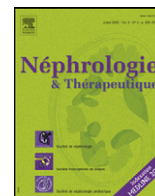




Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale/Mise au point

NGAL, biomarqueur de lésion rénale : point d'étape en 2012

NGAL, biomarker of acute kidney injury in 2012

Amandine Gagneux-Brunon^{a,*}, Pierre Delanaye^b, Delphine Legrand^b,
Etienne Cavalier^c, Christophe Mariat^a

^aService de néphrologie, dialyse, hypertension, transplantation, université Jean Monnet, hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^bService de néphrologie, dialyse, hypertension, transplantation, université de Liège, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgique

^cService de chimie médicale, université de Liège, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgique

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 20 janvier 2012

Accepté le 22 mars 2012

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Insuffisance rénale aiguë

NGAL

Keywords:

Acute kidney injury

NGAL

RÉSUMÉ

Le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est nécessaire et devrait se faire au stade de lésion rénale avant même la dégradation du débit de filtration glomérulaire. Plusieurs biomarqueurs d'atteinte rénale aiguë sont actuellement à l'étude. Parmi ceux-ci, le *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin* (NGAL) semble l'un des plus prometteurs et fait l'objet de nombreuses publications. La performance diagnostique de NGAL, dosé dans le plasma ou les urines, pour le dépistage de l'IRA dépend de nombreux facteurs. Bien que les données expérimentales récentes soient en faveur de l'utilisation préférentielle du dosage urinaire de NGAL, les données cliniques issues de nombreuses études ne permettent pas de trancher formellement sur la supériorité du dosage urinaire par rapport au dosage plasmatique pour le dépistage des atteintes rénales aiguës. Il n'en reste pas moins que sur le plan analytique, les techniques de dosage de NGAL urinaire sont actuellement plus fiables que celles du dosage plasmatique. La performance diagnostique de NGAL dans un contexte d'IRA est maximale en chirurgie cardiaque pédiatrique. Les résultats, chez l'adulte en postopératoire de chirurgie cardiaque et dans d'autres situations (réanimation, urgences, transplantation), sont moins convaincants. Par ailleurs, il n'est actuellement pas possible d'extrapoler des études cliniques une valeur seuil discriminante unique de NGAL, aussi bien dans les urines que dans le plasma. D'autres études sont nécessaires pour valider définitivement NGAL comme biomarqueur de l'atteinte rénale aiguë et en préciser les conditions d'utilisation en pratique clinique.

© 2012 Association Société de néphrologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) is one of the most promising biomarkers for acute kidney injury (AKI). Although urinary NGAL is intuitively more appropriate to apprehend renal injury, clinical data have accumulated on the potential interest of NGAL measured indifferently in serum or urine. Diagnostic performance of NGAL greatly varies across studies according to different factors such as the type of patients (pediatric versus adult) and the clinical situations (surgery versus intensive care). Overall, NGAL is presented as a useful tool to diagnose and predict AKI outcome but several issues (the absence of a unique pertinent threshold value, the incomplete analytical validation of its measurement and, its apparent limited clinical added value as compared to traditional AKI markers) remain to be addressed in order to definitely recommend its use in clinical practice.

© 2012 Association Société de néphrologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) dans la population générale est difficilement évaluable avec précision mais le

chiffre de 300 cas pour 100 000 personnes et par an constitue probablement un bon ordre de grandeur [1]. Elle est en constante augmentation. Cette incidence est, bien entendu, plus élevée dans certaines situations pathologiques, et atteint, par exemple, deux tiers des patients en soins intensifs. L'IRA est toujours associée à une surmortalité. À ce stade de nos connaissances, le traitement de l'IRA est essentiellement préventif. Dans ce contexte, un diagnostic aussi précoce que possible de l'IRA est primordial. Ce diagnostic

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : amandinebrunon@yahoo.fr (A. Gagneux-Brunon).

Tableau 1

Classification RIFLE et AKIN des stades d'insuffisance rénale aiguë.

Stades RIFLE	Variation du taux de créatinine sérique ou du DFG	Variation de la diurèse	Stades AKIN	Variation du taux de créatinine sérique ou du DFG	Variation de la diurèse
<i>Risk</i>	Créatinine sérique $\times 1,5$ ou réduction du DFG de 25 %	$< 0,5$ mL/kg par minute pendant plus de 6 heures	1	Augmentation supérieure ou égale à $26,2 \mu\text{mol/L}$ ou ≥ 150 et ≤ 199 %	$< 0,5$ mL/kg par minute pendant plus de 6 heures
<i>Injury</i>	Créatinine sérique $\times 2$ ou réduction du DFG de 50 %	$< 0,5$ mL/kg par minute pendant plus de 12 heures	2	Augmentation ≥ 200 % et ≤ 299 %	$< 0,5$ mL/kg par minute pendant plus de 12 heures
<i>Failure</i>	Créatinine sérique $\times 3$ ou réduction du DFG de 75 % ou créatinine sérique $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ avec une augmentation $> 44 \mu\text{mol/L}$	$< 0,3$ mL/kg par minute pendant plus de 24 heures ou anurie depuis 12 heures	3	Augmentation ≥ 300 % ou créatinine sérique $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ avec une augmentation $> 44 \mu\text{mol/L}$ ou nécessité d'EER	$< 0,3$ mL/kg par minute pendant plus de 24 heures ou anurie depuis 12 heures

DFG : débit de filtration glomérulaire ; EER : épuration extrarénale.

précoce reste cependant très difficile et s'appuie sur les critères des classifications Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function et End-stage renal failure (RIFLE) et Acute Kidney Injury Network (AKIN) présentés dans le **Tableau 1** [2]. Ces critères permettent une harmonisation de la définition de l'IRA, mais restent basés sur le dosage de la créatinine sérique, souvent pris à défaut, particulièrement chez le patient de réanimation. De plus, la rapidité et l'importance de l'augmentation de la créatinine sérique après une atteinte rénale aiguë varient probablement en fonction de la présence ou non d'une maladie rénale chronique (MRC) sous-jacente pour un même degré de réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG). Par exemple, une réduction de 90 % de la clairance de la créatinine serait associée à une augmentation de 246 % de la créatinine sérique en cas de fonction rénale normale, de 92 % en cas de MRC stade 3, et de seulement 47 % en cas de MRC stade 4 [3]. Ces limites de la créatinine sérique poussent néphrologues et réanimateurs à rechercher des biomarqueurs précoces, sensibles et spécifiques des atteintes rénales aiguës.

Le biomarqueur idéal doit présenter plusieurs caractéristiques (**Tableau 2**). Dans le cas des atteintes rénales aiguës, ce biomarqueur idéal pourrait aussi contribuer au diagnostic étiologique : atteinte pré-rénale purement fonctionnelle, nécrose tubulaire aiguë et atteinte post-rénale. Ces dernières années, plusieurs marqueurs ont été proposés pour le diagnostic précoce de l'atteinte rénale aiguë. Citons par exemple la cystatine C, la N-acétyl- β -glucosaminidase (NAG), la *kidney injury molecule-1* (KIM-1), la *matrix metalloproteinase 9* (MMP-9), l'interleukine-18 dosés dans les urines et la *neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL) dosée dans le sang ou les urines [4,5]. Parmi ceux-ci, NGAL est certainement l'un des plus étudiés. Les premières observations de sa production au niveau rénal chez la souris dans un modèle d'ischémie/reperfusion en a fait un bon candidat comme biomarqueur d'atteinte rénale aiguë [6]. Dans cette revue, les arguments physiopathologiques en faveur de l'utilisation de NGAL seront développés. Dans une seconde partie, les principales études cliniques d'évaluation de la performance diagnostique de NGAL seront résumées. À défaut d'être exhaustif vu le nombre d'études publiées, nous sélectionnerons certaines études qui nous semblent les plus importantes (notamment en termes d'échantillon étudié) ou les plus illustratives. Enfin, les limites actuelles à l'utilisation de

Tableau 2

Caractéristiques nécessaires pour un biomarqueur idéal d'atteinte rénale aiguë.

Précoce : s'élève rapidement après l'agression
Sensible
Spécifique
Obtenu par des techniques non-invasives
Techniques de dosages standardisées, rapides, performantes
Concentration corrélée à la gravité de la lésion
Reflet des interventions thérapeutiques : se normalise rapidement après l'agression et en fonction de l'efficacité d'une intervention
Expression conservée dans l'ensemble de la population

NGAL comme biomarqueur d'IRA, en pratique clinique, seront discutées.

2. NGAL : données fondamentales

2.1. Structure et rôles de NGAL

NGAL est une protéine de 26 kDa de la superfamille des lipocalines, mise en évidence initialement dans les granules des polynucléaires neutrophiles [7,8]. Les lipocalines sont des protéines, constituées de huit feuillettes β parallèles, avec une zone calicielle, site de liaison à des molécules de bas poids moléculaires, hydrophobes telles que prostaglandines, stéroïdes et fer [9]. NGAL est exprimé dans de nombreux tissus sains ou pathologiques (**Tableau 3**), mais son rôle exact dans ces divers tissus reste souvent peu clair.

2.1.1. NGAL et immunité

NGAL pourrait jouer un rôle anti-inflammatoire. Il est capable de se lier aux lipopolysaccharides et aux formylpeptides bactériens, empêchant ainsi leur interaction avec leur ligand exprimé sur la membrane des macrophages et des polynucléaires neutrophiles. Par ce mécanisme, NGAL limiterait l'activation de ces cellules et la libération de cytokines pro-inflammatoires [10].

NGAL présenterait également des propriétés antibactériennes, essentiellement bactériostatiques. Le NGAL libre est capable de se lier aux sidérophores bactériens, réduisant ainsi le stock en fer utilisable par les bactéries pour leur croissance [11].

2.1.2. NGAL et prolifération cellulaire

Au niveau des cellules tumorales, NGAL est également mis en évidence et semble jouer un double rôle. NGAL est capable de se lier à la métalloprotéase MMP-9, et empêche ainsi sa dégradation. MMP-9 favorise la destruction de la matrice extracellulaire et la

Tableau 3

Tissus sains et tumoraux exprimant NGAL.

Tissus sains exprimant NGAL [53]	Tissus pathologiques exprimant NGAL
Trachée	Pancréas [53]
Moelle osseuse	Leucémie myéloïde chronique [54]
Poumons	Tumeurs cérébrales [55]
Estomac	Estomac
Glandes salivaires	Reins [56]
Prostate	Côlon [10]
Utérus	Seins [57]
Appendice	Thyroïde [58]
Côlon	Ovaires [59]
Poumon	
Foie [60] (insuffisance hépatocellulaire)	
Rein (IRA)	

production de *vascular endothelial growth factor* (VEGF), facilitant ainsi l'angiogénèse, l'invasion tumorale et la formation de métastases [12]. Une forte concentration de NGAL, dans le sérum des patientes atteintes de cancers du sein, est associée à un haut degré de sévérité de la lésion [13]. À l'inverse, NGAL serait capable de jouer un rôle protecteur dans le cas de certaines tumeurs (cancer colique par exemple), en favorisant la réparation tissulaire. Le complexe NGAL/siderophore/fer permettrait la libération de fer dans le secteur intracellulaire, favorisant la survie et la prolifération des cellules épithéliales normales [14].

Dans un autre ordre d'idée, il a été décrit que NGAL pourrait contribuer au développement embryonnaire rénal en favorisant la conversion de cellules mésenchymales en cellules épithéliales tubulaires [15].

2.2. NGAL et atteintes rénales aiguës

La découverte de l'intérêt de NGAL comme biomarqueur d'IRA est récente. L'expression de près de 9000 gènes a été étudiée, par puces à ADN, au niveau rénal, dans le modèle expérimental classique d'IRA : le modèle d'ischémie/reperfusion par clampage artériel rénal chez la souris. L'objectif de ce type d'étude est d'identifier les gènes dont l'expression est nettement augmentée en cas d'agression, et dont les protéines ainsi codées, sont libérées dans le sang ou les urines. Ces protéines synthétisées sont des candidats biomarqueurs de l'atteinte rénale, car, potentiellement, en lien direct avec les conséquences cellulaires de l'agression. Le gène codant NGAL est rapidement sur-exprimé dans les trois heures suivant le déclampage de l'artère rénale, cette expression persistant après 12 et 24 heures [16]. La compréhension des mécanismes d'expression de NGAL au niveau rénal a été apportée par un modèle expérimental d'IRA utilisant des souris dites reproductrices [17]. L'intérêt de ce modèle est de visualiser en temps réel l'expression au niveau cellulaire de NGAL en insérant à proximité du promoteur de son gène, les gènes de protéines lumineuses et fluorescentes. Ce modèle a permis de mettre en évidence :

- une expression de NGAL au niveau des cellules tubulaires (branche ascendante de l'anse de Henlé, macula densa, et des cellules des tubes collecteurs) après clampage de l'artère rénale ;
- une expression limitée au territoire ischémique ;
- une corrélation entre niveau d'expression de NGAL et durée de l'ischémie.

Par ailleurs, dans ce modèle expérimental, NGAL, mis en évidence dans les urines, provient de la production par les cellules tubulaires lésées. En cas d'atteinte purement fonctionnelle, aucune expression de NGAL n'est observée au niveau rénal. Au total, cette étude confirme, chez la souris, que le NGAL urinaire présente des propriétés de biomarqueurs d'atteinte rénale aiguë : il est synthétisé au niveau du rein après une agression, sa synthèse est limitée aux cellules lésées et corrélée à l'intensité de l'agression.

3. NGAL et atteintes rénales aiguës : les données cliniques

Bien qu'expérimentalement, le dosage urinaire du NGAL comme biomarqueur d'atteinte rénale aiguë ait été privilégié, en clinique, le dosage de NGAL a été développé à la fois dans le sérum et les urines. Plusieurs hypothèses pourraient être avancées pour justifier l'intérêt du NGAL sérique :

- l'atteinte rénale aiguë réduirait la filtration du NGAL, produit physiologiquement par les autres organes, entraînant ainsi une augmentation de sa concentration sérique ;
- la destruction des cellules tubulaires pourrait conduire à un relargage de NGAL, produit en leur sein, dans la circulation ;
- l'IRA est souvent intégrée dans un syndrome de défaillance multiviscérale, défaillance qui, en elle-même, pourrait être à l'origine d'une production extrarénale accrue de NGAL.

3.1. NGAL, insuffisance rénale aiguë et chirurgie cardiaque

La plupart des études cliniques concernent les atteintes rénales aiguës après circulation extracorporelle (CEC). Les premières études sont pédiatriques. Il s'agit en effet de conditions idéales : le patient peut être considéré, le plus souvent, comme « néphrologiquement » sain, le mécanisme et la chronologie de l'agression sont connus. La première étude a été menée sur un échantillon de 71 enfants [18]. La définition de l'IRA retenue était une augmentation d'au moins 50 % de la créatinine sérique par rapport au niveau préopératoire. Vingt enfants (28 %) atteindront ce critère principal de jugement. Dans cette étude, le seul facteur indépendant, prédictif d'IRA était l'augmentation du taux de NGAL sanguin et urinaire mesuré en Elisa deux heures après l'intervention. L'aire sous la courbe (ASC) ROC était de 0,99 pour le dosage urinaire de NGAL et 0,91 pour le dosage sanguin, témoignant d'une excellente valeur diagnostique de NGAL. Les principales études qui

Tableau 4
Principales études réalisées en chirurgie cardiaque pédiatrique.

Auteur	Nombre de patients	Technique	Sensibilité	Spécificité	ASC-ROC	Seuil
Mishra et al. [18]	71	Urines Elisa	1	0,98	0,99	25 ng/mL
Mishra et al. [18]	71	Plasma Elisa	0,7	0,94	0,91	25 ng/mL
Dent et al. [61]	120	Plasma Elisa	0,84	0,94	0,96	150 ng/mL
Bennett et al. [62]	196	Urines Abbott Architect [®]	0,82	0,90	0,95	250 µg/mmol de créatinine urinaire
Krawczeski et al. [63]	374	Plasma Elisa	Nouveaux-nés 0,88 Non nouveaux-nés 0,90	Nouveaux-nés 0,93 Non nouveaux-nés 0,88	Nouveaux-nés 0,95 Non nouveaux-nés 0,94	Nouveaux-nés 95 ng/ml Non nouveaux-nés 45 ng/ml
Krawczeski et al. [63]	374	Urines Elisa	Nouveaux-nés 1 Non nouveaux-nés 0,85	Nouveaux-nés 0,93 Non nouveaux-nés 0,85	Nouveaux-nés 0,95 Non nouveaux-nés 0,92	Nouveaux-nés 185 ng/ml Non Nouveaux-nés 48 ng/ml
Parikh et al. [21] ^a	311	Plasma Triage Biosite [®]	0,59	0,54	0,56	154 ng/mL
Parikh et al. [21] ^a	311	Urines Abbott Architect [®]	0,75	0,65	0,71	17 ng/mL

Critère de jugement principal : augmentation de la créatinine sérique de plus de 50 % pour la plupart des études.

^a Le critère de jugement principal est un doublement de la créatinine sérique ou le recours à l'épuration extrarénale.

Tableau 5
Principales études conduites chez l'adulte en chirurgie cardiaque.

Auteur	Nombre de patients	Technique	Sensibilité	Spécificité	ASC-ROC	Seuil
Wagener et al. [64]	81	Urines western blot	0,73	0,78	0,8	213 ng/mL
Wagener et al. [19]	426	Urines Elisa	0,39	0,78	0,611	15,6 ng/mL
Haase-Fielitz et al. [65]	100	Plasma Triage Biosite®	Retour de chirurgie 0,79 24 h après 0,97	Retour de chirurgie 0,78 24 h après 0,76	Retour de chirurgie 0,80 24 h après 0,87	Retour de chirurgie 150 ng/mL 24 h après 90 ng/mL
Han et al. [66] ^a	90	Urines Elisa	0,71	0,63	0,65	456 ng/mg de créatinine urinaire
Parikh et al. [20] ^b	1219	Plasma Triage Biosite®	0,5	0,82	0,7	293 ng/mL
Parikh et al. [20] ^b	1219	Urines Abbott Architect®	0,46	0,81	0,67	102 ng/mL

Critère principal de jugement : augmentation de la créatinine sérique de plus de 50 %.

^a Critère de jugement principal : augmentation de la créatinine sérique de plus de 0,3 mg/dL en 72 heures.

^b Critère de jugement : doublement de la créatinine sérique et/ou recours à l'épuration extrarénale.

seront publiées par la suite sont présentées dans les **Tableaux 4 et 5**. Les études pédiatriques sont, pour la plupart, encourageantes et confirment celle que nous venons de détailler. Les ASC pour le diagnostic d'IRA varient, selon les études, de 0,66 à 0,99.

Chez l'adulte, la performance diagnostique est plus aléatoire avec des ASC comprises entre 0,57 et 0,85. La plus grande étude monocentrique en chirurgie cardiaque est publiée en 2008 et incluait 426 patients [19]. La performance diagnostique du dosage urinaire de NGAL s'est avérée médiocre avec des ASC comprises entre 0,57 et 0,61, avec des variations de performances, notamment fonction du délai observé entre la chirurgie et la mesure de NGAL.

Le *Translational Research Investigating Biomarkers Endpoint in Acute Kidney Injury* (TRIBE-AKI consortium) a publié deux études prospectives multicentriques en chirurgie cardiaque, l'une en population adulte, l'autre en population pédiatrique [20,21]. Chez l'adulte, le dosage plasmatique est supérieur au dosage urinaire (0,70 versus 0,67), à l'inverse, chez l'enfant, le dosage urinaire est supérieur (0,71 et 0,56). Dans ces deux études, la performance diagnostique de NGAL demeure sub-optimale.

3.2. NGAL, insuffisance rénale aiguë et services d'urgences

Les études réalisées dans les services d'urgence sont présentées dans les **Tableaux 6 et 7**. L'étude la plus intéressante a été publiée en 2008 et incluait 635 patients [22]. L'IRA était définie par le stade Risk de la classification RIFLE, les IRA fonctionnelles étaient définies, de manière rétrospective, par une augmentation de la créatinine sérique résolutive en trois jours après remplissage vasculaire et/ou une fraction d'excrétion urinaire de sodium inférieure à 1 %. Pour 509 patients, la fonction rénale basale était déterminée à partir de données médicales historiques. Le

diagnostic d'IRA organique ou obstructive a été retenu pour 30 patients, celui d'IRA fonctionnelle pour 88 patients. L'ASC du NGAL urinaire s'élevait à 0,95 pour le diagnostic des IRA non fonctionnelles. Les résultats de cette étude sont présentés dans le **Tableau 6**. Dans cette étude, N-acétyl-β-D-glucosaminidase, α₁-microglobuline et α₁-acide glycoprotéine étaient également dosés, mais le marqueur le plus performant restait NGAL. Cependant, il faut noter que, dans cette étude, le taux de créatinine sérique révélait une bonne performance diagnostique pour la prédiction d'IRA (ASC calculée à 0,92). Dans ces conditions, l'intérêt de NGAL, en plus de la créatinine sérique, apparaît moins évident. Une augmentation de NGAL urinaire au-delà de 130 µg/g de créatinine était associée à un Odds Ratio de 24,7 pour un critère pronostique composite de l'IRA (consultation en néphrologie, recours à l'épuration extrarénale [EER], admission en réanimation, mortalité hospitalière). Une créatinine sérique à l'admission supérieure à 221 µmol/L était associée à un mauvais pronostic avec un Odds Ratio moindre de 6,03. L'intérêt de NGAL pourrait donc être plus pronostique que diagnostique. Une autre étude dans un service d'urgences a évalué le dosage plasmatique de NGAL comme marqueur d'IRA (définie comme une augmentation de 0,5 mg/dL de la créatinine sérique, ou nécessité de recours à l'EER dans les 72 heures suivant l'admission dans cette étude) chez 661 patients se présentant avec un tableau de sepsis [23]. L'ASC calculée pour NGAL était de 0,82, témoignant d'une bonne performance du NGAL plasmatique pour prédire l'IRA. Le dosage plasmatique de NGAL était aussi prédictif de la mortalité intrahospitalière. La concentration plasmatique de créatinine à l'admission est également prédictive du développement d'une IRA (ASC à 0,73). De manière générale, les bons résultats du simple dosage de la créatinine sérique, à l'admission dans les services d'urgences, pour prédire une future IRA conduisent à s'interroger

Tableau 6
Principales études conduites en réanimation ou aux urgences pédiatriques.

Auteur	Population	Nombre de patients	Technique	Sensibilité	Spécificité	ASC-ROC	Seuil
Zapitelli et al. [25] ^a	Réanimation de 1 mois à 21 ans	140	Urines Elisa	0,77	0,72	0,78	0,2 ng/mg de créatinine urinaire
Wheeler et al. [43] ^b	Sepsis enfants de moins de 10 ans	143	Plasma Elisa	0,86	0,39	0,68	139 ng/mL
Du et al. [67] ^c	Urgences pédiatriques	252	Urines Elisa			0,66	

^a Critère de jugement principal : augmentation de la créatinine sérique de plus de 50 %.

^b Critère de jugement : créatinine sérique supérieure à 2 mg/dL, ou recours à l'épuration extrarénale, ou urée plasmatique supérieure à 100 mg/dL.

^c Critère de jugement : réduction du DFG de plus de 25 %, ou augmentation de la créatinine sérique de plus de 0,3 mg/dL.

Tableau 7

Principales études conduites en réanimation ou services d'urgences chez l'adulte.

Auteur	Population	Nombre de patients	Technique	Sensibilité	Spécificité	ASC-ROC	Seuil
Nickolas et al. [22] ^a	Service d'urgences médicales	635	Urines Elisa	0,93	0,98	0,95	130 µg/g de créatinine urinaire
Aghe et al. [68] ^b	Décompensation cardiaque	91	Plasma Elisa	0,86	0,54	0,7	140 ng/mL
Bagshaw et al. [44] ^c	Réanimation (sepsis vs pas de sepsis)	83	Urines Abbott Architect [®]	0,78	0,81	0,7 en dehors du sepsis	230 ng/mL
Bagshaw et al. [44] ^c	Réanimation (sepsis vs pas de sepsis)	83	Plasma Triage [®]			0,78	
Constantin et al. [45] ^a	Réanimation	88	Plasma Triage [®]	0,83	0,97	0,92	155 nmol/L
Shapiro et al. [23] ^a	Service d'urgences, hospitalisation pour sepsis	661	Plasma Triage [®]	0,96	0,51	0,82	150 ng/mL
Endre et al. [52] ^d	Réanimation	528	Urines Elisa	0,4	0,8	0,66	41 ng/mL/mmol/l de créatinine urinaire
Singer et al. [24] ^e	Patients hospitalisés pour IRA	141	Urines Abbott Architect [®]	0,89	0,53	0,87	47 ng/mL

^a Critère de jugement principal : augmentation de la créatinine sérique de plus de 50 % et ou réduction du débit de filtration glomérulaire de plus de 25 %.^b Augmentation de la créatinine sérique de plus de 0,3 mg/dL.^c Critères de jugement : classification RIFLE.^d Critère de jugement composite : augmentation de la créatinine sérique de plus de 0,3 mg/dL ou de plus de 50 %, recours à l'épuration extrarénale et mortalité.^e Critère de jugement : diagnostic d'IRA organique.

sur l'intérêt complémentaire des dosages de NGAL plasmatique ou urinaire. NGAL pourrait être un outil pour établir le diagnostic différentiel des IRA organiques des IRA purement fonctionnelles. En effet, le niveau de NGAL urinaire ne semble pas augmenter dans les cas d'IRA purement fonctionnelles [22]. Pour confirmer l'intérêt de NGAL pour le diagnostic étiologique des atteintes rénales aiguës, les valeurs de NGAL ont été rétrospectivement comparées chez 161 patients présentant une élévation de la créatinine sérique. L'IRA était fonctionnelle, organique ou non classable chez 145 patients. Un niveau de NGAL urinaire inférieur à 47 µg/L permettrait d'exclure une IRA organique [24], un niveau supérieur à 104 µg/L permettrait de retenir le diagnostic d'IRA organique avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 88 %. Ces valeurs seuils semblent cependant quelque peu éloignées des valeurs recommandées par les kits commerciaux. Selon les notices de certains kits commerciaux de dosage, la moyenne de concentration chez des sujets sains s'élève à environ 60 ng/mL dans le sang et environ 6 ng/mL dans les urines. Certains kits commerciaux recommandent néanmoins une valeur supérieure à 250 ng/mL dans les urines et/ou le sang pour retenir le diagnostic d'atteinte rénale aiguë.

3.3. NGAL, atteinte rénale aiguë et patients de réanimation

Les principales études en réanimation sont présentées dans les Tableaux 6 et 7. La première étude publiée est pédiatrique ($n = 140$) [25]. Le dosage urinaire de NGAL prédit l'augmentation de la créatinine sérique de plus de 50 % avec une ASC à 0,78. Globalement, il faut observer que la performance diagnostique de NGAL est moins bonne en situation de réanimation pédiatrique par rapport à celle observée en chirurgie cardiaque pédiatrique.

La performance diagnostique chez l'adulte est très variable, les ASC étant comprises entre 0,66 et 0,92 selon les études. Les dosages plasmatiques et urinaires semblent présenter une performance diagnostique similaire en réanimation chez l'adulte. Il faut noter que chez le patient de réanimation pris en charge par techniques d'épurations extracorporelles pour une raison autre qu'une défaillance rénale constituée (par exemple dans le cas de plasmaphérations), il peut exister un certain niveau d'élimination

du NGAL sérique par adsorption, susceptible d'altérer la performance prédictive de NGAL [26].

3.4. NGAL et transplantation rénale

Biomarqueur potentiel d'atteinte rénale aiguë liée au processus d'ischémie/reperfusion, NGAL peut avoir un intérêt pronostique en transplantation rénale immédiate pour prédire, notamment, les retards de reprise de fonction du greffon. L'expression du gène *NGAL* sur des biopsies de greffon réalisées environ une heure après le déclampage est corrélée à la durée d'ischémie froide et au pic de créatinine plasmatique dans les jours qui suivent la greffe. L'expression génique de *NGAL* est supérieure sur les biopsies de greffon des patients pour lesquels des séances d'EER ont été nécessaires en post-greffe [27]. Le niveau de NGAL urinaire à j0 et j1 de la transplantation rénale a une bonne valeur prédictive de la reprise retardée de fonction du greffon, définie comme le recours à l'EER dans la première semaine post-transplantation. L'ASC varie entre 0,7 et 0,9 selon les études [28–31]. Néanmoins, une diurèse à j0 et j1 présente aussi une excellente valeur prédictive de la reprise retardée de fonction. Concernant le dosage plasmatique de NGAL, les données récentes sont contradictoires : bien que l'intérêt d'un suivi de l'évolution des taux plasmatique de NGAL pendant la période périopératoire apparaisse limité dans une étude américaine (avec notamment des taux plasmatiques le lendemain de la greffe similaires entre les patients qui présenteront ou non une reprise retardée de fonction) [32], une étude française plus récente rapporte une performance prédictive supérieure du NGAL plasmatique mesuré 12 heures après la greffe par rapport à la créatininémie [33]. Compte-tenu de l'augmentation de greffes de reins à partir de donneur dits marginaux, NGAL pourrait être intéressant afin d'évaluer l'existence d'une atteinte rénale aiguë chez le donneur, avant transplantation, atteinte susceptible d'entraîner un retard de reprise de fonction. Une étude récemment publiée sur la question (99 donneurs et 176 greffons rénaux) [34]. Un niveau élevé de NGAL urinaire chez le donneur est associé à un plus haut risque de reprise retardée de fonction du greffon. Cependant, l'analyse de la courbe ROC ne permet pas de retenir le dosage de NGAL urinaire chez le donneur comme marqueur pronostique, l'ASC étant limitée à 0,59.

3.5. NGAL et atteintes rénales aiguës médicamenteuses

L'identification de marqueurs sensibles et spécifiques de néphrotoxicité médicamenteuse est un enjeu important pour faciliter les études de toxicité des nouvelles thérapeutiques et pour le suivi des patients recevant des agents thérapeutiques néphrotoxiques. Une première étude a comparé les niveaux de NGAL plasmatiques et urinaires chez 12 patients ayant développé une IRA suite à l'injection de cisplatine [35]. Ces patients étaient comparés à 12 patients également exposés au cisplatine mais n'ayant pas développé de dégradation de leur fonction rénale. Les dosages étaient réalisés avant et après administration du cisplatine. Aucune différence n'était observée entre les concentrations plasmatiques de NGAL des deux groupes de patients. En revanche, la concentration de NGAL urinaire augmentait après administration de cisplatine, et ce plus rapidement et de façon plus importante, chez les patients développant une IRA secondaire.

Pour les atteintes secondaires aux produits de contraste iodés, les données cliniques sont un peu plus nombreuses. Certaines études retiennent une bonne performance diagnostique de l'augmentation de NGAL urinaire et/ou plasmatique entre les valeurs mesurées avant et après le geste [36,37]. D'autres études montrent l'intérêt du dosage réalisé deux heures et 24 heures après le geste [38,39]. La plupart de ces études ont à la fois évalué NGAL urinaire et plasmatique. La performance diagnostique est dans cette situation relativement comparable.

3.6. Les méta-analyses

Plusieurs méta-analyses, avec toutes les limites de telles analyses statistiques, ont identifié un intérêt de NGAL pour le diagnostic ou la prédiction de l'IRA et pour son pronostic. Une première méta-analyse a regroupé 19 études, à la fois chez l'adulte et l'enfant, en chirurgie cardiaque, réanimation et services d'urgence, soit près de 2500 patients [40]. Les études retenues évaluent la capacité de NGAL à prédire la survenue d'une IRA, et/ou la mortalité et le recours à l'EER. Globalement, NGAL est un outil utile et plus performant que la créatinine sérique pour prédire le développement d'une IRA. Cette méta-analyse confirme : que la performance diagnostique de NGAL semble meilleure chez les enfants que chez les adultes (ASC 0,93 vs 0,81) ; que le dosage urinaire est légèrement plus performant que le dosage plasmatique (ASC 0,84 vs 0,77). Cette analyse établit une même valeur seuil à 150 µg/L pour les dosages plasmatiques et urinaires de NGAL. Cette valeur seuil ne paraît cependant pas utilisable dans toutes les populations et toutes les situations. En effet, ces valeurs seuils variaient, par exemple, de 25 µg/L pour le dosage plasmatique en chirurgie cardiaque pédiatrique à 550 µg/L dans une autre étude en chirurgie cardiaque adulte. Les valeurs seuils des études retenues dans cette méta-analyse sont, de fait, très hétérogènes. Signalons aussi que, globalement, dans les études pédiatriques, elles sont inférieures à ce qui est retrouvé dans les études chez l'adulte.

Une méta-analyse plus récente, réalisée par la même équipe, suggère un intérêt du dosage plasmatique et urinaire de NGAL à l'admission en réanimation pour le pronostic global du patient [41]. Le risque de décès est multiplié par 2,8 chez les patients pour lesquels les dosages urinaires et sanguins de NGAL sont 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. La durée de séjour en réanimation et à l'hôpital est également plus importante au-delà de la valeur seuil. Le risque de recours à l'EER (risque relatif = 16,4) est aussi associé à des concentrations plus élevées de NGAL. Comme précédemment, il est cependant difficile d'identifier une valeur seuil pertinente unique.

4. Les limites actuelles à l'utilisation de NGAL au quotidien

Les données fondamentales et les données cliniques, particulièrement chez l'enfant, apparaissent encourageantes quant à un intérêt de NGAL dans le diagnostic précoce (et le pronostic) de l'IRA. Certaines limitations doivent cependant être soulignées.

4.1. Des critères de jugements critiquables pour les études cliniques

Les études cliniques sont limitées par l'utilisation d'un critère de jugement basé sur le dosage de la créatinine sérique, marqueur très imparfait d'atteinte rénale aiguë. Le manque de sensibilité et de spécificité de la créatinine sérique, pour établir le diagnostic d'atteinte rénale aiguë, gêne l'évaluation de la performance diagnostique des biomarqueurs d'atteinte rénale aiguë, comme cela a été démontré récemment [42]. Trop peu d'études se basent sur des événements cliniques indiscutables, « critères de jugement durs », comme le recours à la dialyse ou la mortalité. De même, il est assez surprenant qu'aucune étude n'ait évalué le NGAL contre une méthode de référence de mesure du DFG.

4.2. Le manque de spécificité du dosage

La source de NGAL sérique n'est pas nécessairement le rein. De nombreux organes sont capables d'exprimer NGAL, en particulier lors de périodes d'agression. Au cours du sepsis, la production de NGAL par les polynucléaires neutrophiles pourrait influencer la spécificité de ce dosage pour établir le diagnostic d'atteinte rénale aiguë [43]. Dans ce contexte, le dosage urinaire pourrait être préférable [44]. Néanmoins, la relation directe entre concentration de NGAL plasmatique, taux de polynucléaires neutrophiles ou taux de CRP reste controversée et finalement mal connue [45].

Dans le même ordre d'idée, la concentration urinaire de NGAL pourrait être modifiée par la présence d'une infection urinaire. Dans le cas d'infection urinaire basse, il existe une corrélation entre le taux de polynucléaires neutrophiles dans les urines et le taux de NGAL urinaire [46]. Une correction mathématique pourrait être apportée tenant compte du taux de la leucocyturie pour l'interprétation du taux de NGAL urinaire. Le NGAL libéré dans les urines lors d'une infection urinaire est certes dimérique alors que la molécule libérée dans les urines au cours de l'IRA est monomérique mais les techniques standardisées ne permettent malheureusement pas de différencier ces isoformes [47].

4.3. Une validation analytique incomplète du dosage

Au-delà du problème de l'absence de valeurs seuils universelles, les données concernant la performance analytique des techniques de dosage restent très rares. L'intérêt de l'utilisation de techniques standardisées a clairement été suggéré dans une méta-analyse. À l'heure actuelle, les deux techniques de dosage les plus utilisées sont le dosage urinaire par la technique Abbott Architect NGAL[®] et le dosage plasmatique Biosite[®] de Triage. Il a été récemment démontré que le dosage urinaire a une excellente précision pour une gamme très large de concentrations (de 22,5 à 1315 µg/L) qui balaient la plupart des valeurs observées en clinique. En ce qui concerne le dosage plasmatique, un degré similaire de précision n'est observé que pour des concentrations variant de 619 à 722 µg/L [48], ces valeurs étant éloignées des valeurs seuils établies dans les différentes études cliniques (de 25 à 300 µg/L).

4.4. Une performance diagnostique modifiée par de nombreux facteurs

La performance diagnostique est modifiée par la sévérité de l'atteinte rénale aiguë. Les ASC de NGAL plasmatique sont plus

importantes pour les IRA sévères (stade 3 de la classification AKIN ou l'échec de la classification RIFLE). Dans les deux études multicentriques du TRIBE-AKI, la capacité de NGAL urinaire et plasmatique à prédire des IRA modérées, définies par une augmentation de la créatinine sérique de plus de 50 %, s'est, en effet, avérée médiocre comparativement à la prédiction des IRA sévères, et ce chez l'enfant comme chez l'adulte [20,21]. L'existence d'une maladie rénale antérieure et le niveau de DFG avant l'agression modifie probablement la performance diagnostique de NGAL [49]. Cette performance est moindre pour les patients dont le DFG avant agression est inférieur à 30 mL/min/1,73 m² ou supérieur à 120 mL/min/1,73m². Des valeurs seuils différentes pourraient être établies en fonction du niveau de DFG avant agression. Pour limiter l'influence du DFG antérieur sur la performance diagnostique de NGAL et pour limiter les variations liées aux différences de concentration de urines, se pose la question de normaliser le taux de NGAL urinaire sur la concentration urinaire en créatinine. Cette normalisation sur la concentration urinaire de créatinine permet de prendre en compte les variations de diurèse, l'excrétion urinaire de créatinine étant supposée constante à l'état de base. Chez des sujets sains, le rapport de la concentration urinaire de NGAL sur la concentration urinaire de créatinine limite les variations intra-individuelles [50]. Cependant, au cours de l'IRA, l'excrétion de créatinine peut varier rapidement. La normalisation des biomarqueurs urinaires par la créatinine urinaire présenterait un moindre intérêt dans cette situation, et complique probablement l'établissement de valeurs seuils universelles [51].

Le délai entre l'agression et le dosage influence aussi la performance diagnostique de NGAL, la performance étant maximale lorsque le dosage est réalisé 12 heures après l'agression [52]. Une stratification sur le niveau de DFG antérieur et le délai entre l'agression et le dosage augmenterait la performance diagnostique mais n'est pas toujours aisé en pratique clinique [52].

L'ensemble des facteurs modifiant cette performance diagnostique contribue aux différences observées entre les études pédiatriques et adultes, entre les études en chirurgie cardiaque et en réanimation. Chez l'enfant, l'absence de néphropathie pré-existante est la situation la plus fréquente. En chirurgie cardiaque, le niveau de DFG antérieur est le plus souvent connu, le mécanisme de l'atteinte rénale aiguë est clair, la chronologie de l'agression est parfaitement connue. En réanimation, l'agression rénale est souvent multi-factorielle (défaillance multiviscérale, atteintes néphrotoxiques) et le moment précis de l'agression rénale reste plus aléatoire.

5. En conclusion...

Les données fondamentales laissent apparaître que NGAL, en particulier lorsqu'il est dosé dans les urines, dispose des propriétés d'un bon biomarqueur d'atteinte rénale aiguë. Les études cliniques laissent supposer un intérêt de NGAL dosé dans les urines ou dans le plasma, pour le diagnostic précoce des atteintes rénales aiguës. La capacité de NGAL à distinguer les atteintes rénales organiques des atteintes fonctionnelles est intéressante. En dépit de données encourageantes, l'utilisation courante et massive de ce biomarqueur n'est pas encore recommandable. L'absence de valeurs seuils universelles et la probable nécessité d'établir des valeurs seuils en fonction du contexte clinique sont des handicaps à son utilisation en pratique quotidienne. Les dosages sanguins et urinaires ne sont peut-être pas indifféremment utilisables. À l'heure actuelle, la performance analytique des kits commerciaux paraît meilleure dans les urines que dans le sang. L'intégration de ces dosages à des algorithmes cliniques ou en association avec d'autres biomarqueurs d'atteinte rénale aiguë pourrait être judicieuse afin d'augmenter la performance diagnostique. La véritable question

est de savoir si NGAL apporte une réelle plus value par rapport à des éléments cliniques simples comme la diurèse ou aux marqueurs traditionnels moins coûteux comme la créatinine sérique (ou même la cystatine C) pour prédire l'IRA. Au-delà de l'intérêt diagnostique, NGAL pourrait présenter un intérêt pronostique mais des études complémentaires sont, là aussi, nécessaires.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:844-61.
- [2] 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:R31.
- [3] Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:672-9.
- [4] Wu I, Parikh CR. Screening for kidney diseases: older measures versus novel biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1895-901.
- [5] Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008;73:1008-16.
- [6] Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-43.
- [7] 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;268:10425-32.
- [8] 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;83:799-807.
- [9] Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J* 1996;318:1-14.
- [10] 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;38:414-20.
- [11] 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;10:1033-43.
- [12] Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001;276:37258-65.
- [13] Provatopoulou X, Gounaris A, Kalogera E, Zagouri F, Flessas I, Goussetis E, et al. Circulating levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and their complex MMP-9/NGAL in breast cancer disease. *BMC Cancer* 2009;9:390.
- [14] Hanai J-ichi, Mammoto T, Seth P, Mori K, Karumanchi SA, Barasch J, et al. Lipocalin 2 diminishes invasiveness and metastasis of Ras-transformed cells. *J Biol Chem* 2005;280:13641-7.
- [15] Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002;10:1045-56.
- [16] Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003;63:1714-24.
- [17] Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng S-X, Schmidt-Ott KM, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med* 2011;17:216-22.
- [18] 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;365:1231-8.
- [19] 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;52:425-33.
- [20] Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1748-57.
- [21] Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1737-47.
- [22] 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;148:810-9.
- [23] Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, 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.

- [24] Singer E, Elger A, Elitok S, Kettritz R, Nickolas TL, Barasch J, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int* 2011;80:405–14.
- [25] Zappitelli M, Washburn KK, Arikian 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:R84.
- [26] Bobek I, Gong D, De Cal M, Cruz D, Chionh CY, Haapio M, et al. Removal of neutrophil gelatinase-associated lipocalin by extracorporeal therapies. *Hemodial Int* 2010;14:302–7.
- [27] 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;21:856–63.
- [28] 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;6:1639–45.
- [29] 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;41:154–7.
- [30] 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;21:189–97.
- [31] Hollmen ME, Kyllönen LE, Inkinen KA, Lalla MLT, Salmela KT. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation. *Kidney Int* 2011;79:89–98.
- [32] Hall IE, Doshi MD, Poggio ED, Parikh CR. A comparison of alternative serum biomarkers with creatinine for predicting allograft function after kidney transplantation. *Transplantation* 2011;91:48–56.
- [33] 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;92:1024–30.
- [34] Hollmen ME, Kyllönen LE, Inkinen KA, Lalla ML, Merenmies J, Salmela KT. Deceased donor neutrophil gelatinase-associated lipocalin and delayed graft function after kidney transplantation: a prospective study. *Crit Care* 2011;15:R121.
- [35] Gaspari F, Cravedi P, Mandalà M, Perico N, de Leon FR, Stucchi N, et al. Predicting Cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion: a pilot prospective case-control study. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c154–60.
- [36] 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.
- [37] Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Ponia-towski B, Pawlak K, et al. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C: are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine? *Int J Cardiol* 2008;127:290–1.
- [38] Hirsch R, Dent C, Pfriend H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2089–95.
- [39] 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:c176–81.
- [40] 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;54:1012–24.
- [41] Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1752–61.
- [42] Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre JV. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:13–21.
- [43] 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;36:1297–303.
- [44] 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;36:452–61.
- [45] 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;25:176.e1–176.e16.
- [46] Decavele A-SC, Dhondt L, De Buyzere ML, Delanghe JR. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in urinary tract infections and leukocyturia. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:999–1003.
- [47] Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2229–35.
- [48] Cavalier E, Bekaert AC, Carlisi A, Legrand D, Krzesinski JM, Delanaye P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) determined in urine with the Abbott Architect or in plasma with the Biosite Triage? The laboratory's point of view. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:339–41.
- [49] 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. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:211–9.
- [50] Delanaye P, Rozet E, Krzesinski J-M, Cavalier E. Urinary NGAL measurement: biological variation and ratio to creatinine. *Clin Chim Acta* 2011;412:390.
- [51] Waikar SS, Sabbiseti VS, Bonventre JV. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2010;78:486–94.
- [52] Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV, et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int* 2011;79:1119–30.
- [53] Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997;45:17–23.
- [54] Villalva C, Sorel N, Bonnet M-L, Guilhot J, Mayeur-Rousse C, Guilhot F, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin expression in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49:984–8.
- [55] Barresi V, Tuccari G, Barresi G. NGAL immunohistochemical expression in brain primary and metastatic tumors. *Clin Neuropathol* 2010;29:317–22.
- [56] Barresi V, Ieni A, Bolignano D, Magno C, Buemi M, Barresi G. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin immunoeexpression in renal tumors: correlation with histotype and histological grade. *Oncol Rep* 2010;24:305–10.
- [57] 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;108:389–97.
- [58] Iannetti A, Pacifico F, Acquaviva R, Lavorgna A, Crescenzi E, Vascotto C, et al. The neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a NF-kappaB-regulated gene, is a survival factor for thyroid neoplastic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:14058–63.
- [59] 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;120:2426–34.
- [60] Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem* 1995;270:22565–70.
- [61] 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:R127.
- [62] 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;3:665–73.
- [63] Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J Pediatr* 2011. 1581009–15.e1.
- [64] Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485–91.
- [65] 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;37:553–60.
- [66] Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:873–82.
- [67] Du Y, Zappitelli M, Mian A, Bennett M, Ma Q, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatr Nephrol* 2011;26:267–74.
- [68] Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WHW. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010;16:49–54.