



HAL
open science

Evaluation de la neutrophil gélatinase - associated lipocalin (NGAL) comme biomarqueur d'insuffisance rénale aiguë en chirurgie vasculaire aortique

Jean-Louis Claudot

► **To cite this version:**

Jean-Louis Claudot. Evaluation de la neutrophil gélatinase - associated lipocalin (NGAL) comme biomarqueur d'insuffisance rénale aiguë en chirurgie vasculaire aortique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01733274

HAL Id: hal-01733274

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733274>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

2012

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

N° 4050

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Jean-Louis CLAUDOT

Le 10 septembre 2012

**ÉVALUATION DE LA
NEUTROPHIL GELATINASE - ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL)
COMME BIOMARQUEUR D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË
EN CHIRURGIE VASCULAIRE AORTIQUE**

Examineurs de la thèse :

M. C. MEISTELMAN	Professeur	Président
M. S. MALIKOV	Professeur	Juge
Mme. R-M. RODRIGUEZ	Professeur	Juge
Mme. M-R. LOSSER	Professeur	Juge
M. J-M. LALOT	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Administrateur Provisoire de l'Université de Lorraine : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances »* : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen *Mission « Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2^{ème} sous-section : *(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)*

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN

Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale

Vous nous faites le très grand honneur de présider notre thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à l'élaboration et à la progression de ce travail.

Nous avons particulièrement apprécié votre disponibilité, votre enseignement et votre soutien permanent aux internes tout au long de ces années.

Que ce travail témoigne de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Sergueï MALIKOV

Professeur de Chirurgie Vasculaire

Nous sommes très honorés de votre présence dans ce jury.

Nous vous sommes reconnaissants de l'attention que vous avez porté à la lecture de ce manuscrit.

Nous vous remercions pour l'accueil que vous nous avez offert au sein de votre équipe chirurgicale.

Nous souhaitons que la conclusion de ce travail soit la première pierre dans l'amélioration de nos pratiques quotidiennes.

Veillez trouver ici la marque de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ

Professeur de Nutrition

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail de thèse.

Nous avons beaucoup apprécié la qualité de votre enseignement en biologie à la Faculté de Médecine.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profonde estime.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER

Professeur de Réanimation Chirurgicale

Nous vous sommes sincèrement reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous vous remercions de votre grande implication dans ce travail et de la qualité de votre encadrement.

Tout au long de cette année, nous avons pu bénéficier de vos conseils, de votre rigueur professionnelle et de votre soutien permanent.

Nous avons considérablement appris en travaillant à vos côtés.

Nous souhaitons vous apporter à travers ce travail l'expression de notre profonde estime et de notre sincère gratitude.

A notre Maître et Tuteur

Monsieur le Docteur Jean-Marc LALOT

Praticien Hospitalier en Anesthésie-Réanimation

Vous avez été l'initiateur de ce travail.

Nous vous remercions sincèrement de nous avoir proposé un sujet d'autant plus intéressant qu'il rassemble les différentes spécialités que sont l'anesthésie, la réanimation, la chirurgie et la biologie.

Nous espérons que ce travail soit à la hauteur de vos attentes. Nous sommes sensibles à vos qualités humaines ainsi qu'à votre capacité d'écoute auprès des patients et des internes.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude et de notre considération.

AUX PERSONNES QUI ONT PERMIS L'ELABORATION DE CE PROJET

A madame le **Docteur Carole LOSS-AYAV**

Je tiens à vous adresser mes remerciements les plus sincères pour l'aide que vous m'avez apportée et pour votre contribution à l'élaboration de cette thèse.

A messieurs les **Docteurs Jean-François PERRIER, Jean-Pierre PERTEK, Pierre STRUB**, pour votre qualité d'enseignement, votre encadrement et votre participation à ce travail.

A messieurs les **Docteurs Thibaut HOFF, Julien DE GUIIS, Sébastien BRUA, Nicolas ROCQ**, pour avoir su m'accompagner durant toutes ces années.

A monsieur le **Professeur Thomas FUCHS-BUDER** et messieurs **les Docteurs Nathalie ANCEL, Jean-Paul DIDELOT, Rachel DUPAYS, Jean-Pierre FOSSARD, Dominique GUIDAT, Etienne JUNKE, Roland KIPPER, Mickael LECLERCQ, Heri-Zo RABARIJAONA, Loredana REUT, Lucie RUBIN, Denis SCHMARTZ, Luca VASILESCU, Patrice VIVIN**

Merci pour ces stages passés avec vous. J'ai pu bénéficier de votre expérience professionnelle et de la qualité de vos conseils pédagogiques.

A madame **Béatrice HERVE**

Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A mes co-internes : **Philippe, Gilles, Emmanuel, Basile, Baha, Thomas, Nathanaël**

Merci d'avoir participé activement au suivi du travail et la réalisation de dosages en mon absence.

Aux infirmiers du service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale de Brabois.

A madame **Sandrine KALISCHEK du Laboratoire ALERE™**

Pour nous avoir permis de mener à bien ce projet en nous fournissant le matériel et toute l'aide nécessaire.

A MES COLLEGUES

A messieurs les Docteurs Romain BELEY, Grégory L'HOIS, Olivier UNTEREINER

Merci pour votre participation à ma formation, pour votre enseignement et votre pédagogie.

A mes co-internes : Amélie, Anne, Aurélie, Alice, Marie-Alix, Cristina, Leslie, Elodie, Gaittha, Julie, Léa, Charlotte, Valérie, Pauline, Cyril, Sébastien, Geoffrey, Grégoire, Olivier, Remi, Marc, Benoît, Nicolas, Pierre-Philippe, Maxime, Christian, Vincent, Thomas G et les autres. J'ai pu découvrir et apprécier vos qualités au cours des différents stages.

A l'ensemble des médecins et infirmiers des services de Réanimation Médicale et Chirurgicale du CHU, des services d'Anesthésie de Brabois et de Central, de l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest, du Centre Hospitalier Emile Durkheim, et de la Maternité Régionale.

A MA FAMILLE

A Louise-Marie

Merci pour ton amour, ta présence ainsi qu'à ton soutien. Aux longues années de bonheur à venir et à nos prochains projets.

A ma Mère

Pour avoir su être forte et surmonter les moments difficiles. Nous te remercions du fond du cœur d'avoir toujours été présente pour nous et nous avoir appris à se battre pour réussir.

A mon frère ANTHONY et ma sœur LUCIE

Merci d'avoir toujours été là et pour tous ces bons moments passés ensemble.

En hommage à mon père PHILIPPE

Tu nous manques.

A mes tantes Danielle, Nadine, Michèle et Eliane sans qui je ne serais pas arrivé jusque-là. Merci de m'avoir poussé et encouragé dans mes choix et d'avoir toujours été à mes côtés.

A mon parrain Pierre-Jean

Merci de l'attention que tu nous as toujours portée.

A ma très grande famille

Merci à tous mes oncles, tantes, cousins. Merci pour votre bonne humeur et les valeurs familiales que vous nous avez inculquées. Je vous aime tous.

A ma belle-famille : monsieur le Docteur Jean-Marie ROCHEFORT, Nicole, Jean-Charles, Charlotte, Philippe, Laurence, Alex, Xavier, Michel, Véronique

Merci pour votre gentillesse et pour m'avoir accueilli aussi chaleureusement au sein de votre famille ; les vacances et dimanches passés ensemble me laisseront toujours de bons souvenirs.

A MES AMIS

A mon ami Alexandre

Merci pour ta gentillesse et pour être toujours présent quand j'ai besoin. Je te suis sincèrement reconnaissant pour ton soutien, ta générosité et tes conseils avisésen informatique. J'espère que tu finiras par adopter notre belle région pour qu'on puisse toujours travailler côte à côte, et continuer notre belle amitié.

A mon ami Benjamin

A notre grande amitié qui dure depuis le début de nos études. A toutes nos soirées, nos fous-rires, nos vacances mémorables et tous ces instants qui ont rendu ces années inoubliables. Je suis fier de faire partie de ta nouvelle famille avec Laetitia et honoré d'être le parrain du petit Maxime.

A mes amis Gueric et Aurélien

Votre humour et tous ces instants passés ensemble qui ont rendu ces années de médecine si agréables.

A Frank-David et Anne Sophie, Lydie et Cyril que je connais depuis peu et qui sont devenus de très bons amis sur qui on peut compter et avec qui on passe toujours de très bons moments.

A Vincent ROCA, fondateur du Rapide Défense et du Burpee et ses associés Sylvaine PHILIPPON et Romain ALBERTI

Merci pour vos qualités humaines, votre investissement dans l'enseignement de ces disciplines passionnantes et pour nous pousser sans cesse à nous dépasser.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

SOMMAIRE

TABLE DES FIGURES.....	19
TABLE DES TABLEAUX.....	20
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	21
INTRODUCTION.....	22
I. Généralités.....	22
II. Nouveaux biomarqueurs d'insuffisance rénale aiguë	24
III. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL).....	26
IV. Objectifs de l'étude.....	30
POPULATION ET METHODE	31
I. Population de l'étude	31
II. Recueil des données clinico-biologiques.....	32
III. Dosage de la NGAL	33
IV. Analyses statistiques	35
RESULTATS.....	37
I. Description de la population.....	37
II. Insuffisance rénale aiguë postopératoire	38
III. Evaluation de la NGAL plasmatique.....	43
DISCUSSION.....	49
I. Insuffisance rénale aiguë.....	49
II. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin	55
III. Limites.....	62
IV. Implications Cliniques.....	62
CONCLUSION	64
CONFLITS D'INTERET	65
BIBLIOGRAPHIE.....	66

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Cinétique des marqueurs après agression rénale aiguë	25
Figure 2 : Structure de la Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin	27
Figure 3 : Représentation du turnover cellulaire en NGAL.....	27
Figure 4 : Automate Triage® MeterPro.....	36
Figure 5: Cassette-test Alere Triage®	36
Figure 6 : Motifs de chirurgie	37
Figure 7 : Incidence de l'insuffisance rénale selon la classification RIFLE	38
Figure 8 : Evolution du taux de créatinine périopératoire de J-1 à J2 selon les groupes IRA et NON-IRA.....	42
Figure 9 : Distribution du taux de NGAL selon les groupes IRA / NON IRA et selon le temps de mesure	43
Figure 10 : NGAL selon la classification RIFLE.	44
Figure 11 : Courbe ROC de NGAL postopératoire prédictive de la survenue de l'IRA.....	45
Figure 12 : Comparaison des aires sous la courbe de la NGAL et de la créatinine à J0 prédictives d'une IRA postopératoire.....	46
Figure 13 : Comparaison des aires sous la courbe de la NGAL et de la créatinine à J0 prédictives du recours à une épuration extra-rénale.....	47

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification RIFLE	23
Tableau 2 : Principaux marqueurs précoces d'insuffisance rénale aiguë	25
Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des patients inclus.	39
Tableau 4 : Performances de la NGAL et de la créatinine pour prédire la survenue de l'IRA48	
Tableau 5 : Performances de la NGAL et de la créatinine pour prédire le recours à l'EER ...	48

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAA : anévrisme de l'aorte abdominale
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
AVC : accident vasculaire cérébral
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive
CPK : créatine phosphokinase
DFG : débit de filtration glomérulaire
EER : épuration extra-rénale
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
HEA : hydroxyéthylamidon
HTA : hypertension artérielle
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IGS2 : indice de gravité simplifié seconde version
IL-18 : interleukine 18
IMC : indice de masse corporelle
IRA : insuffisance rénale aiguë
IRC : insuffisance rénale chronique
KIM 1 : kidney injury molecule de type 1
NGAL : neutrophil gelatinase-associated lipocalin
MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease
Se : sensibilité
Sp : spécificité
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive
VS : versus

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente et grave de la chirurgie aortique. Son incidence varie de 4 à 40% selon les séries [1]. Sa survenue est associée à une augmentation de la morbidité, de la mortalité, de la durée de séjour [2-4] et des coûts hospitaliers [5][6]. La mortalité chez les patients nécessitant une épuration extra-rénale peut atteindre 86% [7]. Par ailleurs, des études récentes ont démontré que des modifications mineures de la fonction rénale ont des conséquences délétères en termes de pronostic à court et à long terme [8].

I. Généralités

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë dans ce contexte de chirurgie vasculaire est multifactorielle [9]. Le principal facteur de risque lié au patient est l'insuffisance rénale chronique préexistante [10]. Les autres facteurs identifiés sont l'âge, les antécédents cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, hypertension, artériopathie des membres inférieurs), respiratoires (bronchopneumopathie chronique obstructive), hépatiques (cirrhose), métaboliques (diabète, dyslipidémie), l'obésité et la classe de risque anesthésique ASA 4 [11]. Les mécanismes peropératoires impliqués sont l'ischémie rénale secondaire au clampage aortique [12-14] et à l'instabilité hémodynamique ainsi que les phénomènes inflammatoires d'ischémie-reperfusion. Les embols de plaques athéromateuses lors des manœuvres endovasculaires, la rhabdomyolyse liée à la posture [15] et l'utilisation de produits de contraste néphrotoxiques majorent ce risque, surtout en cas d'hypovolémie.

Le manque de définition consensuelle de l'insuffisance rénale aiguë a entraîné une grande disparité des données de la littérature et une confusion dans l'interprétation des données épidémiologiques et pronostiques de l'IRA. En effet, en 2002, il existait plus de 35 définitions différentes de l'IRA. Face à ce constat, différentes classifications ont été développées afin de classer et hiérarchiser la sévérité de l'IRA et d'harmoniser les pratiques.

En 2004, au terme d'une large revue de la littérature sur l'IRA et d'une conférence de consensus, le groupe de l'ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) dirigé par Bellomo, a établi des recommandations sur la classification diagnostique de l'IRA [16]. Cette nouvelle classification, appelée RIFLE, comporte trois niveaux de gravité croissante (Risk of dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function) et deux niveaux d'évolution clinique (Loss of kidney function et End Stage Renal Disease) (*Tableau 1*). Elle repose sur les variations de la créatinine plasmatique par rapport à une valeur basale et sur la diminution de la diurèse [17-20].

Ultérieurement, le groupe de l'Acute Kidney Injury Network (AKIN) a élargi les critères RIFLE dans le but de détecter précocement et d'améliorer la prise en charge des patients à risque [21]. Les critères de l'AKIN se superposent à la classification RIFLE auxquels sont ajoutées des variations plus modestes de la créatinine (0,3 mg/dl).

Tableau 1 : Classification RIFLE

Classe	Critères de filtration glomérulaire	Critères de diurèse
Risk (Risque d'IRA)	créatinine sérique × 1,5 ou diminution > 25 % du DFG	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 h
Injury (Lésion rénale)	créatinine sérique × 2 ou diminution > 50% du DFG	< 0,5 ml/kg/h pendant 12 h
Failure (Défaillance rénale)	créatinine sérique × 3 ou créatinine sérique > 350 µmol/l ou augmentation ≥ 44 µmol/l ou diminution > 75 % du DFG	< 0,3 ml/kg/h pendant 24 h ou anurie de 12 h
Loss (Perte de fonction)	insuffisance rénale aiguë persistante nécessitant une EER > 4 semaines	
ESKD (Dysfonction rénale stade terminal)	insuffisance rénale aiguë persistante nécessitant une EER > 3 mois	

IRA : insuffisance rénale aiguë ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; EER : épuration extra-rénale ; ESKD : End Stage of Kidney Disease.

Les marqueurs conventionnels utilisés dans cette classification sont représentés par la créatinine plasmatique et la diurèse. Cependant, ces marqueurs sont reconnus comme de mauvais reflets des changements aigus de la fonction rénale [22-25].

Tout d'abord, la créatinine est influencée par de nombreux facteurs non rénaux et sa sécrétion tubulaire sous-estime la dysfonction rénale [26]. Ensuite, l'élévation de la créatinine n'est constatée qu'à partir d'une altération de 50% des néphrons et représente ainsi un indicateur tardif de la filtration glomérulaire [27]. Enfin, elle ne reflète pas une altération rapide de la fonction rénale tant qu'un état d'équilibre n'est pas atteint, ce qui peut prendre plusieurs jours [28][29].

Bien que ses variations soient plus précoces que celles de la créatinine, la diurèse est dépendante des conditions de remplissage et de l'administration de diurétiques. De plus, la diurèse peut être conservée même en cas d'insuffisance rénale sévère avérée. Son manque de sensibilité et de spécificité lui confère un rôle d'alerte de l'atteinte rénale. Par conséquent, le diagnostic d'IRA repose sur la constatation de lésions déjà constituées.

II. Nouveaux biomarqueurs d'insuffisance rénale aiguë

Le dosage de biomarqueurs plus spécifiques permettrait l'amélioration du diagnostic et donc une prise en charge plus précoce de l'insuffisance rénale. Ces biomarqueurs permettraient une détection précoce des sujets et situations à risque et conduiraient à l'instauration de mesures préventives et correctives. A l'instar de la troponine qui a marqué un tournant révolutionnaire dans la prise en charge du syndrome coronarien, de nouveaux marqueurs prédictifs d'insuffisance ou de lésions rénales sont en cours d'évaluation [30-32].

Les caractéristiques que devrait posséder un biomarqueur idéal de la fonction rénale sont : 1) localiser la lésion primaire (tubule proximal, tubule distal, interstitium, lésion vasculaire) ; 2) prédire la durée de la défaillance ; 3) discerner le sous-type d'atteinte (pré-rénal, organique, obstructive) ; 4) identifier les étiologies (ischémique, toxique, septique) ; 5) stratifier l'atteinte et être prédictif (durée et sévérité de l'atteinte, recours à l'épuration, durée de séjour et mortalité) 6) définir l'évolution (récupération totale ou partielle, insuffisance rénale chronique définitive) ; 7) monitorer la réponse aux thérapeutiques ; 8) servir de référence pour les études cliniques.

A l'heure actuelle, une vingtaine de biomarqueurs d'insuffisance rénale sont en cours d'évaluation. Parmi les marqueurs biologiques étudiés, les plus prometteurs sont représentés par la Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), l'Interleukine 18 (IL-18) [33-39], la Kidney Injury Molecule de type 1 (KIM-1) [40-43] et la Cystatine C [44-50]. La *Figure 1* représente leur cinétique respective après une agression rénale. Le *Tableau 2* résume les caractéristiques des principaux marqueurs.

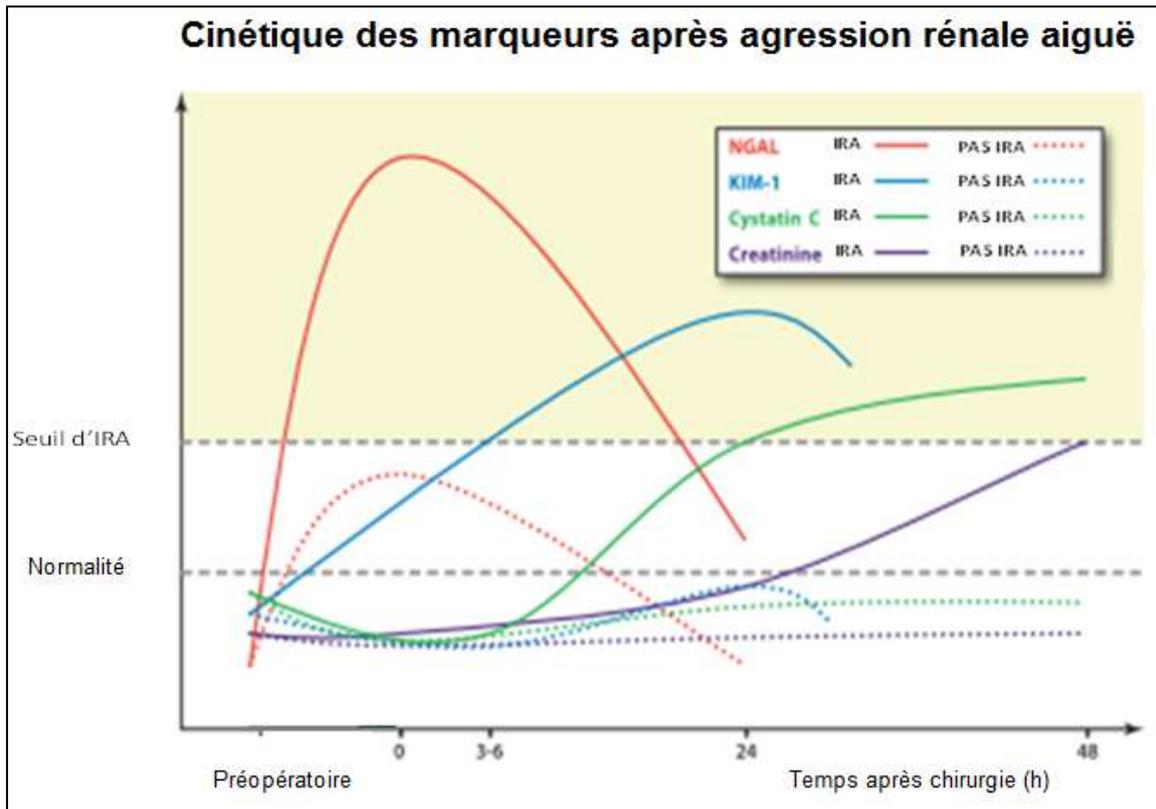


Figure 1 : Cinétique des marqueurs après agression rénale aiguë : IRA : insuffisance rénale aiguë ; NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin ; KIM-1 : Kidney Injury Molecule type 1
D'après : McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Biomarkers of Acute Kidney Injury. Anesthesiology. 2010 avril ; 112 : 998-1004

Tableau 2 : Principaux marqueurs précoces d'insuffisance rénale aiguë

	NGAL	IL -18	KIM-1	Cystatine C
Origine	Tissu épithélial	Cytokine proinflammatoire	Glycoprotéine transmembranaire	Inhibiteur de la cystéine-protéase
Prélèvements	Plasma et urine	Plasma et urine	Urine	Plasma
Site de la lésion	Tubule proximal et distal	Tubule proximal	Tubule proximal	Tubule proximal
Délai	2-4 h	12-24 h	12-24 h	12-24 h
Diagnostic	ELISA Immunofluorescence	ELISA	ELISA	Néphélobimétrie
Sensibilité Spécificité	Sensible et spécifique	Spécifique Peu sensible	Spécifique	Sensible et spécifique
Facteurs confondants	Sepsis Néoplasie IRC Lupus	Inflammation Sepsis Insuffisance cardiaque	IRC Carcinome rénal	Inflammation Néoplasie Troubles thyroïdiens Tabac Insuffisance en glucocorticoïdes

NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin ; IL-18 : Interleukine 18 ; KIM-1 : Kidney Injury Molecule 1 ; IRC : Insuffisance rénale chronique ; ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

III. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

Origines

La Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), encore nommée Lipocaline 2, Lcn2 ou sidéocaline, a été découverte pour la première fois par Triebel *et al.* en 1992, dans le surnageant de polynucléaires neutrophiles activés humains [51]. Elle a été isolée initialement dans un complexe avec les gélatinases des neutrophiles [52]. Les gélatinases sont des protéases dégradant de nombreux éléments de la matrice extracellulaire, incluant l'élastine, les protéoglycanes et la gélatine de type 1.

Expression tissulaire

La NGAL a été mise en évidence dans des vésicules des polynucléaires neutrophiles [52-54] et à un stade spécifique de la maturation cellulaire dans la moelle osseuse [55]. Elle est constitutionnellement sécrétée par de nombreux tissus : moelle osseuse, trachée, poumon, estomac, foie, tubules proximaux rénaux, glandes salivaires, colon, prostate et utérus [56].

Structure et gène

La NGAL est formée d'une chaîne polypeptidique composée de 178 acides aminés pour une masse moléculaire de 21 kDa. Elle subit une N-glycosylation pour former un monomère NGAL de 25 kDa (*Figure 2*). Elle existe sous forme monomérique (NGAL), homodimérique (NGAL-NGAL) et hétérodimérique (NGAL-gélatinase). Cette dernière forme confère à la NGAL les capacités de se complexer avec la collagénase de type IV (92 kDa), encore appelée gélatinase B ou métalloprotéinase 9 (MMP-9). Le gène codant pour la NGAL appelé LCN2 a été attribué au chromosome 9 au niveau de la région HSA9q34 [56][57].

La NGAL appartient à la superfamille des lipocalines, au même titre que la Receptor Binding Protein (RBP), l' α 1-microglobuline, la prostaglandine D synthase, l'apolipoprotéine D et le complément C. Les lipocalines comprenant un groupe d'environ 20 lipoprotéines sont des molécules capables de lier différentes substances lipophiles comme les prostaglandines, les phéromones, les acides gras, le rétinol ou encore les substances odorantes [58]. Le rôle principal de la NGAL est de capturer à la surface de la cellule du matériel extracellulaire (ions métaux, sidérophores) et de le transporter vers le milieu intracellulaire (*Figure 3*).

Structure de la Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

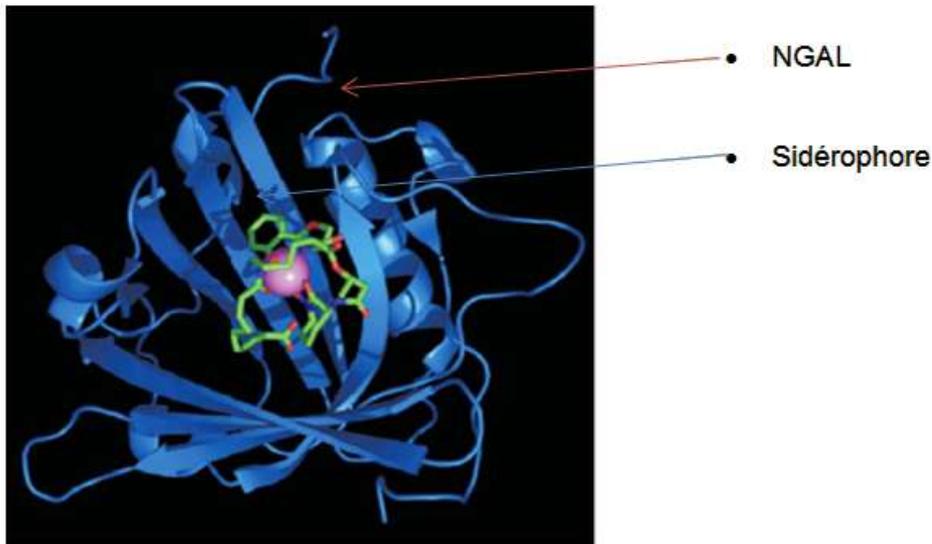


Figure 2 : Structure de la Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin : La structure tertiaire composée de huit feuilletts β antiparallèles forme un calice ou le sidérophore peut se loger.

Référence Image : Laboratoire ALERETM

Turnover cellulaire en NGAL

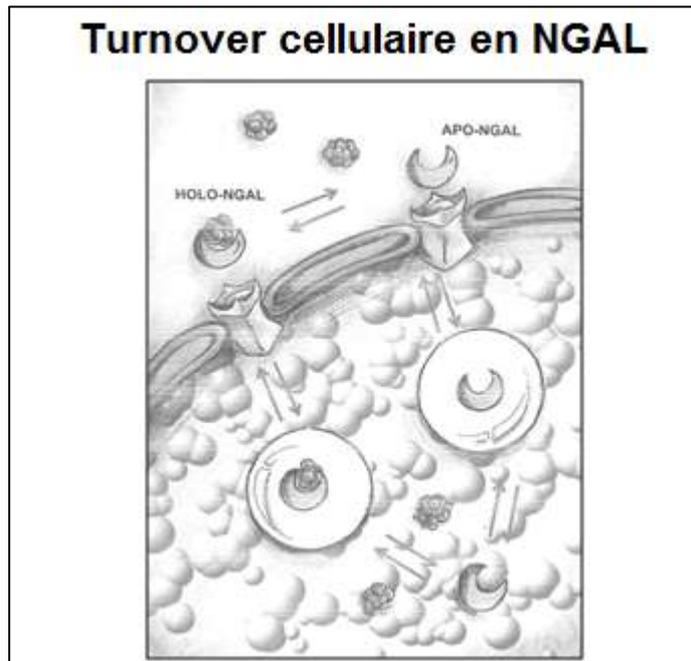


Figure 3 : Représentation du turnover cellulaire en NGAL

La NGAL interagit avec le récepteur scavenger sous forme complexée à un sidérophore (Holo-NGAL) ou libre (Apo-NGAL). Après internalisation, La NGAL libère le fer dans le cytoplasme. NGAL peut être détruite ou recyclée.

D'après : D. Bolignano *et al.* / Cancer Letters 288 (2010) 10-16 [59]

Fonctions biologiques

La NGAL est principalement exprimée dans les tissus exposés aux microorganismes soulignant un rôle bactériostatique [56]. Elle est capable de se lier aux sidérophores bactériens, réduisant ainsi le stock en fer utilisable par les bactéries pour leur croissance [60]. La NGAL a la capacité de se lier aux lipopolysaccharides ainsi qu'aux formylpeptides bactériens, empêchant leur interaction avec le ligand exprimé sur la membrane des macrophages et des polynucléaires neutrophiles. Ainsi, la NGAL limiterait la libération de cytokines pro-inflammatoires [61]. Son expression est augmentée après altération épithéliale, expliquant son élévation sérique en cas d'infection bactérienne ou dans les sécrétions bronchiques en cas d'asthme ou de BPCO [62]. L'induction de NGAL serait le résultat d'interaction entre les cellules inflammatoires et l'épithélium lésé, comme l'indique l'élévation de NGAL dans l'épithélium et dans les neutrophiles [63].

La NGAL a été identifiée comme un peptide lié à différents cancers épithéliaux [64-71]. La physiopathologie ne semble pas encore complètement élucidée mais la NGAL aurait à la fois des propriétés pro-tumorales en facilitant l'angiogénèse et anti-tumorales en favorisant la réparation tissulaire.

De plus, 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, suggérant une voie alternative de délivrance du fer (distincte du système principal reconnu par l'intermédiaire de la transferrine) [72]. Enfin, une étude récente montre une élévation de la NGAL en réponse au stress et lui confère des propriétés antioxydantes [73].

Plusieurs études ont montré l'implication de la NGAL dans le développement rénal. Elle entraînerait la différenciation de cellules souches épithéliales vers la formation de néphrons, atténuerait les lésions histologiques ainsi que la réponse apoptotique des cellules tubulaires secondaires à une ischémie rénale et favoriserait la prolifération cellulaire de l'épithélium tubulaire [74][75].

Etudes précliniques

Un premier lien avec l'épithélium rénal a été établi en 2003 par Yang et Al. Il mettait en évidence le rôle central de la NGAL comme transporteur des ions ferriques initiateurs de la croissance et de la différenciation de l'épithélium rénal [76]. Une étude de génomique a identifié le gène LCN2, codant pour la NGAL, comme étant un des gènes les plus précocement surexprimés en situation d'ischémie-reperfusion chez des modèles animaux [77]. Des analyses complémentaires chez le rat ont ensuite révélé la NGAL comme une des protéines les plus induites par le rein ischémique ou après exposition au cisplatine [75]. Des recherches en anatomopathologie ont montré une accumulation majeure de NGAL dans les tubules proximaux après une agression de type ischémie-reperfusion [72].

La première publication concernant le rôle de la NGAL comme biomarqueur de la fonction rénale chez l'homme a eu lieu en 2004 dans le cadre de l'IRA toxique au cisplatine [78]. Depuis 2006, de nombreuses études ont validé la NGAL dans différentes agressions rénales, notamment au service d'accueil des urgences [79] après injection de produits de contraste [80][81] ou après transplantation rénale [82-86].

NGAL et IRA : études cliniques

L'étude princeps évaluant la NGAL comme marqueur prédictif d'IRA dans le contexte chirurgical a eu lieu en 2005 dans le cadre de la chirurgie cardiaque infantile. Mishra mettait en évidence que la concentration urinaire et plasmatique de NGAL était un marqueur précoce, sensible et spécifique de la survenue d'une IRA postopératoire [87]. Le diagnostic d'insuffisance rénale était possible de 2 à 6 heures après la chirurgie. Le taux de NGAL augmentait dix fois plus chez les patients développant une insuffisance rénale que chez les autres.

Dès lors, de nombreuses études vont s'attacher à étudier la NGAL urinaire et plasmatique en postopératoire de chirurgie cardiaque [37][88] ainsi qu'en réanimation polyvalente [89-94]. La NGAL s'est révélée non seulement prédictive de l'évolution vers une IRA, mais son taux était fortement corrélé à la durée et la sévérité de l'IRA, à la durée de séjour et à la mortalité [94-105]. Récemment, ces mêmes équipes ont validé les dosages de la NGAL obtenus avec des automates délocalisés au lit du patient [95].

Techniques de dosage

Il existe 3 techniques disponibles de dosage de la NGAL : la technique ELISA, la technique d'immunofluorescence qui était utilisée dans notre étude et la technique de chimiluminescence [106]. Actuellement, deux laboratoires se partagent la mesure de la NGAL : le laboratoire ALERE SASTM pour le dosage plasmatique (pNGAL) utilisant le Triage® MeterPro et le laboratoire ABOTTTM pour le dosage urinaire (uNGAL) utilisant l'analyseur Architect® [95].

IV. Objectifs de l'étude

A l'heure actuelle, il existe de nombreuses études validant la NGAL en chirurgie cardiaque. A notre connaissance, il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant le rôle de la NGAL comme facteur prédictif d'IRA après chirurgie aortique.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les performances diagnostiques de la NGAL plasmatique pour la détection de l'insuffisance rénale aiguë et pour prédire le recours à l'épuration extra-rénale dans les suites de chirurgie aortique.

POPULATION ET METHODE

I. Population de l'étude

Lieu et durée d'étude

L'étude a été réalisée au sein de l'unité de réanimation chirurgicale du service d'Anesthésie-Réanimation de l'hôpital de Brabois (C.H.R.U de Nancy). L'unité dispose d'une capacité d'accueil de 14 lits de réanimation et de 10 lits de soins continus. Le service assure la prise en charge péri-opératoire des patients bénéficiant de chirurgie vasculaire lourde, digestive, urologique ainsi que la prise en charge de certaines urgences médicales.

En dehors d'un document d'information pour le patient, cette étude clinique observationnelle sans procédure supplémentaire de diagnostic (dosage de NGAL réalisé sur le reliquat du bilan sanguin habituel) n'a pas nécessité de consentement éclairé du patient (avis du Président du Comité de Protection des Personnes en date du 31 mars 2011).

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, avec analyse rétrospective de données acquises prospectivement. L'ensemble des données a été colligée sur une période s'étalant de juillet 2011 à mai 2012.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients majeurs bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale pour anévrisme de l'aorte abdominale, pour pathologie occlusive aorto-iliaque ainsi que pour la dépose de prothèse aortique infectée étaient inclus dans l'étude. Les critères d'exclusion comprenaient les interventions chirurgicales réalisées par voie endovasculaire (endoprothèses), les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique au stade terminal nécessitant une épuration extra-rénale, les patients justifiant d'une mise sous tutelle et le refus du patient.

Modalités de l'intervention

L'intervention était réalisée sous anesthésie générale. Le protocole anesthésique était laissé à l'appréciation du médecin anesthésiste responsable. Le monitoring hémodynamique comportait un cathéter artériel radial permettant le monitoring invasif et continu de la pression artérielle et la réalisation de la gazométrie. Une voie veineuse centrale était insérée en territoire cave supérieur afin d'assurer le remplissage vasculaire, la transfusion et la perfusion d'amines vasopressives. Un drainage des urines permettait de monitorer la diurèse. L'antibioprophylaxie suivait les recommandations de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation 2010 [107].

La voie d'abord chirurgicale était réalisée par voie transpéritonéale ou par voie rétropéritonéale. Une injection intraveineuse d'héparine (100 UI/kg) était réalisée avant le clampage aortique. Le site de clampage était sous-rénal ou supra-rénal et dépendait des caractéristiques des lésions vasculaires. Le remplissage vasculaire était assuré par l'administration de cristalloïdes et de colloïdes (hydroxyéthylamidons, gélatines).

Le recours aux amines vasopressives était nécessaire en cas d'instabilité hémodynamique malgré le remplissage. Un système d'autotransfusion assurait la récupération des pertes sanguines, le lavage des globules rouges et la retransfusion. Le recours aux produits sanguins labiles était guidé par les recommandations sur la transfusion [108]. Après le déclampage aortique, l'héparine était antagonisée par un bolus de protamine. La prise en charge postopératoire se faisait dans le service de réanimation chirurgicale.

II. Recueil des données clinico-biologiques

Nous avons collecté les données démographiques incluant l'âge, le sexe, le poids et la taille des patients ainsi que l'évaluation anesthésique selon la classification de l'American Society of Anesthesiologists (ASA). Les comorbidités étaient représentées par les pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, coronaropathie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs), respiratoires (bronchopneumopathie chronique obstructive), rénales (insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinine selon MDRD inférieure à 60 ml/min/1,73m²), métaboliques (diabète, dyslipidémie), hépatiques (cirrhose) ainsi que l'existence d'une intoxication éthylo-tabagique. Les traitements habituels à visée cardiovasculaire étaient également recueillis.

Les paramètres concernant la chirurgie comprenaient le motif, le type de revascularisation (pontage aorto-aortique ou aorto-membres inférieurs), le caractère programmé ou urgent (anévrisme fissuré ou rompu), la durée d'intervention, le site et la durée de clampage aortique.

L'hypotension peropératoire était définie par une diminution de la pression artérielle systolique supérieure à 30 % de la valeur habituelle (prise lors de la consultation pré-anesthésique) pendant au moins 15 minutes [109][110]. Les données relatives à l'anesthésie et aux conditions hémodynamiques incluaient également l'utilisation d'amines (noradrénaline, adrénaline, dobutamine, néosynéphrine), le remplissage vasculaire par cristalloïdes et colloïdes (hydroxyéthylamidons, gélatines), les pertes sanguines et le recours à l'autotransfusion et à l'hétérotransfusion.

L'insuffisance rénale aiguë postopératoire était définie selon la classification RIFLE. La créatinine basale était mesurée lors du bilan préopératoire. Le dosage de la créatinine était réalisé au laboratoire de biochimie du CHU. Lorsque la créatinine de base n'était pas connue, elle pouvait être estimée selon la formule MDRD pour une clairance à 75 ml/kg/1,73m². Le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë était retenu pour les patients présentant au moins un stade RIFLE R. L'épuration extra-rénale était indiquée en cas d'insuffisance rénale aiguë oligoanurique (< 5 ml/kg/j ; anurie > 12 h), d'œdème pulmonaire de surcharge, d'hyperkaliémie menaçante (> 6,5 mmol/l), d'acidose réfractaire, ou d'accumulation des déchets azotés [111]. Les techniques continues et intermittentes pouvaient être employées selon les besoins du patient. La dose d'hémodiafiltration était choisie afin d'assurer une filtration réelle au moins égale à 35 ml/kg/h avec 1/3 de la substitution en pré-dilution et 2/3 en post-dilution. Les séances d'épuration extra-rénale étaient assurées au moyen de la PrismaflexTM (HospalTM SA, Lyon, France) avec des hémofiltres ST 150 utilisant une membrane AN 69 et des solutions de ré-injection Hémosol B0TM (HospalTM, SA, Meyzieu, France).

Les données relatives à la période postopératoire comprenaient l'indice de gravité simplifié seconde version (IGS2) [112], la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital ainsi que la mortalité en réanimation et à J28. La rhabdomyolyse postopératoire était définie par une élévation des CPK supérieure à 1000 UI/l. Elle était classée en légère (1000 UI/l ≤ CPK < 7000 UI/l), modérée (7000 UI/l ≤ CPK < 16000 UI/l) et sévère (CPK ≥ 16000 UI/l) [113].

III. Dosage de la NGAL

Pour chaque patient, nous avons pratiqué deux dosages de la NGAL plasmatique : le premier était effectué en préopératoire et le second en postopératoire. Le dosage de la pNGAL préopératoire était réalisé à partir d'un échantillon de sang total prélevé sur cathéter artériel au bloc opératoire après induction anesthésique et avant incision chirurgicale, lors du prélèvement des gaz du sang artériels. Le sang prélevé sur tube EDTA était conservé à température ambiante durant l'intervention puis était acheminé en réanimation à la sortie du patient. Le dosage de pNGAL postopératoire était réalisé à H+2 après l'admission du patient en réanimation. Les dosages étaient techniqués en même temps en postopératoire au moyen de l'automate Triage[®] MeterPro (ALERE SASTM, Sèvres, France) délocalisé au sein du service de réanimation (*Figure 4*).

La méthode employée par le laboratoire ALERE SASTM est un test d'immunodosage avec lecture par fluorescence. La procédure de dosage nécessite l'adjonction de 250 microlitres de sang total ou de plasma prélevés sur anticoagulant (EDTA) dans la zone de dépôt-échantillon sur la cassette-test (*Figure 5*). Le prélèvement de sang total exige d'être techniqué dans les huit heures s'il est conservé à température ambiante ou dans les 24 heures s'il est conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).

Avant de réaliser les mesures, l'automate était étalonné à l'aide d'une cassette de contrôle-qualité (CQ). Après dépôt de l'échantillon au moyen de pipettes de transfert dans l'emplacement réservé de la cassette-test, les cellules du sang total sont séparées du plasma à l'aide d'un filtre contenu dans la cassette-test. Celle-ci contient un anticorps monoclonal de souris anti-NGAL conjugué à un agent fluorescent et une zone de détection imprégnée de NGAL en phase solide. L'échantillon réagit avec les anticorps fluorescents et migre par capillarité le long de la cassette-test. La présence de NGAL dans l'échantillon empêche la liaison des conjugués fluorescents à la zone de détection. Par conséquent, la concentration de l'analyte est inversement proportionnelle à la fluorescence émise (technique de compétition).

Le résultat est visualisé sur l'écran de l'automate après 15 minutes. Durant cette période, l'appareil procède à des contrôles internes afin de vérifier que la réaction s'est déroulée correctement. Le domaine de mesure s'étend de 60 ng/ml à 1300 ng/ml. Les coefficients de variabilité (CV) intratechnique et intertechnique évalués par Constantin et al. sont respectivement de 11 % et de 13 %.

L'hémoglobine (jusqu'à 5 mg/dl), les lipides (la trioléine jusqu'à 30,17 mg/dl) ou la bilirubine (jusqu'à 0,15 mg/ml) n'interfèrent pas avec la détection de l'analyte. Les variations d'hématocrite entre 30 % et 60 % ne modifient pas significativement le dosage de la NGAL. La réactivité croisée et les interférences potentielles de produits de contraste et de nombreux médicaments ont été évaluées sur le test Triage[®] Meter. Testés à dose supra-thérapeutique, ceux-ci ne démontrent aucune réactivité croisée ni interaction avec le test.

IV. Analyses statistiques

Les analyses statistiques, l'interprétation et la présentation des résultats ont été réalisées avec l'aide du centre d'épidémiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy. Le recueil des données et l'analyse ont été réalisés à l'aide des logiciels EpiData® et SAS® version 9.2. Les variables qualitatives étaient décrites par des effectifs et des pourcentages. Les données quantitatives normalement distribuées étaient exprimées en moyenne \pm écart-type et les variables quantitatives continues non-normalement distribuées en médiane et interquartiles. La limite inférieure de mesure de la NGAL étant de 60 ng/ml, nous avons attribué la valeur de 50 ng/ml pour toute valeur sous ce seuil. La comparaison des groupes était réalisée par le test du Chi² et le test de Wilcoxon pour les variables qualitatives et quantitatives respectivement. Les analyses en sous-groupes étaient réalisées par le test de Bonferroni. Une analyse univariée a permis d'identifier les facteurs associés à l'évolution vers une insuffisance rénale aiguë. Les performances diagnostiques de la NGAL étaient évaluées grâce à l'analyse d'une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic). Le seuil optimal de NGAL pour prédire le développement d'une IRA et le recours à l'épuration était défini comme la valeur offrant la meilleure sensibilité et spécificité. Une ASC de 0,6-0,69 était qualifiée de mauvaise, une ASC de 0,7-0,79 de moyenne, une ASC de 0,8-0,89 de bonne et de 0,9-1 d'excellente [102]. Le risque de première espèce (α) était fixé à 5 %. Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.



Figure 4 : Automate Triage® MeterPro



Figure 5: Cassette-test Alere Triage®

RESULTATS

I. Description de la population

Les données de 50 patients bénéficiant d'une chirurgie vasculaire aortique ont été recueillies entre juillet 2011 et mai 2012. Les caractéristiques cliniques des patients sont représentées dans le *Tableau 3*. Les patients étaient majoritairement des hommes (94 %). La moyenne d'âge était de 65 ± 9 ans pour un indice de masse corporelle moyen de $26,9 \pm 5,6$ kg/m². Les patients présentaient de nombreuses comorbidités ainsi que de nombreux traitements. Ils étaient principalement classés ASA 3 (74 %). Les motifs d'intervention sont représentés dans la *Figure 6*. Une insuffisance rénale chronique était observée chez 13 patients (26%). Le débit de filtration glomérulaire moyen chez les insuffisants rénaux chroniques était de 54 ml/min/1,73m² (42-55) contre 85 ml/min/1,73m² (74-100) pour les patients non insuffisants rénaux.

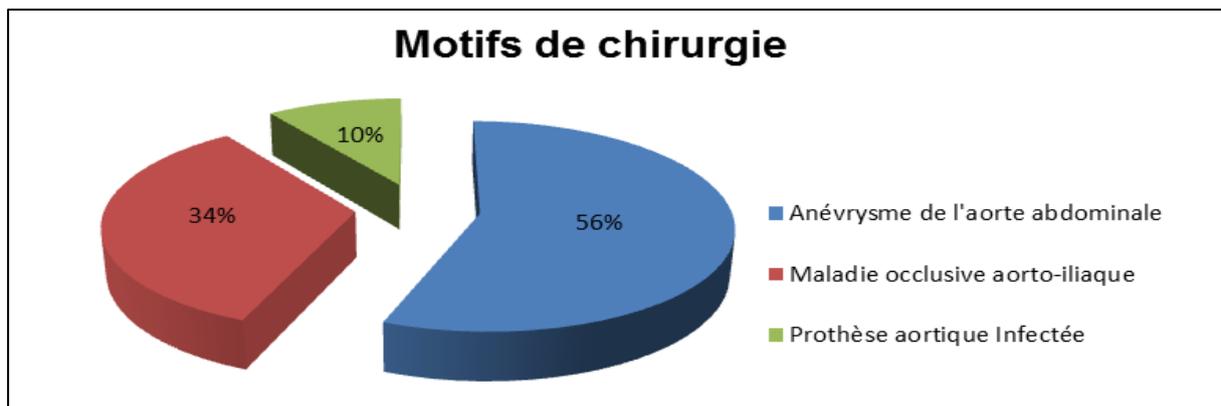


Figure 6 : Motifs de chirurgie

L'intervention chirurgicale a consisté en un pontage aorto-aortique et aorto-iliaque ou fémoral dans respectivement 26 % et 74 % des cas. La voie d'abord employée était transpéritonéale dans la majorité des procédures (64%). L'intervention a été réalisée dans un contexte d'urgence dans 10% des cas. La durée médiane de chirurgie était de 192,5 minutes (150-260) avec une durée totale de clampage de 70 minutes (50-107). Un clampage aortique supra-rénal a été nécessaire dans 44% des cas. La durée de ventilation mécanique était prolongée chez 7 patients pour une durée moyenne de 7,5 jours (7,0-10,5). La durée d'hospitalisation médiane en réanimation était de 6 jours (4,0-11,0) et une durée de séjour à l'hôpital de 17,8 jours (11,0-25,0). Parmi les complications postopératoires, une rhabdomyolyse est survenue chez 21 patients (42 %). La mortalité s'élevait à 6 % à l'issue de l'hospitalisation en réanimation et atteignait 12 % à J28.

II. Insuffisance rénale aiguë postopératoire

Les patients ont été classés en deux groupes selon qu'ils aient développé ou non une insuffisance rénale aiguë postopératoire (*Tableau 3*). Selon la classification RIFLE, l'incidence de l'insuffisance rénale postopératoire est observée chez 18 patients (36 %). La majorité des patients a été attribuée à la classe F (18 %) contre 12 % et 6 % pour les classes R et I respectivement (*Figure 6*). Huit patients (16 %) ont bénéficié d'une épuration extra-rénale. Le délai médian de mise en route de la dialyse était de 1,5 jours (1,0-2,25) pour une durée de 9 jours (7-14,5). Un patient a nécessité la poursuite des séances d'épuration après sa sortie de réanimation. La mortalité parmi les patients dialysés était de 50 % (n=4) durant le séjour à l'hôpital dont 75 % (n=3) en réanimation.

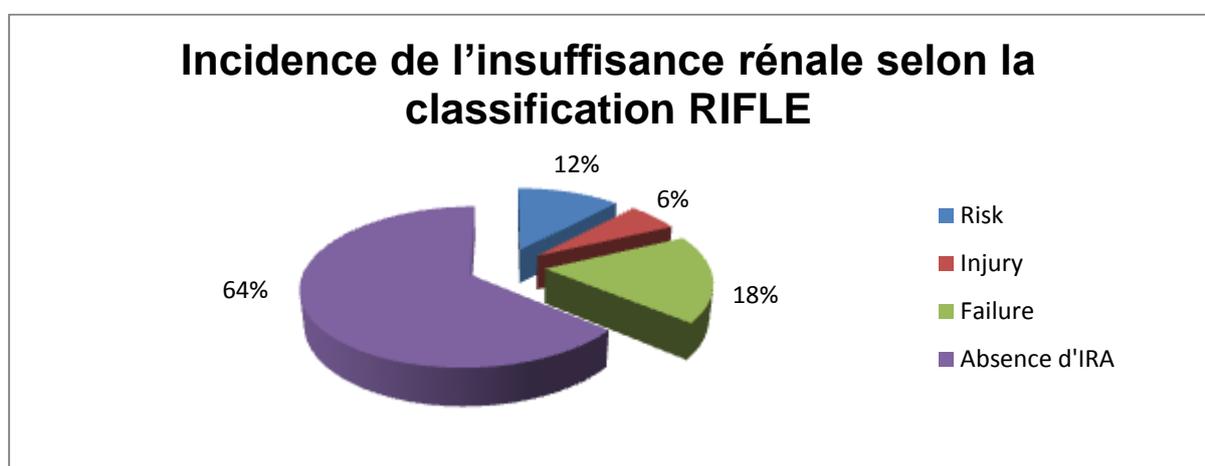


Figure 7 : Incidence de l'insuffisance rénale selon la classification RIFLE : Risk : Risque ; Injury : Lésion ; Failure : Défaillance rénale

En ne considérant que les interventions programmées, l'incidence de l'IRA est de 28,8 % avec un recours à la dialyse de 11,1 %, une mortalité de 4,4 % et 6,6 % en réanimation et à J28

Les facteurs de risque préopératoires associés à la survenue d'une IRA étaient représentés par le diabète ($p=0,0352$) et la prise habituelle d'ARA2 ($p=0,0352$). Il n'existait pas de différence significative entre le groupe IRA et NON-IRA concernant les autres pathologies chroniques et les traitements usuels (*Tableau 3*).

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des patients inclus.

	POPULATION	NON IRA (N=32)	IRA (N=18)	P
Démographie				
Sexe masculin (%)	94	96,9	88,9	0,2537
Age (ans)	65,9 ± 9,1	65,8 ± 9,3	66,1 ± 9,2	0,9041
IMC (kg/m ²)	26,9 ± 5,6	26,6 ± 4,1	27,3 ± 7,7	0,655
ASA 2 / 3 / 4 (%)	12 / 74 / 14	15,6 / 75 / 9,4	5,6 / 72,2 / 22,2	0,3098
Antécédents				
Alcool (%)	30	25	38,9	0,3036
Tabac (%)	70	71,9	66,6	0,6997
AOMI (%)	56	53,1	61,1	0,5850
IRC (%)	26	25	27,8	0,8298
Diabète (%)	14	6,3	27,7	0,0352 *
HTA (%)	88	87,5	88,8	0,8847
BPCO (%)	46	50	38,9	0,4492
Dyslipidémie (%)	78	78,1	77,8	0,9773
Coronaropathie (%)	56	62,5	44,4	0,2170
AVC (%)	12	6,3	22,2	0,0953
Cirrhose (%)	2	3,1	0	0,4487
Traitements				
IEC (%)	50	53,1	44,4	0,5557
ARA2 (%)	14	6,3	27,8	0,0352 *
Diurétiques (%)	38	40,6	33,3	0,6101
Bétabloquants (%)	36	43,8	22,2	0,1279
Statines (%)	72	71,9	72,2	0,9791
Aspirine (%)	70	68,8	72,2	0,7970
Clopidogrel (%)	34	34,4	33,3	0,9405

ASA : classe de l'American Society of Anesthesiologists. L'IMC (indice de masse corporelle) est exprimé en moyenne ± écart-type. BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2. * p<0,05 par le test du Chi² pour les variables qualitatives et le test de Student ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

L'insuffisance rénale chronique n'était pas identifiée comme favorisant une dysfonction rénale aiguë postopératoire ($p=0,8298$). Le taux de créatinine habituelle et la clairance selon MDRD étaient similaires dans les deux groupes (*Tableau 4*).

Tableau 4 : Influence de la fonction rénale préopératoire sur l'IRA postopératoire

	Population	NON IRA (n=32)	IRA (n=18)	p
Créatinine (mg/l)	10,5 ± 3,8	10,3 ± 3,0	11 ± 4,9	0,9597
Clairance MDRD (ml/min/1,73m²)	74,7 ± 32,2	75,6 ± 31,9	73,2 ± 33,5	0,9517
< 30	4 %	0 %	11,1 %	
30-59	22 %	25 %	16,7 %	
> 60	74 %	75 %	13 %	

Les variables sont exprimées en moyenne ± écart-type. MDRD : Modification of Diet in Renal Disease. p du test de Wilcoxon pour les valeurs continues.

Les caractéristiques périopératoires sont représentées dans le *Tableau 5*. Les facteurs chirurgicaux identifiés comme responsable d'une IRA sont la durée de clampage aortique ($p=0,0033$), la durée de chirurgie ($p=0,0139$) et le contexte d'urgence ($p=0,0017$). En effet, les patients ayant été opérés en urgence ont tous développé une IRA. En revanche, il n'était observé aucune différence relative à l'indication chirurgicale ou à la voie d'abord employée. De plus, la nécessité de recourir au clampage sus-rénal ne prédisposait pas à une IRA postopératoire ($p=0,2170$).

L'instabilité hémodynamique peropératoire représente le facteur de risque majeur de complications rénales. L'IRA était plus fréquente chez les patients ayant présenté une hypotension artérielle ($p=0,0279$). La quantité de pertes sanguines, le recours aux amines vasopressives, à l'auto et à l'hétérotransfusion étaient fortement corrélés au risque de dysfonction rénale aiguë. Cependant, il n'était pas constaté de différence en termes de remplissage vasculaire par colloïdes dont les hydroxyéthylamidons entre les deux groupes.

Durant leur séjour, les patients présentant une IRA avaient un score IGS2 plus élevé ($p<0,0001$). Les patients ayant développé une IRA ont justifié d'une ventilation mécanique prolongée ($p=0,0352$) et avaient une durée d'hospitalisation en réanimation plus longue. ($p=0,0003$). En revanche, la durée de séjour à l'hôpital était similaire dans le groupe IRA et NON-IRA ($p=0,4601$). La survenue d'une IRA était très significativement associée à la mortalité en réanimation et à l'hôpital ($p=0,0172$ et $p=0,0100$) respectivement. Aucun patient sans IRA n'est décédé en réanimation. En revanche, la durée de séjour à l'hôpital était identique dans les deux groupes.

Tableau 5 : Caractéristiques peropératoires et postopératoires des patients inclus.

	Population	NON IRA (n=32)	IRA (n=18)	p
Peropératoire				
Pontage AA / AMI (%)	26 / 74	31,3 / 68,8	16,7 / 83,3	0,2591
Urgence (%)	10	0	27,8	0,0017 *
Laparotomie (%)	64	62,2	66,7	0,7683
Clampage sus-rénal	44	37,5	55,6	0,2170
Durée totale de clampage (min)	70 (50-110)	57,5 (46,5-85)	92,5 (72-120)	0,0033 *
Durée chirurgie (min)	192 (150-260)	160 (147-217)	245 (190-277)	0,0139 *
Hypotension (%)	46	34,4	66,7	0,0279 *
Amines (%)	26	15,6	44,4	0,0257 *
RV total (ml/kg)	37,7 (32-49)	36,9 (31,9-43,7)	40,6 (32,4-58,5)	0,4015
Cristalloïdes (ml/kg)	21,6 (18,3-31,0)	21,7 (19-28,6)	19,7 (13,2-33,6)	0,5243
Colloïdes (ml/kg)	14,5 (11-22,4)	13,3 (10,3-22,1)	18 (13,4-24,5)	0,0974
HEA (ml/kg)	12,7 (8,5-17,7)	12,7 (10-15,1)	12,8 (7,6-19,3)	0,6419
Pertes sanguines (ml)	800 (500-2000)	700 (500-900)	1900 (1300-2475)	0,0005 *
Transfusion (%)	32	21,9	50	0,0407 *
Autotransfusion (%)	52	40,6	72,2	0,0318 *
Volume restitué (ml)	600 (457,5-762,5)	500 (300-650)	600 (500-800)	0,0140 *
Postopératoire				
IGS2	28 (22-36)	25 (19-28)	39 (32-48)	<0,0001 *
CPK (UI/l)	764 (510-1914)	692 (476-1367)	1226 (691-2290)	0,1270
Ventilation > 48 h (%)	14	6,3	27,8	0,0352 *
Durée réanimation (jours)	6 (4-11)	5 (4-7)	11 (6,5-12,8)	0,0003 *
Durée séjour (jours)	17,5 (11-25,0)	18 (11,8-25,5)	16 (9,5-22,8)	0,4601
Mortalité durant le séjour en réanimation (%)	6	0	16,7	0,0172 *
Mortalité durant le séjour hospitalier (%)	12	3,1	27,8	0,0100 *

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en médiane (interquartile)
 HEA : hydroxyéthylamidon ; CPK : créatine phosphokinase. * p<0,05 par le test du Chi² pour les variables qualitatives et le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

Diagnostic d'insuffisance rénale aiguë par la créatinine plasmatique

La Figure 8 représente les caractéristiques de la créatinine chez les patients de J-1 à J2 selon qu'ils développent une IRA ou non. Le taux de créatinine préopératoire (J-1) ne différait pas entre les patients qui développeront ultérieurement une IRA et les autres (IRA : 10,0 (7,0-12,2) mg/l contre NON-IRA : 11,8 (9,1-12,6) mg/l ; $p=0,9597$). A l'admission (J0), il existait une différence significative du taux de créatinine entre les patients du groupe IRA et ceux du groupe NON-IRA (IRA : 15,0 (11,1-20,6) mg/ml contre NON-IRA : 10,5 (6,6-12,5) mg/ml ; $p=0,0008$). La créatinine augmentait progressivement de J0 à J2 avec un pic à J2 (IRA : 22,0 (16,1-29,7) mg/ml contre NON-IRA : 9,8 (7,1-11,3) mg/ml ; $p<0,0001$).

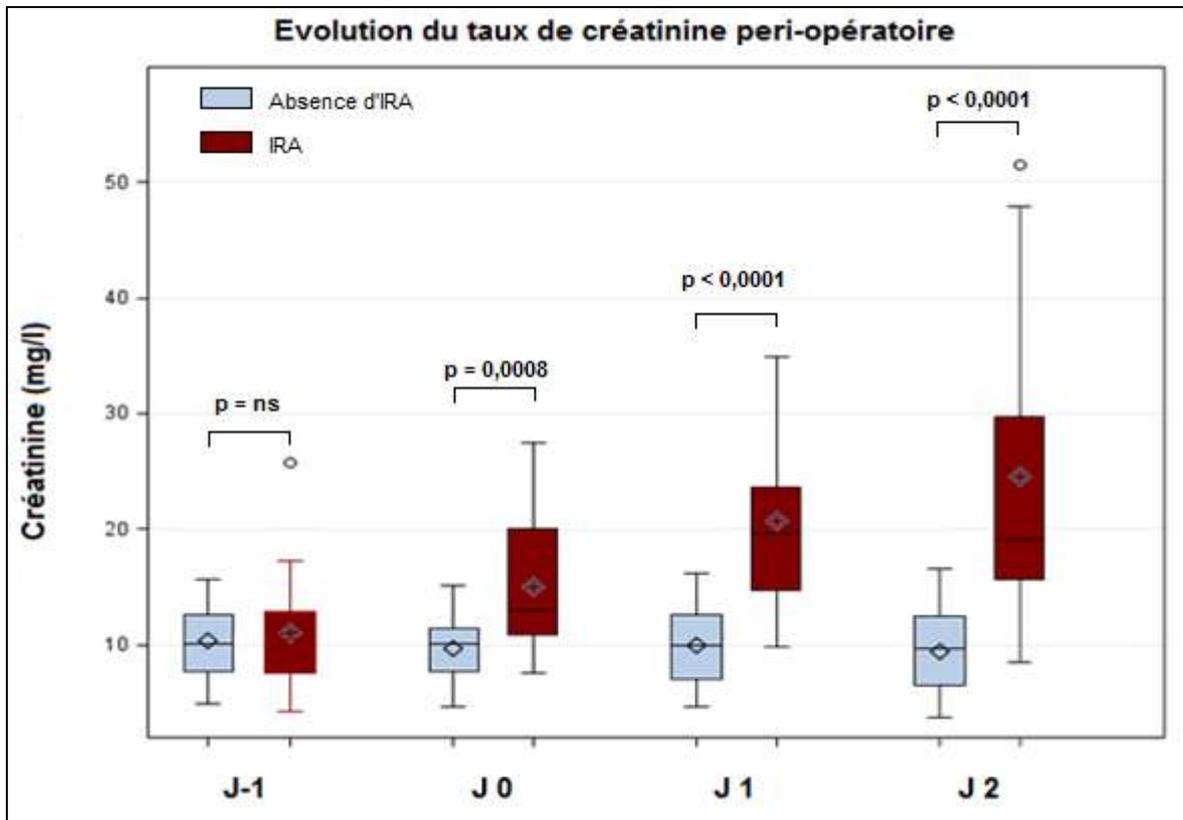


Figure 8 : Evolution du taux de créatinine périopératoire de J-1 à J2 selon les groupes IRA et NON-IRA. p par le test de Wilcoxon. Ns : non significatif.

Afin de déterminer le caractère prédictif de la créatinine vers une IRA, une courbe ROC a été générée avec les valeurs de créatinine à J0 (Figure 12). La créatinine mesurée à l'admission était prédictive d'une insuffisance rénale aiguë avec une aire sous la courbe de 0,7882 (IC 95 % : 0,651-0,926).

III. Evaluation de la NGAL plasmatique

Le taux de NGAL mesuré à l'admission en réanimation était significativement plus élevé que la valeur préopératoire, indépendamment de l'évolution vers une IRA (NGAL postopératoire : 90,5 (50-211) ng/ml contre NGAL préopératoire : 50 (50-50) ng/ml).

NGAL et insuffisance rénale aiguë

Le taux de NGAL plasmatique postopératoire a été comparé entre les patients qui ont développé une insuffisance rénale aiguë et ceux qui n'en n'ont pas présentés (*Figure 9*). En préopératoire, la concentration plasmatique de NGAL était significativement plus élevée chez les patients développant une IRA comparativement aux patients non atteints (IRA : 55 (50-63,8) ng/ml contre 50 (50-50) ng/ml ; $p=0,0002$). Dans le groupe IRA, le taux moyen de NGAL mesuré après l'intervention était significativement plus élevé : 221,5 (133,5-276,8) ng/ml que dans le groupe NON-IRA : 50 (50-92,8) ng/ml ($p<0,0001$).

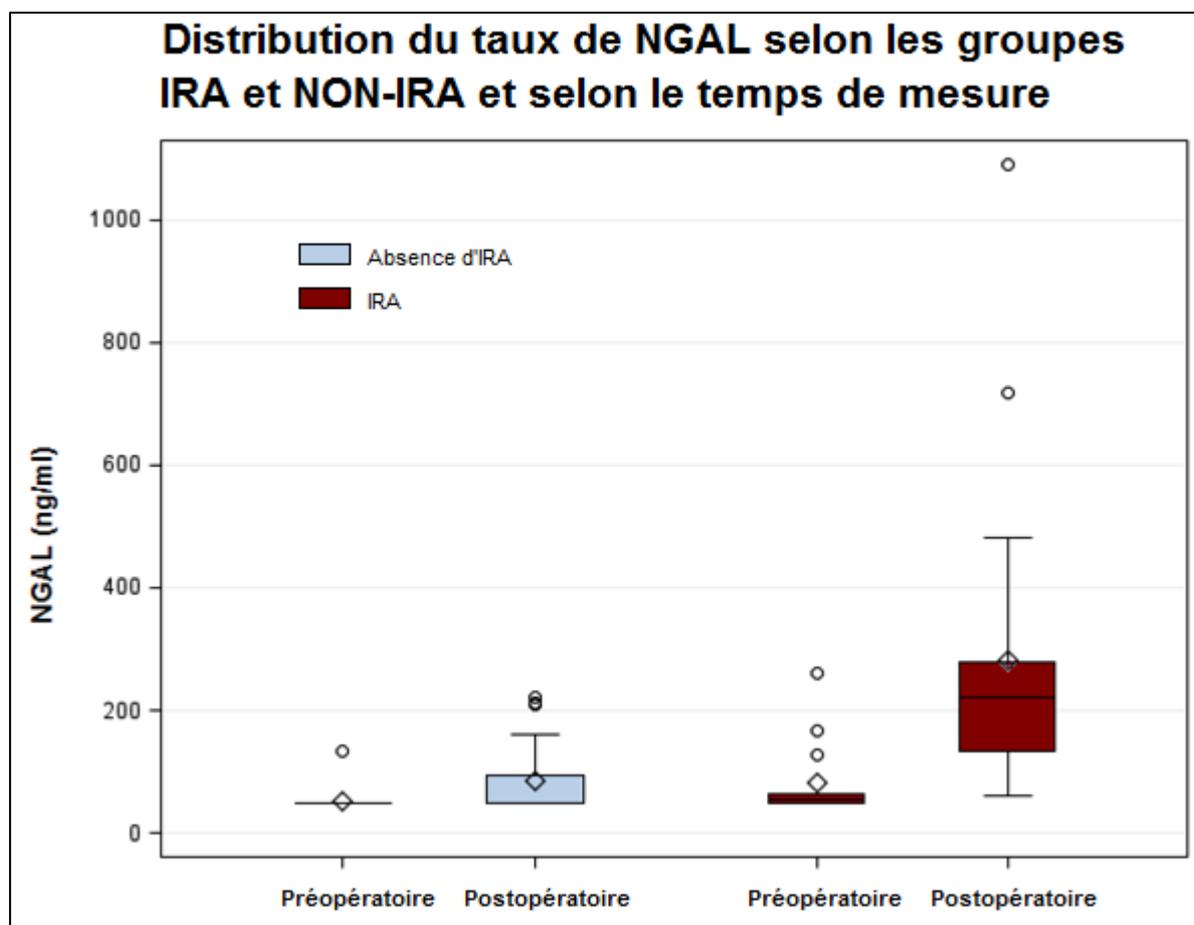


Figure 9 : Distribution du taux de NGAL selon les groupes IRA / NON IRA et selon le temps de mesure : NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin ; IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

NGAL en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale

Les patients classés Risk avaient un taux médian de NGAL de 108 (66-135) ng/ml. Les patients ayant développé une IRA classée Injury et Failure avaient une concentration plasmatique en NGAL à l'admission respective de 156 (133-218) ng/ml et 273 (266-481) ng/ml (Figure 10).

A l'admission, les patients classés Failure avaient un taux de NGAL significativement plus élevé que les patients classés Risk et Injury ($p < 0,0001$). En revanche, les valeurs de NGAL plasmatique ne différaient pas entre les patients classés Risk, ceux classés Injury et ceux ne développant pas d'IRA.

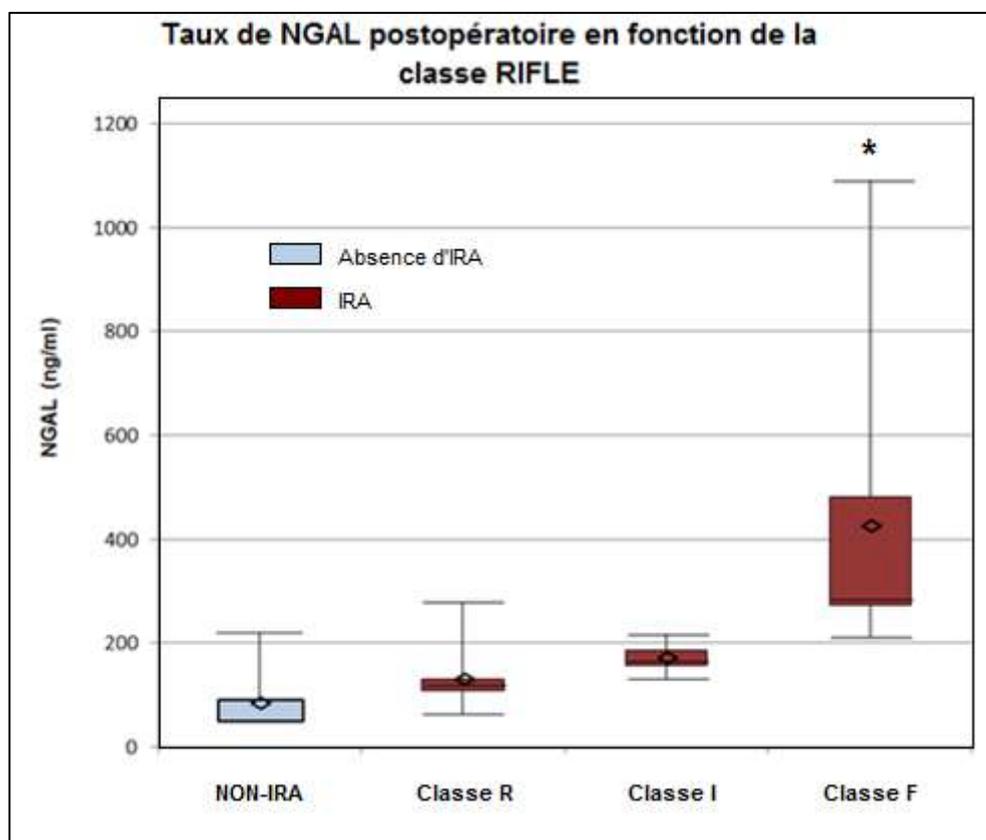


Figure 10 : NGAL selon la classification RIFLE : NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin ; IRA : Insuffisance Rénale Aiguë ; R : Risk ; I : Injury ; F : Failure. * $p < 0,05$ par le test de Bonferroni pour les analyses en sous-groupes.

Les performances prédictives du dosage de la NGAL postopératoire pour concernant le développement d'une IRA sont montrées dans la *Figure 11*. La pNGAL mesurée à l'admission en réanimation était un bon marqueur prédictif d'IRA dans les 48 heures, avec une aire sous la courbe (ASC) de 0,898 (IC 95 % : 0,812-0,985). La valeur déterminée comme étant le seuil optimal pour poser le diagnostic d'IRA était de 118 ng/ml avec une sensibilité de 83,3 %, une spécificité de 84,4 %, une VPP à 75,0 % et une VPN à 90,0 %.

A un seuil de 150 ng/ml, correspondant au seuil pathologique proposé par le laboratoire pour le diagnostic d'IRA, la spécificité est légèrement augmentée au détriment d'une perte de sensibilité : sensibilité à 66,7 %, spécificité à 87,5 %, VPP de 75,0 % et VPN de 82,3 %.

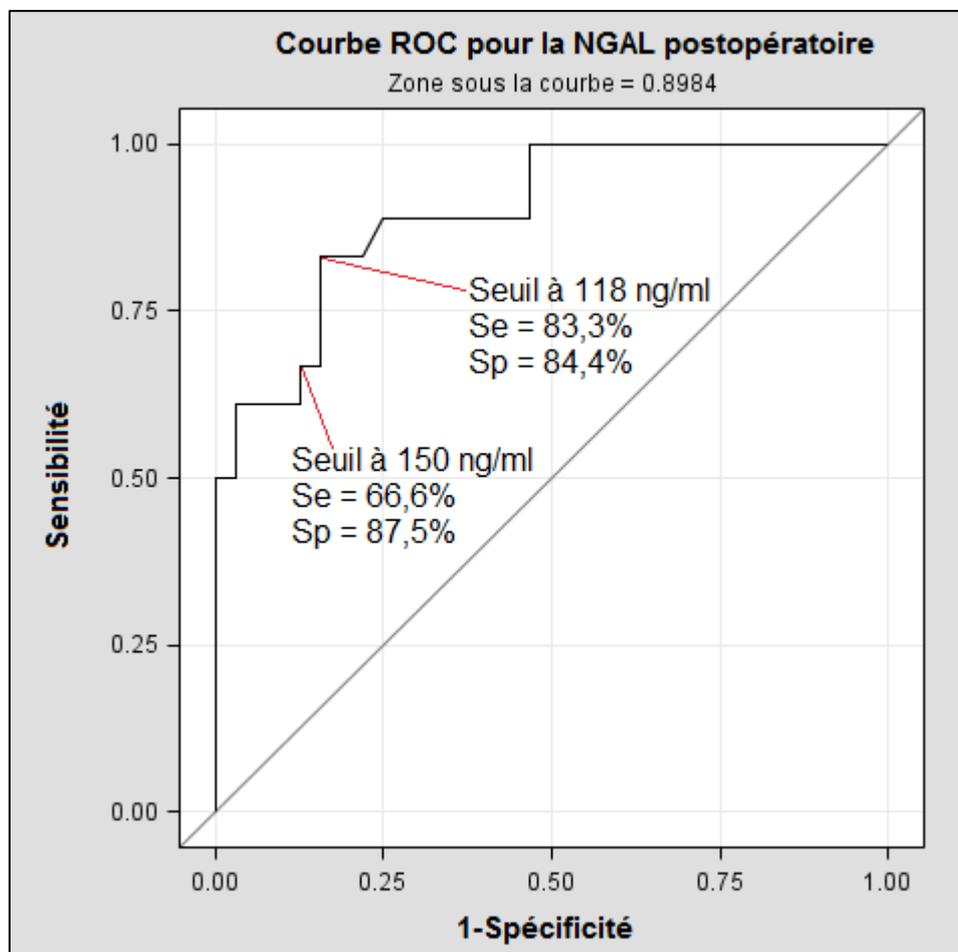


Figure 11 : Courbe ROC de NGAL postopératoire prédictive de la survenue de l'IRA : ROC : Receiver Operating Characteristics. Le seuil de 150 ng/ml correspond au seuil pathologique proposé par le laboratoire pour le diagnostic d'IRA.

Comparaison NGAL et créatinine

La NGAL plasmatique mesurée à l'admission en réanimation était un meilleur marqueur que la créatinine pour prédire l'évolution vers une insuffisance rénale aiguë. L'aire sous la courbe pour la NGAL était nettement supérieure à celle correspondant à la créatinine [NGAL : 0,898 (IC 95 % : 0,812-0,985) contre créatinine : 0,788 (IC 95 % : 0,651-0,926)].

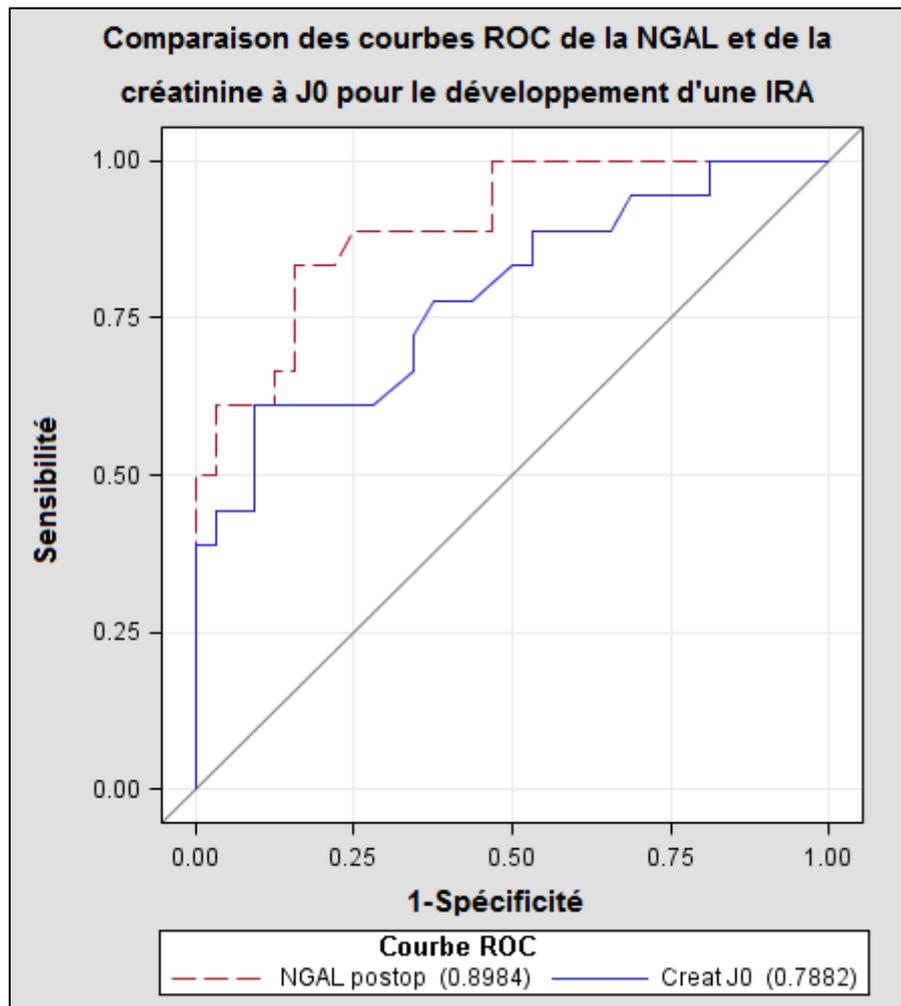


Figure 12 : Comparaison des aires sous la courbe de la NGAL et de la créatinine à J0 prédictives d'une IRA postopératoire : NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin ; Créat : Créatinine plasmatique

NGAL et épuration extra-rénale

Huit patients (16%) ont été hémofiltrés et 42 (74%) ne l'ont pas été. Le taux plasmatique de NGAL postopératoire était significativement différent dans les deux groupes [groupe dialyse : 272 (256-334) ng/ml contre groupe NON-dialyse : 82 (50-129) ng/ml, $p < 0,0001$].

Le seuil optimal de NGAL postopératoire pour prédire le recours à l'épuration était de 225 ng/ml avec une sensibilité de 87,5 %, une spécificité de 95,2 %, une VPP de 77,7 % et une VPN de 97,6 % (ASC : 0,9583 [0,9049-1,0]).

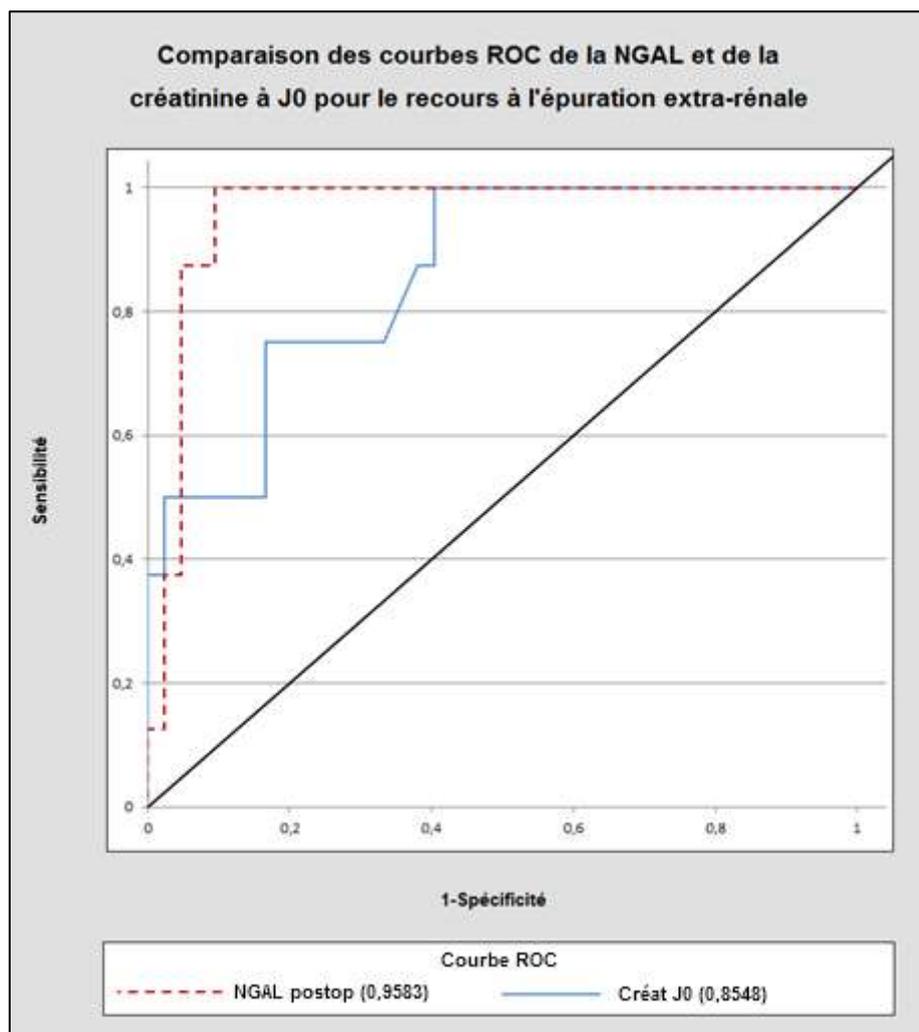


Figure 13 : Comparaison des aires sous la courbe de la NGAL et de la créatinine à J0 prédictives du recours à une épuration extra-rénale : NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin ; Créat : Créatinine plasmatique

Tableau 4 : Performances de la NGAL et de la créatinine pour prédire la survenue de l'IRA

	ASC	SEUIL	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
NGAL	0,88	118	83,3	84,4	75,0	90,0
Créatinine	0,78	12,5	61,1	90,6	78,5	80,5

NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, seuil exprimé en ng/ml ; Créatinine : seuil exprimé en mg/l.
Se : Sensibilité ; Sp : Spécificité ; VPP : Valeur prédictive positive ; VPN : Valeur prédictive négative.

Tableau 5 : Performances de la NGAL et de la créatinine pour prédire le recours à l'EER

	ASC	SEUIL	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
NGAL	0,958	225	87,5	95,2	77,7	97,5
Créatinine	0,8548	12,9	75,0	83,3	46,1	94,5

NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, seuil exprimé en ng/ml ; Créatinine : seuil exprimé en mg/l.
Se : Sensibilité ; Sp : Spécificité ; VPP : Valeur prédictive positive ; VPN : Valeur prédictive négative.

NGAL et mortalité

Le taux de NGAL était comparé entre les patients décédés et les survivants. Dans cette série, 6 patients sont décédés durant leur séjour dont 3 en réanimation. Le taux de NGAL était comparativement plus élevé chez les patients décédés par rapport aux patients survivants en réanimation [NGAL : 266 (239,5-269,5) ng/ml contre 86 (50-158,5) ng/ml ; $p < 0,0001$] et à J28 [NGAL : 239,5 (170-271) ng/ml contre 84 (50-141,5) ng/ml ; $p < 0,0001$].

DISCUSSION

Cette étude prospective a été conduite afin d'évaluer la NGAL plasmatique pour le diagnostic précoce d'IRA en chirurgie vasculaire aortique. Les résultats clés de cette étude sont les suivantes : tout d'abord, 36 % des patients ont développé une IRA dans les 72 heures après leur admission. Ensuite, La pNGAL à l'admission était significativement plus élevée chez les patients ayant développé une IRA comparativement aux sujets sains. Enfin, la pNGAL était corrélée à la sévérité de l'IRA et était un bon marqueur prédictif de recours à l'épuration extra-rénale.

I. Insuffisance rénale aiguë

Comparaison de notre population

Notre population était composée de patients avec de nombreuses comorbidités et de nombreux traitements à visée cardiovasculaire. Elle concernait principalement des hommes d'âge moyen de $65,9 \pm 9$ ans, ce qui correspond à la tranche d'âge habituelle des patients de chirurgie vasculaire. Ellenberger décrivait une population relativement similaire à la nôtre qui présentait également de nombreuses comorbidités [114]. Sur le plan rénal, nos patients avaient une clairance de la créatinine habituelle identique à leur cohorte (77 ml/kg/1,73m^2). Le nombre de patients diabétiques était similaire (14 % et 15 %). En revanche, nos patients étaient plus souvent tabagiques (70 % vs 20 %), BPCO (46 % vs 11 %), coronariens (56 % vs 36 %) et dyslipidémiques (78 % vs 45 %). Nos patients prenaient plus fréquemment d'IEC (50 % vs 23 %), d'ARA2 et de bêtabloquants (36 % vs 20 %) et d'antiagrégants plaquettaires (70 % vs 28 %).

Incidence de l'insuffisance rénale aiguë

Dans notre étude, l'insuffisance rénale avait une incidence de 36 % après chirurgie aortique, tous stades de gravité confondus. La majorité des patients ont atteint la classe la plus sévère. Ainsi, 12%, 6% et 18% des patients ont été classés R, I et F respectivement.

Dans une étude incluant 70 patients bénéficiant d'une chirurgie de l'aorte abdominale, sous-rénale, Tallgren rapportait une incidence d'IRA de 22 % selon les critères RIFLE [115]. La sévérité de l'atteinte rénale était plus faible que dans notre population avec seulement 4 % des patients classés Failure et un seul patient décédé (1,4 %). Cette différence s'expliquerait par une durée de clampage plus longue (92 min vs 72 min) et une hypotension peropératoire plus fréquente (66 % vs 47 %) dans notre série, bien que la durée de chirurgie était similaire chez les patients ayant fait une IRA (251 min vs 259 min). Aussi, nous avons

inclu les patients relevant d'un clampage sus-rénal, d'un geste de revascularisation des artères rénales de même que les patients insuffisants rénaux chroniques, qui eux étaient exclus de leur étude.

Plus récemment, dans une méta-analyse incluant 21 études de 1986 à 2008 dans lesquelles un clampage sus-rénal était cette fois-ci justifié, Jongkind constatait une incidence d'IRA allant de 0 % à 40,5 % [1]. La grande diversité entre ces résultats était expliquée d'une part par une définition variable d'IRA. En effet, certains auteurs définissaient l'IRA par une valeur absolue de créatinine de 17 à 20 mg/l [116][117], d'autres par une élévation de la créatinine de 5 à 10 mg/l par rapport à la valeur de référence [118][119] ou encore une élévation de 1,2 à 1,5 fois la valeur préopératoire [120][121]. D'autre part, les techniques chirurgicales étaient différentes selon les centres. Quinze études décrivaient un niveau de clampage supra-viscéral (au dessus du tronc coélique), 13 études décrivaient l'utilisation de mesures de protection rénale comme l'administration de mannitol ou de solutés de perfusion froids [117].

Toujours dans cette méta-analyse, Kudo définissant l'IRA par une élévation de la créatinine de 1,5 fois la valeur préopératoire, retrouvait une incidence d'IRA proche de la nôtre (33 %) [121].

Incidence du recours à l'épuration extra-rénale

Le recours à l'épuration extra-rénale varie de 0 % à 13 % selon les études avec une incidence moyenne de 3,3 %. Dans notre étude, la dialyse a été employée pour 16 % des patients ce qui semble légèrement supérieur aux données de la littérature. Bien que les indications formelles pour débiter une EER soient clairement définies, la décision de mettre en place une dialyse varie selon les centres et les praticiens [122]. Dans notre service, les critères retenus étaient : une hyperkaliémie supérieure à 6,5 mmol/l, une anurie, une oligo-anurie compliquée d'une surcharge hydrique, de troubles métaboliques, ou une urémie supérieure à 1,5 g/l.

Incidence de la mortalité

La mortalité périopératoire varie également de 0 à 11 % selon les études [123][124]. Macedo et al. rapportaient quant à eux une mortalité hospitalière supérieure, atteignant 27 % [125]. Nous avons observé une mortalité de 6 % en réanimation et de 12 % durant le séjour à l'hôpital. Bien que cinq des six patients décédés (83 %) aient bénéficié d'une épuration extra-rénale, la mortalité ne peut être attribuée exclusivement qu'à l'IRA. En effet, parmi les patients décédés après leur séjour en réanimation, un patient est décédé d'un arrêt

cardiorespiratoire réfractaire, un second d'une défaillance circulatoire après reprise chirurgicale pour abcès et un troisième lors d'une réhospitalisation en réanimation. Dans la littérature, la mortalité peut atteindre jusqu'à 86 % des patients dialysés [7].

Facteurs de risque d'insuffisance rénale

Les facteurs de risque d'IRA postopératoire peuvent être liés au patient, à la chirurgie et aux conditions hémodynamiques peropératoires.

➤ Facteurs de risque liés au patient

Dans notre population, les seuls facteurs de risque d'IRA étaient le diabète et l'utilisation d'ARA2.

Plusieurs études ont identifiés les facteurs de risque d'IRA après chirurgie aortique [14][126]. Parmi les comorbidités, l'insuffisance rénale chronique constitue un facteur majeur de survenue d'une IRA. En effet, une élévation habituelle de la créatinine reflète une altération préexistente de la fonction rénale. Ainsi, le dépistage de ces patients à risque d'aggraver leur fonction rénale est fondamental avant toute intervention. Cependant, le seuil retenu pour classer les patients à risque variait selon les études entre une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min/1,73m² [114] ou un taux de créatinine de 110 µmol/l (12,5 mg/l) et 150 µmol/l (17 mg/l) [126][127]. Dans notre série, une dysfonction rénale préopératoire n'était pas apparue de façon statistiquement significative (p=0,82), probablement en raison du faible effectif. En effet, seuls 13 patients avaient une clairance inférieure à 60 ml/min/1,73m² dont trois sous le seuil de 40 ml/min/1,73m².

Les facteurs de risque cardiovasculaire sont eux aussi susceptibles de favoriser la survenue d'une IRA [128]. Un âge supérieur à 75 ans est fréquemment identifié dans plusieurs études [14][126]. En effet, les patients âgés ont des réserves rénales diminuées et des capacités limitées de réponse au stress chirurgical [129]. L'âge moyen de nos patients était de 65,9 ans et n'était pas différent dans les deux groupes. L'hypertension artérielle, décrite comme un des plus importants facteurs de risque cardiovasculaire, favorise le développement de maladies rénales et également de l'IRA postopératoire [130]. Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire et représente une cause majeure d'insuffisance rénale chronique. Les complications rénales du diabète sont multiples : glomérulaires, interstitielles, vasculaires et tubulaires. La néphropathie diabétique représente la 1^{ère} cause d'IRC terminale justifiant un recours à la dialyse. Le diabète de type 2 a également été identifié comme un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale aiguë dans la population générale [131]. Il représente la seule comorbidité liée au patient favorisant le risque d'IRA dans notre étude. Les patients atteints de BPCO sont souvent présentés

comme à risque d'IRA en chirurgie générale et en chirurgie vasculaire mais n'ont pas été trouvés comme facteurs indépendants dans notre série[14][114][126].

Les traitements médicaux ont également des répercussions sur la survenue d'une IRA postopératoire. Chez 249 patients bénéficiant de chirurgie aortique, Cittanova identifiait l'utilisation chronique d'IEC comme le seul facteur préopératoire associé à une dysfonction rénale aiguë même après arrêt de ceux-ci 24 heures avant l'intervention [132]. Les ARA2 sont moins fréquemment retrouvés dans la littérature. Dans une étude récente en chirurgie de résection pulmonaire, les ARA2 étaient les seuls traitements favorisant la survenue d'une IRA postopératoire [133]. En effet, le système rénine angiotensine aldostérone (RAA) représente le principal système compensatoire s'opposant à une diminution de la pression artérielle. Les IEC et les ARA2 bloquent le système RAA et perturbent ainsi les mécanismes d'autorégulation, favorisant la survenue et la prolongation d'épisodes hypotensifs peropératoires. Parmi les traitements habituels, seuls les ARA2 favorisaient la survenue d'une IRA dans notre population Il faut néanmoins noter qu'ils étaient employés en association aux IEC ou aux diurétiques dans 42 % des cas.

➤ Facteurs de risque liés à la chirurgie

Nos résultats ont montré que la chirurgie réalisée en urgence, la durée totale de clampage aortique et de chirurgie augmentaient le risque d'IRA.

Le contexte d'urgence est une situation à haut risque d'IRA. Dans une étude incluant 475 patients, Godet rapportait une incidence d'IRA de 25 %. Trente sept pour cent des patients admis en urgence en raison d'un anévrisme fissuré ou rompu ont développé une IRA [14]. Dans notre série, tous les patients opérés en urgence ont développé une IRA dont 60 % ont été dialysés.

Le clampage aortique sous-rénal a des répercussions tant sur l'hémodynamique systémique que rénale. Le clampage aortique induit une augmentation des résistances vasculaires rénales et provoque une diminution du débit sanguin rénal [12]. Colson montrait que le DFG restait altéré même après déclampage aortique [134]. Récemment, Yeung et al. ont démontré qu'un clampage sous-rénal employé après un clampage sus-rénal, aggravait les lésions rénales même après restauration de la perfusion rénale [135]. Le clampage sus-rénal (CSR), justifié en cas d'anévrisme juxta-rénal ou de revascularisation des artères rénales aggrave l'hypoperfusion rénale par diminution directe du flux sanguin rénal mais également par migration d'embols dans les artères rénales [13]. Dans une cohorte de 96 patients, Sasaki constatait la survenue d'une IRA chez 28 % des patients ayant un clampage sus-rénal alors qu'elle n'était que de 8,6 % en cas de clampage sous-rénal [117].

Dans notre population, le clampage sus-rénal, nécessaire dans 44 % des interventions, n'était pas retrouvé comme un facteur indépendant d'IRA. Ceci peut s'expliquer par le fait que nous n'avons pris en compte que le recours à un clampage au-dessus des artères rénales mais pas la durée de clampage. Celle-ci variait selon les indications chirurgicales et les difficultés techniques.

Aussi, Kudo mettait en évidence que l'élévation de la créatinine postopératoire était corrélée à la durée de clampage aortique avec un seuil limite de 45 minutes [121]. Dans une étude similaire de 60 patients, Wahlberg rapportait un risque 12 fois plus élevé d'IRA pour une durée d'ischémie rénale supérieure à 50 minutes [127]. Toutefois, pour une durée de clampage inférieure à 20 minutes, le clampage sus-rénal ne semble pas délétère.

Dans notre étude, la durée totale de clampage aortique et de chirurgie étaient associées à la survenue d'une IRA. Ces facteurs sont fréquemment liés au risque d'IRA. Ainsi, dans une population de 475 patients, Godet montrait déjà une corrélation entre la durée d'intervention et la nécessité de recourir à une hémofiltration [14].

➤ Facteurs de risque liés à l'anesthésie

L'instabilité hémodynamique, l'abondance des pertes sanguines et le recours à la transfusion sont statistiquement associés à la survenue d'une IRA.

L'instabilité hémodynamique est fréquente en chirurgie aortique. Bien que l'hypotension soit retrouvée comme facteur de risque dans de nombreuses études, la définition de celle-ci varie selon les auteurs rendant les comparaisons difficiles [115][127]. Il n'existe actuellement pas de seuil de perfusion rénale universel mais il semblerait que la pression artérielle moyenne optimale doive être supérieure à 65 mmHg, valeur cible décrite dans le choc septique [136]. Dans notre cohorte, la survenue d'une hypotension (définie par une diminution de la PAS de plus de 30 % par rapport à la valeur habituelle) était plus fréquente dans le groupe IRA que NON-IRA (66,7 % vs 34,4 %). De même, en analyse univariée, la nécessité de recourir aux vasopresseurs prédisait la survenue d'une IRA. [115][127]. Malgré la fréquence des épisodes hypotensifs, ceux-ci ne peuvent être toujours maîtrisés dans ce type de chirurgie où les pertes sanguines peuvent être subites et abondantes.

Les pertes sanguines augmentent significativement le risque d'IRA. Ellenberger observait des saignements plus abondants chez les patients se compliquant d'IRA que chez les sujets indemnes de défaillance rénale. La nécessité de recourir à une transfusion supérieure à 5 concentrés érythrocytaires était associée à un risque plus élevé d'IRA [114]. Dans notre cohorte, l'IRA était associée à des pertes sanguines plus importantes et à une

utilisation plus fréquente du système de récupération sanguine. La moitié des patients du groupe IRA avait été transfusée avec une moyenne de 3,5 concentrés érythrocytaires.

Bien que la toxicité tubulaire des anciens colloïdes de synthèse ait été établie, celle-ci n'a pas été démontrée pour les HEA de nouvelle génération. Conformément aux résultats décrits dans plusieurs études [114][115], le remplissage vasculaire et l'utilisation de colloïdes n'étaient pas associés à la survenue d'une IRA postopératoire. Le volume moyen administré en HEA était de 13,9 ml/kg et aucun patient n'a reçu un volume en HEA excédant le seuil de 33 ml/kg/j.

La rhabdomyolyse est liée à la destruction des fibres musculaires par compression prolongée des membres pendant l'intervention ou à cause du billot lombaire. Elle peut être responsable d'une IRA par précipitation intratubulaire de myoglobine, favorisée par une hypovolémie. Le risque d'IRA liée à la rhabdomyolyse devient significatif au-delà d'un taux de CPK supérieur à 16000 UI/l. Cette complication est décrite comme un facteur indépendant dans plusieurs études [114][115]. Tallgren et al a trouvé une incidence d'IRA 3 fois plus fréquente en cas de rhabdomyolyse. Dans notre population, les patients ayant développé une IRA avaient un taux de CPK similaire aux autres. A l'exception d'un patient, tous ont présenté une rhabdomyolyse classée légère.

II. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

La NGAL est une protéine de 25 kDa liée à la gélatinase des neutrophiles. Elle est exprimée physiologiquement par de nombreux tissus épithéliaux. Des études récentes ont montré que son gène était surexprimé lors de diverses agressions rénales. Durant cette décennie, son caractère prédictif d'IRA a été démontré dans différentes situations : en chirurgie cardiaque, en réanimation, après transplantation rénale et hépatique, au service d'accueil des urgences. L'objectif de notre étude était de montrer le caractère prédictif de la NGAL dans la survenue d'une IRA postopératoire.

Différence préopératoire / postopératoire

Tout d'abord, il a été mis en évidence une différence significative entre le taux de NGAL plasmatique préopératoire et postopératoire. Ces résultats témoignent d'une agression rénale secondaire à l'intervention, indépendamment de l'évolution vers une insuffisance rénale aiguë. Une seule équipe a évalué la cinétique de la NGAL plasmatique dans le cadre de la chirurgie aortique. Kokot montrait que la NGAL dosée en peropératoire (sur la veine rénale gauche et la veine cave) ainsi qu'en postopératoire (de J0 à J5) était plus élevée à tous les temps que la valeur préopératoire. La NGAL mesurée à H+2 était significativement plus élevée que la NGAL basale ($91,5 \pm 76,54$ ng/ml contre $46,3 \pm 21,6$ ng/ml). Leur étude était limitée par un faible échantillon (14 patients) et par l'absence de survenue d'insuffisance rénale [137].

NGAL préopératoire

Dans la littérature, aucune des études portant sur la NGAL en chirurgie n'a relevé de différence significative du taux de pNGAL basal entre les groupes des patients développant une IRA et ceux n'en développant pas. A contrario, dans notre étude, nous avons mis en évidence un taux de NGAL plus élevé en préopératoire chez les patients à suites opératoires compliquées d'une IRA. Plusieurs explications appuient nos résultats.

Tout d'abord la NGAL est associée à la pathologie athéromateuse et à l'extension anévrysmale. En effet, l'anévrysme aortique est caractérisé par la présence d'un thrombus intraluminal, source d'enzymes protéolytiques et oxydatives. Les polynucléaires neutrophiles sont particulièrement abondants sur le versant intraluminal du thrombus et contribuent à l'évolution anévrysmale. La croissance d'un anévrysme est étroitement dépendante de l'activité protéolytique de l'élastine. La NGAL, en se complexant à la MMP9, inhibe sa dégradation et par conséquent préserve son activité enzymatique. Ramos-Mozo a montré chez 205 patients que la NGAL plasmatique était plus élevée chez les patients ayant un

anévrisme abdominal que chez les sujets sains. De plus, la NGAL était principalement libérée par les neutrophiles situés à la paroi luminale du thrombus. En outre, il soulignait une corrélation entre le taux de NGAL et la taille de l'anévrisme. Le diamètre aortique étant associé à un risque supérieur de fissuration et donc d'IRA, il est possible que ce mécanisme explique un taux plus élevé de NGAL basale dans le groupe IRA [138].

De plus, des études récentes ont montré que la NGAL plasmatique était augmentée dans certaines pathologies chroniques. Dans une série incluant 69 patients insuffisants rénaux chroniques, la NGAL était significativement plus élevée comparativement aux sujets sains [409 (52-1215) ng/ml contre 26 (9-46) ng/ml]. La NGAL était un meilleur marqueur d'estimation du DFG que la créatinine [59]. La NGAL, par ses propriétés antimicrobiennes a été également incriminée dans la physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive. D'abord décrite à des concentrations plus élevées dans les sécrétions pulmonaires, Eagan a montré que la NGAL était également plus élevée au niveau plasmatique chez les patients BPCO par rapport aux sujets sains (75 ± 31 ng/ml contre 56 ± 22 ng/ml) [139]. De même, en chirurgie générale, Shavit observait un taux de NGAL plus élevé chez les patients diabétiques et les insuffisants rénaux chroniques [140]. Bien que nous n'ayons pas établi de lien entre l'IRC, la BPCO et la survenue d'une IRA, elles sont possiblement associées à une dysfonction rénale.

Le taux de NGAL basal plus élevé chez les patients qui ont développé une IRA peut être expliqué aussi par une atteinte rénale aiguë antérieure à l'intervention. Les personnes âgées souffrant de déshydratation secondaire à un jeûne prolongé ainsi que les patients admis en état de choc avaient déjà une insuffisance rénale débutante. Effectivement le taux de créatinine était nettement plus élevé en préopératoire chez certains patients comparativement à la valeur de la créatinine en fin d'hospitalisation.

Il a été montré que la NGAL était un marqueur d'IRA après exposition aux produits de contraste iodés [141]. Certains patients ayant bénéficié d'un scanner ou d'une coronarographie dans les 72 heures précédant l'intervention étaient plus à risque d'IRA.

Performances prédictives de la NGAL post-opératoire

La conclusion principale de cette étude est que la NGAL mesurée à l'admission en réanimation était un bon marqueur prédictif de la survenue d'une IRA selon la classification RIFLE avec une aire sous la courbe de 0,898 (IC 95, 0,812-0,985). Ainsi nous avons déterminé un seuil optimal de 118 ng/ml avec une sensibilité de 83,3 % et une spécificité de 84,4 %.

La créatinine n'est pas un marqueur robuste pour prédire une IRA. Son élévation ne débute qu'après une atteinte sévère de la fonction rénale et ne reflète une dysfonction aiguë que seulement plusieurs jours après l'agression. Bien que la créatinine mesurée à l'admission soit significativement plus élevée dans le groupe des patients développant une IRA, le pic de créatinine n'était atteint qu'à J2 et J3 pour 9 patients (50,0% du groupe IRA) et 2 patients (11,1% du groupe IRA). En chirurgie vasculaire, Tallgren observait un pic de créatinine retardé jusqu'au 3^{ème} jour pour 60 % des patients ayant eu une IRA [115].

De plus, l'ASC de la NGAL postopératoire était supérieure à celle de la créatinine mesurée au même moment. La NGAL apparaît donc comme un marqueur plus fiable et plus précoce que la créatinine pour prédire une IRA.

A noter que la créatinine reflète une altération de la fonction glomérulaire et que la NGAL témoigne des lésions rénales. Ainsi, les patients ayant une élévation légère du taux de NGAL (100-150 ng/ml) avec une élévation de la créatinine inférieure à 50 % ont été classés NON-IRA bien que des lésions tubulaires puissent être présentes.

NGAL et EER

Nous avons également montré que la NGAL était un excellent marqueur prédictif du recours à l'épuration extra-rénale. Le taux de NGAL était significativement plus élevé chez les patients ayant nécessité une épuration extra-rénale [272 (256-334) ng/ml contre 82 (50-129) ng/ml]. Notre étude a déterminé un seuil de pNGAL de 225 ng/ml avec une sensibilité de 87,5 % et une spécificité de 95,2 % pour une VPP de 77,7% et une VPN de 97,5%. La créatinine, quant à elle, prédisait modérément la nécessité d'une EER à un seuil de 12,9 mg/l (113 µmol/l) pour une sensibilité de 75 % et une spécificité de 83 %. De même, l'ASC de la NGAL était nettement supérieure à celle de la créatine pour prédire le recours à l'EER durant le séjour. (ASC NGAL : 0,958 et ASC créatinine : 0,854).

NGAL et classe RIFLE

Les résultats mettent en évidence une corrélation entre la concentration de NGAL plasmatique et la sévérité de l'atteinte rénale. En effet, la NGAL était significativement plus élevée chez les patients classés F que les autres. En revanche, il n'y avait pas de différence significative du taux de NGAL entre le groupe Risk, le groupe Injury et les patients ne développant pas d'IRA. Ainsi, la NGAL mesurée en postopératoire immédiat n'a pas permis de différencier les sujets sains de ceux qui ont développé une IRA de classe R et I. De plus, l'aire sous la courbe de la NGAL était supérieure pour prédire une EER (0,958) que pour prédire une IRA (0,88). Ces résultats concordent avec d'autres études. Dans une série de 100 patients, Haase-Fielitz a déterminé l'influence de la définition de l'IRA sur les performances prédictives de la NGAL. Il a été montré que la valeur prédictive de la pNGAL augmentait avec la sévérité de l'IRA. En effet, les aires sous la courbe (ASC) augmentaient avec la classe RIFLE (0,72 ; 0,79 ; 0,80 pour les classes R, I, F respectivement). Tout comme notre étude le retrouve, la meilleure ASC était obtenue pour prédire le recours à une EER [99].

Comparaisons des taux aux autres études

A notre connaissance, il n'existe aucune donnée clinique sur la NGAL comme marqueur d'IRA en chirurgie aortique. Nous avons donc comparé nos résultats avec ceux obtenus en chirurgie adulte et en réanimation.

En chirurgie cardiaque :

C'est dans le cadre de la chirurgie cardiaque que la NGAL a été le plus étudiée. Dans une étude incluant 100 patients, Haase retrouve une incidence d'IRA de 23 %. Le taux de NGAL en postopératoire immédiat était plus élevé chez les patients qui ont développé une IRA [250(161-357) ng/ml contre 125 (113-154) ng/ml]. Un seuil à 150 ng/ml était avancé pour prédire une IRA avec une sensibilité et une spécificité de 78 et 79 % (ASC : 0,80) [98]. Dans une autre série, la même équipe a montré que le taux de NGAL mesuré à l'admission était modérément corrélé avec la durée et la sévérité de l'IRA [102]. De même, Tuladhar observait chez 50 patients un taux de NGAL à H+2 plus élevé chez les patients développant une IRA [476,1 ± 41,1 ng/ml contre 149 ± 13 ng/ml] avec un seuil de 420 ng/ml et une ASC de 0,80 [97]. Aussi, Perry rapportait une incidence d'IRA de 8,6 % chez 879 adultes de chirurgie cardiaque. Les patients développant une IRA avaient également une concentration de NGAL plus élevée. Un seuil optimal de pNGAL à 357 ng/ml déterminait une ASC correspondant à une spécificité de 81 % mais une sensibilité médiocre de 38,7 % [142].

Les patients de chirurgie vasculaire sont proches de ceux de chirurgie cardiaque et représentent une population homogène en termes de comorbidités. Toutefois, les taux de NGAL étaient supérieurs en chirurgie cardiaque que dans notre étude. Ces résultats peuvent être expliqués d'une part par une durée de chirurgie plus longue et une instabilité hémodynamique plus marquée. D'autre part, la chirurgie cardiaque peut, par elle-même, augmenter la NGAL plasmatique en raison d'une activation des neutrophiles par d'importants phénomènes inflammatoires initiés par la circulation extra-corporelle.

En chirurgie non cardiaque

Il existe peu d'études en chirurgie non-cardiaque. Shavit a étudié la NGAL comme marqueur prédictif d'IRA après chirurgie générale. Dans une population hétérogène incluant 74 patients bénéficiant de chirurgie vasculaire, digestive et orthopédique d'une durée supérieure à 2 h, la NGAL était prédictive des complications infectieuses postopératoires et de la mortalité. En revanche, dans leur série, la NGAL prédisait médiocrement la survenue d'une IRA. Un seuil de NGAL de 90 ng/ml était avancé pour prédire l'apparition d'une IRA avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 46 % (ASC : 0,585) [140].

En réanimation :

Plusieurs études ont évalué les capacités de la NGAL à prédire une IRA en réanimation. Dans une étude incluant 88 patients de réanimation, Constantin rapportait une IRA présente dès l'admission chez 32 patients (36%) et dans les 48 heures chez 20 patients (23%). Les patients n'ayant pas d'IRA à l'entrée mais en développant dans les 48 h avaient un taux de NGAL de 342 ± 183 ng/ml. Ceux ayant d'emblée une IRA avaient un taux de NGAL de 516 ± 221 ng/ml. Il déterminait un seuil de détection de l'IRA de 155 ng/ml (spécificité : 83%, sensibilité 97%, ASC : 0,92) [89]. La NGAL était également prédictive du recours à l'épuration à un seuil à 303 ng/ml (sensibilité 0,9, spécificité 0,72, AUC 0,78). Cruz retrouvait chez 301 patients des résultats plus mitigés avec une ASC de 0,70 et 0,82 pour prédire la survenue d'une IRA et la nécessité d'une épuration respectivement [90]. Dans une étude incluant 632 patients, De Geus constatait une incidence d'IRA de 16 % à l'admission. Il retrouvait une ASC de 0,77 et 0,88 pour prédire une IRA et le recours à l'hémofiltration [143].

La NGAL étant libérée par les neutrophiles, le sepsis a un impact sur la valeur prédictive de la NGAL. Cependant, ces résultats sont controversés. En effet, Bagshaw a mis en évidence chez 83 patients souffrant d'IRA, un taux de NGAL plus élevé les patients admis pour choc septique que pour les patients non-septiques. Il rapportait une ASC pour la survenue d'une IRA et le recours à la dialyse de 0,71 et 0,78 respectivement [93]. En

revanche, Martenson retrouve des résultats plus faibles avec une ASC de 0,67 pour un seuil de 120 ng/ml pour prédire une IRA [144]. Le sepsis est un facteur confondant expliquant l'hétérogénéité des résultats en réanimation.

Contrairement aux patients de réanimation, le début et la durée de l'ischémie rénale sont connus en chirurgie aortique. Les patients admis en réanimation ont souvent une atteinte rénale antérieure avec des taux de NGAL plus élevés. De plus nos patients représentent une population assez homogène contrairement aux patients de réanimation avec de nombreuses défaillances associées. En réanimation, l'insuffisance rénale est multifactorielle. En outre, aucun de nos patients n'était septique à l'admission. Tous ces facteurs peuvent expliquer des taux de NGAL plus élevés en réanimation et une performance prédictive de la NGAL supérieure dans notre population.

Dans une récente méta-analyse incluant 19 études et 2500 patients, Haase et al. ont analysé la valeur prédictive de la NGAL pour le diagnostic d'IRA et pour le recours à l'EER en chirurgie cardiaque et en réanimation. Ils ont montré une variabilité des ASC de la NGAL pour prédire l'IRA allant de 0,61 à 0,96 [94]. Cette variabilité s'explique par des situations cliniques différentes (chirurgie, réanimation), des patients différents (adultes, enfants), l'exclusion de patients à risques (insuffisants rénaux chroniques) et des définitions différentes de l'insuffisance rénale (RIFLE, AKIN, recours à l'EER). Sur l'ensemble des études, la NGAL est un bon prédicteur d'IRA avec une ASC de 0,73 en réanimation et de 0,77 en chirurgie cardiaque avec une sensibilité et une spécificité de 75 %. La NGAL prédisait le recours à une EER avec une sensibilité et une spécificité de 76 % et 80 % respectivement, avec une ASC de 0,78. De même, les seuils prédictifs médians d'IRA et de recours à l'hémodilution étaient de 155 (145-289) ng/ml et de 278 (141 à 381) ng/ml [médiane (25^{ème}-75^{ème} centiles)].

Les performances de la NGAL dans notre étude sont légèrement supérieures à celle décrites dans la littérature probablement en raison du caractère homogène de notre population ainsi que de la connaissance précise du moment et de la durée de l'agression rénale.

Ainsi, les seuils optimaux de prédiction d'une IRA varient en fonction du contexte et en fonction du type de population étudiée. De même, pour un seuil fixé à 150 ng/ml, les performances prédictives sont différentes d'une étude à une autre. Il semblerait donc qu'il n'y ait pas un seuil universel de NGAL pour prédire la survenue d'une IRA et qu'une valeur donnée corresponde à une population donnée.

Discussion du seuil prédictif d'IRA

Le seuil optimal de 118 ng/ml déterminé dans notre étude pour prédire l'IRA apparaît inférieur au seuil proposé par le laboratoire. En effet, le seuil considéré comme pathologique sur l'automate est fixé à 150 ng/ml. Ce seuil a été déterminé à partir d'échantillon prélevés sur un groupe de 125 sujets sains (99 hommes et 26 femmes). La limite supérieure de la plage de référence était de 153 ng/ml pour un intervalle de confiance à 90 % de 142 à 182 ng/ml. Il n'existait pas de modification du taux de NGAL associé à l'âge ou au sexe.

Dans notre série, les patients classés R avaient un taux de NGAL de 108 ng/ml (66-133). Un seul patient avait un taux supérieur à 150 ng/ml. A un seuil de 150 ng/ml, les résultats indiquent une amélioration mineure de la spécificité (87,5 %) au détriment d'une perte de sensibilité (66,6 %) pour une VPP de 75 % et une VPN de 82 % pour le diagnostic d'IRA. Ainsi, 83 % des patients classés R ne sont pas détectés en utilisant le seuil recommandé par le laboratoire. La population de référence semble ne pas correspondre à la population contrôle de nos sujets. Il conviendra à chaque centre de définir sa propre plage de référence et son seuil pathologique.

NGAL et mortalité

Les études conduites en chirurgie cardiaque et en réanimation ont montré le rôle pronostic de la NGAL. Il existait une association entre la mesure précoce de la NGAL et la mortalité hospitalière avec une ASC de 0,71 et un seuil de 212 ng/ml. Kumper et al ont montré que le taux de NGAL mesuré à l'instauration de la dialyse était prédictif de la mortalité. Le niveau de NGAL était significativement plus élevé chez les non-survivants [430 (303-942) ng/ml] que chez les survivants [298 (159-506) ng/ml ; $p < 0,04$] [145].

Dans notre étude, le taux de NGAL était significativement différent chez les 6 patients décédés par rapport aux survivants [239 (170-271) ng/ml] contre [84 (50-141) ng/ml]. Cependant, notre effectif était trop faible et l'étude n'a pas été conduite pour prédire la mortalité.

Nouveau concept d'insuffisance rénale aiguë

La NGAL apparaît comme un marqueur d'atteinte rénale. Tout comme une élévation de la troponine signe une atteinte myocardique sans forcément une altération de la fonction myocardique, l'élévation de la NGAL est le reflet d'une souffrance rénale n'impliquant pas nécessairement une baisse du débit de filtration glomérulaire. Partant de cette notion, Bagshaw et Haase vont prochainement inclure la NGAL dans une nouvelle approche de l'insuffisance rénale. La NGAL serait associée à la créatinine afin de différencier une insuffisance rénale aiguë dite structurelle d'une insuffisance rénale fonctionnelle [146].

III. Limites

Notre étude possède quelques limites. Tout d'abord, elle est monocentrique et les résultats doivent être validés par d'autres équipes pour être généralisés. Ensuite, notre population regroupe un nombre restreint de patients. Nous avons été limités par la durée de l'étude et le nombre de réactifs de mesure de la NGAL à notre disposition. Il s'agit d'une étude préliminaire et des investigations à plus grande échelle seront nécessaires pour confirmer nos résultats. Enfin, l'automate Triage® MeterPro ne détecte la NGAL que pour des valeurs comprises entre 60 et 1300 ng/ml avec les cassettes de dosage que nous avons utilisées. Hors la majorité des prélèvements préopératoires étaient sous la valeur inférieure et l'appareil ne donnait pas le chiffre exact. Ce problème est désormais résolu avec l'apparition de nouvelles cassettes de dosage possédant des plages de mesures descendant jusqu'à 20 ng/ml.

IV. Implications Cliniques

Nos résultats ont été obtenus dans une série reflétant notre recrutement habituel de patients chirurgicaux. Nos critères d'exclusion étaient volontairement limités afin de pouvoir adapter ces résultats à nos patients dans d'autres études. De plus, nous avons utilisé une technique de dosage délocalisé, disponible pour d'autres équipes pour réaliser des comparaisons. Le moment du dosage a été choisi en fonction des résultats décrits dans les études en chirurgie cardiaque où la NGAL a été dosée précocement en postopératoire. En effet, il s'agissait du contexte le plus proche du nôtre, à savoir une chirurgie majeure à haut risque d'IRA chez des patients possédant de nombreuses comorbidités. De plus, le moment, la durée et la sévérité de l'atteinte rénale sont précisément connus. Ainsi, nous pouvons comparer nos résultats en termes de délai après l'agression.

La détermination précoce des patients ayant présenté une atteinte rénale sévère est essentielle. Les performances et la précocité de la NGAL présentent un intérêt majeur dans la détection des patients à risque. Un dosage systématique de la NGAL en postopératoire immédiat permettrait d'identifier les patients à risque d'IRA, d'en prédire la sévérité et d'instaurer ou d'intensifier des mesures de protection rénale. Cette stratégie de protection rénale repose d'une part sur la conservation du débit sanguin rénal et d'autre part sur l'éviction de produits néphrotoxiques. La conservation du débit sanguin rénal consiste en une optimisation du débit cardiaque, de la pression artérielle moyenne (vasopresseurs) et de la volémie (remplissage). Les antibiotiques tels les aminosides ou les glycopeptides possédant une toxicité rénale, leur indication doit être discutée et leur taux sanguin doit être étroitement surveillé. Les examens scannographiques avec injection de produits de contraste doivent être réservés aux indications formelles en privilégiant les agents de faible osmolalité. Ces mesures sont d'autant à respecter que le taux de NGAL prédit le recours à une hémofiltration. Ainsi, un protocole de prévention de l'IRA postopératoire basé sur le taux de NGAL pourrait être proposé pour en diminuer son incidence et sa gravité.

Nous espérons que la preuve de l'efficacité de la NGAL nous offrira la possibilité d'inclure ce test en routine au sein de notre établissement. Non seulement ce dosage nous confèrerait la possibilité de réaliser d'autres études cliniques observationnelles et interventionnelles, mais pourrait également être utilisé par les divers services du Centre Hospitalier Universitaire.

CONCLUSION

Le rôle prédictif de la NGAL pour la survenue et la durée d'une insuffisance rénale est désormais bien établi, notamment dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Notre étude a permis de compléter les données de la littérature et d'ouvrir le domaine de recherche à d'autres types de chirurgie.

La NGAL plasmatique s'est révélée être un marqueur prédictif fiable de survenue d'une insuffisance rénale aiguë après chirurgie vasculaire aortique. Cependant la valeur seuil à utiliser doit être inférieure à celle recommandée par le laboratoire. La NGAL apparaît également comme un excellent biomarqueur prédictif du recours à l'épuration extra-rénale dans ce contexte.

Jusqu'à présent, les nombreuses études observationnelles s'accordent pour décrire la NGAL comme un marqueur fiable pour le diagnostic précoce et le pronostic de l'IRA. Par conséquent, des études interventionnelles sont à envisager afin de déterminer si une prise en charge précoce et adaptée en fonction du taux de NGAL permettrait de diminuer l'incidence et la sévérité de l'IRA.

CONFLITS D'INTERET

Le laboratoire AlereTM nous a fourni les cassettes de mesures et a gracieusement mis l'automate délocalisé Triage® MeterPro à notre disposition. Il n'a eu aucun rôle dans le protocole de l'étude, dans le recueil, l'analyse, l'interprétation des données ni dans la rédaction de notre travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jongkind V, Yeung KK, Akkersdijk GJM, Heidsieck D, Reitsma JB, Tangelder GJ, et al. Juxtarenal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 2010 sept;52(3):760-7.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2005 nov 1;16(11):3365 -3370.
3. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005 janv;16(1):162-8.
4. Beck AW, Goodney PP, Nolan BW, Likosky DS, Eldrup-Jorgensen J, Cronenwett JL. Predicting 1-year mortality after elective abdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 2009 avr;49(4):838-843; discussion 843-844.
5. Manns B, Doig CJ, Lee H, Dean S, Tonelli M, Johnson D, et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: Clinical and resource implications of renal recovery*. *Critical Care Medicine.* 2003 févr;31(2):449-55.
6. Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, Bellomo R, Kellum JA. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. *Crit Care.* 2010;14(2):R46.
7. Braams R, Vossen V, Lisman BA, Eikelboom BC. Outcome in patients requiring renal replacement therapy after surgery for ruptured and non-ruptured aneurysm of the abdominal aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999 oct;18(4):323-7.
8. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004 juin;15(6):1597-605.
9. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit. Care Med.* 2008 avr;36(4 Suppl):S141-145.
10. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, et al. Predictors of Postoperative Acute Renal Failure after Noncardiac Surgery in Patients with Previously Normal Renal Function. *Anesthesiology.* 2007 déc;107(6):892-902.
11. Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care.* 2009;13(3):R79.

12. Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology*. 1995 avr;82(4):1026-60.
13. Marrocco-Trischitta MM, Melissano G, Kahlberg A, Vezzoli G, Calori G, Chiesa R. The Impact of Aortic Clamping Site on Glomerular Filtration Rate after Juxtarenal Aneurysm Repair. *Annals of Vascular Surgery*. 2009 nov;23(6):770-7.
14. Godet G, Fléron MH, Vicaut E, Zubicki A, Bertrand M, Riou B, et al. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. *Anesth. Analg.* 1997 déc;85(6):1227-32.
15. Uratsuji Y, Ijichi K, Irie J, Sagata K, Nijima K, Kitamura S. Rhabdomyolysis after abdominal surgery in the hyperlordotic position enforced by pneumatic support. *Anesthesiology*. 1999 juill;91(1):310-2.
16. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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*. 2004 août;8(4):R204-212.
17. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann. Thorac. Surg.* 2006 févr;81(2):542-6.
18. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73.
19. Cartin-Ceba R, Haugen EN, Iscimen R, Trillo-Alvarez C, Juncos L, Gajic O. Evaluation of « Loss » and « End stage renal disease » after acute kidney injury defined by the Risk, Injury, Failure, Loss and ESRD classification in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009 déc;35(12):2087-95.
20. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit. Care Med*. 2006 juill;34(7):1913-7.
21. 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.

22. Bagshaw SM, Gibney RTN. Conventional markers of kidney function. *Critical Care Medicine*. 2008 avr;36(Suppl):S152-S158.
23. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
24. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999 mars 16;130(6):461-70.
25. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002 févr;39(2 Suppl 1):S1-266.
26. Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN, Swartz C. Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal. *Br Med J*. 1969 oct 4;4(5674):11-4.
27. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985 nov;28(5):830-8.
28. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Medicine*. 2004 janv 1;30:33-7.
29. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2007;156:203-12.
30. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*. 2010 avr;112:998-1004.
31. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit. Care Med.* 2008 avr;36(4 Suppl):S159-165.
32. du Cheyron D, Terzi N, Charbonneau P. Les nouveaux marqueurs biologiques de l'insuffisance rénale aiguë. *Réanimation*. 2008 déc;17(8):775-82.
33. Melnikov VY, Faubel S, Siegmund B, Lucia MS, Ljubanovic D, Edelstein CL. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1- and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice. *J. Clin. Invest.* 2002 oct;110(8):1083-91.
34. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004 mars;43(3):405-14.

35. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005 oct;16(10):3046-52.
36. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2006 juill;6(7):1639-45.
37. Xin C, Yulong X, Yu C, Changchun C, Feng Z, Xinwei M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail.* 2008;30(9):904-13.
38. Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008 févr;23(2):566-72.
39. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006 juill;70(1):199-203.
40. 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.* 1998 févr 13;273(7):4135-42.
41. 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.* 2002 juill;62(1):237-44.
42. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007 mars;18(3):904-12.
43. 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.* 2008 avr;73(7):863-9.
44. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002 août;40(2):221-6.

45. Jovanović D, Krstivojević P, Obradović I, Durdević V, Dukanović L. Serum cystatin C and beta2-microglobulin as markers of glomerular filtration rate. *Ren Fail.* 2003 janv;25(1):123-33.
46. 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.* 2004 sept;66(3):1115-22.
47. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CMJ. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin. Biochem.* 2007 mars;40(5-6):383-91.
48. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle J-P, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004 mai;30(5):980-3.
49. Herrero-Morín JD, Málaga S, Fernández N, Rey C, Diéguez MA, Solís G, et al. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Crit Care.* 2007;11(3):R59.
50. Villa P, Jiménez M, Soriano M-C, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* 2005 avr;9(2):R139-143.
51. Triebel S, Bläser J, Reinke H, Tschesche H. A 25 kDa α 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Letters.* 1992 déc 21;314(3):386-8.
52. 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.* 1993 mai 15;268(14):10425-32.
53. Kjeldsen L, Bainton DF, Sengeløv H, Borregaard N. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Blood.* 1994 févr 1;83(3):799-807.
54. Kjeldsen L, Sengeløv H, Lollike K, Nielsen MH, Borregaard N. Isolation and characterization of gelatinase granules from human neutrophils. *Blood.* 1994 mars 15;83(6):1640-9.

55. Borregaard N, Sehested M, Nielsen BS, Sengeløv H, Kjeldsen L. Biosynthesis of granule proteins in normal human bone marrow cells. Gelatinase is a marker of terminal neutrophil differentiation. *Blood*. 1995 févr 1;85(3):812-7.
56. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997 oct 1;45(1):17-23.
57. Chan P, Simon-Chazottes D, Mattei MG, Guenet JL, Salier JP. Comparative mapping of lipocalin genes in human and mouse: the four genes for complement C8 gamma chain, prostaglandin-D-synthase, oncogene-24p3, and progesterone-associated endometrial protein map to HSA9 and MMU2. *Genomics*. 1994 sept 1;23(1):145-50.
58. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem. J*. 1996 août 15;318 (Pt 1):1-14.
59. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Campo S, Arena A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res*. 2008;31(4):255-8.
60. 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*. 2002 nov;10(5):1033-43.
61. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 1996 mars;38(3):414-20.
62. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim. Biophys. Acta*. 2000 oct 18;1482(1-2):298-307.
63. Xu SY, Pauksen K, Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 1995 avr;55(2):125-31.
64. 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 MMP-9 autodegradation and the impact for gastric cancer. *Eur. J. Cancer*. 2007 août;43(12):1869-76.

65. 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.* 2008 avr;108(3):389-97.
66. 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.* 2007 mai;60(5):555-61.
67. Iannetti A, Pacifico F, Acquaviva R, Lavoragna 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.* 2008 sept 16;105(37):14058-63.
68. 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.* 2007 juin 1;120(11):2426-34.
69. 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.* 2008 août 1;68(15):6100-8.
70. Lee H-J, Lee E-K, Lee K-J, Hong S-W, Yoon Y, Kim J-S. Ectopic expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin suppresses the invasion and liver metastasis of colon cancer cells. *Int. J. Cancer.* 2006 mai 15;118(10):2490-7.
71. Bolignano D, Donato V, Lacquaniti A, Fazio MR, Bono C, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human neoplasias: A new protein enters the scene. *Cancer Letters.* 2010 févr 1;288(1):10-6.
72. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Clin. Invest.* 2005 mars;115(3):610-21.
73. Roudkenar MH, Halabian R, Bahmani P, Roushandeh AM, Kuwahara Y, Fukumoto M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a new antioxidant that exerts its cytoprotective effect independent on Heme Oxygenase-1. *Free Radic. Res.* 2011 juill;45(7):810-9.

74. 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.* 2004 déc;15(12):3073-82.
75. 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. *JASN.* 2003 janv 10;14(10):2534-43.
76. Yang J, Mori K, Li JY, Barasch J. Iron, lipocalin, and kidney epithelia. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003 juill;285(1):F9-18.
77. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int.* 2003 mai;63(5):1714-24.
78. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am. J. Nephrol.* 2004 juin;24(3):307-15.
79. 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.* 2008 juin 3;148(11):810-9.
80. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol.* 2007 déc;22(12):2089-95.
81. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am. J. Nephrol.* 2006;26(3):287-92.
82. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr. Nephrol.* 2006 juin;21(6):856-63.
83. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010 janv;21(1):189-97.

84. Bataille A, Abbas S, Semoun O, Bourgeois É, Marie O, Bonnet F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation and early renal function prediction. *Transplantation*. 2011 nov 15;92(9):1024-30.
85. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin correlates with kidney function in renal allograft recipients. *Clin Transplant*. 2009 oct;23(5):681-6.
86. Lebkowska U, Malyszko J, Lebkowska A, Koc-Zorawska E, Lebkowski W, Malyszko JS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study. *Transplant. Proc.* 2009 févr;41(1):154-7.
87. 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*. 2005 avr 2;365(9466):1231-8.
88. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11(4):R84.
89. Constantin J-M, 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. *J Crit Care*. 2010 mars;25(1):176.e1-6.
90. 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*. 2010 mars;36(3):444-51.
91. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009;47(1):79-82.
92. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit. Care Med*. 2008 avr;36(4):1297-303.
93. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med*. 2010 mars;36(3):452-61.

94. 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. *Am. J. Kidney Dis.* 2009 déc;54(6):1012-24.
95. 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.* 2008 mai;3(3):665-73.
96. 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.
97. Tuladhar SM, Püntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2009 mars;53(3):261-6.
98. 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.* 2009 févr;37(2):553-60.
99. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009 nov;24(11):3349-54.
100. Cruz DN, Soni S, Ronco C. NGAL and cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Am. J. Kidney Dis.* 2009 mars;53(3):565-566; author reply 566.
101. Cruz DN, Ronco C, Katz N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A promising biomarker for detecting cardiac surgery-associated acute kidney injury. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2010 mai;139(5):1101-6.
102. 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.* 2009 juill;88(1):124-30.

103. Wagener G;Gubitosa G;Wang S;Borregaard N;Kim M;Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(3):425-33.
104. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am. J. Kidney Dis*. 2008 sept;52(3):425-33.
105. McIlroy 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. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 févr 1;5(2):211 -219.
106. L. Roszyk J-MC. NGAL□: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, siderocalin, lipocalin 2.
107. SFAR - Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes) (CC 2010) [Internet]. [cité 2012 août 27];Available from: <http://www.sfar.org/article/669/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes-cc-2010>
108. SFAR - Transfusion érythrocytaire en réanimation (nouveau-né exclu) (CC 2003) [Internet]. [cité 2012 août 27];Available from: <http://www.sfar.org/article/248/transfusion-erythrocytaire-en-reanimation-nouveau-ne-exclu-cc-2003>
109. Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, Moons KGM, Kalkman CJ, Kappelle LJ, et al. Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology*. 2012 mars;116(3):658-64.
110. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology*. 2007 août;107(2):213-20.
111. John S, Eckardt K-U. Renal replacement strategies in the ICU. *Chest*. 2007 oct;132(4):1379-88.

112. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 déc 22;270(24):2957-63.
113. Kienlen. Rhabdomyolyse. Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation. 2007;;469-76.
114. Ellenberger C, Schweizer A, Diaper J, Kalangos A, Murith N, Katchatourian G, et al. Incidence, risk factors and prognosis of changes in serum creatinine early after aortic abdominal surgery. *Intensive Care Med*. 2006 nov;32(11):1808-16.
115. Tallgren M, Niemi T, Pöyhiä R, Raininko E, Railo M, Salmenperä M, et al. Acute renal injury and dysfunction following elective abdominal aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 mai;33(5):550-5.
116. Bicknell CD, Cowan AR, Kerle MI, Mansfield AO, Cheshire NJW, Wolfe JHN. Renal dysfunction and prolonged visceral ischaemia increase mortality rate after suprarenal aneurysm repair. *Br J Surg*. 2003 sept;90(9):1142-6.
117. Sasaki T, Ohsawa S, Ogawa M, Mukaida M, Nakajima T, Komoda K, et al. Postoperative renal function after an abdominal aortic aneurysm repair requiring a suprarenal aortic cross-clamp. *Surg. Today*. 2000;30(1):33-6.
118. Jean-Claude JM, Reilly LM, Stoney RJ, Messina LM. Pararenal aortic aneurysms: the future of open aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg*. 1999 mai;29(5):902-12.
119. Chiesa R, Marone EM, Brioschi C, Frigerio S, Tshomba Y, Melissano G. Open repair of pararenal aortic aneurysms: operative management, early results, and risk factor analysis. *Ann Vasc Surg*. 2006 nov;20(6):739-46.
120. Pearce JD, Edwards MS, Stafford JM, Deonanan JK, Davis RP, Corriere MA, et al. Open Repair of Aortic Aneurysms Involving the Renal Vessels. *Annals of Vascular Surgery*. 2007 nov;21(6):676-86.
121. Kudo FA, Nishibe T, Miyazaki K, Murashita T, Yasuda K, Ando M, et al. Postoperative renal function after elective abdominal aortic aneurysm repair requiring suprarenal aortic cross-clamping. *Surg. Today*. 2004;34(12):1010-3.
122. Palevsky PM. Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Critical Care Medicine*. 2008 avr;36:S224-S228.

123. Yeung KK, Jongkind V, Coveliers HME, Tangelder GJ, Wisselink W. Routine continuous cold perfusion of the kidneys during elective juxtarenal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 avr;35(4):446-51.
124. Sarac TP, Clair DG, Hertzner NR, Greenberg RK, Krajewski LP, O'Hara PJ, et al. Contemporary results of juxtarenal aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 2002 déc;36(6):1104-11.
125. Macedo E, Castro I, Yu L, Abdulkader RRC, Vieira JM Jr. Impact of mild acute kidney injury (AKI) on outcome after open repair of aortic aneurysms. *Ren Fail.* 2008;30(3):287-96.
126. Grant SW, Grayson AD, Grant MJ, Purkayastha D, McCollum CN. What are the risk factors for renal failure following open elective abdominal aortic aneurysm repair? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 févr;43(2):182-7.
127. Wahlberg E, Dimuzio PJ, Stoney RJ. Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease: The influence of clamping time on renal function. *J. Vasc. Surg.* 2002 juill;36(1):13-8.
128. Lloyd GM, Newton JD, Norwood MGA, Franks SC, Bown MJ, Sayers RD. Patients with abdominal aortic aneurysm: are we missing the opportunity for cardiovascular risk reduction? *J. Vasc. Surg.* 2004 oct;40(4):691-7.
129. Epstein M. Aging and the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996 août;7(8):1106-22.
130. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003 nov;14(11):2934-41.
131. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of Preoperative Risk Factors with Postoperative Acute Renal Failure. *Anesth Analg.* 1994 janv 1;78(1):143-9.
132. Cittanova M-L, Zubicki A, Savu C, Montalvan C, Nefaa N, Zaier K, et al. The Chronic Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Impairs Postoperative Renal Function. *Anesth Analg.* 2001 janv 11;93(5):1111-5.
133. Ishikawa S, Griesdale DEG, Lohser J. Acute kidney injury after lung resection surgery: incidence and perioperative risk factors. *Anesth. Analg.* 2012 juin;114(6):1256-62.
134. Colson P, Ribstein J, Séguin JR, Marty-Ane C, Roquefeuil B. Mechanisms of Renal Hemodynamic Impairment During Infrarenal Aortic Cross-Clamping. *Anesth Analg.* 1992 janv 7;75(1):18-23.

135. Yeung KK, Richir M, Hanrath P, Teerlink T, Kompanowska-Jeziarska E, Musters RJP, et al. Infrarenal aortic-clamping after renal ischaemia aggravates acute renal failure. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011 juin;41(6):605-15.
136. Hicks P, Cooper DJ. The Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Resusc.* 2008 mars;10(1):8.
137. Kokot M, Biolik G, Ziaja D, Fojt T, Cisak K, Antoniak K, et al. Acute kidney injury after abdominal aortic aneurysm surgery: detailed assessment of early effects using novel markers. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2012 juill 19;122(7-8):353-60.
138. Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Vega de Ceniga M, Blanco-Colio LM, Meilhac O, Feldman L, et al. Increased plasma levels of NGAL, a marker of neutrophil activation, in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis.* 2012 févr;220(2):552-6.
139. Eagan TM, Damås JK, Ueland T, Voll-Aanerud M, Mollnes TE, Hardie JA, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD. *Chest.* 2010 oct;138(4):888-95.
140. Shavit L, Dolgoker I, Ivgi H, Assous M, Slotki I. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of complications and mortality in patients undergoing non-cardiac major surgery. *Kidney Blood Press. Res.* 2011;34(2):116-24.
141. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(3):c176-181.
142. Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu K-Y, 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.* 2010 juin 1;110(6):1541-7.
143. 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.* 2011 avr 1;183(7):907-14.
144. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling C-R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Medicine.* 2010 avr 16;36:1333-40.

145. Kämpers P, Hafer C, Lukasz A, Lichtinghagen R, Brand K, Fliser D, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2010;14(1):R9.
146. Bagshaw S., Haase M, Vincent JL. A Novel Paradigm. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012. p. 591-6.

VU

NANCY, le **23 juillet 2012**

Le Président de Thèse

NANCY, le **24 juillet 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur C. MEISTELMAN

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 4050

NANCY, le 27 juillet 2012

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : L'insuffisance rénale aiguë (IRA) complique jusqu'à 40% des interventions de chirurgie aortique et est responsable d'une part importante de morbidité et mortalité de cette chirurgie. Son diagnostic repose actuellement sur la mesure de la créatininémie qui est un marqueur tardif de variations rapides de la fonction rénale. De nouveaux biomarqueurs plus précoces de dysfonction rénale sont en cours d'évaluation dont le plus prometteur est la Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL).

Objectifs : L'objectif principal était d'évaluer les performances de la NGAL plasmatique (pNGAL) pour prédire la survenue d'une IRA après chirurgie aortique. L'objectif secondaire était de déterminer les capacités de la pNGAL à prédire le recours à une épuration extra-rénale (EER).

Méthode : Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, monocentrique pendant une durée de dix mois incluant 50 patients bénéficiant de chirurgie aortique avec clampage. La NGAL était prélevée en préopératoire et à l'admission en réanimation chirurgicale et était dosée par la technique ELISA (automate délocalisé Triage® MeterPro). Les patients étaient classés en deux groupes selon qu'ils développaient ou non une IRA définie selon la classification RIFLE.

Résultats : Parmi les 50 patients inclus, 36 % ont développés une IRA. Ils ont atteints les classes Risk, Injury et Failure pour 12 %, 6 % et 18 % respectivement. Les patients du groupe IRA avaient un taux de NGAL postopératoire supérieur au groupe NON-IRA [222 (134-277) ng/ml contre 50 (50-93) ng/ml, $p < 0,0001$]. La NGAL dosée à l'admission prédisait la survenue d'une IRA avec une ASC de 0,88 pour un seuil optimal de 118 ng/ml avec une Se de 83,3 % et une Sp de 84,4 %. Les huit patients ayant nécessité une EER avaient un taux de NGAL supérieur postopératoire aux autres [272 (256-334) ng/ml contre 82 (50-129) ng/ml, $p < 0,0001$]. La pNGAL prédisait le recours à la dialyse à un seuil de 225 ng/ml avec une Se de 87,5 %, une Sp de 95,2 % (ASC de 0,96).

Conclusion : La pNGAL est un bon biomarqueur précoce de survenue de l'IRA mais le seuil défini apparaît être inférieur à celui donné par le laboratoire. La pNGAL a une bonne valeur prédictive pour la nécessité d'épuration extra-rénale postopératoire.

TITRE EN ANGLAIS

An assessment of Neutrophil Gelatinase - Associated Lipocalin (N.G.A.L) as a biomarker of acute kidney injury after aortic surgery.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2012

MOTS-CLEFS :

NGAL, biomarqueur, Insuffisance rénale aiguë, Chirurgie aortique, Automate TRIAGE METER

INTITULE ET ADRESSE

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
