

# Intérêt de la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* comme aide au diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë

Rev Med Suisse 2013; 9: 2101-6

**Y. El Housseini**  
**J. Schmidtko**  
**P. Meier**

Drs Youssef El Housseini,  
 Jan Schmidtko et Pascal Meier  
 Division de néphrologie  
 Département de médecine  
 Hôpital du Valais (CHVR)  
 Avenue du Grand-Champsec 80  
 1950 Sion  
 youssef.elhousseini@hopitalvs.ch  
 pascal.meier@hopitalvs.ch

Dr Jan Schmidtko  
 Abteilung Innere Medizin und  
 Nephrologie  
 Klinik Sonnenhof, 3006 Berne  
 janschmidtko@sonnenhof.ch

## Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new diagnostic tool for acute kidney injury

Diagnosing acute kidney injury (AKI) may be a challenging situation in the daily practice. Generally, only serum creatinine has been used as a biomarker. However, its value does not exactly represent the actual renal function. The non-existence of early and reliable biomarkers delays targeted treatment and can quickly put at stake the renal. Recent discovery of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as structural marker heralds an important step in diagnostic of AKI. The early diagnostic of AKI made possible with detection of urinary or plasmatic NGAL allows early appropriate intervention, which is crucial to short and long-term clinical outcome.

Le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë (IRA) peut représenter un diagnostic difficile. En pratique quotidienne, seule la créatinine plasmatique est utilisée. Toutefois, la variation de son taux ne représente pas la fonction rénale réelle. L'absence de marqueur biologique précoce et fiable retarde la mise en route d'un traitement adapté et peut compromettre le pronostic néphrologique. La découverte de la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) comme marqueur structurel représente une étape originale dans le diagnostic précoce de l'IRA. Son dosage urinaire ou plasmatique permet une prise en charge précoce dont on connaît l'importance et le bénéfice à terme.

## INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est source d'une morbi-mortalité médico-chirurgicale importante qui se développe dans une grande variété de contextes cliniques. Elle est en constante augmentation et continue à être associée, en milieu hospitalier, à une surmortalité allant de 40 à 80%.<sup>1</sup> Dans ce contexte, le diagnostic d'IRA aussi précoce que possible est primordial. La *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) représente un des candidats prometteurs comme biomarqueur structurel dans la détection précoce de l'IRA clairement définie selon les critères des classifications RIFLE et AKIN,<sup>2,3</sup> présentées dans le [tableau 1](#).

Dans cet article, nous passerons en revue les principales études ayant analysé la NGAL lors d'une IRA en retenant les limites de son utilisation dans la pratique clinique. Avant de discuter l'utilité de ce biomarqueur, il nous est apparu indispensable de répondre à deux questions préliminaires concernant la nécessité d'un nouveau marqueur de la fonction rénale et l'existence d'un biomarqueur précoce pour identifier l'IRA.

## POURQUOI AVONS-NOUS BESOIN D'UN NOUVEAU MARQUEUR DE LA FONCTION RÉNALE?

Les biomarqueurs traditionnels urinaires et sanguins (créatinine, urée, cystatine C, N-acétyl-bêta-D-glucosaminidase, lysozymes urinaires, bêta-2 microglobuline...) ainsi que les marqueurs fonctionnels de l'insuffisance rénale (fraction d'excrétion de sodium, capacité de concentration urinaire) habituellement utilisés en pratique pour le diagnostic et le pronostic de l'IRA ne représentent pas des mesures directes de la lésion tubulaire, et sont généralement peu sensibles et non spécifiques, entraînant un risque de retard dans le diagnostic et limitant l'approche thérapeutique.<sup>4</sup> En conséquence, nous avons besoin de nouveaux biomarqueurs de l'IRA.

Bien que la créatinine plasmatique soit le biomarqueur habituellement utilisé pour évaluer la fonction rénale, elle ne peut être considérée comme un biomarqueur idéal pour l'estimation des lésions rénales. En effet, la créatinine plasmati-

**Tableau 1. Classification des stades d'insuffisance rénale aiguë selon RIFLE et AKIN**

Classification selon RIFLE		
Stades RIFLE	Critères selon le taux de créatinine* ou le DFG	Critères selon la diurèse
<b>Risque</b>	↑ créatinine 1,5 x ou ↓ DFG > 25%	Diurèse < 0,5 ml/kg/heure x 6 heures
<b>Lésion</b>	↑ créatinine 2 x ou ↓ DFG > 50%	Diurèse < 0,5 ml/kg/heure x 12 heures
<b>Défaillance</b>	↑ créatinine 3 x ou ↓ DFG > 75% ou ↑ créatinine > 44 µmol/l si créatinine ≥ 354 µmol/l	Diurèse < 0,3 ml/kg/heure x 6 heures ou anurie x 12 heures
<b>Perte</b>	Perte complète de la fonction rénale > 4 semaines	
<b>Insuffisance rénale terminale</b>	Dépendance de dialyse pendant 3 mois	
Classification selon AKIN		
Stades AKIN	Critères selon le taux de créatinine ou le DFG	Critères selon la diurèse
<b>1</b>	↑ créatinine ≥ 26,4 µmol/l ou ↑ créatinine ≥ 1,5 à 2 x	cf. critères RIFLE
<b>2</b>	↑ créatinine > 2 à 3 x	
<b>3</b>	↑ créatinine > 3 x ou ↑ créatinine > 44 µmol/l si créatinine ≥ 354 µmol/l ou nécessité de dialyse	

RIFLE: Risk Injury Failure Loss End stage renal failure; AKIN: Acute Kidney Injury Network; DFG: débit de filtration glomérulaire.  
\* Créatinine plasmatique.

que n'augmente qu'après une réduction d'environ 50% de la fonction rénale, pouvant prendre plusieurs jours après le début de l'agression.<sup>5</sup> De plus, le taux de créatinine plasmatique est influencé par de nombreux facteurs autres que la filtration glomérulaire, tels que l'âge, le sexe, l'état nutritionnel ou volémique du patient. Un autre facteur confondant réside dans les changements fonctionnels de la filtration glomérulaire sans lien avec d'éventuelles lésions tubulaires. Par conséquent, des marqueurs plus fiables, reflets des dégâts structurels, sont nécessaires pour une évaluation plus sensible et plus spécifique de la dysfonction rénale et spécialement de la détection précoce de l'IRA.

### QUEL SERAIT LE BIOMARQUEUR IDÉAL POUR LE DIAGNOSTIC DE L'IRA ?

Un biomarqueur se définit comme un marqueur mesurable objectivement et évaluable comme indicateur de phénomènes biologiques, ou de la réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique.<sup>6</sup> Parmi tous les marqueurs rénaux étudiés ces dernières années, cinq semblent prometteurs. La cystatine C et la NGAL sont déjà utilisées de routine, quant à la *kidney injury molecule 1* (KIM-1), la *liver-type fatty acid binding protein* (L-FABP) et l'interleukine 18 (IL-18), toutes trois sont encore en phase de développement, mais devraient trouver leur place dans les années à venir. Dans cette revue, nous nous sommes intéressés à la NGAL, qui représente le biomarqueur le plus étudié avec la cystatine C.

### CARACTÉRISTIQUES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA NGAL

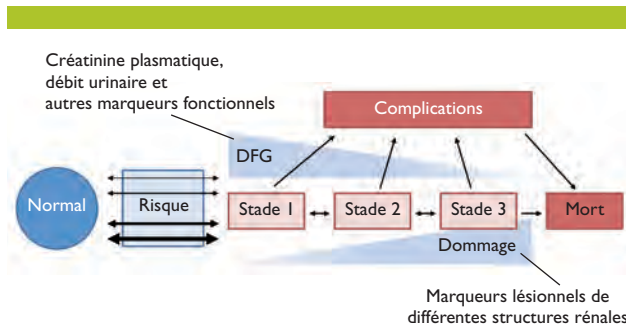
La NGAL est une petite molécule de 178 acides aminés, appartenant à la superfamille des lipocalines et identifiée initialement chez l'homme comme une protéine de 25 kd, liée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles et ayant des propriétés bactériostatiques. En dehors de son expression neutrophilique, la NGAL est synthétisée par de nombreux tissus dont le rein, la moelle osseuse, l'utérus, la

prostate, les glandes salivaires, le poumon, la trachée, l'estomac et le côlon. Son expression peut être induite de manière significative lors de lésions épithéliales et notamment tubulaires rénales. Par conséquent, la NGAL constitue non seulement une molécule essentielle de l'immunité innée contre toute infection bactérienne, mais semble également avoir une activité plus complexe dans le cycle cellulaire.<sup>7</sup> En effet, elle présente des interactions complexes avec plusieurs autres récepteurs et ligands, tels que la métalloprotéase MMP-9, empêchant ainsi sa dégradation, et des protéines kinases extracellulaires impliquées dans plusieurs réponses biologiques, telles que la prolifération et la différenciation cellulaires. Par ailleurs, le complexe NGAL/sidérophore/fer permet la libération de fer dans le secteur intracellulaire, favorisant la survie et la prolifération des cellules épithéliales normales.<sup>8</sup> Finalement, la NGAL contribue au développement embryonnaire rénal en favorisant la conversion de cellules mésenchymateuses en cellules épithéliales tubulaires.<sup>9</sup>

### NGAL ET INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

L'IRA représente la conséquence de nombreux facteurs étiologiques différents dont les manifestations varient d'une élévation simple de la créatinine plasmatique à l'insuffisance rénale anurique telle que représentée dans la **figure 1**. Elle est fréquente chez les patients hospitalisés, en particulier en réanimation. Ces patients souffrent souvent d'une détérioration de leur état clinique, pouvant nécessiter le recours à une méthode d'épuration extrarénale, avec le développement subséquent d'une insuffisance rénale chronique (IRC) associée à une augmentation significative de la mortalité hospitalière (19-21%).<sup>10</sup> La recherche de nouveaux marqueurs précoces sensibles et spécifiques de l'IRA devient dès lors primordiale afin d'apporter des solutions adaptées à la dysfonction rénale (**figure 2**).

La compréhension des mécanismes d'expression rénale de la NGAL a été possible grâce à des travaux expérimentaux récents de Paragas et coll.<sup>11</sup> Dans cette étude, les au-



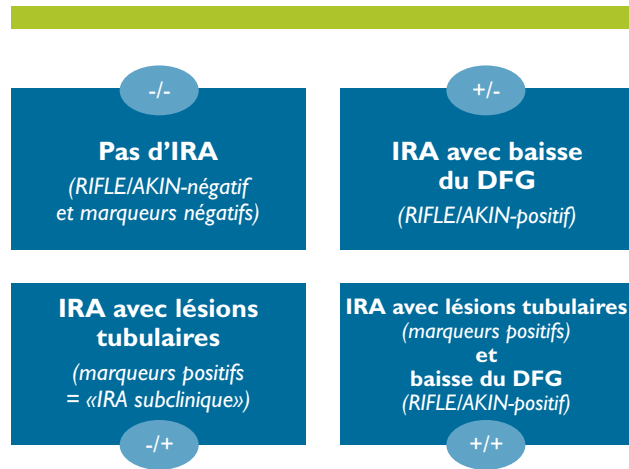
**Figure 1. Modèle conceptuel de l'insuffisance rénale aiguë**

(Adaptée de réf.<sup>4</sup>).  
DFG: débit de filtration glomérulaire.

teurs ont confirmé la spécificité de la NGAL comme biomarqueur de l'atteinte tubulaire au cours d'agression rénale de divers types.

### NGAL ET IRA POSTOPÉATOIRE

Dans un modèle murin d'ischémie-reperfusion, la détection urinaire de la NGAL était rapide (2 heures) et significative (quatre fois l'expression de base à 3 heures).<sup>12</sup> La première étude clinique dans le domaine chirurgical a été réalisée chez des enfants après opération cardiaque.<sup>13</sup> Dans cette étude conduite auprès de 71 enfants, une élévation précoce (2 heures) de la NGAL plasmatique après chirurgie cardiaque représentait un bon critère prédictif d'IRA. La sensibilité et la spécificité étaient légèrement meilleures pour le dosage de la NGAL urinaire que le dosage plasmatique, et l'aire sous la courbe (AUC) était de 0,99 et 0,91



**Figure 2. Différentes entités de l'insuffisance rénale aiguë (IRA)**

(Adaptée de réf.<sup>3</sup>).  
DFG: débit de filtration glomérulaire; RIFLE: Risk Injury Failure Loss End stage renal failure; AKIN: Acute Kidney Injury Network.

respectivement, témoignant d'une excellente valeur diagnostique de ce marqueur en condition postopératoire. Chez l'adulte subissant une intervention cardiovasculaire, la performance diagnostique est plus aléatoire et les résultats sont moins frappants, bien que les taux de NGAL précèdent également l'élévation de la créatinémie de 48 à 72 heures. Si le dosage de la NGAL demeurait bien statistiquement associé à la survenue d'une IRA, les sensibilités et spécificités étaient insuffisantes pour un usage clinique avec une performance diagnostique pertinente. Les principales études sélectionnées sont présentées dans le **tableau 2**.

**Tableau 2. Principales études évaluant la neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) en postopératoire (chirurgie cardiaque)**

Auteurs (références)	Nombre de patients	Critères de jugement d'IRA	Sensibilité %	Spécificité %	ASC-ROC (AUC)	Seuil
<b>Etudes basées sur la NGAL plasmatique</b>						
Mishra et coll., 2005 <sup>13</sup>	71 <sup>a</sup>	↑ créatinine > 50%	70	94	0,91	25 ng/ml
Dent et coll., 2007 <sup>21</sup>	120 <sup>a</sup>	↑ créatinine > 50%	84	94	0,96	150 ng/ml
Parikh et coll., 2011 <sup>22</sup>	311 <sup>a</sup>	↑ 2 fois la créatinine ou EER	59	54	0,56	154 ng/ml
Haase-Fielitz et coll., 2009 <sup>23</sup>	100 <sup>b</sup>	↑ créatinine > 50% ou > 0,3 mg/dl	79	78	0,8	150 ng/ml
Parikh et coll., 2011 <sup>22</sup>	1219 <sup>b</sup>	↑ 2 fois la créatinine ou EER	50	82	0,7	293 ng/ml
<b>Etudes basées sur la NGAL urinaire</b>						
Mishra et coll., 2005 <sup>13</sup>	71 <sup>a</sup>	↑ créatinine > 50%	100	98	0,99	25 ng/ml
Bennett et coll., 2008 <sup>24</sup>	196 <sup>a</sup>	↑ créatinine > 50%	82	90	0,95	250 µg/mmol de créatinine plasmatique
Parikh et coll., 2011 <sup>22</sup>	311 <sup>a</sup>	↑ 2 fois la créatinine ou EER	75	65	0,71	17 ng/ml
Wagener et coll., 2006 <sup>25</sup>	81 <sup>b</sup>	↑ créatinine > 50%	73	78	0,8	213 ng/ml
Parikh et coll., 2011 <sup>22</sup>	1219 <sup>b</sup>	↑ 2 fois la créatinine ou EER	50	82	0,7	293 ng/ml

IRA: insuffisance rénale aiguë; ASC-ROC: aire sous la courbe-ROC (AUC); EER: épuration extrarénale.  
<sup>a</sup>: enfants; <sup>b</sup>: adultes.

**Tableau 3. Principales études évaluant la neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) en réanimation et aux urgences**

Auteurs (références)	Nombre de patients	Critères de jugement d'IRA	Sensibilité %	Spécificité %	ASC-ROC (AUC)	Seuil
<b>Etudes basées sur la NGAL plasmatique</b>						
Wheeler et coll.,* 2008 <sup>26</sup>	143 <sup>a</sup>	Créatinine > 2 mg/dl ou urée > 100 mg/dl ou EER	86	39	0,68	139 ng/ml
Constantin et coll.,* 2010 <sup>16</sup>	88 <sup>b</sup>	↑ créatinine > 50% ou ↓ DFG > 25%	83	97	0,92	155 nmol/l
Shapiro et coll.,** 2010 <sup>27</sup>	661 <sup>b</sup>	↑ créatinine > 50% ou ↓ DFG > 25%	96	51	0,82	150 ng/ml
<b>Etudes basées sur la NGAL urinaire</b>						
Zappitelli et coll.,** 2007 <sup>15</sup>	140 <sup>a</sup>	↑ créatinine > 50%	77	72	0,78	0,2 ng/mg de créatinine
Nickolas et coll.,* 2008 <sup>14</sup>	635 <sup>b</sup>	↑ créatinine > 50% ou ↓ DFG > 25%	93	98	0,95	130 µg/g de créatinine
Bagshaw et coll.,* 2010 <sup>28</sup>	83 <sup>b</sup>	Classification RIFLE	78	81	0,7	230 ng/ml
Singer et coll.,** 2011 <sup>29</sup>	141 <sup>b</sup>	Diagnostic d'IRA organique	89	53	0,87	47 ng/ml

IRA: insuffisance rénale aiguë; ASC-ROC: aire sous la courbe-ROC (AUC); EER: épuration extrarénale; DFG: débit de filtration glomérulaire; RIFLE: Risk Injury Failure Loss End stage renal failure.  
<sup>a</sup>: enfants; <sup>b</sup>: adultes; \*: service de réanimation; \*\*: service d'urgences.

### NGAL EN RÉANIMATION ET AUX URGENCES

Les principales études conduites dans les services d'urgences et de réanimation sont présentées dans le **tableau 3**. La sensibilité de la NGAL urinaire pour distinguer une IRA d'une IRC acutisée, ou d'une variation de la norme était de 90% pour une spécificité de 99% dans l'étude de Nickolas et coll.<sup>14</sup> Ces valeurs montraient une supériorité de la NGAL par rapport aux autres marqueurs testés, dont la créatinine plasmatique. De plus, en dehors de sa valeur pronostique, la NGAL pourrait être un outil diagnostique permettant de différencier les IRA organiques (dont 80% de nécroses tubulaires) des IRA purement fonctionnelles. En effet, le niveau de NGAL urinaire ne semble pas augmenter dans les cas d'IRA purement fonctionnelles.

Chez les patients en réanimation, Zappitelli et coll. ont montré que l'AUC de la NGAL urinaire avait, dans la majorité des situations, une valeur prédictive de l'IRA excellente.<sup>15</sup> Constantin et coll. ont étudié la valeur de la NGAL plasmatique à l'admission en soins intensifs chez 88 patients.<sup>16</sup> 42 patients présentaient une IRA (définie selon la classification RIFLE) à l'admission ou durant la première semaine du séjour en réanimation.

Pour un seuil de 155 nmol/l, l'AUC de la NGAL était de 0,92, permettant ainsi de prédire la survenue de l'IRA avec une très bonne sensibilité.

Globalement, la difficulté pour le praticien réside dans la détermination du type d'IRA en l'absence de critères histologiques.

Une méta-analyse récente confirme l'intérêt du dosage plasmatique et urinaire de la NGAL à l'admission en soins intensifs (réanimation) pour le pronostic global du patient.<sup>17</sup> Le risque de décès est multiplié par 2,8 chez les patients pour lesquels les dosages urinaires et sanguins de NGAL étaient au-delà de la valeur seuil définie dans chacune des études analysées, et ce indépendamment de la dégradation de la fonction rénale définie par les critères RIFLE. Il est cependant difficile, en pratique quotidienne, d'identifier une valeur seuil discriminative unique au-delà de laquelle le pronostic vital du patient est engagé.

### NGAL ET TRANSPLANTATION RÉNALE

La transplantation est un modèle expérimental intéressant d'ischémie-reperfusion rénale pour évaluer l'intérêt de la NGAL comme marqueur potentiel de l'atteinte rénale. En effet, la dysfonction du greffon, notamment le retard de fonction, interfère avec le diagnostic précoce de rejets et gêne l'évaluation de certains traitements immunosuppresseurs potentiellement néphrotoxiques. L'expression de la NGAL après transplantation rénale a également fait l'objet d'études, présentées dans le **tableau 4**. Dans l'étude de Mishra et coll., son expression tissulaire (biopsie de greffon) était très précoce (1 heure après le déclampage) chez les patients ayant présenté une reprise retardée de la fonction rénale ou ayant recours à une méthode d'épuration extrarénale après transplantation.<sup>18</sup> Le seuil de la NGAL urinaire

**Tableau 4. Principales études évaluant la neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) en transplantation rénale**

p/u: plasmatique/urinaire.

Auteurs (références)	Nombre de patients	Mesures à suivre	Sensibilité %	Spécificité %	ASC-ROC	NGAL p/u
Bataille et coll., 2011 <sup>19</sup>	41	Retard de fonction du greffon	93,3	88,5	0,97	p
Parikh et coll., 2006 <sup>22</sup>	53	Retard de fonction du greffon	90	83	0,90	u
Hollmen et coll., 2011 <sup>20</sup>	176	Retard de fonction du greffon	65	74	0,74	u



à J0 et J1 après transplantation rénale possédait une bonne valeur prédictive du retard de fonction du greffon. Dans une étude récente, la NGAL plasmatique, mesurée 12 heures après la greffe, a également montré sa supériorité prédictive par rapport à la créatinine plasmatique.<sup>19</sup> Concernant le donneur, un niveau élevé de NGAL urinaire avant le prélèvement est associé à un risque plus élevé de reprise retardée de fonction du greffon, sans toutefois représenter un marqueur pronostique de la fonction du greffon à plus long terme (AUC: 0,59).<sup>20</sup>

## LIMITES DES ÉTUDES ACTUELLES

Au vu de cette revue de la littérature, le dosage de la NGAL urinaire ou plasmatique dans l'évaluation du diagnostic et du pronostic de l'IRA est utile en pratique clinique. Cependant, un certain nombre de paramètres sont à considérer pour expliquer la variabilité de la valeur prédictive de la NGAL au cours de l'IRA:

- les études pédiatriques s'affranchissent du poids des comorbidités les plus souvent présentes chez les patients adultes.
- Les étiologies de l'agression rénale sont mieux caractérisées en situation postopératoire ou aux soins intensifs qu'aux urgences, où la cinétique de l'atteinte rénale demeure moins précise.
- De nombreux organes sont capables d'exprimer la NGAL, en particulier lors de sepsis, où la production de NGAL par les polynucléaires neutrophiles peut influencer la spécificité de ce dosage pour établir le diagnostic d'atteinte rénale aiguë.

## CONCLUSION

Les différentes études publiées cette dernière décennie nous montrent la supériorité de la NGAL par rapport à la créatinine plasmatique, notamment sa capacité à distinguer les atteintes rénales organiques des atteintes fonctionnelles.

Au-delà de l'intérêt diagnostique, la NGAL présente un caractère pronostique rénal au cours de l'IRA, permet de prédire la mortalité d'une population à risque et/ou la nécessité de recours à la dialyse. En pratique, la valeur du dosage de la NGAL est réelle en cas de situation clinique à risque d'IRA. La définition universelle des valeurs seuils paraît indispensable pour son utilisation quotidienne, d'autant plus que la performance analytique de son dosage plasmatique ou urinaire demeure encore floue. Des études à plus large échelle, multicentriques, dans des populations diverses ainsi que des études interventionnelles devraient être réalisées pour déterminer sa place exacte dans un algorithme de prise en charge de l'IRA. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

### Implications pratiques

- En pratique, l'évaluation de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) par les biomarqueurs quels qu'ils soient a peu de valeur si elle est prise en compte isolément
- Le dosage des biomarqueurs rénaux, notamment la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), permet un diagnostic positif plus précoce que les paramètres biologiques d'évaluation de la fonction rénale traditionnels (créatinine, index urinaire...)
- La NGAL permet un diagnostic étiologique du type d'insuffisance rénale et apporte une réelle plus-value, notamment en cas de situation clinique à risque d'IRA (dosage rapide et fiable en 30 minutes)
- Au-delà de l'intérêt diagnostique, la NGAL présente un caractère pronostique rénal au cours de l'IRA, permet de prédire la mortalité d'une population à risque et/ou la nécessité de recours à la dialyse

## Bibliographie

- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
- Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008;73:538-46. (Review).
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
- Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:961-73.
- \* Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010;36:444-51.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 2010;4:265-80.
- Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004;432:917-21.
- Hanai J, Mammoto T, Seth P, et al. Lipocalin 2 diminishes invasiveness and metastasis of Ras-transformed cells. *J Biol Chem* 2005;280:13641-7.
- Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002;10:1045-56.
- Meier P, Bonfils RM, Vogt B, Burnand B, Burnier M. Referral patterns and outcomes in noncritically ill patients with hospital-acquired acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2215-25.
- \* Paragas N, Qiu A, Zhang Q, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med* 2011;17:216-22.
- Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-43.
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8.
- \*\* Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, 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;148:810-9.
- Zappitelli M, Washburn KK, Arkan AA, 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:R84.
- Constantin JM, Futier E, Perbet S, 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;25:176 e1-6.
- Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: A multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1752-61.
- Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006;21:856-63.
- Bataille A, Abbas S, Semoun O, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney trans-



plantation and early renal function prediction. *Transplantation* 2011;92:1024-30.

**20** Hollmen ME, Kyllonen LE, Inkinen KA, et al. Deceased donor neutrophil gelatinase-associated lipocalin and delayed graft function after kidney transplantation: A prospective study. *Crit Care* 2011;15:R121.

**21** Dent CL, Ma Q, Dastrala S, 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:R127.

**22** Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al. Post-operative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1737-47.

**23** \* Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al.

Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009;37:553-60.

**24** Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665-73.

**25** Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485-91.

**26** Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, 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;36:1297-303.

**27** Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. The

diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med* 2010;56:52-9 e1.

**28** Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010;36:452-61.

**29** Singer E, Elger A, Elitok S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int* 2011;80:405-14.

\* **à lire**

\*\* **à lire absolument**