plus important chez les patients anuriques (539).

3.7.5.7. NGAL comme biomarqueur discriminant dans le service des urgences

Les niveaux de NGAL sérique entre les patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë et ceux souffrant de maladie rénale chronique (MRC) sont sujettes à controverse. Certaines études ont prouvé que les patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë ont des taux de NGAL plasmatique plus élevés que les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. D'autres études, en revanche, ont montré des résultats opposés (540,541).

Le NGAL était étudié chez les patients admis aux urgences sur une population hétérogène, son taux urinaire était mesuré à l'admission aux urgences, il était significativement augmenté chez les patients présentant une IRA par rapport aux patients à fonction rénale normale, mais aussi par rapport aux patients insuffisants rénaux chroniques et les malades ayant une azotémie extrarénale. À la valeur seuil de 130 ng/g (rapport entre la masse urinaire de NGAL en µg et la masse de créatininémie en g), NGAL permet de distinguer une IRA d'une IRC avec une excellente sensibilités 90 % et spécificités 99 %(542). Cette étude montre qu'une simple mesure du taux de NGAL urinaire à l'admission dans un service d'urgence peut être discriminante entre une IRA, une IRC ou une azotémie extrarénale (AUC= 0,95)(357).

3.7.6. NGAL dans d'autres liquides biologiques, de nouvelles applications à l'horizon

Le NGAL pourrait être impliqué dans la genèse de différentes pathologies, des études récentes sur de nouveaux liquides biologique autre que le sérum et les urines ont été menées, l'objectif était de mieux comprendre la physiopathologie et d'explorer l'utilité d'un éventuel dosage de NGAL dans ces liquides, cependant les résultats obtenus sont préliminaires et d'autres études de confirmation sont nécessaires.

Salive : le NGAL pourrait devenir, à l'avenir, un marqueur prometteur pour le diagnostic et le suivi du Syndrome de Sjögren primaire (SSP) (543,544).

Lait maternel : Le rôle physiologique du NGAL dans le lait doit faire l'objet d'une étude plus approfondie. les chercheurs supposent que si le NGAL joue un rôle bactériostatique et participe à la cicatrisation des muqueuses, il pourra exercer une influence protectrice sur le tractus gastro-intestinal néonatal (545).

Liquide céphalo-rachidien (LCR) : le NGAL dans le LCR pourrait devenir un marqueur de l'aggravation des troubles cognitifs(546,547). Une augmentation du NGAL dans le LCR pourrait suggérer des anomalies de l'EEG chez les patients atteints d'infections du Système nerveux central (SNC)(548).

Liquide synovial : Le NGAL a été estimé comme marqueur de l'infection de l'articulation prothétique (549–552).

Liquide pleural et liquide de lavage broncho alvéolaire : Le NGAL pourrait servir de nouveau marqueur dans les lésions pulmonaires associées à la ventilation (553) et dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (554). Il pourrait devenir une cible pour un nouveau traitement du remodelage et de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de BPCO(554). Il en est de même pour l'épanchement pleural compliqué (EPPC) et l'empyème (555). Le NGAL pourrait être utile pour discriminer les épanchements malins pleuraux et péritonéaux des épanchements pleuraux tuberculeux (556).

Liquide vaginal : les perturbations des concentrations vaginales de NGAL pourraient être dues à une diminution des Lactobacilles. Cela peut entraîner une prolifération de bactéries anaérobies ou facultatives à Gram négatif, qui sont généralement associées à la vaginose bactérienne(557). Il a été constaté également que les concentrations de NGAL dans le liquide vaginal étaient plus élevées chez les femmes souffrant d'inflammation vaginale (558)

Liquide amniotique : des valeurs significativement plus élevées de NGAL ont été constatées dans l'invasion microbienne de la cavité amniotique et la chorioamnionite histologique chez les femmes ayant subi une rupture des membranes avant le travail (559).

NGAL et intelligence artificielle : L'intégration de NGAL dans des modèles d'intelligence artificielle (IA) ou d'apprentissage automatique constitue une avancée notable pour l'anticipation précoce et précise de l'IRA, en améliorant le diagnostic et le pronostic. Dans une étude chez des patients brûlés ou traumatisés, l'inclusion de NGAL avec d'autres variables (créatininémie, diurèse, NT-proBNP) dans des modèles ML(machine learning) a permis une détection de l'IRA plus de 2,5 jours plus rapide que les critères KDIGO, avec des AUC atteignant jusqu'à 0,92 et des précisions jusqu'à 100 % selon le modèle et les combinaisons de biomarqueurs, sans NGAL, les performances chutent nettement, l'AUC tombant souvent à 0,68–0,75 selon la combinaison des biomarqueurs (560) . D'autres travaux incluent un capteur électrochimique à électrodes en graphène couplé à un Extreme Learning Machine, qui a significativement amélioré les performances de détection de NGAL dans l'urine : réduction de la limite de détection à 0,89 ng/mL, et augmentation d'aussi bien la sensibilité que la spécificité pour la prédiction de l'IRA, jusqu'à 19 % d'amélioration(561). Dans le contexte de la ségrégation de la mortalité liée à l'IRA septicémique, un modèle intégrant NGAL, Cystatine C et β 2-microglobuline a atteint une sensibilité de 83 % et une spécificité de 78 %, indiquant un bon potentiel prédictif des biomarqueurs combinés via ML (562).

Partie 2

Etude pratique

Problématique

1. Problématique

L'insuffisance rénale aiguë est un syndrome clinique commun en unité de soins intensifs et a un rôle central comme maladie systémique, engendrant de multiples séquelles rénales et extrarénales.

Elle exerce un effet négatif sur le pronostic à court et à long terme, ce qui a suscité un intérêt croissant ainsi qu'une prise de conscience quant à son impact sur le devenir des malades d'une part, et le coût de la prise en charge d'autre part.

Le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale aiguë est important pour débiter une thérapeutique, neutraliser les causes potentiellement réversibles et limiter la progression de l'atteinte rénale, cependant le consensus diagnostique de l'IRA repose sur deux indicateurs de la fonction rénale : l'oligurie et/ou les taux de créatinine sérique, dont la sensibilité et la spécificité sont limitées.

L'imprécision de l'utilisation de la créatinine sérique est due à des facteurs extrarénaux tels que le volume de distribution, la sécrétion tubulaire, l'utilisation de certains médicaments ainsi que l'âge, le sexe et la masse musculaire. La créatinine en plus de ces limites, augmente lentement et tardivement, ne reflétant donc pas les changements dynamiques du débit de filtration glomérulaire (DFG) ce qui limite son utilisation comme marqueur précoce de l'IRA.

Cela a suscité la recherche de nouveaux biomarqueurs plus précoces, dont fait partie le Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), sérique et urinaire. Ce dernier est actuellement le sujet de nombreuses études expérimentales et cliniques réalisées dans de nombreux pays et sur différentes populations (malades en post chirurgie cardiaque, patients admis aux urgences ou en soins intensifs). D'après les résultats obtenus, le NGAL apparaît comme le biomarqueur le plus prometteur chez les populations homogènes. Cependant ses performances diagnostiques et prédictives d'IRA étudiées chez des populations hétérogènes en l'occurrence les patients admis en unité de soins intensifs nécessitent d'être mieux évaluées.

Bien que cette problématique représente une piste de recherche importante dans les pays développés, en Algérie, aucune étude solide -à notre connaissance- n'a été menée dans ce sens sur la population locale ; un mémoire de fin d'étude en pharmacie intitulé « Place des biomarqueurs rénaux précoces dans le suivi de la chimiothérapie anticancéreuse » a été réalisé cependant sur un petit échantillon non représentatif, et sur une population cible différente. D'où la nécessité de mettre en lumière, d'abord la place du NGAL en tant que biomarqueur prédictif de l'IRA, par rapport aux biomarqueurs classiques, ensuite en tant qu'indicateur de la sévérité de l'IRA et du recours au traitement de suppléance, et enfin en tant que marqueur prédictif de la mortalité à court terme dans notre population.

Etant donné les fluctuations du taux de NGAL indépendamment de l'IRA, une autre question s'impose : l'association de ce biomarqueur prometteur avec d'autres biomarqueurs pourrait-elle améliorer ses performances prédictives ?

Objectifs

2. Objectifs

L'objectif **principal** de notre travail était de :

- Déterminer les performances du NGAL dans la prédiction de l'atteinte rénale aigue dans une population hétérogène de malades admis en unité de soins intensifs

Les **objectifs secondaires** étaient de :

- Comparer ses caractéristiques prédictives avec celle de l'ancien marqueur conventionnellement utilisé qui est la créatinine et un autre nouveau marqueur aussi prometteur qui est la Cystatine C, et étudier la possibilité de les associer pour une meilleure performance
- Déterminer sa valeur prédictive de la nécessité de recours à la dialyse et de la mortalité à court terme, éventuellement étudier les autres facteurs clinico-biologiques impliqués

Patients, Matériel et méthodes

3. Patients, Matériel et méthodes

3.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective descriptive visant à évaluer l'apport diagnostique d'un biomarqueur biologique.

Le lieu et la durée : l'étude est monocentrique réalisée au niveau de l'unité FRANTZ FANON du CHU Blida, entre la réanimation polyvalente du pavillon des urgences et le laboratoire central des analyses biologiques, entre mars 2021 et mars 2023.

3.2. Population de l'étude

Patients adultes admis en unité de soins intensifs selon les critères suivants :

➤ Critères d'inclusion

- Tout patient admis en unité de soins intensifs, ayant séjourné plus de 24h
- Quel que soit le motif d'admission : médical ou chirurgical
- Age supérieur à 18 ans.
- Avoir le consentement libre et éclairé du représentant légal du malade (annexe).
- Provenance : plusieurs régions du pays.

➤ Critères de non inclusion

- Patients présentant une insuffisance rénale aiguë à l'admission ;
- Patients ayant une maladie rénale chronique sévère ou terminale ;
- Patients hémodialysés avant ou à l'admission ;
- Les transplantés rénaux ;
- Les patients de moins de 18ans.

➤ Critères d'exclusion

- Les patients ayant séjourné moins de 24 h suite à un décès ou sortie du service ;
- Les patients n'ayant pas consenti
- La patients avec des données clinico-biologiques manquantes.

3.2.1. Calcul de la taille de l'échantillon

Notre étude est une étude d'exactitude diagnostique prospective. Dans cette optique, Nous avons déterminé le nombre de sujet en fonction de la prévalence de la maladie (IRA) en service de réanimation qui est en moyenne de 57.3 % selon la littérature(6). On détermine le nombre de sujets non malades nécessaire pour estimer la spécificité puis le nombre de sujets malades par l'équation : (563,564)

$$N = N1 + N2$$

$$N2 = N1 / [(1 - P') / P']$$

N = Nombre total de sujets à inclure dans l'étude

N1 = Nombre de non malades

N2 = Nombre de malades

Sachant que : P' = prévalence de la maladie = 0.57 (selon la littérature)

Le nombre de non malades à inclure pour estimer une spécificité de 85% avec une précision de 5% est :

$$N1 = Z^2 PQ / u^2$$

P = spécificité = 0.85

$Q = 1 - P = 0.15$

u = précision = 0.05

$Z = 1.96$

$$N1 = 4 * 0.85 * 0.15 / (0.05)^2 = 204$$

Le nombre de sujets malades est :

$$N2 = N1 / [(1 - P') / P']$$

$$N2 = 204 / [(1 - 0.57) / 0.57] = 272$$

Le nombre total à inclure :

$$N = 204 + 272 = 476$$

3.3. Collecte des données

3.3.1. Renseignements cliniques

Une fiche de renseignements a été remplie par nos soins comportant les données démographiques, les antécédents pathologiques, la prise médicamenteuse (annexe)

Un dossier d'hospitalisation rempli par nos collègues réanimateurs comportant les renseignements cliniques, radiologiques et biologiques, le motif d'hospitalisation, le schéma thérapeutique pendant la période d'hospitalisation, la durée d'hospitalisation et la mortalité

3.3.2. Données biologiques

➤ Prélèvement

Il s'agit de malades hospitalisés, les prélèvements ont été réalisés au niveau de l'unité de réanimation sur :

- Tube avec héparinate de lithium pour le dosage des différents paramètres biochimiques de suivi (urée, créatinine, albumine, glycémie, ionogramme, calcium, phosphates, CRP)
- Tube avec héparinate de lithium pour le dosage de NGAL et la Cystatine C : les tubes ont été centrifugés pendant 15 minutes à 1000×g à 2-8°C dans les 30 minutes suivant le prélèvement.
- Tube avec EDTA pour la détermination de la formule de numération sanguine (FNS).
- Tube avec citrate de sodium pour le bilan de l'hémostase.
- Seringue hermétique avec héparine de lithium pour le prélèvement de sang artériel pour la gazométrie

➤ Conservation des échantillons

Le plasma obtenue à partir du tube héparine de lithium a été conservé en aliquotes à -80°C pour le dosage ultérieur du NGAL et de la Cystatine C

3.3.3. Suivi

Les renseignements clinico-biologiques ont été collectées pendant 7 jours ou jusqu'à la mort ou la sortie du service de réanimation.

Les malades ont été suivis à la recherche des résultats suivants :

3.3.3.1. Résultat primaire

Représenté par la survenue d'une IRA dans les 7 jours depuis l'admission

Nous avons suivi pour le diagnostic de l'insuffisance rénale aigue, les critères établis par KDIGO(56) à savoir :

- Une élévation absolue de la créatininémie ≥ 3 mg/l en moins de 48h,
- Une augmentation de la créatininémie $\geq 50\%$ la créatininémie de base en 1 à 7 jours,
- Une oligurie $< 0,5$ ml/kg/h x 6 heures

La classification de l'IRA selon le stade de sévérité a été faite selon KDIGO

stade	Créatinine plasmatique (pCr)	Critères de diurèse
1	Augmentation de la créatinine ≥ 26.4 $\mu\text{mol/l}$ (3mg/l) sur une période de 48h Ou ≥ 1.5 à $1.9 \times$ taux de base sur une période de 7 jours	< 0.5 ml / kg/h pendant 6h -12h
2	Augmentation de la créatinine ≥ 2 à $2.9 \times$ taux de base	< 0.5 ml/kg/h pendant ≤ 12 h
3	Augmentation de la créatinine $\geq 3 \times$ taux de base ou creatinine ≥ 353.6 $\mu\text{mol/l}$ (40mg/l) Ou nécessite d'épuration extrarénale	< 0.3 ml/kg /h pendant ≥ 24 h Ou Anurie ≥ 12 h

3.3.3.2. Résultats secondaires

- La Dialyse : les malades insuffisants rénaux ayant nécessité le recours à l'épuration extra rénale
- La mortalité à court terme : les malades décédés dans les 7 jours suivant leur admission

3.3.3.3. Suivi biologique

Il a consisté en le dosage des différents paramètres biologiques indispensables à l'atteinte des objectifs primaires et secondaires de notre travail

A l'admission :

- Le dosage du NGAL à l'admission (NGAL0)
- Le dosage de la Cystatine C à l'admission (Cystatine C0)
- Le Bilan d'admission qui comprend : Glycémie, urée, créatinine, ionogramme sanguin, une formule de numération sanguine (FNS), le taux de prothrombine TP et l'INR (International Normalized Ratio), bilan inflammatoire : la protéine C réactive (CRP), albumine
- Une gazométrie artérielle qui comprendra la détermination du potentiel d'hydrogène (pH), la pression artérielle en oxygène (PaO₂), la pression artérielle en gaz carbonique (PaCO₂) la concentration des bicarbonates (HCO₃⁻), le trou anionique et les lactates

Pendant le suivi

- Le dosage du NGAL à 24h d'admission (NGAL1) chez les malades n'ayant pas développé une IRA à 24h
- Le dosage de la Cystatine C à 24h d'admission (CystatineC1) chez les malades n'ayant pas développé une IRA à 24H
- Le dosage de la Créatinine et de l'urée chaque jour pendant 7 jours

3.3.4. Critère de jugement

- Le critère de jugement principal

Le Neutrophil Gelatinase-associated lipocalin qui est une petite protéine liée par une liaison covalente à la gélatinase des neutrophiles activées et qui est normalement exprimée en très petite quantité dans différents tissus. Son taux sérique et urinaire augmente en cas d'atteinte rénale(363)

- Le critère de jugement secondaire

La Cystatine C, qui est une glycoprotéine totalement filtrée par le glomérule puis réabsorbée et entièrement catabolisée par le tubule, donc sa concentration plasmatique dépend principalement du taux de filtration glomérulaire et se présente comme une alternative à la créatinine comme biomarqueur fonctionnel. (290)

3.3.5. Instrument de mesure

Le NGAL est dosé au niveau plasmatique sur une chaîne ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

La Cystatine C est dosée au niveau plasmatique sur automate Cobas integra 400 plus

3.3.6. Référentiel

Sont utilisés comme référence les critères de diagnostic établis par KDIGO : Le taux de créatinine plasmatique et le débit urinaire

- **La créatinine plasmatique (pCr) :** dosée par la méthode de jaffé compensée standardisée IDMS tous les jours pendant 7 jours.

- L'oligurie

L'oligurie est un critère de diagnostic de l'IRA selon le guide pratique du KDIGO, elle est définie par un débit urinaire **< 0.5ml/kg/h pendant 6 h**. Le débit urinaire peut être mesuré selon deux méthodes :

- Débit moyen : mesurer le volume urinaire émis sur une période donnée de 6h, 12h et 24h, puis calculé le débit par heure en divisant le volume urinaire total sur le nombre d'heures. Ce moyen est en général utilisé pour les malades non sondés.
- Débit consécutif : noter le volume urinaire chaque heure convenablement aux critères KDIGO, et calculer le nombre d'heures avec oligurie. Ce moyen de mesure est utilisé pour les malades sondés, comme ceux de la réanimation

Le débit urinaire est ensuite normalisé au poids corporel, pour les malades en unités de soin intensif, on rapporte au poids corporel idéal étant donné que pour la plupart le poids corporel actuel ne peut pas être mesuré

Dans notre étude on a calculé le débit urinaire moyen vue la difficulté de réalisation d'un suivi consécutif. En outre, ce critère n'a pas été noté chez la majorité des malades.

Le diagnostic était basé sur le changement de la créatinine plasmatique

3.4. Variables étudiées

Age du malade

Sexe

Motif d'hospitalisation

Poids, taille, IMC (indice de masse corporelle)

Les scores de gravité :

- GLASGOW : est une classification médicale de l'état de conscience d'une victime cérébralisée. Consiste à contrôler 3 paramètres ou fonctions essentielles de l'éveil : L'ouverture des yeux (Y), La réponse verbale (V), La réponse motrice (M).

Il est compris entre 3 et 15.

Le score de GLASGOW a été calculé par les médecins réanimateurs

- SOFA (Sequential (or Sepsis-related) Organ Failure Assessment) utilise des données cliniques et de laboratoire pour classer les défaillances d'organes¹ en additionnant six scores des différents systèmes organiques : respiratoire, cardiovasculaire, hépatique, coagulation, rénale et neurologique.
- APACHE II (**Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation Scoring System II**), est un système de classification de la gravité de la maladie⁽⁵⁶⁵⁾. Il est appliqué dans les 24 heures suivant l'admission d'un patient dans une unité de soins intensifs: un score entier de 0 à 71 est calculé sur la base de plusieurs mesures; des scores plus élevés correspondent à une maladie plus grave et à un risque de décès plus élevé ⁽⁵⁶⁶⁾

- Le score SOFA et APACHE II ont été calculé par nous-même en utilisant un calculateur en ligne « Medicalcul »
- Type d'IRA est déterminé sur la base de l'examen clinique et appuyé par les rapports biologiques

Indices	IRA fonctionnelle	IRA organique
Osmolarité U(mosm/kg H ₂ O)	>500	<350
Osmolarité U/Osmolarité P	>1,5	<1,1
Urée U/Urée P	>10	<10
Créatinine U/créatinine P	> 30	<30
Natriurèse (mmol/L)	<20	>40
Natriurèse/kaliurèse	<1	>1
Urée P/ Créatinine P (mmol/L)*	>100	<50
U : urinaire, P : plasmatique * :c'est le ratio utilisé dans notre étude		

- Les facteurs de risque d'IRA
 - **Hypertension artérielle** est définie selon l'ACC (American college of cardiology) et l'AHA (American Health Association) par une élévation prolongée de la pression artérielle au repos, systolique (≥ 130 mmHg) et/ou diastolique (≥ 80 mmHg), ou si le malade est sous traitement antihypertenseur

La PAM (pression artérielle moyenne a été calculée en utilisant la loi :

$$PAM = (PAS + 2 \times PAD) / 3$$

- **Diabète** : maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique définie selon les critères diagnostiques de l'American Diabetes Association (ADA) en 2017 à savoir :
 - *Une glycémie à jeun $>1,26$ g/l (7mmol/L) à deux reprises
 - *Une glycémie >2 g/l (11,1mmol/L) à n'importe quel moment de la journée
 - *Une glycémie 2H après la prise d'une charge de 75g (HGPO) >2 g/l (11,1mmol/L)
 - *Une HbA1c $>6,5\%$ (48mmol/mol) par mesure standardisée

Le diagnostic a été fait sur la base de l'histoire médicale de diabète

- **Obésité** : selon l'OMS, le diagnostic de surpoids et d'obésité se fait en mesurant le poids et la taille des personnes et en calculant l'indice de masse corporelle (IMC) : poids (kg)/taille² (m²). Il y a obésité quand l'IMC est égal ou supérieur à 30, il y a

surpoids quand l'IMC est égal ou supérieur à 25. On parle d'obésité morbide quand l'IMC est égal ou supérieur à 40.

- **Insuffisance rénale chronique** : diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) durant une période qui dépasse les trois mois. Elle est classée en cinq stades de sévérité graduelle (241)

Le **DFG** (débit de filtration glomérulaire) a été calculé selon la formule **CKD Epi** à partir de la créatinine de base dosée par méthode enzymatique et/ou méthodes de jaffé compensée, les deux standardisées IDMS, en utilisant le calculateur en ligne « Medicalcalc ».

La créatinine de base a été établie selon la méthodologie de l'algorithme e-alert du NHS England (567). La valeur de référence a été déterminée à l'aide des résultats sanguins préexistants, lorsqu'ils étaient disponibles. Lorsqu'un résultat était disponible dans les 7 jours précédant l'admission à l'unité de soins intensifs, la valeur la plus basse a été retenue comme valeur de base. Lorsqu'un résultat était disponible dans les 365 jours mais pas dans les 7 jours précédents, la médiane des résultats des 365 derniers jours a été retenue (7,568). A défaut, la valeur de la créatinine à l'admission a été retenue comme valeur de base.

- **Les maladies cardiovasculaires** : ont été définies comme la présence d'une cardiomyopathie, une maladie cardiaque ischémique ou maladie des artères périphériques
- **Insuffisance cardiaque** : est définie selon la société française de cardiologie comme étant l'incapacité du cœur à délivrer un débit adapté aux besoins de l'organisme et/ou à fonctionner avec des pressions de remplissage normales

Le diagnostic a été fait sur la base de l'histoire médicale d'insuffisance cardiaque

- **Insuffisance hépatocellulaire** se définit par une diminution des fonctions de synthèse hépatique. Les plus faciles à mesurer sont le taux de prothrombine (ou allongement du temps de Quick) non corrigeable par une injection de vitamine K, et l'albumine (569)

Le diagnostic a été fait sur la base de l'histoire médicale de cirrhose

- **Cancer** : selon l'OMS, des cellules anormales se développent de manière incontrôlée et se répandent au-delà de leurs limites habituelles pour envahir des régions voisines du corps et/ou se propager à d'autres organes

Le diagnostic a été fait sur la base de l'histoire médicale de cancer tous types confondus

- **Sepsis / choc septique**. Le sepsis : une dysfonction d'organe secondaire à une dérégulation de la réponse de l'hôte à l'infection et menaçant le pronostic vital. Choc septique : un sous-groupe de sepsis caractérisé par des anomalies circulatoires, métaboliques et cellulaires intenses associées à une mortalité plus importante que dans le Sepsis (570)

Le Sepsis et le choc septique ont été définis selon la troisième définition consensuelle internationale (571,572)

Sepsis : Score SOFA ≥ 2 ou augmentation de ≥ 2 points si dysfonction d'organe présente avant infection avec suspicion ou diagnostic d'infection

Score SOFA ≥ 2 = risque de mortalité de 10 % dans la population générale de patients hospitalisés avec une suspicion d'infection

Choc Septique (tous les critères ci-dessous)

- Sepsis
 - Vasopresseurs quantité suffisante pour une pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mmHg
 - Lactate >2 mmol/L (18 mg/dL)
 - malgré la correction d'une hypovolémie
- **Chirurgie majeure** (chirurgie cardiovasculaire, abdominale, thoracique)
 - **Période péri opératoire**
 - **Traumatismes graves**
 - **Hypovolémie/instabilité hémodynamiques** : désigne un état dans lequel la circulation sanguine est altérée de manière pertinente sur le plan clinique avec une pression systolique inférieure à 90 mm Hg ou une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 65 mm Hg, En fonction de leur ampleur et leur durée, le patient passe progressivement en état de choc, défini comme une hypoxie tissulaire causée par un déséquilibre entre l'apport et les besoins en oxygène. Un état de choc prolongé conduit à un syndrome de défaillance multiviscérale.(573)
 - **Ventilation mécanique**
 - **Dysfonction hépatique aigue** : elle n'a pas été rencontrée dans notre étude

3.5. Moyens

3.5.1. Personnels

- Pharmacien Biochimiste.
- Médecins réanimateurs.
- Techniciens de Laboratoire.
- Préleveurs.

3.5.2. Matériels

➤ Matériel et consommables du laboratoire

- Matériels de prélèvement : Tubes pour prélèvements, Garrot, Seringues, Aiguilles ou système à ailettes, Portoir, Gants, Coton, Pansements ou ruban adhésif, Désinfectant : Alcool à 70°, Solution de Dakin et la Bétadine, Boîte de déchets pour aiguilles.
- Centrifugeuse.
- Micropipettes réglables ; embouts jetables.
- Verrerie de laboratoire.
- Eau distillée
- Réfrigérateur $+4^{\circ}\text{C}/+8^{\circ}\text{C}$ pour conservation des réactifs et prélèvements
- Congélateur $< -80^{\circ}\text{C}$ pour conservation longue durée des prélèvements

➤ Appareillage :

Le matériel de l'étude était constitué de :

- Deux automates multiparamétriques de biochimie clinique :

- Cobas intagra 400 plus Analyzer
- Selectra ProM elitech
- Une chaîne ELISA Humann du laboratoire central de biologie du centre anti cancer qui contient
 - Lecteur de microplaques (longueur d'onde : 450nm)
 - Incubateur à 37°C 3.
 - Laveuse de plaques automatisée
- Un Sysmex analyzer pour la formule de numération sanguine
- Easylite analyzer pour les électrolytes
- Analyseur des gaz du sang i15 d'EDAN instruments

3.6. Méthodes utilisées

3.6.1. Méthode de dosage du NGAL

Nom du test : Human NGAL ELISA kit de la marque **Biorbyt Explore Bioréagent** (574)

Lot : FT2473

Taille : 96 tests

Application : la détection quantitative de la lipocaline 2 au niveau du sérum, plasma, prélèvement tissulaire et tout autre type de liquides biologiques

- Performances du test

Sensibilité : 0,188ng/ml

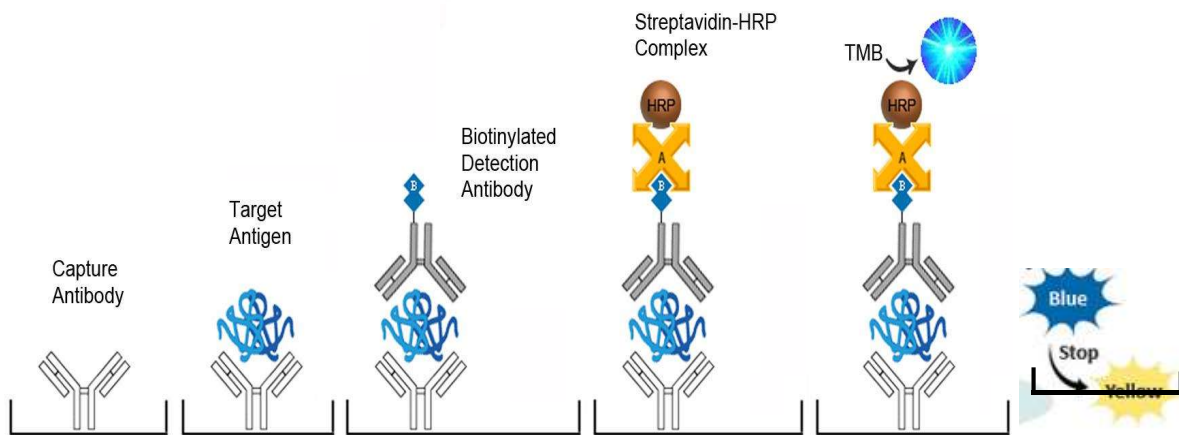
Intervalle de mesure : 0,313-20ng/ml

- Pré dilution des échantillons

Tous les échantillons ont été dilués au 1/20^{ème} avec le tampon de dilution des échantillons pour tomber dans l'intervalle de mesure du test

- Principe du dosage

Le NGAL a été dosé par une technique ELISA sandwich (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). L'anticorps de capture est fixé sur des plaques à 96 puits. L'anticorps de détection est conjugué à la biotine. Les étalons, les échantillons à tester et l'anticorps de détection conjugué à la biotine sont ajoutés aux puits, puis lavés à l'aide d'un tampon de lavage. La HRP-Streptavidine (horseradich peroxydase-streptavidine) est ajoutée, les conjugués non liés sont éliminés par lavage avec un tampon de lavage. L'ajout du substrat 3,3', 5,5'-Tétraméthylbenzidine (TMB) est utilisé pour visualiser la réaction enzymatique de la HRP. Sous l'action de la HRP, le TMB donne un produit de couleur bleue qui devient jaune après l'ajout d'une solution d'arrêt acide (figure 28). L'intensité de la couleur est proportionnelle à la quantité de NGAL. L'absorbance (densité optique DO) est lu à 450nm dans un lecteur de microplaques, la concentration peut ainsi être calculée à partir d'une courbe d'étalonnage préparée à partir d'une solution mère à 20 ng/ml de NGAL diluée de demi en demi pour avoir 6 solutions filles traitées dans les mêmes conditions que les échantillons.



Étape 1 : Laver la plaque 2 fois avant d'ajouter le standard, l'échantillon (dilué au moins à 1/2 avec le tampon de dilution de l'échantillon).

et les puits de contrôle (blancs) !

Étape 2 : Ajouter 100ul de standard ou d'échantillon à chaque puits et incuber pendant 90 minutes à 37°C.

Étape de lavage : Aspirer et laver les plaques 2 fois.

Étape 3 : Ajouter 100 µl de solution de travail d'anticorps marqués à la biotine dans chaque puits et incuber pendant 60 minutes à 37 °C.

Étape de lavage : Aspirer et laver les plaques 3 fois.

Étape 4 : Ajouter 100ul de solution de travail SABC dans chaque puits et incuber pendant 30 minutes à 37°C.

Étape de lavage : Aspirer et laver les plaques 5 fois.

Étape 5 : Ajouter 90 µl de solution de substrat TMB. Incuber 10-20 minutes à 37°C.

Étape 6 : Ajouter 50 ml de solution d'arrêt. Lire immédiatement à 450nm et calculer.

Figure 28: Résumé de la méthode de dosage NGAL par ELISA test (574)

3.6.2. Les autres méthodes de dosage

Les méthodes de dosage des différents paramètres étudiés et leurs valeurs de références sont citées dans les tableaux 19 et 20.

Tableau 19: Les méthodes de dosages des différents paramètres utilisés dans notre étude

	Principe du dosage	Automate	Valeurs usuelles
Glycémie (g/l)	Méthode enzymatique colorimétrique à la glucose oxydase et peroxydase (principe trinder)	SelectraPROM	0,70-1,10
Urée (g/l) (567)	Méthode à l'uréase en ultraviolet	Cobas integra 400 plus	Plasma : 0,17-0,49 Urines : 17,1-35,7 g/l 25,7-42,9 g/24 h
Créatinine (mg/l) (231)	Méthode de jaffé compesée	Cobas integra 400 plus	Plasma Homme : 7-12 Femme : 5-9 Urines Homme : 390-2590 mg/L 1040-2350 mg/24 h Femme : 280-2170 mg/L 740-1570 mg/24 h
Albumine (g/l) (568)	Méthode au vert de bromocrésol BCG	Cobas integra 400 plus	34-52
Calcium (mg/l) (569)	Méthode complexométrique colorimétrique au 5-nitro-5'-méthyl-BAPTA (NM-BAPTA)	Cobas integra 400 plus	82-102
Phosphates (mg/l) (570)	Méthode complexométrique en UV au molybdate d'ammonium	Cobas integra 400 plus	25-45
Acide urique (mg/l) (571)	Méthode enzymatique colorimétrique à l'uricase et peroxydase (principe trinder)	Cobas integra 400 plus	Homme : 34-70 Femme : 24-57
Bilirubine (mg/l) (572)	Méthode colorimétrique de diazotation	Cobas integra 400 plus	0-12
CRP (mg/l)	Test immunoturbidimétrique sur particule Latex (573)	Cobas integra 400 plus	< 5
Ionogramme Na ⁺ , K ⁺ (meq/l)	Electrode potentiométrique	Easylyte	Plasma Na ⁺ : 135-145 K ⁺ : 3,5-5,0

Tableau 20: Suite des méthodes de dosage des différents paramètres utilisés dans notre étude

	Principe du dosage	Automate	Valeurs de référence
Taux de prothrombine	Le temps de coagulation (temps de Quik) est mesuré à 37°C en présence de thromboplastine tissulaire et de calcium, puis conversion en pourcentage (taux de prothrombine)	Stago	70-100
INR	$= \left(\frac{\text{Temps de Quik patient}}{\text{Temps moyen normal}} \right)^{ISI}$ ISI= Index de Sensibilité International		
pH	Electrode potentiométrique	EDAN II.5 version 1.3	7,35-7,45
PaCO ₂ (mm Hg)	Electrode potentiométrique	EDAN II.5 version 1.3	35-45
PaO ₂ (mm Hg)	Electrode ampérométrique	EDAN II.5 version 1.3	80-100
Lactate (mmol/l)	Electrode ampérométrique	EDAN II.5 version 1.3	0,5-1,5
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	$= 0,0307 \times pCO_2 \times 10^{(pH-6,105)}$	EDAN II.5 version 1.3	22-28
SaO ₂ (%)	Hg oxygénée/ Hg oxygénable		95-100
La formule de numération sanguine	Canaux de comptage (technique de l'impédance combinée à la focalisation hydrodynamique) photométrie	Sysmex XP-300	Hémoglobine Hg : H : 13-18g/dl F : 11,5-17,5 Globules blancs (GB) : (4-11) x10 ³ Plaquettes (Pqt) : 150-400
Cystatine C (mg/l)(574)	Test immunoturbidimétrique sur particules de latex La cystatine C humaine s'agglutine sur des particules de latex recouvertes d'anticorps anti-cystatine C. L'agrégat est mesuré par turbidimétrie à 552 nm	Cobas integra 400 plus	0,61-0,95
CRP : Protéine C réactive, INR : international Normalize Ratio, pH : potentiel d'hydrogène, pCO ₂ : pression artérielle en gaz carbonique, PaO ₂ : pression artérielle en oxygène, SaO ₂ : saturation en oxygène			

3.6.3. Méthode de vérification des performances du test NGAL par méthode ELISA

Le neutrophil gelatinase associated lipocalin est un nouveau biomarqueur, jamais dosé dans notre laboratoire, le test est marqué CE garantissant leur conformité aux exigences de la directive européenne 98/79 CE(575) . Pour s'assurer qu'il convient pour l'utilisation prévue, et répondre aux exigences de la norme ISO 15189, nous avons procédé à la vérification des performances annoncées par le fournisseurs en suivant les recommandation du comité algérien d'accréditation (ALGERAC), le comité français d'accréditation (COFRAC), du CLSI (clinical and laboratory standards institute) et de la société française de biologie clinique (SFBC), en suivant la stratégie 1 ou portée A(tableau21)

- Stratégie 1 ou portée A: vérification des performances annoncées par les fournisseurs ou souhaitées par le laboratoire lors de la mise en application d'une nouvelle méthode d'analyse utilisant notamment des analyseurs automatiques et des trousse de réactifs prêts à l'emploi. L'objectif de cette démarche est d'apporter au biologiste une confirmation in situ et la preuve de la validité des résultats rendus par rapport aux besoins définis.(576)

Tableau 21: Stratégie1 de vérification des performances des méthodes d'analyse(576)

Module		Vérification des performances
Fidélité	Répétabilité	B et E
	Reproductibilité	B et E
Justesse		B et E si possible
Limite de détection		B ou E si intérêt
Intervalle de mesure		B
Limite inférieure de quantification		B ou E
Effet de dilution		B ou E si intérêt
Contamination inter-échantillon		B ou E si intérêt
Evaluation de l'influence de l'hémolyse, de la bilirubine et de la turbidité des échantillons		B si intérêt
Spécificité analytique		B
Sélectivité		B
Stabilités	- Réactifs	B ou E si intérêt
	- Etalons	B ou E si intérêt
	- Echantillons biologiques	B ou E si intérêt
Exactitude		B si possible

E : essai

B : bibliographie

Nous avons vérifié dans notre étude :

➤ La fidélité (précision) :

La fidélité exprime l'étroitesse de l'accord entre les indications d'une valeur mesurée obtenues par des mesures répétées du même échantillon dans des conditions spécifiées(577). Les échantillons testés sont ceux des échantillons biologiques « anonymisés » provenant de patients (à condition d'avoir l'assurance de leur stabilité pendant la durée de l'évaluation) ou des échantillons du contrôle interne de Qualité (CIQ) (576).

L'étude de la fidélité a inclus celle de :

- La répétabilité ;
- La fidélité intermédiaire (reproductibilité intra-laboratoire).

La répétabilité :

La répétabilité est l'étroitesse de l'accord entre les résultats des mesurages successifs du même mesurande effectués dans la totalité des mêmes conditions, elle permet donc de déterminer la variabilité intra-série en minimisant les sources de variation autant que possible: même procédure de mesure, même opérateur, même système de mesure, mêmes conditions de fonctionnement, même milieu, même objet de mesure pendant une courte période de temps(578).

Elle est estimée par les paramètres d'évaluation de la dispersion : écart type (s) et coefficient de variation (CV).

La répétabilité dans notre étude a été évaluée sur deux niveaux de concentration pour le NGAL qui ont été analysés 20 fois par le même opérateur, le même instrument et le même étalonnage. La moyenne (m), l'écart type (S) et le coefficient de variation (CV %) ont été calculés selon les formules :

$$m = \sum x_i / n ; s = \sqrt{\sum (x_i - m)^2 / n - 1} ; CV = s \times 100 / m$$

Puis interprétés en comparant le CV à un CV limite admissible (578) et les CV annoncés par le fournisseur

La fidélité intermédiaire :

Elle se définit comme l'étroitesse de l'accord entre le résultat des mesurages du même mesurande, les mesurages étant effectués en faisant varier les conditions de mesure (578)

La fidélité intermédiaire est vérifiée en utilisant des échantillons identiques dans le même laboratoire mais les sources de variations sont maximisées afin d'obtenir des mesures dans les conditions où le plus grand nombre de sources de variations sont intervenues pendant un intervalle de temps donné. L'évaluation se fait par le calcul de l'écart-type (s) et du coefficient de variation (CV) sur les valeurs expérimentales de chaque série.

Le CV calculé est comparé au CV limite admissible de fidélité intermédiaire (578) et celle donné par le fournisseur

La fidélité intermédiaire a été évaluée dans notre étude à l'aide de deux niveaux de concentration de NGAL, répétés six fois par jour chacun pendant cinq jours, chaque niveau fait par un manipulateur distinct

À partir de ces 30 mesures, ont été déterminés la moyenne (m), l'écart type (S) et le coefficient de variation (CV %).

➤ La justesse :

La justesse exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une série de résultats d'essai et une valeur qui est acceptée soit comme une valeur conventionnellement vraie (moyenne des valeurs obtenues par plusieurs laboratoires), soit comme une valeur de référence acceptée (valeur obtenue par titrage avec une méthode de référence).

Ainsi, la justesse est exprimée en pourcentage de la valeur cible, selon le calcul suivant :

$$\text{Biais en \%} = (m - v) / v \times 100.$$

Dans notre étude, nous n'avons pas pu tester la justesse à cause de l'absence d'une valeur de référence, ou la moyenne obtenue par plusieurs laboratoires, elle a été documentée à partir de la bibliographie

➤ La limite de détection :

La limite de détection (LOD) est la plus petite quantité à examiner dans un échantillon, pouvant être détectée mais non quantifiée comme une valeur exacte.

Cette détermination ne présente un intérêt que dans le cas des marqueurs qui sont normalement non quantifiables (troponine, hCG, PSA après prostatectomie, etc)

Dans notre travail, elle a été documentée à partir de la bibliographie

➤ La Limite de linéarité :

L'étude de la linéarité porte sur la proportionnalité entre les concentrations calculées par la fonction d'étalonnage et les concentrations théoriques. Les limites de linéarité (limite inférieure ou limite de quantification et limite supérieure) définissent l'intervalle de mesure (exprimé en concentration) à l'intérieur duquel les mesures(579)

La limite de linéarité a été documenté à partir de la bibliographie

➤ Comparaison avec une autre méthode de dosage

Actuellement, il n'existe pas une autre méthode de dosage disponible en Algérie pour pouvoir comparer nos résultats avec, cette comparaison a été documentée à partir de la bibliographie

➤ Contamination inter échantillon

L'étude de la contamination inter échantillon a été documentée à partir de la bibliographie

➤ Evaluation de l'influence de l'hémolyse, de la bilirubine et de la turbidité

L'influence de l'hémolyse, de la bilirubine et de la turbidité a été documentée à partir d la bibliographie

➤ L'exactitude :

L'exactitude est définie comme l'étroitesse de l'accord entre une valeur mesurée et la valeur de référence acceptée « valeur conventionnellement vraie ».

Comme la justesse, l'exactitude devrait être vérifiée à partir d'étalons primaires, de matériaux de référence certifiés (MRC) ou de méthodes de référence traçables au SI ou à des étalons internationaux(580). Pour ces raisons nous n'avons pas pu vérifier l'exactitude de nos deux tests, elle a été documentée à partir de la bibliographie

3.6.4. Méthodes pour la vérification des valeurs de références de NGAL

Les intervalles de référence (IR) sont le plus souvent définis comme les 95 % résultats centraux de tests de laboratoire attendus dans une population de référence en bonne santé. L'établissement d'intervalles de référence précis et robustes pour interpréter les résultats des tests de laboratoire est une tâche très importante, la norme 15189 de l'Organisation internationale de normalisation (ISO) pour l'accréditation des laboratoires cliniques stipule que chaque laboratoire doit réévaluer ses propres IR(581).

Selon les recommandations émises par la SFBC/CLSI(582), les laboratoires cliniques peuvent transférer des IR adéquats provenant de sources externes. Après le transfert, la ligne directrice EP28-A3c du CLSI recommande de vérifier ultérieurement l'IR transféré. Trois approches peuvent être utilisées pour vérifier les IR : une évaluation subjective, l'utilisation d'un petit nombre d'individus de référence (par exemple $n = 20$) et l'utilisation d'un grand nombre d'individus de référence (par exemple $n = 60$, mais moins de 120) (582).

Dans notre étude la vérification a été faite sur un effectif $n=20$.

3.6.4.1. Constitution de l'échantillon de référence

Nous avons sélectionné à priori 20 échantillons d'individus selon les critères suivants :

- **Critères d'inclusion**

L'échantillon de référence est établie à partir d'une population homogène saines, exemptes de pathologies caractérisées

- **Critères d'exclusion :**

Sur la base de l'interrogatoire et d'un bilan biologique étendu, les malades présentant une des sources de variabilité suivantes ont été exclus : malades hospitalisés, ou ayant une maladie rénales, cancéreuse ou infectieuse, les personnes avec facteurs de risques de maladies rénales (syndrome métabolique, hypertension artérielle, Diabète, maladies cardiovasculaires, obésité), la prise de médicaments néphrotoxiques, l'alcoolisme et la grossesse

Les 20 individus préalablement sélectionnés et ayant consenti ont été prélevés, et leur plasma récupéré

3.6.4.2. Analyse des échantillons

Les échantillons de références ont été analysés en dosant le NGAL et les résultats recueillis

3.6.4.3. Vérification de l'intervalle de référence

La vérification des résultats obtenus a été faite en suivant un guide organisé en arbre décisionnel selon les directives du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (figure 29) (582).

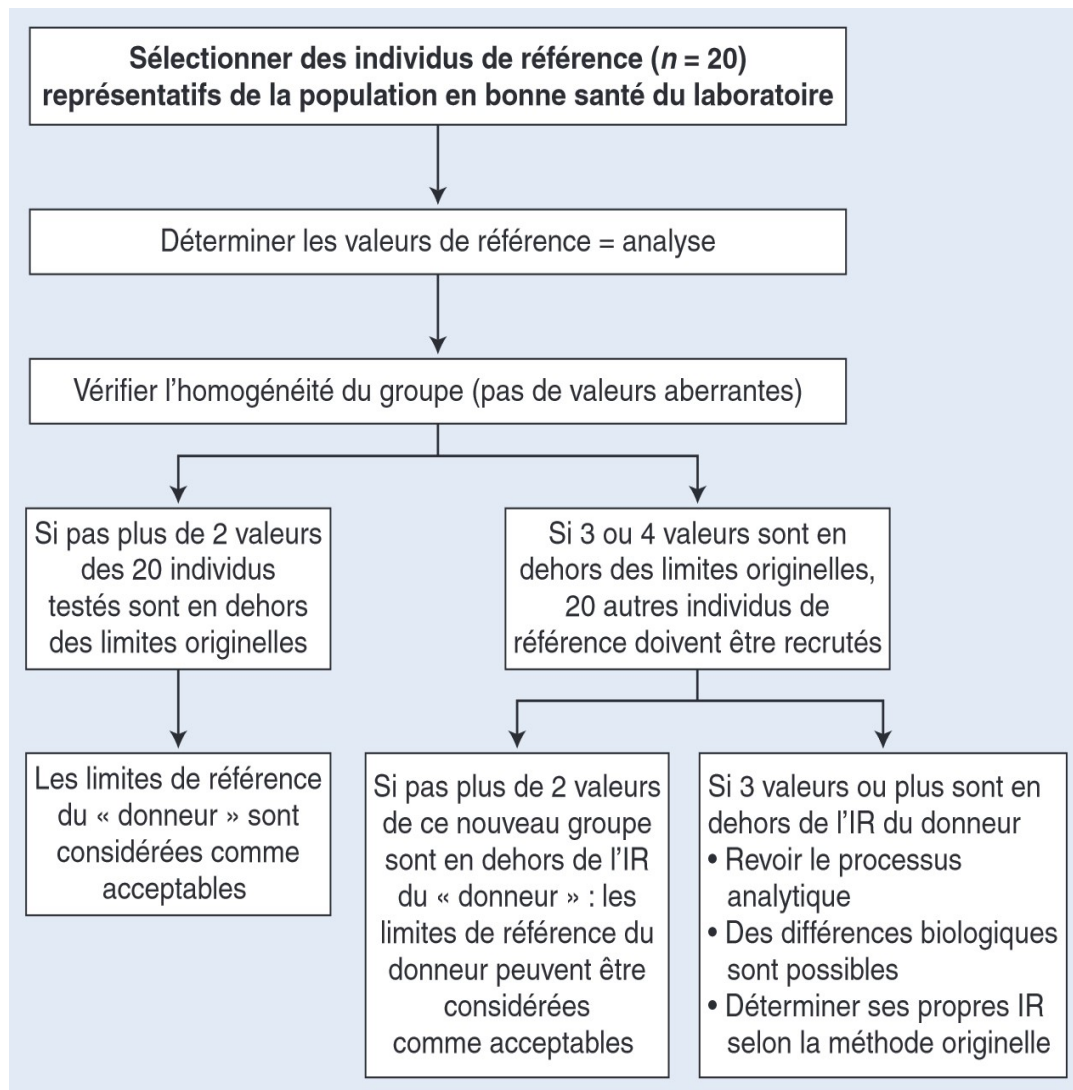


Figure 29: Stratégie suivie pour la vérification de l'intervalle de référence transféré (582,583)

3.7. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été faite par le logiciel IBM SPSS version 20, et l'XLSTAT2024

Elle comprend :

➤ Analyse univariée :

Analysant les paramètres de distribution d'une variable :

- Qualitative par les fréquences (pourcentages)
- Quantitative par :
 - La vérification tout d'abord de la normalité de distribution par le test de Shapiro-Wilk
 - Les paramètres de tendance centrale représentée par la moyenne pour les variables ayant une distribution normale (gaussienne) et la médiane pour les variables ayant une distribution non gaussienne

- Les paramètres de dispersion : écart type ou erreur type et variance pour la moyenne, intervalle interquartile (IQR) Quartile3-Quartile1 pour la médiane, l'étendu, le minimum et le maximum

➤ **Analyse bivariée :**

Elle est faite pour estimer la relation statistique entre :

- Deux variables qualitatives : en comparant des pourcentages par le test de

χ^2 , test de Fischer et test de Wilcoxon.

- Une variable quantitative et une variable qualitative : comparaison de deux moyennes par le test de Student (pour les variables dont distribution suit la loi normale) ou Mann-whitney (pour les variables dont la distribution ne suit pas la loi normale)
- Le test ANOVA a été utilisé pour la comparaison de plusieurs moyennes
- La corrélation entre deux variables quantitative a été faite par le test de Pearson r quand les variables ont une distribution normale et par le test de Spearman ρ quand les variables ont une distribution anormale.

➤ **L'analyse multi variée**

Elle comprend

- La régression linéaire pour tester la relation entre les différentes variables et le taux de NGAL, le coefficient de détermination obtenu sera interprété selon les valeurs suivantes

R²	Interprétation générale
< 0,3	Faible pouvoir explicatif
0,3–0,6	Pouvoir explicatif modéré
> 0,6	Bon pouvoir explicatif

- La régression de Cox qui permet d'étudier la relation entre les différentes variables et la survenue de l'IRA et la mortalité en introduisant le facteur temps de survenue de l'évènement.
- Calcul les indices de validité internes et de validité prédictive : sensibilité, spécificité avec leur intervalle de confiance, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, l'indice de Youden et l'exactitude du diagnostic

***Les valeurs ponctuelles des différents indices sont jugées satisfaisantes si elles sont supérieures à 80%

- La courbe de ROC (Receiving Operating Characteristic) et son aire sous la courbe (AUC) sont importantes pour une appréciation globale du biomarqueur et le choix d'un seuil. et rapport de vraisemblance d'après Michel Labrecque
- Les Courbes de survie de Kaplan Meier pour le non survenu de l'IRA et la mortalité

La durée de vie des malades a été calculée en soustrayant la date d'entrée dans le service de soins intensifs de la date de décès, la moyenne de survie des malades est comparée avec les taux des deux nouveaux biomarqueurs rénaux NGAL et Cystatine C. Le log Rank a été utilisé pour la comparaison entre les différentes courbes obtenues pour les concentrations étudiées. Le risque d'erreur de première espèce consenti pour ces différentes analyses statistiques est de 5% avec un intervalle de confiance de 95%.

Résultats

4. Résultats

Le recrutement des malades a été fait prospectivement jusqu'à l'atteinte du nombre d'échantillons requis, tel que calculé dans la rubrique « matériel et méthodes », sur une période allant de mars 2021 à Mars 2023. Pendant cette période, le nombre de sujets initialement recrutés était de **772** malades admis en unité de soins intensifs. Deux cent quatre-vingt-seize (**296**) malades ont été exclus, dont cent quatre-vingt (180) malades ayant séjourné moins de 24 heures, et 116 malades exclus pour absence de consentement et/ou données incomplètes.

Au final, l'analyse a porté sur **476** malades, suivis pendant sept jours depuis leur admission, dans le but d'enregistrer le résultat primaire qui est l'incidence d'une insuffisance rénale aigue, et/ou les résultats secondaires à savoir le recours au traitement de suppléance, ainsi que la mortalité.

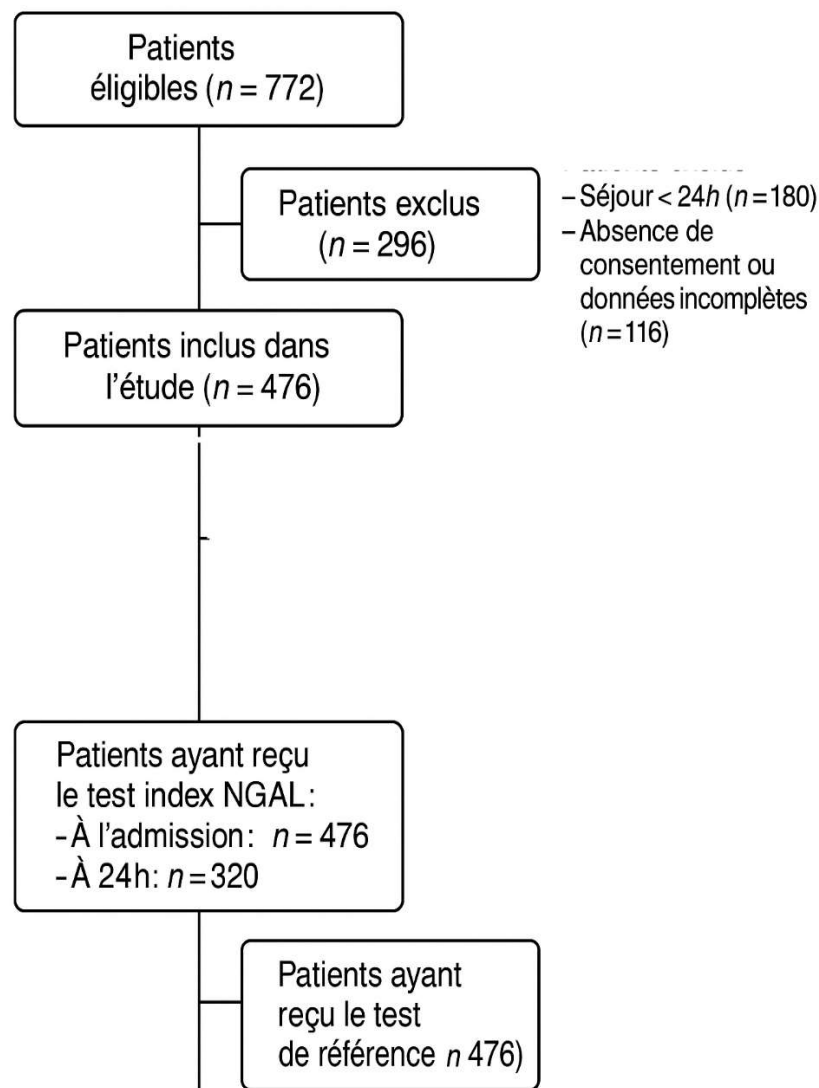


Figure 30: Diagramme de recrutement de l'échantillon d'étude

Afin de présenter les résultats de manière claire et structurée, les données ont été analysées et présentées selon plusieurs sections :

La première section expose les résultats de vérification des performances analytiques du dosage du NGAL plasmatique par la méthode ELISA ainsi que la vérification de ses valeurs de références

La deuxième section décrit la population d'étude ainsi que l'épidémiologie de l'IRA, le taux de recours au traitement de suppléance et le taux de mortalité au sein de notre population d'étude.

La troisième section présente les résultats de l'étude d'association du NGAL avec les différentes caractéristiques clinico-biologiques de la population d'étude

La 4^{ème} section est dédiée à l'étude du rôle du NGAL plasmatique dans la prédiction de l'IRA en comparaison avec les autres biomarqueurs rénaux (Cystatine C et créatinine)

La 5^{ème} section est consacrée à l'étude du rôle du NGAL plasmatique dans la prédiction du recours au traitement de suppléance

Enfin, la 6^{ème} section a pour but l'étude du rôle du NGAL dans la prédiction de la mortalité à court terme (7j d'hospitalisation en service de soins intensifs)

4.1. Section 1 : Mise en place de la méthode de dosage du test NGAL ELISA, vérification des performances analytiques et des valeurs de référence

4.1.1. Mise en place de la technique de dosage du NGAL par ELISA sandwich

Les résultats de la calibration typique du kit ELISA Lipocalin-2 sont indiqués ci-dessous. Une courbe standard a été générée dans notre laboratoire, et les résultats des malades ont été ensuite obtenus par extrapolation

La concentration des standards varie de 0 à 20ng/ml, ils ont été obtenus par dilution d'une solution standard mère à 20 ng/ml à l'aide du tampon de dilution fourni dans le kit du réactif.

Chaque standard a été lancé deux fois, l'intensité de la couleur obtenue est lu à 450 nm, la densité optique(DO) finale de chaque étalon correspond à la moyenne des deux DO.

Les DO sont ensuite corrigés par rapport au blanc (qui correspond au standard 0ng/ml) par soustraction de sa DO.

Tableau 22: Résultats de la calibration du kit ELISA Lipocalin-2

Standards (ng/ml)	Densité optique 1 à 450nm	Densité optique 2 à 450nm	Moyenne	Correction
0	0,130	0,120	0,125	0,000
0.312	0,264	0,252	0,263	0,138
0.625	0,428	0,418	0,423	0,298
1.25	0,600	0,606	0,603	0,478
2.5	0,845	0,839	0,842	0,717
5	1,250	1,262	1,256	1,131
10	1,677	1,689	1,683	1,558
20	2,280	2,284	2,282	2,157

Une courbe d'étalonnage est ensuite tracée à partir des données du tableau en utilisant le logiciel GraphPad **Prism 8**.

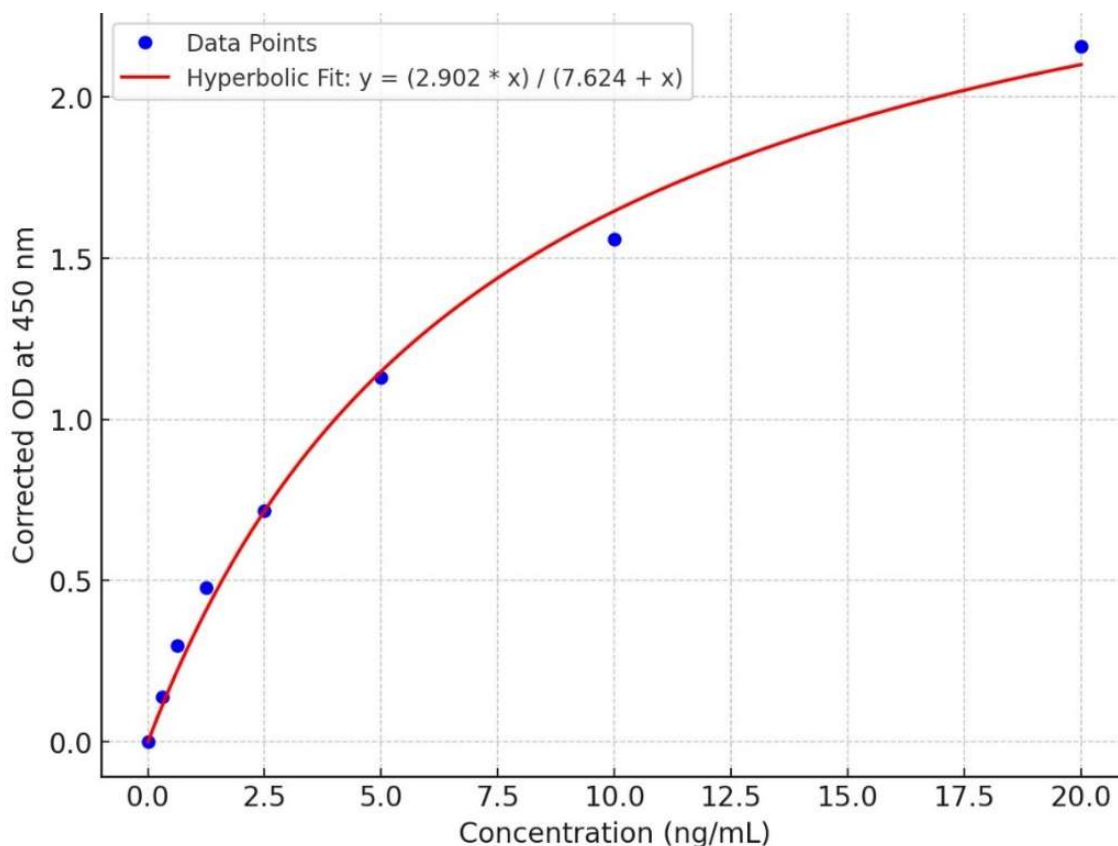


Figure 31: Courbe d'étalonnage NGAL humain du Kit ELISA

4.1.2. Vérification des performances analytiques de NGAL

La vérification des performances analytiques du nouveau paramètre NGAL dosé par méthode ELISA sandwich a été faite en suivant les recommandations SFBC (Société Française de Biochimie Clinique) /CLSI et COFRAC (Comité Français d'Accréditation) en suivant la stratégie 1 ou portée A.

Certain paramètres ont été vérifiés au laboratoire, et d'autres ont été tirés à partir de la fiche technique du réactif

4.1.2.1. Etude de la fidélité

4.1.2.1.1. Etude de la répétabilité

Les résultats de l'étude de la répétabilité du test NGAL ELISA pour les deux niveaux de concentration (bas à 1ng/ml et élevé à 10ng/ml) ont donné un coefficient de variation plus bas que ceux donnés par le fournisseur

Le détail des résultats obtenus est donné sur le tableau 23 et les figure 32 et 33

Tableau 23: Résultats de l'étude de répétabilité du Test NGAL ELISA

Tests n=20	NGAL ELISA	
	Niveau 1 1ng/ml	Niveau2 10ng/ml
1	1,05	10,17
2	1,11	9,27
3	1,1	9,42
4	0,99	8,80
5	0,97	8,97
6	0,91	9,14
7	0,95	8,81
8	0,93	10,32
9	1,14	10,18
10	1,1	8,28
11	1,01	8,43
12	1	9,00
13	0,98	9,13
14	0,92	9,16
15	0,96	8,85
16	0,94	10,34
17	1,06	10,19
18	1,13	9,30
19	1,12	9,40
20	1,02	8,85
MOYENNE	1,019	9,30
Ecart type	0,076	0,63
Coefficient de variation	7,48%	6,72%
CV annoncé par le fournisseur	<8%	<8%
Coefficient de variation limite	<10%	<10%
Conclusion	Validé	

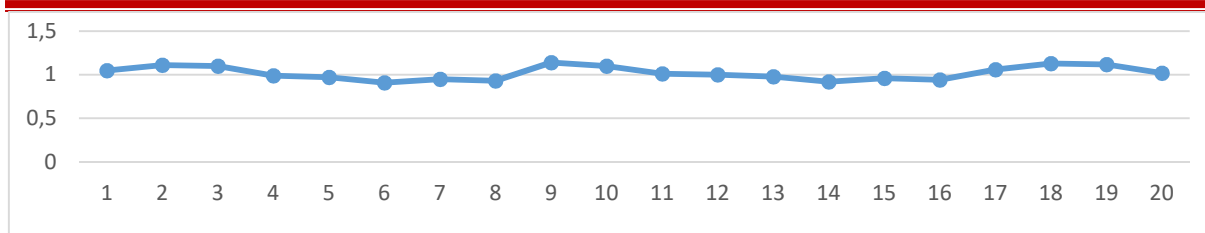


Figure 32: Représentation graphique de la répétabilité du test NGAL ELISA niveau 1

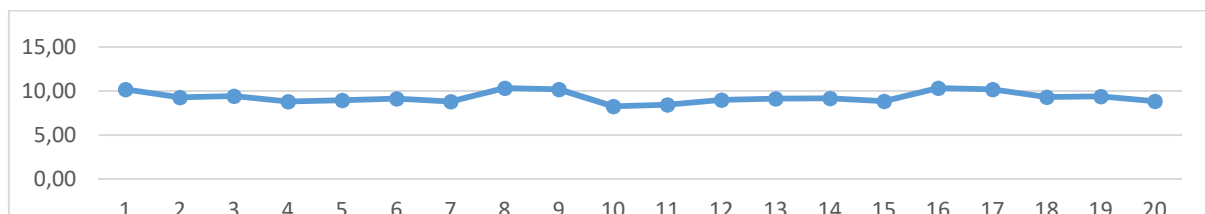


Figure 33: Représentation graphique de la répétabilité du test NGAL ELISA niveau 2

4.1.2.1.2. Etude de la reproductibilité intra laboratoire

Les résultats de l'étude de la reproductibilité du test NGAL ELISA pour les deux niveaux de concentration (bas à 1ng/ml et élevé à 10ng/ml) ont donné un coefficient de variation plus bas que ceux donnés par le fournisseur, le détail des résultats obtenus est donné sur les tableaux 24/25 et les figures 34/35.

Tableau 24: Résultats de l'étude de reproductibilité du test NGAL ELISA niveau 1

Niveau 1	Série 1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5
1ng/ml	1,5	0,95	0,98	0,96	1,29
	1,11	0,93	1	0,94	1,10
	1,1	1,14	0,96	1,06	1,15
	0,99	1,1	0,94	1,13	1,11
	0,97	1,01	1,06	1,12	1,13
	0,91	1	1,13	1,02	1,05
Moyenne/série	1,09	1,02	1,01	1,03	1,14
Ecart type/série	0,21	0,08	0,07	0,0796	0,081
Moyenne	1,06				
Ecart type	0,105				
Variance	0,01				
CV	9,93%				
CV fournisseur	<10%				
CV limite	15%				
Conclusion	Validé				

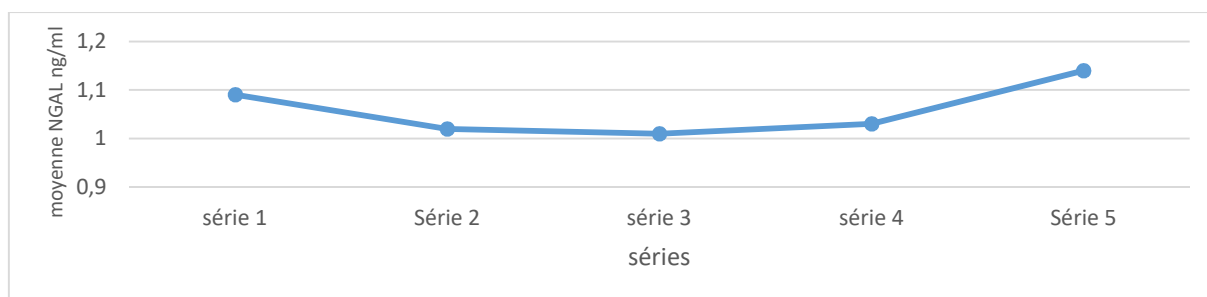


Figure 34: Représentation graphique de la reproductibilité du test NGAL ELISA Niveau 1

Tableau 25: Résultats de l'étude de reproductibilité du test NGAL ELISA niveau 2

Niveau 2	Série 1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5
10ng/ml	10,17	8,81	9,13	8,85	10,41
	9,27	10,32	9,16	10,34	10,07
	9,42	10,18	8,85	10,19	10,69
	8,80	9,28	10,34	9,30	11,71
	8,97	9,43	10,19	9,40	9,42
	9,14	9	9,30	8,85	8,9
Moyenne/série	9,30	9,5	9,5	9,49	10,20
Ecart type/série	0,48	0,61	0,61	0,64	0,98
Moyenne	9,6				
Ecart type	0,66				
Variance	0,43				
CV	6,87				
CV annoncé par le fournisseur	<10%				
CV limite	15%				
Conclusion	Validé				

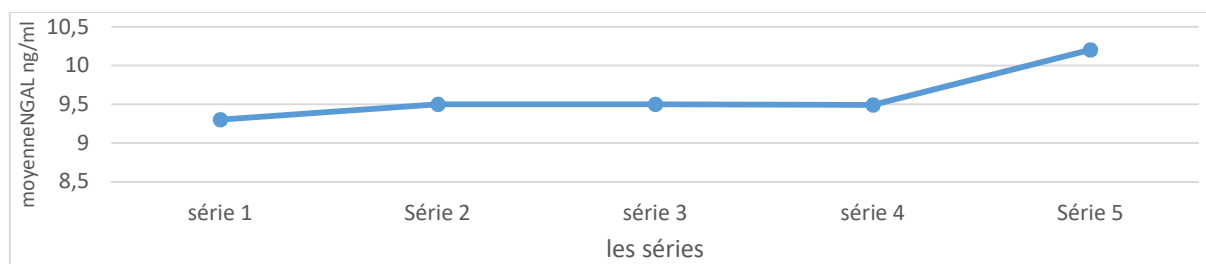


Figure 35: Représentation graphique de la reproductibilité du test NGAL ELISA Niveau 2

4.1.2.2. La justesse

Aucune étude de justesse n'a été retrouvée sur la fiche technique du fournisseur

4.1.2.3. Limite de détection et de quantification

La limite de détection correspond au minimum de concentration d'un analyte pouvant être détecté. La limite de quantification correspond au minimum de concentration d'un analyte pouvant être mesuré dans les limites de fiabilité spécifiées

La limite de détection et de quantification ont été vérifiées par le fournisseur :

Limite de détection : 0,188 ng/ml

Limite de quantification : 0,313 ng/ml

4.1.2.4. Intervalle de mesure et effet de dilution

La gamme de quantification définie par le fournisseur est de **0,313 à 20 ng/ml**, la détection est spécifique et sensible jusqu'à la concentration limite de la courbe (20 ng/ml), on vérifie plutôt la linéarité de la dilution des échantillons

La linéarité est définie par rapport à la quantité d'analyte calculée sur la base de la courbe standard. La concentration finale calculée d'un analyte dans un échantillon doit être la même pour toute dilution se situant dans la gamme quantitative de l'essai.

La linéarité du kit a été évaluée par le fournisseur en testant des échantillons dopés avec une concentration appropriée de Lipocalin-2 et leurs dilutions en série. Les résultats ont été démontrés par le pourcentage de la concentration calculée par rapport à la concentration attendue

Tableau 26: Effet de dilution ELISA NGAL test

Echantillon	1/2	1/4	1/8
Sérum	88-102%	87-101%	85-102%
Plasma EDTA	83-96%	83-101%	87-98%
Plasma héparine	81-97%	89-94%	81-99%

4.1.2.5. Contamination inter-échantillons

Aucune contamination inter-échantillon n'a été décrite dans la fiche du fournisseur.

4.1.2.6. Etude de l'influence de l'hémolyse, de la bilirubine et de la turbidité des échantillons

L'étude des interférences a été faite par le fournisseur, aucune interférence n'a été signalée, l'hémoglobine, les lipides ou la bilirubine n'interfèrent pas avec la détection de l'analyte. En outre, aucune réactivité croisée ou interférence significative entre la Lipocaline-2 et les analogues n'a été observée.

4.1.2.7. Comparaison avec une autre méthode

Aucune comparaison avec une autre méthode n'a été décrite dans la fiche du fournisseur

4.1.2.8. Stabilité des réactifs

Cette étude a été faite par le fournisseur, La stabilité du kit ELISA est déterminée par le taux de perte d'activité. Le taux de perte de ce kit est inférieur à 10 % avant la date de péremption dans des conditions de stockage appropriées.

Tableau 27: Stabilité du réactif ELISA NGAL test

Standard	37°C pendant un mois	2-8°C pendant 6mois
Moyenne (%)	80	95-100

Pour minimiser l'influence supplémentaire sur la performance, les procédures d'opération et les conditions de laboratoire, en particulier la température de la pièce, l'humidité de l'air et la température de l'incubateur, doivent être strictement contrôlées.

4.1.3. Vérification des valeurs de référence du NGAL

Vint (20) échantillons de sujets sains ont été analysés. Les participants sont âgés entre 21 et 77 ans, présentant un DFG > 80 (ml/min/1.73 m²) répartis équitablement en termes de sexe et de tranche d'âge.

Le dosage du NGAL sur ces témoins a donné des valeurs avec un minimum de 41 ng/ml, un maximum de 146 ng/ml, l'intervalle de référence du fournisseur est situé entre 37 ng/ml et 106 ng/ml, nos résultats ont retrouvé 2 témoins avec une valeur en dehors de l'intervalle du fournisseur. Notre vérification s'arrête à ce niveau, et l'intervalle du fournisseur est vérifié

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 28

Tableau 28: Vérification des résultats des témoins par rapport à l'intervalle de référence du fournisseur

NGAL plasmatique	Nos résultats (ng/ml)	Résultats fournisseur (ng/ml)
Minimum-maximum	41-146	37-106
Médiane	54	
1^{er} Quartile	46	
3^{ème} quartile	63	
Conclusion	Vérifié	

4.2. Section 2 : Etude descriptive

4.2.1. Caractéristiques générales de la population d'étude

4.2.1.1. Répartition en fonction de l'âge et du sexe

L'âge moyen de nos patients était de 54 ans avec un écart type (ET=20,58), l'âge variait d'un minimum de 18 ans à un maximum de 96 ans

Sur un total de 476 malades, on note une légère prédominance masculine avec un pourcentage de 56,9% (n=271) et un sexe ratio de 1,32. La moyenne d'âge des hommes est de 55,46(ET=19,85) et celle des femmes de 52,96 (ET=21,46)

La figure 36 montre la distribution de la population d'étude en fonction des tranches d'âge de 10 ans et en fonction du sexe. La majorité des malades avait un âge entre 60 et 80 ans, la tranche d'âge la plus représentée chez les femmes était de 18 à 30 ans et chez les hommes de 60 à 70 ans

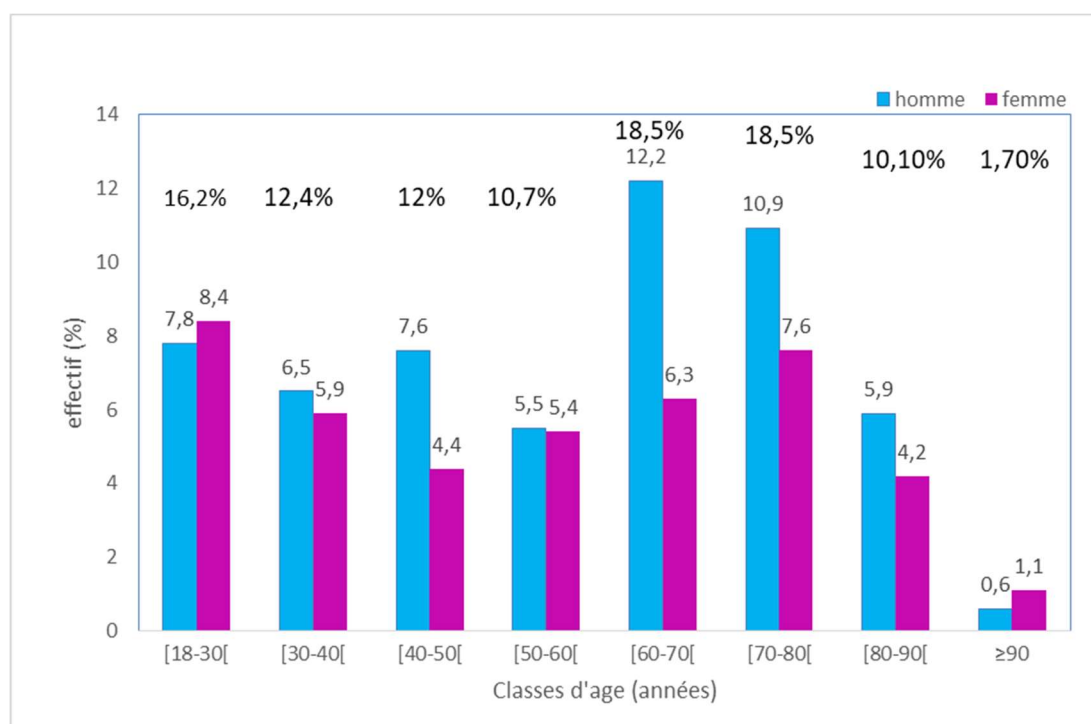


Figure 36: Histogramme de distribution de la population d'étude en fonction des tranches d'âge de 10 ans et en fonction du sexe

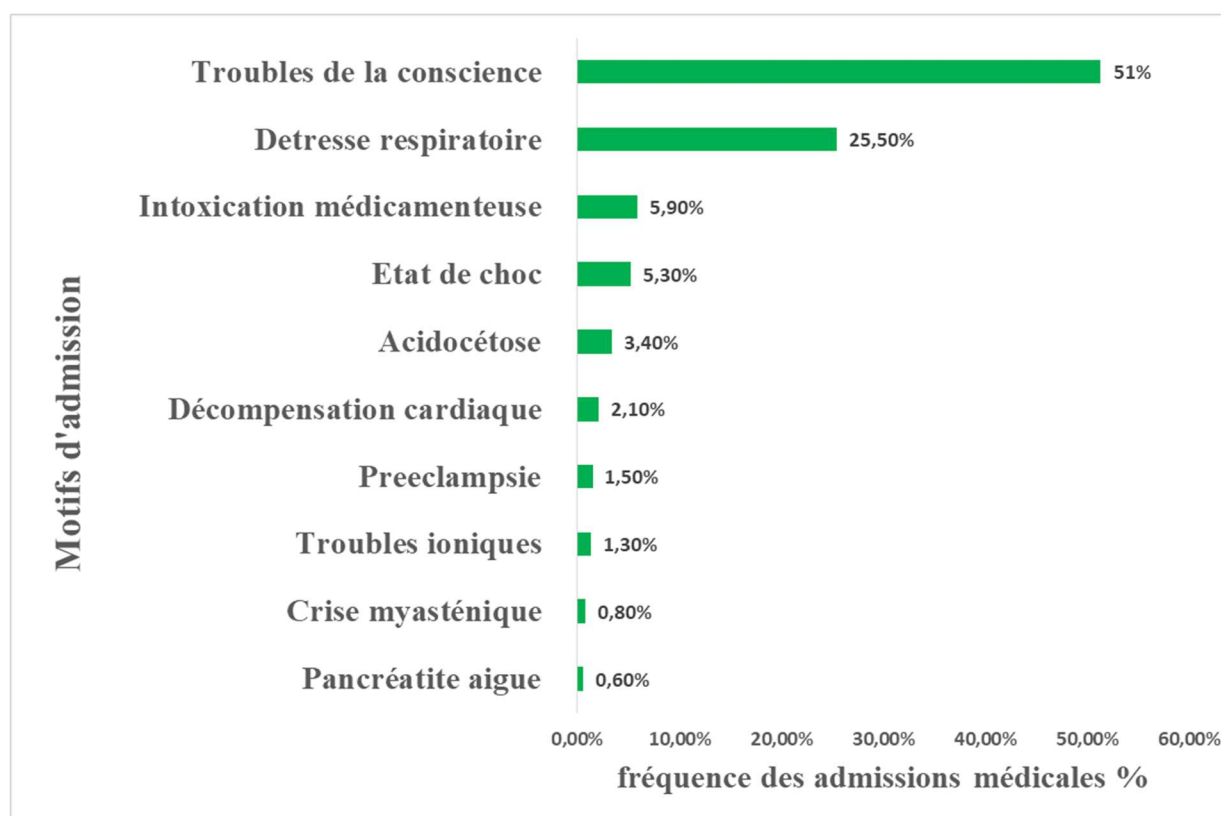
4.2.1.2. Répartition selon le motif d'admission en service de soins intensifs et la provenance du malade

Le tableau 29 présente les motifs d'admission des malades en unité de soins intensifs, les pathologies médicales ont constitué le principal type d'admission avec un pourcentage de 83%

Tableau 29: Répartition de la population en fonction du type d'admission

Type d'admission	effectif (%) n=476
Médical	395 (83%)
Chirurgical	17(3,6%)
Traumatisme	64 (13,4%)

La figure 37 élucide les différents motifs médicaux d'admission, les troubles de la conscience représentent la principale cause (51%), en deuxième position la détresse respiratoire (25,5%), les autres motifs sont moins représentés.

**Figure 37:** Fréquence des différents motifs d'admission au sein de notre population d'étude

4.2.1.3. Répartition selon la fréquence des comorbidités dans la population d'étude

Sur un total de 476 malades admis, 304 (63,9%) ont des antécédents pathologiques. Les différentes pathologies préexistantes sont représentées sur la figure 38, l'HTA est la pathologie la plus fréquente (47,7%), suivi du diabète et de l'insuffisance rénale chronique (33,2% et 30,5% respectivement), de cardiopathies (20,8%), et de pathologie pulmonaires (15,3%), d'autres comorbidité telles que les antécédents d'accident vasculaires cérébral, les pathologies cancéreuses, les hépatopathies et l'hypothyroïdie sont les moins fréquentes dans notre population avec des prévalences inférieures à 10% .

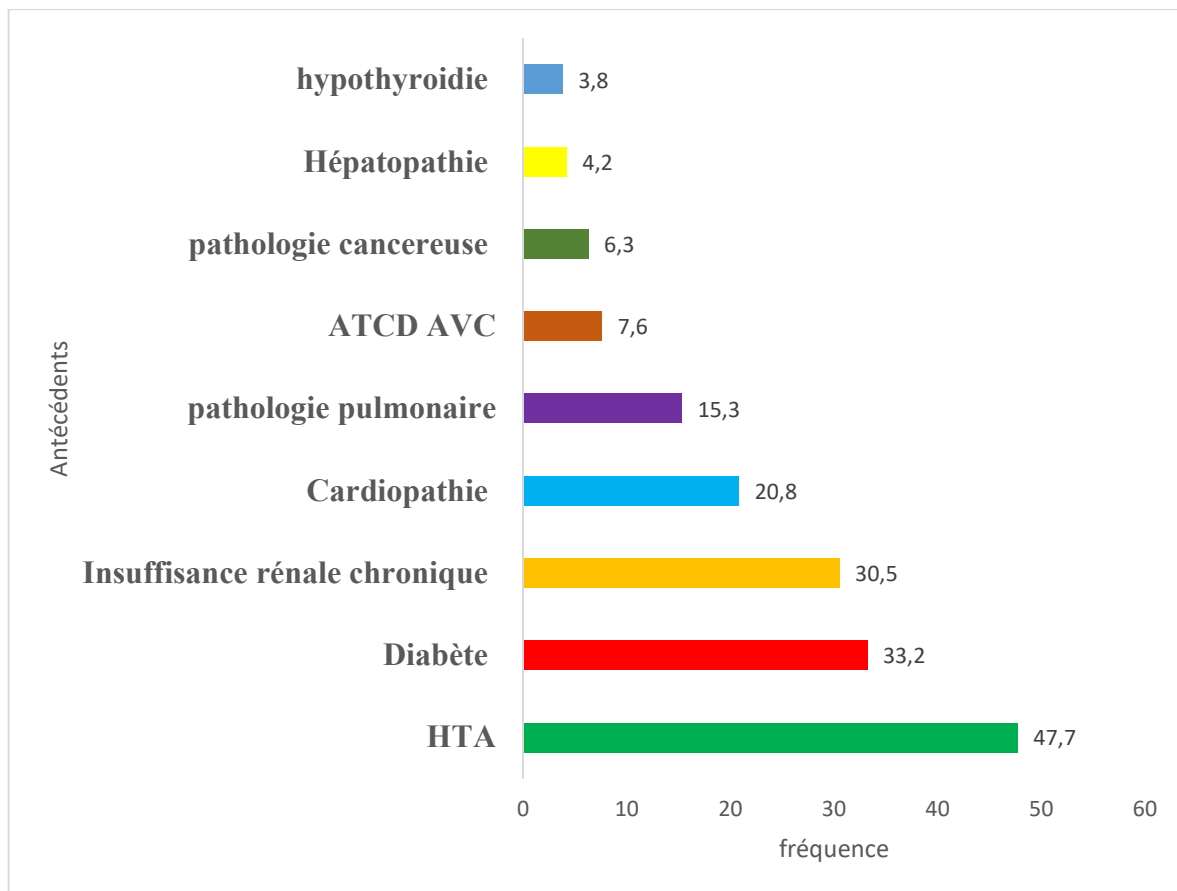


Figure 38: Fréquence des comorbidités dans la population d'étude

4.2.1.4. Constantes vitales et bilan biologique des malades à l'admission

Les tableaux 30/31/32 représentent les paramètres de tendances centrales et de dispersion des caractéristiques anthropométriques, les scores de gravité, les constantes vitales et les paramètres biologiques dosés à l'admission des malades

La normalité des variables quantitatives a été testée par le test de Kolmogorov-smirnov et Shapiro-Wilk, la valeur de p était significative pour l'ensemble des variables ($p < 0,05$), toutes les variables ne suivent pas la loi normale

Tableau 30: Les paramètres de tendances centrales et de dispersion des caractéristiques anthropométriques, les scores de gravité, les constantes vitales et les paramètres biologiques dosés à l'admission des malades

	Moyenne(Et)	IC 95%	Médiane (IQ)	Minimum	Maximum
Caractéristiques anthropométriques					
IMC	26,11(3,34)	25,81-26,41	26,12(4,51)	17,30	42,24
Scores de gravité					
Glascow	9,03(3,98)	8,67-9,39	9(6)	0	15
Apache II	15,8(7,03)	15,16-16,43	16(10)	0	35
Sofa	5,8(2,91)	5,53-6,06	6(3)	0	14
Constantes vitales					
PAS (mmHg)	126,24(36,29)	122,97-129,51	130(49)	30	250
PAD (mmHg)	72,07(22,29)	70,06-74,08	70(25)	10	120
PAM (mmHg)	90,10(26,04)	87,76-92,45	93(27,92)	16,67	163,33
Fréquence cardiaque (bpm)	94,63(20,65)	92,77-96,49	90(25)	20	200
SaO2 %	90,29(11,11)	89,29-91,3	94(12)	30	100
Température (°C)	37,19(0,89)	37,11-37,27	37	34	41
IMC : indice de masse corporelle, PAS : Pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, PAM : pression artérielle moyenne, SaO2 : saturation artérielle en oxygène					

Tableau 31: Suite 1 des paramètres de tendances centrales et de dispersion des caractéristiques anthropométriques, les scores de gravité, les constantes vitales et les paramètres biologiques dosés à l'admission des malades

	Moyenne (Et)	IC 95%	Médiane (IQ)	Minimum	Maximum
Fonction rénale de base					
Créatinine de base (mg/l)	10,73(3,22)	10,44-11,02	10(5)	4	20
DFG de base ml/mm/1,73m ²	75,74(26,47)	73,35-78,12	75,5(40)	30	173
Bilan biochimique à l'admission					
Glycémie (g/l)	1,71(1,16)	1,6-1,81	1,36(1,02)	0,25	10
Urée (g/l)	0,39(0,19)	0,37-0,41	0,35(0,25)	0,08	1,2
Créatinine (mg/l)	10,98(3,43)	10,67-11,29	10(5)	4	21
Albumine (g/l)	34,21(6,81)	33,6-34,82	35(10)	7	51
Bilirubine (mg/l)	6,60(8,03)	5,87-7,33	5(5)	1	107
CRP (mg/l)	117,61(98,95)	108,5-126,71	96(129,75)	0,5	547
Calcium (mg/l)	80,92(8,89)	80,10-81,74	80(10)	35	123
Phosphates (mg/l)	40,43(16,80)	38,89-41,98	39(19)	8	141
Sodium (meq/l)	139,31(9,08)	138,49-140,12	140(8)	100	167
Potassium (meq/l)	3,87(0,74)	3,8-3,94	3,81(0,79)	1,03	7,15

Tableau 32: Suite 2 des paramètres de tendances centrales et de dispersion des caractéristiques anthropométriques, les scores de gravité, les constantes vitales et les paramètres biologiques dosés à l'admission des malades

	Moyenne(Et)	IC 95%	Médiane (IQ)	Minimum	Maximum
La gazométrie sanguine					
pH	7,36(0,12)	7,35-7,38	7,4(0,11)	6,81	7,56
HCO3-(mmol/l)	23,55(8,39)	22,79-24,31	23(6,9)	2,2	64,05
PaCO2 (mm Hg)	42,16(21,21)	40,23-44,05	37(13,80)	10,1	150
PaO2 (mm Hg)	106,46(49,48)	102,01-110,92	99(28,75)	13	466
PaO2/FiO2	243,62(147,44)	230,34-256,90	200(232,04)	16,25	795,24
Lactate (mmol/l)	2,90(6,34)	2,32-3,47	1,82(1,61)	0,5	79
Formule de numération sanguine					
Globules blancs(x10 ³ cellules/ μ l)	15,92 (7,53)	15,24-16,6	14,74(10,6)	3,8	58,5
Hémoglobine (g/dl)	12,21(2,24)	12-12,43	12,20(3,10)	5,4	18
Hématocrite (%)	36,19(7,04)	35,56-36,82	36(8,6)	14,3	53,20
Plaquettes(x10 ³ cellules/ μ l)	261,06(124,74)	249,83-272,30	237,5(145)	4	701
Hémostase					
Taux de prothrombine (%)	68,16(17,47)	66,57-69,74	70(25)	7	100
INR	1,53(0,91)	1,45-1,61	1,31(0,42)	0,9	10
pH : potentiel d'hydrogène, HCO3- : Bicarbonate, PaCO2 : pression artérielle en gaz carbonique, PaO2 : pression artérielle en oxygène, FiO2 : fraction inspirée en oxygène, INR : International Normalized Ratio					

4.2.1.5. Résultats des dosages de NGAL et Cystatine C dans la population générale

Les résultats des dosages du NGAL et de la Cystatine C à l'admission et à 24h sont mentionnés sur le tableau ci-dessous

La normalité des deux tests a été vérifiée, et les deux paramètres ne suivent pas la loi normale.

Tableau 33: Paramètres de tendance centrale et de dispersion du NGAL et de la Cystatine C

Paramètre	Moyenne (ET)	IC 95%	Médiane(IQ)	min	Max
NGAL0 (ng/ml) n=476	224,31(86,80)	216,48-232,12	215 (140)	70	462
NGAL1 (ng/ml) n=320	197,70(76,29)	189,30-206,11	185(100)	70	444
Cystatine C0 (mg/l) n=476	1,81(1,22)	1,70-1,92	1,32 (1,60)	0,45	6,8
Cystatine C1 (mg/l) n=320	1,31(0,72)	1,23-1,39	1,05 (0,68)	0,5	5,32
NGAL0 : taux de la neutrophil gelatinase associated lipocalin mesuré à l'admission, NGAL1 : taux de NGAL mesuré à 24h, CystatineC 0 : taux de cystatine mesuré à l'admission, CystatinC1 : taux de cystatine C mesuré à 24h , IC95% : intervalle de confiance à 95%, Min : valeur minimale obtenue ,Max : valeur maximale obtenue					

4.2.2. L'insuffisance rénale aiguë en réanimation

4.2.2.1. Incidence de l'insuffisance rénale aiguë, stades de sévérité, délai de survenue et répartition selon le type physiopathologique

En utilisant les critères KDIGO, Le nombre de malades ayant développé une insuffisance rénale aiguë pendant la période de suivi est de **238** malades soit une incidence globale de **50%**. Le tableau ci-dessous, représente la répartition des malades insuffisants rénaux en fonction des stades de sévérité classés selon KDIGO, le stade le plus fréquent est le stade 1 puis le stade 3, le stade 2 est le moins représenté.

Tableau 34: Répartition des malades insuffisants rénaux en fonction des stades de sévérité classés selon KDIGO

Stade IRA	Effectif (n=238)	Pourcentage	Pourcentage valide
Stade 1	93	19,5%	39,1%
Stade 2	55	11,6%	23,1%
Stade 3	90	18,9%	37,8%

La répartition des IRA selon le délai de survenu est représentée sur le tableau 35, la majorité des IRA (65,5%) sont survenues dans un délai de 24h depuis l'admission, cependant aucun malade ne l'a développée au 7ème jour de suivi

Tableau 35: Répartition des IRA selon le délai de survenu

Délai de survenu	Effectif (n=467)	Pourcentage	Pourcentage valide
J1	156	32,8%	65,5%
J2	28	5,9%	11,8%
J3	9	1,9%	3,8%
J4	22	4,6%	9,2%
J5	7	1,5%	2,9%
J6	16	3,3%	6,7%
J7	0	0%	0%

Le diagnostic étiologique a été fait en se basant sur les données cliniques, radiologiques et en utilisant les résultats du ratio Urée plasmatique (mmol/l)/créatinine plasmatique (mmol/l),

Un ratio Urée/créatinine plasmatique >100 est en faveur d'insuffisance rénale fonctionnelle

Un ratio Urée/créatinine plasmatique <50 est en faveur d'insuffisance rénale organique

Le tableau 36 montre la proportion de chaque type physiopathologique de l'IRA survenue dans notre population d'étude

Tableau 36: Répartition des IRA selon le type physiopathologique

Type IRA	Effectif (n=238)	Pourcentage(%)
IRA fonctionnelle	151	63,4
IRA organique	87	36,6
IRA obstructive	0	0

L'origine physiopathologique prérenale est majoritaire dans notre population d'étude (**63,4%**), par contre nous n'avons pas rencontré d'IRA d'origine obstructive.

4.2.2.2. Taux de recours au traitement de suppléance

Sur les **238** malades ayant développé une IRA, 13 ont nécessité le recours à un traitement de suppléance (hémodialyse) soit un taux de **5,5 %**.

4.2.3. La mortalité dans la population d'étude

Sur un total de **476** malades inclus dans notre étude, **315** sont décédés soit un taux de mortalité global de **66,2%**.

Le délai de décès est représenté sur le tableau suivant en médiane, intervalle interquartile, le délai minimum et maximum rapportés ainsi que la moyenne et l'écart type

Tableau 37: Délai de décès dans notre population d'étude

	Médiane (Q)	Minimum	Maximum	Moyenne (IC à 95%)	ET
Délai décès (jours)	5(5)	1,5	96	8,54(7,10-9,98)	13,00

La médiane du délai de décès est **5 jours**, avec un intervalle interquartile (Q) de 5 jours (c'est-à-dire que la moitié des décès surviennent entre le 1er et le 10ème jour)

Tableau 38: Répartition des décès selon le délai de survenue

	Effectifs (n=476)	Pourcentage (%)	Pourcentage relatif au décès (n=315)
Total des décès	315	66,2	
Décès à court terme (7 jours)	223	46,8	70,8%
Décès au-delà de 7 jours	92	19,4	29,2%
Survivants	161	33,8	

Le tableau 38 présente la répartition des décès selon le délai de survenue en décès à court terme (7 jours) : Sur les **315** décès au total, **223** sont survenus dans les 7 jours, soit **70,8 %** des décès. Ce chiffre indique que la majorité des décès surviennent dans la période courte suivant l'admission, et décès survenue au-delà de 7 jours : parmi les **315** décès, **92** sont survenus après 7 jours, soit **29,2 %**.

4.2.4. La durée de séjour

La variable quantitative « durée de séjour » est une variable qui ne suit pas la loi normale, selon le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk. Les caractéristiques de tendance centrale et de dispersion sont mentionnées sur le tableau

Tableau 39: Durée de séjour en réanimation

	Médiane (IQ)	Minimum	Maximum	Moyenne (IC 95%)	ET
Durée de séjour (jours)	5 (6)	1,5	96	7,98 (6,97-8,98)	11,17

4.3. Section 3 : Etude de la relation entre NGAL plasmatique et les caractéristiques de la population étudiée

4.3.1. Etude bivariée de l'association entre NGAL plasmatique et les caractéristiques de la population d'étude

4.3.1.1. Etude de corrélation entre NGAL, l'âge et le sexe de la population d'étude

Les résultats représentés sur le tableau 40 ne montrent aucune relation statistiquement significative entre le sexe et le NGAL. Cependant il y a une association significative ($p < 0,0001$) mais modérée ($R^2 = 0,102$) avec l'âge (voir figure 39).

Tableau 40: Résultats de l'analyse de corrélation entre NGAL et l'âge et le sexe de notre population d'étude

	NGAL		
	Coefficient de corrélation (r)	R ²	P
Sexe	-0,003	<0,0001	0,950
Age	0,328	0,102	0,000

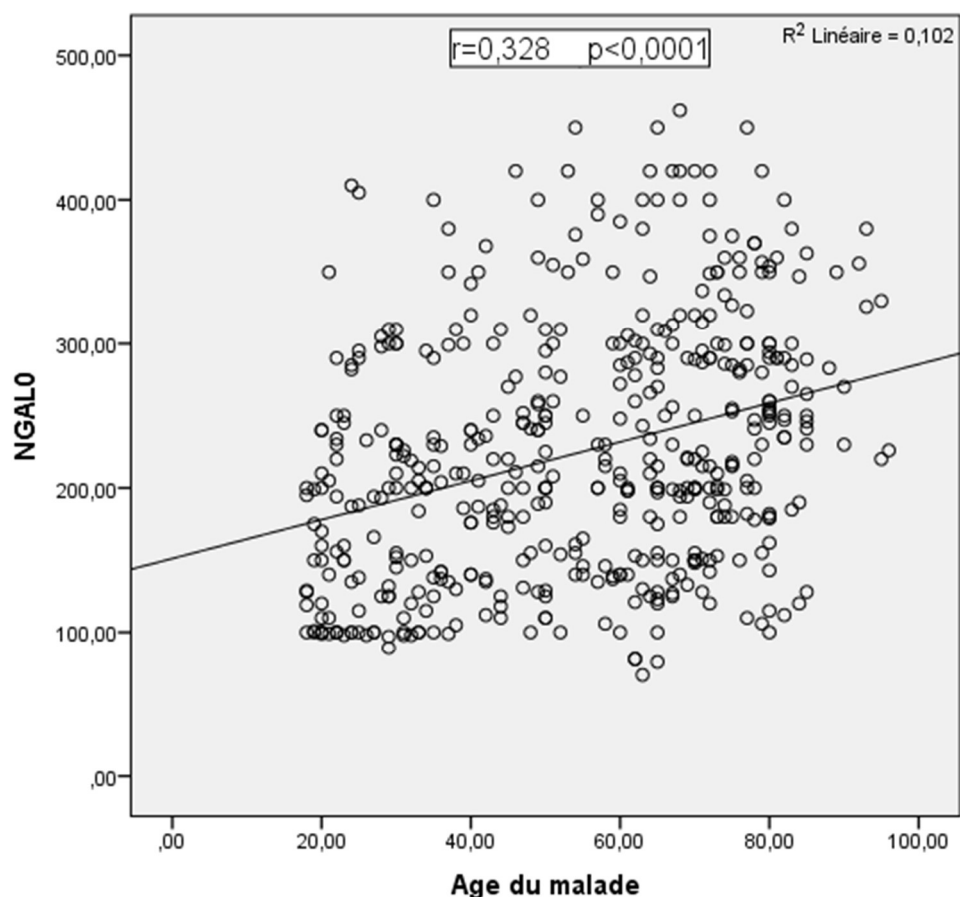


Figure 39: Diagramme de corrélation entre NGAL0 et l'âge des malades

4.3.1.2. Etude de corrélation entre NGAL et les différentes comorbidités

L'analyse statistique de la corrélation binaire a permis d'évaluer l'association entre le taux de NGAL et la présence de diverses comorbidités chez les patients étudiés, les résultats obtenus sont reportés sur le tableau 41

Tableau 41: Résultats de l'analyse de corrélation entre NGAL et les différentes comorbidités

	NGAL		
	Coefficient de corrélation (r)	R ²	P
HTA	0,290	0,082	0,000
Diabète	0,241	0,058	0,000
Cardiopathie	0,108	0,011	0,018
hépatopathies	0,048	0,002	0,292
Pathologie pulmonaire	0,065	0,004	0,157
Pathologie cancéreuse	0,06	0,0036	0,191
Insuffisance rénale chronique	0,374	0,139	0,000
Tabagisme	-0,056	0,003	0,219
Sepsis	0,226	0,05	0,000

Les comorbidités ayant une corrélation significative ($p < 0,05$) avec le NGAL sont : l'insuffisance rénale chronique ($r=0,374$, $R^2=0,139$), l'HTA ($r=0,290$, $R^2=0,082$), le diabète ($r=0,241$, $R^2=0,058$), le sepsis ($r=0,226$, $R^2=0,139$) et les cardiopathies ($r=0,108$, $R^2=0,011$). En revanche, les autres comorbidités n'ont pas montré une corrélation significative.

4.3.1.3. Etude de corrélation entre NGAL et les différents scores de gravité

Une corrélation négative statistiquement significative ($p=0,03$) a été retrouvée entre NGAL et le score de Glasgow, mais la force d'association est négligeable ($R^2 = 0,006$), cependant une corrélation positive statistiquement significative est notée avec les scores Apache II et Sofa avec un pouvoir explicatif faible ($R^2 = 0,071$) à modéré ($R^2 = 0,111$). Les résultats détaillés sont représentés sur le tableau 42

Les digrammes de corrélation sont représentés sur la figure 40.

Tableau 42: Résultats de l'analyse de corrélation entre NGAL et les score de gravité en réanimation

	NGAL		
	Coefficient de corrélation (r)	R ²	P
Score de Glasgow	-0,100	0,006	0,030
Apache II	0,330	0,111	0,000
Sofa	0,254	0,071	0,000

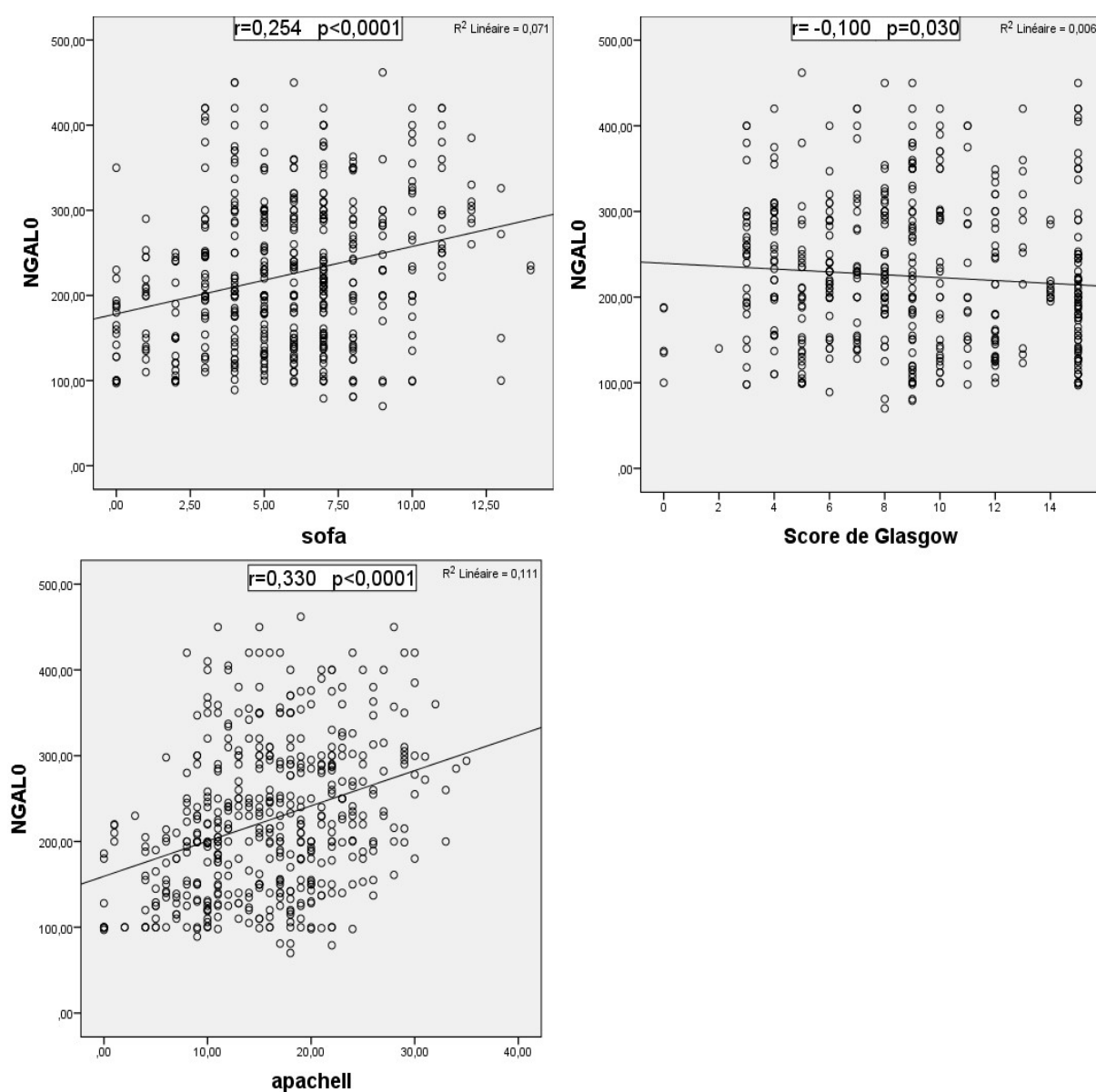


Figure 40: Diagramme de corrélation entre NGAL et les score SOFA, APACHEII et Glasgow

4.3.1.4. Etude de corrélation entre NGAL et les différents paramètres biologiques

Une corrélation positive significative a été révélée entre NGAL et les marqueurs de la fonction rénale (la créatinine, l'urée et la Cystatine C), également association positive avec la glycémie, le taux de globules blancs, la CRP, l'acide urique, la phosphatémie, la natrémie, la kaliémie, le taux de prothrombine et le taux de lactates

Par contre une corrélation négative significative a été retrouvée entre NGAL et le DFG, le taux d'albumine, de calcium, de bicarbonates, d'hémoglobines ainsi que le pH sanguin

Les résultats obtenus sont rapportés sur le tableau 43 et les figures 41/42/43.

Tableau 43: Résultats de l'analyse de corrélation entre NGAL et les différents paramètres biologiques

	NGAL		
	Coefficient de corrélation (r)	R ²	P
Cystatine C	0,624	0,409	0,000
Créatinine a l'admission	0,371	0,152	0,000
DFG de base	-0,436	0,169	0,000
Urée à l'admission	0,218	0,047	0,000
glycémie	0,206	0,037	0,000
Taux de globules blancs	0,139	0,020	0,002
CRP	0,241	0,041	0,000
Albumine	-0,403	0,148	0,000
Acide urique	0,274	0,088	0,000
Calcémie	-0,289	0,064	0,000
Phosphatémie	0,220	0,079	0,000
Natrémie	0,094	0,008	0,039
Kaliémie	0,188	0,035	0,000
pH	-0,132	0,017	0,004
Taux de bicarbonates	-0,225	0,025	0,000
Hémoglobine	-0,112	0,017	0,014

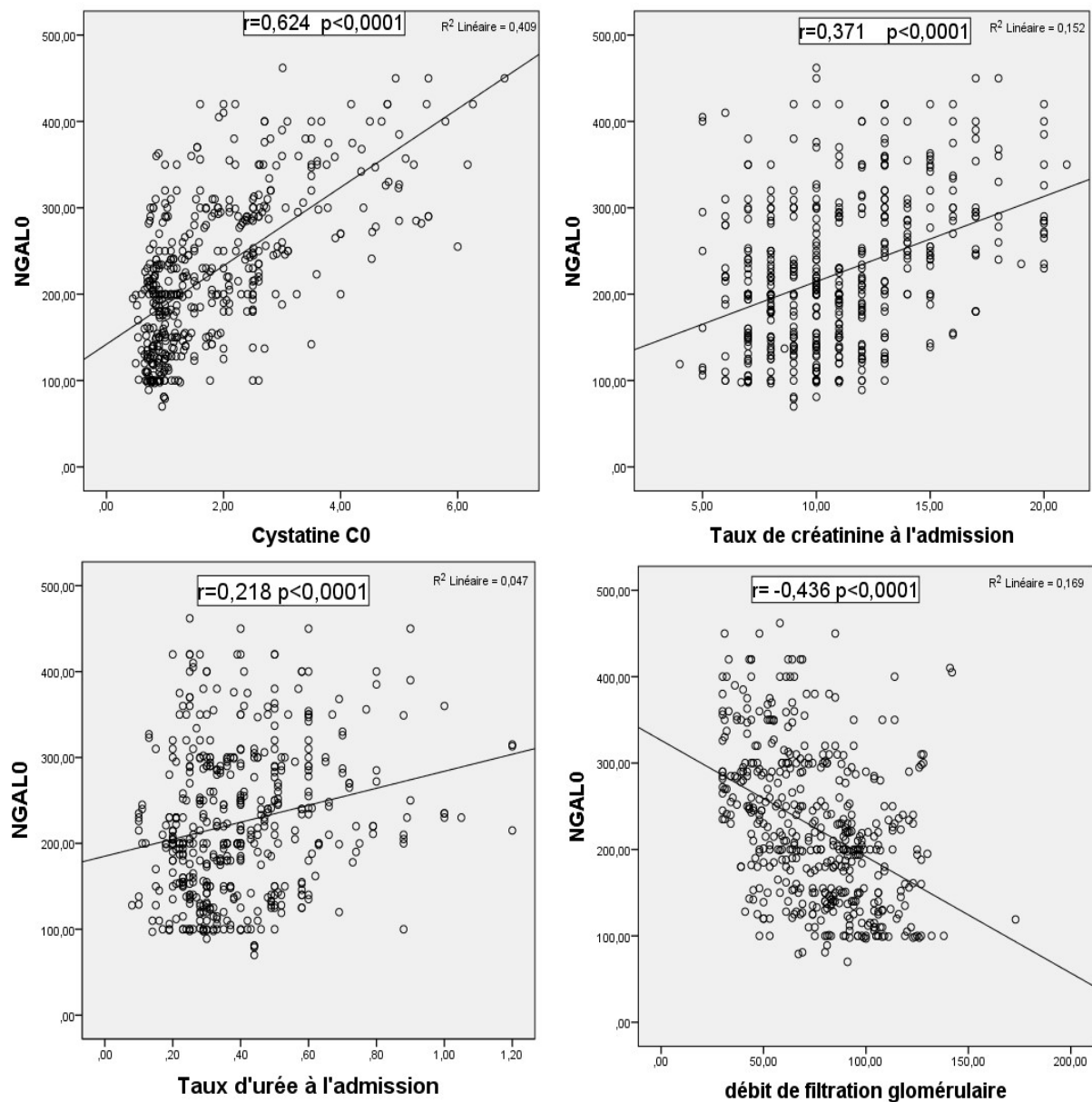


Figure 41: Diagramme de corrélation entre NGAL et les paramètres du bilan rénal

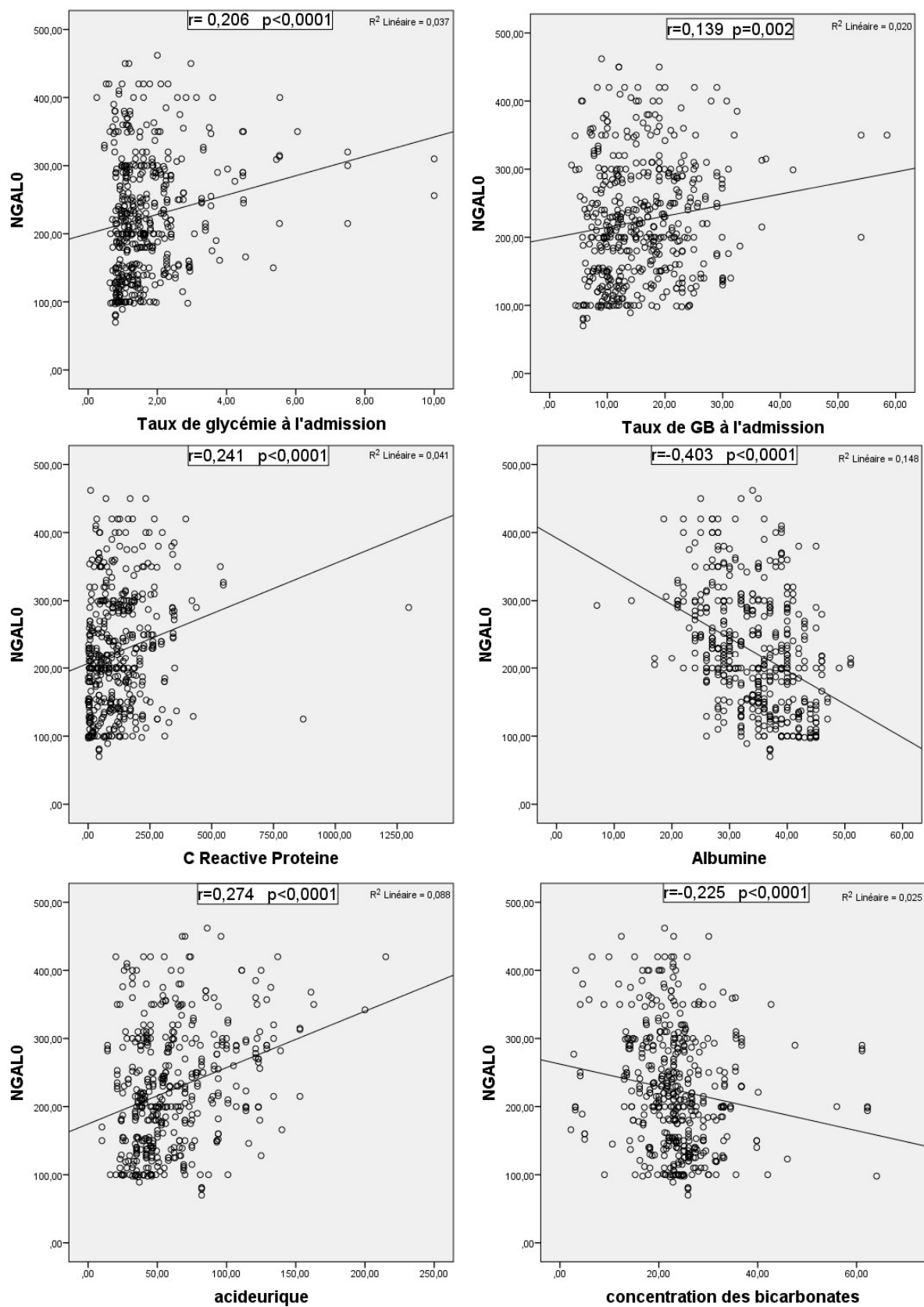


Figure 42: Diagramme de corrélation entre NGAL et différents paramètres biologiques

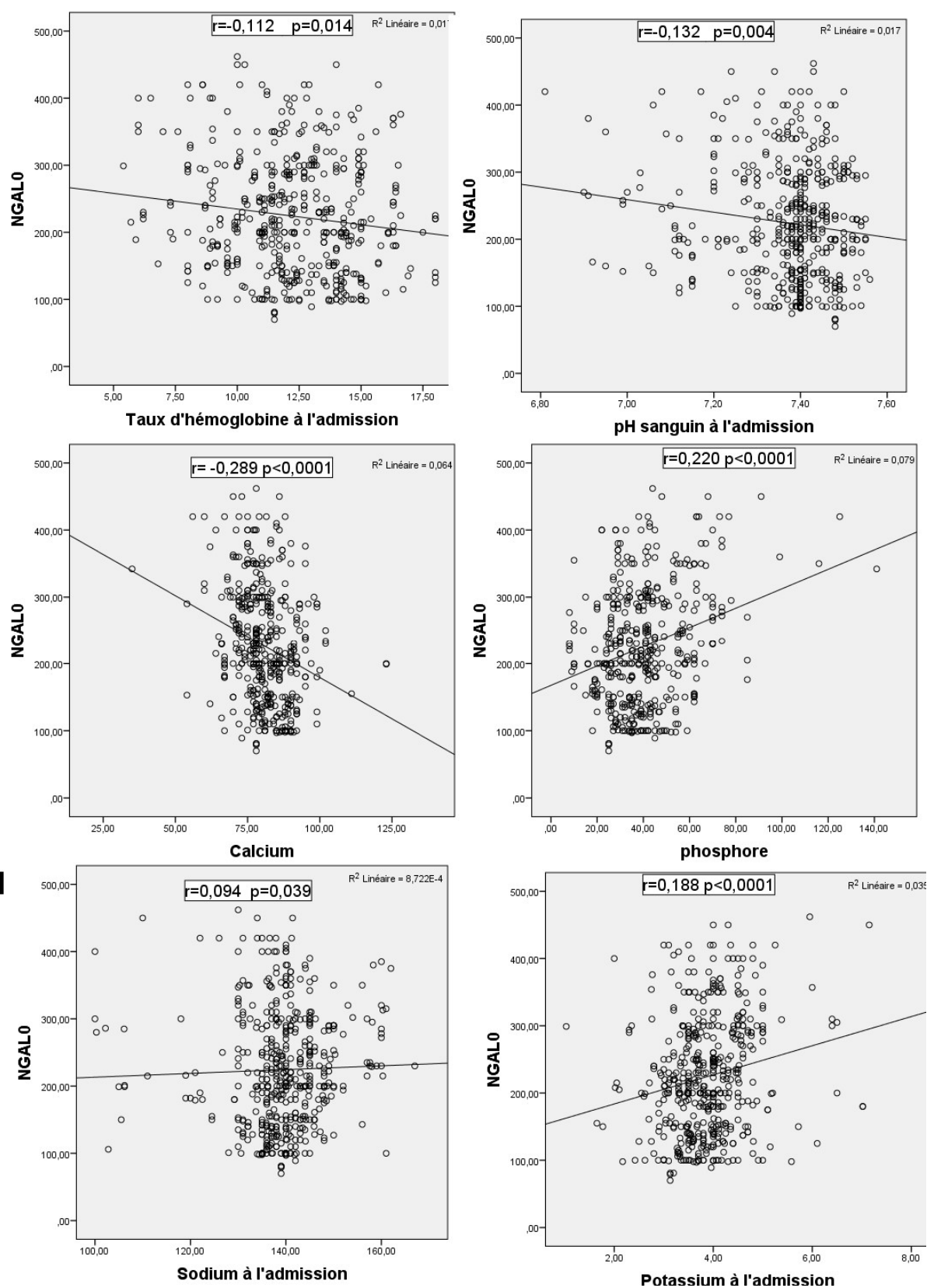


Figure 43: Suite 1 Diagramme de corrélation entre NGAL et différents paramètres biologiques

4.3.2. Etude multi variée de l'association des paramètres clinico-biologiques avec les taux de NGAL plasmatique

La régression linéaire multiple a été faite afin de déterminer les facteurs qui sont indépendamment associés aux taux de NGAL plasmatique, en introduisant toutes les variables ayant donné un p significatif en corrélation binaire, néanmoins certaines variables interdépendantes ont été exclues à savoir :

- La glycémie par ce que la variable diabète a été introduite
- L'IRC et la créatinine par ce que les variables DFG de base et urée plasmatiques ont été introduites
- Les score de gravité apache II, sofa et Glasgow par ce qu'ils sont calculés à partir de plusieurs variables dont certaines sont incluses dans le modèle

Les valeurs de NGAL à l'admission ont été introduites comme variable dépendante, la régression a inclus 476 malades, Les résultats obtenus sont introduits dans le tableau ci-dessous

Tableau 44: Analyse multi variée de l'association entre NGAL plasmatique et les différents paramètres clinico-biologique

	NGAL 0		
	Coefficient normalisé=Béta	p	IC à 95%
Caractéristiques générales			
Age	0,009	0,862	-0,423- 0,505
Comorbidités			
Diabète	-0,037	0,388	-22,48-8,75
HTA	0,067	0,187	-5,70-29,17
Cardiopathies	-0,099	0,021	-39,87 - -3,22
Sepsis	0,088	0,029	2,28-41,48
Paramètres biologiques			
DFG de base	-0,125	0,015	-0,75- -0,081
Urée	-0,09	0,035	-78,63- -2,99
Cystatine C0	0,553	0,000	32,53-46,17
Sodium	0,038	0,322	-0,353- 1,069
potassium	0,039	0,301	-4,24 – 13n70
Calcium	-0,099	0,016	-1,81 - -0,185
Phosphates	0,028	0,464	-0,261 – 0,571
Acide urique	-0,052	0,236	-0,386 – 0,95
Albumine	-0,085	0,081	-2,31 – 0,136
CRP	0,001	0,970	-0,068-0,071
Globules blancs	0,103	0,007	0,323-2,04
hémoglobine	-0,005	0,899	-3,19-2,80
Bicarbonates	0,005	0,892	-0,743 – 0,853

Le coefficient du modèle R^2 est égal à 0,483 ($p < 0,0001$) ; Le Coefficient normalisé indique la force et la direction de l'association entre chaque variable et la variable dépendante, lorsqu'il est positif il y a relation directe, et relation inverse s'il est négatif

Les variables qui se sont révélées indépendamment associées positivement au NGAL plasmatique sont : la Cystatine C qui est la plus fortement associée, le taux de globules blancs et le sepsis, et ceux associés négativement sont : le DFG de base, les cardiopathies et le calcium plasmatique.

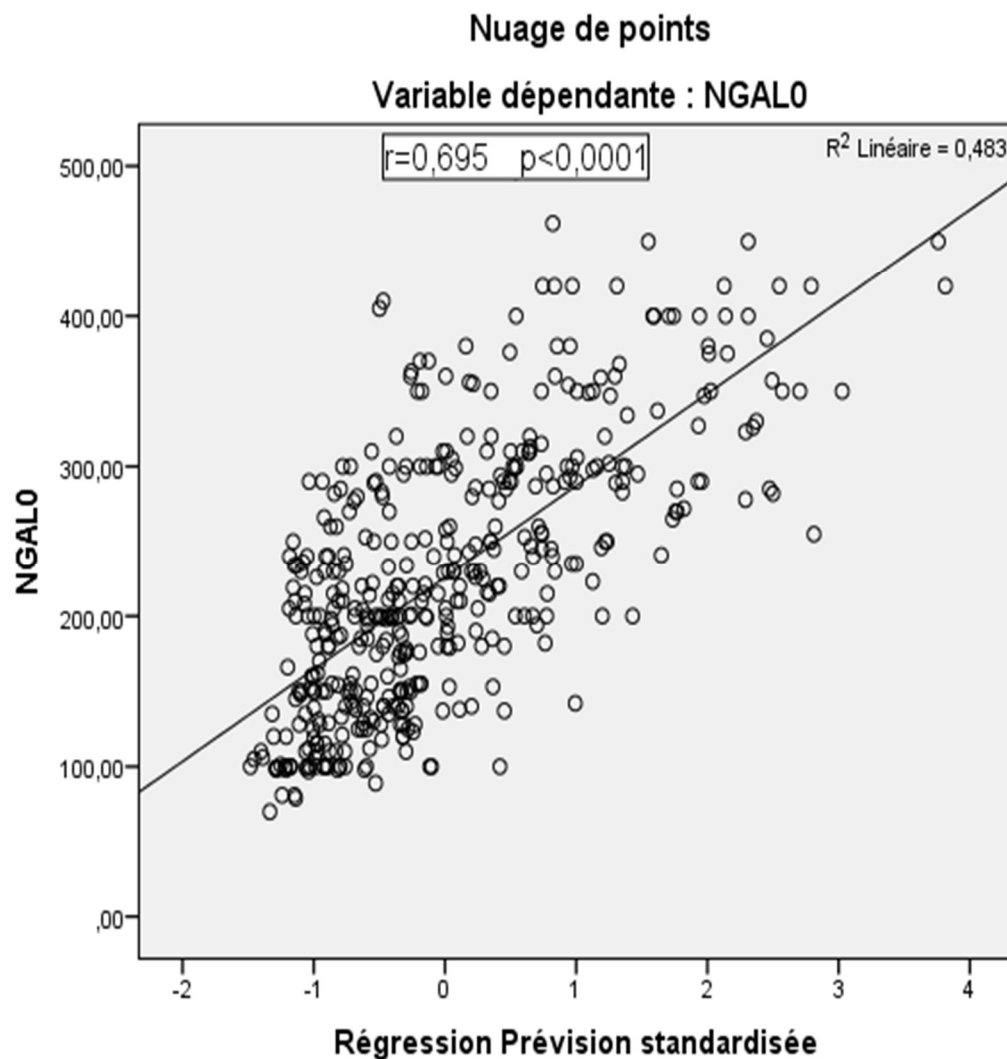


Figure 44: Régression normalisé du modèle développé

4.4. Section 4 : Rôle du NGAL dans la prédiction d'IRA en comparaison avec d'autres biomarqueurs rénaux

Cette partie de la section 3 constitue l'objectif principal de notre étude, l'étude de l'utilité d'un biomarqueur prometteur qui est le NGAL dosé au niveau plasmatique dans la prédiction de la survenue de l'IRA, pour répondre à cet objectif on était amené à déterminer les performances de ce biomarqueur.

La détermination des performances se fait par la réalisation de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic), à partir de laquelle la surface sous la courbe est déterminée (AUC=Area Under the Curve), également le seuil pour lequel le biomarqueur a la meilleure sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative.

L'AUC Mesure la performance globale du test diagnostique. Plus l'AUC est élevée, meilleure est la capacité du test à différencier les cas positifs des cas négatifs

La sensibilité mesure la capacité du test à détecter correctement les cas positifs

La spécificité mesure la capacité du test à détecter correctement les cas négatifs

L'indice de youden (IY) mesure la performance globale d'un test, $IY = (Se + Sp) - 1$. Plus la valeur est élevée, meilleure est l'équilibre entre la sensibilité et la spécificité.

La valeur prédictive positive (VPP) donne la proportion de résultats positifs qui sont des vrais positifs.

La valeur prédictive négative (VPN) donne la proportion de résultats négatifs qui sont des vrais négatifs

Les rapports de vraisemblances (LR) positif et négatif. Le **LR+** donne la probabilité qu'un test soit positif chez un individu malade par rapport à un individu non malade. Plus la valeur est élevée, mieux c'est. Le **LR-** donne la probabilité qu'un test soit négatif chez un individu malade par rapport à un individu non malade. Plus la valeur est faible, mieux c'est.

Le NGAL a été dosé à l'admission (NGAL0) et à 24h(NGAL1). Nous avons réalisé également cette même courbe ROC pour l'autre nouveau biomarqueur étudié dans notre travail qui est la Cystatine C dosée à l'admission (CystatineC0) et à 24h (CystatineC1) et aussi pour l'ancien biomarqueur classiquement utilisé qui est la créatinine dosée à l'admission (créatinine 0) et à 24h (créatinine1)

Le but est de comparer les performances de chacun des biomarqueurs dans la prédiction de survenue de l'IRA, et déterminer la place du NGAL dans le diagnostic précoce de l'IRA

Tous les tests ont été faits à l'admission et à 24h d'admission, pour comparer les performances de chaque biomarqueur à un timing de prélèvement différent et déduire lequel est meilleur

Les tests à l'admission ont été faits pour les 476 malades, cependant à 24h les tests ont été faits pour les malades n'ayant pas développé une IRA à J1 soit un nombre de 320 malades

En outre, On a examiné les performances de l'association de deux biomarqueur NGAL et Cystatine C au même temps pour voir s'il y a amélioration par rapport à celles ce chacun seul.

4.4.1. Etude des performances de NGAL dans la prédiction de l'IRA

Les courbes ROC du NGAL dosé à l'admission (NGAL0) et à 24h ainsi que les courbes de détermination des cut-off sont représentées sur la figure 45.

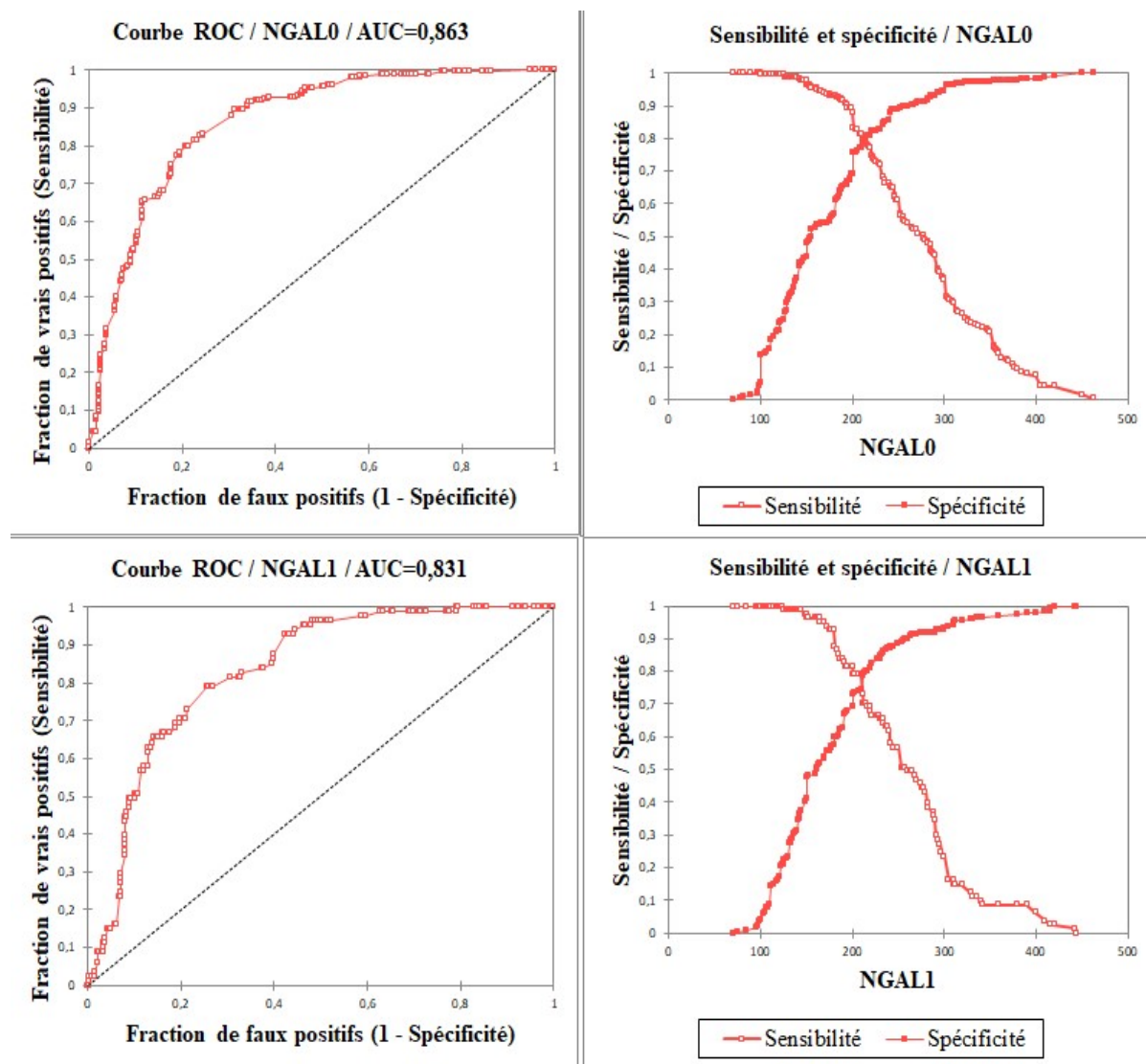


Figure 45: Courbe ROC et courbe de détermination du cut-off de NGAL plasmatique dosé à l'admission et à 24h pour la prédiction de l'IRA

Les résultats tirés de ces courbes sont représentées sur les tableaux 45 et 46

Tableau 45: Les différents cut-off de NGAL0 et NGAL1

Critère	Cut-off NGAL0	Cut-Off NGAL1
Sensibilité à 95%	162 ng/ml	170 ng/ml
Spécificité à 95%	300 ng/ml	311 ng/ml
Youden	215 ng/ml	210

Tableau 46: Performances de NGAL0 et NGAL1 dans la prédiction de l'IRA

	NGAL0 (IC à 95%) n=476	NGAL1 (IC à 95%) n=320
AUC (IC 95%)	0,863(0,830-0,897)	0,831(0,784-0,877)
P	<0,0001	<0,0001
Cut-off	215ng/ml	210 ng/ml
Sensibilité (IC 95%)	79,8%(74,2-84,4)	79%(68,8-86,5)
Spécificité (IC 95%)	79,4%(73,8-84,1)	74,4%(68,4-79,5)
Indice de youden (IY)	0,592	0,534
VPP (IC 95%)	0,795(0,739-0,841)	0,512(0,425-0,598)
VPN (IC 95%)	0,797(0,741-0,844)	0,912(0,863-0,945)
LR+	3,878	3,08
LR-	0,254	0,282
Exactitude	79,6%	75,5%

Les deux tests NGAL0 et NGAL1 montrent de bonnes performances diagnostiques. Cependant, le NGAL0 semble légèrement supérieur, notamment en termes de spécificité, de valeurs prédictives et de précision globale (reflétée par l'AUC et l'indice de Youden).

4.4.2. Performances de la Cystatine C dans la prédiction de l'IRA

Les courbes ROC de la Cystatine C dosée à l'admission (CystatineC0) et celle dosée à 24h (CystatineC1) ainsi que les courbes de détermination des cut-off sont représentées sur la figure 46

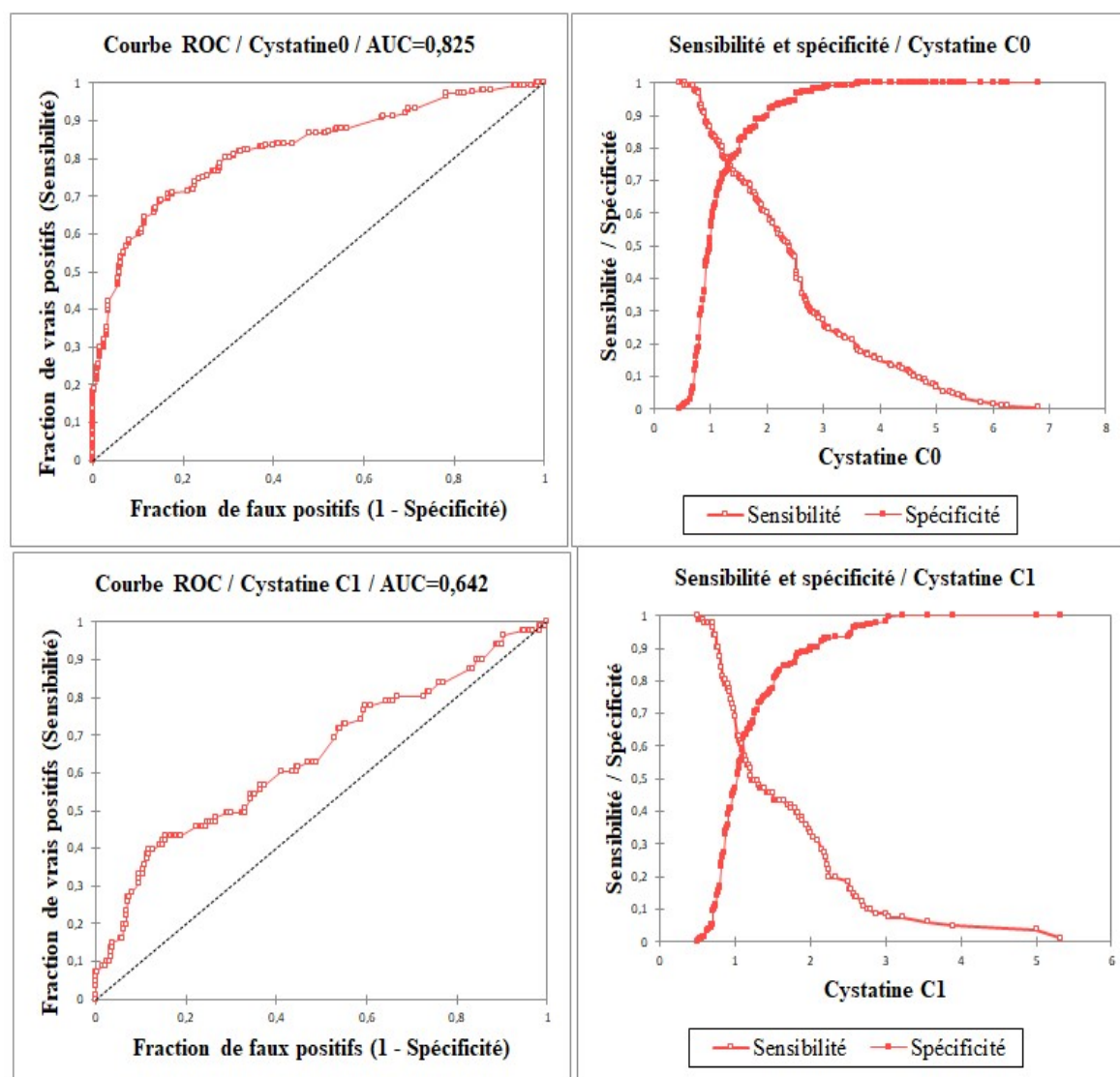


Figure 46: Courbe ROC et courbe de détermination du cut-off de la Cystatine C dosée à l'admission et à 24h pour la prédiction de l'IRA

Les résultats tirés de ces courbes sont représentées sur les tableaux 47 et 48

Tableau 47: Les différents cut-off de la Cystatine C0 et Cystatine C1

Critère	Cut-off cystatine C0	Cut-Off Cystatine C1
Sensibilité à 95%	0,8 mg/l	0,71 mg/l
Spécificité à 95%	2,5 mg/l	2,54mg/l
Youden	1,67 mg/l	1,84 mg/l

Tableau 48: Performances de Cystatine C0 et Cystatine C1 dans le diagnostic précoce de l'IRA

	Cystatine C0 (n=476)	Cystatine C1 (n= 320)
AUC (IC 95%)	0,825(0,787-0,862)	0,642(0,567-0,716)
P	<0,0001	<0,0001
Cut-off	1,67mg/l	1,84mg/l
Sensibilité (IC 95%)	68,9%(62,7-74,4)	40%(29,6-50,4)
Spécificité (IC 95%)	85,3%(80,2-89,2)	88,2%(83,5-91,8)
Indice de youden (IY)	0,542	0,282
VPP (IC 95%)	0,824(0,765-0,871)	0,533(0,409-0,654)
VPN (IC 95%)	0,733(0,678-0,781)	0,811(0,758-0,854)
LR+	4,68	3,35
LR-	0,365	0,686
Exactitude	77,1%	75,9

La Cystatine C0 (seuil de 1,67 mg/l) est clairement supérieur pour équilibrer sensibilité et spécificité, avec une AUC plus élevée, un indice de Youden meilleur, et des valeurs LR+ et LR- optimales. la Cystatine C1 (seuil de 1,84 mg/l) est plus spécifique et présente une meilleure VPN, mais sa faible sensibilité (40 %) limite son utilité pour détecter les cas positifs.

4.4.3. Performances de la créatinine dans la prédiction de l'IRA

Les courbes ROC de la Créatinine dosée à l'admission et à 24h ainsi que les courbes de détermination des cut-off sont représentées sur la figure 47

Les résultats tirés de ces courbes sont représentées sur les tableaux 49 et 50

La créatinine à l'admission a une meilleure AUC(0,703) que la créatinine 1 (0,599), suggérant une performance diagnostique supérieure

L'IY de la créatinine dosée à l'admission (IY = 0,345) est supérieure à la créatinine dosée à 24h (IY = 0,209), indiquant une meilleure balance entre sensibilité et spécificité

La créatinine mesurée à l'admission montre des performances diagnostiques globalement meilleures (meilleure AUC, spécificité, indice de Youden, VPP et LR+) que la créatinine mesurée à 24H.

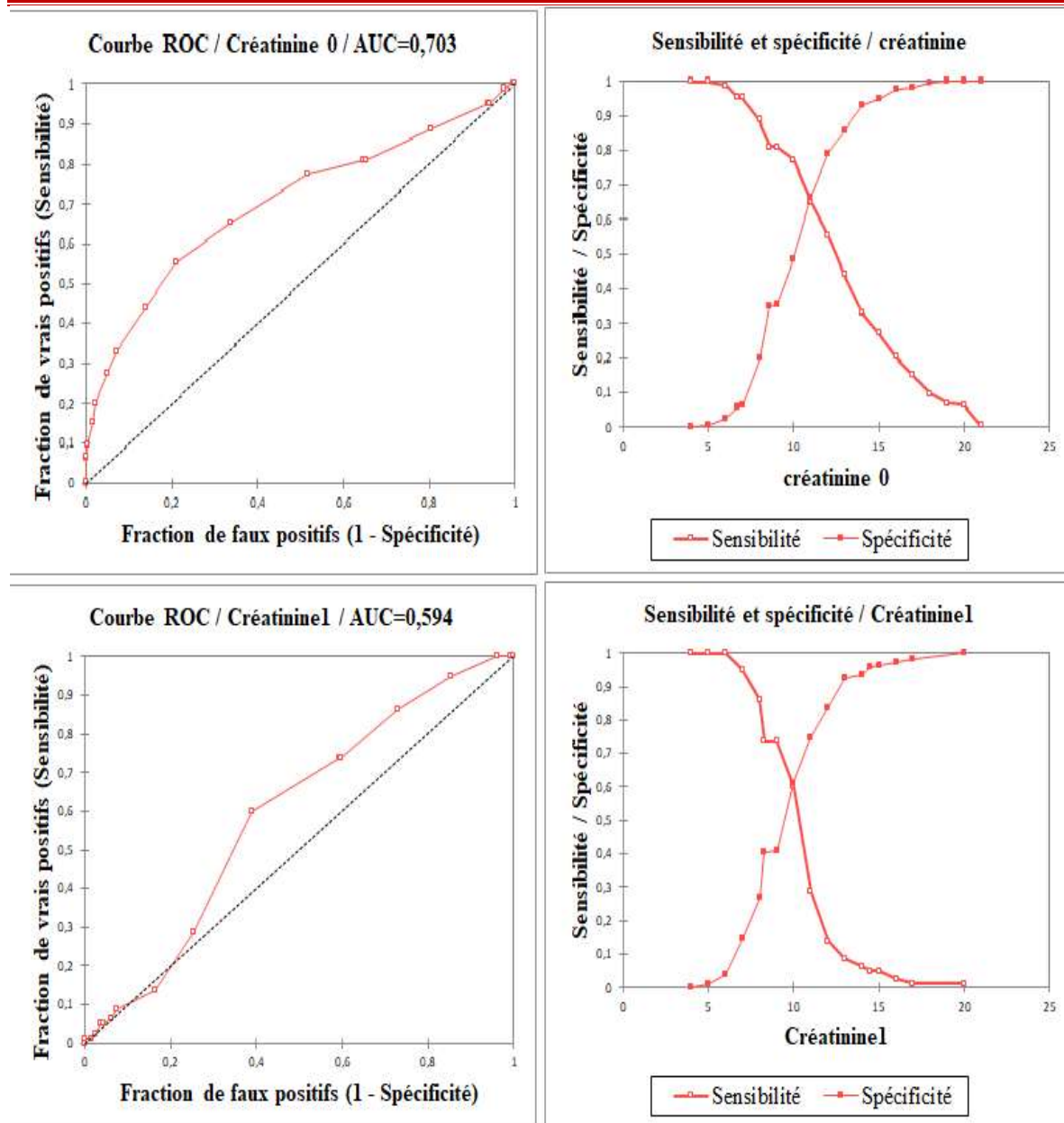


Figure 47: Courbe ROC et courbe de détermination du cut-off de la créatinine dosée à 24h d'admission pour la prédiction de l'IRA

Tableau 49: Les différents cut-off de la créatinine pour la prédiction d'IRA

Critère	Cut-off créatinine0	Cut-Off créatinine1
Sensibilité à 95%	7mg/l	7mg/l
Spécificité à 95%	15 ng/ml	14,5 mg/l
Youden	12 mg/l	10mg/l

Tableau 50: Performances de la Créatinine 0 et la Créatinine 1 dans la prédiction de l'IRA

	Créatinine admission n=476	Créatinine 1 n=320
AUC (IC 95%)	0,703(0,656-0,749)	0,599(0,531-0,666)
P	<0,0001	0,008
Cut-off	12mg/l	10mg/l
Sensibilité (IC 95%)	55,5%(49,1-61,6)	60%(49-70)
Spécificité (IC 95%)	79%(73,3-83,7)	60,9(54,6-66,9)
Indice de youden (IY)	0,345	0,209
VPP (IC 95%)	0,725(0,656-0,785)	0,340(0,267-0,422)
VPN (IC 95%)	0,639(0,583-0,692)	0,819(0,755-0,869)
LR+	2,64	1,53
LR-	0,564	0,657
Exactitude	67,2%	60,7%

4.4.4. Comparaison des performances de trois biomarqueurs dans la prédiction de l'IRA

Les trois courbes ROC des trois biomarqueurs étudiés ont été tracées sur le même graphique pour pouvoir effectuer la comparaison (figure 48 et 49)

Ces courbes ROC comparent les performances diagnostiques des trois biomarqueurs (NGAL, Cystatine C, et Créatinine). Le **NGAL** présente la courbe la plus proche du coin supérieur gauche, indiquant une meilleure combinaison de sensibilité et de spécificité. Cela correspond à son AUC élevée, confirmant sa supériorité dans la discrimination diagnostique. La courbe de la **Cystatine C** est légèrement en retrait par rapport à NGAL. La courbe de la **créatinine** est en retrait, indiquant une performance moins optimale que NGAL et Cystatine C. Et ceci quel que soit le temps de la réalisation du dosage à l'admission ou à 24h

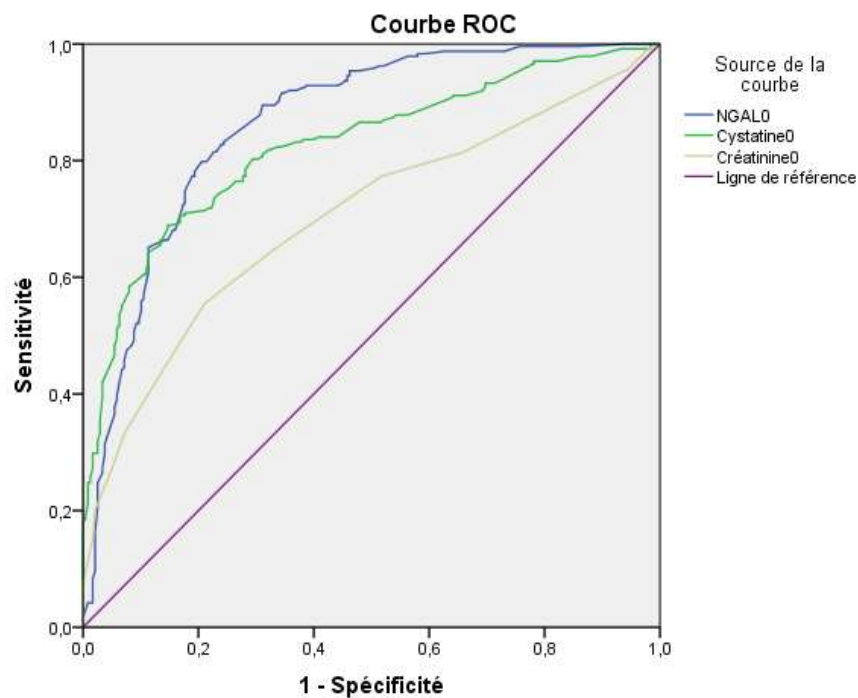
- A l'admission

Figure 48: Courbe ROC du NGAL, Cystatine C et créatinine dosés à l'admission pour la prédiction de l'IRA

Tableau 51: Tableau comparatif des performances des trois biomarqueurs rénaux dosés à d'admission dans la prédiction d'IRA

	NGAL0 n=476	CystatineC0 n=476	Créatinine 0 n=476
AUC (IC 95%)	0,863(0,830-0,897)	0,825(0,787-0,862)	0,703(0,656-0,749)
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Cut-off	215ng/ml	1,67mg/l	12mg/l
Sensibilité (IC 95%)	79,8%(74,2-84,4)	68,9%(62,7-74,4)	55,5%(49,1-61,6)
Spécificité (IC 95%)	79,4%(73,8-84,1)	85,3%(80,2-89,2)	79%(73,3-83,7)
Indice de youden (IY)	0,592	0,542	0,345
VPP (IC 95%)	0,795(0,739-0,841)	0,824(0,765-0,871)	0,725(0,656-0,785)
VPN (IC 95%)	0,797(0,741-0,844)	0,733(0,678-0,781)	0,639(0,583-0,692)
LR+	3,878	4,68	2,64
LR-	0,254	0,365	0,564
Exactitude	79,6	77,1	67,2%

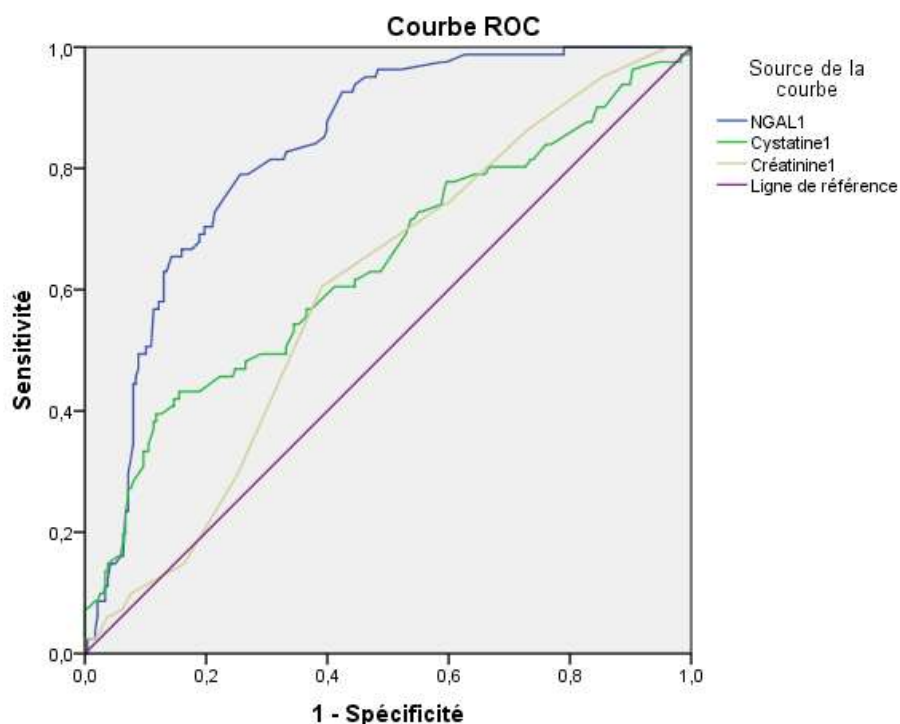
- A 24h d'admission

Figure 49: Courbe ROC de NGAL, Cystatine C et créatinine dosés à 24H d'admission pour la prédiction de l'IR

Tableau 52: Tableau comparatif des performances des trois biomarqueurs rénaux dosés à 24 d'admission dans la prédiction d'IRA

	NGAL1 (n=320)	Cystatine C1 (n= 320)	Créatinine 1(n=320)
AUC (IC 95%)	0,831(0,784-0,877)	0,642(0,567-0,716)	0,599(0,531-0,666)
P	<0,0001	<0,0001	0,008
Cut-off	210 ng/ml	1,84mg/l	10mg/l
Sensibilité (IC 95%)	79%(68,8-86,5)	40%(29,6-50,4)	60%(49-70)
Spécificité (IC 95%)	74,4%(68,4-79,5)	88,2%(83,5-91,8)	60,9(54,6-66,9)
Indice de youden (IY)	0,534	0,282	0,209
VPP (IC 95%)	0,512(0,425-0,598)	0,533(0,409-0,654)	0,340(0,267-0,422)
VPN (IC 95%)	0,912(0,863-0,945)	0,811(0,758-0,854)	0,819(0,755-0,869)
LR+	3,08	3,35	1,53
LR-	0,282	0,686	0,657
Exactitude	77,5	75,9	60,7%

4.4.5. Analyse des facteurs associés à la survenue de l'insuffisance rénale aigue en étude bi variée

La population d'étude a été répartie en malade n'ayant pas développé une insuffisance rénale aigue (NON IRA) et malades ayant développé une insuffisance rénale aigue (IRA)

Les différentes caractéristiques (démographiques, anthropométriques, comorbidités préexistantes, thérapeutiques et bilan biologique) ont été analysé par test de Khi 2 pour les variables dichotomiques et le test U de Mann-Whitney pour les variables quantitative.

Cette démarche a pour objectif la détermination des différents facteurs associés à la survenue de l'IRA, la détermination des OR brut mais sans prendre en compte les facteurs de confusion

4.4.5.1. Valeurs de NGAL, Cystatine C et créatinine en fonction de la survenue ou non de l'IRA

La comparaison des moyennes de NGAL, Cystatine C et créatinine plasmatiques entre les deux groupes de malades IRA et non IRA a révélé des différences très significatives, ce qui confirme l'association de ces biomarqueurs à l'incidence de la défaillance rénale aigue quel que soit le temps de réalisation du test à l'admission ou à 24 d'admission.

Les résultats sont reportés sur le tableau 53

Tableau 53: Tableau comparatif des moyennes de NGAL et Cystatine C et créatinine plasmatiques entre les deux groupes de malades IRA et non IRA

Paramètres A l'admission	NON IRA Moyenne ± ET n=238	IRA Moyenne ± ET n=238	P*
NGAL0 (ng/ml)	172,40±66,45	276,21±72,62	<0,0001
Cystatine C0 (mg/l)	1,15±0,55	2,46±1,35	<0,0001
Créatinine 0 (mg/l)	9,72±2,50	12,24±3,76	<0,0001
A 24h d'admission	NON IRA Moyenne ± ET n=238	IRA Moyenne ± ET n=81	
NGAL1 (ng/ml)	176,41±67,03	260,28±67,18	<0,0001
Cystatine C1 (mg/l)	1,19±0,54	1,67±1,02	<0,0001
Créatinine 1(mg/l)	9,15±2,52	9,96±2,52	0,007
* : test U de Mann-Whitney, NGAL0 : NGAL dosée à l'admission, NGAL 1 : NGAL dosée à 24h d'admission, Cystatine C0 : Cystatine C dosée à l'admission, Cystatine C1 : Cystatine C dosée à 24h, Créatinine0 : Créatinine dosée à l'admission, Créatinine1 : Créatinine dosée à 24h d'admission			

4.4.5.2. Mesure d'association entre NGAL, Cystatine C, créatinine et l'IRA

Après détermination des seuils à partir des courbes ROC, les variables quantitatives NGAL, Cystatine C et créatinine dosées à l'admission et à 24 h ont été transformées en variables dichotomiques (supérieur ou égal au cut-off), on a procédé ensuite à la mesure d'association en réalisant un test khi2.

Les résultats obtenus sont reportés sur le tableau 54

Tableau 54: Mesure d'association entre NGAL, Cystatine C et créatinine et l'incidence d'IRA

		Non IRA n(%)	IRA n(%)	P*	OR brut (IC 95%)
NGAL0	<215 ng/ml	189(79,7)	48(20,3)	<0,0001	15,26(9,77-23,85)
	≥215 ng/ml	49(20,5)	190(79,5)		
Cystatine C0	< 1,67 mg/l	203(73,3)	74(26,7)	<0,0001	12,85(8,18-20,19)
	≥ 1,67 mg/l	35(17,6)	164(82,4)		
Créatinine 0	< 12 mg/l	188(63,9)	106(36,1)	<0,0001	4,68(3,12-7,01)
	≥ 12 mg/l	50(27,5)	132(72,5)		
NGAL1	< 210 ng/ml	177(91,2)	17(8,8)	<0,0001	10,92(5,94-20,08)
	≥ 210 ng/ml	61(48,8)	64(51,2)		
Cystatine C1	< 1,84 mg/l	210(81,1)	49(18,9)	<0,0001	4,89(2,70-8,88)
	≥ 1,84 mg/l	28(46,7)	32(53,3)		
Créatinine 1	<10 mg/l	145(81,9)	32(18,1)	0,001	2,38(1,42-4)
	≥ 10 mg/l	93(65,5)	49(34,5)		
* : test de khi2					

Une association significative a été retrouvée entre les trois biomarqueurs NGAL, Cystatine C, créatinine et l'incidence de l'IRA, ceci est valable pour les prélèvements à l'admission ou à 24 heures d'admission. Le NGAL semble avoir le pouvoir discriminant le plus important

4.4.5.3. Courbes de Kaplan-Meier pour le délai de survenue d'IRA en fonction des taux de biomarqueurs rénaux

Nous avons réalisé des courbes de survie de Kaplan-Meier afin de mieux visualiser la fonction de survie (non survenue de l'IRA) qui existe entre les taux des biomarqueurs rénaux et l'incidence de l'IRA en introduisant le facteur délai de survenue de l'IRA

Les valeurs des trois biomarqueurs (NGAL, Cystatine C et créatinine) obtenues à l'admission et à 24h ont été transformées en variables dichotomiques en fonction de leurs cut-off respectifs déterminés à partir des courbes ROC

Le test Log Rank a été utilisé pour la comparaison de la distribution de survie (non survenue de l'IRA) entre les deux niveaux (inférieur au cut-off et supérieur ou égal au cut-off) de chacun des biomarqueurs rénaux et pour les deux temps de mesure (à l'admission et à 24heures)

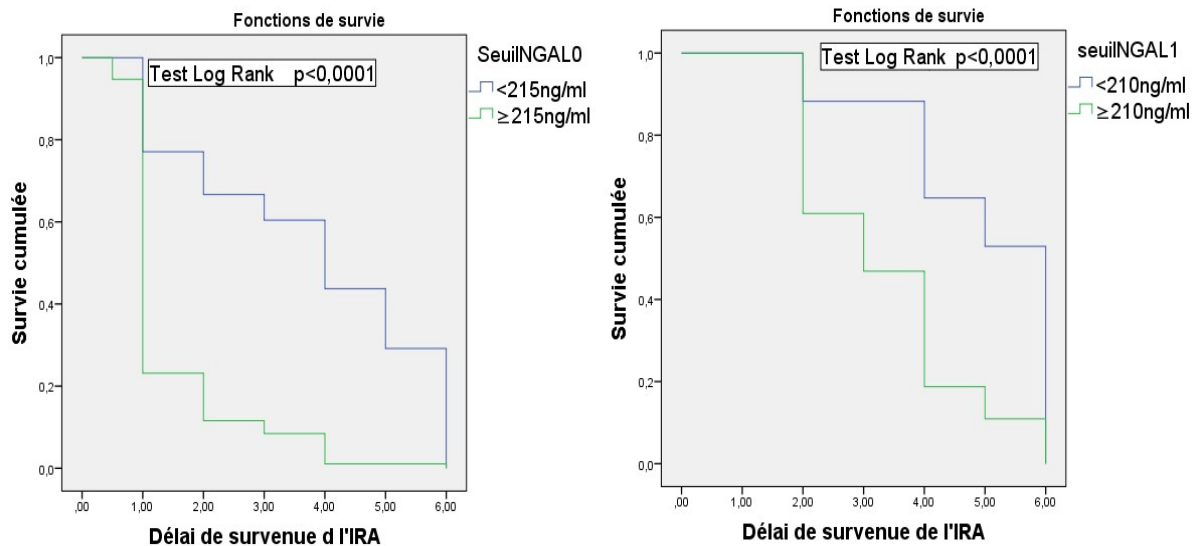


Figure 50: Courbes de Kaplan Meier illustrant le délai de survenue de l'insuffisance rénale aiguë selon les seuils respectifs de NGAL plasmatique dosé à l'admission et à 24h

Ces courbes montrent une meilleure survie cumulative pour des taux de NGAL < cut-off, indiquant un délai plus long avant la survenue de l'IRA. La pente est plus progressive, ce qui reflète une probabilité plus faible de survenue rapide de l'IRA. Pour des valeurs de NGAL ≥ cut-off, la survie cumulative diminue beaucoup plus rapidement, cela indique une survenue plus rapide de l'IRA, avec une probabilité significativement plus élevée

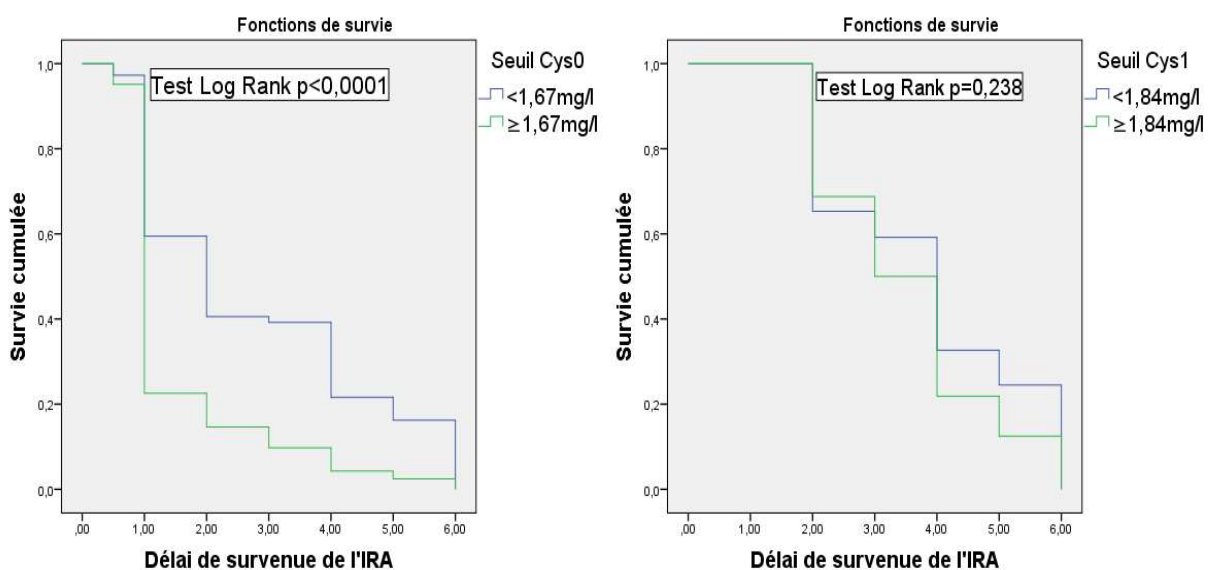


Figure 51: Courbes de Kaplan Meier illustrant le délai de survenue de l'insuffisance rénale aiguë selon les seuils de Cystatine C dosée à l'admission et à 24H

Les malades ayant un taux de Cystatine C dosée à l'admission $<$ cut-off ($1,67\text{mg/l}$) présentent une meilleure survie cumulative. La pente est moins abrupte, suggérant un risque plus faible d'apparition rapide de l'IRA.

Pour des taux de Cystatine C $\geq 1,67\text{mg/l}$, la survie cumulative diminue plus rapidement.

Contrairement à la Cystatine C à l'admission, les niveaux de Cystatine C à 24h ne semblent pas différencier efficacement les patients à risque d'IRA.

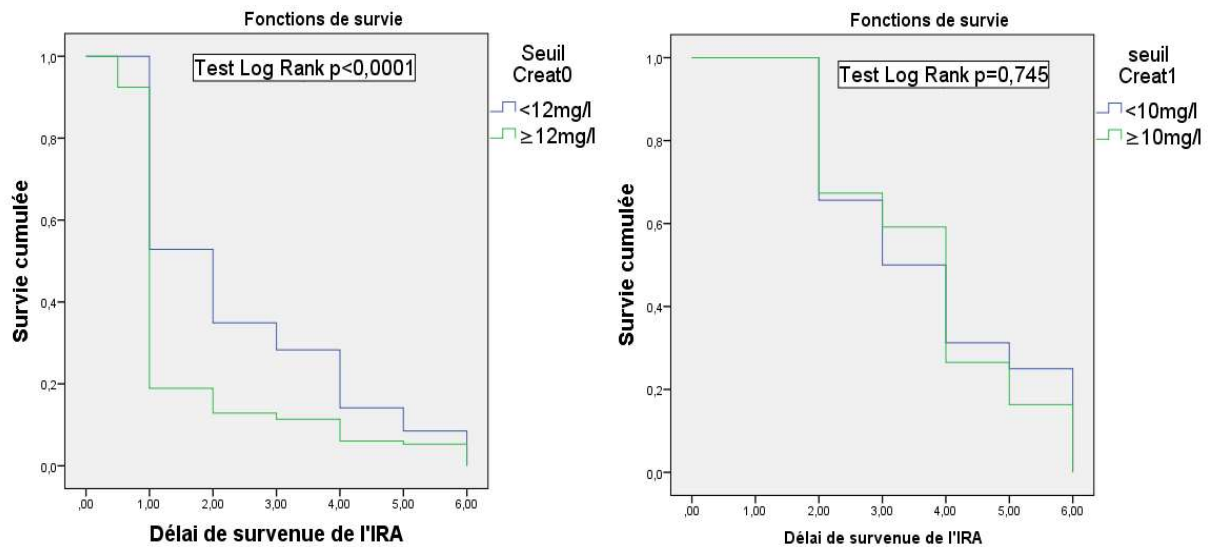


Figure 52: Courbes de Kaplan Meier illustrant le délai de survenue de l'insuffisance rénale aiguë selon les seuils respectifs de créatinine dosée à l'admission et à 24H

A l'admission, la courbe verte (seuil de créatinine $\geq 12\text{mg/L}$) diminue beaucoup plus rapidement. Cependant la courbe bleue ($< 12\text{mg/L}$) présente une survie cumulative plus élevée sur toute la durée de suivi. Le test Log Rank révèle une différence statistiquement significative entre ces deux courbes.

A 24H d'admission, les deux groupes ($< 10\text{mg/L}$ et $\geq 10\text{mg/L}$) suivent des trajectoires de survie relativement similaires, avec quelques écarts mineurs. La comparaison des deux courbes de survie donne une valeur de P non significative entre les deux groupes.

Tableau 55: Récapitulatif des résultats de comparaison de la fonction de survie cumulée à 2jours pour chacun des biomarqueurs rénaux à l'admission et à 24h en fonction des cut-off

Marqueur	Modalités	Fonction de survie cumulée à 2j (%) ±ET	P Log-Rank tet
NGAL0 (ng/ml)	<215	66,7±6,8	<0,0001
	≥215	11,6±2,3	
NGAL1 (ng/ml)	< 210	88±7,8	<0,0001
	≥210	60,9±6,1	
Cystatine C0 (mg/l)	< 1,67	40,5 ±5,7	<0,0001
	≥1,67	14,6 ±2,8	
CystatineC1 (mg/l)	< 1,84	65,3 ±6,8	0,238
	≥1,84	68,8± 8,2	
Créatinine 0(mg/l)	< 12	34,9 ±4,6	<0,0001
	≥12	12,9 ± 2,9	
Créatinine 1(mg/l)	< 10	67,3 ± 6,7	0,745
	≥10	65,6± 8,4	

4.4.5.4. Combinaison de NGAL et Cystatine C pour la prédiction de la survenue de l'IRA
 Afin de vérifier si la combinaison des deux seuils NGAL et Cystatine C améliore le pouvoir prédictif d'IRA, nous avons tracé une courbe ROC pour le modèle combiné (NGAL0+ CystatineC0) que nous avons comparé avec la courbe de chaque biomarqueur seul (Figure 53 et tableau 56)

Tableau 56: Surface sous la courbe du modèle combiné NGAL+ Cystatine C, et celles des trois biomarqueurs seuls

	AUC (IC 95%)	P
Modèle combiné NGAL0+CystatineC0	0,888(0,858-0,917)	<0,0001
NGAL0	0,863 (0,830-0,897)	<0,0001
Cystatine0	0,825 (0,787-0,862)	<0,0001
Créatinine0	0,703 (0,655-0,750)	<0,0001

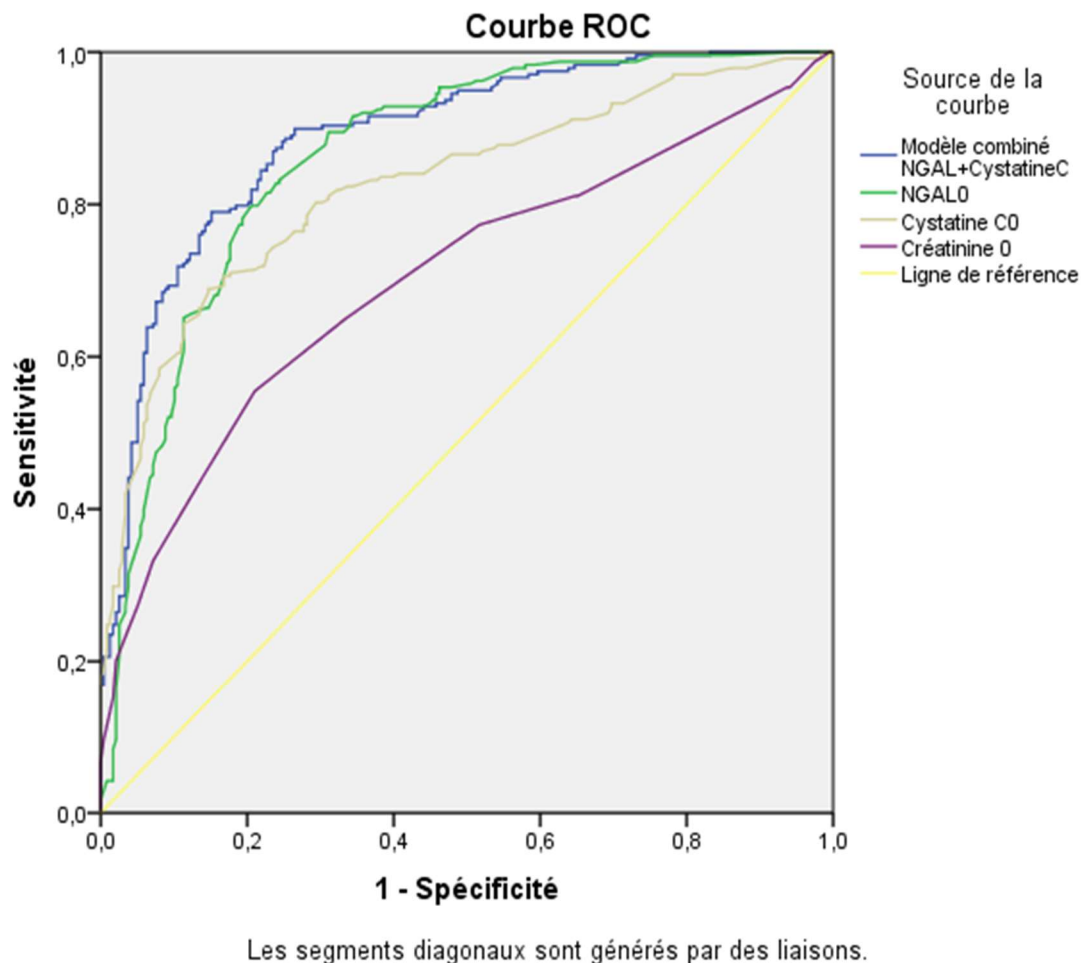


Figure 53: Courbes ROC du modèle combiné NGAL+Cystatine C comparée aux trois biomarqueurs seuls

Nous avons transformé la variable « NGAL0 $\geq$ 215ng/ml et CystatineC0 $\geq$ 1,67mg/l » en variable dichotomique

Les résultats du test Khi2 sont reportés sur le tableau 57

Tableau 57: Mesure d'association entre le modèle combiné NGAL+Cystatine C et l'IRA

	NON IRA n(%)	IRA n(%)	P	OR brut (IC à 95%)
Association NGAL0$\geq$215ng/ml et CystatineC0$\geq$ 1,67mg/l	12(7,7)	144(92,3)	<0,0001	28,85(15,27-54,50)

Une courbe de survie a également été tracée pour le modèle combiné NGAL+Cystatine C (figure 54 et tableau 58)

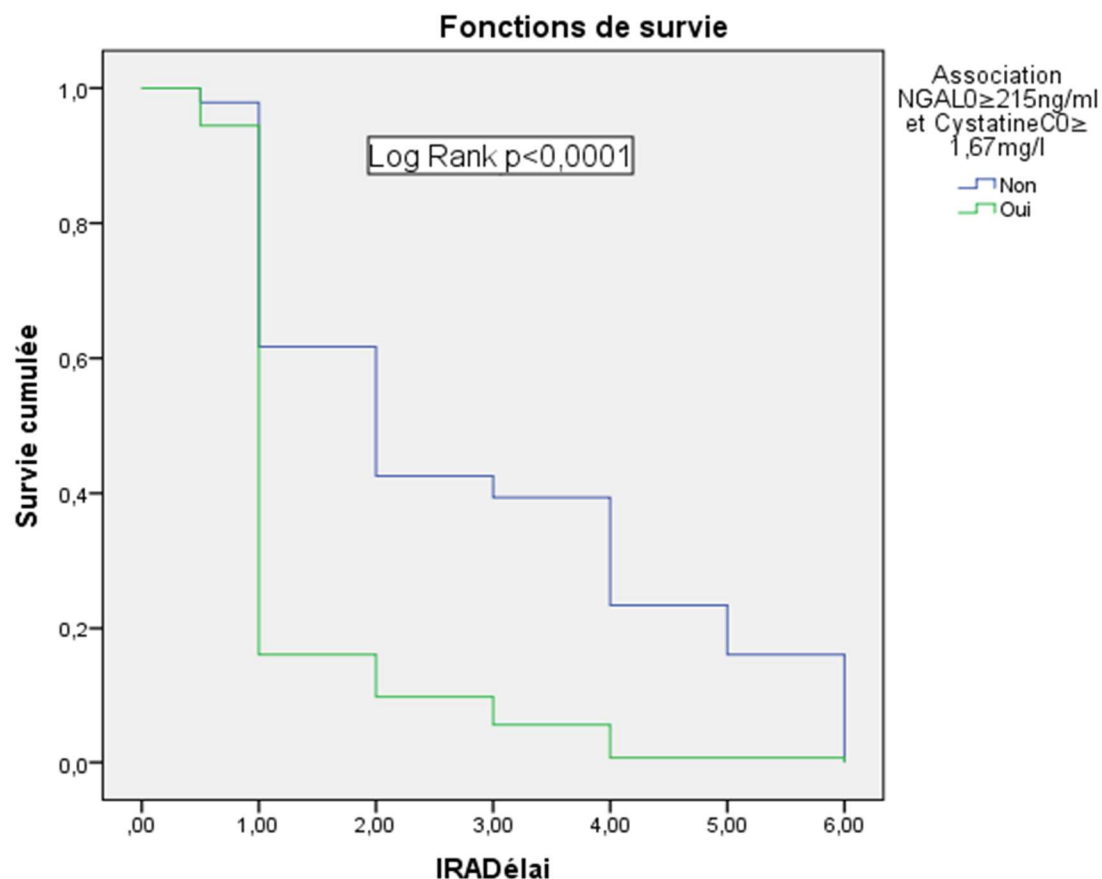


Figure 54: Courbes de Kaplan Meier illustrant le délai de survenue de l'insuffisance rénale aiguë selon les seuils du modèle combiné NGAL +Cystatine C

Tableau 58: Comparaison des courbes de survie et la fonction de survie cumulée à 2j en fonction des deux cut-off du modèle combiné NGAL+Cystatine C

Combinaison de biomarqueurs	Modalités	Fonction de survie cumulée à j2 (%) $\pm$ écart type	P Log-Rank test
NGAL ≥ 215 ng/ml et Cystatine C $\geq 1,67$ mg/l	Non	42,6 (5,1)	<0,0001
	Oui	9,7 (2,5)	

4.4.5.5. Etude de l'association entre les caractéristiques démographiques et anthropométriques et l'IRA

En considérant le sexe, l'âge et la corpulence, Les proportions des malades ayant développé l'IRA et ceux n'ayant pas développé une IRA ont été comparées par le test de khi2, les résultats sont reportés sur le tableau

Tableau 59: Résultats de l'étude d'association entre les caractéristiques démographiques et anthropométriques et l'IRA

	NON IRA n(%) m±ET	IRA n (%) m±ET	P	OR (IC 95%)
Sexe*				
Homme	138(50,9)	132(49,1)		
Femme	100(48,8)	105(51,2)	0,643	
Age °	47,59±19,53	61,24±19,33	<0,0001	
IMC °	25,90±2,94	26,32±3,71	0,162	
Age>66 ans*	49(28,8)	121(71,2)	<0,0001	3,99(2,66-5,97)
Obésité (IMC≥30)*	13(35,1)	24(64,9)	0,06	
Obésité morbide (IMC≥40)*	0(0)	1(100)	0,31	
IMC : indice de masse corporelle, ° : comparasion de moyenne par le test U de Mann-Whitney, * : comparaison de fréquence par khi2				

La répartition entre hommes et femmes est similaire dans les groupes avec et sans IRA, sans différence statistiquement significative (p=0,643), Il en ait de même pour l'obésité et l'obésité morbide.

L'âge des malades ayant développé une IRA est statistiquement plus élevés que l'âge des malades n'ayant pas développé une IRA, 71,2% des patients de plus de 66 ans ont développé une IRA, avec p<0,05 indiquant une association significative avec l'IRA. Le seuil de 66 ans a été déterminé en traçant la courbe ROC qui associe la meilleur sensibilité et spécificité de l'âge avec la survenue de l'IRA.

4.4.5.6. Etude de l'association entre le motif d'admission et l'IRA

Afin de vérifier l'existence ou pas d'une association entre le motif d'admission et l'incidence d'IRA, un test Khi2 a été fait et les résultats sont mentionnés sur le tableau 60.

Tableau 60: Résultats de l'étude de l'association entre le motif d'admission et l'IRA

Motif d'admission	Non IRA n=238(%)	IRA n=238(%)	P
Médical	198 (50,1)	197(49,9)	0,056
Chirurgical	4 (23,5)	13(76,5)	
Traumatisme	36(56,2)	28(43,8)	

L'association entre le motif d'admission et l'IRA est proche de la signification.

4.4.5.7. Etude de l'association entre les comorbidités préexistantes et l'IRA

Les résultats obtenus en réalisant un test de khi2 entre les comorbidités préexistantes et la survenue d'IRA sont reportés sur le tableau 61.

Tableau 61: Résultats de l'étude d'association entre les comorbidités préexistantes et l'IRA

	NON IRA n=238(%)	IRA n=238(%)	P	OR
HTA	74(32,6)	153(67,4)	<0,0001	3,98(2,72-5,84)
Diabète	57(36,1)	101(63,9)	<0,0001	2,34(1,58-3,46)
Maladie Cardiovasculaire	38(38,4)	61(61,6)	0,008	1,81(1,15-2,85)
Hépatopathies	7(35)	13(65)	0,170	
Antécédents d'accidents ischémiques	12(33,3)	24(66,7)	0,038	2,11(1,03-4,32)
Cancer	8(26,7)	22(73,3)	0,008	2,92(1,27-6,71)
Pathologie pulmonaire	27(37)	46(63)	0,016	1,87(1,12-3,13)
Insuffisance rénale chronique	28(19,3)	117(80,7)	<0,0001	7,25(4,53-11,59)
Anémie	110(46,6)	126(53,4)	0,142	
Tabagisme	80(51)	77(49)	0,77	

Parmi les facteurs étudiés, nos résultats ont montré une association significative entre l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les antécédents d'accidents ischémiques, les pathologies pulmonaires et cancéreuses et l'IRA.

L'insuffisance rénale chronique est également associée à la survenue d'IRA avec un p significatif, La mesure de l'association entre les stades de l'IRC et l'incidence de l'IRA révèle une association significative, l'IRA augmente avec le degré de sévérité de l'IRC déterminée par l'estimation du débit de filtration glomérulaire.

Les résultats du tableau 62 montrent une forte association entre la diminution du DFG et la survenue d'IRA. Plus le DFG est bas, surtout dans les stades d'IRC modérée et sévère, plus le risque d'IRA est élevé (figure 55)

Tableau 62: Mesure d'association entre les stades de l'IRC et l'IRA

Niveau de DFG	Non IRA	IRA	P
	N=238(%)	N=238(%)	
DFG Normal	109(70,3)	46(29,7)	<0,0001
DFG légèrement diminué	101(57,4)	75(42,6)	
IRC modérée stade 3a	23(29,5)	55(70,5)	
IRC modérée stade 3b	5(7,5)	62(92,5)	
IRC : insuffisance rénale chronique, DFG : débit de filtration glomérulaire, IRA : insuffisance rénale aiguë			

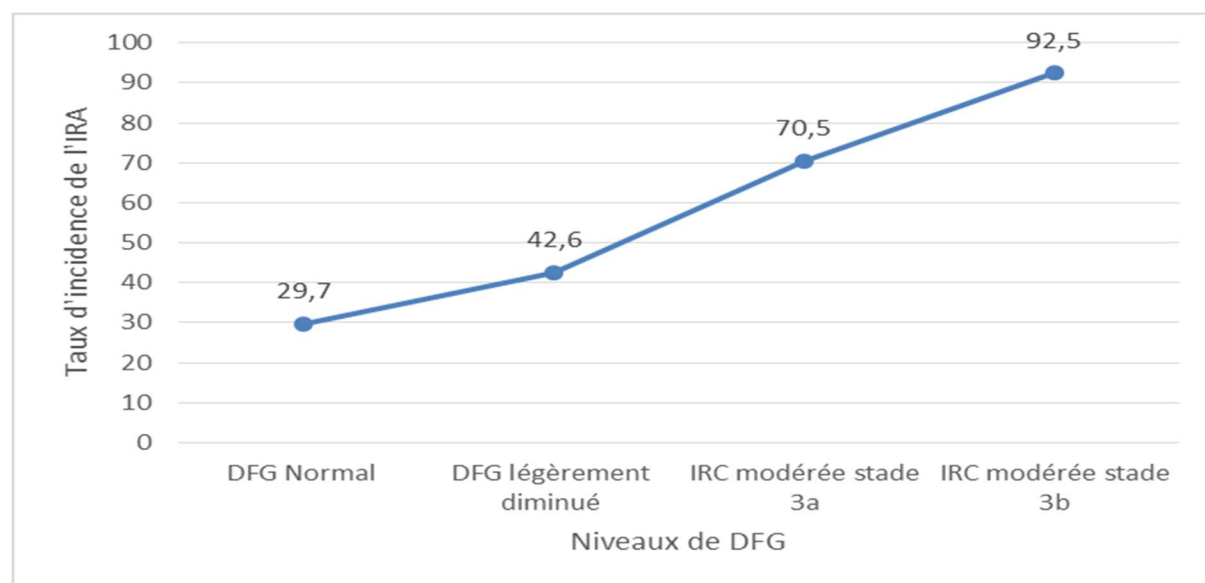


Figure 55: Taux d'incidence de l'IRA en fonction des niveaux de DFG de base

4.4.5.8. Etude de l'association entre les situations cliniques à l'admission et l'IRA

Les résultats de comparaison des malades ayant fait une IRA et les malades n'ayant pas fait IRA en fonction de la clinique à l'admission sont reportés sur le tableau 63.

Tableau 63: Résultats de l'étude d'association entre des situations cliniques à l'admission et l'IRA

	NON IRA n=238 (%)	IRA n=238 (%)	P	OR (IC à 95%)
Instabilité hémodynamique (hypotension)	21(23,3)	69(76,7)	<0,0001	4,22(2,48-7,15)
Instabilité respiratoire	96(46,6)	110(53,9)	0,195	
Déficit hydrique	34(27,9)	88(72,1)	<0,0001	3,52(2,24-5,51)
Sepsis	18(25,7)	52(74,3)	<0,0001	3,41(1,93-6,04)
Traumatisme	39(59,1)	27(40,9)	0,111	
Rhabdomyolyse	30(52,6)	27(47,4)	0,672	
Période péri opératoire	9(34,6)	17(65,4)	0,107	
Chirurgie majeure	7(31,8)	15(68,2)	0,082	
Hospitalisation	29(35,8)	52(64,2)	0,005	2,05(1,23-3,30)
La ventilation invasive	103(47,7)	113(52,3)	0,909	

D'après nos résultats, l'Instabilité hémodynamique (hypotension), déficit hydrique due à l'hyper natrémie et le sepsis sont fortement associés à l'IRA ($p < 0,0001$). Parmi les malades ayant séjourné dans un service hospitalier avant leur transfert vers le service de soin intensifs, 64,2% ont fait une IRA comparé aux malades n'ayant pas été hospitalisé avant leur arrivée en réanimation, la relation entre l'hospitalisation pré réanimation et l'IRA est significative.

4.4.5.9. Comparaison des scores de gravité et des constantes vitales en fonction de l'IRA

Nos résultats présentés sur le tableau 64 ont révélé une différence significative du score APACHEII des malades IRA et NON IRA, de même pour le score Sofa, la pression artérielle moyenne (PAM) est significativement plus basse chez les malades IRA, contrairement à la fréquence cardiaque qui est significativement plus élevée chez ces mêmes malades. Aucune différence significative n'a été noté pour le score Glasgow et les autres constantes vitales.

Tableau 64: Comparaison des scores de gravité et des constantes vitales entre les malades IRA et NON IRA

Paramètres	NON IRA moyenne±ET n=238	IRA moyenne±ET n=238	P*
Scores de gravité			
Glasgow	9,25±4,10	8,8±3,85	0,275
ApacheII	13,41±6,49	18,20±6,75	<0,0001
Sofa	4,92±2,66	6,68±2,88	<0,0001
Constantes vitales			
PAS (mmHg)	129,44±30,2	123,01±41,42	0,058
PAD (mmHg)	74,07±18,15	70,06±25,68	0,058
Fréquence cardiaque (bpm)	92,01±17,16	97,28±23,40	0,007
PAM (mmHg)	92,54±17,16	87,65±30,15	0,047
SaO2 (%)	90,69(10,75)	89,89(11,47)	0,123
Température (°C)	37,23(0,73)	37,14(1,03)	0,147
* : test U de Mann-Whitney			

4.4.5.10. Comparaison du bilan biologique des malades en fonction de la survenue ou non de l'IRA

Tout le bilan biologique a été réalisé à l'admission du malade, mis à part la créatinine de référence qui a été obtenue comme c'est décrit dans la partie matériel et méthodes et le DFG est calculé à partir de la créatinine de référence.

Nos résultats de comparaison du bilan biologique entre les deux groupes IRA et NON IRA sont exposés sur le tableau 65.

Les paramètres pour lesquelles une différence significative a été notée sont : créatinine de référence, DFG, glycémie, urée, créatinine, sodium, potassium, albumine, calcium, phosphate, CRP, acide urique, globules blancs, hémocrite, plaquettes et taux de prothrombine. Egalement une différence significative pour les bicarbonates, la paCO_2 et la paO_2 et les lactates.

Tableau 65: Comparaison du bilan biologique entre les malades IRA et NON IRA

	NON IRA m±ET n=238	IRA m±ET n=238	P*
Fonction rénale de base			
Créatinine de référence (mg/l)	9,53±2,31	11,93±3,54	<0,0001
DFG (ml/mn/1,73m ²)	86,81±22,63	64,41±25,59	<0,0001
Les paramètres Biochimiques à l'admission			
Glycémie (g/l)	1,42±0,66	1,99±1,41	<0,0001
Urée (g/l)	0,35±0,13	0,44±0,22	<0,0001
Sodium (meq/l)	138,61±6,71	140,01±10,94	0,012
Potassium (meq/l)	3,72±0,71	4,02±0,74	<0,0001
Albumine (g/l)	36,49±6,26	31,94±6,59	<0,0001
Calcium (mg/l)	82,58±7,89	79,31±9,50	<0,0001
Phosphates (mg/l)	35,77±11,73	44,94±19,53	<0,0001
Bilirubine (mg/l)	6,68±8,02	6,53±8,06	0,226
CRP (mg/l)	100,16±100)	142,39±131,33	<0,0001
Acide urique (mg/l)	48,84±21,15)	73,87±35,07	<0,0001
La gazométrie artérielle			
pH	7,38±0,1	7,36±0,13	0,913
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	24,82±9,17	22,26±7,32	<0,0001
PaCO ₂ (mm Hg)	43,36±20,88	40,90±21,51	0,016
PaO ₂ (mm Hg)	107,2±40,79	105,72±57,00	0,018
Lactates (mmol/l)	3,06±8,76	2,73±1,86	<0,0001
La formule de numération sanguine			
Globules blancs (x10 ³ cellules/μl)	15,06±6,45	16,78±8,40	0,033
Hémoglobine (g/dl)	12,46±2,33	11,97±2,49	0,055
Hématocrite %	37,15±6,68	35,22±7,27	0,013
Plaquettes (x10 ³ cellules/μl)	271,96±121,24	250,07±127,48	0,041
L'hémostase			
Taux de prothrombine (%)	70,80±17,79	65,48±16,75	<0,0001
DFG : débit de filtration glomérulaire, CRP : protéine C réactive, HCO ₃ ⁻ : bicarbonates, Pa CO ₂ : pression artérielle en gaz carbonique, PaO ₂ : pression artérielle en oxygène. *: test U de Mann-Whitney			

4.4.6. Etude de l'association entre NGAL et l'insuffisance rénale aigue en approche multivariée

4.4.6.1. Analyse multivariée pour le NGAL seul

Le NGAL ainsi que la Cystatine C et la créatinine sont associés à l'insuffisance rénale aigue dans l'étude bi variée, nous avons procédé à une étude multi variée par régression logistique de Cox pour quantifier l'importance et s'assurer de l'indépendance de l'association du NGAL avec l'IRA

Le modèle de régression logistique de Cox est un modèle qui permet de comprendre l'influence des différentes variables sur le risque de survenue de l'évènement (IRA) tout en prenant en compte le temps

Les biomarqueurs rénaux (NGAL, Cystatine c, créatinine) ont été analysés comme variables dichotomiques en fonction des cut-off déterminés à partir des courbes de ROC

Nous avons développé trois modèles, dans le premier modèle, nous avons déterminé le risque relatif brut du NGAL, puis dans un second modèle, on l'a ajusté au deux autres biomarqueurs (Cystatine C et créatinine),le troisième modèle a inclus les trois biomarqueurs et toutes les autres variables significativement associée à la survenue d'IRA dans l'étude bi variée

Certains facteurs interdépendants ont été exclus dont :

- La glycémie car le diabète a été introduit
- L'urée, l'insuffisance rénale chronique, ainsi que le DFG puisque la créatinine à l'admission été introduite
- Les scores de gravité : Sofa et apache II car sont calculés à partir de plusieurs variables incluses dans le modèle
- Le calcium, phosphore et acide urique car leur taux varie en cas d'insuffisance rénale chronique et la créatinine a été introduite dans le modèle
- L'HTA, la pression artérielle systolique, diastolique et la pression artérielle moyenne car la variable instabilité hémodynamique a été introduite
- La natrémie car la variable déficit hydrique a été introduite
- L'INR car le taux de prothrombine est introduit
- La CRP, les globules blancs et lactates car la variable sepsis est introduite

Les résultats détaillés de la régression de Cox sont présentés sur le tableau 66.

Le NGAL est significativement associé à l'IRA dans les trois modèles, contrairement à la Cystatine C et la créatinine, le risque relatif (RR)=2,85(1,98-4,11) dans le modèle 1, RR=2,56(1,76-3,73) dans le modèle 2 ajusté à la créatinine et la Cystatine C, et RR=2,74(1,25-5,98) dans le modèle 3 ajusté en plus du modèle 2 à l'âge et les autres facteurs confondants.

La Cystatine C perd sa force prédictive seule, légèrement significative dans le modèle 2 ($p = 0,052$), elle devient non significative dans le modèle 3. Cela suggère que son effet est confondu ou moins discriminant une fois que NGAL est pris en compte

Tableau 66: Résultats de l'analyse de régression de Cox pour l'association du NGAL à la survenue de l'IRA

Variables	P	RR (IC à 95%)
Modèle 1 : NGAL uniquement (n=476)		
NGAL0≥215ng/ml	<0,0001	2,85(1,98-4,11)
Modèle 2 : NGAL+ Cystatine C + Créatinine (n=476)		
NGAL0 ≥ 215ng/ml	<0,0001	2,56(1,76-3,73)
Cystatine C 0 ≥1,67mg/l	0,052	
Créatinine 0 ≥12 mg/l	0,196	
Modèle 3 : NGAL+ toutes les variables significativement associées à la survenue d'IRA (n=476)		
NGAL0 ≥ 215mg/ml	0,011	2,74(1,25-5,98)
Cystatine C0 ≥1,67mg/l	0,443	
Créatinine0 ≥12 mg/l	0,134	
Age	0,925	
Diabète	0,156	
Instabilité hémodynamique	0,809	
Sepsis	0,272	
Albumine	0,279	
Taux de bicarbonate	0,485	
Taux de prothrombine	0,701	
Déficit hydrique	0,838	

4.4.6.2. Analyse multi variée pour le modèle combiné NGAL+Cystatine C

Afin de vérifier si l'association de la Cystatine C avec le NGAL améliore les performances de cette dernière indépendamment des autres facteurs de risque, nous avons développé trois modèles de régression de Cox pour la combinaison NGAL-Cystatine C. Dans le premier modèle, nous avons déterminé le risque relatif de la combinaison NGAL-Cystatine C, puis dans un second modèle, on l'a ajusté à l'âge et la créatinine à l'admission, le troisième modèle a inclus la combinaison NGAL-Cystatine C, la créatinine à l'admission ainsi que toutes les autres variables significativement associées en étude bi variée.

Comme pour le NGAL seul, certains facteurs interdépendants ont été exclus. Les résultats de la régression de Cox, sont reportés sur le tableau ci-après.

Tableau 67 : Résultats de l'analyse de régression de Cox pour l'association du modèle combiné NGAL+Cystatine C à l'IRA

Variables	P	RR (IC à 95%)
Modèle 1 : Combinaison NGAL-Cystatine C (n=476)		
NGAL $\geq$ 215 ng/ml et CystatineC $\geq$ 1,67mg/l	<0,0001	2,08(1,56-2,79)
Modèle 2 : NGAL+ Cystatine C + Créatinine (n=476)		
NGAL $\geq$ 215 ng/ml et CystatineC $\geq$ 1,67mg/l	<0,0001	1,98(1,45-2,71)
Age	0,975	
Créatinine $0 \geq 12$ mg/l	0,106	
Modèle 3 : NGAL+ toutes les variables significativement associées à la survenue d'IRA (n=476)		
NGAL $\geq$ 215 ng/ml et CystatineC $\geq$ 1,67mg/l	0,014	2,41(1,19-4,87)
Age	0,793	
Créatinine $0 \geq 12$ mg/l	0,096	
Diabète	0,277	
Instabilité hémodynamique	0,889	
Sepsis	0,375	
Albumine	0,224	
Taux de bicarbonate	0,912	
Taux de prothrombine	0,702	
Déficit hydrique	0,787	

Dans les trois modèles, la combinaison NGAL + Cystatine C demeure un prédicteur indépendant d'IRA, même après ajustement pour les variables démographiques, la créatinine initiale et les facteurs cliniques.

Le risque relatif passe de 2,08 à 2,41 : léger renforcement de l'effet une fois les éléments de confusion inclus, probablement parce que ces variables expliquent une partie de la variabilité sans supprimer l'impact des biomarqueurs.

4.5. Section 5 : Rôle du NGAL dans la prédiction du recours au traitement de suppléance versus les autres marqueurs rénaux (Créatinine et Cystatine C)

4.5.1. Etude des Performances du NGAL dans la prédiction de recours au traitement de suppléances, versus les autres biomarqueurs

Cette rubrique constitue un des objectifs secondaires de notre étude, elle vise à déterminer la valeur prédictive de dialyse du NGAL dosé au niveau plasmatique, éventuellement elle sera comparée avec les deux autres biomarqueurs (Cystatine C et créatinine).

Dans cette partie nous avons travaillé uniquement sur les malades ayant développé une IRA soit une population de **238** individus, pour voir s'il y a relation entre le taux de NGAL et la sévérité de la défaillance rénale, voir même le recours au traitement de suppléance (dialyse)

Nous avons testé les biomarqueurs dosés à l'admission uniquement du moment que 156 malades IRA (**65,5%**) ont eu cette défaillance dans les 24h après leur admission. Et que sur les 13 malades dialysés, 12 ont eu leur IRA à d'admission, donc la valeur prédictive des dosages à 24 h n'a pas un intérêt dans notre cas.

Nous avons procédé à la détermination des performances par la réalisation de la courbe ROC du NGAL₀, Cystatine C₀ et Créatinine₀, ainsi que les courbes de détermination des cut-off (figure 56). La surface sous la courbe AUC, les cut-off et les différentes caractéristiques ont été tirés et sont reportés sur le tableau 68.

Tableau 68: Performances de NGAL, Cystatine C et créatinine dans la prédiction du recours à la dialyse.

	NGAL ₀	CystatineC ₀	Créatinine ₀
AUC (IC 95%)	0,664(0,565-0,764)	0,885(0,802-0,969)	0,942(0,905-0,978)
P	0,001	<0,0001	<0,0001
Cut-off	272ng/ml	4,54mg/l	16mg/l
Sensibilité (IC 95%)	100%(72,9-100)	76,9%(48,9-92,2)	100%(0,729-1)
Spécificité (IC 95%)	52%(45,9-58,4)	92,9%(88,7-95,6)	84,4%(79,1-88,6)
Indice de youden (IY)	0,520	0,698	0,844
VPP (IC 95%)	0,107(0,063-0,177)	0,385(0,225-0,575)	0,271(0,165-0,412)
VPN (IC 95%)	1(0,96-1)	0,986(0,957-0,997)	1(0,975-1)
LR+	2,083	10,817	6,42
LR-	0,000	0,248	0,000
Exactitude	54,6%	92%	85,3%

D'après les résultats élucidés sur le tableau, la Créatinine a l'AUC la plus élevée (0,942), une sensibilité et une spécificité équilibrées avec un excellent indice de Youden. la Cystatine C présente une bonne spécificité et une sensibilité modérée, le NGAL est très sensible (aucun faux négatif), mais sa spécificité plus basse, les trois biomarqueurs ont une faible VPP avec une supériorité de la Cystatine

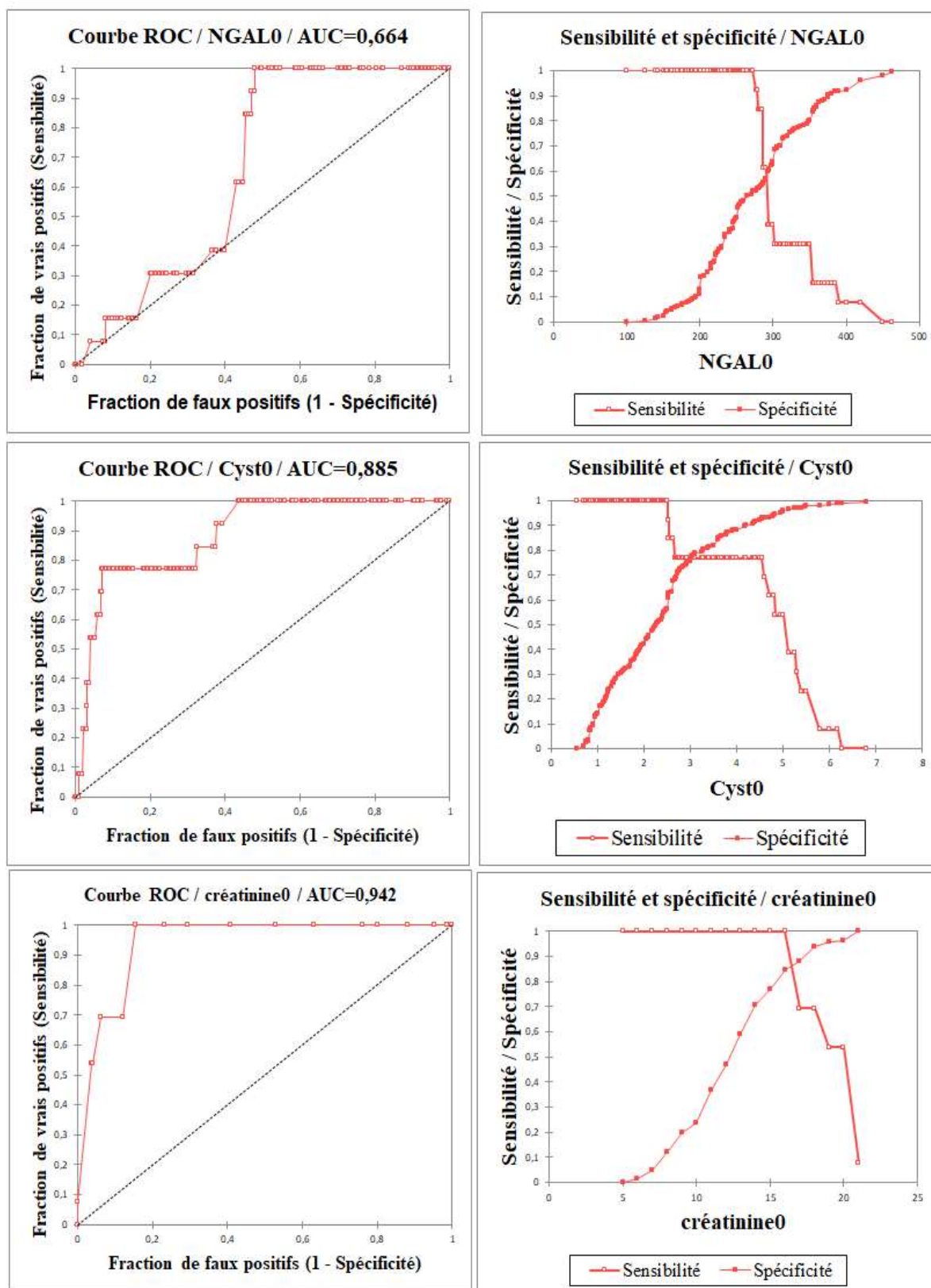


Figure 56: Courbe ROC et courbe de détermination du cut-off de NGAL, Cystatine C et Créatinine pour la prédiction de dialyse

4.5.2. Performances du modèle combiné NGAL+Cystatine C dans la prédiction du recours au traitement de suppléance comparées à celles de chaque biomarqueur seuls

Les courbes ROC des trois biomarqueurs ainsi que celle du modèle combiné NGAL+ Cystatine C sont représentées sur la figure 56

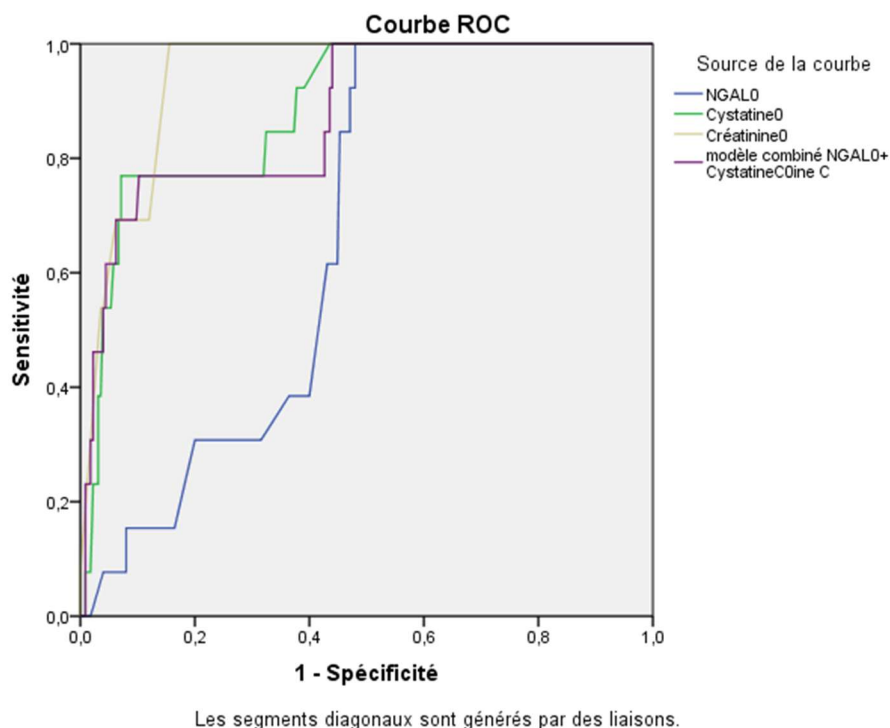


Figure 57 : Performances du modèle combiné NGAL+Cystatine C dans la prédiction du recours au traitement de suppléance comparées à celles des chaque biomarqueur seul

La courbe de NGAL est plus éloignée de la diagonale que pour certains segments, mais reste en dessous des courbes de la créatinine et Cystatine C. Cela confirme une performance modérée, en accord avec l'AUC de 0,698. La courbe de la Cystatine C est plus proche du coin supérieur gauche que celle de NGAL, indiquant une meilleure performance diagnostique (AUC = 0,885). Elle présente un bon équilibre entre sensibilité et spécificité. La courbe de la créatinine se rapproche le plus du coin supérieur gauche, ce qui illustre une excellente discrimination entre les cas positifs et négatifs (AUC = 0,942), la courbe du modèle combiné NGAL-Cystatine C est très proche de celle de la Cystatine C seule, AUC=0,874 (0,778-0,970)

4.5.3. Etude d'association entre NGAL et le recours au traitement de suppléance versus les autres biomarqueurs rénaux en approche bivariée

4.5.3.1. Comparaison des valeurs de NGAL, Cystatine C et créatinine en fonction du stade de sévérité de l'IRA

Afin de vérifier s'il y a association entre les taux de NGAL et le stade de sévérité de l'IRA, nous avons procédé à une comparaison de moyennes des NGAL entre les malades ayant développé l'IRA à des stades de sévérité croissant 1, 2 et 3.

Cette même comparaison a été faite pour la Cystatine C et la créatinine pour vérifier l'existence ou pas d'une association de ces trois biomarqueurs rénaux avec le stade de sévérité de l'IRA. Les résultats obtenus sont reportés sur le tableau 69.

Tableau 69: Comparaison des valeurs de NGAL, Cystatine C et créatinine en fonction du stade de sévérité de l'IRA

A l'admission	Stade 1 M±ET n=93	Stade 2 M±ET n=55	Stade 3 M±ET n=90	P*
NGAL0	271,27±70,88	270,92±63,38	288,95±75,92	0,122
Cystatine C0	1,90±0,91	2,10±1,04	3,26±1,51	<0,0001
Créatinine0	11,79±3,01	11,71±3,16	13,04±4,60	0,622
* : Test non paramétrique U de Mann Whitney,				

Pour le NGAL dosé à l'admission, les différences entre les stades ne sont pas significatives (valeurs $p > 0,05$). Il en est de même pour la créatinine. Cependant une différence significative entre les stades ($<0,0001$) a été notée pour la Cystatine C dosée à l'admission

4.5.3.2. Comparaison des valeurs de NGAL, Cystatine C et créatinine entre les malades avec IRA sévère(Stade3) et les autres malades IRA

Afin de vérifier s'il y a association entre les taux de NGAL et l'IRA sévère, nous avons procédé à une comparaison des valeurs de NGAL entre les malades ayant développé une IRA sévère et les autres malades IRA

Tableau 70: Comparaison des valeurs de NGAL, Cystatine C et créatinine entre les malades avec IRA sévère(Stade3) et les autres malades IRA

A l'admission	IRA (stade 1 et 2) M±ET n=148	IRA sévère (stade 3) M±ET n=90	P*
NGAL0	268,46±69,66	288,95±75,92	0,059
Cystatine C0	1,97±0,96	3,26±1,51	<0,0001
Créatinine0	11,76±3,06	13,04±4,60	0,081
* : Test non paramétrique U de Mann Whitney			

La différence entre les taux de NGAL et Créatinine dosés à l'admission et comparés entre les malades avec IRA sévère et les autres malades IRA n'est pas statistiquement significative, cependant elle est significative pour la Cystatine C.

4.5.3.3. Comparaison des valeurs du NGAL, Cystatine C et créatinine entre les malades IRA dialysés et IRA non dialysés

La comparaison de la distribution des valeurs du NGAL, Cystatine C et créatinine entre les malades dialysés et non dialysés est reportée sur le tableau 71

Tableau 71: Comparaison des valeurs de NGAL, Cystatine C et créatinine entre les malades dialysés et non dialysés

	Non Dialysés m±ET n=225	Dialysés m±ET n=13	P*
NGAL0	274,03±73,31	313,84±46,88	0,046
Cystatine C0	2,34±1,26	4,56±1,22	<0,0001
Créatinine 0	11,88±3,51	18,53±1,94	<0,0001
* : test U de Mann-Whitney			

Les taux de NGAL dosé à l'admission ont été dichotomisés en fonction du cut-off déterminé à partir de la courbe ROC, des mesures d'association avec le recours au traitement de suppléance ont été faites par le test exact de Fisher

On a procédé de la même manière pour les deux autres biomarqueurs (créatinine et Cystatine C), les résultats obtenus sont reportés sur le tableau 72

Tableau 72: Résultats de l'étude d'association entre NGAL, Cystatine C, créatinine et le recours au traitement de suppléance

	Non dialysé n=225(%)	dialysé n=13(%)	P*	OR brut (IC à 95%)
NGAL0 <272 ng/ml	117(100)	0(0)	<0,0001	1,12(1,05-1,19)
≥272 ng/ml	108(89,3)	13(10,7)		
Cystatine C0 <4,54 mg/l	209(98,6)	3(1,4)	<0,0001	43,54(10,88-174,24)
≥4,54 mg/l	16 (61,5)	10(38,5)		
Créatinine0 <16 mg/l	190(100)	0(0)	<0,0001	1,37(1,15-1,63)
≥16 mg/l	35(72,9)	13(27,1)		
* : test de Khi2				

4.5.4. Mesure d'association entre les caractéristiques de la population et le recours au traitement de suppléance en approche bivariable

4.5.4.1. Mesure d'association entre les caractéristiques anthropométriques et démographiques et le recours au traitement de suppléance

Les caractéristiques anthropométriques et démographiques ont été comparées entre les malades dialysés et non dialysés, les résultats obtenus sont reportés sur le tableau 73

Tableau 73: Résultats de l'étude d'association entre les caractéristiques anthropométriques et démographiques et le recours au traitement de suppléance

	Non dialysés n(%) / m±ET	Dialysés n (%) / m±ET	P	OR (IC 95%)
Sexe*				
Homme	101(96,2)	4(3,8)	0,319	
Femme	124(93,2)	9(6,8)		-
Age °	60,89±19,39	68,53±12,77	0,206	-
Obésité (IMC≥30)*	23(95,8)	1(4,2)	0,768	-
Obésité morbide (IMC≥40)*	1(100)	0(0)	0,810	-
IRA : insuffisance rénale aigue, IMC : indice de masse corporelle, ° : Comparaison de moyenne par le test U de Mann-Whitney, * : Comparaison de fréquence par le test exacte de Fisher				

4.5.4.2. Mesure d'association entre le motif d'admission et le recours au traitement de suppléance

Afin de vérifier l'existence ou pas d'une association entre le motif d'admission et le recours au traitement de suppléance, un test Khi2 a été fait et les résultats sont mentionnés sur le tableau

Tableau 74: Résultats de l'étude d'association entre le motif d'admission et le recours au traitement de suppléance

	Non dialysé n=225(%)	Dialysé n=13(%)	P*
Médical	184(93,4)	13(6,6)	0,239
Chirurgical	13(100)	0(0)	
Traumatisme	28(100)	0(0)	
* : Test exacte de Fisher			

L'association entre le motif d'admission et le recours au traitement de suppléance n'est pas statistiquement significative.

4.5.4.3. Mesure d'association entre les comorbidités préexistantes et le recours au traitement de suppléance

Les résultats obtenus en réalisant un tableau croisé entre les comorbidités préexistantes et le recours au traitement de suppléance sont reportés sur le tableau 75

Tableau 75: Résultats de l'étude 'association entre les comorbidités préexistantes et le recours au traitement de suppléance

	NON dialysés n=225(%)	Dialysés n=13(%)	P*	OR
Comorbidité	179(93,2)	13(6,8)	0,079	-
HTA	144(94,1)	9(5,9)	0,776	-
Diabète	92(91,1)	9(8,9)	0,08	-
Maladie Cardiovasculaire	51(83,6)	10(16,4)	<0,0001	11,37(3,01-42,89)
Hépatopathie	10(76,9)	3(23,1)	0,027	6,45(1,53-27,15)
Antécédents d'accidents ischémiques	24(100)	0(0)	0,373	-
Cancer	21(95,5)	1(4,5)	1	2,92(1,27-6,71)
Pathologie pulmonaire	45(97,8)	1(2,2)	0,472	-
Hypothyroïdie	8(100)	0(0)	1	-
Insuffisance rénale chronique	104(88,9)	13(11,1)	<0,0001	1,12(1,06-1,20)
Anémie	117(92,9)	9(7,1)	0,265	-
Tabagisme	73(94,8)	4(5,2)	1	-
HTA : hypertension artérielle, * : Test exacte de Fisher				

Les maladies cardiovasculaires, les hépatopathies, les cancers et l'insuffisance rénale chronique sont significativement associés au recours au traitement de suppléance

Cependant l'HTA, le diabète, les antécédents d'accidents ischémiques, les pathologies pulmonaires, l'hypothyroïdie, l'anémie et le tabagisme n'ont aucun lien statistiquement significatif dans notre population d'étude avec le recours au traitement de suppléance

4.5.4.4. Mesure d'association entre les situations cliniques à l'admission et le recours au traitement de suppléance

Les résultats de comparaison des malades IRA dialysés et non dialysés fonction de la clinique à l'admission sont portés sur le tableau 76

Tableau 76: Résultats de l'étude d'association entre des situations cliniques à l'admission et le recours au traitement de suppléance

	Non dialysés n=225 (%)	Dialysés n=13(%)	P*	OR (IC à 95%)
Instabilité hémodynamique (hypotension)	62(89,9)	7(10,1)	0,058	-
Instabilité respiratoire	100(90,9)	10(9,1)	0,022	4,16(1,12-15,54)
Déficit hydrique	81(92)	7(8)	0,240	-
Sepsis	49(94,2)	3(5,8)	0,912	-
Traumatisme	27(100)	0(0)	0,372	-
Période péri opératoire	17(100)	0(0)	0,607	-
Chirurgie majeure	15(100)	0(0)	1	-
Hospitalisation	52(100)	0(0)	0,077	-
La ventilation invasive	109(96,5)	4(3,5)	0,191	-
* : test exacte de Fisher				

Parmi les variables étudiées, seule l'instabilité respiratoire est significativement associée à la dialyse

4.5.4.5. Comparaison des scores de gravité et des constantes vitales chez les malades dialysé et non dialysé

Nos résultats mentionnés sur les tableaux n'ont révélé aucune différence significative entre les scores de gravité et les constantes vitales à l'admission des malades dialysés et non dialysés

Tableau 77: Résultats de la Comparaison des scores de gravité entre les malades dialysés et non dialysés

Scores de gravité	Non dialysés n= 225 moyenne±ET	Dialysés n=13 moyenne±ET	P*
Glasgow	8,8±3,85	9,77±3,8	0,487
ApacheII	17,91±6,72	21,92±6,72	0,092
Sofa	6,61±2,88	7,46±3,28	0,654
* : test U de Mann-Whitney			

Tableau 78: Résultats de la comparaison des constantes vitales entre les malades dialysés et non dialysés

Paramètres	Non dialysés Moyenne m ± ET	Dialysés	P*
Constantes vitales			
PAS (mmHg)	123,06±41,22	113,69±40,71	0,446
PAD (mmHg)	70,57±25,68	57,31±22,27	0,104
Fréquence cardiaque (bpm)	97,80±23,29	86±22,58	0,175
PAM (mmHg)	88,01±30,09	76,23±28,28	0,318
SaO2 (%)	89,72(11,72)	92,31(4,23)	0,947
Température (°C)	37,16(1,01)	36,63(0,95)	0,136
* : test U de Mann-Whitney			

4.5.4.6. Comparaison du bilan biologique des malades dialysés et non dialysés

Nos résultats de comparaison du bilan biologique entre les deux groupes dialysés et non dialysés sont exposés dans les tableaux 79 et 80

Tableau 79: Résultats de la Comparaison du bilan biologique des malades dialysés et non dialysés

	Non dialysés n=225 m±ET	Dialysés n=13 m±ET	P *
Fonction rénale de base			
Créatinine de référence (mg/l)	11,57±3,29	17,84±2,07	<0,0001
DFG (ml/mn/1,73m ²)	66,19±25,33	36,15±6,74	<0,0001
Les paramètres Biochimiques à l'admission			
Glycémie (g/l)	1,96±1,46	2,73±1,23	0,003
Urée (g/l)	0,43±0,22	0,61±0,12	<0,0001
Sodium (meq/l)	139,68±10,78	145,92±12,07	0,131
Potassium (meq/l)	3,99±0,75	4,49±0,39	0,002
Albumine (g/l)	32,16±6,67	28,76±3,96	0,048
Calcium (mg/l)	79,12±9,42	82,53±10,55	0,296
Phosphates (mg/l)	43,28±18,02	71,23±25,74	<0,0001
CRP (mg/l)	133,71±127,77	271,23±122,50	<0,0001
* : test U de Mann-Whitney			

Tableau 80: Suite Comparaison du bilan biologique des malades dialysés et NON dialysés

	Non dialysés m±ET	Dialysés m±ET	
La gazométrie artérielle			
pH	7,36±0,14	7,26±0,09	<0,0001
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	22,54±7,21	16,69±6,44	0,001
PaCO ₂ (mm Hg)	40,98±21,78	36,5±13,95	0,537
PaO ₂ (mm Hg)	104,51±56,27	121,38±65,91	0,378
Lactates (mmol/l)	2,72±1,86	2,86±1,90	0,987
La formule de numération sanguine			
Globules blancs (x10 ³ cellules/μl)	16,78±8,45	18,61±8,44	0,537
Hémoglobine (g/dl)	11,97±2,49	12,06±2,51	0,921
Hématocrite %	35,19±7,21	35,80±8,28	0,602
Plaquettes (x10 ³ cellules/μl)	252,73±130,32	216,07±46,36	0,353
L'hémostase			
Taux de prothrombine (%)	65,82±16,37	57,5±23,72	0,199
HCO ₃ ⁻ : bicarbonates, Pa CO ₂ : pression artérielle en gaz carbonique, PaO ₂ : pression artérielle en oxygène ° : test U de Mann-Whitney			

D'après les résultats rapportés ci-dessus, les paramètres biologiques ayant donné une différence significative entre les malades dialysés et non dialysés sont : créatinine de base, DFG, urée, K⁺, albumine, phosphates, CRP, pH et taux de bicarbonates.

4.5.5. Etude multi variée de l'association du NGAL au recours au traitement de suppléance

Une étude multi variée par régression logistique a été faite afin de vérifier l'indépendance de l'association de notre biomarqueur NGAL plasmatique au recours au traitement de suppléance (dialyse).

La régression logistique permet de modéliser la probabilité d'un événement (dialyse) en fonction des différentes variables explicatives

Nous avons réalisé 3 modèles :

- Le premier modèle brut : NGAL seul
- Le deuxième modèle ajusté au deux autres biomarqueurs (Cystatine C et Créatinine)
- Le 3^{ème} modèle ajusté à toutes les variables ayant donné un $p < 0,2$ dans l'étude bi variée, cependant nous avons exclu certaines variables interdépendantes

Tableau 81 : Résultats de la régression logistique binaire entre NGAL et le recours au traitement de suppléance

Variable	P	OR ajusté (IC à 95%)
Modèle 1		
NGAL $0 \geq 272$ ng/ml	$\leq 0,0001$	1,12(1,05-1,19)
Modèle 2		
NGAL $0 \geq 272$ ng/ml	0,996	
Cystatine C $\geq 4,54$ mg/l	0,006	9,44(1,92-46,35)
Créatinine ≥ 16 mg/l	0,994	
Modèle 3		
NGAL ≥ 272 ng/ml	0,998	
Cystatine C $\geq 4,54$ mg/l	0,991	
Créatinine ≥ 16 mg/l	0,990	
Antécédents de maladies cardiovasculaires	0,996	
Etat hémodynamique	0,996	
Insuffisance respiratoire	0,997	
Glycémie	0,999	
Urée	1	
Albumine	0,996	
CRP	0,991	
Taux de prothrombine	0,996	

D'après nos résultats le NGAL plasmatique dosé à l'admission n'est pas indépendamment associé au recours au traitement de suppléance, il en est de même pour la Créatinine et la Cystatine C.

4.6. Section 6 : Rôle du NGAL dans la prédiction de la mortalité à court terme (7j d'hospitalisation en service de soins intensifs)

Afin de pouvoir vérifier la place du NGAL plasmatique dans la prédiction de la mortalité des malades admis en unité de soins intensifs et répondre ainsi à un de nos objectifs secondaires, nous avons commencé par diviser la population en décédés et survivants. La première étape était de déterminer ses performances en réalisant des courbes ROC, à partir de laquelle des cut-off donnant la meilleure sensibilité et spécificité ont été déterminés

Une comparaison avec les deux autres biomarqueurs rénaux (Créatinine et Cystatine c) a été faite. Ceci a été fait pour les deux temps de prélèvement à l'admission et à 24h d'admission.

La deuxième étape était de rechercher une association entre le NGAL et la mortalité, pour ceci la variable NGAL a été dichotomisée en utilisant les cut-off déterminés initialement, un test de khi2 a été fait. La recherche de l'association a été faite aussi pour les deux autres biomarqueurs rénaux. Il en est de même pour les autres variables clinico-biologiques.

Pour les variables qualitatives, l'association a été recherchée en réalisant un test Khi2, l'odds ratio brut ainsi que son intervalle de confiance à 95% ont été estimés.

Pour les variables quantitatives continues exprimés en moyennes $\pm$ écart type, l'association avec la survenue de la mortalité a été faite en réalisant un test non paramétrique U de Mann-Whitney étant donné que ces variables ont toutes une répartition non gaussienne.

4.6.1. Performances du NGAL, Cystatine C et créatinine dosés dans la prédiction de la mortalité à court terme (7 jours)

- A l'admission

Nous avons réalisé des courbes ROC pour les trois biomarqueurs, dosés à l'admission d'abord pour tous les malades de notre étude, puis chez les malades ayant fait une IRA

Les courbes ROC ainsi que les courbes de détermination des cut-off sont représentées sur les figures 58,59 et 60.

Les performances tirées à partir de ces courbes sont reportées sur les tableaux 82 et 83

➤ Chez tous les malades

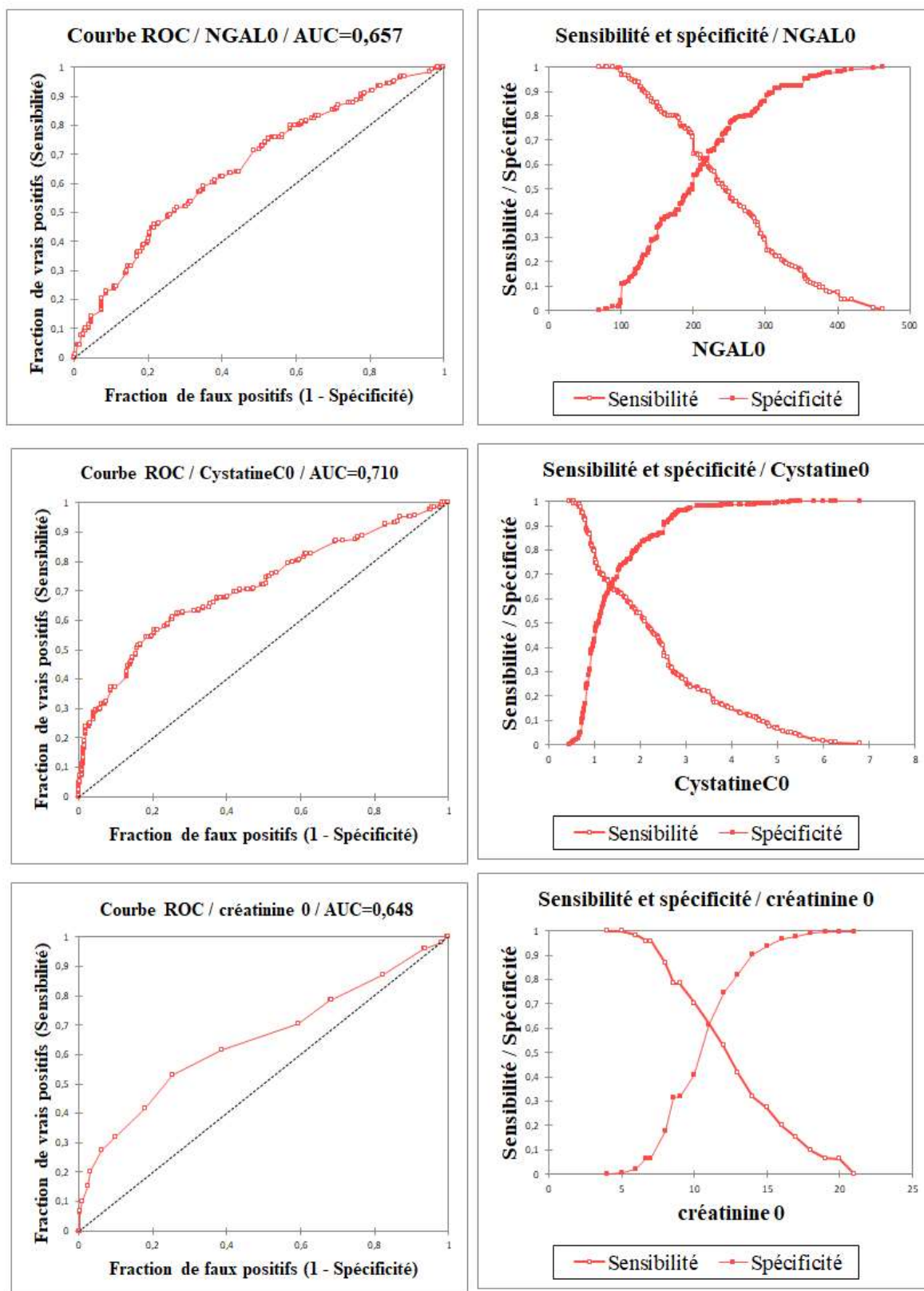
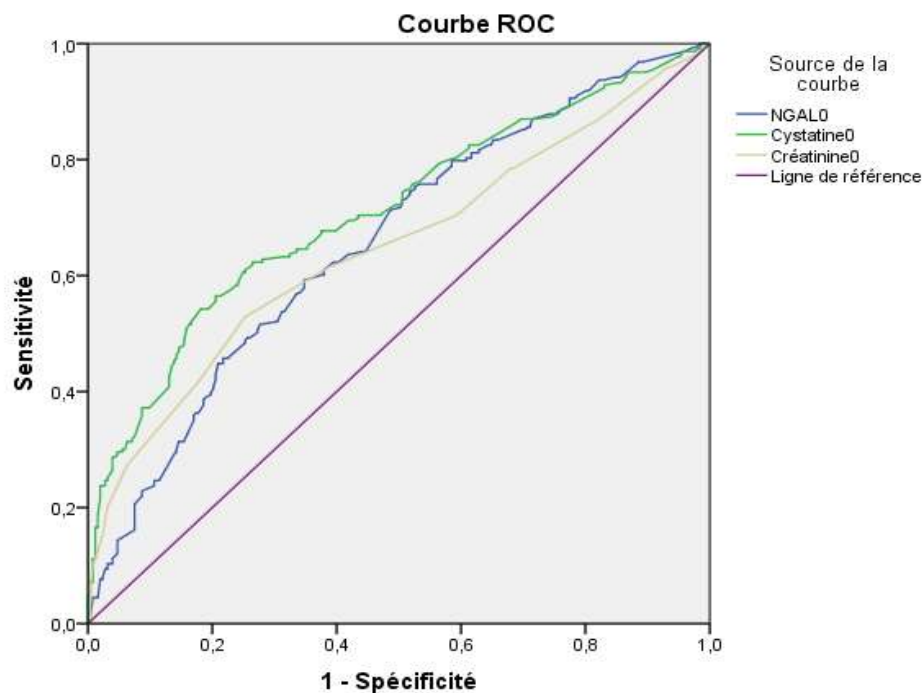


Figure 58: Courbe ROC et courbe de détermination du cut-off de NGAL, Cystatine C et Créatinine dosées à l'admission pour la prédiction de la mortalité à court terme

Tableau 82: Performances du NGAL0, Cystatine C0 et créatinine0 dans la prédiction de la mortalité à court terme

	NGAL0	Cystatine C0	Créatinine0
AUC (IC 95%)	0,657(0,609-0,706)	0,710(0,663-0,757)	0,648(0,598-0,698)
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Cut-off	221 ng/ml	2mg/l	12mg/l
Sensibilité (IC 95%)	59,2%(52,6-65,4)	54,3%(47,7-60,7)	52,9%(46,4-59,4)
Spécificité (IC 95%)	65,2%(59,1-70,80)	81,8%(76,6-86,1)	74,7%(69-79,7)
Indice de youden (IY)	0,244	0,361	0,276
VPP (IC 95%)	0,600(0,534-0,662)	0,725(0,652-0,787)	0,648(0,576-0,714)
VPN (IC 95%)	0,645(0,584-0,701)	0,670(0,616-0,720)	0,643(0,586-0,695)
LR+	1,70	2,98	2,092
LR-	0,626	0,559	0,630
Exactitude	62,4%	68,9%	64,5%

**Figure 59:** Courbe ROC de NGAL, Cystatine C et les créatinines dosées à l'admission dans la prédiction de la mortalité à court terme

➤ Chez les malades avec IRA

Nous avons scindé notre population en malades IRA et Non IRA pour étudier le pouvoir discriminant des trois biomarqueurs dans la prédiction de mortalité à 7 jour chez les malades IRA, NGAL0, Cystatine C0 et Créatinine0 avaient un pouvoir discriminant significatif cependant il est faible à modéré, avec une supériorité de la Cystatine C

Les résultats obtenus sont mentionnés sur le tableau

Tableau 83 : Performances des trois biomarqueurs dans la prédiction de la mortalité à 7jours chez les malades IRA

	NGAL0	Cystatine C0	Créatinine0
AUC (IC 95%)	0,57(0,50-0,65)	0,69(0,63-0,76)	0,65(0,58-0,72)
P	0,046	<0,0001	<0,0001

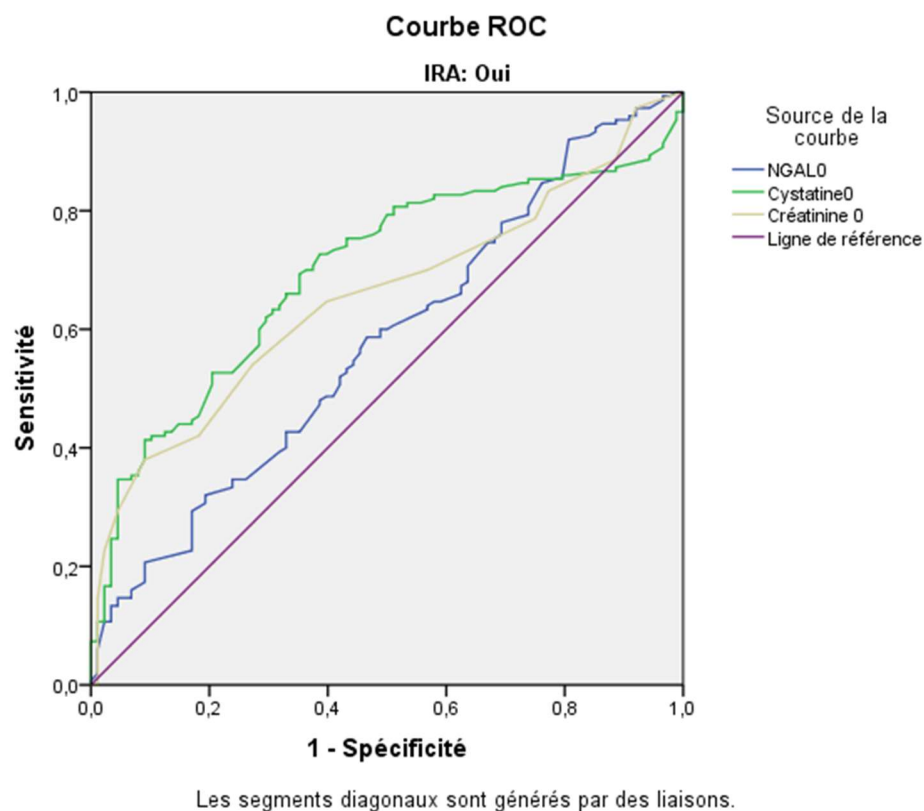


Figure 60: Courbe ROC du NGAL, Cystatine C et Créatinine dosés à l'admission dans la prédiction de la mortalité à court terme chez les malades IR.

- A 24 d'admission

Nous avons réalisé des courbes ROC (figure 61 et 62) pour les trois biomarqueurs, tout d'abord chez tous les malades de notre étude, puis chez les malades ayant fait une IRA.

Les performances tirées à partir de ces courbes sont reportés sur les tableaux 84 et 85

➤ Chez tous les malades

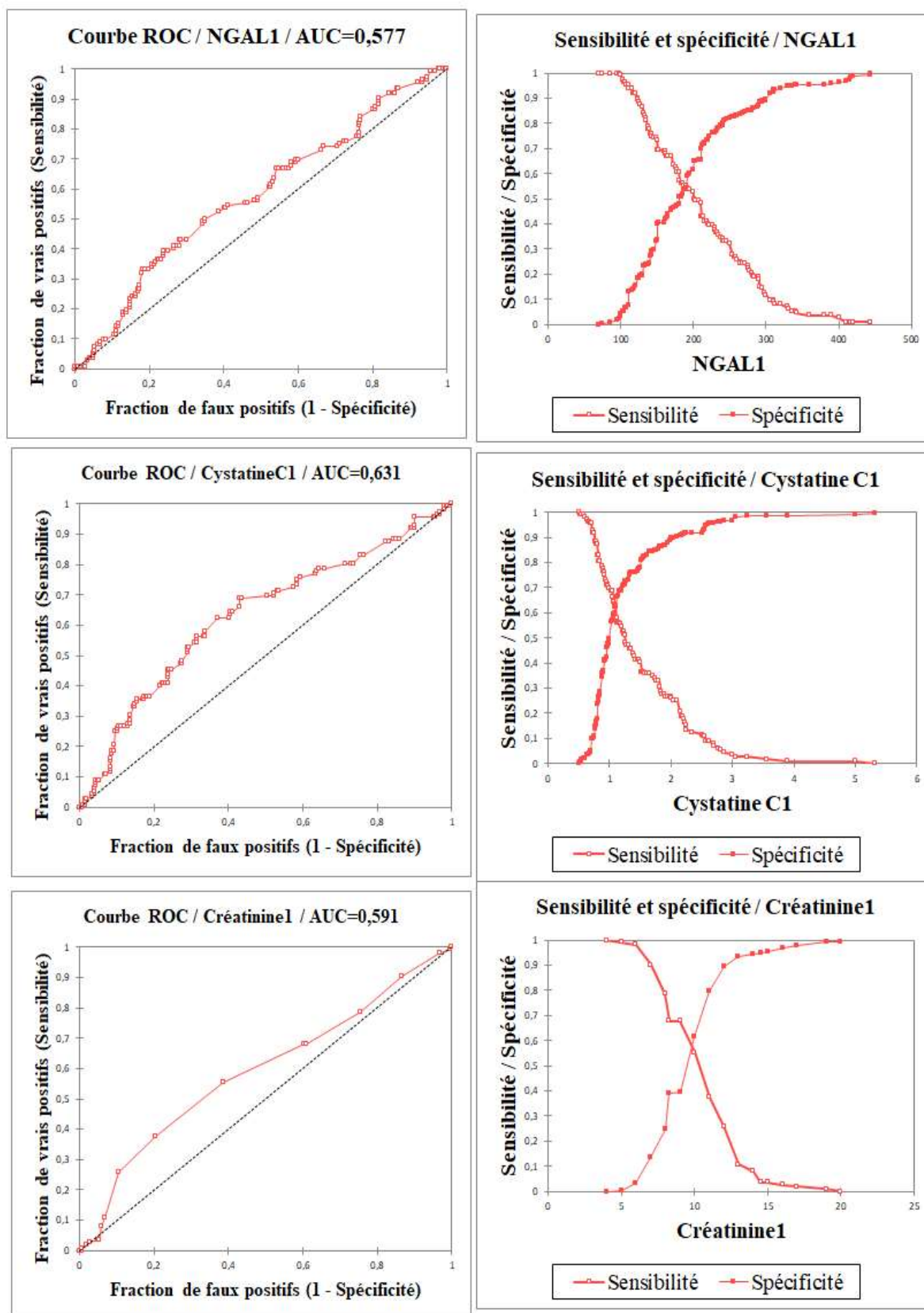
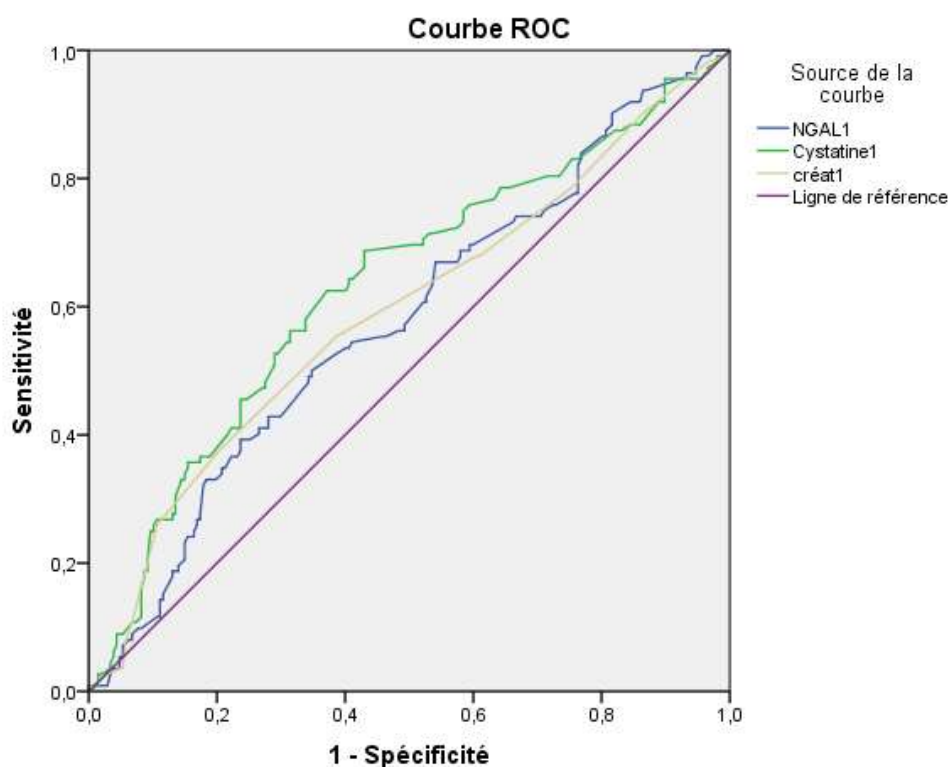


Figure 61: Courbe ROC et courbe de détermination du cut-off du NGAL, Cystatine C et Créatinine dosées à 24 d'admission pour la prédiction de la mortalité à court terme

Tableau 84: performances de NGAL1, Cystatine C1 et Créatinine 1 dans la prédiction de la mortalité à court terme

	NGAL1	Cystatine C1	Créatinine1
AUC (IC 95%)	0,577(0,512-0,643)	0,631(0,565-0,696)	0,591(0,525-0,658)
P	0,021	<0,0001	0,007
Cut-off	227 ng/ml	1,04mg/l	11mg/l
Sensibilité (IC 95%)	39,3%(30,8-48,6)	68,8%(59,6-76,6)	37,5%(29,1-46,8)
Spécificité (IC 95%)	76,3%(70,1-81,6)	57%(50,2-63,6)	79,7%(73,7-84,6)
Indice de youden (IY)	0,156	0,258	0,172
VPP (IC 95%)	0,473(0,375-0,574)	0,464(0,390-0,540)	0,500(0,396-0,604)
VPN (IC 95%)	0,699(0,636-0,755)	0,771(0,698-0,831)	0,702(0,641-0,757)
LR+	1,00	1,599	1,848
LR-	0,795	0,548	0,784
Exactitude	63,3%	61,1%	64,9

**Figure 62:** Courbe ROC de NGAL, Cystatine C et Créatinine dosés à 24h dans la prédiction de la mortalité à court terme

➤ Chez les malades IRA

Nous avons réalisé des courbes ROC pour étudier le pouvoir prédictif de mortalité à 7j chez les malades IRA des trois biomarqueurs dosés à 24h d'admission (NGAL1, Cystatine C1, Créatinine 1), aucun n'a donné un résultat significatif.

Tableau 85: Performances des trois biomarqueurs dosés à 24h pour la prédiction de la mortalité à 7jours chez les malades IRA

	NGAL1	Cystatine C1	Créatinine1
AUC (IC 95%)	0,48(0,36-0,61)	0,54(0,41-0,67)	0,43(0,31-0,56)
P	0,83	0,53	0,34

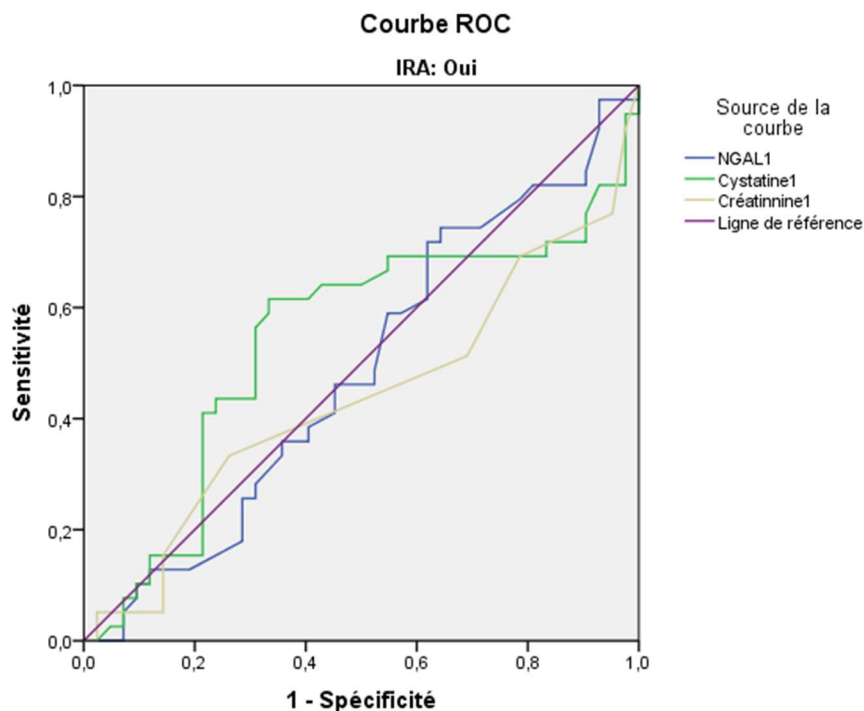


Figure 63: Courbe ROC de NGAL, Cystatine C et Créatinine dosés à 24h dans la prédiction de la mortalité à court terme chez les malades IRA.

4.6.2. Courbes de Kaplan-Meier pour le délai de décès à court terme en fonction des taux de biomarqueurs rénaux

Nous avons réalisé des courbes de survie de Kaplan-Meier afin de mieux visualiser la fonction de survie (non décès) qui existe entre les taux des biomarqueurs rénaux et la mortalité en introduisant le facteur délai de décès.

Les valeurs des trois biomarqueurs (NGAL, Cystatine C et créatinine) obtenues à l'admission et à 24h ont été transformées en variables dichotomiques en fonction de leurs cut-off respectifs déterminés à partir des courbes ROC

Le test Log Rank a été utilisé pour la comparaison de la distribution de survie, entre les deux niveaux (inférieur au cut-off et supérieur ou égal au cut-off) de chacun des biomarqueurs rénaux et pour les deux temps de mesure (à l'admission et à 24heures)

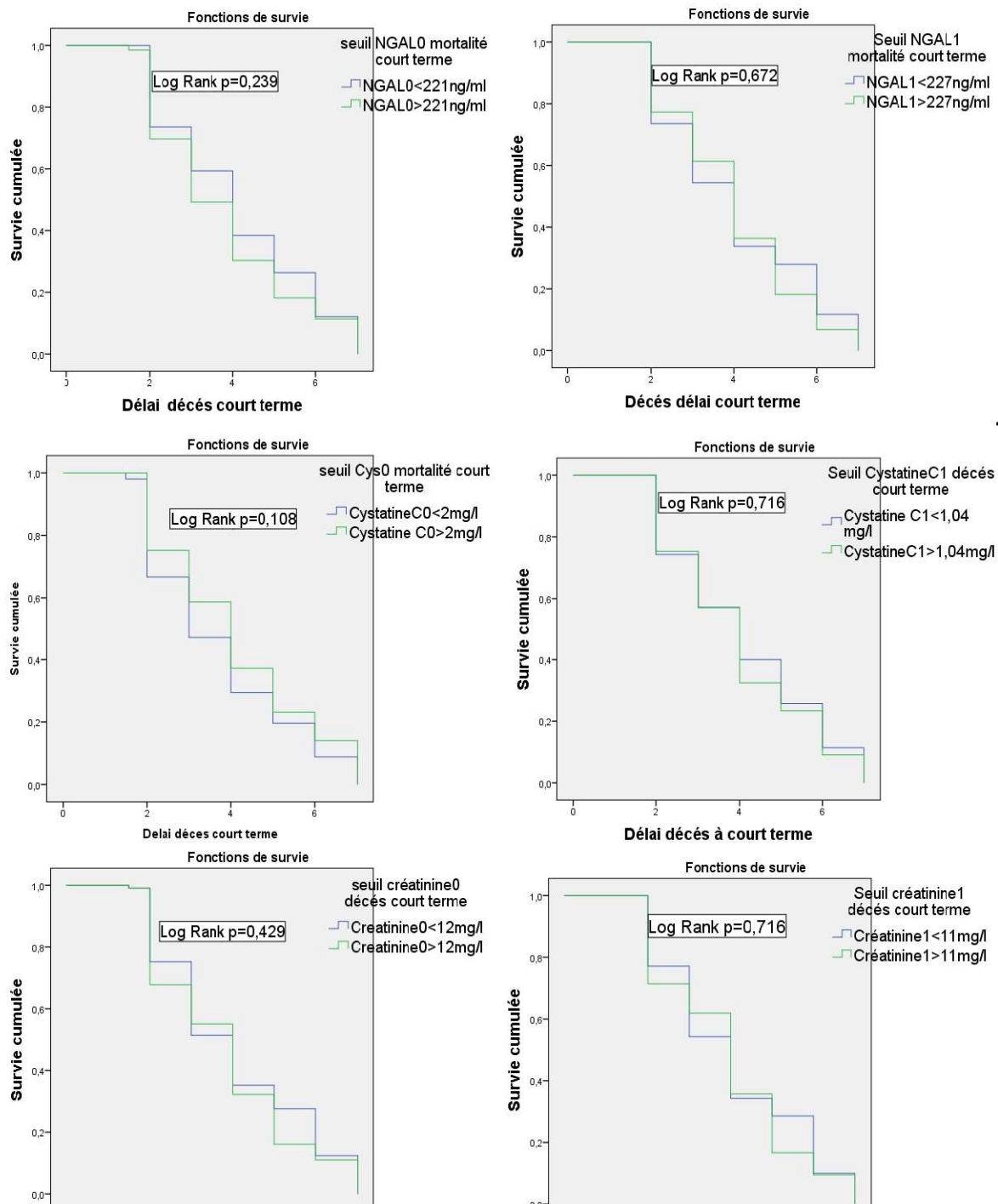


Figure 64 : Courbes de Kaplan-Meier pour le délai de décès à court terme en fonction des taux de biomarqueurs rénaux (NGAL, Cystatine C et Créatinine)

Aucune des courbes de survie n'a montré de différence statistiquement significative entre les groupes définis par les seuils des biomarqueurs. Les valeurs p sont toutes supérieures à 0,05, ce qui suggère que ces biomarqueurs (NGAL, Cystatine C, créatinine) ne sont pas associés de manière significative au délai de survenue de la mortalité à court terme dans notre cohorte

4.6.3. Mesure d'association entre NGAL et la mortalité à court terme (7 jours) versus les autres marqueurs rénaux

Les résultats de comparaison des valeurs de NGAL, Cystatine C et créatinine dosés à l'admission et à 24H entre les décédés et les survivants sont reportés sur le tableau 86

Tableau 86: Résultats de la Comparaison des valeurs de NGAL, Cystatine C et Créatinine entre les survivants et les décédés

A l'admission	Survivants m±ET n=253(53,2%)	Décédés m±ET n=223(46,8%)	P*
NGAL0	201,97±79,74	249,64±87,69	<0,0001
Cystatine C0	1,36±0,77	2,32±1,42	<0,0001
Créatinine 0	10,06±2,69	12,03±3,86	<0,0001
A 24h d'admission	Survivants m±ET n=207	Décédés m±ET n=112	
NGAL1	191,20±75,94	209,73±75,82	0,022
Cystatine C1	1,21±0,69	1,49±0,75	<0,0001
Créatinine 1	9,11±2,47	9,81±2,61	0,007
* : test U de Mann-Whitney			

D'après les résultats obtenus, tous les biomarqueurs testés sont significativement plus élevés chez les patients décédés que les survivants, tant à l'admission qu'à 24h après l'admission. Cela suggère une association claire entre des taux plus élevés de NGAL, de Cystatine C et de créatinine, et la mortalité à court terme.

Les variables quantitatives NGAL, Cystatine C et créatinine ont été ensuite dichotomisées en utilisant les cut-off déterminés à partir des courbes ROC, le test khi2 est appliqué pour comparer la fréquence de décès chez les malades en fonction des cut-off de chaque biomarqueur rénal dosé à l'admission et à 24h, les résultats obtenus sont rapportés sur le tableau 87.

Tableau 87: Résultats de l'étude d'association de NGAL, Cystatine c et créatinine avec la mortalité à court terme

A l'admission	Survivants n=253(53,2%)	Décédés n=223(46,8%)	P	OR brut (IC 95%)
NGAL0 <221 ng/ml	165(64,5)	91(35,5)	<0,0001	2,72(1,87-3,94)
≥221 ng/ml	88(40)	132(60)		
Cystatine C0 < 2 mg/l	207(67)	102(33)	<0,0001	5,33(3,52-8,07)
≥ 2mg/l	46(27,5)	121(72,5)		
Créatinine 0 < 12mg/l	189(64,3)	105(35,7)	<0,0001	3,32(2,25-4,88)
≥ 12mg/l	64(35,2)	118(64,8)		
A 24h d'admission	Survivants n=207(53,2%)	Décédés n=112(46,8%)	P	OR brut (IC 95%)
NGAL1 <227 ng/ml	158(69,9)	68(30,1)	0,003	2,08(1,27-3,43)
≥227 ng/ml	49(52,7)	44(47,3)		
Cystatine C1 < 1,04 mg/l	118(77,1)	35(22,9)	<0,0001	2,92(1,80-4,74)
≥ 1,04mg/l	89(53,6)	77(46,4)		
Créatinine 1 < 11mg/l	165(70,2)	70(29,8)	0,001	2,35(1,41-3,93)
≥ 11mg/l	42(50)	42(50)		

Nos résultats ont révélé une association significative entre le NGAL dosé à l'admission et à 24h et la mortalité à court terme (7jours), il en est de même pour la Cystatine C et la créatinine dosées à l'admission et à 24h

4.6.4. Mesure d'association entre les différentes caractéristiques clinico-biologiques et la mortalité à court terme

4.6.4.1. Mesure d'association entre les caractéristiques démographiques et anthropométriques et la mortalité à 7j

Les différentes caractéristiques démographiques et anthropométriques ont été comparées entre les survivants et les décédés pendant les sept jours d'hospitalisation

Les résultats obtenus sont reportés sur les tableaux suivants.

Tableau 88: Résultats de l'étude d'association entre les caractéristiques démographiques et anthropométriques et la mortalité à 7j

	Survivants n=253(%) m±ET	Décédés n=223(%) m±ET	P	OR (IC 95%)
Sexe*				
Homme	125(46,1)	146(53,9)		
Femme	128(62,4)	77(37,6)	<0,0001	1,94(1,34-2,81)
Age °	46,56±19,42	63,26±18,13	<0,0001	-
IMC °	26,43±2,91	25,75±3,75	0,001	-
Age>60 ans*	77(33,2)	155(66,8)	<0,0001	5,21(3,52-7,70)
Obésité (IMC≥30)*	16(43,2)	21(56,8)	0,209	-
IMC : indice de masse corporelle, ° : test U de Mann-Whitney, * : comparaison de fréquence par khi2				

4.6.4.2. Mesure d'association entre les comorbidités préexistantes et la mortalité à court terme

Le tableau ci-dessous, montre les résultats obtenus en réalisant un test de khi2 pour analyser l'association entre les comorbidités et la mortalité à court terme

Tableau 89: Résultat de l'étude d'association entre les comorbidités préexistantes et la mortalité à 7j

	Survivants n=253(%)	Décédés n=223(%)	P*	OR brut (IC 95%)
HTA	89(39,2)	138(60,8)	<0,0001	2,99(2,06-4,35)
Diabète	71(44,9)	87(55,1)	0,011	1,64(1,12-2,41)
Maladie Cardiovasculaire	36(36,4)	63(63,6)	<0,0001	2,37(1,50-3,75)
Hépatopathie	5(25)	15(75)	0,010	3,58(1,28-10,01)
Antécédents d'accidents ischémiques	12(33,3)	24(66,7)	0,013	2,42(1,18-4,97)
Cancer	11(36,7)	19(63,3)	0,062	-
Pathologie pulmonaire	42(57,5)	31(42,5)	0,415	-
Insuffisance rénale chronique	42(29)	103(71)	<0,0001	4,31(2,82-6,58)
Anémie	116(49,2)	120(50,8)	0,083	-
Tabagisme	74(47,1)	83(52,9)	0,065	-

L'HTA, le diabète, les antécédents de maladies cardiovasculaires, d'accidents ischémiques, les hépatopathies ainsi que l'insuffisance rénale chronique sont associés à la mortalité à court terme, cependant aucune association révélée avec les cancers, les pathologies pulmonaires, l'anémie et le tabagisme

4.6.4.3. Mesure d'association entre les situations cliniques à l'admission et la mortalité à court terme

Les résultats de comparaison des malades décédés et les survivants en fonction de la clinique à l'admission sont portés sur le tableau 90.

Tableau 90: Résultats de l'étude de l'association entre des situations cliniques et la mortalité

	Survivants n=253 (%)	Décédés n=223(%)	P	OR (IC à 95%)
Instabilité hémodynamique (hypotension)	28(31,1)	62(68,9)	<0,0001	3,09(1,89-5,05)
Instabilité respiratoire	101(49)	105(51)	0,115	-
Déficit hydrique	50(41)	72(59)	0,002	1,94(1,27-2,94)
Sepsis	20(28,6)	50(71,4)	<0,0001	3,37(1,93-5,86)
Traumatisme	37(56,1)	29(43,9)	0,610	-
Période péri opératoire	10(38,5)	16(61,5)	0,123	-
Chirurgie majeure	10(45,5)	12(54,5)	0,465	-
Hospitalisation	45(55,6)	36(44,4)	0,634	-
Ventilation mécanique	163(46,3)	189(53,7)	<0,0001	3,07(1,96-4,80)
Ventilation invasive	86(39,8)	130(60,2)	0,002	1,97(1,28-3,05)

Parmi les facteurs étudiés, l'instabilité hémodynamique, le sepsis, le déficit hydrique et la ventilation mécanique invasive sont associés à la survenue de la mortalité pendant les sept premiers jours d'hospitalisation en soins intensifs

4.6.4.4. Mesure d'association entre les scores de gravité, les constantes vitales à l'admission et la mortalité

Nos résultats cités sur le tableau 91 ont révélé une différence significative du score APACHEII des malades décédés et les survivants, de même pour le score Sofa et Glasgow. Cependant aucune différences significative n'a été constatée entre les constantes vitales à l'admission des survivants et des décédés.

Tableau 91: Résultats de l'étude d'association entre les scores de gravité, les constantes vitales à l'admission et la mortalité à court terme

Paramètres	Survivants moyenne±ET n=253	Décédés moyenne±ET n=223	P*
Scores de gravité			
Glasgow	9,94±4,07	8±3,61	<0,0001
ApacheII	13,11±6,74	18,85±6,07	<0,0001
Sofa	4,71±2,72	7,04±2,62	<0,0001
Constantes vitales			
PAS (mmHg)	127,17±32,61	125,19±40,10	0,869
PAD (mmHg)	72,92±20,15	71,11±24,5	0,565
Fréquence cardiaque (bpm)	93,39±20,48	96,04±20,80	0,058
PAM (mmHg)	90,99±23,11	89,11±29,03	0,853
SaO2 (%)	89,89(13,01)	90,75(8,47)	0,059
Température (°C)	37,23(0,83)	37,15(0,95)	0,102
PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, PAM : pression artérielle moyenne, SaO2 : saturation en oxygène n* : Test U de Mann-Whitney			

Nos résultats montrent une association significative des scores de gravité : Glasgow, apache II et sofa avec la mortalité à court terme, en revanche, les constantes vitales (PAS, PAD, PAM, SaO2 et la température à l'admission n'ont montré aucun lien significatif

4.6.4.5. Comparaison du bilan biologique des survivants et décédés

Les résultats de comparaison du bilan biologique entre les deux groupes décédés et survivant sont exposés sur le tableau 92

Les paramètres pour lesquelles une différence significative a été notée sont : la créatinine de référence, le DFG, la glycémie, l'urée, la créatinine, le sodium, le potassium, l'albumine, le calcium, les phosphates, la CRP, l'acide urique, les globules blancs, l'hématocrite, les plaquettes et le taux de prothrombine. Egalement une différence significative pour les bicarbonates, la paCO2 et la paO2 et les lactates

Tableau 92: Résultats de la comparaison du bilan biologique des survivants et décédés

	Survivants m±ET n=253	Décédés m±ET n=223	P°
Fonction rénale de base			
Créatinine de référence (mg/l)	9,87±2,50	11,70±3,64	<0,0001
DFG (ml/mn/1,73m ²)	83,54±24,33	66,72±26,3	<0,0001
Les paramètres Biochimiques à l'admission			
Glycémie (g/l)	1,71±1,29	1,70±1,01	0,509
Urée (g/l)	0,36±0,16	0,44±0,21	<0,0001
Sodium (meq/l)	138,3±9,17	140,46±8,87	0,023
Potassium (meq/l)	3,73±0,77	4,03±0,68	<0,0001
Albumine (g/l)	35,54±6,41	32,71±6,96	<0,0001
Calcium (mg/l)	81,72±7,34	80,04±10,29	0,002
Phosphates (mg/l)	37,72±13,45	43,46±19,47	0,001
Bilirubine (mg/l)	6,13±7,89	7,14±8,18	0,020
Suite paramètres biochimique à l'admission			
CRP (mg/l)	105,28±115,63	139,61±119,47	<0,0001
La gazométrie artérielle			
pH	7,37±0,12	7,36±0,12	0,805
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	24,18±8,53	22,83±8,20	0,002
PaCO ₂ (mm Hg)	43,16±21,47	40,99±20,90	0,063
PaO ₂ (mm Hg)	101,07±32,65	112,58±62,91	0,943
Lactates (mmol/l)	3,02±8,50	2,76±1,99	<0,0001
La formule de numération sanguine			
Globules blancs (x10 ³ cellules/μl)	15,99±6,95	15,84±8,15	0,444
Hémoglobine (g/dl)	12,42±2,22	11,99±2,62	0,160
Hématocrite %	36,75±6,17	35,57±7,88	0,108
Plaquettes (x10 ³ cellules/μl)	271,03±120,93	249,76±128,26	0,031
L'hémostase			
Taux de prothrombine (%)	72,16±15,13	63,63±18,81	<0,0001
DFG : débit de filtration glomérulaire, CRP : protéine C réactive, HCO ₃ ⁻ : bicarbonates, Pa CO ₂ : pression artérielle en gaz carbonique, PaO ₂ : pression artérielle en oxygène, ° : test U de Mann-Whitney			

4.6.5. Etude d'association du NGAL avec la mortalité à court terme (7j) en approche multi variée

L'étude multi variée par régression de Cox a été faite afin de vérifier l'indépendance de l'association de notre biomarqueurs NGAL plasmatique à la mortalité à court terme en introduisant le facteur temps.

Nous avons réalisé 3 modèles :

- Le premier modèle brut : NGAL seul
- Le deuxième modèle ajusté au deux autres biomarqueurs (Cystatine C et Créatinine)
- Le 3^{ème} modèle ajusté à toutes les variables ayant donné un $p < 0,2$ dans l'étude bi variée, cependant nous avons exclu certaines variables interdépendantes

Tableau 93: Résultats de la régression de Cox entre NGAL et la mortalité à court terme

Variable	P	RR (IC à 95%)
Modèle 1		
NGAL $0 \geq 221$ ng/ml	0,361	-
NGAL $1 \geq 227$ mg/ml	0,740	-
Modèle 2		
NGAL $0 \geq 221$ ng/ml	0,135	-
Cystatine C $0 \geq 2$ mg/l	0,027	1,45 (1,04-2,03)
Créatinine $0 \geq 12$ mg/l	0,400	-
Modèle 3		
NGAL $0 \geq 221$ ng/ml	0,394	-
Cystatine C $0 \geq 2$ mg/l	0,122	-
Créatinine $0 \geq 12$ mg/l	0,773	-
Diabète	0,467	-
HTA	0,547	-
Etat hémodynamique	0,187	-
Déficit hydrique	0,116	-
Ventilation invasive	0,427	-
Albumine	0,938	-
Sofa	0,006	1,11 (1,03-1,20)
Lactate	0,049	1,10 (1,0-1,20)
HCO ₃ ⁻	0,061	-

Concernant le NGAL dosé à l'admission, pour des valeurs supérieures ou égales au cut-off ($\text{NGAL0} \geq 221 \text{ ng/ml}$), les valeurs de p dans les trois modèles sont non significatifs « $p = 0,361$ (modèle 1), $p = 0,135$ (modèle 2), $p = 0,394$ (modèle 3) »

Concernant le NGAL dosé à 24h, pour des valeurs supérieures ou égales au cut-off ($\text{NGAL1} \geq 227 \text{ mg/ml}$) la valeur de $p = 0,740$ et elle est non significative.

Dans le modèle 2, après introduction de la Cystatine C dosée à l'admission et pour des valeurs supérieures ou égales au cut-off ($\text{Cystatine C} \geq 4,54 \text{ mg/l}$), cette dernière avait un $p = 0,027$ significatif et un risque relatif = 1,45 (1,04-2,03), néanmoins elle a perdu en significativité après ajustement dans le modèle 3

Le p de la créatinine dosée à l'admission pour des valeurs supérieures ou égales au cut-off est non significatif $p = 0,400$ (modèle 2) / $p = 0,773$ (modèle 3)

La régression de Cox a donné un p significatif pour le score SOFA ($p = 0,006$) avec un risque relatif $\text{RR} = 1,11$ (1,03-1,20), légèrement significatif pour les lactates ($p = 0,049$)

Tous les autres facteurs clinico-biologiques (Diabète, HTA, état hémodynamique, ventilation invasive, albumine, déficit hydrique) ne sont pas significatifs après ajustement.

Discussion

5. Discussion

L'objectif principal de notre étude était de déterminer la place du NGAL plasmatique dans le diagnostic précoce de l'atteinte rénale aiguë également appelé insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les malades adultes admis en soins intensifs

Cette idée découle des limites connues « et déjà évoquées » des deux critères classiques de diagnostic de l'IRA : la créatininémie et le débit urinaire. Ces marqueurs retardent souvent le diagnostic, compromettant une prise en charge précoce qui est pourtant essentielle pour améliorer le pronostic.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à un marqueur émergent, le NGAL, dont nous avons évalué les performances diagnostiques précocement, avant même l'élévation de la créatinine. Une comparaison a également été réalisée avec la créatininémie (gold standard actuel) et la Cystatine C plasmatique, afin d'estimer la valeur ajoutée du NGAL.

Pour répondre à cet objectif, nous avons mené une étude de cohorte longitudinale prospective incluant 467 patients adultes admis en unité de soins intensifs. Seuls les patients indemnes d'IRA à l'admission ont été suivis pendant 7 jours, à la recherche d'IRA incidente.

Les résultats méthodologiques concernant la mise en place du dosage du NGAL par la technique ELISA, la vérification des performances analytiques et des valeurs de référence, ne seront pas discutés ici, car relevant d'un aspect purement technique

5.1. Discussion des résultats de l'étude descriptive

L'analyse descriptive de la population étudiée n'a pas vocation à être discutée en détail. Son objectif principal est de fournir un aperçu général des caractéristiques de l'échantillon, afin de comparer ensuite les patients ayant développé une insuffisance rénale aiguë à ceux qui n'en ont pas présenté. La discussion se concentrera donc uniquement sur les éléments en lien direct avec nos objectifs principal et secondaires.

- Incidence de l'insuffisance rénale aiguë en unités de soins intensifs

L'IRA constitue une complication fréquente chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs, et représente un facteur de risque indépendant de mortalité. Dans notre étude son incidence était de **50%**. Les études rapportées dans la littérature montrent une variabilité importante, liée essentiellement aux critères diagnostiques utilisés (RIFLE, AKIN ou KDIGO). Afin de réduire cette hétérogénéité, nous avons choisi de comparer nos résultats uniquement avec les travaux ayant appliqué les critères KDIGO 2012(56), et sont rapportés sur le tableau 94.

Tableau 94: Incidence de l'IRA selon les différentes études

	<u>Pays</u>		Incidence de l'IRA	Nombre de patients
Susantitaphong et al 2013(70)	USA	Méta analyse Multinationale	31,7%	888604
Poukannen et al 2013(584)	Finlande	Nationale	53,2%	918
Han et al 2014(585)	Korea	Monocentrique	78,7%	1883
Linder et al 2014(586)	Canada	Monocentrique	57%	1844
Shingo et al 2014 (587)	Japan	Monocentrique	38,4%	2579
Luo et al 2014(78)	Chine	Multicentrique	51%	3107
Peng et al 2014 (588)	Chine	Monocentrique	47,9%	211
Liborio et al 2014 (589)			55,6%	18410
Bentata et al 2015	Maroc	Monocentrique	34,4%	186
Heegard et al 2015 (590)	Afghanistan	Monocentrique	34,3%	134
Ralib et al 2015(591)	Malaysia	Monocentrique	65%	143
Santos et al 2015(592)	Brésil	Monocentrique	32,9%	279
Kellum et al 2015(593)	Pennsylvanie	Monocentrique	74,5%	32045
Hoste et al 2015(77)	Belgique	Internationale Multicentrique	57,3	1802
Ait lounis 2015(73)	Algérie	Nationale monocentrique	34,49%	
Srisawat et al 2020 (127)	Thaïlande	Multicentrique	52,9%	5476
Jiang et al 2019 (594)	Chine			3107
Rubbato et al 2023 (59)	Argentine	Multicentrique	61,3%	
Notre étude 2025	Algérie	Monocentrique	50%	476

Les différences d'incidence, malgré l'uniformisation des critères diagnostiques, peuvent être attribuées :

- A la période d'observation,

- A l'application des critères KDIGO pour le diagnostic était basée sur la créatinine et/ou le débit urinaire,
- Aux caractéristiques initiales de la population étudiée (degré d'exposition aux facteurs de risques),
- A l'hétérogénéité des patients admis en unité de soins intensifs
- ainsi qu'aux pratiques de prise en charge variables selon les centres.

En Algérie, une étude réalisée par Ait lounis (2015) rapportait une incidence de 34,49%, inférieure à la notre. Cette différence pourrait s'expliquer par l'utilisation des critères RIFLE, alors que nous avons appliqué ceux de KDIGO. Plusieurs travaux comparatifs, notamment, une étude chinoise menée en 2014, sur 3107 adulte en réanimation, ont montré que les critères KDIGO identifient un plus grand nombre de cas d'IRA que les critères RIFLE ou AKIN(78).

Dans l'ensemble, l'incidence retrouvée dans notre travail est comparable à celle rapportée dans plusieurs études (Luo et al, de Liborio et al, de Hoste et al, Srisawat et al.). Elle reste toutefois élevée, confirmant le rôle majeur de l'IRA comme complication en soins intensifs.

Cette fréquence pourrait être liée à certaines caractéristiques de notre population :

- Un âge relativement avancé (48,8% des patients avaient un âge ≥ 60 ans),
- la forte prévalence des comorbidités, notamment l'HTA le diabète et l'insuffisance rénale chronique, connus comme facteurs de risque établis de l'IRA.

Enfin, une méta analyse portant sur des études cohorte, a montré que l'incidence de l'IRA est plus élevée dans les pays de l'hémisphère sud et ceux à faible revenu (70), ce qui pourrait également expliquer le taux observé en Algérie.

Au-delà de l'incidence globale, l'analyse de la répartition des patients selon les stades de gravité de l'IRA apporte des informations complémentaires, notamment lorsqu'elle est comparée aux grandes études internationales

- Stades de gravité de l'IRA

Comparativement à l'étude internationale de Hoste et al.(77) , notre travail met en évidence :

- Une proportion similaire de formes légères (stade 1),
- Une fréquence légèrement plus élevée de formes intermédiaires (stade2),
- Mais une proportion nettement plus faible de formes sévères (stade3).

Cette observation pourrait traduire une prise en charge précoce des patients, limitant ainsi l'évolution vers les formes sévères. Elle peut également s'expliquer par des différences méthodologiques, notamment :

- Les critères retenus pour la classification des stades (basés sur la créatinine seule ou associée au débit urinaire)
- Les modalités d'estimation de la créatinine de base.

Par ailleurs, l'étude de Hoste et al. est une étude multicentrique rassemblant des données issues de plusieurs pays. Les taux rapportés correspondent donc à une moyenne internationale, susceptible de lisser les disparités régionales.

La répartition des malades selon les stades de gravité de l'IRA dans les différentes études est résumée dans le Tableau 95

Tableau 95: Répartition des malades IRA selon les stades de gravité

	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Hoste et al (81)	18,4%	8,9%	30%
Nisula et al (76)	17,2%	8%	14,1%
Jiang et al 2019(594)	23,1%	11,8%	15,7%
Jentzer et al 2020 (595)	34,19%	8,9%	7,7%
Notre étude	19,5%	11,6%	11,9%

L'évaluation de la gravité doit être complétée par l'étude du délai de survenue de l'IRA, paramètre qui permet d'apprécier la dynamique évolutive de cette atteinte rénale

- Délai de survenue de l'IRA

La majorité des cas d'IRA (65,5%) sont survenus dans les 24 premières heures suivant l'admission. Ce chiffre élevé par rapport aux données internationales, suggère une grande sévérité initiale, souvent associée à des facteurs déclenchant immédiat : état de choc, sepsis, polytraumatisme, etc. tableau 96.

Tableau 96: Répartition des IRA en fonction du délai de survenue selon différentes études

		Survenue en <24h	Entre 24h et 7J
Hoste et al (AKI-EPI, 2015) (77)	Etude multinationale en réanimation	~39%	53%
Jiang et al 2019 (594)	Etude en soins intensifs polyvalents	41%	54,7
Notre étude	Etude en soins intensifs polyvalents	65,5%	34,5

Outre le moment de survenue, il importe également d'analyser les types d'IRA rencontrés, afin de mieux préciser les mécanismes physiopathologiques prédominants dans notre cohorte

- Type d'IRA

L'IRA fonctionnelle représente la forme la plus fréquente (63,4%). Aucun cas d'IRA obstructive n'a été observé, probablement en raison du caractère essentiellement médical de notre population. Ce profil est cohérent avec les grandes études internationales (Nash et al(596), de Jiang et al (594), et celle de Hoste et al(77)) qui montrent l'hypoperfusion rénale comme cause dominante.

L'identification du type d'IRA doit être mise en relation avec les besoins thérapeutiques, notamment le recours à une épuration extra-rénale, qui constitue un marqueur de sévérité clinique.

- Recours au traitement de suppléance

Parmi les patients ayant développé une IRA, 5,5 % ont nécessité une suppléance rénale (hémodialyse), un taux nettement inférieur à celui de l'étude AKI-EPI (23,5 % (77)). Cela peut s'expliquer par :

- Une moindre proportion de stades 3 (18,9 % vs. 30 %),
- Le caractère fonctionnel prédominant des IRA (63,4%), réversibles avec la réhydratation.

La sévérité de l'IRA se reflète non seulement dans sa présentation clinique et la nécessité d'un traitement de suppléance, mais également dans son impact pronostique. L'analyse du taux de mortalité s'impose donc comme un prolongement essentiel de cette discussion.

- Taux de mortalité

La mortalité en unité de soins intensifs dépend de multiples facteurs, parmi lesquels l'état clinique initial des patients à l'admission et les ressources disponibles dans l'établissement de santé.

Dans notre étude, nous avons enregistré un taux de mortalité élevé (66,2 %), supérieur à celui rapporté dans plusieurs travaux publiés, Tableau 97.

De manière générale, les pays à ressources limitées, tels que l'Algérie, l'Éthiopie ou le Nigéria, rapportent des taux de mortalité plus élevés, alors que les pays développés, comme la France ou les États-Unis, enregistrent des taux nettement plus faibles.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces disparités :

- Des ressources médicales et techniques limitées,
- La gravité des patients admis.
- Un délai de prise en charge parfois prolongé,
- La fréquence des infections nosocomiales,
- Ainsi que l'âge avancé et la présence de comorbidités.

Les facteurs associés à la mortalité seront analysés plus en détail dans la dernière section de notre étude.

Tableau 97: Taux de mortalité en unité de soins intensifs selon différentes études

L'étude	Pays	Taux de mortalité
Endeshaw et al (597)	Ethiopie	39,7%
Weigl et al (598)	Pologne	42%
Adams et al (599)	Nigéria	34,5%
Resche-Rigon et al (600)	France	~15%
Society of Critical Care Medicine (601)	Etats unies	10-29%
Hoste et al AKI-Epi (77)	Multinationale	18%
Notre étude	Algérie	66,2%

5.2. Discussion de l'étude d'association entre les taux de NGAL plasmatique et les caractéristiques clinico-biologiques de la population d'étude

- Corrélation des variables cliniques avec le taux de NGAL plasmatique

➤ L'Age :

Nos résultats ont montré une corrélation positive entre l'âge et les taux plasmatique du NGAL. Plusieurs études ont exploré cette relation, avec des résultats variables selon le contexte clinique. Une étude menée chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) a retrouvé une corrélation positive, mais faible, entre l'âge et les taux de NGAL chez les patients, tandis qu'aucune corrélation n'a été observée chez les témoins sains(602). Une autre étude, portant sur des sujets sains, des sujets avec IRA et des sujets avec IRC, a démontré que l'âge était positivement associé à des taux plus élevés de NGAL(603). Par ailleurs, une étude menée chez les patients porteurs de trisomie 21 a suggéré une association entre les taux de NGAL, l'inflammation et le vieillissement prématuré (604). Plusieurs mécanismes physiopathologiques liés au vieillissement et à l'état inflammatoire chronique peuvent expliquer cette corrélation. En effet, le NGAL est considéré comme un marqueur de l'inflammation chronique de bas grade. De plus, le vieillissement altère le fonctionnement du système immunitaire, notamment celui des neutrophiles, ce qui peut paradoxalement entraîner une production prolongée de médiateurs inflammatoires, dont le NGAL.

Cependant, en analyse multivariée, la relation entre l'âge et les taux de NGAL n'était plus significative, suggérant l'intervention de facteurs confondants

➤ Le sexe

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre les taux plasmatiques de NGAL et le sexe dans notre série. Ce résultat concorde avec plusieurs études menées chez des patients hospitalisés en soins intensifs (605,606). Cependant, une autre étude réalisée chez des patients présentant une sténose aortique calcifiée a mis en évidence des taux de NGAL plus élevés chez les hommes. Cette différence pourrait être expliquée par le contexte clinique spécifique de cette étude, ou encore par des facteurs non pris en compte tels que le statut tabagique (607).

➤ **Diabète et glycémie**

Nous avons retrouvé une corrélation positive entre le diabète et les taux plasmatiques de NGAL, de même qu'entre la glycémie et ces taux.

La relation entre le diabète, l'hyperglycémie et le NGAL a été particulièrement étudiée dans le contexte de la néphropathie diabétique. Plusieurs études ont montré que les taux de NGAL sont significativement plus élevés chez les patients diabétiques, qu'ils présentent ou non une albuminurie.

Une méta-analyse a rapporté que les concentrations sériques moyennes de NGAL étaient significativement supérieures chez les patients atteints de néphropathie diabétique comparativement aux témoins sains, suggérant une forte association entre le NGAL et la progression de cette néphropathie(608). Par ailleurs, une autre étude a montré que le NGAL sérique était fortement corrélé à la glycémie à jeun et à l'HbA1c chez les patients diabétiques avec microalbuminurie (609). Cependant, cette relation semble être en partie influencée par la présence d'une atteinte rénale, qui constitue un facteur confondant. D'ailleurs, en analyse multivariée, aucune association indépendante n'a été retrouvée entre le NGAL et le diabète. Ce constat rejoint les résultats de l'étude de Fathimah et al, qui n'a pas mis en évidence de corrélation entre le NGAL urinaire et la glycémie ou l'HbA1c, mais plutôt avec les marqueurs de la fonction rénale (créatinine, cystatine C et DFG)(610).

➤ **Hypertension artérielle (HTA)**

Nos résultats ont révélé une association entre les taux de NGAL plasmatique et la présence d'HTA. Ce constat est en accord avec les données de la littérature et les résultats de plusieurs études menées dans ce domaine (611,612). En effet, le NGAL est un marqueur de stress inflammatoire. Il est exprimé par les neutrophiles, les cellules tubulaires rénales ainsi que les cellules vasculaires, en réponse à un stress hémodynamique ou oxydatif, deux mécanismes fréquents dans le contexte de l'hypertension artérielle.

De plus, la néphropathie constitue une complication fréquente de l'HTA. L'association retrouvée pourrait ainsi s'expliquer par l'existence d'une néphropathie préexistante chez les patients hypertendus de notre série. Cela est d'autant plus probable que cette association est devenue non significative en analyse multivariée, suggérant l'influence de facteurs confondants comme l'atteinte rénale chronique.

➤ **Cardiopathies**

Une association significative a été retrouvée entre les antécédents de cardiopathie et les taux de NGAL dans notre série. Ce résultat est en accord avec plusieurs études (454,455,613–616), ayant mis en évidence l'implication du NGAL dans l'athérosclérose, en particulier lors d'infarctus du myocarde, ainsi que dans le remodelage cardiaque observé au cours de l'insuffisance cardiaque et d'autres pathologies cardiovasculaires.

Le NGAL pourrait jouer un rôle intéressant dans la stratification du risque cardiovasculaire, le suivi thérapeutique, et la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Fait notable, cette association est restée significative en analyse multivariée, renforçant l'hypothèse d'un lien direct entre NGAL et atteinte cardiaque.

➤ **Insuffisance rénale chronique, créatinine de base et le DFG de base**

Une association significative a été observée entre l'IRC et les taux de NGAL. De plus, une corrélation positive a été retrouvée entre les taux de NGAL et la créatinine de base, et une corrélation négative avec le DFG de base. Ces observations sont cohérentes avec les données de la littérature et les résultats de plusieurs études (530,531,536,537,617,618). Les cellules tubulaires rénales lésées sécrètent du NGAL en réponse à l'agression, dans le but de promouvoir la croissance et la prolifération cellulaire. Toutefois, l'activation de certaines voies telles que le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) pourrait aggraver les lésions tubulaires et contribuer à la progression de la maladie rénale chronique(619–622).

➤ **Sepsis**

Nous avons observé une corrélation positive entre les taux de NGAL et la présence de sepsis, ce qui est en accord avec plusieurs travaux antérieurs (623,624). Le sepsis déclenche une réponse inflammatoire systémique aiguë, induite par des pathogènes (bactéries, virus, champignons). Les neutrophiles activés libèrent alors du NGAL, qui possède également un rôle bactériostatique en captant les sidérophores bactériens.

Par ailleurs, le sepsis est souvent associé à une hypoperfusion rénale, une ischémie tubulaire et un stress oxydatif, entraînant des lésions épithéliales tubulaires et une libération accrue de NGAL. En cas d'atteinte multiviscérale, d'autres organes comme le foie, les poumons et le tractus digestif peuvent également produire du NGAL.

➤ **Hépatopathies**

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre les taux de NGAL et les antécédents d'hépatopathie (hépatite chronique, cirrhose) dans notre population. À notre connaissance, peu d'études ont exploré le rôle du NGAL dans la prédiction, le diagnostic ou le pronostic de l'IRA chez les patients présentant une pathologie hépatique chronique.

➤ **Maladies pulmonaires**

Nous n'avons retrouvé aucune corrélation significative entre les maladies pulmonaires et les taux plasmatiques de NGAL dans notre série. Ce résultat est en accord avec certaines études menées chez des patients atteints de BPCO, qui n'ont pas observé de différence significative entre les malades et les témoins (625,626). Toutefois, d'autres travaux ont rapporté des taux de NGAL significativement modifiés dans des contextes tels que l'embolie pulmonaire (627), asthme (628), syndrome de chevauchement asthme-BPCO (629).

Le rôle du NGAL dans les pathologies pulmonaires demeure donc controversé, avec des résultats d'études parfois contradictoires. Son expression semble influencée par divers facteurs comme l'inflammation systémique, les infections, et surtout l'atteinte rénale, qui constitue un facteur confondant important

➤ **Les Cancers**

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre les taux plasmatiques de NGAL et les antécédents de cancer, tous types confondus, dans notre étude. Ce résultat est cohérent avec

certaines publications (437,630), bien que celles-ci aient souvent été menées sur des cancers spécifiques (par exemple : sein, rein), alors que notre population comprenait des cas très variés.

Inversement, plusieurs travaux sur d'autres types de cancers (colorectal, œsophage, rein) ont observé une surexpression de NGAL au niveau tumoral, corrélée à la progression de la maladie (631–633). Ces résultats hétérogènes suggèrent que le rôle du NGAL en oncologie dépend fortement du type de cancer et du contexte clinique. Il est donc difficile de comparer nos résultats globaux à des études ciblées

➤ **Tabagisme**

Nous n'avons retrouvé aucune association significative entre le tabagisme et les taux de NGAL dans notre cohorte. Ce résultat est en contradiction avec celui d'une étude tunisienne (Sarra Bchir et al.) ayant rapporté des taux de NGAL significativement plus élevés chez les patients BPCO fumeurs comparés aux non-fumeurs(634) . Cette divergence pourrait s'expliquer par la population de l'étude tunisienne, plus homogène (patients atteints uniquement de BPCO), alors que notre échantillon est plus hétérogène. D'ailleurs, la même étude souligne que le NGAL pourrait ne pas être un biomarqueur spécifique du tabagisme en l'absence de pathologie pulmonaire sous-jacente.

➤ **Scores de gravité : Glasgow, Apache II et Sofa**

Nous avons observé une corrélation négative significative entre les taux plasmatiques de NGAL et le score de Glasgow ($r = -0,100$; $R^2 = 0,006$; $p = 0,030$), mais avec un pouvoir explicatif très faible, voire négligeable. Ce résultat est néanmoins en accord avec l'étude de Chen et al, réalisée chez des patients présentant une hémorragie intracérébrale aiguë (635).

Concernant les autres scores de gravité, une corrélation positive a été retrouvée entre le NGAL plasmatique et le score SOFA, qui évalue la défaillance multiviscérale. Cependant, cette corrélation reste modeste ($r = 0,254$; $R^2 = 0,071$; $p = 0,0001$). Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études ayant évalué le NGAL urinaire ou plasmatique (636,637). Une étude contradictoire n'a pas retrouvé cette corrélation, ce qui pourrait s'expliquer par les caractéristiques de la population étudiée, notamment l'inclusion de patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, groupe que nous avons exclu de notre propre cohorte (638).

Enfin, une corrélation positive, de force modérée, a été trouvée entre les taux de NGAL plasmatique à l'admission et le score APACHE II ($r = 0,330$; $R^2 = 0,111$; $p = 0,000$), indiquant que des niveaux plus élevés de NGAL sont associés à une gravité accrue. Ce résultat est concordant avec les travaux de Isabella Duda et al, chez des patients en soins intensifs (639). De même, Lacquaniti et al, ont observé une corrélation entre les taux sériques de NGAL et le score APACHE II dans un contexte de chirurgie vasculaire, suggérant que l'élévation du NGAL pourrait refléter la sévérité globale de l'état critique (640).

- Résultats de la corrélation des variables biologiques avec le taux de NGAL plasmatique

➤ Paramètres du bilan rénal : Créatinine, Urée, DFG, Cystatine C

Nous avons trouvé une corrélation positive significative entre les taux plasmatiques de NGAL et la créatinine, l'urée ainsi que la cystatine C à l'admission. En parallèle, une corrélation négative significative a été observée avec le DFG estimé de base. Les coefficients de corrélation étaient respectivement : $r = 0,371$ pour la créatinine, $r = 0,218$ pour l'urée, $r = 0,624$ pour la cystatine C, et $r = -0,436$ pour le DFGe.

Plusieurs études ont également mis en évidence une corrélation significative entre les taux de NGAL, sériques ou urinaires, et les marqueurs classiques de la fonction rénale. Le NGAL est particulièrement bien corrélé à la créatinine : des concentrations plus élevées de NGAL sont généralement associées à une altération de la fonction rénale (521,536,641–643).

Concernant l'urée, bien que la littérature y accorde moins d'attention que la créatinine, la tendance reste similaire. L'étude de Ali Hamad et al, a montré une corrélation positive entre le NGAL et ces paramètres, avec des coefficients de corrélation de $r = 0,195$, $r = 0,577$, et $r = 0,606$ chez respectivement : les patients non diabétiques, les diabétiques sans néphropathie, et les diabétiques avec néphropathie (644).

La relation inverse entre NGAL et le DFG est bien établie. Une étude récente menée chez des enfants atteints de maladie rénale chronique a rapporté une forte corrélation négative ($r = -0,81$; $p < 0,001$), surtout lorsque le DFG était inférieur à 30 ml/min/1,73 m² (645). Des résultats similaires ont été obtenus dans une autre étude distinguant trois sous-groupes (non diabétiques, diabétiques sans et avec néphropathie) avec des corrélations négatives respectives de $r = -0,430$, $r = -0,707$, et $r = -0,552$ (644).

En ce qui concerne la cystatine C, nos résultats confirment également une corrélation positive entre ce marqueur et le NGAL plasmatique. Plusieurs études, dans des contextes variés (536,642,643), ont corroboré cette association. Par exemple, Poniatowski et al, ont observé une corrélation ($r = 0,20$; $p < 0,05$) chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (643). De même, Papadopoulou-Marketou et al, chez des jeunes patients diabétiques de type 1, ont rapporté un $r = 0,41$ ($p = 0,001$)(642). tandis que Bacci et al, ont trouvé une corrélation forte ($r = 0,74$; $p < 0,0001$) chez des diabétiques de type 2 (646).

À noter toutefois une exception : une étude conduite chez des patients transplantés cardiaques et pulmonaires n'a pas trouvé de corrélation significative entre le NGAL et la cystatine C, la créatinine ou le DFG. Cette divergence pourrait être expliquée par la petite taille de l'échantillon et les particularités de cette population(647).

En résumé, nos résultats, tout comme ceux de la majorité des études disponibles, renforcent l'hypothèse selon laquelle le NGAL plasmatique constitue un biomarqueur pertinent de l'état de la fonction rénale.

➤ Paramètres de l'inflammation

Nous avons observé une corrélation positive entre le taux de NGAL plasmatique et deux marqueurs de l'inflammation : le nombre de globules blancs et la CRP, avec respectivement $r = 0,139$ ($p = 0,02$) et $r = 0,241$ ($p = 0,0001$).

Plusieurs études ont rapporté une telle corrélation, notamment dans des contextes inflammatoires aigus comme la pancréatite aiguë ou les épanchements para pneumoniques (648,649). Dans la pancréatite aiguë, la corrélation entre NGAL et le taux de globules blancs est faible mais significative ($r=0,224$ à l'admission, $r=0,389$ à 24h)(648). Dans les épanchements para pneumoniques, la corrélation est plus marquée ($r=0,579$, $p<0,001$)(649).

En revanche, une étude menée chez des patients atteints de cholangiocarcinome n'a trouvé aucune corrélation significative entre le taux de NGAL et le nombre de globules blancs (650), et celle de Constantin et al. n'ayant trouvé aucune corrélation entre NGAL et le nombre de globules blancs.

Concernant la CRP, plusieurs études, notamment celles de Otto et al. 2015 et Smeritka et al. 2014 (tableau 98) ont mis en évidence une corrélation significative entre les taux plasmatiques de NGAL et ceux de la CRP, en particulier dans des contextes de sepsis ou d'inflammation sévère.

Cette association s'explique par le fait que :

- Le NGAL est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, produite notamment par les neutrophiles et les cellules épithéliales rénales en réponse à une agression ;
- La CRP est un marqueur classique d'inflammation, synthétisé par le foie sous l'effet de l'IL-6.

L'augmentation simultanée de ces deux biomarqueurs reflète probablement un état inflammatoire systémique intense, comme on en rencontre en unité de soins intensifs, ce qui est en accord avec nos résultats.

Cependant, dans l'étude de Constantin et al, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les taux plasmatiques de NGAL et la CRP, ni entre NGAL et les neutrophiles. Cette discordance pourrait s'expliquer par la petite taille de l'échantillon (88 patients). De plus, les auteurs ont précisé que leur étude n'était pas structurée pour évaluer ce type de corrélations (28).

Tableau 98 : Récapitulatif des études de corrélation entre NGAL et CRP

Étude	Population	Résultat
Otto et al., 2015 (624)	Patients atteints de sepsis en réanimation	$r = 0.614$, $p = 0.015$
Yavus et al. 2014(651)	Enfants brûlés	$r = 0.78$, $p = 0,01$
Smertka et al. 2014(652)	Nouveaux né avec infection sévère	$r = 0,497$, $p < 0,0001$
Notre étude	Patients adultes en réanimation	$r = 0,139$, $p = 0,02$

➤ Les autres paramètres biologiques

Dans notre étude, nous avons mis en évidence plusieurs corrélations significatives entre le NGAL plasmatique et divers paramètres biologiques.

Albumine

Une corrélation négative a été observée entre les taux plasmatiques de NGAL et ceux de l'albumine ($r = -0,403$; $p < 0,0001$). La littérature sur cette relation reste limitée, mais une étude chinoise publiée en 2021 a rapporté des résultats concordants, avec une corrélation négative entre le NGAL et l'albumine plasmatique ($r = -0,201$; $p = 0,039$) (653). Cette association pourrait s'expliquer par le fait que l'albumine est une protéine dite négative de l'inflammation, évoluant en sens inverse des protéines de phase positive telles que le NGAL.

Acide urique

Nous avons également observé une corrélation positive entre les taux plasmatiques de NGAL et l'uricémie ($r = 0,271$; $p < 0,0001$). La relation directe entre NGAL plasmatique et l'acide urique est peu documentée. Toutefois, certaines études ont exploré les liens entre l'acide urique sérique et le NGAL urinaire, suggérant une association avec les lésions tubulaires rénales (654–656). Dans notre population composée de patients gravement malades en réanimation, cette corrélation pourrait refléter un stress oxydatif cellulaire important. En effet, l'acide urique possède des rôles à la fois pro-oxydant et antioxydant (657), tandis que le NGAL est libéré en réponse au stress oxydatif et à l'inflammation, jouant un rôle de capteur de fer, réduisant ainsi la production de radicaux hydroxyles (386).

Électrolytes

Notre étude a montré des corrélations significatives entre le NGAL plasmatique et plusieurs paramètres électrolytiques :

- négative avec la calcémie ($r = -0,289$; $p < 0,0001$) et les bicarbonates ($r = -0,285$; $p < 0,0001$),
- positive avec la phosphatémie ($r = 0,220$; $p < 0,0001$), la natrémie ($r = 0,094$; $p < 0,039$) et la kaliémie ($r = 0,188$; $p < 0,0001$).

La relation entre NGAL et électrolytes reste encore peu documentée, en particulier en contexte de réanimation. Une étude publiée dans Scientific Reports a montré que le NGAL urinaire était positivement corrélé au phosphate sérique, tandis que le NGAL plasmatique présentait une corrélation négative avec le sodium et les bicarbonates. Ces résultats suggèrent une association possible entre le NGAL et les déséquilibres électrolytiques chez les patients en soins intensifs(658). Nécessitant toutefois des investigations complémentaires pour confirmer cette hypothèse et évaluer la valeur clinique de ces corrélations.

Hémoglobine

Nous avons par ailleurs retrouvé une corrélation négative entre le NGAL plasmatique et le taux l'hémoglobine ($r = -0,112$; $p < 0,014$). La relation entre NGAL et anémie a suscité un intérêt croissant, notamment dans le cadre des maladies inflammatoires, de la maladie rénale chronique (MRC), des hémopathies et des troubles du métabolisme du fer. Une étude a montré une association entre NGAL, fonction rénale et érythropoïèse, concordant avec nos résultats(659),). De même, chez des patients atteints de thalassémie majeure, une corrélation inverse avec l'hémoglobine a été observée, alors qu'une étude portant sur des patients atteints de leucémie myéloïde chronique a rapporté une corrélation positive ($r = 0,40$; $p < 0,028$)(602). Cette discordance peut s'expliquer par la petite taille de l'échantillon (30 patients, dont seulement 3 anémiques).

L'association négative entre NGAL et hémoglobine retrouvée dans notre cohorte peut être interprétée dans un contexte d'inflammation chronique (infections, cancers, MRC). En effet, le NGAL, protéine de phase aiguë, se lie au fer via les sidérophores, réduisant sa disponibilité pour l'érythropoïèse. Il interfère ainsi avec la maturation et la différenciation des précurseurs érythrocytaires médullaires, contribuant ou aggravant une anémie secondaire. À l'inverse, dans certaines anémies primaires, l'augmentation du NGAL pourrait refléter une réponse protectrice liée à son rôle antioxydant face au stress hypoxique (452).

Enfin, l'analyse multivariée des variables explicatives a permis d'élaborer un modèle prédictif des taux de NGAL avec un coefficient de détermination $R^2 = 0,483$, ce qui indique une corrélation modérée entre la variable dépendante (taux de NGAL) et les prédicteurs suivants : antécédents de cardiopathies, présence de sepsis, DFG, taux de globules blancs et calcémie.

5.3. Discussion du rôle de NGAL plasmatique dans la prédiction d'IRA versus les autres marqueurs rénaux (créatinine et Cystatine C)

➤ Performances du NGAL plasmatiques dans la prédiction de l'IRA

Le dosage du NGAL plasmatique à l'admission (NGAL0) et à 24 heures (NGAL1) permet de prédire l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) avec des valeurs d'aire sous la courbe (AUC) respectivement de 0,863 (IC 95% : 0,830 – 0,897) et 0,831 (IC 95% : 0,784 – 0,877), indiquant une excellente capacité de discrimination, surtout pour NGAL0. La performance légèrement supérieure de NGAL0 suggère que le moment du prélèvement est critique pour optimiser l'efficacité diagnostique du biomarqueur. Cette approche dynamique, combinant les prélèvements à l'admission et à 24 h, permet de mieux appréhender la cinétique du NGAL, ce qui peut affiner la prédiction de l'IRA.

Concernant les performances diagnostiques :

- NGAL0 présente une sensibilité et une spécificité équilibrées ($\approx 79\%$ chacune)
- NGAL1 montre une spécificité un peu plus faible ($74,4\%$), ce qui signifie davantage de faux positifs. Sa valeur prédictive positive (VPP) est plus basse ($51,2\%$), tandis que la valeur prédictive négative (VPN) est élevée ($91,2\%$), indiquant qu'il est plus fiable pour exclure une IRA que pour la confirmer.

Les rapports de vraisemblance (likelihood ratios) sont également révélateurs :

- LR+ supérieur à 3
- LR- proche de 0,25

Ces valeurs soutiennent l'intérêt du NGAL plasmatique tant pour confirmer que pour exclure une IRA dans un contexte de soins intensifs. L'exactitude globale est aussi meilleure pour NGAL0 ($79,6\%$) que pour NGAL1 ($75,5\%$), ce qui est cohérent avec les autres indicateurs statistiques.

Nos résultats sont en accord avec la littérature (tableau 99), qui rapporte de bonnes performances diagnostiques du NGAL dans la prédiction précoce de l'IRA en réanimation. Les variations observées entre les différentes études peuvent être expliquées par plusieurs facteurs :

- La nature des populations étudiées (réanimation polyvalente vs spécialisée – post-chirurgie cardiaque, traumatologie, sepsis)
- Le moment du prélèvement non uniforme (soit à l'admission, à 24 h, ou jusqu'à 72 h)
- Les techniques de dosage du NGAL
- Les critères diagnostiques de l'IRA utilisés (AKI, RIFLE, KDIGO, avec ou sans inclusion du débit urinaire).
- L'hétérogénéité des patients, en particulier la présence ou non de sepsis, qui influence fortement les taux de NGAL. En effet, les patients septiques présentent des taux plasmatiques de NGAL plus élevés, liés à l'exacerbation de l'inflammation systémique. Ainsi, les seuils optimaux du NGAL sont généralement plus élevés chez les patients septiques, et augmentent avec la proportion de ces derniers dans les cohortes.

Globalement, d'après notre étude et les publications existantes, le NGAL plasmatique constitue un biomarqueur prometteur pour la détection précoce de l'IRA, avec une performance globale satisfaisante. Toutefois, son interprétation doit être contextualisée selon le profil clinique du patient, et idéalement complétée par d'autres biomarqueurs ou des scores cliniques composites.

C'est dans cette optique que nous avons envisagé d'étudier son association à un autre biomarqueur émergent : la cystatine C.

Tableau 99: Performances du NGAL plasmatiques dans la prédiction d'IRA selon les différentes études

	Population	Seuil NGAL (ng/mL)	Sensibilité	Spécificité	AUC (ROC)
Constantin et al. (2010) (28)	réanimation générale	155	82.7%	97.2%	0.92
de Geus et al. (2011) (511)	réanimation générale	168	91%	50%	0,77
Haase et al. (2009) (291)	Post-chirurgie cardiaque	150	73%	74%	0.77
Haase et al. (2009) (35)	Revue systématique et Méta analyse	179,2	73,4%	86,6	0,775
Cruz et al. (2010)(514)	réanimation générale	150	73%	81%	0.78
Étude Critical Care (2013)	réanimation	400	60% (J0) / 79% (J1)	85% (J0) / 75% (J1)	0.767 (J0) / 0.88 (J1)
Yamashita et al. 2014(660)	réanimation	Non précisé	Non précisé	Non précisé	0,84
Dai et al. (2015) (661)	Réanimation avec sepsis	Non précisé	Non précisé	Non précisé	0,83
Tecson et al. 2017(662)	Réanimation	149,5 AKI 2-3	72,7%	73,8	0,77
Méta analyse Albert et al. (2020) (517)	-Patient en réanimation, post chirurgie cardiaque, les urgences - KDIGO	165	66%	73%	0,77 0,76 0,788
Mahadevaiah et al. (2021) (663)	Réanimation générale	Non précisé	83,6%	88,9%	0,846
Méta analyse Zhou et al. 2021 (664)	Réanimation avec sepsis	Très hétérogène	81%	71%	0,84
Gutpa et al. (2023) (665)	Réanimation traumatologie	Admission : 125,4 24h : 122,38	75.7% 82,86	74.3% 78,57	0.84 0.88
Han et al. 2023 (636)	Réanimation avec sepsis	232,76		0,57	0,82
Notre étude 2025	Réanimation générale	Admission : 215 24h : 210	79,8% 79%	79,4% 74,4	0,86 0,83

➤ Performances de la Cystatine C plasmatiques dans la prédiction de l'IRA

Le dosage de la cystatine C plasmatique à l'admission (Cystatine C0) et à 24 heures (Cystatine C1) permet de prédire l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,82 (IC 95 % : 0,787 – 0,862) pour Cystatine C0, et de 0,642 (IC 95 % : 0,567 – 0,716) pour Cystatine C1. Cela indique une bonne capacité discriminative pour Cystatine C0, mais une performance faible pour Cystatine C1, proche de celle d'un test peu informatif.

La Cystatine C0 a une sensibilité modérée (68,9 %) mais une très bonne spécificité (85,3 %), tandis que la Cystatine C1 montre une sensibilité à 40 %, ce qui signifie qu'elle manque la majorité des cas d'IRA. En revanche, la spécificité reste élevée (88,2 %), ce qui la rend utile pour exclure les faux positifs.

La VPP de Cystatine C0 est élevée (82,4 %), et le rapport de vraisemblance positif (LR+) est de 4,68, ce qui valide son utilité pour confirmer un diagnostic d'IRA. À l'inverse, Cystatine C1 a une VPP plus faible (53,3 %) et un LR- peu performant, ce qui la rend peu utile, aussi bien pour confirmer que pour exclure l'IRA à 24 h. L'exactitude globale des deux tests est correcte (77,1 % pour Cystatine C0 et 75,9 % pour Cystatine C1), mais ce bon résultat masque en partie le manque de sensibilité à 24 h.

Nos résultats sont en accord avec plusieurs études précédentes : (tableau 100)

- Une AUC de 0,82, comparable à celle rapportée par Haase-Fielitz (0,83), Aydogdu (0,82) et Yong (0,86 – 0,89).
- Une spécificité élevée (85,3 %), proche de celle rapportée par Gong (96,2 %) et Haase-Fielitz (86 %).
- Une sensibilité modérée (68,9 %), similaire à celle obtenue par Kokkoris (61,1 %), mais inférieure à d'autres études comme Nejat (95 %) et Zhang (86 %).

Nos résultats montrent une forte baisse de performance à 24 h (AUC = 0,642), similaire à celle rapportée par Gaygisiz (AUC = 0,67 entre 24–48 h), ce qui suggère que la cystatine C est surtout utile en phase précoce, à l'admission.

Les seuils de prédiction (cut-offs) de la cystatine C varient dans la littérature de 0,8 à 1,67 mg/L, une variabilité probablement due à

- Des différences méthodologiques : utilisation de techniques variées comme PETIA, PENIA, ELISA, parfois sans standardisation uniforme.
- Des caractéristiques cliniques des patients, notamment des facteurs confondants tels que le sepsis ou les dysthyroïdies, qui influencent les taux plasmatiques de cystatine C (666).

La méta-analyse de Yong et al, regroupant plusieurs sous-groupes d'études, trouve une AUC globale de 0,86–0,89, avec une excellente sensibilité et spécificité (>80 %), ce qui place nos données dans une plage compatible avec les standards internationaux.

Tableau 100: performances de la Cystatine C plasmatiques dans la prédiction d'IRA selon les différentes études

Étude	Population	Moment du dosage	AUC	Sensibilité	Spécificité	Cut-off
Haase-Fielitz et al. 2009 (667)	Réanimation	Admission	0,83	77	86	1,1
Nejat et al. 2010 (668)	Réanimation	Admission	0,8	95	59	0,8
Zhang et al., 2011(669)	Patients critiques	Non précisé	0,87	86 %	82 %	-
Kokkoris et al. 2012 (670)	Réanimation	Admission	0,75	61,1	81,2	1,04
Aydoğdu et al. 2013 (671)	Patients septiques en réanimation		0,82	73%	68%	1,5
Dai et al. 2015 (661)	Patients septiques en réanimation		0,73			
Gong et al. 2015 (672)	Réanimation	Admission	0,9	76,1%	96,2%	1,54
Gaygıslı et al. 2016 (292)	Réanimation	Entre 24 et 48 h	0,67	63%	66%	0,94
Yong et al., 2017 (méta-analyse)(673)	Diverses ICU KDIGO PETIA Admission 24h	Variable	0,86 0,78 0,76 0,88 0,89	77 % 78% 76% 79% 82	82 % 90% 87% 82% 83	-
Pei et al. 2022(666)	Patients septiques en réanimation	Admission (ELISA)	0,821	76,7 %	80,2 %	10,4 µg/mL
Patel et al. 2023(674)	Patients septiques en réanimation	Jour 1 (PENIA)	-	91 %	89 %	≥9,29 µg/mL
Notre étude	Réanimation	Admission 24H (PETIA)	0,825 0,642	68,9% 40%	85,3% 88,2%	1,67mg/L 1,84 mg/l

➤ **Performances de la créatinine plasmatiques dans la prédiction de l'IRA**

L'aire sous la courbe (AUC) de la créatinine plasmatique à l'admission est de 0,703, ce qui traduit une performance modeste (acceptable mais nettement inférieure au seuil excellent de $\geq 0,80$). Cette AUC diminue à 0,599 à 24 heures après l'admission, indiquant une valeur prédictive faible, proche du hasard. La sensibilité à l'admission est modérée (55,5 %), mais la spécificité est relativement bonne (79 %). À 24 heures, la sensibilité s'améliore légèrement (60 %), tandis que la spécificité chute à 60,9 %.

Ces résultats confirment que la créatinine n'est pas un biomarqueur sensible pour la détection précoce de l'IRA, que ce soit à l'admission ou à 24 heures. Elle semble néanmoins plus utile

pour exclure les faux positifs à l'admission grâce à une spécificité plus élevée. Le pouvoir discriminant, évalué par l'indice de Youden, est faible, et l'exactitude diagnostique reste modérée quel que soit le moment du prélèvement.

À l'admission, la valeur prédictive positive (VPP) est de 72,5 %, mais la valeur prédictive négative (VPN) reste modérée (63,9 %), ce qui expose au risque de manquer des vrais cas. À 24 heures, la VPN s'améliore à 81,9 %, ce qui peut aider à exclure l'IRA si le résultat est négatif, mais la VPP devient très faible (34 %), limitant ainsi son intérêt en cas de résultat positif.

En somme, la créatinine plasmatique reste un marqueur imparfait pour la détection précoce de l'IRA en réanimation, avec une sensibilité insuffisante et une AUC inférieure à 0,75. Ses performances diminuent encore davantage à 24 heures..

Tableau 101: Performances de la créatinine dans la prédiction d'IRA selon les différentes études

Étude	Population	AUC	Sensibilité	Spécificité
Nedjat et Pickering et al. (2012) (675)	Réanimation	~0,65	Faible	Moyenne
Haase et al. 2009(35)	Réanimation	~0,62	~55 %	~70 %
Notre étude (admission)	Réanimation	0,703	55,5 %	79 %

➤ Comparaison des performances des trois biomarqueurs rénaux

Dans notre étude, le NGAL plasmatique a présenté la meilleure AUC, associée à une très bonne sensibilité, spécificité et au meilleur rapport de vraisemblance négatif (LR-), ce qui en fait un excellent test d'exclusion de l'IRA. Il affiche également la meilleure exactitude globale.

La cystatine C, de son côté, présente une VPP et un LR+ supérieurs, la rendant utile comme test confirmatoire. Ainsi, le NGAL se démarque comme le meilleur marqueur global pour la prédiction précoce de l'IRA dans notre cohorte en soins intensifs, tandis que la cystatine C apporte un complément diagnostique pertinent. En revanche, la créatinine demeure le biomarqueur le moins performant, en raison de son manque de sensibilité et de sa cinétique tardive.

➤ Etude d'association du NGAL, Cystatine C et créatinine avec la survenue de l'IRA

La comparaison des moyennes entre les groupes "IRA" et "non-IRA" a révélé une différence statistiquement significative des taux plasmatiques de NGAL, de Cystatine C et de créatinine, aussi bien à l'admission qu'à 24 heures. Ces résultats sont en accord avec la littérature internationale (660,661,663,666), confirmant que ces trois biomarqueurs sont significativement plus élevés chez les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë (IRA).

L'analyse de la population selon les seuils (cut-off) du NGAL, de la cystatine C et de la créatinine, dosés à l'admission et à 24 h, et leur croisement avec la survenue ou non de l'IRA, a montré une association significative en analyse bivariée. Les odds ratios (OR) bruts obtenus

étaient de 15,26 et 10,92 pour NGAL0 et NGAL1 respectivement, de 12,85 et 4,89 pour cystatine C0 et cystatine C1, et les plus faibles valeurs pour la créatinine (OR = 4,68 et 2,38 pour créatinine0 et créatinine1).

Ces valeurs confirment que le NGAL est le biomarqueur le plus fortement associé à la survenue de l'IRA, suivi par la Cystatine C, tandis que la créatinine présente la plus faible association.

Plusieurs études antérieures ont démontré que des concentrations élevées de NGAL (plasmatique ou urinaire) sont fortement associées à un risque accru de développer une IRA, à une probabilité plus élevée de recours à une thérapie de remplacement rénal, ainsi qu'à une mortalité hospitalière augmentée.

Dans la Meta-analyse de Haase et al. (2009)(35), portant sur 19 études (n = 2538, dont 487 cas d'IRA), l'OR global du NGAL était de 18,6 [IC 95% : 9,0 – 38,1], avec des variations selon le contexte clinique :

- Chirurgie cardiaque : OR = 13,1 [IC 95% : 5,7 – 34,8],
- Soins intensifs : OR = 10,0 [IC 95% : 3,0 – 33,1],
- Post-contraste : OR = 92 [IC 95% : 10,7 – 794,1],
- Pédiatrie : OR = 25,4 [IC 95% : 8,9 – 72,2],
- Adultes : OR = 10,6 [IC 95% : 4,8 – 23,4],

Les résultats de notre étude sont très proches de l'OR global et de celui rapporté en soins intensifs chez l'adulte, ce qui renforce leur validité externe.

Une autre méta-analyse plus récente, réalisée par Albert et al, a rapporté un OR de 5,2 pour le NGAL plasmatique (517),). La différence avec nos résultats pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité des contextes cliniques inclus (réanimation, post-chirurgie, urgences), la diversité des critères diagnostiques de l'IRA (AKIN, RIFLE, KDIGO) et des méthodes de dosage. Toutefois, dans les études aux protocoles comparables aux nôtres, notamment celles de Liu et al, et Wu et al. (2019) (676,677), les OR rapportés étaient similaires (11,84 et 15,97 respectivement).

Nos résultats étaient renforcés par la réalisation des fonctions de survie pour chaque biomarqueur à savoir : NGAL, Cystatine C et Créatinine à l'admission et 24H. La survie cumulée étant la probabilité de ne pas développer une IRA. Les courbes Kaplan-Meier offrent une visualisation intuitive du délai de survenue et complètent utilement l'AUC et l'OR

- Analyse des fonctions de survie et pouvoir discriminant

Nos résultats ont été renforcés par l'analyse des fonctions de survie pour chacun des biomarqueurs (NGAL, CystatineC et créatinine) mesurés à l'admission et à 24h. La survie cumulée représentait la probabilité de ne pas développer une IRA. Les courbes de Kaplan-Meier offraient une visualisation intuitive du délai de survenue et complétaient utilement l'AUC et l'OR.

Ces courbes, stratifiées selon les seuils (cut off) de NGAL plasmatique (NGAL0 et NGAL1), montraient une séparation nette et précoce des trajectoires. Pour NGAL0, la survie sans IRA

chutait dès J1 chez les patients avec un taux ≥ 210 ng/ml, pour atteindre moins de 20 % à J4, alors que 50 % des sujets < 210 ng/ml restaient indemnes à la même échéance. Pour NGAL1, la survie sans IRA devenait quasi nulle avant J4 chez les patients ≥ 215 ng/ml, tandis qu'environ 40 % des sujets < 215 ng/ml restaient sans IRA à J6. Dans les deux cas, le test de Log-Rank était hautement significatif ($p < 0,0001$), confirmant la séparation durable des courbes.

Ces données démontrent qu'un NGAL plasmatique initial ≥ 210 – 215 ng/ml permet d'identifier de manière robuste un sous-groupe de patients à haut risque de développer précocement une IRA, **validant ainsi le rôle du NGAL comme biomarqueur prédictif précoce en réanimation.**

L'analyse des fonctions de survie selon le taux de cystatine C plasmatique à l'admission a mis en évidence une différenciation nette des courbes en fonction du seuil de 1,67 ng/ml. Les patients présentant une cystatine C $\geq 1,67$ ng/ml développaient une IRA significativement plus précocement que ceux ayant des concentrations inférieures. À J2, plus de 80 % des patients avec une cystatine C élevée avaient déjà présenté une IRA, contre seulement 40 % dans le groupe à cystatine C basse. Ces résultats confirment la capacité discriminante de la cystatine C comme biomarqueur précoce de l'IRA en réanimation, suggérant son intérêt en complément du NGAL pour affiner la stratification du risque rénal aigu chez les patients critiques.

En revanche, la stratification des courbes de survie selon le cut-off de la cystatine C dosée à 24 h (cystatine C1) n'a pas montré de séparation rapide et durable des deux courbes, le test de Log-Rank étant non significatif. Cette absence de différenciation pourrait s'expliquer par le fait qu'à 24 h, 156 patients avaient déjà développé une IRA, soit 65,5 % de la cohorte concernée. Chez ces patients, le dosage des biomarqueurs n'a pas été réalisé, en raison de l'augmentation déjà manifeste de la créatinine et de la perte de pertinence de la notion de précocité.

L'analyse des fonctions de survie en fonction du taux de créatinine plasmatique à l'admission a révélé une séparation significative des courbes selon le seuil de 12 mg/L. À J2, la survie sans IRA était de 20 % chez les patients avec une créatinine ≥ 12 mg/L contre 50 % chez ceux dont le taux était inférieur. À J4 et J6, la survie était respectivement de 10 % et 5 % dans le groupe ≥ 12 mg/L, contre 30 % et 10 % dans le groupe < 12 mg/L. Ainsi, malgré une séparation statistiquement significative des courbes, les probabilités de survie entre les groupes restaient relativement proches, et le pouvoir discriminant de la créatinine diminuait progressivement pour devenir minime à J6. Par ailleurs, l'analyse des courbes de survie selon la créatinine mesurée à 24 h (créatinine1, seuil de 11 mg/L) n'a pas mis en évidence de séparation significative entre les deux groupes.

Ces résultats confirment le faible pouvoir discriminant de la créatinine et son manque de précocité dans la prédiction de l'incidence d'IRA.

La comparaison globale des courbes de survie des trois biomarqueurs montre que la stratification basée sur le NGAL0 entraîne la chute la plus rapide de la survie sans IRA. Le NGAL apparaît ainsi comme le biomarqueur le plus performant, combinant un pouvoir discriminant élevé et une précocité remarquable dans la détection de l'IRA.

- **Etude multi variée : indépendance de l'association entre NGAL0 et survenue de l'IRA**

Une analyse multivariée par régression de Cox a été réalisée pour tester l'indépendance de l'association entre le NGAL plasmatique à l'admission (NGAL0) et la survenue d'une IRA. Après ajustement sur les variables clinico-biologiques significativement associées à l'IRA, le NGAL0 est resté fortement associé à l'IRA, avec un risque relatif (HR) de 2,50 (IC95% : 1,68 – 3,72).

Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature (tableau 102), malgré une variabilité des modèles d'ajustement. Certaines études, comme celle de Cruz et al., ont utilisé des scores globaux de gravité (ex : APACHE II), tandis que notre modèle inclut des variables biologiques et cliniques détaillées, ce qui renforce sa robustesse. L'intégration de biomarqueurs concurrents comme la créatinine et la Cystatine C représente un atout méthodologique important, permettant de confirmer l'indépendance de la valeur prédictive du NGAL dans notre population en soins intensifs.

Notre étude vient renforcer les données de la littérature en proposant un modèle ajusté sur une large cohorte et intégrant d'autres biomarqueurs, démontrant ainsi la valeur prédictive forte et indépendante du NGAL plasmatique dans la survenue de l'IRA.

Tableau 102: Mesure d'association multivariée du NGAL avec l'IRA selon différentes études

Etudes	n	Moment du prélèvement pNGAL	Variables d'ajustement principales	Résultat multivarié (association avec l'IRA)
de Geus et al. 2011(511) Réanimation adulte	632	Admission	âge, sexe, eGFR, IMC, température, pH, bicarbonate, Urée, potassium, Globules blancs, CRP, Lactate sepsis	OR ajusté =1,83
Cruz et al. 2010 (514) Réanimation adulte	301	Admission 24H, 48H	Age, APACHEII	OR ajusté 3.059 (1.509–6.201)
Jahaj et al. 2021(678) Réanimation adulte	266	Admission	âge, sexe, SOFA, durée de séjour	OR ajusté= 1,005 [1,002-1,008]
Notre étude	476	Admission 24H	CystatineC, Créatinine, âge, diabète, instabilité hémodynamique, sepsis, déficit hydrique, albumine, taux de bicarbonates, taux de prothrombine	OR ajusté = 2,5

➤ Performances de la combinaison NGAL + Cystatine C plasmatiques

Selon les dernières recommandations émises lors de la conférence de consensus de l'Initiative pour la qualité des maladies aiguës (ADQICC) en 2019, la combinaison de biomarqueurs de dommages (tel que le NGAL, analysé dans notre étude) et de biomarqueurs fonctionnels (comme la Cystatine C), est préconisée afin d'améliorer la précision diagnostique de l'IRA.

Dans notre travail, la comparaison de la courbe ROC du modèle combinant NGAL0 et Cystatine C0 avec celles obtenues pour les trois biomarqueurs analysés séparément (NGAL0, Cystatine C0 et créatinine0) a montré une nette amélioration des performances discriminantes (courbe la plus haute à gauche), traduisant une meilleure sensibilité à spécificité égale. L'AUC atteignait 0,888, témoignant d'une excellente capacité discriminante. Ce résultat suggère une valeur ajoutée substantielle de l'association NGAL–Cystatine C par rapport à leur utilisation isolée, renforçant ainsi leur intérêt dans la stratification précoce du risque rénal.

Ces observations sont cohérentes avec plusieurs études publiées. Une étude de Rubina Navki et al.(2023) a évalué une combinaison de cinq biomarqueurs urinaires et plasmatiques (NGAL, KIM-1, Cystatine C, IL-18 urinaire et Cystatine C plasmatique) et a rapporté une AUC de 0,85 pour la prédiction de l'IRA chez les femmes enceintes (679) . À l'inverse, l'étude Jahaj E. et al. (2021) testant l'association du NGAL plasmatique à la créatinine plasmatique n'a pas mis en évidence d'amélioration des performances par rapport à la créatinine seule (AUC identique = 0,67) (678). Ces résultats suggèrent que l'intérêt de la combinaison de biomarqueurs dépend du choix des marqueurs associés, en particulier lorsqu'ils reflètent des mécanismes physiopathologiques complémentaires (atteinte tubulaire vs fonction glomérulaire).

De nombreuses autres études, malgré des contextes cliniques et méthodologies variés (291,680,681), convergent vers la même conclusion : l'association de plusieurs biomarqueurs améliore globalement la capacité de prédiction de l'IRA.

Dans notre cohorte, les patients présentant simultanément un taux de NGAL ≥ 215 ng/ml et une cystatine C $\geq 1,67$ mg/L à l'admission présentaient un risque nettement accru de développer une IRA. En effet, 92,3 % d'entre eux ont développé une IRA, contre seulement 7,7 % qui n'en ont pas présenté. L'odds ratio brut (OR) était de 28,85 (IC 95 % : 15,27–54,50). Même après ajustement sur des variables cliniques usuelles (âge, diabète, sepsis, etc.), l'association demeurait significative, avec un risque relatif ajusté de 2,41 (IC 95 % : 1,19–4,87). Notons que les variables cliniques traditionnelles n'apportaient pas de valeur prédictive significative supplémentaire dans ce contexte.

L'analyse des fonctions de survie confirme ces résultats : les patients présentant une élévation concomitante du NGAL et de la cystatine C au-delà de leurs seuils respectifs présentaient une chute beaucoup plus rapide de la survie sans IRA que ceux n'ayant pas cette double élévation. Cela signifie que, chez ces patients, l'IRA survient non seulement plus fréquemment, mais également plus précocement.

Ainsi, l'élévation combinée du NGAL et de la cystatine C à l'admission identifie un sous-groupe de patients critiques à très haut risque, pour lesquels la stratification précoce du risque rénal pourrait être optimisée. **Cette approche intégrative souligne l'intérêt de développer des panels multi-biomarqueurs pour affiner la prise en charge des patients en soins intensifs.**

5.4. Discussion du rôle du NGAL dans la prédiction de recours au traitement de suppléance versus les autres marqueurs rénaux (créatinine et Cystatine C)

➤ NGAL plasmatique et prédiction du recours au traitement de suppléance

L'analyse des concentrations de NGAL à l'admission (NGAL0) et à 24h (NGAL1) chez les patients ayant développé une IRA, stratifiée selon les stades de gravité KDIGO, n'a pas mis en évidence de différence significative. Ces résultats suggèrent que, bien que le NGAL soit un bon marqueur précoce de l'IRA, il ne permet pas de discriminer efficacement les formes sévères nécessitant une dialyse.

La courbe ROC pour la prédiction du recours au traitement de suppléance a révélé une AUC modeste de 0,66 (IC95% : 0,565 – 0,764), traduisant une capacité discriminante limitée. Le seuil optimal selon l'indice de Youden est de 272 ng/ml, mais à ce cut-off, la VPP est faible (10,7 %) et la spécificité n'est que de 52 %. Cette faible VPP peut s'expliquer par la prévalence relativement basse du recours à la dialyse dans notre cohorte, ce qui limite la capacité prédictive positive, même pour des biomarqueurs performants.

En revanche, le NGAL présente une excellente sensibilité et une très bonne valeur prédictive négative (100 %), ce qui en fait un bon outil de tri négatif. Ainsi, un taux de NGAL inférieur à 272 ng/ml peut exclure de manière fiable la nécessité imminente de dialyse. Toutefois, un taux élevé ne justifie pas à lui seul un recours au traitement de suppléance.

Nos résultats rejoignent ceux de plusieurs études, qui ont également rapporté une performance modeste du NGAL plasmatique pour prédire la dialyse. Par exemple :

- Mahadevaiah et al. (663), ont rapporté une AUC de 0,499 (IC95% : 0,29 – 0,707).
- Pickering et al, (682) ont trouvé une AUC de 0,62 (IC95% : 0,480 – 0,760).

En revanche, d'autres travaux comme la méta-analyse d'Albert et al. (n = 4063 patients, 6,9 % dialysés) ont montré une meilleure performance du NGAL avec une AUC de 0,777 (IC95% : 0,743 – 0,811). Dans le même article, une autre méta-analyse basée sur des données individuelles (n = 2842, 6,3 % dialysés) a rapporté une AUC de 0,859 (IC95% : 0,838 – 0,864) avec un cut-off optimal de 214 ng/ml (517).

Les divergences observées entre les études peuvent être attribuées à plusieurs facteurs :

- L'hétérogénéité des méthodes de dosage (anticorps reconnaissant différentes isoformes de NGAL),
- Les critères de décision clinique du recours à la dialyse,
- Les contextes cliniques variés (inflammation systémique, sepsis, etc.), dans lesquels on observe une élévation du NGAL en dehors de toute atteinte rénale.
- Les caractéristiques des populations étudiées.

➤ Performances comparées de la créatinine et de la Cystatine C dans la prédiction de la dialyse

Dans notre étude, la Cystatine C et la créatinine plasmatique ont montré de meilleures performances discriminantes que le NGAL pour prédire le recours au traitement de suppléance :

- Cystatine C : AUC = 0,885 (IC95% : 0,802 – 0,969)
- Créatinine : AUC = 0,942 (IC95% : 0,905 – 0,978)

La créatinine présente la meilleure AUC. Cependant, ce résultat doit être interprété avec prudence car elle a pu influencer directement la décision de recours à la dialyse, introduisant ainsi un biais de circularité (biais d'incorporation).

En revanche, la Cystatine C est le seul biomarqueur associé de manière significative à la sévérité de l'IRA dès l'admission, avec :

- Une excellente spécificité (92,9 %),
- Une VPP supérieure à celle du NGAL et de la créatinine (38,5%).

Ce résultat est cohérent avec la méta-analyse de Klein et al, (683), qui a comparé les biomarqueurs sanguins dans la prédiction de la dialyse :

- Cystatine C : AUC = 0,768
- Créatinine : AUC = 0,764
- NGAL : AUC = 0,755

De même, Nejat et al, (668) ont rapporté une AUC de 0,84 (IC95% : 0,69 – 0,99) pour la Cystatine C plasmatique, très proche de celle obtenue dans notre cohorte.

➤ Association de NGAL+ Cystatine C pour la prédiction de dialyse

L'association de la forte sensibilité du NGAL à la bonne spécificité de la Cystatine C a été testée pour améliorer la prédiction du recours à la dialyse. Cette combinaison a donné une AUC de 0,874 (IC95 % : 0,778 – 0,97), supérieure à celle du NGAL seul, mais quasiment identique à celle de la Cystatine C seule. Ainsi, la combinaison améliore modestement la performance du NGAL, sans dépasser significativement celle de la Cystatine C seule.

Peu d'études se sont focalisées sur cette combinaison pour la prédiction du traitement de suppléance. Néanmoins, la plus grande cohorte à ce jour (Engström et al, 2024), chez des patients atteints de COVID-19 sévère a montré que la combinaison NGAL + Cystatine C (avec ou sans créatinine) permettait une excellente discrimination (AUC = 0,95) pour prédire l'instauration d'un traitement de suppléance continu, supérieure à chaque biomarqueur pris isolément (605) :

- NGAL : AUC = 0,92
- Créatinine : AUC = 0,91
- Cystatine C : AUC = 0,90

En revanche, des données plus anciennes, comme l'étude de Haase et al. (2009), montrent que cette combinaison peut refléter la gravité de l'atteinte rénale, mais sans amélioration systématique de l'AUC, d'autant plus que la dialyse n'était pas toujours l'issue primaire analysée dans ces travaux(35).

➤ Analyse bi-variée : NGAL, Cystatine C, créatinine et recours à la dialyse

Les résultats de notre étude montrent qu'un taux plasmatique de NGAL ≥ 272 ng/ml est significativement associé au recours à la dialyse, mais avec une faible valeur prédictive isolée (OR brut = 1,12 ; IC 95 % : 1,05 – 1,19). Cette association modérée contraste avec celle rapportée dans la méta-analyse d'Albert et al, qui a observé un OR brut beaucoup plus élevé (OR=16,4) (517). Cette divergence pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité méthodologique entre les études.

En revanche, la Cystatine C $\geq 4,54$ mg/l s'est révélée fortement associée au recours à la dialyse, avec un OR brut de 43,54 (IC 95 % : 10,88 – 174,24), indiquant une très forte valeur prédictive. De même, une créatinine ≥ 16 mg/l était significativement corrélée à la dialyse, mais avec une puissance prédictive modérée, proche de celle du NGAL et nettement inférieure à celle de la Cystatine C.

Ces résultats confirment ceux des analyses ROC, qui positionnent la Cystatine C comme le meilleur biomarqueur associé au recours à la dialyse dans notre cohorte.

➤ Analyse multivariée, indépendance d'association

Afin d'évaluer l'indépendance de cette association, une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée, en ajustant le modèle aux paramètres anthropométriques et clinico-biologiques significativement liés à la dialyse. Cette analyse a montré que ni le NGAL ni la Cystatine C n'étaient des prédicteurs indépendants du recours au traitement de suppléance. Des résultats comparables ont été rapportés dans une étude prospective multicentrique ayant évalué la Cystatine C sérique comme facteur prédictif du recours à la dialyse ou du décès chez des patients atteints d'IRA. Dans cette étude, une augmentation d'un écart type de la Cystatine C était associée à une élévation significative du risque de dialyse ou de décès (OR = 1,87 ; IC 95 % : 1,36 – 2,59). Toutefois, après ajustement pour des variables confondantes (score APACHE II, sepsis, maladie hépatique, ventilation mé-cannique), cette association n'était plus significative (684).

Ainsi, nos résultats suggèrent que ni le NGAL, ni la Cystatine C ne constituent des prédicteurs indépendants du recours à la dialyse. Leur utilisation devrait donc se faire en complément d'une évaluation clinique intégrée, et non de manière isolée, afin d'optimiser la prise en charge des patients.

En conclusion, nos données suggèrent que :

- Le NGAL et la Cystatine C ne doivent pas être utilisés seuls pour prédire le recours à la dialyse, car ils ne sont pas des facteurs indépendants après ajustement multivarié.
- Ces biomarqueurs doivent être interprétés dans le contexte clinique global, en association avec des scores de gravité, l'état hémodynamique, et les comorbidités.
- Une approche combinée, intégrant biomarqueurs et paramètres cliniques, semble plus pertinente pour identifier les patients à risque de traitement de suppléance

5.5. Discussion du rôle du NGAL dans la prédiction de la mortalité à court terme (7jours d'hospitalisation)

➤ Performances des biomarqueurs (NGAL, Cystatine C et créatinine) dans la prédiction de la mortalité à 7 jours

L'analyse des courbes ROC des trois biomarqueurs rénaux dosés à l'admission et à 24 heures montre un pouvoir prédictif faible du NGAL à l'admission (AUC = 0,657), avec un seuil optimal (selon l'indice de Youden) de 221 ng/ml. Ce seuil offre la meilleure sensibilité (59 %), mais au prix d'une spécificité faible par rapport aux autres biomarqueurs, et d'un

rapport de vraisemblance négatif ($LR- = 0,63$) insuffisant pour exclure le risque de décès en cas de test négatif.

Ce pouvoir discriminant modéré est également retrouvé avec le dosage du NGAL à 24 heures, ainsi que chez les patients ayant développé une IRA isolée.

Dans la littérature, la capacité du NGAL à prédire la mortalité varie considérablement (tableau 103). Les valeurs d'AUC rapportées oscillent entre 0,55 et 0,87, allant d'une performance médiocre à excellente selon les études. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par :

- La diversité des populations étudiées
- Les méthodes de dosage
- Les timings de prélèvement
- Les critères de mortalité utilisés (7, 28 ou 90 jours)
- Et les seuils retenus (cut-off)

Parmi les trois biomarqueurs, la Cystatine C se distingue par sa meilleure capacité de discrimination à l'admission ($AUC = 0,71$), associée à une spécificité élevée (82 %) et à l'indice de Youden le plus élevé (0,36), traduisant le meilleur équilibre sensibilité/spécificité. Le rapport de vraisemblance positif ($LR+ \approx 3$) indique une augmentation modérée de la probabilité de décès en cas de test positif, tandis que le $LR- \approx 0,56$ montre une réduction modérée du risque si le test est négatif.

À 24 heures, la Cystatine C reste le biomarqueur avec la meilleure AUC (0,63), même si toutes les valeurs restent dans la zone de performance modérée ($AUC \approx 0,7$). Chez les patients avec IRA isolée, la Cystatine C conserve une capacité de discrimination modérée à l'admission ($AUC = 0,69$), mais non significative à 24 heures.

La créatinine se situe entre le NGAL et la Cystatine C pour la plupart des indicateurs, sans jamais surpasser cette dernière.

Tableau 103: Performances de NGAL, Cystatine C dans la prédiction de la mortalité en fonction des études

Biomarqueur	Principales études	Population issue	AUC (IC95%)	Cut-off
NGAL	Duda et al. , 2021(639)	62 adultes, mortalité ICU	J1 :0,78 (0,63-0,89) J2 : 0,74(0,58-0,87)	258,18ng/ml 180,53ng/ml
	Kim et al., 2016(685)	386 adultes Avec pneumonie communautaire acquise Mortalité à 30j	J1 : 0,87 (0,78-0,95)	457ng/ml
	Mahmoodpooral et al. , 2018(31)	190 adultes variations 48 h → décès J28	0,874 ± 0,048	Δ NGAL 48 h
	Haase et al. 2009 (35)	6 études avec 1617 Décès à 28J	0,70 (0,53-0,74)	212 ng/ml
	Huang et al. 2016 (686)	76 adultes septiques Réanimation	0,55(0,40-0,69)	-
	Zhang et al. 2016 (687)		0,71(0,66-0,81)	257ng/ml
	Wang et al. 2014	480, Urgences Mortalité à 28J	0.83 (0,85–0.94)	236,62ng/ml
	Marino et al. 2015	101, Urgences avec suspicion de sepsis Mortalité à 7J	0,69	-
	Notre étude	476 adultes Réanimation	0,657 (0,609-0,706)	221 ng/ml
Cystatine C	Dalboni et al., 2013(688)	234, âge ≥ 60 ans, ICU générale	0,67 (p = 0,03)	0,96 mg/L
	Hu et al., 2023 (689)	148 sepsis, mortalité J30	0,765 (0,66-0,84)	1,5 mg/L
	Notre étude	476 adultes Réanimation	0,71 (0,663-0,757)	2mg/l

➤ Analyse de l'association entre le NGAL, les autres biomarqueurs rénaux et la mortalité à 7 jours d'hospitalisation en étude bivariée

À l'admission, les trois biomarqueurs étudiés (NGAL, Cystatine C et créatinine) étaient significativement associés à la mortalité en unité de soins intensifs. Une concentration de NGAL ≥ 221 ng/ml était associée à un risque accru de décès (OR brut = 2,72 ; IC 95 % : 1,87–3,94 ; $p < 0,0001$). La Cystatine C ≥ 2 mg/l présentait une association encore plus marquée (OR = 5,33 ; IC 95 % : 3,52–8,07 ; $p < 0,0001$), tandis qu'une créatinine ≥ 12 mg/l était également corrélée à une surmortalité (OR = 3,32 ; IC 95 % : 2,25–4,88 ; $p < 0,0001$).

À 24 heures, ces associations persistaient, bien que légèrement atténuées : le NGAL ≥ 227 ng/ml restait associée à la mortalité (OR = 2,08 ; IC 95 % : 1,27–3,43 ; $p = 0,003$), de même que la Cystatine C $\geq 1,04$ mg/l (OR = 2,92 ; IC 95 % : 1,80–4,74 ; $p < 0,0001$) et la créatinine ≥ 11 mg/l (OR = 2,35 ; IC 95 % : 1,41–3,93 ; $p < 0,001$). Ces résultats confirment que, bien que les trois biomarqueurs soient associés à la mortalité à court terme, la Cystatine C apparaît comme le plus performant, tant à l'admission qu'à 24 heures, ce qui est en accord avec ses valeurs d'AUC supérieures.

Ainsi, nos résultats soulignent la valeur pronostique du NGAL, de la Cystatine C et de la créatinine dans la prédiction de la mortalité à court terme en réanimation. Toutefois, la Cystatine C s'est distinguée comme le biomarqueur le plus performant (OR brut = 5,33 à l'admission ; AUC = 0,710), en cohérence avec plusieurs travaux antérieurs. Ravn et al. (2017) ont rapporté une meilleure capacité discriminante de la Cystatine C comparée à la créatinine pour prédire la mortalité en soins intensifs.

Bien que le NGAL ait été largement étudié comme biomarqueur précoce de l'atteinte rénale aiguë, sa valeur spécifique en tant que prédicteur de la mortalité reste variable selon les contextes cliniques. Dans notre étude, son pouvoir prédictif était modéré. Nos données suggèrent donc que, si le NGAL demeure pertinent dans une approche de surveillance biologique précoce, la Cystatine C pourrait constituer un outil plus robuste pour la stratification du risque de décès en réanimation.

➤ Analyse multivariée (modèle de régression de Cox) pour la prédiction de la mortalité

Dans l'analyse multivariée, l'association entre les biomarqueurs précoces et la mortalité en réanimation s'est atténuée après ajustement pour les variables cliniques. Bien que le NGAL ait montré une association significative en analyse univariée, elle ne constituait pas un facteur prédictif indépendant dans les modèles ajustés. Seule la Cystatine C ≥ 2 mg/l conservait une valeur pronostique significative dans le modèle incluant les trois biomarqueurs (RR = 1,45 ; IC 95 % : 1,04–2,03 ; $p = 0,027$).

Cependant, après ajustement pour les variables cliniques telles que le score SOFA, le lactate, la ventilation invasive et l'état hémodynamique, aucun biomarqueur ne restait significativement associé à la mortalité. Ces résultats suggèrent que l'information pronostique initialement apportée par les biomarqueurs est en grande partie recouverte par les variables

cliniques globales, en particulier le score SOFA (RR = 1,11 ; p = 0,006) et le lactate (RR = 1,10 ; p = 0,049), qui reflètent plus fidèlement la sévérité de l'état critique.

Ces observations concordent avec plusieurs études ayant montré que l'apport des biomarqueurs, notamment le NGAL, dans la prédiction de la mortalité en soins intensifs reste limité lorsqu'ils sont intégrés à des modèles cliniques complets.

Conclusion

Le NGAL est une protéine de la famille des lipocalines, identifiée comme une molécule associée aux neutrophiles. Au cours des deux dernières décennies, il s'est imposé comme un biomarqueur prometteur dans plusieurs contextes cliniques, en particulier dans le diagnostic précoce des atteintes rénales aiguës (IRA).

Son principal intérêt clinique réside dans sa capacité à détecter précocement une lésion rénale, avant même l'apparition d'altérations significatives de la créatinine sérique. Cette précocité offre une fenêtre thérapeutique précieuse, permettant une intervention avant que les lésions ne deviennent irréversibles. Le NGAL peut être détecté dans l'urine ou le plasma quelques heures après l'agression rénale, ce qui le rend supérieur aux marqueurs traditionnels comme la créatinine en termes de rapidité de détection.

Dans notre étude, nous avons porté notre intérêt sur la détermination de la place du NGAL plasmatique dans le diagnostic précoce de l'IRA. Au terme de cette étude, nous avons répondu à l'ensemble des objectifs fixés.

L'objectif principal était de déterminer les performances du NGAL dans la prédiction de l'atteinte rénale aiguë dans une population hétérogène de malades admis en unité de soins intensifs.

Les résultats obtenus dans notre étude confirment le potentiel diagnostique du NGAL comme biomarqueur précoce de l'IRA. En effet, les niveaux plasmatiques de NGAL étaient significativement augmentés chez les patients développant une IRA, bien avant l'élévation de la créatinine sérique, marqueur classique mais tardif.

Le NGAL a ainsi permis d'identifier précocement les patients à risque, ce qui pourrait, dans la pratique clinique, améliorer la prise en charge, optimiser les décisions thérapeutiques (ajustement des doses de médicaments néphrotoxiques, réhydratation, surveillance renforcée, etc.) et potentiellement réduire la morbidité et la mortalité liées à l'IRA.

Nos résultats montrent également une bonne performance prédictive du NGAL dosé à l'admission (NGAL₀) et à 24h (NGAL₁) (AUC = 0,86 pour le NGAL₀ et AUC = 0,83 pour le NGAL₁), avec une légère supériorité du NGAL₀. Les valeurs de sensibilité et de spécificité étaient satisfaisantes, mettant en évidence sa supériorité par rapport à la créatinine et à la Cystatine C.

Les mesures d'association entre le NGAL et l'incidence d'IRA en analyse bivariée, puis après ajustement pour les facteurs de confusion en analyse multivariée, ont révélé que le NGAL était indépendamment associé à l'IRA, avec un risque relatif (RR) = 2,5 (1,68 – 3,72).

L'un des objectifs secondaires était d'étudier l'impact de l'association du NGAL à la Cystatine C sur ses capacités prédictives. L'utilisation d'un modèle combiné NGAL + Cystatine C a amélioré le pouvoir discriminant avec une AUC de 0,88 (vs 0,86 pour le NGAL seul). L'analyse multivariée a confirmé l'association significative entre ce modèle combiné et la survenue de l'IRA, avec un RR = 2,41 (1,19 – 4,87).

Cependant, il est important de noter que les taux de NGAL étaient corrélés à l'âge et la présence de comorbidités telles que le diabète, l'HTA, les cardiopathies et l'Insuffisance rénale chronique. En outre, le NGAL peut être influencé par des états inflammatoires ou infectieux d'ailleurs ses taux sont corrélés au sepsis, à la CRP et aux nombre de globules blancs, soulignant son rôle comme protéine de l'inflammation. Ceci impose une interprétation prudente et contextualisée de ses valeurs. Les taux de NGAL étaient également corrélés aux paramètres du bilan rénal confirmant sa place en tant que biomarqueur rénal. Il était aussi corrélé à l'uricémie (tous les deux impliqués dans le stress oxydatif), ainsi qu'aux électrolytes suggérant son rôle dans les déséquilibres électrolytiques.

Le dernier objectif de notre étude était d'évaluer la valeur pronostique du NGAL notamment sa capacité à prédire la nécessité de recours au traitement de suppléance et la mortalité à 7 jours d'hospitalisation. Son pouvoir discriminant pour la prédiction de recours à la dialyse, était modéré AUC=0,66 (IC 95% :0,565-0,764) avec un seuil optimal de 272ng/ml. L'association bivariable était significative mais faible (OR brut=1,12 ; IC 95 % : 1,05–1,19), et disparaissait après ajustement aux facteurs de confusion. La Cystatine C a montré de meilleures performances dans cette prédiction, et son association avec le NGAL dans un modèle combiné a légèrement amélioré les performances du NGAL, sans pour autant dépasser celles de la Cystatine C seule.

Concernant la prédiction de la mortalité à 7 jours, le pouvoir discriminant du NGAL était également faible (AUC=0,65), avec un seuil de 221ng/ml. Si le NGAL était significativement associé à la mortalité en analyse bivariable, il ne conservait pas sa valeur prédictive indépendante en analyse multivariable après ajustement.

Ainsi, Bien que le NGAL soit un marqueur sensible de l'atteinte rénale aiguë, son pouvoir prédictif autonome de la mortalité en réanimation reste limité. Nos résultats suggèrent qu'il pourrait être utile en complément à d'autres indicateurs cliniques ou biologiques, mais qu'il ne surpasse pas les scores cliniques globaux comme le SOFA ou le lactate pour la stratification du risque de décès à court terme. Son utilisation isolée comme outil pronostique doit être envisagée avec prudence dans la pratique clinique. L'intégration du NGAL dans les algorithmes combinant plusieurs biomarqueurs et critères cliniques pourrait constituer une avancée majeure dans la prévention et la gestion de l'IRA.

Limites de l'étude

Notre étude, bien qu'elle soit une étude de cohorte prospective sur un échantillon représentatif, elle reste monocentrique. L'élargissement à d'autres services de réanimation permettrait de prendre en compte la diversité des populations, des pratiques cliniques et des profils des patients.

Nous avons exploré la possibilité d'association du NGAL à un autre biomarqueur (Cystatine C) pour améliorer ses performances prédictives. L'utilisation d'un panel de biomarqueurs plasmatiques et urinaires aurait donné plus de liberté dans le choix de la meilleure combinaison possible, néanmoins, nous étions limités par la disponibilité et le coût des tests.

En ce qui concerne l'évaluation de la valeur pronostique du NGAL, nous nous sommes limités à la prédiction de dialyse pendant le séjour et de la mortalité à 7 jours. D'autres études ont montré l'intérêt du NGAL dans la prédiction des complications à long terme : développement

d'insuffisance rénale chronique, décès à 28 jours et à 3 mois ainsi la survenue d'évènements cardiovasculaires.

Notre étude a clairement démontré l'intérêt du NGAL dans le diagnostic précoce d'IRA, mais sa pertinence dans la prédiction de dialyse et de la mortalité reste limitée.

Perspectives

- Développement d'appareils portatifs pour un dosage rapide au lit du patient aux urgences, réanimation et milieux à ressources limitées.
- L'intégration du NGAL dans des algorithmes décisionnels de prise en charge des malades à haut risques de développer une IRA.
- L'intégration du NGAL dans des scores combinant biomarqueurs (panels multi-biomarqueurs) et données cliniques représenterait une stratégie plus efficace et mieux adaptée à la complexité des patients admis en réanimation.
- L'intégration de NGAL dans des modèles d'intelligence artificielle (IA) ou d'apprentissage automatique constitue une avancée notable pour l'anticipation précoce et précise de l'IRA.
- Exploration du rôle du NGAL chez les malades avec hyperfiltration glomérulaire. Dans l'hyperfiltration, il n'y a pas seulement une suractivité glomérulaire, mais aussi une souffrance tubulaire progressive, cette souffrance peut induire une production accrue de NGAL, reflétant un stress tubulaire précoce, même en l'absence de baisse de DFG
- Exprimé par les cellules épithéliales tubulaires rénales et les neutrophiles en réponse à l'ischémie, aux toxines ou aux infections. Joue un rôle dans le transport du fer, influençant le stress oxydatif et la réparation tissulaire. Des approches visant à moduler la voie du NGAL sont en exploration préclinique.
- Exploration du NGAL comme cible thérapeutique potentielle
- Exploration de son rôle dans la distinction de la récupération de l'atteinte rénale persistante en réalisant un suivi longitudinal

Néanmoins, des essais cliniques pour évaluer l'efficacité des stratégies guidées par NGAL, la standardisation des méthodes de dosage, la détermination des seuils décisionnels du NGAL en fonction de la population cible, ainsi qu'une évaluation économique sont nécessaires.

Références

1. Pedroso A, V N, C DC de A, Mf da SP, N SG, Ac SES, et al. Acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* [Internet]. sept 2020 [cité 25 mai 2025];508. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413402/>
2. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med*. 26 juill 2017;55(8):1074-89.
3. Watanabe M, Silva GF e, Fonseca CD da, Vattimo M de FF. Urinary NGAL in patients with and without acute kidney injury in a cardiology intensive care unit. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [Internet]. 2014 [cité 4 avr 2023];26(4). Disponible sur: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20140053>
4. Chang CH, Fan PC, Chang MY, Tian YC, Hung CC, Fang JT, et al. Acute Kidney Injury Enhances Outcome Prediction Ability of Sequential Organ Failure Assessment Score in Critically Ill Patients. *PLOS ONE*. 3 oct 2014;9(10):e109649.
5. Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol*. 2010;165:9-17.
6. Hoste E, Sm B, R B, Cm C, R C, Dn C, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine* [Internet]. août 2015 [cité 25 mai 2025];41(8). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26162677/>
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. août 2004;8(4):R204-212.
8. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;1-50.
9. Doyle JF, Forni LG. Acute kidney injury: short-term and long-term effects. *Crit Care*. 4 juill 2016;20(1):188.
10. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int*. juin 2011;79(12):1361-9.
11. Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S, Emdin CA, et al. AKI and Long-Term Risk for Cardiovascular Events and Mortality. *J Am Soc Nephrol*. janv 2017;28(1):377-87.
12. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *The Lancet*. 27 juin 2015;385(9987):2616-43.

13. Soares DB, Mambrini JV de M, Botelho GR, Girundi FF, Botoni FA, Martins MAP. Drug therapy and other factors associated with the development of acute kidney injury in critically ill patients: a cross-sectional study. *PeerJ*. 14 août 2018;6:e5405.
14. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boissramé-Helms J, Darmon M, et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care*. déc 2017;7(1):49.
15. Fouda M, Sherif HM, Shehata M, Ibrahim A. Early expression of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin biomarker predicts acute kidney injury complicating circulatory shock. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*. avr 2013;1(2):79-86.
16. Ronco C, Grammaticopoulos S, Rosner M, De Cal M, Soni S, Lentini P, et al. Oliguria, creatinine and other biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2010;164:118-27.
17. Kim S, Kim HJ, Ahn HS, Song JY, Um TH, Cho CR, et al. Is plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin a predictive biomarker for acute kidney injury in sepsis patients? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*. juin 2016;33:213-23.
18. Au V, Feit J, Barasch J, Sladen RN, Wagener G. Urinary Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL) Distinguishes Sustained From Transient Acute Kidney Injury After General Surgery. *Kidney International Reports*. mai 2016;1(1):3-9.
19. Maciel AT, Imed Research Group of Investigators. Back to Basics: Is There a Good Reason to Not Systematically Measure Urine Creatinine in Acute Kidney Injury Monitoring? *Nephron*. 2016;133(2):111-5.
20. Soni SS, Pophale R, Ronco C. New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med*. août 2011;49(8):1257-63.
21. Medić B, Rovcanin B, Vujovic KS, Obradovic D, Duric D, Prostran M. Evaluation of Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury: The Possibilities and Limitations. *Curr Med Chem*. 2016;23(19):1981-97.
22. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kashani K. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients. *J Thorac Dis*. mai 2016;8(5):E305-311.
23. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Biesen WV. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet*. 27 mai 2017;389(10084):2139-51.
24. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. sept 2004;66(3):1115-22.
25. Bagshaw SM, Gibney RTN. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med*. avr 2008;36(4 Suppl):S152-158.
26. Lombi F, Muryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarkers in acute kidney injury: Evidence or paradigm? *Nefrologia*. 2016;36(4):339-46.

27. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. mars 2017;219(3):554-72.
28. Constantin JM, Futier E, Perbet S, Roszyk L, Lautrette A, Gillart T, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: A prospective study. *Journal of Critical Care*. mars 2010;25(1):176.e1-176.e6.
29. Kym D, Cho YS, Yoon J, Yim H, Yang HT. Evaluation of diagnostic biomarkers for acute kidney injury in major burn patients. *Ann Surg Treat Res*. mai 2015;88(5):281-8.
30. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, Maeseneer JD, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *The Lancet*. 13 juill 2013;382(9887):170-9.
31. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Fattahi V, Sanaie S, Arora P, Nader ND. Urinary versus plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a predictor of mortality for acute kidney injury in intensive care unit patients. *Journal of Clinical Anesthesia*. févr 2018;44:12-7.
32. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res*. janv 2016;8(1):58-62.
33. Lauschke A, Teichgräber UKM, Frei U, Eckardt KU. « Low-dose » dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. mai 2006;69(9):1669-74.
34. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet*. 23 déc 2000;356(9248):2139-43.
35. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. déc 2009;54(6):1012-24.
36. Marketos SG, Eftychiadis AG, Diamandopoulos A. Acute renal failure according to ancient Greek and Byzantine medical writers. *J R Soc Med*. mai 1993;86(5):290-3.
37. Abercrombie J. Observations on Ischuria Renalis. *Edinb Med Surg J*. 1 avr 1821;17(67):210-22.
38. Eknayan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol*. juill 2002;22(2-3):225-30.
39. Dunn JS, McNee JW. A CONTRIBUTION TO THE STUDY OF WAR NEPHRITIS. *Br Med J*. 8 déc 1917;2(2971):745-51.
40. Bywaters EGL, Beall D. Crush Injuries with Impairment of Renal Function. *Br Med J*. 22 mars 1941;1(4185):427-32.
41. The Kidney: Structure and Function in Health and Disease. *Postgrad Med J*. mars 1952;28(317):191-2.

42. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, et al. Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation (à l'exclusion des techniques d'épuration extrarénale). *Anesthésie & Réanimation*. juin 2016;2(3):184-205.
43. Jamme M. Thèse soutenue à Villejuif, le 14 septembre 2022, par.
44. Gonsalez SR, Cortês AL, Silva RC da, Lowe J, Prieto MC, Silva Lara L da. Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharmacology & Therapeutics*. août 2019;200:1-12.
45. Verin AL. Insuffisance rénale aiguë. In: *Echographie en urgence pour le radiologue* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 4 avr 2023]. p. 33-43. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294738425000030>
46. Mathieu E. Insuffisance rénale aiguë.
47. Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A. Insuffisance rénale aiguë. In: *Mega-Guide Pratique des Urgences* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 4 avr 2023]. p. 457-63. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B97822947609380000676>
48. Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney International*. 2 mai 2007;71(10):971-6.
49. Prasad N, Krishna A. Acute kidney injury: definition controversies and epidemiology. *Clinical Queries: Nephrology*. 1 janv 2012;1(1):1-5.
50. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med*. nov 2001;27(11):1685-8.
51. Valette X, Terzi N, Du Cheyron D. Quelle définition pour l'insuffisance rénale aiguë en réanimation ? *Réanimation*. sept 2010;19(5):431-40.
52. Thomas ME, Blaine C, Dawney A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney International*. 1 janv 2015;87(1):62-73.
53. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. déc 2002;8(6):509-14.
54. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
55. Ponte B, Saudan P. L'insuffisance rénale aiguë en 2008. *Rev Med Suisse*. 5 mars 2008;147(9):568-75.
56. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-184.
57. Cerdá J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. mai 2008;3(3):881-6.
58. Hoste EAJ. Chapter 13 - Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, éditeurs. *Critical Care Nephrology*

- (Third Edition) [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2019 [cité 11 oct 2023]. p. 81-85.e2.
Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323449427000133>
59. Rubatto Birri PN, Giannoni R, Furche M, Nahra M, Arce Gallardo M, Segui G, et al. Epidemiology, patterns of care and prognosis of acute kidney injury in critically ill patients: A multicenter study in Argentina (The EPIRA study). *Journal of Critical Care*. déc 2023;78:154382.
 60. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. *Clinical epidemiologic study*. *Am J Med*. juill 1987;83(1):65-71.
 61. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. févr 1983;74(2):243-8.
 62. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int*. juill 2007;72(2):208-12.
 63. Aniot J, Heng AÉ, Deteix P, Souweine B, Lautrette A. Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 mars 2019;15(1):63-9.
 64. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int*. sept 2013;84(3):457-67.
 65. World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
 66. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. avr 2014;10(4):193-207.
 67. Jha V, Parameswaran S. Community-acquired acute kidney injury in tropical countries. *Nat Rev Nephrol*. mai 2013;9(5):278-90.
 68. Naicker S, Aboud O, Gharbi MB. Epidemiology of acute kidney injury in Africa. *Semin Nephrol*. juill 2008;28(4):348-53.
 69. Cerdá J, Bagga A, Kher V, Chakravarthi RM. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nat Clin Pract Nephrol*. mars 2008;4(3):138-53.
 70. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. sept 2013;8(9):1482-93.
 71. Porter CJ, Juurlink I, Bisset LH, Bavakunji R, Mehta RL, Devonald MAJ. A real-time electronic alert to improve detection of acute kidney injury in a large teaching hospital. *Nephrol Dial Transplant*. oct 2014;29(10):1888-93.
 72. Callegari J, Antwi S, Wystrychowski G, Zukowska-Szczechowska E, Levin NW, Carter M. Peritoneal dialysis as a mode of treatment for acute kidney injury in sub-Saharan Africa. *Blood Purif*. 2013;36(3-4):226-30.

73. Ait Lounis A, Guerinik M. Contribution a l'étude des principales caractéristiques épidémiologiques de l'insuffisance rénale aiguë en soins intensifs [Internet] [Thesis]. 2018 [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <http://localhost:8080/xmlui/handle/1635/14511>
74. The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators | Request PDF [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/285044439_The_Beginning_and_Ending_Supportive_Therapy_for_the_Kidney_BEST_Kidney_Investigators
75. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care*. 2007;11(3):R68.
76. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med*. mars 2013;39(3):420-8.
77. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. oct 2018;14(10):607-25.
78. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 8 juill 2014;18(4):R144.
79. Halle MPE, Chipekam NM, Beyiha G, Fouda H, Coulibaly A, Hentchoya R, et al. Incidence, characteristics and prognosis of acute kidney injury in Cameroon: a prospective study at the Douala General Hospital. *Renal Failure*. 15 oct 2018;40(1):30-7.
80. Orieux A, Boyer A, Dewitte A, Combe C, Rubin S. Insuffisance rénale aiguë en soins intensifs-réanimation et ses conséquences : mise au point. *Néphrologie & Thérapeutique*. févr 2022;18(1):7-20.
81. Hoste EAJ. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. In: *Critical Care Nephrology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 15 oct 2023]. p. 81-85.e2. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323449427000133>
82. Dubourg L. Chapitre 4 - Physiologie glomérulaire.
83. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. *Bulletin du Cancer*. 1 mars 2012;99(3):237-49.
84. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute Renal Failure. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334:1448–1460. [PubMed: 8618585].
85. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. mai 2016;37(2):85-98.
86. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. In: Prakash YS, éditeur. *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1^{re} éd. Wiley; 2012 [cité 5 nov 2023]. p. 1303-53. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c110041>
87. Masson E. EM-Consulte. [cité 10 oct 2023]. Insuffisance rénale aiguë. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/968547/insuffisance-renale-aigue>

88. Insuffisance rénale aiguë - anurie Chapitre complet PDF - [Manuel de Néphrologie 9^e édition] [Internet]. [cité 1 nov 2023]. Disponible sur: <https://cuen.fr/manuel2/spip.php?article67>
89. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;(2):80-91.
90. Seller-Pérez G, Más-Font S, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Celaya-López M, Herrera-Gutiérrez ME. Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. *Medicina Intensiva (English Edition)*. août 2016;40(6):374-82.
91. Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. *Ther Drug Monit* 2019; 41: 213–26.
92. Sharfuddin, A. A. & Molitoris, B. A. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol*. 7, 189–200 (2011).
93. Goldstein, S. L. et al. Electronic health record identification of nephrotoxin exposure and associated acute kidney injury. *Pediatrics* 132, e756–e767 (2013).
94. Ehrmann, S. et al. Nephrotoxic drug burden among 1001 critically ill patients: impact on acute kidney injury. *Ann. Intensive Care* 9, 106 (2019).
95. Le Dorze M, Legrand M, Payen D, Ince C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2009;503-8.
96. Makris, K., & Spanou, L. (2016). Acute kidney injury: Definition, pathophysiology and clinical phenotypes. *The Clinical Biochemist Reviews* 37,85–98.
97. López-Novoa JM, Rengel MA, Ortega FJ, Rodicio JL, Hernando L. [Tubular permeability maintained in post-ischemic acute renal failure (author's transl)]. *Rev Esp Fisiol*. mars 1977;33(1):11-6.
98. Molitoris BA, Sandoval R, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction in ischemic acute renal failure. *Crit Care Med*. mai 2002;30(5 Suppl):S235-240.
99. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. nov 2002;62(5):1539-49.
100. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int*. juin 1985;27(6):928-37.
101. Liu KD. Molecular mechanisms of recovery from acute renal failure. *Crit Care Med*. août 2003;31(8 Suppl):S572-581.
102. Michèle Génestal et Olivier Anglès. O'Connor PM, Anderson WP, Kett MM, Evans RG. Renal preglomerular arterial-venous O₂ shunting is a structural anti-oxidant defence mechanism of the renal cortex. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:637–41.
103. Evans RG, Gardiner BS, Smith DW, O'Connor PM. Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis. *Am J Physiol-Ren Physiol* 2008;295:F1259–70.

104. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 1 nov 2011;121(11):4210-21.
105. Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol.* 2010;165:9---17.
106. Mallet J, Chaïbi K. Mécanismes physiopathologiques, causes et conséquences de l'insuffisance rénale aiguë. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 sept 2023;2023(555):22-5.
107. Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, Bellomo R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: a pilot investigation. *Crit Care Med.* juin 2012;40(6):1768-76.
108. Pons B, Lautrette A, Oziel J, Dellamonica J, Vermesch R, Ezingard E, et al. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care.* 2013;17(2):R56.
109. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2013;187(5):509-17.
110. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *The Lancet.* 23 nov 2019;394(10212):1949-64.
111. Langenberg C, Gobe G, Hood S, May CN, Bellomo R. Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. *Crit Care Med.* janv 2014;42(1):e58-67.
112. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol.* avr 2018;14(4):217-30.
113. Chousterman BG, Boissonnas A, Poupel L, Baudesson de Chanville C, Adam J, Tabibzadeh N, et al. Ly6Chigh Monocytes Protect against Kidney Damage during Sepsis via a CX3CR1-Dependent Adhesion Mechanism. *J Am Soc Nephrol.* mars 2016;27(3):792-803.
114. Post EH, Kellum JA, Bellomo R, Vincent JL. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. *Kidney International.* 1 janv 2017;91(1):45-60.
115. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care.* 19 juill 2011;1:27.
116. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigothier C, Combe C, Ouattara A, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critically [corrected] ill patients? *Ann Intensive Care.* 1 déc 2017;7(1):115.
117. Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* déc 2016;22(6):546-53.
118. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* nov 2019;96(5):1083-99.

119. Rabb H, Griffin MD, McKay DB, Swaminathan S, Pickkers P, Rosner MH, et al. Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *J Am Soc Nephrol*. févr 2016;27(2):371-9.
120. Maiden MJ, Otto S, Brealey JK, Finnis ME, Chapman MJ, Kuchel TR, et al. Structure and Function of the Kidney in Septic Shock. A Prospective Controlled Experimental Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2016;194(6):692-700.
121. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int*. mai 2012;81(9):819-25.
122. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 17 août 2005;294(7):813-8.
123. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. avr 2008;23(4):1203-10.
124. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med*. août 2021;47(8):835-50.
125. Payen D, Berton C. Insuffisance rénale aiguë : épidémiologie, incidence et facteurs de risque. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. févr 2005;24(2):134-9.
126. Huen SC, Parikh CR. Predicting Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1 janv 2012;93(1):337-47.
127. Srisawat N, Kulvichit W, Mahamitra N, Hurst C, Praditpornsilpa K, Lumlertgul N, et al. The epidemiology and characteristics of acute kidney injury in the Southeast Asia intensive care unit: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 1 oct 2020;35(10):1729-38.
128. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 14 mai 2016;387(10032):2017-25.
129. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Internet]. [cité 11 août 2024]. United States Renal Data System - USRDS - NIDDK. Disponible sur: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/usrds>
130. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. janv 2009;20(1):223-8.
131. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol*. avr 2006;17(4):1135-42.

132. Abd ElHafeez S, Tripepi G, Quinn R, Naga Y, Abdelmonem S, AbdelHady M, et al. Risk, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Intensive Care Units in Egypt. *Sci Rep*. 7 déc 2017;7(1):17163.
133. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 août 2015;10(8):1324-31.
134. Sepsis [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
135. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. mai 2007;2(3):431-9.
136. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med*. sept 2009;37(9):2552-8.
137. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol*. avr 2011;7(4):209-17.
138. Geri G, Guillemet L, Dumas F, Charpentier J, Antona M, Lemiale V, et al. Acute kidney injury after out-of-hospital cardiac arrest: risk factors and prognosis in a large cohort. *Intensive Care Med*. juill 2015;41(7):1273-80.
139. Tarvasmäki T, Haapio M, Mebazaa A, Sionis A, Silva-Cardoso J, Tolppanen H, et al. Acute kidney injury in cardiogenic shock: definitions, incidence, haemodynamic alterations, and mortality. *Eur J Heart Fail*. mars 2018;20(3):572-81.
140. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, Argaud L, Allaouchiche B, Azoulay E, et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 août 2014;9(8):1347-53.
141. Dépret F, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Fournier MC, et al. Incidence and Outcome of Subclinical Acute Kidney Injury Using penKid in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2020;202(6):822-9.
142. Mullins ME, Kraut JA. The Role of the Nephrologist in Management of Poisoning and Intoxication: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. juin 2022;79(6):877-89.
143. Hoste EAJ, Vandenberghe W. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. sept 2017;31(3):299-303.
144. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. *Crit Care Med*. juin 2010;38(6 Suppl):S169-174.
145. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med*. avr 2008;36(4 Suppl):S216-223.
146. Darriverre L, Fieux F, de la Jonquière C. COVID-19 et insuffisance rénale aiguë en réanimation. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. sept 2020;24(4):207-11.

147. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. janv 2021;32(1):151-60.
148. Stéphane Burtey , Marion Sallée. Les atteintes rénales de la COVID-19 - PMC. *Nephrol Ther*. 2021;17(4):203-7.
149. Fabrizi F, Alfieri CM, Cerutti R, Lunghi G, Messa P. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*. 15 déc 2020;9(12):1052.
150. Sabaghian T, Kharazmi AB, Ansari A, Omid F, Kazemi SN, Hajikhani B, et al. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 4 avr 2022;9:705908.
151. Caronni GM, Komaromi H, Guillermin A, Schneider M, Fumeaux Z. Insuffisance rénale aiguë en 2017 : Prise en charge dans un hôpital non universitaire : un exemple de collaboration interprofessionnelle. *Rev Med Suisse*. 6 sept 2017;573:1502-8.
152. Anderson RJ, Barry DW. Diagnostic clinique et biologique de l'insuffisance rénale aiguë. *EMC - Néphrologie*. 1 mai 2005;2(2):31-45.
153. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ*. 20 févr 1993;306(6876):481-3.
154. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 30 mai 1996;334(22):1448-60.
155. CoLab [Internet]. [cité 19 août 2024]. Changing Demography of Acute Renal Failure. Disponible sur: <https://colab.ws/articles/10.1111%2Fj.1525-139x.1996.tb00304.x>
156. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*. sept 1996;50(3):811-8.
157. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*. 15 mai 1996;275(19):1489-94.
158. Nolan CR, Anderson RJ. Hospital-acquired acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. avr 1998;9(4):710-8.
159. Stewart CL, Barnett R. Acute renal failure in infants, children and adults. *Crit Care Clin*. juill 1997;13(3):575-90.
160. Hamel MB, Phillips RS, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Teno JM, et al. Outcomes and cost-effectiveness of initiating dialysis and continuing aggressive care in seriously ill hospitalized adults. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Ann Intern Med*. 1 août 1997;127(3):195-202.
161. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med*. févr 1996;24(2):192-8.

162. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009;76:1089–97. [PubMed: 19741590].
163. Guerrot D, Tamion F. Insuffisance rénale aiguë obstructive : le point de vue du réanimateur. *Journal Européen des Urgences et de Réanimation*. 1 mars 2013;25(1):13-7.
164. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int*. déc 2002;62(6):2223-9.
165. Peraldi MN. 13 - Insuffisance rénale aiguë: Acute kidney disease. In: Kanfer A, Kourilsky O, Peraldi MN, Combe C, éditeurs. *Néphrologie et Troubles Hydro-électriques* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 13 févr 2024]. p. 229-77. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294737596000134>
166. Devuyst O. Acidose métabolique et insuffisance rénale en réanimation Acidosis and renal failure in the ICU. *Réanimation*. juin 2003;12(4):274-9.
167. Levraut J, Lemoël F. Acidose métabolique : ce qu'il ne faut pas oublier.
168. Dussol B. Équilibre acidobasique : acidoses et alcaloses métaboliques. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 juill 2014;10(4):246-57.
169. Wildenthal K, Mierzwiak DS, Myers RW, Mitchell JH. Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance. *Am J Physiol*. juin 1968;214(6):1352-9.
170. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*. oct 2006;130(4):962-7.
171. Kellum JA, Song M, Li J. Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. avr 2004;286(4):R686-692.
172. Jamme M, Ben Hadj Salem O, Guillemet L, Dupland P, Bougouin W, Charpentier J, et al. Severe metabolic acidosis after out-of-hospital cardiac arrest: risk factors and association with outcome. *Ann Intensive Care*. 8 mai 2018;8:62.
173. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care*. févr 2006;10(1):R22.
174. Pépion C. Troubles de l'hémostase et insuffisance rénale. In: Jacob L, éditeur. *L'insuffisance rénale aiguë* [Internet]. Paris: Springer; 2007 [cité 19 févr 2024]. p. 265-70. (Le point sur ...). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-71152-7_14
175. Moustapha ADM. INSUFFISANCE RENALE AIGUE EN REANIMATION.
176. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. avr 2017;13(4):241-57.
177. Bataille A, Legrand M. Récupération après insuffisance rénale.

178. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 3 juill 2014;371(1):58-66.
179. Five-year risk of end-stage renal disease among intensive care patients surviving dialysis-requiring acute kidney injury: a nationwide cohort study - PMC [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4055988/>
180. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. oct 2009;76(8):893-9.
181. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*. 16 sept 2009;302(11):1179-85.
182. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int*. sept 2012;82(5):516-24.
183. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. mars 2012;81(5):442-8.
184. Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, Nangaku M, Unwin R, Rosner MH, et al. Progression after AKI: Understanding Maladaptive Repair Processes to Predict and Identify Therapeutic Treatments. *J Am Soc Nephrol*. mars 2016;27(3):687-97.
185. Gueler F, Gwinner W, Schwarz A, Haller H. Long-term effects of acute ischemia and reperfusion injury. *Kidney Int*. août 2004;66(2):523-7.
186. Douma CE, Redekop WK, van der Meulen JH, van Olden RW, Haeck J, Struijk DG, et al. Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol*. janv 1997;8(1):111-7.
187. Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR, Johnson JP. Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int*. sept 2002;62(3):986-96.
188. Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, Faselis C, Palant CE, Kimmel PL. Association between AKI and Long-Term Renal and Cardiovascular Outcomes in United States Veterans. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 mars 2014;9(3):448-56.
189. Mohebi R, Karimi Galougahi K, Garcia JJ, Horst J, Ben-Yehuda O, Radhakrishnan J, et al. Long-Term Clinical Impact of Contrast-Associated Acute Kidney Injury Following PCI: An ADAPT-DES Substudy. *JACC Cardiovasc Interv*. 11 avr 2022;15(7):753-66.
190. Boud'hors C, Blouet A, Lemerle M, Schmidt A, Kouatchet A, Augusto JF, et al. Impact à long terme de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë au cours du syndrome de lyse tumorale. *Néphrologie & Thérapeutique*. sept 2022;18(5):393.
191. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, Ravani P, Tonelli M, Faris P, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation*. 1 févr 2011;123(4):409-16.

192. The Impact of Acute Kidney Injury on the Long-term Risk of Stroke | Journal of the American Heart Association [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.000933>
193. Legrand M, Rossignol P. Cardiovascular Consequences of Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 4 juin 2020;382(23):2238-47.
194. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med*. août 2005;118(8):827-32.
195. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol*. janv 2006;1(1):43-51.
196. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med*. juill 2000;26(7):915-21.
197. Melo F de AF, Macedo E, Bezerra ACF, Melo WAL de, Mehta RL, Burdmann E de A, et al. A systematic review and meta-analysis of acute kidney injury in the intensive care units of developed and developing countries. *PLOS ONE*. 17 janv 2020;15(1):e0226325.
198. Jacobs F, Brivet F. Épidémiologie et pronostic des insuffisances rénales aiguës en réanimation. *Réanimation*. oct 2005;14(6):472-82.
199. Girling BJ, Channon SW, Haines RW, Prowle JR. Acute kidney injury and adverse outcomes of critical illness: correlation or causation? *Clin Kidney J*. 18 nov 2019;13(2):133-41.
200. Vincent JL, Bota DP, De Backer D. Epidemiology and outcome in renal failure. *Int J Artif Organs*. déc 2004;27(12):1013-8.
201. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. mars 2001;69(3):89-95.
202. Claessens YE, Mallet-Coste T, Riqué T, Macchi MA, Ray P, Chenevier-Gobeaux C. Biomarqueurs en médecine d'urgence : progrès et mésusage. *La Presse Médicale*. janv 2014;43(1):74-80.
203. Réflexion prospective autour des biomarqueurs.
204. Rabilloud M, Ecochard R, Landrison G. CHAPITRE IX LES ETUDES DE STRATEGIES DIAGNOSTIQUES.
205. Journois D, Fichet J. Biomarqueurs de l'insuffisance rénale aiguë. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. mai 2012;31(1):2-4.
206. Montravers P, Kantor E, de TYMOWSKY C, Younes A, Yung S. BIOMARQUEURS : UNE AIDE A LA DECISION ?
207. Schiff H, Lang SM. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Mol Diagn Ther*. 1 août 2012;16(4):199-207.

208. Desanti De Oliveira B, Xu K, Shen TH, Callahan M, Kiryluk K, D'Agati VD, et al. Molecular nephrology: types of acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol.* oct 2019;15(10):599-612.
209. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med.* févr 2020;72:9-14.
210. Pierre Valdiguié, France de la Farge, Marie-Laure Solera, Michel Lagente, Jacques de Graeve, Thierry Levade, . *Biochimie clinique.* 2^e éd. 2000.
211. Diagnostic de l'insuffisance rénale: amélioration de la mesure de la créatinine par le développement de méthodes et de matéria. 2015;
212. Andreev E, Koopman M, Arisz L. A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: which drugs can be responsible? *J Intern Med.* sept 1999;246(3):247-52.
213. Lepist EI, Zhang X, Hao J, Huang J, Kosaka A, Birkus G, et al. Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. *Kidney Int* 2014;86:350–7.
214. Berg KJ, Gjellestad A, Nordby G, Rootwelt K, Djoseand O, Fauchald P, et al. Renal effects of trimethoprim in ciclosporin- and azathioprine-treated kidney-allografted patients. *Nephron* 1989;53:218–22.
215. Ciarimboli G, Lancaster CS, Schlatter E, Franke RM, Sprowl JA, Pavenstädt H, et al. Proximal tubular secretion of creatinine by organic cation transporter OCT2 in cancer patients. *Clin Can Res* 2012;18:1101–8.
216. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Kim DW, Kantarjian HM, Lipton JH, Lahoti A, et al. Effects of Bosutinib treatment on renal function in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:684–95. e6.
217. Duncker D, Oswald H, Gardiwal A, Lusebrink U, König T, Schreyer H, et al. Stable cystatin C serum levels confirm normal renal function in patients with dronedarone-associated increase in serum creatinine. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013;18:109–12.
218. Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JF, Koene RA. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney Int* 1991;40:1171–6.
219. Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iothexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:990–6.
220. Mariappan L, Jiang XY, Jackson J, Drew Y. Emerging treatment options for ovarian cancer: focus on rucaparib. *Int J Womens Health* 2017;9:913–24.
221. McCormick A, Swaisland H. In vitro assessment of the roles of drug transporters in the disposition and drug-drug interaction potential of olaparib. *Xenobiotica* 2017;47:903–15.
222. Vidal-Petiot E, Rea D, Serrano F, Stehle T, Gardin C, Rousselot P, et al. Imatinib increases serum creatinine by inhibiting its tubular secretion in a reversible fashion in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:169–74.

223. Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Vrtovnik F, Cavalier E, Rorive M, Krzesinski JM, et al. Modification of Diet in Renal Disease versus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in obese patients. *Nephrol Dial Transplant*. nov 2013;28 Suppl 4:iv122-130.
224. Gillain-Martin N. Le dosage de la créatinine et l'estimation du débit de filtration glomérulaire. 2016 mai 21.
225. Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski JM, Mariat C, Cristol JP, et al. La créatinine : d'hier à aujourd'hui. *Annales de Biologie Clinique*. 1 sept 2010;68(5):531-43.
226. Vincent Delatour, Béatrice Lalere, G. Dumont, J.-M. Hattchouel. Développement d'une méthode de référence pour le dosage de la créatinine pour améliorer le diagnostic et le suivi de l'insuffisance rénale | Request PDF [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/273552934_Developpement_d'une_methode_de_refERENCE_pour_le_dosage_de_la_creatinine_pour_ameliorer_le_diagnostic_et_le_suivi_de_l'insuffisance_renale
227. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem*. janv 1986;23 (Pt 1):1-25.
228. Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *J Nephrol*. oct 2014;27(5):467-75.
229. Chaabouni Y, Miled A. Recommandations pour le dosage de la créatinine selon la méthode de Jaffé. 2017;
230. Panteghini M, IFCC Scientific Division. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(4):567-72.
231. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*. 2017;136(4):302-8.
232. JLE - Annales de Biologie Clinique - La créatinine : d'hier à aujourd'hui [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/la_creatinine_d_hier_a_aujourd_hui_286117/article.phtml
233. Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. *Clin Chem*. mars 2009;55(3):549-58.
234. COBAS INTEGRA 400 plus. créatinine jaffé CREJ2. 2019.
235. Bertier MN. Application de l'équation Full Age Spectrum aux patients du GHICL.
236. creatinine_document_de_cadrage_2011-06-23_11-42-53_469.pdf [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/creatinine_document_de_cadrage_2011-06-23_11-42-53_469.pdf
237. Hoste L, Deiteren K, Pottel H, Callewaert N, Martens F. Routine serum creatinine measurements: how well do we perform? *BMC Nephrol*. 14 févr 2015;16:21.

238. Boutten A, Bargnoux AS, Carlier MC, Delanaye P, Rozet E, Delatour V, et al. Enzymatic but not compensated Jaffe methods reach the desirable specifications of NKDEP at normal levels of creatinine. Results of the French multicentric evaluation. Clin Chim Acta. 18 avr 2013;419:132-5.
239. Boutten A. Créatinine et cystatine C. www.elsevier.com [Internet]. 2022; Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/creatinine-et-cystatine-c>
240. Chapitre 13 Élévation de la créatininémie Item 258 - [Manuel de Néphrologie 10^e édition] [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur: <https://cuen.fr/manuel3/spip.php?article58>
241. Nathalie P. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l’adulte (MRC). 2021;
242. Mariat C. Diagnostic et suivi de la dysfonction chronique du greffon rénal : du DFG aux nouveaux biomarqueurs. Néphrologie & Thérapeutique. 1 oct 2008;4:S204-7.
243. Delanaye P, Mariat C, Moranne O, Cavalier E, Flamant M. L’estimation du débit de filtration glomérulaire en 2012 : quelle valeur ajoutée pour la nouvelle équation CKD-EPI ? Néphrologie & Thérapeutique. 1 juill 2012;8(4):199-205.
244. P. Delanaye , N. Maillard , L. Thibaudin , C. Mariat. EM-Consulte. [cité 21 août 2024]. Exploration de la fonction glomérulaire rénale (I). Méthodes de référence et créatinine sérique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/275154/exploration-de-la-fonction-glomerulaire-renale-i-m>
245. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. Am J Kidney Dis. sept 2014;64(3):411-24.
246. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. J Am Soc Nephrol. nov 2009;20(11):2305-13.
247. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. JAMA. 24 févr 2015;313(8):837-46.
248. Liotier J. Biomarqueurs et insuffisance rénale aiguë. Le Praticien en Anesthésie Réanimation. févr 2012;16(1):9-18.
249. Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. Scand J Clin Lab Invest. juill 2001;61(4):333-5.
250. Bargnoux AS, Piéroni L, Cristol JP, Kuster N, Delanaye P, Carlier MC, et al. Multicenter Evaluation of Cystatin C Measurement after Assay Standardization. Clin Chem. avr 2017;63(4):833-41.
251. DELANAYE P, CHAPELLE JP, GIELEN J, KRZESINSKI JM, RORIVE G. L’intérêt de la cystatine C dans l’évaluation de la fonction rénale. Néphrologie (Genève). 2003;24(8):457-68.

252. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med*. nov 2010;48(11):1619-21.
253. Eckfeldt JH, Karger AB, Miller WG, Rynders GP, Inker LA. Performance in Measurement of Serum Cystatin C by Laboratories Participating in the College of American Pathologists 2014 CYS Survey. *Arch Pathol Lab Med*. juill 2015;139(7):888-93.
254. Pieroni L, Bargnoux AS, Delanaye P, Kuster N, Carlier MC, Fellahi S, et al. La standardisation des dosages de cystatine C améliore l'estimation du DFG au stade 3 : une étude multicentrique conduite par la Société française de biologie clinique (SFBC). *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 sept 2016;12(5):335-6.
255. Chollet-Dallon E, Stoermann-Chopard C, Martin PY. La cystatine C peut-elle remplacer la créatinine comme marqueur du taux de filtration glomérulaire? *Rev Med Suisse*. 1 mars 2006;055:582-5.
256. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 4 juin 2013;158(11):825-30.
257. Livio F, Biollaz J, Burnier M. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. *Rev Med Suisse*. 26 nov 2008;181(43):2596-600.
258. Vidal-Petiot E, Flamant M. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 déc 2017;13(7):560-8.
259. Macedo E, Malhotra R, Claure-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. févr 2011;26(2):509-15.
260. Leedahl DD, Frazee EN, Schramm GE, Dierkhising RA, Bergstralh EJ, Chawla LS, et al. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock. *Clin J Am Soc Nephrol*. juill 2014;9(7):1168-74.
261. Vanmassenhove J, Glorieux G, Hoste E, Dhondt A, Vanholder R, Van Biesen W. Urinary output and fractional excretion of sodium and urea as indicators of transient versus intrinsic acute kidney injury during early sepsis. *Crit Care*. 13 oct 2013;17(5):R234.
262. Prowle JR, Liu YL, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 19 juill 2011;15(4):R172.
263. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Diagnostic Approaches and Controversies. *Clin Biochem Rev*. déc 2016;37(4):153-75.
264. Allen JC, Gardner DS, Skinner H, Harvey D, Sharman A, Devonald MAJ. Definition of hourly urine output influences reported incidence and staging of acute kidney injury. *BMC Nephrology*. 15 janv 2020;21(1):19.

265. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* oct 1992;38(10):1933-53.
266. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem.* mars 2008;54(3):559-66.
267. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.* janv 2004;30(1):33-7.
268. Delanaye P, Cohen EP. Formula-based estimates of the GFR: equations variable and uncertain. *Nephron Clin Pract.* 2008;110(1):c48-53; discussion c54.
269. Delanaye P, Cavalier E, Krzesinski JM, Chapelle JP. Why the MDRD equation should not be used in patients with normal renal function (and normal creatinine values)? *Clin Nephrol.* août 2006;66(2):147-8.
270. Louis prud'homme. La créatininémie utile, mais parfois trompeuse. *médecins du Québec* [Internet]. mai 2002 [cité 19 août 2024];5(37). Disponible sur: <https://lemedecinduquebec.org/Media/74304/041-045Prudhomme-I0502.pdf>
271. Doi K, Yuen PST, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol.* juin 2009;20(6):1217-21.
272. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Understanding renal functional reserve. *Intensive Care Med.* juin 2017;43(6):917-20.
273. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol.* mai 2013;24(6):877-88.
274. O'Sullivan ED, Doyle A. The clinical utility of kinetic glomerular filtration rate. *Clin Kidney J.* avr 2017;10(2):202-8.
275. Dewitte A, Joannès-Boyou O, Sidobre C, Fleureau C, Bats ML, Derache P, et al. Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6 nov 2015;10(11):1900-10.
276. Bats ML. Les interférences analytiques du dosage de la créatinine enzymatique dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë. *Revue Francophone des Laboratoires.* sept 2023;2023(555):55-64.
277. Star RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int.* déc 1998;54(6):1817-31.
278. Bouchard J, Macedo E, Soroko S, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* janv 2010;25(1):102-7.
279. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*. *Crit Care Med.* mars 2014;42(3):520-7.

280. de Geus HRH, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J.* avr 2012;5(2):102-8.
281. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI--an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol.* déc 2012;8(12):735-9.
282. Bagshaw SM, Zappitelli M, Chawla LS. Novel biomarkers of AKI: the challenges of progress « Amid the noise and the haste ». *Nephrol Dial Transplant.* févr 2013;28(2):235-8.
283. Liakopoulos V, Georgianos PI, Eleftheriadis T, Sarafidis PA. Epigenetic mechanisms and kidney diseases. *Curr Med Chem.* 2011;18(12):1733-9.
284. Molitoris BA. Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* janv 2003;14(1):265-7.
285. Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol.* mars 2008;3(2):481-90.
286. Husain-Syed F, Reis T, Kashani K, Ronco C. Advances in laboratory detection of acute kidney injury. *Pract Lab Med.* août 2022;31:e00283.
287. Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci.* août 2021;58(5):354-68.
288. Ariarajah N, Gerstel E, Ponte B. Biomarqueurs dans l'insuffisance rénale aiguë. *Rev Med Suisse.* 2 mars 2011;284(8):490-4.
289. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open.* 1 oct 2020;3(10):e2019209.
290. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* déc 2010;16(6):533-9.
291. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Möckel M, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg.* juill 2009;88(1):124-30.
292. Gaygisiz Ü, Aydoğdu M, Badoğlu M, Boyacı N, Güllü Z, Gürsel G. Can admission serum cystatin C level be an early marker subclinical acute kidney injury in critical care patients? *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(2):143-50.
293. Fang F, Hu X, Dai X, Wang S, Bai Z, Chen J, et al. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. *Crit Care.* 10 oct 2018;22(1):256.
294. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, Lopes S, et al. Cystatin C as a Marker of Acute Kidney Injury in the Emergency Department. *Clin J Am Soc Nephrol.* oct 2010;5(10):1745-54.

295. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int.* mai 2003;63(5):1944-7.
296. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol.* janv 2020;16(1):51-64.
297. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.* mars 2009;75(6):652-60.
298. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest.* avr 2005;28(4):346-9.
299. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* avr 2004;65(4):1416-21.
300. Okura T, Jotoku M, Irita J, Enomoto D, Nagao T, Desilva VR, et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension. *Clin Exp Nephrol.* déc 2010;14(6):584-8.
301. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on Cystatin C: Incorporation Into Clinical Practice. *Am J Kidney Dis.* sept 2013;62(3):595-603.
302. Amin RP, Vickers AE, Sistare F, Thompson KL, Roman RJ, Lawton M, et al. Identification of putative gene based markers of renal toxicity. *Environ Health Perspect.* mars 2004;112(4):465-79.
303. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 13 févr 1998;273(7):4135-42.
304. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* juill 2002;62(1):237-44.
305. Ichimura T, Asseldonk EJPV, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest.* mai 2008;118(5):1657-68.
306. Yang L, Brooks CR, Xiao S, Sabbisetti V, Yeung MY, Hsiao LL, et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest.* avr 2015;125(4):1620-36.
307. Lei L, Li LP, Zeng Z, Mu JX, Yang X, Zhou C, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci Rep.* 21 mai 2018;8(1):7962.
308. Assadi F, Sharbaf FG. Urine KIM-1 as a Potential Biomarker of Acute Renal Injury After Circulatory Collapse in Children. *Pediatr Emerg Care.* févr 2019;35(2):104-7.

309. Pietrukaniec M, Migacz M, Żak-Gołąb A, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J, Duława J, et al. Could KIM-1 and NGAL levels predict acute kidney injury after paracentesis? – preliminary study. *Ren Fail.* 42(1):853-9.
310. Moledina DG, Hall IE, Thiessen-Philbrook H, Reese PP, Weng FL, Schröppel B, et al. Performance of Serum Creatinine and Kidney Injury Biomarkers for Diagnosing Histologic Acute Tubular Injury. *Am J Kidney Dis.* déc 2017;70(6):807-16.
311. Birkelo BC, Pannu N, Siew ED. Overview of Diagnostic Criteria and Epidemiology of Acute Kidney Injury and Acute Kidney Disease in the Critically Ill Patient. *Clin J Am Soc Nephrol.* mai 2022;17(5):717-35.
312. Zou C, Wang C, Lu L. Advances in the study of subclinical AKI biomarkers. *Front Physiol.* 2022;13:960059.
313. Cai J, Jiao X, Luo W, Chen J, Xu X, Fang Y, et al. Kidney injury molecule-1 expression predicts structural damage and outcome in histological acute tubular injury. *Ren Fail.* nov 2019;41(1):80-7.
314. Pelsers MMAL, Hermens WT, Glatz JFC. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta.* févr 2005;352(1-2):15-35.
315. Ek-Von Mentzer BA, Zhang F, Hamilton JA. Binding of 13-HODE and 15-HETE to phospholipid bilayers, albumin, and intracellular fatty acid binding proteins. implications for transmembrane and intracellular transport and for protection from lipid peroxidation. *J Biol Chem.* 11 mai 2001;276(19):15575-80.
316. Martin GG, Atshaves BP, Mcintosh AL, Mackie JT, Kier AB, Schroeder F. Liver fatty-acid-binding protein (L-FABP) gene ablation alters liver bile acid metabolism in male mice. *Biochem J.* 1 nov 2005;391(Pt 3):549-60.
317. McMahon BA, Murray PT. Urinary liver fatty acid-binding protein: another novel biomarker of acute kidney injury. *Kidney Int.* avr 2010;77(8):657-9.
318. Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, et al. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* déc 2015;66(6):993-1005.
319. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol.* nov 2007;18(11):2894-902.
320. Chiang TH, Yo CH, Lee GH, Mathew A, Sugaya T, Li WY, et al. Accuracy of Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in Predicting Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *J Appl Lab Med.* 2 mars 2022;7(2):421-36.
321. Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* janv 2020;36(1):125-40.
322. Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah JV, Bonventre JV. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med.* mai 2010;16(5):535-43, 1p following 143.

323. Price PM, Safirstein RL, Megyesi J. The cell cycle and acute kidney injury. *Kidney Int.* sept 2009;76(6):604-13.
324. Seo DW, Li H, Qu CK, Oh J, Kim YS, Diaz T, et al. Shp-1 mediates the antiproliferative activity of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in human microvascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 10 févr 2006;281(6):3711-21.
325. Boonstra J, Post JA. Molecular events associated with reactive oxygen species and cell cycle progression in mammalian cells. *Gene.* 4 août 2004;337:1-13.
326. Bhosale SJ, Kulkarni AP. Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Indian J Crit Care Med.* avr 2020;24(Suppl 3):S90-3.
327. Ortega LM, Heung M. The use of cell cycle arrest biomarkers in the early detection of acute kidney injury. Is this the new renal troponin? *Nefrología (English Edition).* juill 2018;38(4):355-61.
328. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 6 févr 2013;17(1):R25.
329. Chindarkar NS, Chawla LS, Straseski JA, Jortani SA, Uettwiller-Geiger D, Orr RR, et al. Reference intervals of urinary acute kidney injury (AKI) markers [IGFBP7]·[TIMP2] in apparently healthy subjects and chronic comorbid subjects without AKI. *Clin Chim Acta.* 15 janv 2016;452:32-7.
330. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, et al. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *American Journal of Kidney Diseases.* 1 juill 2016;68(1):19-28.
331. Gauer S, Sichler O, Obermüller N, Holzmann Y, Kiss E, Sobkowiak E, et al. IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney. *Kidney Int.* nov 2007;72(9):1081-7.
332. Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest.* mai 2001;107(9):1145-52.
333. Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol.* févr 2015;28(1):7-16.
334. Zheng J, Xiao Y, Yao Y, Xu G, Li C, Zhang Q, et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. *Pediatr Cardiol.* avr 2013;34(4):880-6.
335. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol.* 22 nov 2011;58(22):2301-9.
336. Nisula S, Yang R, Poukkanen M, Vaara ST, Kaukonen KM, Tallgren M, et al. Predictive value of urine interleukin-18 in the evolution and outcome of acute kidney injury in critically ill adult patients. *Br J Anaesth.* mars 2015;114(3):460-8.

337. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 17 janv 2012;59(3):246-55.
338. Hollinger A, Wittebole X, François B, Pickkers P, Antonelli M, Gayat E, et al. Proenkephalin A 119-159 (Penkid) Is an Early Biomarker of Septic Acute Kidney Injury: The Kidney in Sepsis and Septic Shock (Kid-SSS) Study. *Kidney Int Rep*. nov 2018;3(6):1424-33.
339. Denning GM, Ackermann LW, Barna TJ, Armstrong JG, Stoll LL, Weintraub NL, et al. Proenkephalin expression and enkephalin release are widely observed in non-neuronal tissues. *Peptides*. janv 2008;29(1):83-92.
340. Lima C, Gorab DL, Fernandes CR, Macedo E. Role of proenkephalin in the diagnosis of severe and subclinical acute kidney injury during the perioperative period of liver transplantation. *Pract Lab Med*. 6 mai 2022;31:e00278.
341. Rosenqvist M, Bronton K, Hartmann O, Bergmann A, Struck J, Melander O. Proenkephalin a 119-159 (penKid) - a novel biomarker for acute kidney injury in sepsis: an observational study. *BMC Emerg Med*. 28 nov 2019;19(1):75.
342. Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 6 janv 2017;12(1):149-73.
343. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*. mai 2008;73(9):1008-16.
344. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*. nov 2009;24(11):3265-8.
345. Gomes BC, Silva Júnior JM, Tuon FF. Evaluation of Urinary NGAL as a Diagnostic Tool for Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients With Infection: An Original Study. *Can J Kidney Health Dis*. 2020;7:2054358120934215.
346. Törnblom S, Nisula S, Petäjä L, Vaara ST, Haapio M, Pesonen E, et al. Urine NGAL as a biomarker for septic AKI: a critical appraisal of clinical utility—data from the observational FINNAKI study. *Ann Intensive Care*. 28 avr 2020;10:51.
347. Morrow DA. New insight into clinical risk scores for patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. nov 2003;146(5):754-6.
348. Koenig W. Cardiovascular biomarkers: added value with an integrated approach? *Circulation*. 3 juill 2007;116(1):3-5.
349. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation*. 22 juill 2003;108(3):250-2.
350. Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. févr 2012;93(2):577-83.

351. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary Biomarkers in the Early Detection of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. mai 2009;4(5):873-82.
352. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. avr 2008;73(7):863-9.
353. Arthur JM, Hill EG, Alge JL, Lewis EC, Neely BA, Janech MG, et al. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. févr 2014;85(2):431-8.
354. Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, Ligabo EV, Echeverri JE, Bagshaw SM, et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Ren Fail*. avr 2015;37(3):408-16.
355. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol*. 2013;182:13-29.
356. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury. *Journal of the American College of Cardiology*. avr 2011;57(17):1752-61.
357. Roszyk L, Constantin JM. NGAL : neutrophil gelatinase-associated lipocalin, siderocalin, lipocalin 2. *EMC - Biologie médicale*. janv 2010;5(1):1-7.
358. Hamouche EM. Revue sur la neutrophil gelatinase associated lipocalin ou NGAL. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1 août 2012;27(4):149-52.
359. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 15 mai 1993;268(14):10425-32.
360. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1 oct 1997;45(1):17-23.
361. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. juill 2006;15(4):442-9.
362. Abergel RJ, Wilson MK, Arceneaux JEL, Hoette TM, Strong RK, Byers BR, et al. Anthrax pathogen evades the mammalian immune system through stealth siderophore production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 5 déc 2006;103(49):18499-503.
363. Roszyk L, Sapin V. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) : caractéristiques immuno-analytiques. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1 déc 2012;27(6):365-8.

364. Xu SY, Carlson M, Engström A, Garcia R, Peterson CG, Venge P. Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scand J Clin Lab Invest.* août 1994;54(5):365-76.
365. Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J.* juill 1999;31(7):433-41.
366. Th F, Kd S, S S, Dj R, Ma H, Rk S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* [Internet]. 16 déc 2004 [cité 3 sept 2024];432(7019). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531878/>
367. Makris K, Kafkas N. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Acute Kidney Injury. In: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 3 sept 2024]. p. 141-91. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123943835000126>
368. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett.* 31 janv 2005;579(3):773-7.
369. N P, A Q, Q Z, B S, Sx D, Km SO, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nature medicine* [Internet]. févr 2011 [cité 4 sept 2024];17(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21240264/>
370. Km SO, K M, Jy L, A K, Dj C, P D, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* [Internet]. févr 2007 [cité 4 sept 2024];18(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229907/>
371. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *IJMS.* 21 juin 2023;24(13):10470.
372. Goetz DH, Willie ST, Armen RS, Bratt T, Borregaard N, Strong RK. Ligand preference inferred from the structure of neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Biochemistry.* 29 févr 2000;39(8):1935-41.
373. Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell.* 29 déc 2005;123(7):1293-305.
374. Buonafine M, Martínez-Martínez E, Amador C, Gravez B, Ibarrola J, Fernández-Celis A, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin from immune cells is mandatory for aldosterone-induced cardiac remodeling and inflammation. *J Mol Cell Cardiol.* févr 2018;115:32-8.
375. Yoshida T, Hanawa H, Toba K, Watanabe H, Watanabe R, Yoshida K, et al. Expression of immunological molecules by cardiomyocytes and inflammatory and interstitial cells in rat autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Res.* 1 nov 2005;68(2):278-88.
376. Saito A, Pietromonaco S, Loo AK, Farquhar MG. Complete cloning and sequencing of rat gp330/"megalin," a distinctive member of the low density lipoprotein receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 oct 1994;91(21):9725-9.

377. Flower DR. Beyond the superfamily: the lipocalin receptors. *Biochim Biophys Acta*. 18 oct 2000;1482(1-2):327-36.
378. Leheste JR, Rolinski B, Vorum H, Hilpert J, Nykjaer A, Jacobsen C, et al. Megalin knockout mice as an animal model of low molecular weight proteinuria. *Am J Pathol*. oct 1999;155(4):1361-70.
379. Moestrup SK, Verroust PJ. Megalin- and cubilin-mediated endocytosis of protein-bound vitamins, lipids, and hormones in polarized epithelia. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:407-28.
380. Van Dijk A, Vermond RA, Krijnen PAJ, Juffermans LJM, Hahn NE, Makker SP, et al. Intravenous clusterin administration reduces myocardial infarct size in rats. *Eur J Clin Invest*. oct 2010;40(10):893-902.
381. Niels Borregaard & Jack B. Cowland. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, a Siderophore-binding Eukaryotic Protein | *BioMetals* [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10534-005-3251-7>
382. Miharada K, Hiroyama T, Sudo K, Danjo I, Nagasawa T, Nakamura Y. Lipocalin 2-mediated growth suppression is evident in human erythroid and monocyte/macrophage lineage cells. *J Cell Physiol*. mai 2008;215(2):526-37.
383. Bauvois B, Susin SA. Revisiting Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Cancer: Saint or Sinner? *Cancers (Basel)*. 18 sept 2018;10(9):336.
384. K M, Ht L, D R, Ir D, K F, J Y, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *The Journal of clinical investigation* [Internet]. mars 2005 [cité 4 sept 2024];115(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711640/>
385. Parrow NL, Fleming RE, Minnick MF. Sequestration and Scavenging of Iron in Infection. *Infect Immun*. oct 2013;81(10):3503-14.
386. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*. nov 2002;10(5):1033-43.
387. Floderer M, Prechal-Murphy M, Vizzardelli C. Dendritic cell-secreted lipocalin2 induces CD8+ T-cell apoptosis, contributes to T-cell priming and leads to a TH1 phenotype. *PLoS One*. 2014;9(7):e101881.
388. Liu Z, Petersen R, Devireddy L. Impaired neutrophil function in 24p3 null mice contributes to enhanced susceptibility to bacterial infections. *J Immunol*. 1 mai 2013;190(9):4692-706.
389. Playford RJ, Belo A, Poulson R, Fitzgerald AJ, Harris K, Pawluczyk I, et al. Effects of mouse and human lipocalin homologues 24p3/lcn2 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin on gastrointestinal mucosal integrity and repair. *Gastroenterology*. sept 2006;131(3):809-17.

390. Ferreira MC, Whibley N, Mamo AJ, Siebenlist U, Chan YR, Gaffen SL. Interleukin-17-Induced Protein Lipocalin 2 Is Dispensable for Immunity to Oral Candidiasis. *Infect Immun.* mars 2014;82(3):1030-5.
391. Akgül B, Bauer B, Zigrino P, Storey A, Mauch C, Pfister H. Upregulation of lipocalin-2 in human papillomavirus-positive keratinocytes and cutaneous squamous cell carcinomas. *J Gen Virol.* févr 2011;92(Pt 2):395-401.
392. Vijay-Kumar M, Gentsch JR, Kaiser WJ, Borregaard N, Offermann MK, Neish AS, et al. Protein kinase R mediates intestinal epithelial gene remodeling in response to double-stranded RNA and live rotavirus. *J Immunol.* 15 mai 2005;174(10):6322-31.
393. Landrø L, Damås JK, Flo TH, Heggelund L, Ueland T, Tjønnfjord GE, et al. Decreased serum lipocalin-2 levels in human immunodeficiency virus-infected patients: increase during highly active anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol.* avr 2008;152(1):57-63.
394. Li JY, Ram G, Gast K, Chen X, Barasch K, Mori K, et al. Detection of intracellular iron by its regulatory effect. *American Journal of Physiology Cell Physiology.* déc 2004;287(6):C1547-9.
395. Yang J, Blum A, Novak T, Levinson R, Lai E, Barasch J. An epithelial precursor is regulated by the ureteric bud and by the renal stroma. *Dev Biol.* 15 juin 2002;246(2):296-310.
396. Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell.* nov 2002;10(5):1045-56.
397. Hanai J ichi, Mammoto T, Seth P, Mori K, Karumanchi SA, Barasch J, et al. Lipocalin 2 diminishes invasiveness and metastasis of Ras-transformed cells. *J Biol Chem.* 8 avr 2005;280(14):13641-7.
398. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* oct 2003;14(10):2534-43.
399. Ferenbach DA, Kluth DC, Hughes J. Hemeoxygenase-1 and renal ischaemia-reperfusion injury. *Nephron Exp Nephrol.* 2010;115(3):e33-37.
400. Waikar SS, Vaidya and VS, Ferguson MA. Stability and collection requirements of urinary biomarkers of acute kidney injury [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18:576A.
401. Schuh MP, Nehus E, Ma Q, Haffner C, Bennett M, Krawczeski CD, et al. Long-term Stability of Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Children. *Am J Kidney Dis.* janv 2016;67(1):56-61.
402. Descamps IM, Felloni C, Gressier B. Évaluation des performances analytiques de l'analyseur Architect (Abbott®) appliqué au dosage de la NGAL urinaire (d'après les recommandations COFRAC, LAB GTA 04–juin 2004). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 1 avr 2011;26(2):91.

403. Lalanne A, Beaudeau JL, Bernard MA. La lipocaline NGAL : biomarqueur d'altération aiguë et chronique de la fonction rénale. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 nov 2011;69(6):629-36.
404. Menarini Diagnostics Francia > Home > Diagnostic Professionnel > Autoimmunité > Zenit RA > Caractéristiques > Avantages [Internet]. [cité 5 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.menarinidiagnostics.fr/fr-fr/Home/diagnostic-professionnel/Autoimmunit%C3%A9/Zenit-RA/Caract%C3%A9ristiques/Avantages>
405. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. mai 2008;3(3):665-73.
406. Liu Z, Wan X, Wang ZL, Li L. Electroactive Biomaterials and Systems for Cell Fate Determination and Tissue Regeneration: Design and Applications. *Adv Mater*. août 2021;33(32):e2007429.
407. Lawal AT. Progress in utilisation of graphene for electrochemical biosensors. *Biosens Bioelectron*. 30 mai 2018;106:149-78.
408. Patris S, Vandepu M, Kauffmann JM. Antibodies as target for affinity biosensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 1 déc 2015;79.
409. Yang Y, Huang Q, Xiao Z, Liu M, Zhu Y, Chen Q, et al. Nanomaterial-based biosensor developing as a route toward in vitro diagnosis of early ovarian cancer. *Mater Today Bio*. janv 2022;13:100218.
410. Xiao Z, Huang Q, Yang Y, Liu M, Chen Q, Huang J, et al. Emerging early diagnostic methods for acute kidney injury. *Theranostics*. 2022;12(6):2963-86.
411. Recent Advances in Peptide-Based Electrochemical Biosensor [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://manu56.magtech.com.cn/progchem/EN/10.7536/PC200855>
412. Alkhamis O, Canoura J, Yu H, Liu Y, Xiao Y. Innovative engineering and sensing strategies for aptamer-based small-molecule detection. *Trends Analyt Chem*. déc 2019;121:115699.
413. Parolo C, Idili A, Ortega G, Csordas A, Hsu A, Arroyo-Currás N, et al. Real-Time Monitoring of a Protein Biomarker. *ACS Sens*. 24 juill 2020;5(7):1877-81.
414. Jiang M, Xie H, Zhu J, Ma H, Zheng N, Li S, et al. Molecular form -specific immunoassays for neutrophil gelatinase-associated lipocalin by surface-enhanced Raman spectroscopy. *Sens Actuators B Chem*. 2019;297:126742.
415. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*. 2007;11(6):R127.
416. Delanaye P, Rozet E, Krzesinski JM, Cavalier E. Urinary NGAL measurement: biological variation and ratio to creatinine. *Clin Chim Acta*. 30 janv 2011;412(3-4):390.

417. Waikar SS, Sabbiseti VS, Bonventre JV. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney Int.* sept 2010;78(5):486-94.
418. Cai L, Borowiec J, Xu S, Han W, Venge P. Assays of urine levels of HNL/NGAL in patients undergoing cardiac surgery and the impact of antibody configuration on their clinical performances. *Clin Chim Acta.* mai 2009;403(1-2):121-5.
419. Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S. The Origin of Multiple Molecular Forms in Urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol.* déc 2010;5(12):2229-35.
420. Xu SY, Petersson CG, Carlson M, Venge P. The development of an assay for human neutrophil lipocalin (HNL)--to be used as a specific marker of neutrophil activity in vivo and vitro. *J Immunol Methods.* 16 mai 1994;171(2):245-52.
421. Çelik T, Altekin E, İsgüder R, Kenesari Y, Duman M, Arslan N. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pediatric patients with acute rotavirus gastroenteritis and dehydration. *Ital J Pediatr.* 3 sept 2013;39:52.
422. Wang Y, Lam KSL, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AWK, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem.* janv 2007;53(1):34-41.
423. Wu G, Li H, Zhou M, Fang Q, Bao Y, Xu A, et al. Mechanism and clinical evidence of lipocalin-2 and adipocyte fatty acid-binding protein linking obesity and atherosclerosis. *Diabetes Metab Res Rev.* sept 2014;30(6):447-56.
424. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, Leroith D, Bernlohr DA, Chen X. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages. *Mol Endocrinol.* juin 2008;22(6):1416-26.
425. Ricote M, Glass CK. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim Biophys Acta.* août 2007;1771(8):926-35.
426. Jang Y, Lee JH, Wang Y, Sweeney G. Emerging clinical and experimental evidence for the role of lipocalin-2 in metabolic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* févr 2012;39(2):194-9.
427. Yan QW, Yang Q, Mody N, Graham TE, Hsu CH, Xu Z, et al. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes.* oct 2007;56(10):2533-40.
428. Liu JT, Song E, Xu A, Berger T, Mak TW, Tse HF, et al. Lipocalin-2 deficiency prevents endothelial dysfunction associated with dietary obesity: role of cytochrome P450 2C inhibition. *Br J Pharmacol.* janv 2012;165(2):520-31.
429. Bhusal A, Rahman MH, Lee WH, Bae YC, Lee IK, Suk K. Paradoxical role of lipocalin-2 in metabolic disorders and neurological complications. *Biochem Pharmacol.* nov 2019;169:113626.
430. Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE. Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem.* 9 nov 2001;276(45):42077-83.

431. Arellano-Buendía AS, García-Arroyo FE, Cristóbal-García M, Loredó-Mendoza ML, Tapia-Rodríguez E, Sánchez-Lozada LG, et al. Urinary Excretion of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Diabetic Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:961326.
432. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Fazio MR, Nicocia G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32(2):91-8.
433. Hafez MH, El-Mougy FAF, Makar SH, Abd El Shaheed S. Detection of an earlier tubulopathy in diabetic nephropathy among children with normoalbuminuria. *Iran J Kidney Dis*. mars 2015;9(2):126-31.
434. Nielsen SE, Hansen HP, Jensen BR, Parving HH, Rossing P. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients in a four-year follow-up study. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(2):c130-135.
435. Kubben FJGM, Sier CFM, Hawinkels LJAC, Tschesche H, van Duijn W, Zuidwijk K, et al. Clinical evidence for a protective role of lipocalin-2 against MDAP-9 autodegradation and the impact for gastric cancer. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* [Internet]. 2007 [cité 16 sept 2024];43(12). Disponible sur: <https://pub.uni-bielefeld.de/record/1631936>
436. Tong Z, Kunnumakkara AB, Wang H, Matsuo Y, Diagaradjane P, Harikumar KB, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel suppressor of invasion and angiogenesis in pancreatic cancer. *Cancer Res*. 1 août 2008;68(15):6100-8.
437. Bauer M, Eickhoff JC, Gould MN, Mundhenke C, Maass N, Friedl A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a predictor of poor prognosis in human primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. avr 2008;108(3):389-97.
438. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. *Cancer Ther*. 2007;5(B):463-70.
439. Lim R, Ahmed N, Borregaard N, Riley C, Wafai R, Thompson EW, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) an early-screening biomarker for ovarian cancer: NGAL is associated with epidermal growth factor-induced epithelio-mesenchymal transition. *Int J Cancer*. 1 juin 2007;120(11):2426-34.
440. Leng X, Ding T, Lin H, Wang Y, Hu L, Hu J, et al. Inhibition of lipocalin 2 impairs breast tumorigenesis and metastasis. *Cancer Res*. 15 nov 2009;69(22):8579-84.
441. Fernández CA, Yan L, Louis G, Yang J, Kutok JL, Moses MA. The matrix metalloproteinase-9/neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex plays a role in breast tumor growth and is present in the urine of breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 1 août 2005;11(15):5390-5.
442. Iannetti A, Pacifico F, Acquaviva R, Lavorgna A, Crescenzi E, Vascotto C, et al. The neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a NF-kappaB-regulated gene, is a survival factor for thyroid neoplastic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 16 sept 2008;105(37):14058-63.
443. Volpe V, Raia Z, Sanguigno L, Somma D, Mastrovito P, Moscato F, et al. NGAL controls the metastatic potential of anaplastic thyroid carcinoma cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1 janv 2013;98(1):228-35.

444. Zhang H, Xu L, Xiao D, Xie J, Zeng H, Wang Z, et al. Upregulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in oesophageal squamous cell carcinoma: significant correlation with cell differentiation and tumour invasion. *J Clin Pathol*. mai 2007;60(5):555-61.
445. Du ZP, Wu BL, Xie YM, Zhang YL, Liao LD, Zhou F, et al. Lipocalin 2 promotes the migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells through a novel positive feedback loop. *Biochim Biophys Acta*. oct 2015;1853(10 Pt A):2240-50.
446. Tung MC, Hsieh SC, Yang SF, Cheng CW, Tsai RT, Wang SC, et al. Knockdown of lipocalin-2 suppresses the growth and invasion of prostate cancer cells. *Prostate*. 1 sept 2013;73(12):1281-90.
447. Ding G, Fang J, Tong S, Qu L, Jiang H, Ding Q, et al. Over-expression of lipocalin 2 promotes cell migration and invasion through activating ERK signaling to increase SLUG expression in prostate cancer. *Prostate*. 15 juin 2015;75(9):957-68.
448. Candido S, Maestro R, Polesel J, Catania A, Maira F, Signorelli SS, et al. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human cancer. *Oncotarget*. 1 févr 2014;5(6):1576-94.
449. Lippi G, Meschi T, Nouvenne A, Mattiuzzi C, Borghi L. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Cancer. In: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 3 sept 2024]. p. 179-219. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128002636000045>
450. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. août 2012;1826(1):129-69.
451. Rodvold JJ, Mahadevan NR, Zanetti M. Lipocalin 2 in cancer: when good immunity goes bad. *Cancer Lett*. 28 mars 2012;316(2):132-8.
452. Bolignano D, Coppolino G, Donato V, Lacquaniti A, Bono C, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new piece of the anemia puzzle? *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 1 juin 2010;16:RA131-5.
453. Miharada K ichi, Hiroyama T, Sudo K, Nagasawa T, Nakamura Y. Lipocalin 2 functions as a negative regulator of red blood cell production in an autocrine fashion. *FASEB J*. nov 2005;19(13):1881-3.
454. Daniels LB, Barrett-Connor E, Clopton P, Laughlin GA, Ix JH, Maisel AS. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*. 20 mars 2012;59(12):1101-9.
455. Katagiri M, Takahashi M, Doi K, Myojo M, Kiyosue A, Ando J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease. *Heart Vessels*. oct 2016;31(10):1595-602.

456. Folkesson M, Kazi M, Zhu C, Silveira A, Hemdahl AL, Hamsten A, et al. Presence of NGAL/MMP-9 complexes in human abdominal aortic aneurysms. *Thromb Haemost.* août 2007;98(2):427-33.
457. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* janv 2006;26(1):136-42.
458. Oberoi R, Bogalle EP, Matthes LA, Schuett H, Koch AK, Grote K, et al. Lipocalin (LCN) 2 Mediates Pro-Atherosclerotic Processes and Is Elevated in Patients with Coronary Artery Disease. *PLOS ONE.* 14 sept 2015;10(9):e0137924.
459. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation.* janv 1994;89(1):36-44.
460. te Boekhorst BC, Bovens SM, Hellings WE, van der Kraak PH, van de Kolk KW, Vink A, et al. Molecular MRI of murine atherosclerotic plaque targeting NGAL: a protein associated with unstable human plaque characteristics. *Cardiovasc Res.* 15 févr 2011;89(3):680-8.
461. Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD, Magnusson NE. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med.* 27 nov 2017;56(1):5-18.
462. Neutrophil Activation Status in Stable Coronary Artery Disease | PLOS ONE [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0001056>
463. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, Schmitt M, Schömig A. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation.* 15 sept 1996;94(6):1239-46.
464. Järemo P, Hansson G, Nilsson O. Elevated inflammatory parameters are associated with lower platelet density in acute myocardial infarctions with ST-elevation. *Thromb Res.* 15 déc 2000;100(6):471-8.
465. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread Coronary Inflammation in Unstable Angina. *New England Journal of Medicine.* 4 juill 2002;347(1):5-12.
466. Patel PB, Pfau SE, Cleman MW, Brennan JJ, Howes C, Remetz M, et al. Comparison of coronary artery specific leukocyte-platelet conjugate formation in unstable versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 15 févr 2004;93(4):410-3.
467. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation.* 3 déc 2002;106(23):2894-900.
468. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 16 nov 2004;44(10):1945-56.

469. Li C, Zhang Z, Peng Y, Gao H, Wang Y, Zhao J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are associated with the presence and severity of coronary heart disease. *PLOS ONE*. 6 août 2019;14(8):e0220841.
470. Soyulu K, Aksan G, Nar G, Özdemir M, Gülel O, İnci S, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. juin 2015;15(6):450-5.
471. Kafkas N, Demponeras C, Zoubouloglou F, Spanou L, Babalis D, Makris K. Serum Levels of Gelatinase Associated Lipocalin as Indicator of the Inflammatory Status in Coronary Artery Disease. *Int J Inflam*. 2012;2012:189797.
472. Zografos T, Haliassos A, Korovesis S, Giazitzoglou E, Voriadis E, Katritsis D. Association of neutrophil gelatinase-associated lipocalin with the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1 oct 2009;104(7):917-20.
473. Falke P, Elneihoum AM, Ohlsson K. Leukocyte activation: relation to cardiovascular mortality after cerebrovascular ischemia. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(2):97-101.
474. Elneihoum AM, Falke P, Hedblad B, Lindgärde F, Ohlsson K. Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors. *Atherosclerosis*. mai 1997;131(1):79-84.
475. Leukocyte Activation Detected by Increased Plasma Levels of Inflammatory Mediators in Patients With Ischemic Cerebrovascular Diseases | *Stroke* [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.STR.27.10.1734>
476. Martínez-Martínez E, Buonafina M, Boukhalfa I, Ibarrola J, Fernández-Celis A, Kolkhof P, et al. Aldosterone Target NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) Is Involved in Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction Through NFκB Pathway. *Hypertension*. déc 2017;70(6):1148-56.
477. Freitas IA de, Lima N de A, Silva GB da, Castro RL de, Patel P, Lima CC de V, et al. Novel biomarkers in the prognosis of patients with atherosclerotic coronary artery disease. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. nov 2020;39(11):667-72.
478. Fan Y, Zou C. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. mars 2019;26(4):444-6.
479. Helanova K, Littnerova S, Kubena P, Ganovska E, Pavlusova M, Kubkova L, et al. Prognostic impact of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and B-type natriuretic in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary PCI: a prospective observational cohort study. *BMJ Open*. 5 oct 2015;5(10):e006872.
480. Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R, Jensen JS, Flyvbjerg A, Galatius S, et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 24 juill 2012;60(4):339-45.
481. Han X, Zhang S, Chen Z, Adhikari BK, Zhang Y, Zhang J, et al. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. nov 2020;510:298-310.

482. Palazzuoli A, Beltrami M, Pellegrini M, Nuti R. Natriuretic peptides and NGAL in heart failure: does a link exist? *Clin Chim Acta*. 20 nov 2012;413(23-24):1832-8.
483. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Simic D, Radovanovic S, Simic T. Novel Biomarkers of Heart Failure. *Adv Clin Chem*. 2017;79:93-152.
484. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)*. 16 mai 2018;132(9):909-23.
485. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/30/10/1229/504757>
486. Bolignano D, Basile G, Parisi P, Coppolino G, Nicocia G, Buemi M. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res*. févr 2009;12(1):7-14.
487. Mlodawska E, Tomaszuk-Kazberuk A, Lopatowska P, Waszkiewicz E, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, et al. Matrix Metalloproteinase Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Complex Predicts Atrial Fibrillation Recurrence after Electrical Cardioversion in Obese Patients. *Cardiorenal Med*. nov 2016;7(1):11-20.
488. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Pawlak K, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology (Carlton)*. avr 2008;13(2):153-6.
489. Araos P, Amador CA. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an immunomodulator in endocrine hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1006790.
490. Chung EYM, Trinh K, Li J, Hahn SH, Endre ZH, Rogers NM, et al. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:868658.
491. Araos P, Prado C, Lozano M, Figueroa S, Espinoza A, Berger T, et al. Dendritic cells are crucial for cardiovascular remodeling and modulate neutrophil gelatinase-associated lipocalin expression upon mineralocorticoid receptor activation. *J Hypertens*. juill 2019;37(7):1482-92.
492. Tarjus A, Martínez-Martínez E, Amador C, Latouche C, El Moghrabi S, Berger T, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, a Novel Mineralocorticoid Biotarget, Mediates Vascular Profibrotic Effects of Mineralocorticoids. *Hypertension*. juill 2015;66(1):158-66.
493. Aksan G, İnci S, Nar G, Sigirci S, Gedikli Ö, Soylu K, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension. *Clin Invest Med*. 8 avr 2015;38(2):E53-62.
494. Lupu L, Rozenfeld KL, Zahler D, Morgan S, Merdler I, Shtark M, et al. Detection of Renal Injury Following Primary Coronary Intervention among ST-Segment Elevation
-

- Myocardial Infarction Patients: Doubling the Incidence Using Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Renal Biomarker. *J Clin Med*. 14 mai 2021;10(10):2120.
495. Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. juill 2000;9(4):427-34.
496. Sutton TA, Molitoris BA. Mechanisms of cellular injury in ischemic acute renal failure. *Semin Nephrol*. sept 1998;18(5):490-7.
497. Yang J, Mori K, Li JY, Barasch J. Iron, lipocalin, and kidney epithelia. *Am J Physiol Renal Physiol*. juill 2003;285(1):F9-18.
498. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. déc 2004;15(12):3073-82.
499. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. mars 2008;19(3):547-58.
500. Srichai MB, Hao C, Davis L, Golovin A, Zhao M, Moeckel G, et al. Apoptosis of the Thick Ascending Limb Results in Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol*. août 2008;19(8):1538-46.
501. Ma Q, Devarajan P. Induction of proapoptotic Daxx following ischemic acute kidney injury. *Kidney Int*. août 2008;74(3):310-8.
502. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. sept 2011;22(9):1748-57.
503. Karademir LD, Dogruel F, Kocyigit I, Yazici C, Unal A, Sipahioglu MH, et al. The efficacy of theophylline in preventing cisplatin-related nephrotoxicity in patients with cancer. *Ren Fail*. juin 2016;38(5):806-14.
504. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *Anesthesiology*. avr 2010;112(4):998-1004.
505. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2 avr 2005;365(9466):1231-8.
506. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. sept 2017;31(3):331-44.
507. Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu KY, Fox AA, Collard CD, Shernan SK, et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Postoperative Kidney Injury in Adult Cardiac Surgical Patients. *Anesth Analg*. 1 juin 2010;110(6):1541-7.
508. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol*. août 2003;14(8):2178-87.

509. Behrend T, Miller SB. Acute renal failure in the cardiac care unit: Etiologies, outcomes, and prognostic factors. *Kidney International*. juill 1999;56(1):238-43.
510. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med*. avr 2008;36(4 Suppl):S159-165.
511. de Geus HRH, Bakker J, Lesaffre EMEH, le Noble JLML. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2011;183(7):907-14.
512. Kamis F, Yegenaga I, Musul M, Baydemir C, Bek S, Kalender B, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels during the first 48 hours of intensive care may indicate upcoming acute kidney injury. *Journal of Critical Care*. août 2016;34:89-94.
513. Matsa R, Ashley E, Sharma V, Walden AP, Keating L. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of new onset acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(4):R137.
514. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med*. mars 2010;36(3):444-51.
515. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. déc 2020;16(12):747-64.
516. Xu K, Shang N, Levitman A, Corker A, Kudose S, Yaeh A, et al. Elevated Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Associated With the Severity of Kidney Injury and Poor Prognosis of Patients With COVID-19. *Kidney Int Rep*. 8 oct 2021;6(12):2979-92.
517. Albert C, Zapf A, Haase M, Röver C, Pickering JW, Albert A, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Clinical Laboratory Platforms for the Prediction of Acute Kidney Injury and the Associated Need for Dialysis Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. déc 2020;76(6):826-841.e1.
518. Elitok S, Kuppe H, Devarajan P, Bellomo R, Isermann B, Westphal S, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin/Hepcidin-25 Ratio for Early Identification of Patients at Risk for Renal Replacement Therapy After Cardiac Surgery: A Substudy of the BICARBONATE Trial. *Anesth Analg*. 1 déc 2021;133(6):1510-9.
519. Ho J, Reslerova M, Gali B, Gao A, Bestland J, Rush DN, et al. Urinary Hepcidin-25 and Risk of Acute Kidney Injury Following Cardiopulmonary Bypass. *Clin J Am Soc Nephrol*. oct 2011;6(10):2340-6.
520. Mellroy DR, Wagener G, Lee HT. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: The Effect of Baseline Renal Function on Diagnostic Performance. *Clin J Am Soc Nephrol*. févr 2010;5(2):211-9.
521. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, Kartal J, Khoury PR, Nickolas TL, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. janv 2007;22(1):101-8.

522. Chaudhary K, Phadke G, Nistala R, Weidmeyer CE, McFarlane SI, Whaley-Connell A. The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive chronic kidney disease. *Curr Diab Rep.* févr 2010;10(1):37-42.
523. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, Aloisi C, Nicocia G, Frisina N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2007;27(4):373-8.
524. Ding H, He Y, Li K, Yang J, Li X, Lu R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol.* mai 2007;123(2):227-34.
525. Rubinstein T, Pitashny M, Putterman C. The novel role of neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL)/Lipocalin-2 as a biomarker for lupus nephritis. *Autoimmun Rev.* janv 2008;7(3):229-34.
526. Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol.* déc 2009;5(12):677-89.
527. Shemin D, Dworkin LD. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a Biomarker for Early Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics.* avr 2011;27(2):379-89.
528. Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, Mori T, Ishikawa K, Shiroki R, et al. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin levels in a rat model of upper urinary tract infection. *J Urol.* mai 2009;181(5):2326-31.
529. Yilmaz A, Sevketoğlu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol.* déc 2009;24(12):2387-92.
530. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* févr 2009;4(2):337-44.
531. Gharishvandi F, Kazerouni F, Ghanei E, Rahimipour A, Nasiri M. Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension. *Iran Biomed J.* 2015;19(2):76-81.
532. Smith ER, Lee D, Cai MM, Tomlinson LA, Ford ML, McMahon LP, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin may aid prediction of renal decline in patients with non-proteinuric Stages 3 and 4 chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant.* juin 2013;28(6):1569-79.
533. Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest.* nov 2010;120(11):4065-76.
534. Ntriniias T, Papatotiriou M, Balta L, Kalavrizioti D, Vamvakas S, Papachristou E, et al. Biomarkers in Progressive Chronic Kidney Disease. Still a Long Way to Go. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 1 déc 2019;40(3):27-39.

535. Khan Z, Pandey M. Role of kidney biomarkers of chronic kidney disease: An update. *Saudi J Biol Sci.* sept 2014;21(4):294-9.
536. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E, Malyszko JS, Poniatowski B, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2-4 chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2008;30(6):625-8.
537. Giasson J, Li GH, Chen Y. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a new biomarker for non--acute kidney injury (AKI) diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets.* août 2011;10(4):272-82.
538. Are Urinary Tubular Injury Markers Useful in Chronic Kidney Disease? A Systematic Review and Meta Analysis - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27907168/>
539. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dialyzed patients is related to residual renal function, type of renal replacement therapy and inflammation - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20068352/>
540. Value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in distinguishing between acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) - PMC [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5608597/>
541. Importance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in differential diagnosis of acute and chronic renal failure - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25389480/>
542. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 3 juin 2008;148(11):810-9.
543. Expression of NGAL-specific cells and mRNA levels correlate with inflammation in the salivary gland, and its overexpression in the saliva, of patients with primary Sjögren's syndrome - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32686529/>
544. Identification of potential saliva and tear biomarkers in primary Sjögren's syndrome, utilising the extraction of extracellular vesicles and proteomics analysis - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122643/>
545. Postpartum human breast milk levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)/NGAL complex in normal and pregnancies complicated with insulin-dependent gestational diabetes mellitus. A prospective pilot case-control study - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353996/>
546. Che-Yuan Wu , Kritleen K Bawa , Michael Ouk , Nathan Leung , Di Yu , Krista L Lanctôt , Nathan Herrmann , Maureen Pakosh , Walter Swardfager. Neutrophil activation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis

of protein markers in blood and cerebrospinal fluid - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712109/>

547. Serum and cerebrospinal fluid Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels as biomarkers for the conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34365256/>

548. The role of cerebrospinal fluid levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and electroencephalography in the assessment of impaired consciousness in the context of infection - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36803989/>

549. What is the performance of novel synovial biomarkers for detecting periprosthetic joint infection in the presence of inflammatory joint disease? - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33380185/>

550. [Glucose, Lactate, NGAL and Coefficient of Energy Balance in Synovial Fluid in Patients with Hip and Knee Prosthetic Joint Infection] - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35247240/>

551. Zida Huang , Zijie Zhang , Mengqing Li , Wenbo Li , Xinyu Fang , Wenming Zhang. Synovial fluid neutrophil gelatinase-associated lipocalin can be used to accurately diagnose prosthetic joint infection - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35987468/>

552. Evaluation of Lipocalin-2 as a Biomarker of Periprosthetic Joint Infection - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316624/>

553. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential novel biomarker for ventilator-associated lung injury - PMC [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436233/>

554. Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) promotes airway remodelling in chronic obstructive pulmonary disease - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381600/>

555. Combined serum biomarkers in the noninvasive diagnosis of complicated parapneumonic effusions and empyema - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31215423/>

556. Hybrid panel of biomarkers can be useful in the diagnosis of pleural and peritoneal effusions - PubMed [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31310745/>

557. Beghini J, Giraldo PC, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Concentration in Vaginal Fluid. *Reprod Sci.* 1 août 2015;22(8):964-8.

558. Vaginal Inflammation: Association between Leukocyte Concentration and Levels of Immune Mediators - PubMed [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773532/>

559. Microbial invasion and histological chorioamnionitis upregulate neutrophil-gelatinase associated lipocalin in preterm prelabor rupture of membranes - PubMed [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25424376/>
560. Rashidi HH, Sen S, Palmieri TL, Blackmon T, Wajda J, Tran NK. Early Recognition of Burn- and Trauma-Related Acute Kidney Injury: A Pilot Comparison of Machine Learning Techniques. *Sci Rep*. 14 janv 2020;10(1):205.
561. Sittihakote N, Danvirutai P, Anutrakulchai S, Tuantranont A, Srichan C. Empowering an Acute Kidney Injury 3D Graphene-Based Sensor Using Extreme Learning Machine. *ACS Omega*. 14 mai 2024;9(19):21276-86.
562. Chen S, Fan J, Pishgar E, Alaei K, Placencia G, Pishgar M. Machine Learning-Based Prediction of ICU Mortality in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury Patients Using MIMIC-IV Database with Validation from eICU Database [Internet]. arXiv; 2025 [cité 4 août 2025]. Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/2502.17978>
563. Bujang MA. Requirements for Minimum Sample Size for Sensitivity and Specificity Analysis. *JCDR* [Internet]. 2016 [cité 5 août 2025]; Disponible sur: http://jcdcr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=10&page=YE01&issn=0973-709x&id=8744
564. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J*. 1 sept 2003;20(5):453-8.
565. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. oct 1985;13(10):818-29.
566. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. août 1981;9(8):591-7.
567. Selby NM, Hill R, Fluck RJ, NHS England « Think Kidneys » AKI Programme. Standardizing the Early Identification of Acute Kidney Injury: The NHS England National Patient Safety Alert. *Nephron*. 2015;131(2):113-7.
568. Gaião S, Cruz DN. Baseline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus? *Nephrol Dial Transplant*. déc 2010;25(12):3812-4.
569. De Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Depondt E, Ottolenghi C, Rabier D. Insuffisance hépatocellulaire. In: de Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Depondt E, Ottolenghi C, Rabier D, éditeurs. *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme* [Internet]. Paris: Springer; 2013 [cité 29 sept 2024]. p. 389-400. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0046-2_31
570. Nessler N, Matthay MA, Seguin P, Nessler N. Choc septique : définitions, épidémiologie, monitoring et principes thérapeutiques.
571. Filali A. Du sepsis au choc septique. 2016;

572. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801-10.
573. Bloch A, Merz T. Instabilité hémodynamique. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*. 16 juin 2015;15.
574. biorbyt explore bioreagent. Human NGAL ELISA Kit. 2021.
575. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices [Internet]. OJ L oct 27, 1998. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1998/79/oj/eng>
576. Vassault A, Hulin A, Chapuzet E, Arnaud J, Giroud C, Sfbc MDSG 2 ADL. Vérification/validation des performances d'une méthode d'analyse. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 déc 2010;68 Spec No 1(1):247-94.
577. International Vocabulary of Metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM), 3rd edition [Internet]. 2012 [cité 4 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.bipm.org/doi/10.59161/JCGM200-2012>
578. A.Vassault. Specifications_normes_acceptabilite_validation_techniques.pdf. *Ann Biol Clin (Paris)*. déc 1999;57(6):685-95.
579. ANSES_GuideValidation.pdf [Internet]. 2015 [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES_GuideValidation.pdf
580. Jacquet F. Validation des méthodes d'analyse quantitative par le profil d'exactitude. Conclusion. *Cahier des Techniques de l'INRA*. 2010;135.
581. International Organization for Standardization. ISO 15189:2022(E) Medical laboratories – Requirements for quality and competence, Fourth edition, 2022-12-01.
582. Clinical and Laboratory Standards Institute, éditeur. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. 3. ed. Wayne, Pa: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. 60 p. (Document / Clinical and Laboratory Standards Institute).
583. Henny J. Concept de valeurs de référence. *EMC - Biologie Médicale*. janv 2006;1(1):1-7.
584. Poukkanen M, Vaara ST, Pettilä V, Kaukonen KM, Korhonen AM, Hovilehto S, et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units. *Acta Anaesthesiol Scand*. août 2013;57(7):863-72.
585. Han SS, Ahn SY, Ryu J, Baek SH, Chin HJ, Na KY, et al. Proteinuria and hematuria are associated with acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol*. 2014; 15: 93. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-93> PMID: 24942179.
586. Linder A, Fjell C, Levin A, Walley KR, Russell JA, Boyd JH. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2014;189(9):1075-81.

587. Shinjo H, Sato W, Imai E, Kosugi T, Hayash iH, Nishimura K, et al. Comparison of kidney disease: improving global outcomes and acute kidney injury network criteria for assessing patients in intensive care units. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18: 737–745. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0915-4> PMID: 24282066.
588. Peng Q, Zhang L, Ai Y, Zhang L. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care septic patients based on the KDIGO guidelines. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127:1820–6.
589. Libório AB, Leite TT, Neves FM, et al. AKI complications in critically ill patients: association with mortality rates and RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:21.
590. Heegard KD, Stewart IJ, Cap AP, Sosnov JA, Kwan HK, Glass KR, et al. Early acute kidney injury in military casualties. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 78: 988–993. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000607> PMID: 25909420.
591. Ralib AM, Nor MBM. Acute kidney injury in a Malaysian intensive care unit: assessment of incidence, risk factors, and outcome. *J Crit Care*. 2015; 30: 636–642. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.01.018> PMID: 25701354.
592. Santos PR, Monteiro DLS. Acute kidney injury in an intensive care unit of a general hospital with emergency room specializing in trauma: an observational prospective study. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 30. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0026-4> PMID: 25885883.
593. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, et al. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2231.
594. Jiang L, Zhu Y, Luo X, Wen Y, Du B, Wang M, et al. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care units in Beijing: the multi-center BAKIT study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):468.
595. Jentzer JC, Breen T, Sidhu M, Barsness GW, Kashani K. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in cardiac intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*. 1 déc 2020;60:127-34.
596. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. mai 2002;39(5):930-6.
597. Endeshaw AS, Tarekegn F, Bayu HT, Ayalew SB, Gete BC. The magnitude of mortality and its determinants in Ethiopian adult intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery [Internet]*. déc 2022 [cité 4 mai 2025];84. Disponible sur: https://journals.lww.com/annals-of-medicine-and-surgery/fulltext/2022/12000/the_magnitude_of_mortality_and_its_determinants_in.10.aspx
598. Weigl W, Adamski J, Goryński P, Kański A, Hultström M. Mortality rate is higher in Polish intensive care units than in other European countries. *Intensive Care Med*. 1 sept 2017;43(9):1430-2.
599. Adams CO, Daniel EO, Galadima AZ, Abubakar I, Joseph E, Shedul G, et al. Mortality Pattern Among Patients Admitted to the Intensive Care Unit in a Tertiary Health Institution in Abuja – Nigeria: 18-year Review. *J Fam Med Health Care*. oct 2021;7(3):77-82.

600. Resche-Rigon M, Azoulay E, Chevret S. Evaluating mortality in intensive care units: contribution of competing risks analyses. *Critical Care*. 1 déc 2005;10(1):R5.
601. Society of Critical Care Medicine (SCCM) [Internet]. [cité 4 mai 2025]. Critical Care Statistics. Disponible sur: <https://www.sccm.org/communications/critical-care-statistics>
602. Mehta S.,Asha Kumari, Deepika Dalal, Rajesh Kumar. Correlations of NGAL with Age, Haemoglobin and Platelet Counts in Chronic Myeloid Leukemia Cases and Controls. déc 2018 [cité 4 mai 2025]; Disponible sur: https://ijshr.com/IJSHR_Vol.3_Issue.4_Oct2018/IJSHR0039.pdf
603. Radwan G, Yousef A, Bayomy M. Assessment of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney diseases and its relation to age. *Recent Research in Genetics and Genomics*. 1 août 2023;5(1):0-0.
604. Dogliotti G, Galliera E, Licastro F, Porcellini E, Corsi MM. Serum neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL) levels in Down's syndrome patients. *Immun Ageing*. déc 2010;7(1):1-3.
605. Engström J, Koozi H, Didriksson I, Larsson A, Friberg H, Frigyesi A, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin independently predicts dialysis need and mortality in critical COVID-19. *Sci Rep*. 20 mars 2024;14(1):6695.
606. Koeze J, Van Der Horst ICC, Keus F, Wiersema R, Dieperink W, Kootstra-Ros JE, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin at intensive care unit admission as a predictor of acute kidney injury progression. *Clinical Kidney Journal*. 28 déc 2020;13(6):994-1002.
607. Jover E, Matilla L, Martín-Núñez E, Garaikoetxea M, Navarro A, Fernández-Celis A, et al. Sex-dependent expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in aortic stenosis. *Biol Sex Differ*. 12 déc 2022;13(1):71.
608. Prashant P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a potential early biomarker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Int J Biochem Mol Biol*. 2024;15(1):1-7.
609. Kahdem AA, DyabAllawi AA, Nada SZ, Turki KM. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in early detection of nephropathy in type 2 diabetic Iraqi patients. *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad*. 2 avr 2017;59(1):74-8.
610. Fathimah M, Alicezah MK, Thevarajah M. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL): an early marker for diabetic nephropathy. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 1 mars 2012;32(1):19-24.
611. Bonnard B, El Moghrabi S, Ueda K, Lattenist L, Soulie M, López-Andrés N, et al. NGAL is a Novel Target in Hypertension by Modulating the NCC-Mediated Renal Na Balance. *Hypertension*. sept 2023;80(9):1860-70.
612. Frederic JAISSE. Agence nationale de la recherche. [cité 6 mai 2025]. NGAL, a novel target in Hypertension and associated comorbidities. Disponible sur: <https://anr.fr/Project-ANR-19-CE14-0013>

613. Dinna N. Cruz , Sergio Gaiao , Alan Maisel , Claudio Ronco and Prasad Devarajan. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/cclm-2012-0307/html>
614. van Deursen VM, Damman K, Voors AA, van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, et al. Prognostic Value of Plasma Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin for Mortality in Patients With Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. janv 2014;7(1):35-42.
615. Alexandra Frogoudaki , Constantinos Andreou , John Parissis , Christos Maniotis , Maria Nikolaou , Ioannis Rizos , Gerasimos Filippatos , John Lekakis. Clinical and prognostic implications of plasma NGAL and NT-proBNP in adult patients with congenital heart disease. *International journal of cardiology* [Internet]. 20 déc 2014 [cité 6 mai 2025];177(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25449518/>
616. James J. H. Chong, Richard L. Prince, Peter L. Thompson, Sujitha Thavapalachandran et al. Association Between Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cardiac Disease Hospitalizations and Deaths in Older Women. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 1 août 2019 [cité 6 mai 2025];8(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30595080/>
617. Moriya H, Mochida Y, Ishioka K, Oka M, Maesato K, Hidaka S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an indicator of interstitial damage and a predictor of kidney function worsening of chronic kidney disease in the early stage: a pilot study. *Clin Exp Nephrol*. déc 2017;21(6):1053-9.
618. Basturk T, Sari O, Koc Y, Eren N, Isleem M, Kara E, et al. Prognostic significance of NGAL in early stage chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol*. juin 2017;69(3):307-12.
619. Paragas I, Qui A, Zhang Q, et al. The functional role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in a murine model of ischemic kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(4):693-702.
620. Cao S, Pan Y, Terker AS, Arroyo Ornelas JP, Wang Y, Tang J, et al. Epidermal growth factor receptor activation is essential for kidney fibrosis development. *Nat Commun*. 14 nov 2023;14(1):7357.
621. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*. avr 2013;207(4):663-72.
622. Tang J, Liu N, Tolbert E, Ponnusamy M, Ma L, Gong R, et al. Sustained activation of EGFR triggers renal fibrogenesis after acute kidney injury. *Am J Pathol*. juill 2013;183(1):160-72.
623. AbdelRazic MI, Hakeem GLA, Hanna MS, Mohamed OM, Abuelela IS. Enhanced mortality prediction in pediatric sepsis using NGAL: A comparison with PRISM III scores in critical care settings. *Eur J Pediatr*. 15 févr 2025;184(3):201.

624. Otto GP, Hurtado-Oliveros J, Chung HY, Knoll K, Neumann T, Müller HJ, et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Primarily Related to Inflammation during Sepsis: A Translational Approach. *PLOS ONE*. 20 avr 2015;10(4):e0124429.
625. Nacaroglu HT, Gayret OB, Erol M, Buke O, Zengi O, Tasdemir M, et al. Biomarkers of airway and systemic inflammation in obese asthmatic paediatric patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1 nov 2017;45(6):534-40.
626. Wang J, Lv H, Luo Z, Mou S, Liu J, Liu C, et al. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD. *Respiratory Research*. 27 mars 2018;19(1):47.
627. Baykal ND, Mermit B, Alp HH, Yıldız H. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), hypoxia-induced factor-1 alpha (HIF-1α) and apelin 13 levels as new potential biomarkers for pulmonary thromboembolism: A prospective clinical study. *Respiratory Medicine*. 1 nov 2024;233:107776.
628. Junichiro Kawagoe, Yuta Kono, Yuki Togashi, Mayuko Ishiwari. ResearchGate. 2020 [cité 6 mai 2025]. Serum NGAL is elevated in patients with asthma and persistent airflow obstruction. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/340616266_Serum_NGAL_is_elevated_in_patients_with_asthma_and_persistent_airflow_obstruction
629. Duru S, UÇAR F, Kurt EB. Human Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: A New Biomarker in Asthma-COPD Overlap Syndrome [Internet]. Research Square; 2021 [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-149377/v1>
630. Carlo D, Angelina. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in sera and urine of patients with kidney tumors. *Oncology Letters*. 1 mai 2013;5(5):1677-81.
631. Ben Khadhra H, Rose-Robert F, Herpe YE, Sevestre H, Choukroun G, Catherine L, et al. ARCHITECT® urine-neutrophil gelatinase-associated lipocalin (u-NGAL) assay as new prognostic marker for clear cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) (preliminary results). *Int Urol Nephrol*. 1 janv 2021;53(1):59-67.
632. Zhang XF, Zhang Y, Zhang XH, Zhou SM, Yang GG, Wang OC, et al. Clinical significance of Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) expression in primary rectal cancer. *BMC Cancer*. 6 mai 2009;9(1):134.
633. Candido S, Abrams SL, Steelman LS, Lertpiriyapong K, Fitzgerald TL, Martelli AM, et al. Roles of NGAL and MMP-9 in the tumor microenvironment and sensitivity to targeted therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 1 mars 2016;1863(3):438-48.
634. Bchir S, Nasr HB, Bouchet S, Benzarti M, Garrouch A, Tabka Z, et al. Concomitant elevations of MMP-9, NGAL, proMMP-9/NGAL and neutrophil elastase in serum of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cell Mol Med*. juill 2017;21(7):1280-91.

635. Chen S, Chen X chan, Lou X hui, Qian S, Ruan Z. Determination of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a prognostic biomarker of acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2019;492:72-7.
636. Han M. The impact of instant neutrophil gelatinase-associated lipocalin level on the severity of septic acute kidney injury. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2023;(27):1174 6-1175 4.
637. Mitaka C, Ishibashi C, Kawagoe I, Hashimoto T, Takahashi M, Satoh D, et al. Correlation between urinary biomarker and organ failure in patients with sepsis and patients after esophagectomy: a prospective observational study. *Journal of Intensive Care*. 17 janv 2020;8(1):11.
638. Yohan Park, Tae Hyun Ban, Hyung Duk Kim et al, Byung Ha Chung. ResearchGate. 2019 [cité 6 mai 2025]. Mortality prediction of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients requiring continuous renal replacement therapy. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/342748541_Mortality_prediction_of_serum_neutrophil_gelatinase-associated_lipocalin_in_patients_requiring_continuous_renal_replacement_therapy
639. Duda I, Krzych Ł. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Useful for Predicting Mortality in Critically Ill Patients. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 [cité 7 mai 2025];10. Disponible sur: <https://consensus.app/papers/plasma-neutrophil-gelatinaseassociated-lipocalin-is-duda-krzych/3f77e176d191569cbfb6642eed0c367/>
640. Lacquaniti A, Giardina M, Lucisano S, Messina R, Buemi A, Risitano CD, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and endothelial progenitor cells (EPCs) evaluation in aortic aneurysm repair. *Current vascular pharmacology*. 2014;11 6:1001-10.
641. Shaker O, El-Shehaby A, El-Khatib M. Early Diagnostic Markers for Contrast Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Angiology*. 1 nov 2010;61(8):731-6.
642. Papadopoulou-Marketou N, Skevaki C, Kosteria I, Peppia M, Chrousos G, Papassotiriou I, et al. NGAL and cystatin C: two possible early markers of diabetic nephropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus: one year follow up. *Hormones*. 2014;14:232-40.
643. Poniatowski B, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Dobrzycki S. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker of Renal Function in Patients with Chronic Heart Failure and Coronary Artery Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32(2):77-80.
644. Ali H, Abu-Farha M, Alshawaf E, Devarajan S, Bahbahani Y, Al-Khairi I, et al. Association of significantly elevated plasma levels of NGAL and IGFBP4 in patients with diabetic nephropathy. *BMC Nephrology*. 11 févr 2022;23(1):64.
645. Steflea RM, Stoicescu ER, Aburel O, Horhat FG, Vlad SV, Bratosin F, et al. Evaluating Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Pediatric CKD: Correlations with Renal Function and Mineral Metabolism. *Pediatric Reports*. déc 2024;16(4):1099-114.

646. Bacci MR, Chehter EZ, Azzalis LA, Costa de Aguiar Alves B, Fonseca FLA. Serum NGAL and Cystatin C Comparison With Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio and Inflammatory Biomarkers as Early Predictors of Renal Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes. *Kidney Int Rep.* 15 oct 2016;2(2):152-8.
647. Szewczyk M, Wielkoszyński T, Zakliczyński M, Zembala M. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine, and glomerular filtration rate in patients after heart and lung transplantation. *Transplantation proceedings.* 2009;41 8:3242-3.
648. Diker S, Senol A, Sirkeci O, Kockar C, Çil N, Ozkart B. Can neutrophil gelatinase-associated lipocalin be a novel and efficient marker to predict the clinical course of acute pancreatitis? *European review for medical and pharmacological sciences.* 2024;28 2:702-8.
649. Gümüş A, Ozkaya S, Ozyurt S, Çınarka H, Kırbaş A, Sahin U, et al. A novel biomarker in the diagnosis of parapneumonic effusion: neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Multidisciplinary Respiratory Medicine [Internet].* 2014 [cité 7 mai 2025];9. Disponible sur: <https://consensus.app/papers/a-novel-biomarker-in-the-diagnosis-of-parapneumonic-g%C3%BCm%C3%BC%C5%9F-ozkaya/7707aca5c12e562c997e7e86e28ccf1b/>
650. Wadsworth C, Sluis VH van der, Zabron A, Boberg K, Pereira SP, Edwards RJ, et al. PWE-133 Increased levels of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in the plasma of cholangiocarcinoma patients. *Gut.* 2012;61:350-1.
651. Yavuz S, Anarat A, Acartürk S, Dalay AC, Kesiktaş E, Yavuz M, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as an indicator of acute kidney injury and inflammation in burned children. *Burns.* juin 2014;40(4):648-54.
652. Smertka M, Wroblewska J, Suchojad A, Majcherczyk M, Jadamus-Niebroj D, Owsianka-Podlesny T, et al. Serum and Urinary NGAL in Septic Newborns. *BioMed Research International.* 2014;2014(1):717318.
653. Jia X yan, Wei K, Chen J, Xi L he, Kong X lei, Wei Y, et al. Association of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin with parameters of CKD–MBD in maintenance hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab.* nov 2021;39(6):1058-65.
654. Lertrit A, Worawichawong S, Vanavan S, Chittamma A, Muntham D, Radinahamed P, et al. Independent associations of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum uric acid with interstitial fibrosis and tubular atrophy in primary glomerulonephritis. *IJNRD.* 20 avr 2016;9:111-8.
655. Tomczak J, Wasilewska A, Milewski R. Urine NGAL and KIM-1 in children and adolescents with hyperuricemia. *Pediatr Nephrol.* 1 sept 2013;28(9):1863-9.
656. Lacquaniti A, Donato V, Pintaudo B, Di Vieste G, Chirico V, Buemi A, et al. “Normoalbuminuric” diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL. *Acta Diabetol.* 1 déc 2013;50(6):935-42.

657. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. août 2007;293(2):C584-96.
658. Van Nynatten LR, Miller MR, Patel MA, Daley M, Filler G, Badrnya S, et al. A novel multiplex biomarker panel for profiling human acute and chronic kidney disease. *Sci Rep*. 1 déc 2023;13(1):21210.
659. Basile G, Bellone F, Catalano A, Maltese G, Corica F, Squadrito G, et al. Is the relationship between erythropoiesis and renal function one of the secrets of extreme longevity? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 1 avr 2023;33(4):868-72.
660. Yamashita T, Doi K, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, et al. Evaluation of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in acute kidney injury: a prospective observational study. *Crit Care*. 19 déc 2014;18(6):716.
661. Dai X, Zeng Z, Fu C, Zhang S, Cai Y, Chen Z. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care*. 6 mai 2015;19(1):223.
662. Tecson KM, Erhardtsen E, Eriksen PM, Gaber AO, Germain M, Golestaneh L, et al. Optimal cut points of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury among critically ill adults: retrospective determination and clinical validation of a prospective multicentre study. *BMJ Open*. 10 juill 2017;7(7):e016028.
663. Mahadevaiah M, Nidasale Thimmaiah MM, Sashank Yerramsetty V, Kumar J, Kumar R. Diagnostic relevance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in early detection of acute kidney injury. *Journal of Emergency Practice and Trauma*. 1 juill 2021;7(2):88-92.
664. Zhou H, Cui J, Lu Y, Sun J, Liu J. Meta-analysis of the diagnostic value of serum, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the detection of acute kidney injury in patients with sepsis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 1 avr 2021;21(4):1-11.
665. Gupta B, Tiwari P, Subramanian A, Mahajan S, Kalaivani M, Bindra A, et al. Evaluation of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early diagnostic marker of acute kidney injury (AKI) in critically ill trauma patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2023;39(2):292-301.
666. Pei Y, Zhou G, Wang P, Shi F, Ma X, Zhu J. Serum cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, klotho and fibroblast growth factor-23 in the early prediction of acute kidney injury associated with sepsis in a Chinese emergency cohort study. *European Journal of Medical Research*. 11 mars 2022;27(1):39.
667. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. *Crit Care Med*. févr 2009;37(2):553-60.
668. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. oct 2010;25(10):3283-9.

669. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* sept 2011;58(3):356-65.
670. Kokkoris P, S I, E D, C P, T K, A K, et al. Combination of renal biomarkers predicts acute kidney injury in critically ill adults. *Renal failure* [Internet]. 2012 [cité 13 mai 2025];34(9). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22889061/>
671. Aydoğdu M, G G, B S, S Y, G S, S T, et al. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients. *Disease markers* [Internet]. 2013 [cité 12 mai 2025];34(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23396290/>
672. Gong M, Yang Y, Zhang S. [Value of acute renal injury associated biomarkers for patients in intensive care unit]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* oct 2015;40(10):1083-8.
673. Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep.* 23 janv 2017;7:41012.
674. Patel ML, Mishra H, Sachan R, Singh VK, Gangwar R, Ali W. Diagnostic accuracy of plasma cystatin c and renal resistive index for acute kidney injury in critically ill patients: A prospective observational study. *Nigerian Medical Journal.* 2023;64(5):692-703.
675. Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, et al. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int.* juin 2012;81(12):1254-62.
676. RQ L, ZY M, HG C and ZC L: Diagnostic efficacy of serum NGAL, KIM-1 and Cys-C for acute kidney injury in sepsis patients. *China Med Herald.* 2019;(16):128-31.
677. JX W, HS Z and XL C: Clinical significance of renal biomarkers for early evaluation of acute kidney injury in sepsis. *Chin J Crit Care Intensive Care Med.* 2019;(5):132-8.
678. Jahaj E, Vassiliou AG, Pratikaki M, Gallos P, Mastora Z, Dimopoulou I, et al. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Could Provide Better Accuracy Than Creatinine in Predicting Acute Kidney Injury Development in Critically Ill Patients. *Journal of Clinical Medicine.* janv 2021;10(22):5379.
679. Rubina Nakvi et al. Efficacy of multiple Biomarkers: NGAL, KIM1, Cystatin C and IL18 in predicting pregnancy related acute kidney injury. *Pakistan Journal of Medical Sciences Online.* janv 2023;39(1):34-40.
680. Basu RK, Wong HR, Krawczeski CD, Wheeler DS, Manning PB, Chawla LS, et al. Combining Functional and Tubular Damage Biomarkers Improves Diagnostic Precision for Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 30 déc 2014;64(25):2753-62.
681. McIlroy DR, Farkas D, Matto M, Lee HT. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin combined with delta serum creatinine provides early risk stratification for adverse outcomes after cardiac surgery: a prospective observational study. *Crit Care Med.* mai 2015;43(5):1043-52.

682. Pickering JW, Endre ZH. Linking Injury to Outcome in Acute Kidney Injury: A Matter of Sensitivity. *PLOS ONE*. 23 avr 2013;8(4):e62691.
683. Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bagshaw SM, Wiedermann CJ, et al. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. mars 2018;44(3):323-36.
684. Perianayagam MC, Seabra VF, Tighiouart H, Liangos O, Jaber BL. Serum cystatin C for prediction of dialysis requirement or death in acute kidney injury: a comparative study. *Am J Kidney Dis*. déc 2009;54(6):1025-33.
685. Kim JW, Hong DY, Lee KR, Kim SY, Baek KJ, Park SO. Usefulness of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration for predicting the severity and mortality of patients with community-acquired pneumonia. *Clinica Chimica Acta*. nov 2016;462:140-5.
686. Huang CY, Shih CC, Chung K, Kao KC, Wu HP. Predictive value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute renal failure in patients with severe sepsis. *Journal of the Chinese Medical Association*. août 2016;79(8):428-34.
687. Zhang A, Cai Y, Wang PF, Qu JN, Luo ZC, Chen XD, et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 16 févr 2016;20(1):41.
688. Dalboni MA, Beraldo D de O, Quinto BMR, Blaya R, Narciso R, Oliveira M, et al. Cystatin C at Admission in the Intensive Care Unit Predicts Mortality among Elderly Patients. *ISRN Nephrol*. 24 oct 2013;2013:673795.
689. Hu C, Zhang Z, Hou B, Xue H, Pu X, Ye J. Prognostic value of serum cystatin C in patients with sepsis. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. sept 2023;66(3):573.

Annexes

Annexe 1

LETTRE D'INFORMATION

DESTINEE AUX PARENTS DES PATIENTS

POUR PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

Titre de la recherche : Rôle de la Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) comme biomarqueur précoce de l'atteinte rénale aigue chez les malades adultes admis en unité de soins intensifs

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique en étant le parent/proche du malade en réanimation

Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude.

Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations de réfléchir à la participation de votre malade, et pour demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

BUT DE L'ETUDE : DETERMINER LE ROLE D'UN NOUVEAU BIOMARQUEUR DANS LE DIAGNOSTIC PRECOCE DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE CHEZ LES MALADES EN UNITE DE SOINS INTENSIFS

BENEFICE(S) ATTENDUS :

Meilleure prise en charge des malades

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Le malade sera suivi pendant 7 jours depuis son hospitalisation, des prélèvements de sang seront réalisés dans le cadre de son bilan hospitalier, nous récupérerons par la suite des échantillons pour réaliser le dosage de notre nouveau biomarqueur)

RISQUES POTENTIELS : AUCUN

FRAIS MEDICAUX

Votre collaboration à ce protocole de recherche biomédicale n'entraînera pas de participation financière de votre part. Conformément à la loi, tous les frais liés à l'étude seront pris en charge par le promoteur de l'étude.

LEGISLATION - CONFIDENTIALITE

Ce travail s'intègre dans le cadre d'une thèse de doctorat validée par un comité scientifique

Toute information vous concernant recueillie pendant cet essai sera traitée de façon confidentielle.

Seuls les responsables de l'étude et éventuellement les autorités de Santé pourront avoir accès à ces données. A l'exception de ces personnes -qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical-, votre anonymat sera préservé. La publication des résultats de l'étude ne comportera aucun résultat individuel.

Si vous avez des questions pendant votre participation à cette étude, vous pourrez contacter le médecin responsable de l'étude, le Dr Meherhera, tél : 0550989666

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Vous pouvez également décider en cours d'étude d'arrêter votre participation sans avoir à vous justifier

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement ci-joint.

Annexes 2

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

Je soussigné(e) (nom et prénom du parents du malade),

Accepte de participer à l'étude **Rôle de la Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) comme biomarqueur précoce de l'atteinte rénale aigue chez les malades adultes admis en unité de soins intensifs**

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par le Dr Meherhera Souhila.

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'accepte que les documents du dossier médical de mon parent qui se rapportent à l'étude puissent être accessibles aux responsables de l'étude et éventuellement aux autorités de santé. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

J'ai bien compris que la participation de mon parent à l'étude est volontaire.

Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui lui seront prodigués.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement que mon parent participe à la recherche qui m'est proposée.

Fait à,

le

Nom et signature de l'investigateur

Signature du sujet

Annexes 3

Fiche de renseignement laboratoire central

Date d'admission	---/---/---
Numéro de la fiche	

Identification du patient :

Etablissement hospitalier :				Service :	
Nom :			Prénom(s) :		
Sexe :	M : ☐	Age :	Nom de jeune fille :		
	F : ☐		Profession :		
Date de naissance :		---	---	---	Lieu de naissance :
Adresse :					
TEL :				Adresse électronique :	
Autre personne à joindre :		Nom et Prénom(s) :			TEL :
Consentement du patient pour participer à l'étude : Oui : ☐ Non : ☐ Signature :					

Renseignements cliniques :

Motif d'admission	Medical ☐ chirurgical ☐ traumatisme ☐ accident ☐ autres				
Diagnostic primaire					
Statut physiologique :	Taille :	Poids :			
	Tension artérielle	PS	PD	FC	
	Tabagisme	Oui : ☐ Non : ☐			
	Enceinte	Oui : ☐ Non : ☐			
	Antécédents familiaux :	Oui : ☐ Non : ☐			
Pathologies associées :	Evénement Cardiovasculaire ☐	Détails :	Maladie cardiaque ischémique Maladie vasculaire périphérique Maladie cerebrovasculaire		

	Rénale ☐	Détails :	
	Diabète ☐	Détails :	Date du Diagnostic -- / -- / ---- Insuline ☐ ADO ☐
	Hépatique ☐	Détails :	
	HTA ☐	Détails :	Date du diagnostic : -- / -- / ----
	Traitement de l'HTA ☐	Détails :	Molécule 1 : molécule 2 :
	Autres pathologies	Détails :	
	Prise d'agents néphrotoxiques	Détails :	Produit de contraste radioactif ☐ Inhibiteur de l'enzyme de conversion ☐ Diurétiques ☐ Bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine ☐ Antiinflammatoires stéroïdiens ☐ Cyclosporine ☐ Aucun ☐
	Ventilation mécanique	Détails :	Oui : ☐ Non : ☐
	Vasopresseurs		Oui : ☐ Non : ☐
Résultat primaire	IRA	Détails :	Oui : ☐ Non : ☐ Date de diagnostic : -- / -- / ----
Résultat secondaire	Dialyse	Détails :	Oui : ☐ Non : ☐ Date : -- / -- / ----
	Décès	Détails :	Oui : ☐ Non : ☐ Date : -- / -- / ----

Summary

Introduction : Acute kidney injury (AKI) is a common and feared complication in intensive care unit, affecting up to 50% of critically ill patients. It is associated with significant morbidity and mortality and increased healthcare costs. Despite improvements in management strategies, the diagnosis of AKI still relies heavily on creatinine levels and urine output, which are late and non specific indicators. This diagnostic delay limits the possibility of early intervention. In this context, the search for early, sensitive, and specific biomarkers of AKI has become a priority. Among the promising candidates, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) has attracted growing interest. Released early in response to renal damage, particularly in tubular cells, NGAL could enable AKI to be detected well before creatinine levels rise, paving the way for faster and more targeted treatment. However, the introduction of NGAL into clinical practice raises questions about its predictive performance in the context of multiple pathologies.

Objective: The main objective of our work was to determine the performance of NGAL in predicting acute kidney injury in a heterogeneous population of patients admitted to intensive care unit. The secondary objectives were to compare its predictive characteristics with those of the conventionally used marker creatinine and another promising new marker, cystatin C, and to study the possibility of combining them for better performance, as well as to determine its predictive value for dialysis and short-term mortality

Materials and methods: This is a prospective cohort study prospective recruitment of all patients over the age of 18 admitted to the intensive care unit of the Blida University Hospital between March 2021 and March 2023. Patients meeting the inclusion criteria underwent a biochemical and hematological assessment upon admission, in addition to NGAL (By ELISA test) and Cystatin C at admission and 24 hours later. Patients were followed for seven days. The primary outcome was the incidence of AKI according to KDIGO criteria, the secondary outcome was the use of replacement therapy and mortality. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 20, XLSTAT 2024, and GraphPad Prism

Results : 476 patients were recruited, with a mean age of 54 years (SD=20.58) and a sex ratio of 1.32. Our new biomarker (plasma NGAL) was correlated with certain comorbidities, particularly sepsis, and certain biological tests, particularly kidney function parameters (cystatin C, creatinine and GFR), but also white blood cell count and calcium levels. The incidence of AKI in our cohort was 50%, plasma NGAL levels at admission (NGAL0) and at 24 hours (NGAL1) were higher in patients who developed AKI. A significant association between NGAL and AKI was found in a bivariate study (crude OR= 15.26 (9.77-23.85) for NGAL0 and crude OR = 10.92 (5.94-20.08) for NGAL1, this association was stronger than that of the two other biomarkers, cystatin C and creatinine, and persisted even after adjustment for various confounding factors with a relative risk RR= 2.74 (1.25-5.98). The study of its predictive performance yielded an AUC = 0.86 and 0.83 for a cut-off of 215 ng/ml for NGAL0 and 210 ng/ml for NGAL1, respectively. Compared to cystatin C and creatinine, NGAL had the best AUC and therefore the best discriminatory power. The association of NGAL and cystatin C in a combined model improved its predictive performance with an AUC= 0.888 and

an RR= 2.41 (1.19-4.87). For the use of replacement therapy, NGAL levels were higher in dialysis patients than in non-dialysis patients, but it had the lowest discriminatory power

AUC=0.66 (0.565-0.764) for a cut-off of 272ng/ml. Its combination with cystatin C improved its performance without exceeding that of cystatin C alone. Furthermore, it was not independently associated with the use of replacement therapy. Regarding the prediction of mortality, and despite significantly higher NGAL levels in deceased patients than in survivors, NGAL was not independently associated with mortality in the total population, and its discriminatory power was low, for NGAL0 (AUC = 0.657) and NGAL1 (AUC = 0.577).

Conclusion : Our study demonstrated the role of plasma NGAL in the early diagnosis of AKI. As NGAL is a lesion protein, its levels increase before the onset of functional failure. Furthermore, its association with a functional biomarker improves its discriminatory power in predicting AKI. However, its role in predicting prognosis (use of replacement therapy and mortality) remains controversial

Keywords : Acute Renal Injury, plasma NGAL, dialysis, mortality, prediction

Résumé

Introduction : L'insuffisance rénale aiguë (IRA) constitue une complication fréquente et redoutée en réanimation, affectant jusqu'à 50 % des patients critiques. Elle est associée à une morbidité importante et à l'augmentation du coût des soins. Malgré l'amélioration des stratégies de prise en charge, le diagnostic d'IRA repose encore largement sur la créatininémie et le débit urinaire, des indicateurs tardifs et peu spécifiques. Ce décalage diagnostique limite la possibilité d'une intervention précoce. Dans ce contexte, la recherche de biomarqueurs précoces, sensibles et spécifiques de l'IRA est devenue une priorité. Parmi les candidats prometteurs, le **Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)** a suscité un intérêt croissant. Libéré précocement en réponse à une agression rénale, notamment au niveau des cellules tubulaires, le NGAL pourrait permettre de détecter une IRA bien avant la hausse de la créatinine, ouvrant la voie à une prise en charge plus rapide et ciblée. Cette introduction du NGAL dans la pratique clinique soulève néanmoins des questions quant à ses performances prédictives en contexte de pathologies multiples

Objectif : L'objectif **principal** de notre travail était de déterminer les performances du NGAL dans la prédiction de l'atteinte rénale aiguë dans une population hétérogène de malades admis en unité de soins intensifs. Les **objectifs secondaires** étaient de Comparer ses caractéristiques prédictives avec celle de l'ancien marqueur conventionnellement utilisé qui est la créatinine et un autre nouveau marqueur aussi prometteur qui est la Cystatine C, et étudier la possibilité de les associer pour une meilleure performance, également déterminer sa valeur prédictive de dialyse et de mortalité à court terme

Matériel et méthodes : il s'agit d'une étude de cohorte à recrutement prospectif de tous les malades âgés de plus de 18 ans et admis en unité de soins intensifs du CHU Blida, durant une période allant de mars 2021 à Mars 2023. Les patients répondant aux critères d'inclusion ont bénéficié d'un bilan biochimique et hématologique à admission en plus d'un dosage de NGAL (par ELISA) et de la Cystatine C à l'admission et à 24H. Les malades ont été suivis pendant sept jours. Le résultat primaire était l'incidence d'IRA selon les critères KDIGO, le second était le recours au traitement de suppléance et la mortalité. L'étude statistique a été faite par le logiciel IBM SPSS statistics20, l'XLSTAT 2024, et le GraphPad Prism

Résultats : 476 patients ont été recrutés, l'âge moyen était de 54 ans (ET=20,58) avec un sexe ratio de 1,32. Notre nouveau biomarqueur (NGAL plasmatique) testé, était corrélé à certaines comorbidités notamment le sepsis, et certaines paramètres biologiques notamment les paramètres du bilan rénal (Cystatine C, créatinine) mais aussi au taux de globules blancs et la calcémie. L'incidence d'IRA dans notre cohorte était de 50% Les taux de NGAL plasmatique à l'admission (NGAL0) et à 24H (NGAL1) étaient plus élevés chez les malades ayant développé une IRA. Une association significative entre NGAL et l'IRA a été retrouvée en étude bivariée (OR brut =15,26(9,77-23,85) pour NGAL0 et OR brut= 10,92(5,94-20,08) pour NGAL1, cette association était plus forte que celle des deux autres biomarqueurs à savoir la Cystatine C et la créatinine, et a persisté même après ajustement aux différents facteurs de confusion avec un RR= 2,74(1,25-5,98). L'étude de ses performances prédictives a donné pour un cut-off de 215ng/ml de NGAL0 et 210 ng/ml de NGAL1 une AUC= 0,86 et 0,83 respectivement. Comparé à la Cystatine C et la créatinine, le NGAL avait la meilleur AUC et donc le meilleur pouvoir discriminant. L'association de NGAL à la Cystatine C dans un modèle combiné a amélioré ses performances prédictive avec une AUC= 0,888 et un RR= 2,41(1,19-

4,87). Pour le recours au traitement de suppléance les taux de NGAL étaient plus élevés chez les malades dialysés que les non dialysés, cependant il avait le plus faible pouvoir discriminant $AUC=0,66$ ($0,565-0,764$) pour un cut-off de 272ng/ml, son association avec la Cystatine C a amélioré ses performances sans pour autant dépasser celles de la Cystatine C seule, en outre il n'était pas indépendamment associé au recours au traitement de suppléance. Concernant la prédiction de mortalité, et malgré des taux de NGAL significativement plus élevés chez les décédés que les survivants, le NGAL n'était pas indépendamment associé à la mortalité chez la population totale, et son pouvoir discriminant était faible, pour NGAL0 ($AUC = 0,657$) et NGAL1 ($AUC=0,577$).

Conclusion : notre étude a démontré le rôle du NGAL plasmatique dans le diagnostic précoce de l'IRA, le NGAL étant une protéine lésionnelle, ses taux se voient augmenter avant l'installation de la défaillance fonctionnelle, en outre, son association à un biomarqueur fonctionnelle améliore son pouvoir discriminant dans la prédiction d'IRA. Cependant son rôle dans la prédiction du pronostic (recours au traitement de suppléance et mortalité) reste controversé.

Mots clés : insuffisance rénale aigue, NGAL plasmatique, dialyse, mortalité, prédiction

المقدمة: تُعد القصور الكلوي الحاد (AKI) من المضاعفات الشائعة والمخيفة في أقسام الإنعاش، حيث تصيب ما يصل إلى 50% من المرضى في الحالات الحرجة. وهي مرتبطة بزيادة معدلات المراضة والوفيات، فضلاً عن ارتفاع تكاليف الرعاية الصحية. رغم التطور في استراتيجيات العلاج، لا يزال تشخيص AKI يعتمد بشكل كبير على نسبة الكرياتينين في الدم وكمية البول، وهما مؤشرين متأخرين وغير دقيقين. هذا التأخير في التشخيص يحد من فرص التدخل المبكر. في هذا السياق، أصبحت الحاجة ملحة للبحث عن مؤشرات حيوية مبكرة، حساسة، ونوعية لـ AKI. من بين هذه المؤشرات الواعدة، أظهرت بروتين NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) اهتمامًا متزايدًا. يتم إفراز هذا البروتين مبكرًا استجابة للإصابة الكلوية، خاصة على مستوى الخلايا الأنبوبية، مما قد يسمح بالكشف عن AKI قبل ارتفاع الكرياتينين، ويفتح المجال لعلاج أسرع وأكثر دقة. لكن إدخال NGAL في الممارسة السريرية يثير تساؤلات حول دقته التنبؤية في سياقات مرضية متعددة.

الهدف: الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم كفاءة NGAL في التنبؤ بإصابة الكلى الحادة في مجموعة غير متجانسة من المرضى في وحدة العناية المركزة. الأهداف الثانوية شملت مقارنة دقته التنبؤية مع المؤشر التقليدي القديم (الكرياتينين) ومؤشر حيوي جديد واحد هو السيستاتين C، ودراسة إمكانية الجمع بين المؤشرات لتحسين الأداء التنبؤي، بالإضافة إلى تقييم قدرته التنبؤية بالنسبة لاحتياج الغسيل الكلوي والوفيات على المدى القصير.

المواد والطرق: هي دراسة جماعية بأثر مستقبلي شملت جميع المرضى فوق سن 18 سنة والذين تم إدخالهم إلى وحدة العناية المركزة في مستشفى البلدية الجامعي خلال الفترة الممتدة من مارس 2021 إلى مارس 2023. المرضى المستوفون لمعايير الإدراج خضعوا لفحوصات بيوكيميائية ودموية عند الدخول، بالإضافة إلى قياس NGAL عن طريق (ELISA) والسيستاتين C عند الدخول وبعد 24 ساعة. تم متابعة المرضى لمدة سبعة أيام. كانت النتيجة الأساسية هي معدل الإصابة بـ AKI حسب معايير KDIGO، والنتائج الثانوية كانت الحاجة للعلاج التعويضي والوفاة. تم التحليل الإحصائي باستخدام برامج IBM SPSS Statistics 20، XLSTAT 2024، و GraphPad Prism.

النتائج: تم إدراج 476 مريضاً، وكان متوسط العمر 54 سنة (الانحراف المعياري = 20.58)، ونسبة الذكور إلى الإناث 1.32. وُجد أن تركيز NGAL في البلازما كان مرتبطاً ببعض الأمراض المصاحبة مثل الإنتان، وبعض المؤشرات البيوكيميائية مثل السيستاتين C والكرياتينين، وأيضاً بعدد الكريات البيضاء ومستوى الكالسيوم في الدم. بلغ معدل الإصابة بـ AKI في العينة 50%. كانت مستويات NGAL في البلازما عند الدخول (NGAL0) وبعد 24 ساعة (NGAL1) أعلى لدى المرضى الذين أصيبوا بـ AKI. وُجدت علاقة قوية ذات دلالة إحصائية بين NGAL و AKI في التحليل الثنائي (OR NGAL0 = 15.26 [9.77–23.85] و OR NGAL1 = 10.92 [5.94–20.08]). كانت هذه العلاقة أقوى من علاقة السيستاتين C والكرياتينين واستمرت حتى بعد التعديل لعوامل الإرباك. [RR=2.74 [1.25–5.98]] أظهرت دراسة الأداء التنبؤي عند حد القطع 215 نانوغرام/مل لـ NGAL0 و 210 نانوغرام/مل لـ NGAL1 أن AUC = 0.86 و 0.83 على التوالي، وهو ما يُظهر تفوق NGAL على السيستاتين C والكرياتينين. كما أن الجمع بين NGAL والسيستاتين C حسن الأداء التنبؤي (AUC = 0.888)، (RR = 2.41 [1.19–4.87]).

بالنسبة للحاجة للعلاج التعويضي، كانت مستويات NGAL أعلى عند المرضى الذين احتاجوا للغسيل الكلوي، لكنه أظهر أقل قدرة تمييزية (AUC = 0.66 [0.565–0.764]) عند حد قطع 272 نانوغرام/مل. لم يتجاوز أدائه السيستاتين C منفرداً، ولم يكن مرتبطاً بشكل مستقل بالحاجة للعلاج التعويضي. أما بالنسبة للتنبؤ بالوفيات، فرغم أن مستويات NGAL كانت أعلى لدى المتوفين، إلا أنه لم يكن مرتبطاً بشكل مستقل بالوفيات وكان أدائه التنبؤي ضعيفاً (AUC NGAL0 = 0.657، NGAL1 = 0.577).

الاستنتاج: أظهرت دراستنا دور NGAL البلازمي في التشخيص المبكر للقصور الكلوي الحاد، حيث تُعد هذه البروتينات مؤشرات إصابة ترتفع قبل ظهور الفشل الوظيفي. كما أن الجمع بين NGAL ومؤشرات وظيفية مثل السيستاتين C يعزز من قدرته التنبؤية. إلا أن دوره في التنبؤ بالمآل (الحاجة للغسيل أو الوفاة) لا يزال موضع نقاش.

الكلمات المفتاحية: القصور الكلوي الحاد، NGAL في البلازما، الغسيل الكلوي، الوفاة، التنبؤ.