

**UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE : 2013

THESE N°:83

**L'INTERET DE LA NGAL URINAIRE DANS LE
DIAGNOSTIC PRECOCE DE L'INSUFFISANCE RENALE
AIGUE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Mohammed Amine ABOUROU

Né le 14-03-1986 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Diagnostic précoce, insuffisance rénale aiguë, nouveaux biomarqueurs de l'insuffisance rénale aiguë, NGAL

MEMBRES DE JURY

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Biochimie

Mme L. BENCHEKROUN

Professeur agrégé de Biochimie

Mr. A. A. ZEGGWAGH

Professeur de Réanimation Médicale

Mme S. BOUHSAIN

Professeur de Biochimie

Mme N. OUZEDDOUN

Professeur de Néphrologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUHA Mohamed	Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENS Aid Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine Gynécologie
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie

Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSE KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss

Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAQUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA

Gastro-Entérologie

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Chirurgie Générale

Pr. ER RIHANI Hassan

Oncologie Médicale

Pr. EZZAITOUNI Fatima

Néphrologie

Pr. LAZRAK Khalid *

Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

Pr. EL OTMANY Azzedine

Chirurgie Générale

Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia

Neurologie

Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophtalmologie

Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUHOUCHE Rachida
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. CHELLAOUI Mounia
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne

Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie

Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOUCI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
425. Pr. AKJOUJ Said*
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
428. Pr. BENCHEIKH Razika
429. Pr. BIYI Abdelhamid*
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtissam
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie

442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq
444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
450. Pr. MANSOURI Hamid*
452. Pr. OUANASS Abderrazzak
453. Pr. SAFI Soumaya*
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
456. Pr. SOUALHI Mouna
457. Pr. TELLAL Saida*
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale

Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
491. Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique

Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie

Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Enseignants Militaires

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse à ...

A

Ma très chère mère : Mme AYAD SAADIA

Synonyme de sacrifice et d'abnégation.

Je ne trouverai de mots assez forts pour vous exprimer mon affection, mon estime et mon dévouement pour votre patience votre compréhension et tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mon bien.

Vos prières et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours aussi bien dans mes études que dans toutes les étapes de ma vie.

Que dieu, tout puissant, vous garde, vous couvre de sa bonté et vous accorde santé, longue vie et bonheur.

A

Mon très cher père : Mr ABOUROU BRAHIM

Aucun mot ne saurait exprimer l'ampleur du respect, de l'amour et de la reconnaissance que je porte pour vous.

Ma réussite est le fruit de ton dévouement.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fière de moi.

Puisse dieu vous prêter santé et longévité pour le bonheur familial.

A

Ma chère Sœur KAWTAR, son marie HADJI SIMOHAMED

Et mon cher frère KHALIL

Rien ne pourrait exprimer les sentiments que je porte pour vous.

Votre soutien et votre aide resteront toujours en mémoire.

J'espère que vous trouver dans ce travail l'affection et l'estime que je vous porte.

A

Mr BELGHALI BENDAOUD ET Mme JAARANI

LAKBIRA

Avec ma gratitude, mon respect et mon amour. Je dédie ce modeste travail en témoignage de ma profonde considération.

A toute ma famille

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.

A tous ceux qui m'aime

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon respect et mon estime envers vous.

J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé.

A

Mlle NAJAT SABBARI ET SA SŒUR HANANE.

*Votre soutien et votre gentillesse m'ont toujours été un précieux secours.
Que cette thèse soit pour vous, le témoignage de ma profonde affection.*

A mes ami(e)s

*Aussi à tous mes amis d'enfance : BOUYA AHMED AMINE et
ANASS KARIM...*

A mes amis OTMAN, NABIL, SAID, ADIL ET REDA.

*A tous mes amis (es) de la faculté de sciences et la faculté de
médecine et de pharmacie de RABAT: NOUREDDINE, IMANE,
AALAE, SARA, NORA et MERYEM.*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver
dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les
plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.*

A MON EQUIPE DE TRAVAIL

'HAMID, HASSAN, SAMIRA, SAIDA et FATIMA'

QUE DIEU VOUS PROTEGE ET VOUS GARDE.

REMERCIEMENTS

A Notre Maître et Président de Thèse

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Biochimie

Vous nous avez confié ce travail et vous nous avez aidé minutieusement avec compétence, amabilité et patience.

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles.

Nous garderons toujours de votre enseignement de notre passage dans le service en tant qu'externe, un souvenir indélébile.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici toute notre reconnaissance d'avoir voulu accepter la présidence de cette thèse.

A Notre Maître et rapporteur de Thèse

Mme L. BENCHEKROUN

Professeur agrégé de Biochimie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre respect.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Mr. A. A. ZEGGWAGH

Professeur de Réanimation Médicale

C'est pour nous un grand plaisir de vous compter parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous témoigner notre profonde reconnaissance pour avoir aimablement accepté de juger ce travail.

Veillez croire à notre gratitude et à notre respectueuse considération.

A Notre Maître et Juge de Thèse :

Mme S. BOUHSAIN

Professeur de Biochimie

Nous sommes particulièrement heureux et honorés que vous avez bien accepté de juger notre thèse.

Nous avons été particulièrement touché par la simplicité, la gentillesse et la rigueur de travail qui vous caractérisent.

Permettez nous de vous exprimer notre profond respect et vive reconnaissance.

A Notre Maître et Juge de Thèse :

Mme N. OUZEDDOUN

Professeur de Néphrologie

Nous sommes particulièrement heureux et honorés que vous avez bien accepté de juger notre thèse.

Nous avons été particulièrement touché par la simplicité, la gentillesse et la rigueur de travail qui vous caractérisent.

Permettez nous de vous exprimer notre profond respect et vive reconnaissance.

A Mr T. DANDANE

Professeur Agrégé de Réanimation Médicale

Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail, votre soutien, votre encadrement tout au long de la période de notre étude était de grand apport.

Nous remercions toute l'équipe de la réanimation médicale de l'hôpital Avicenne de RABAT de son aide à l'élaboration de ce travail tout au long de la période de notre étude.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Liste des abréviations :

ABREVIATION	SIGNIFICATION
Ac	Anticorps
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Classification: Acute Kidney Injury Network
BNP	Brain Natriuretic Peptide
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DU	Débit urinaire
EER	L'épuration extrarénale
G6PD	Glucose 6 phosphate déshydrogénase
HNL	Human Neutrophil Lipocalin
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IL-18	Interleukine-18
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NTA	Nécrose tubulaire aiguë
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
MDRD	Formule: Modification of Diet in Renal Disease
MMP-9	Matrix Metalloprotease-9
NAG	N-acétyl-bêta-D-glucosaminidase
NGA	Néphropathies glomérulaires aiguë
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NIA	Néphropathies interstitielles aiguës
NL	Neutrophil lipocalin
NO	Monoxyde d'azote
NV	Néphropathies vasculaires
PA	Pression artérielle
RIFLE	La classification: Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function, End stage renal disease
SDMV	Syndrome de Défaillance Multiviscérale
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Liste des tableaux :

Tableau	Titre
I	Définition de l'IRA selon les critères RIFLE (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function et End stage renal disease) [3]
II	Créatininémie basale estimée en $\mu\text{mol/l}$ (mg/l) pour une clairance de la créatinine à 75 ml/min par $1,73\text{m}^2$ selon la formule MDRD
III	Stades de gravité de l'IRA selon la classification AKIN (Acute Kidney Injury Network) [6]
IV	Critères biologiques plasmatiques et urinaires permettant de distinguer un IRA fonctionnelle d'une IRA organique
V	Tissus sains et tumoraux exprimant NGAL
VI	Concentration ARCHITECT urine NGAL mesurée chez des individus présentant d'autres affections
VII	Tableau récapitulatif des 26 patients suivis
VIII	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme B.M.
IX	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme A. F.
X	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr M. A.
XI	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme EL Y. F.
XII	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme EL H. N.
XIII	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme M.I.
XIV	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme L.T.
XV	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr M. M.
XVI	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr B. A.
XVII	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme EL H. F.
XVIII	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr EL K. A.
XIX	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme EL E. L.
XX	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr K. A.
XXI	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr M. F.
XXII	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr B. A.
XXIII	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr T. B.
XXIV	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme G. M.
XXV	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr KH. D.
XXVI	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme S. M.
XXVII	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr A. A.
XXVIII	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr EL M. M.
XXIX	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme L. F.
XXX	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr B. H.
XXXI	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr L. M.
XXXII	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr B. W.
XXXIII	Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr EL O. M.
XXXIV	Répartition des 26 patients en 3 groupes
XXXV	Profils cliniques des patients du groupe A
XXXVI	Profils cliniques des patients du groupe B
XXXVII	Profils cliniques des patients du groupe C

Liste des figures :

Figure	Titre
1	Formule de Cockcroft
2	Formule MDRD (estimation du débit de filtration glomérulaire)
3	Modélisation tridimensionnelle de la NGAL [35]
4	Centrifugeuse ROTOFIX 32 (laboratoire central de biochimie de CHIS)
5	Principe du dosage du NGAL par méthode immunologique microparticulaire.
6	AUTOMATE ARCHITECT C8000 (laboratoire central de biochimie de CHIS)
7	AUTOMATE ARCHITECT i1000SR (laboratoire central de biochimie de CHIS)
8	Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme B.M.
9	Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme B.M.
10	Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme A. F.
11	Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme A. F.
12	Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr M. A.
13	Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr M. A.
14	Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme EL Y. F.
15	Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme EL Y.F.
16	Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme EL H.N.
17	Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme EL H. N.
18	Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr M.M.
19	Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr M. M.
20	Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme EL H.F.
21	Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme EL H.F.
22	Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr EL K.A.
23	Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr K.A.
24	Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr K.A.
25	Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr M.F.
26	Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr M.F.

-
- 27** Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr T.B.
- 28** Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr T.B.
- 29** Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme G.M.
- 30** Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme G.M.
- 31** Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme L.F.
- 32** Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme L.F.
- 33** Représentation graphique de l'évolution la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr B.H.
- 34** Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr B.H.
- 35** Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr L.M.
- 36** Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr L.M.
- 37** Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr B.W.
- 38** Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr B.W.
-

SOMMAIRE

INTRODUCTION :	1
<u>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : L'insuffisance rénale aiguë en unité de soin intensif...</u>	4
I. Définition.....	5
II. Classification.....	6
2.1.La classification RIFLE (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function et End stage renal disease).....	6
2.2.La classification AKIN (Acute Kidney Injury Network).....	7
III. Epidémiologie.....	8
A. Incidence	8
B. Facteurs de risque	9
C. Mortalité.....	10
IV. Physiopathologie	10
A. Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou prérénale	10
1. Causes.....	11
2. Evolution	11
3. Diagnostic différentiel entre une IRA fonctionnelle et une IRA organique.....	11
B. Insuffisance rénale aiguë organique ou parenchymateuse	12
a. Physiopathologie de la nécrose tubulaire aiguë (NTA).....	12
b. Néphropathies glomérulaires aiguës.....	14
c. Néphropathies interstitielles aiguës.....	14
d. Néphropathies vasculaires aiguës.....	14
C. Insuffisance rénale aiguë obstructive ou post-rénale	14
1. Causes.....	14
2. Evolution.....	15
3. Etiologie.....	15
4. Diagnostic.....	16
V. Les biomarqueurs d'évolution de la fonction rénale	16
1. Définition et caractéristique d'un biomarqueur	16
2. La difficulté du diagnostic de l'atteinte rénale aiguë par les biomarqueurs classiques.....	17
3. Place des nouveaux biomarqueurs.....	25
a) Intérêt	25
b) Classification des nouveaux biomarqueurs de l'insuffisance rénale.....	25
VI. NGAL : 'la neutrophil gelatinase-associated lipocalin'	27
1. Structure.....	27
2. Origine.....	28
3. Rôle.....	29
4. La NGAL dans les atteintes rénales aiguës (ARA).....	30
5. Dosage du NGAL.....	31
6. Les limites actuelles à l'utilisation de NGAL au quotidien.....	32

MATERIELS ET METHODES :.....35

I.	Période de l'étude.....	36
II.	Patients	36
	1. Critères d'inclusion	36
	2. Critères d'exclusion	36
III.	Protocole d'étude	37
	A. Recueil des données	37
	B. Recueil des prélèvements	38
	1. Type de prélèvements biologiques	38
	2. Modalité de recueil	38
	3. Traitement et conservation des échantillons	38
	C. Méthodes du dosage	39
	D. Calendrier du dosage	41
	a. Les sérums conservés	41
	b. Les échantillons des urines	42
	E. Classification des patients.....	45
	F. Etude statistique.....	45

RESULTATS :.....46

I.	Nombre de cas.....	47
II.	Données épidémiologiques	47
	A. Répartition selon l'âge	47
	B. Répartition selon le sexe.....	47
	C. Répartition selon la survenue de l'IRA	47
	D. Taux de mortalité.....	47
	E. Motifs d'hospitalisation.....	47
III.	Présentation des cas	49
IV.	Classification des patients	91

DISCUSSION :.....92

I.	Epidémiologie de l'IRA en réanimation.....	93
	a. Survenue de l'IRA en réanimation.....	93
	b. Mortalité et durée de séjour.....	94
II.	Traitement des cas	96
	A. Groupe A.....	96
	B. Groupe B.....	99
	C. Groupe C.....	100
III.	Intérêt du NGAL dans la détermination du type d'insuffisance rénale aiguë.....	101
IV.	Principaux domaines d'utilisation de la NGAL	101
V.	Limites de l'étude.....	102

<u>CONCLUSION :</u>	103
<u>ANNEXE :</u>	105
<u>RESUME :</u>	106
<u>BIBLIOGRAPHIE :</u>	11



Introduction

L'insuffisance rénale aiguë est définie comme une altération aiguë de la fonction rénale en réponse à une situation d'agression, qui se caractérise par une diminution rapide du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle est associée à une forte morbi-mortalité.


C'est une complication fréquente et grave en réanimation, elle peut être isolée ou survenir dans un contexte de défaillance multiviscérale. Plus de 80 % des IRA en réanimation sont la conséquence de lésions tubulaires ischémiques responsables d'une nécrose tubulaire aiguë (NTA) prolongée et réversible.

Le diagnostic de l'IRA est basé sur une élévation de la créatinine sérique et/ou sur une chute de la diurèse. Toutefois, cette appréciation de la fonction rénale demeure imparfaite par les critères mêmes qu'elle utilise. En effet, le niveau de créatinine sérique est un mauvais marqueur de la fonction rénale. Son élévation ne dépend pas uniquement de la filtration glomérulaire mais également du taux de production (catabolisme), du volume de distribution et de la sécrétion tubulaire rénale de la créatinine. Ainsi, la concentration sérique de la créatinine est fortement influencée par des facteurs extrarénaux tels que l'âge, le poids, le sexe, la race, le métabolisme musculaire, les médicaments. De plus l'élévation de la créatinine sérique peut se voir plusieurs heures à plusieurs jours après la survenue des premières lésions tubulaires rénales et l'altération significative de la fonction rénale peut être associée à des variations minimales de la créatinine sérique dans certaines situations du fait, par exemple, d'une augmentation de sa sécrétion tubulaire.

Il apparaît donc nécessaire d'utiliser de nouveaux biomarqueurs d'IRA, qui répondent aux principes biochimiques suivants : facilité du dosage, reproductibilité, sensibilité et spécificité, valeur pronostique.

La Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) est un nouveau bio-marqueur pour l'identification des lésions rénales aiguës, c'est une protéine de phase aigue rapidement libérée des neutrophiles et aussi d'une variété de cellules de l'inflammation. Sa petite taille moléculaire et sa résistance à la protéase font d'elle un excellent bio-marqueur des lésions rénales. Elle apparaît dans les urines deux à quatre heures après la survenue de l'IRA, c'est-à-dire jusqu'à 46 heures plus tôt que les marqueurs sériques dosés actuellement (créatinine). Elle est donc un marqueur précoce de l'IRA. Sa mise à disposition comme paramètre de routine, permettrait au clinicien une prise en charge précoce et adaptée de l'insuffisance rénale aiguë. Son dosage dans le sang est possible, mais il est moins sensible et spécifique que dans les urines.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'apport du dosage urinaire de la Neutrophil Gélatinase Associated Lipocalin (NGAL), biomarqueur précoce, dans le diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë chez des patients hospitalisés en Réanimation Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina Rabat - Salé.



*Partie bibliographique :
l'insuffisance rénale aiguë en
unité de soin intensif*

I. Définition :

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente et grave dans l'évolution du patient de réanimation. [1]

L'IRA est une défaillance rapide (en quelques heures ou jours) de la fonction rénale antérieurement stable, caractérisée par l'apparition de complications résultant de l'impossibilité des reins d'assurer l'homéostasie hydroélectrolytique et d'éliminer les déchets organiques. [2]

Pour les patients de réanimation, une définition uniforme de l'insuffisance rénale aiguë a été développée par le groupe Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) afin de stratifier la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë selon la créatininémie et le monitoring de la diurèse. Par ailleurs, le groupe ADQI a redéfini l'insuffisance rénale aiguë en changeant sa terminologie de façon consensuelle : l'insuffisance rénale aiguë s'appelle désormais «lésion rénale aiguë » (AKI pour Acute Kidney Injury) dans la classification de risk, injury, failure, loss, end-stage Kidney Disease (RIFLE [3]). [4]

II. Classification :

2.1. La classification RIFLE (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function et End stage renal disease) : [1]

Le groupe Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) a proposé en 2004 une définition de l'IRA basée sur le taux de créatinine et le débit urinaire, nommée RIFLE, acronyme de Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function et End stage renal disease [3]. Cette définition est donnée dans le **Tableau I**.

Tableau I: Définition de l'IRA selon les critères RIFLE (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function et End stage renal disease) [3]

Niveaux	Critères de débit de filtration glomérulaire (DFG)	Critères du débit urinaire (DU)
R- Risk of renal dysfunction	Créatininémie×1,5 ou diminution DFG > 25 %	DU < 0,5 ml/kg/h pendant 6 heures
I- Injury to the kidney	Créatininémie×2ou diminution DFG > 50 %	DU < 0,5 ml/kg/h pendant 12 heures
F- Failure of kidney function	Créatininémie×3ou créatininémie > 350 µmol/L (4 mg/dL) si élévation > 44 µmol/L (0,5 mg/dL) ou diminution DFG > 75 %	DU < 0,3 ml/kg/h pendant 24 heures ou anurie de 12 heures
L- Loss of kidney function	Persistance de l'IRA et perte complète de la fonction rénale > 4 semaines	
E- End stage renal disease	Insuffisance rénale terminale (> 3 mois)	

Elle comporte trois niveaux d'IRA de gravité croissante (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney et Failure of kidney function) et deux niveaux d'évolution clinique (Loss of kidney function et End stage renal disease). L'originalité de cette définition réside dans l'interprétation du taux de créatinine en fonction du taux à l'état de base du patient. Lorsque ce taux n'est pas connu, chez un patient sans insuffisance rénale chronique présumée, l'utilisation d'une clairance de la créatinine à 75 ml/min par 1,73m² selon la formule

modification of diet in renal disease (MDRD) permet d'obtenir le taux de créatinine de référence (Tableau II).

Tableau II: Créatininémie basale estimée en $\mu\text{mol/l}$ (mg/l) pour une clairance de la créatinine à 75 ml/min par $1,73\text{m}^2$ selon la formule MDRD.

Age (années)	Créatininémie Homme noir $\mu\text{mol/l}$ (mg/l)	Créatininémie Autre homme $\mu\text{mol/l}$ (mg/l)	Créatininémie Femme noire $\mu\text{mol/l}$ (mg/l)	Créatininémie Autre femme $\mu\text{mol/l}$ (mg/l)
20—24	133 (15)	115 (13)	106 (12)	88 (10)
25—29	133 (15)	106 (12)	97 (11)	88 (10)
30—39	124 (14)	106 (12)	97 (11)	80 (9)
40—54	115 (13)	97 (11)	88 (10)	80 (9)
55—65	115 (13)	97 (11)	88 (10)	71 (8)
> 65	106 (12)	88 (10)	80 (9)	71 (8)

Cette méthode initialement proposée sans évaluation a récemment été validée avec une bonne corrélation des taux estimés en comparaison aux taux observés chez les patients sans insuffisance rénale chronique préalable [5]. Un patient peut entrer dans cette classification soit par les critères de débit de filtration glomérulaire, soit par les critères de débit urinaire. Le niveau de gravité le plus élevé est retenu lorsque ces critères divergent.

2.2.La classification de l'AKIN (Acute Kidney Injury Network) : [1]

De manière contemporaine à la publication de l'échelle RIFLE par le groupe ADQI, des études ont montré que des augmentations, même modestes, du taux de créatinine pouvaient être associées à une surmortalité. Ainsi, une seconde définition de l'IRA a donc été proposée par l'AKIN lors d'une conférence réalisée à Amsterdam en septembre 2005. Cette nouvelle définition dénommée AKIN prend en compte ces variations plus modestes de créatininémie puisqu'elle reconnaît l'IRA pour une augmentation de créatinine de plus de 3mg/l ($26,4\mu\text{mol/L}$) ou une augmentation de plus de 50 % sur 48 heures, ou s'il existe un débit urinaire horaire inférieur à 0,5 ml/kg pendant six heures [6].

Cette définition comprend trois stades de gravité dont les stades 2 et 3 correspondent aux items « Injury to the kidney » et « Failure of kidney function » de l'échelle RIFLE (Tableau III). Outre la plus faible variation de créatinine prise en compte, cette définition introduit la notion de délai permettant de définir l'IRA. Ce laps de temps de 48 heures permet d'éliminer les élévations progressives et modestes de la créatinine qui ne peuvent être qualifiées d'aiguës et dont l'impact sur la morbidité n'est pas démontré. Enfin les patients ayant recours à l'épuration extrarénale sont, par définition, classés au niveau le plus élevé (niveau 3) quels que soient leur taux de créatinine ou leur diurèse.

Tableau III: Stades de gravité de l'IRA selon la classification AKIN (Acute Kidney Injury Network) [6].

Niveaux	Critères de filtration glomérulaire	Critères de débit urinaire (DU)
1	Créatininémie $\times 1,5$ à 2 ou élévation $> 26,4 \mu\text{mol/l}$ (3 mg/l) dans un délai < 48 heures	DU $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 6 heures
2	Créatininémie $\times 2$ à 3	DU $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 12 heures
3	Créatininémie $\times 3$ ou créatininémie $> 350 \mu\text{mol/l}$ (40 mg/l) si élévation $> 44 \mu\text{mol/L}$ (5 mg/l) ou épuration extrarénale	DU $< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ pendant 24 heures ou anurie de 12 heures

III. Epidémiologie :

A. Incidence : [7,8,9,10,11,12]

L'incidence de l'IRA est très variable dans la littérature car la définition de l'IRA diffère selon les auteurs.

Chez les patients hospitalisés, l'incidence de l'IRA varie de 2% à 7% [7,8,9]. Malgré les avancées en termes de compréhension des mécanismes physiopathologiques et d'épuration extrarénale (EER), l'incidence de l'IRA reste stable. L'explication avancée est que l'IRA s'inscrirait dans un syndrome de défaillance multiviscérale (SMDV) plutôt que dans une défaillance rénale isolée. L'incidence de l'IRA en réanimation augmente et est de l'ordre de

25% [7,10,11]. Dans la dernière étude internationale multicentrique BEST Kidney (the beginning and ending supportive therapy for the kidney), l'incidence des IRA nécessite une EER de 6% [7,12]. L'IRA en réanimation apparaît le plus souvent comme une pathologie s'intégrant un SDMV. Dans le registre européen [11], 70% des IRA étaient survenues dans le cadre d'un SDMV alors que 90% des SDMV comprennent une atteinte rénale.

L'IRA est donc une pathologie fréquente et grave en réanimation.

B. Facteurs de risque : [13]

Chez la plupart des patients en IRA de réanimation ou avec une IRA acquise à l'hôpital, il existe une interaction additive de multiples facteurs de risque, de conditions associées, d'interventions diagnostiques et thérapeutiques. Certains événements aigus, comme la déplétion volémique, l'hypotension artérielle, un état infectieux, l'usage de médicaments vasopresseurs, l'exposition à des « substances » néphrotoxiques, participent à la survenue d'une IRA acquise à l'hôpital. Le sepsis et l'hypoperfusion rénale semblent jouer un rôle majeur et précédaient la survenue de l'IRA dans 70 % des cas, alors que 72 % des patients de réanimation en IRA présentaient un sepsis.

Les analyses statistiques multivariées ont aussi montré qu'une pathologie chronique préexistante, comme une insuffisance rénale chronique ou une insuffisance cardiaque, favorisait la survenue d'une IRA acquise à l'hôpital. Les patients âgés sont aussi à haut risque de développer une IRA.

Ces facteurs de risque de survenue ont été confirmés par une étude du groupe français d'étude de l'IRA en réanimation et par une équipe espagnole, le *Madrid Acute Renal Failure Group*.

C. Mortalité : [7,8,11,14,15,16]

La mortalité dans la population générale présentant une IRA est de 19% à 21% selon les auteurs [7,8,16]. En réanimation, 43% à 60% des patients meurent lorsqu'ils présentent une défaillance rénale [7,11,14].

L'IRA est un facteur de risque indépendant de gravité : la mortalité est trois fois plus élevée chez les patients présentant une IRA [7,11]. Elle aggrave le pronostic sans forcément être la cause du décès du patient, qui reste souvent la pathologie initiale à l'origine de l'IRA [7,15].

La mortalité est d'autant plus grande que la cause initiale est un sepsis et qu'il existe une défaillance hémodynamique associée [7,11].

IV. Physiopathologie :

L'insuffisance rénale aiguë est divisée en trois groupes :

A. Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou prérénale : [7]

Elle est le résultat d'une hypoperfusion rénale, l'intégrité du néphron étant respectée. La baisse de la perfusion rénale s'accompagne de la mise en jeu de mécanismes d'autorégulation à la fois du débit sanguin glomérulaire (vasodilatation préglomérulaire) et du DFG (vasoconstriction postglomérulaire). Une diminution persistante de la perfusion rénale conduit à l'altération de l'efficacité de ces mécanismes d'autorégulation et favorise l'évolution vers l'IRA organique.

1) Les causes :

L'IRA fonctionnelle s'observe dans :

- ✓ les hypovolémies absolues (hémorragies, brûlures, diurétiques, diarrhée),
- ✓ les hypovolémies relatives (insuffisance cardiaque, cirrhose).

Elle peut aussi se rencontrer dans le cadre :

- ✓ d'une vasodilatation périphérique (choc septique, traitement antihypertenseur par inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC], anti-inflammatoires non stéroïdiens),
- ✓ d'une vasoconstriction intrarénale (sténose de l'artère rénale).

2) Evolution :

Cette IRA fonctionnelle est réversible si la cause est traitée. En l'absence de mesure correctrice, la persistance de l'hypoperfusion rénale peut conduire à une nécrose tubulaire aiguë.

3) Diagnostic différentiel entre une IRA fonctionnelle et une IRA organique :

On peut distinguer une IRA fonctionnelle d'une IRA organique par des examens sanguins et urinaires résumés dans le tableau IV.

Tableau IV: Critères biologiques plasmatiques et urinaires permettant de distinguer une IRA fonctionnelle d'une IRA organique.

EXAMENS	IRA fonctionnelle	IRA organique
Osmolalité urinaire (mOsmol/l)	> 500	< 400
Osmolalité urinaire/plasmatique	> 1,3	< 1,1
Créatinine urinaire/plasmatique	> 40	< 20
Urée urinaire/plasmatique	> 10	< 3
Natriurèse (mmol/l)	< 20	> 40
Fraction excrétée du sodium (%)	< 1	> 1

Fraction excrétée du sodium (%) : (Na urinaire/Na plasmatique)/(Créatinine urinaire/créatinine plasmatique)*100

B. Insuffisance rénale aiguë organique ou parenchymateuse

Elles représentent 30% des IRA. Dans 70% à 90% des cas, il s'agit d'une nécrose tubulaire aiguë (NTA) [7].

a) Physiopathologie de la nécrose tubulaire aiguë (NTA) : [7,17,18,19]

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de la NTA [17]. Le rein est très sensible à l'ischémie en raison de l'organisation architecturale de la vascularisation médullaire. La disposition en épingle à cheveux des vasa recta entraîne une diffusion de l'oxygène (O_2) de la branche descendante vers la branche ascendante avec pour conséquence une diminution progressive du contenu en O_2 et une baisse de la pression partielle d' O_2 ($P O_2$) tissulaire au fur et à mesure que l'on s'enfonce dans la médullaire. La PO_2 tissulaire peut ainsi atteindre à l'état physiologique des valeurs critiques de l'ordre de 10 à 20 mmHg.

D'un point de vue fonctionnel, cette organisation aboutit à ce que des structures tubulaires à hautes contraintes métaboliques soient exposées à des apports d' O_2 limités et soient extrêmement sensibles aux variations de la perfusion rénale.

- Conséquence vasculaire : l'hypoperfusion rénale prolongée entraîne une vasoconstriction intrarénale avec une altération de l'autorégulation, qui a pour conséquence une chute du débit sanguin rénal et du débit de filtration. Des modifications biochimiques et structurelles de l'endothélium et de l'épithélium tubulaire apparaissent lors de l'ischémie mais surtout lors de la reperfusion rénale.
- Conséquence sur les cellules tubulaires : la mise en route d'une cascade inflammatoire non spécifique et la libération d'agents oxydants entraînent une modification morphologique et structurelle des cellules tubulaires : modification du cytosquelette, disparition des microvillosités, augmentation de la perméabilité cellulaire, perte de

leurs attaches. Ces cellules tubulaires nécrosées obstruent la lumière glomérulaire entraînant une chute de la filtration glomérulaire et une rétrodiffusion transtubulaire du filtrat glomérulaire.

- Conséquence sur les cellules endothéliales : l'ischémie entraîne :
- Un œdème des cellules endothéliales qui diminue la lumière capillaire ;
 - Une libération de nombreux médiateurs de l'inflammation responsables de la formation de thrombi dans les capillaires ;
 - La libération d'agents vasoconstricteurs (endothéline) aux dépens de substances vasodilatatrices (NO).

Ces trois phénomènes conjugués ont pour conséquence la persistance d'une diminution du flux sanguin alors que les territoires sont reperfusés.

Etiologie :

Les étiologies de la NTA sont :

- Le sepsis : En réanimation, 35 à 50% des NTA sont dues au sepsis, souvent dans un contexte de défaillance multiviscérale [18],
- La chirurgie : La NTA postchirurgie représente 20 à 25% des IRA à l'hôpital [19].

Les chirurgies à risque sont :

- La chirurgie cardiaque;
- La chirurgie de l'aorte;
- La greffe hépatique.

- Produits de contraste iodés,
- Médicaments néphrotoxiques : Les principales molécules incriminées sont les aminosides mais aussi l'amphotéricine B, le cisplatine,
- Hémolyse intravasculaire : Elle est immunoallergique, infectieuse, toxique ou parasitaire, médicamenteuse, déficit en G6PD,
- Secondaire à une rhabdomyolyse.

Les autres causes de l'IRA organique sont représentées par :

- b) Néphropathies glomérulaires aiguës (NGA),
- c) Néphropathies interstitielles aiguës (NIA),
- d) Néphropathies vasculaires (NV).

C. Insuffisance rénale aiguë obstructive ou post-rénale [7]

Elle représente environ 10% des IRA. Elle est à rechercher en premier lieu devant toute IRA.

1) Les causes :

L'IRA obstructive apparaît en cas :

- ✓ d'obstacle des voies urinaires sur les deux reins,
- ✓ ou en cas d'obstacle unilatéral sur rein unique fonctionnel.

L'augmentation de pression dans les voies excrétrices urinaires due à l'obstruction aboutit à une diminution de la filtration glomérulaire.

2) Evolution :

La possibilité de récupération de la fonction rénale est généralement inversement liée à la durée de l'obstruction. La dérivation des cavités urinaires permet une restitution fonctionnelle normale. Une obstruction prolongée peut avoir comme conséquence un syndrome de levée d'obstacle : l'accumulation de déchets azotés est partiellement responsable de ce syndrome en induisant une diurèse osmotique. L'altération du gradient osmotique corticomédullaire au cours des uropathies obstructives explique également la polyurie observée lors des syndromes de levée d'obstacle.

3) Etiologie :

Les étiologies de l'IRA obstructive sont :

- Intraluminales : caillots, lithiases ou par obstacle pariétal sur une néoplasie urothéliale ;
- Extraluminales : origine prostatique (adénome ou cancer), néoplasie utérine, tumeur colorectale, fibrose rétropéritonéale (néoplasie ou médicaments) ;
- Vessie neurologique ;
- Micro-obstructive par précipitation intratubulaire de :
 - Urate ou phosphate en cas de lyse tumorale après chimiothérapie ;
 - Chaines légères en cas de myélome ;
 - Médicaments : acyclovir, antirétroviraux, sulfamides...

4) Diagnostic :

La place de l'imagerie est indispensable dans la démarche diagnostique de l'IRA, l'échodoppler rénal permet de trouver un obstacle sur les voies urinaires ainsi qu'une éventuelle cause vasculaire à la défaillance rénale. La tomodensitométrie est l'examen le plus simple pour compléter l'échodoppler. Elle permet de faire le diagnostic d'IRA obstructive et de mettre en évidence les troubles de perfusion du cortex rénal (nécrose, infarctus). Elle permet une étude plus fine en cas de petits reins (IRC). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) se justifie par l'injection de gadolinium, non néphrotoxique, pour l'étude de la perfusion rénale en le couplant par l'analyse des voies excrétrices (uro-IRM).

V. Les biomarqueurs d'évaluation de la fonction rénale :

1. Définition et caractéristique d'un biomarqueur : [20, 21]

Le terme de « biomarqueur », de plus en plus utilisé, peut se rapporter à de nombreux « paramètres » biologiques, recouvrant ainsi des situations physiopathologiques très différentes. Dans la situation la plus simple, la mise en évidence d'un élément non présent à l'état physiologique dans le milieu étudié signe l'existence d'une situation anormale (troponine I ou mise en évidence d'un toxique sanguin par exemple). Pour une substance présente de manière physiologique dans l'organisme mais dont l'élévation de concentration n'est due qu'à un seul mécanisme clairement identifié (lyse cellulaire par exemple), c'est la détection d'une valeur élevée qui constitue l'information (exemple des enzymes de type CPK ou LDH lors de cette lyse). Une grande part de l'information dépend donc du seuil choisi pour distinguer le physiologique de la situation anormale. Si au contraire, l'élévation de la concentration du marqueur biologique peut être secondaire à plusieurs mécanismes, la

connaissance de la physiopathologie est un préalable indispensable à l'utilisation du marqueur (exemple du potassium dont les causes de variations sont multiples ou de la bilirubine). A l'extrême, une augmentation de la concentration du marqueur peut n'être observée que dans des circonstances physiologiques précises (production circonscrite par des cellules particulières), ce qui lui confère un potentiel d'information supplémentaire (exemple du BNP dans l'insuffisance ventriculaire gauche ou du NGAL). [20]

Les caractéristiques nécessaires [21] pour un biomarqueur idéal sont :

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

2. La difficulté du diagnostic de l'atteinte rénale aiguë par les biomarqueurs classiques :

Les marqueurs classiques de l'insuffisance rénale aiguë sont :

- ✓ **Diurèse** : [7]

L'oligurie est définie par une diurèse inférieure à 5 ml/Kg/j.

D'un point de vue dynamique, la baisse du débit urinaire à moins de 0,5 ml/Kg/h est un signe d'alerte pour mettre en route les évaluations diagnostiques et thérapeutiques nécessaires. Son intérêt est limité dans les IRA à diurèse conservée.

✓ **Débit de filtration glomérulaire : [7]**

Le rein exerce différentes fonctions partagées avec d'autres organes comme la régulation de la pression artérielle (PA) avec le foie, les poumons et les surrénales via le système rénine-angiotensine-aldostérone, ou l'équilibre acidobasique avec les poumons.

Il exerce seul deux autres fonctions étudiées en clinique : la production d'urine (déchets du métabolisme azoté) et l'excrétion de l'eau. L'excrétion rénale est le résultat du DFG. Ce dernier peut varier dans certaines conditions sans que ce soit pathologique. En effet, il dépend de l'équilibre entre différents paramètres :

- l'apport nutritionnel protidique ;
- l'état de vasoconstriction de l'artériole efférente et de vasodilatation de l'artériole afférente ;
- la sécrétion d'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Il peut donc exister une variation physiologique de DFG : on parle de notion de réserve du DFG.

✓ **Urée : [22]**

L'urée sanguine est un très mauvais marqueur de la fonction rénale qui ne doit plus être utilisé. En effet, l'urée sanguine est soumise à d'importantes fluctuations qui ne dépendent pas du DFG. Les facteurs qui influencent l'urée sanguine sont :

- le contenu du régime en protéine. Un régime riche en protéine entraîne une augmentation significative de l'urée sanguine (l'inverse est vrai) ;
- le métabolisme musculaire. Les situations d'anabolisme (re-nutrition, musculation) sont associées à une diminution de l'urée sanguine. Beaucoup plus fréquentes sont les situations de catabolisme musculaire qui entraînent une élévation de l'urée comme la chirurgie, les infections, les cancers, les traitements par corticoïdes, les hémorragies digestives etc. ;
- le volume de la diurèse. La réabsorption tubulaire d'urée dépend de la réabsorption d'eau. Ainsi, dans toutes les situations d'antidiurèse (déshydratation par exemple), l'urée est réabsorbée en même temps que l'eau le long du néphron. À l'inverse, une faible réabsorption tubulaire d'eau (comme au cours de toutes les polyuries) sera associée à une diminution de l'urée sanguine.

Le dosage de l'urée sanguine est parfois demandée par le néphrologue chez le malade insuffisant rénal chronique au stade terminal pour évaluer son intoxication azotée (stade 4 de la classification Anaes ou stade 5 de la classification américaine de maladie rénale chronique).

✓ **Clairance de l'urée** : [7]

Elle n'est pas utilisée en pratique car son taux sérique est influencé par beaucoup de facteurs (déshydratation, hypercatabolisme, hémorragie digestive, apports protidiques). Elle peut être utile en cas d'insuffisance rénale avancée, où la clairance de la créatinine surestime le DFG, en utilisant la formule :

$$\text{DFG} = (\text{clairance créatinine} + \text{clairance urée}) / 2$$

Elle peut aider à proposer l'indication de l'EER.

✓ **Créatinine sanguine** : [7]

La créatinine est le marqueur le plus utilisé en pratique courante pour évaluer le DFG ; elle est plus spécifique que l'urée qui dépend de facteurs extrarénaux. Elle est loin d'être le marqueur idéal de l'IRA car son taux sanguin est la résultante de l'apport protidique contenu dans l'alimentation, de sa synthèse par le foie, de son stockage dans les muscles, du volume de distribution et de son excrétion exclusivement rénale. Pour un même DFG, son taux varie selon certaines situations (dénutrition, fonte musculaire, hypercatabolisme, hépatopathie, syndrome œdémateux). Il existe une sécrétion de créatinine tubulaire (de l'ordre de 10% à 15% en cas de fonction rénale normale) qui augmente en cas d'insuffisance rénale, faisant alors sous-estimer la défaillance rénale. Il existe une corrélation hyperbolique entre DFG et créatininémie, ce qui explique qu'il faut une diminution importante de DFG avant de voir une augmentation de la créatinine plasmatique.

✓ Clairance de la créatinine : [22, 23]

Dans l'idéal, la fonction rénale doit être évaluée par la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) d'une substance exogène strictement filtrée par le glomérule. La méthode de référence (Gold Standard) est la clairance urinaire de l'inuline qui nécessite une perfusion intraveineuse continue et un recueil urinaire par cathétérisme vésical.

Les méthodes isotopiques faisant appel à des substances marquées par un corps radioactif (EDTA marqué au chrome 51, iothalamate marqué à l'iode 125, DTPA marqué au Technétium 99) ont été également validées comme techniques d'évaluation du DFG par mesure de leur clairance urinaire ou plasmatique.

Toutes ces méthodes ne peuvent être utilisées en pratique courante d'où la nécessité d'estimer le DFG à partir d'une substance endogène, la créatinine, produit du catabolisme de la créatine du muscle squelettique. Le dosage sérique de la créatinine est un marqueur imparfait du DFG, d'une part parce qu'elle est en partie sécrétée par le tubule (10% à 20% chez le sujet normal), d'autre part, parce qu'elle est en fonction de la masse musculaire totale et des apports alimentaires et cela est particulièrement important chez le sujet âgé.

L'estimation du DFG est donc basée sur la clairance endogène de la créatinine, mesurée par la formule suivante :

$$P \times \text{DFG} = U \times V \text{ d'où } \text{DFG} = U \times V / P$$

P : concentration plasmatique de la créatinine

U : concentration urinaire de la créatinine

V : volume des urines

DFG : débit de filtration glomérulaire

Un recueil complet des urines sur 24 heures est donc nécessaire, cela étant difficilement envisageable chez le sujet âgé en l'absence de recueil urinaire par cathétérisme.

C'est pour pallier ces difficultés de recueil urinaire qu'ont été établies des formules, estimant la fonction rénale à partir de la créatinine sérique. Parmi les vingt-cinq équations publiées, deux sont utilisées en pratique quotidienne :

➤ **la formule de Cockcroft [Figure 1] :**

La formule de Cockcroft est une estimation de la clairance de la créatinine endogène et non pas du DFG. En effet, dans son travail, Cockcroft a mis au point sa formule chez des malades dont il avait mesuré la clairance de la créatinine endogène à partir de deux dosages de la créatininurie des 24 heures dont les résultats étaient très proches. Il a alors fait un calcul de régression de la créatininurie des 24 heures en fonction du poids et de l'âge. Les dosages ont été réalisés chez 250 malades hospitalisés de race blanche, âgés de 18 à 92 ans. Il y avait peu de sujets âgés de plus de 80 ans (7 %) et peu de femmes (4 %). La corrélation entre la clairance calculée par la formule mise au point et la clairance de la créatinine endogène sur l'ensemble de la population étudiée est bonne ($r = 0,83$) mais la dispersion des valeurs à l'échelon individuel est parfois importante. Chez la femme, un coefficient de correction (-15%) est appliqué sur la base d'une créatininurie inférieure de 10 à 20 % par rapport à l'homme. À noter qu'il faut normaliser la valeur calculée par la formule sur la surface corporelle. Les limites de cette formule sont évidentes car :

- ✓ elle donne une estimation de la clairance de la créatinine endogène dont on a vu l'imprécision ;

- ✓ elle n'est utilisable stricto sensu que chez les hommes, âgés de moins de 80 ans, de race blanche et en situation d'agression (puisque tous les patients étaient hospitalisés).

➤ **La MDRD [Figure 2] :**

La formule *Modification of diet in renal disease* (MDRD) donne une estimation du DFG. Cette formule a été mise au point en 1999 à partir de DFG mesurés par une méthode de référence (clairances isotopiques) et des caractéristiques cliniques et biologiques (âge, sexe, poids, taille, race, urée sanguine et albuminémie) de 1628 patients. Une grande partie de ces patients avaient participé à une étude conduite aux États-Unis dans les années 1990 sous l'acronyme MDRD. Le but de cette étude était d'évaluer chez plus de 800 malades insuffisants rénaux l'impact d'un régime limité en protéine sur la progression de la néphropathie.

Figure 1 : Formule de Cockcroft [22]

$$\text{Chez l'homme} : \frac{(140 - \hat{\text{age}}) \times \text{poids (en kg)}}{0,814 \times \text{créatinine } (\mu\text{mol/L})}$$

$$\text{Chez la femme} : \frac{(140 - \hat{\text{age}}) \times \text{poids (en kg)}}{0,814 \times \text{créatinine } (\mu\text{mol/L})} \times 0,85$$

La clairance de Cockcroft doit être normalisée sur la surface corporelle.

$$\text{Surface corporelle (m}^2\text{)} : \sqrt{\frac{\text{Poids (kg)} \times \text{taille (cm)}}{3600}}$$

Clairance de Cockcroft normalisée :

$$\frac{\text{Clairance}}{1,73 \text{ m}^2} \times \text{Surface corporelle}$$

Figure 2 : Formule MDRD (estimation du débit de filtration glomérulaire) [22]

Formule MDRD complète initiale

$$170 \times \text{créatinine sérique}^{-0,999} \times \hat{\text{age}}^{-0,176} \times 0,762$$

(pour une femme) $\times 1,18$ (race noire) \times urée sérique^{-0,170} \times albuminémie^{+0,318}

Après standardisation du dosage de la créatinine sérique, le coefficient de correction n'est plus 170 mais 161,5.

Formule MDRD abrégée initiale

$$186,3 \times \text{créatinine sérique}^{-1,154} \times \hat{\text{age}}^{-0,203} \times 0,742$$

(pour une femme) $\times 1,212$ (race noire)

Après standardisation du dosage de la créatinine sérique, le coefficient de correction n'est plus 186,3 mais 175.

La créatinine sérique est en milligramme par décilitre.

La clairance MDRD n'a pas à être corrigée pour la surface corporelle.

3. Place des nouveaux biomarqueurs :

a) Intérêt :

L'avènement de biomarqueurs dans d'autres disciplines, comme la troponine et le Brain Natriuretic Peptide (BNP) en cardiologie a ouvert récemment une nouvelle voie de recherche. On sait, selon plusieurs études menées chez l'homme, que l'insuffisance rénale peut être prévenue et traitée si des mesures sont instaurées précocement après l'atteinte rénale [24, 25].

L'utilisation de biomarqueurs précoces dans le diagnostic de l'insuffisance rénale a comme corollaire la mise en route précoce d'un traitement [24, 26]. Ces biomarqueurs pourraient en outre permettre de différencier les diverses modalités d'insuffisance rénale et de mettre en route des traitements adaptés [24, 27]. Les bénéfices de ces biomarqueurs ne peuvent être sous-estimés car on sait que la mortalité due à l'insuffisance rénale est supérieure à celle de la pathologie sous-jacente [24, 28].

b) Classification des nouveaux biomarqueurs de l'insuffisance rénale :

De nombreuses études récentes permettent d'évaluer la pertinence des biomarqueurs de la dysfonction rénale.

Parmi lesquels on peut citer : la cystatine C, la N-amino-glucosidase (NAG), le neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), le Kidney Injury molecule 1 (KIM-1) et IL-18 ont été étudiés :

- **NGAL** est le chef de file de ces nouveaux marqueurs, et le plus étudié.

- **Cystatine C** : la cystatine C est un inhibiteur protéasique produit dans le sang et filtré dans les glomérules pour être complètement réabsorbé dans les tubules contournés proximaux. Dans l'insuffisance rénale chronique, la cystatine C est un meilleur marqueur prédictif de la dégradation de la fonction glomérulaire que la créatinine plasmatique [4,24,29].
- **NAG** : La N-acétyl-bêta-D-glucosaminidase n'a d'intérêt actuellement qu'en association avec KIM-1 et NGAL et permet d'obtenir chez les patients de chirurgie cardiaque des aires sous la courbe de 0.78 dans le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë précoce (trois heures après l'intervention) [4,24,30]. Le développement de kits de biomarqueurs utilisable en pratique clinique associant jusqu'à huit biomarqueurs permet d'augmenter la performance des tests diagnostics [4,24,31].
- **KIM-1** : Kidney Injury Molecule 1 est une protéine transmembranaire synthétisée dans le tube contourné proximal après une insuffisance rénale aiguë d'origine ischémique ou toxique chez l'animal [4,24,32]. Cette protéine produite et mesurée dans les urines a été plus particulièrement étudiée en chirurgie cardiaque où les résultats ont montré une grande spécificité que le NGAL dans les atteintes rénales aiguës d'origine toxique ou ischémique [4,24,32]. KIM-1 ajoute donc parmi les biomarqueurs une spécificité, alors que NGAL amène une sensibilité. Pour certains auteurs [4,33], KIM1 aurait sa place dans le diagnostic multimodal de l'insuffisance rénale aiguë (combinaison de biomarqueurs incluant KIM-1, NGAL et Interleukine 18 (IL-18) [4].
- **Interleukine-18** [A' : 33] : Cytokine pro-inflammatoire dont l'origine est dans les cellules tubulaires proximales [4]. C'est une autre biomarqueur précoce de

l'insuffisance rénale aiguë dont l'intérêt a été démontré dans plusieurs études chez des patients en syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), après une transplantation rénale ou en postchirurgie cardiaque [24].

Tous ces nouveaux marqueurs ne sont pas utilisés actuellement en pratique mais pourraient aider dans la détection et le traitement précoce de l'IRA.

Dans cette étude seule la Neutrophil Gelatinase associated Lipocalin sera étudié.

VI. La NGAL : 'la neutrophil gelatinase-associated lipocalin'

1. Structure :

C'est une protéine de 25Kda [4,34,35,44], liée à la gélatinase dans les polynucléaires neutrophiles activés [4]. La NGAL est une protéine appartenant à la famille des lipocalines, ces derniers sont des protéines à structure particulière : huit feuillets β antiparallèles (Figure3) formant un calice au fond duquel un ligand hydrophobe peut se nicher. [34]

La NGAL possède différente dénomination : Lipocalin-2, alpha-2-microglobulin-related protein (chez le rat) subunit of MMP9, Oncogene protein 24p3 et p25, utérocalin (chez la souris), Neutrophil lipocalin (NL), Human Neutrophil Lipocalin (HNL) [34].

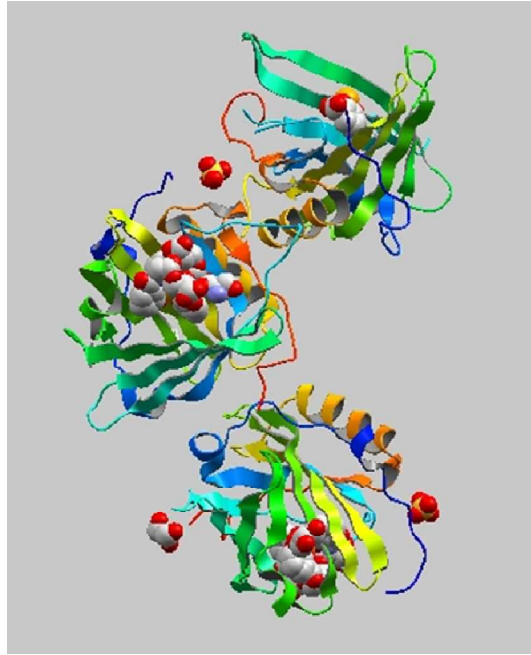


Figure 3 : Modélisation tridimensionnelle de la NGAL [34]

2. Origine :

La Neutrophil Gélatinase associated lipocalin est exprimée par les polynucléaires neutrophiles et divers épithéliums, notamment la partie proximale des tubules rénaux [35]. Dans le modèle animal d'atteinte rénale de type ischémique ou toxique, NGAL est une des protéines produites plus précocement [4].

Sa synthèse est contrôlée par le gène NGAL dénommé HNL ou LCN2 qui se compose de sept exons, situé sur le chromosome 9 (9q34) présentant une région non transcrite en 5' du gène de 63 nucléotides et une région codante de 591 nucléotides [34].

C'est un marqueur des lésions rénales aiguës et sécrété dans les deux heures qui suit l'accident aigu du rein [34].

3. Rôle : [21]

La NGAL est exprimé dans de nombreux tissus sains ou pathologiques (Tableau V), mais son rôle exact dans ces divers tissus reste souvent peu clair.

- ✓ **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.
- ✓ **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-9 (MMP-9), et empêche ainsi sa dégradation. MMP-9 favorise la destruction de la matrice extracellulaire et la production de vascular endothelial growth factor (VEGF), facilitant ainsi l'angiogénèse, l'invasion tumorale et la formation de métastases. 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. A 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/sidérophore/fer permettrait la libération de fer dans le secteur intracellulaire, favorisant la survie et la prolifération des cellules épithéliales normales.
- ✓ **NGAL et l'effet antibactérien** : NGAL présenterait également des propriétés antibactériennes, essentiellement bactériostatiques. La NGAL libre est capable de se

lier aux sidérophores bactériens, réduisant ainsi le stock en fer utilisable par les bactéries pour leur croissance.

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.

Tableau V : Tissus sains et tumoraux exprimant NGAL.

Tissus sains exprimant NGAL	Tissus pathologiques exprimant NGAL
Trachée	Pancréas
Moelle osseuse	Leucémie myéloïde chronique
Poumons	Tumeurs cérébrales
Estomac	Estomac
Glandes salivaires	Reins
Prostate	Côlon
Utérus	Seins
Appendice	Thyroïde
Côlon	Ovaires
Poumon	
Foie (insuffisance hépatocellulaire)	
Rein (IRA)	

4. La NGAL dans l'atteinte rénale aiguë (ARA): [21,36,37]

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 [36]. La compréhension des mécanismes d'expression de NGAL au niveau rénal a été apportée par un modèle expérimental d'IRA utilisant des souris dites reportrices [37]. 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 lumineuse et fluorescente. 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.

5. Dosage du NGAL : Sang et/ou Urines ? [21]

Le plasma est plus facile à obtenir. En réanimation, les urines sont plus spécifiques et donc plus intéressantes.

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. Dans ce contexte, le dosage urinaire pourrait être préférable.

A 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 ng/ml) qui balayent 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 ng/ml, ces valeurs étant éloignées des valeurs seuils établies dans les différentes études cliniques (de 25 à 300 ng/ml).

6. Les limites actuelles à l'utilisation de NGAL au quotidien : [21]

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.

- 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

aigue, comme cela a été démontré récemment. 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.

- Le manque de spécificité du dosage :

La source de NGAL urinaire n'est pas nécessairement le rein. 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. 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.

- 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. A l'heure actuelle, les deux techniques de dosage les plus utilisées sont le dosage urinaire par la technique Abbott Architect NGAL1 et le dosage plasmatique Biositel 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 mg/l) qui balaient la plupart des valeurs observées en clinique.

- Une performance diagnostique modifiée par le délai entre l'agression et le dosage :

Le délai entre l'agression et le dosage influence la performance diagnostique de NGAL, la performance étant maximale lorsque le dosage est réalisé 12 heures après l'agression. 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. 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 préexistante 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 aigue 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.



Matériels et méthodes

I. Période d'étude :

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle prospective portée sur des patients hospitalisés en service de réanimation **médicale** de l'Hôpital Ibn Sina CHU Rabat-Salé durant une période de 11 mois depuis le mois de mars 2012 jusqu'au mois de janvier 2013 inclus.

II. Patients :

1. Critères d'inclusions :

Ils ont été inclus les patients qui ont un haut risque de développer une insuffisance rénale aiguë avec comme diagnostic principal d'admission :

- ✓ un choc septique, sepsis sévère,
- ✓ Broncho pneumopathie chronique obstructive, Pneumonie ou Pneumopathie,
- ✓ Méningite, Méningo-Encéphalite Tuberculeuse,
- ✓ Insuffisance hépatique sévère, encéphalopathie hépatique, leptospirose et pancréatite.

Et ayant à leur admission en réanimation de valeurs normales d'urée et de créatinine sanguine.

2. Critères d'exclusions :

Ils ont été exclus de notre étude les patients :

- à fonction rénale anormale à l'admission d'urée ($> 0,55$ g/l) et de créatinine sanguine ($>12,5$ mg/l).

III. Protocole d'étude :

A. Recueil des données :

Les différentes données relatives aux patients inclus de notre étude sont recueillies sur une feuille de recueil des données (fiche d'exploitation Annexe) comprenant :

- Nom, prénom, âge, sexe et numéro d'entrée,
- Provenance, date d'entrée et de sortie,
- Diagnostic principal d'admission,
- Antécédents personnels et familiaux,
- Signes biologiques à l'admission,
- Suivie de la fonction rénale au cours de l'hospitalisation :
 - ✓ Date du prélèvement,
 - ✓ Dosage de l'urée et la créatinine sanguin,
 - ✓ Dosage de la protéinurie et créatininurie,
 - ✓ Dosage de la NGAL urinaire.
- Evolution :
 - ✓ durée de séjour en réanimation,
 - ✓ transfert dans un autre service,
 - ✓ décès.

B. Recueil des prélèvements :

1. Type de prélèvement biologique :

Deux types de prélèvement biologiques :

- Sanguin sur tube sec : dosage de l'urée et la créatinine,
- Echantillon d'urine dans un flacon propre : dosage de protéinurie, créatininurie et de la NGAL.

2. Modalité de recueil :

Pour chaque patient :

- Un prélèvement sanguin est recueilli entre 8h et 9h du matin,
- Un prélèvement urinaire, réparti en deux aliquotes et identifié.

3. Traitement et conservation des échantillons :

Les prélèvements sanguins :

- Centrifugation à 4000tr/min pendant 10min sur centrifugeuse ROTOFIX32 'Figure 4',
- Conservation du sérum pendant une semaine entre 2 à 8°C.

Les prélèvements urinaires :

- Centrifugation à 4000tr/min pendant 10min,
- Conservation à -80°C.



Figure 4 : Centrifugeuse ROTOFIX 32 (Laboratoire central de biochimie du CHIS)

C. Méthodes du dosage :

Les méthodes du dosage des paramètres sont :

- L'urée est dosée par technique enzymatique à l'uréase.
- La créatinine que ça soit dans le sérum ou dans les urines est dosée par réaction de Jaffé en cinétique.
- La protéinurie est dosée par méthode turbidimétrique.

Ces quatre paramètres sont dosés sur ARCHITECT C8000 'Figure 6'

- Le dosage de la NGAL dans les urines est un dosage immunologique microparticulaire (Figure 5) par chimiluminescence en deux étapes pour la détermination quantitative de la NGAL dans les urines sur ARCHITECT i1000SR 'Figure 7' :
 - ✓ Première étape : objectif de cette étape est de lier la NGAL présente dans l'échantillon aux anticorps anti-NGAL fixés sur les microparticules pour former le complexe NGAL-AC anti-NGAL.
 - ✓ Deuxième étape : le conjugué d'anticorps anti-NGAL marqué à l'acridinium est ajouté.

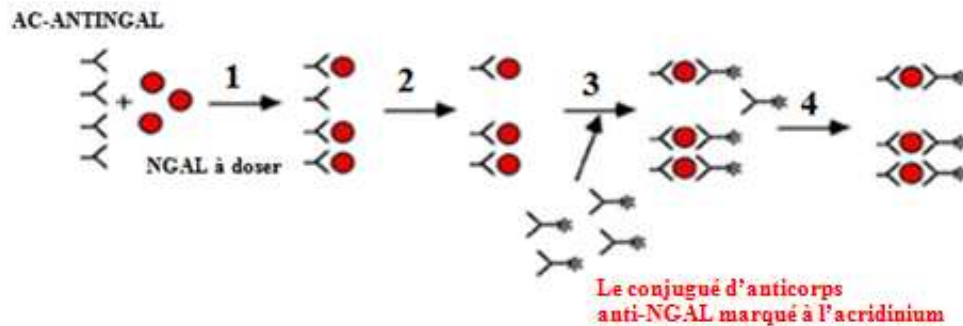


Figure 5 : Principe du dosage du NGAL par méthode immunologique microparticulaire.

1 : Formation du complexe NGAL-AC anti-NGAL, 2 : Lavage, 3 : L'ajout du conjugué d'anticorps anti-NGAL marqué à l'acridinium, 4 : Deuxième cycle de lavage,

La réaction de chimiluminescence qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière. Il existe une relation directe entre la quantité de NGAL présente dans l'échantillon et les unités relatives de lumière détectées par le système optique ARCHITECT.

- Performances analytique du dosage ARCHTECT urine NGAL selon le fabricant.
 - ✓ Les valeurs de références sont inférieures ou égales à 131,7 ng/ml.
 - ✓ Sensibilité du test :
 - La limite de quantification correspond à ≤ 10 ng/ml
 - La limite du blanc : 0.1 à 0.6 ng/ml
 - Limite de détection : 0.7 à 1.0 ng/ml
 - ✓ Spécificité analytique : la présence de NGAL a été recherchée dans les échantillons d'urines de patients avec d'autres affections médicales. Les données sont résumées dans le tableau suivant (Tableau VI) :

Tableau VI : Concentration ARCHITECT urine NGAL mesurée chez des individus présentant d'autres affections

Catégorie *	Nombre	Concentration (ng/ml)
cytomégalovirus	10	0.3 – 44
Epstein Barr Virus	10	4.7 – 61.9
Virus de l'Hépatite A	10	3.4 – 57.9
Virus herpès simplex	10	5.8 – 43.5
Myélome multiple	3	0.7 – 47.0
Virus de la rubéole	10	2.2 – 64.1

- Les échantillons de patients avec une infection du tractus urinaire sont susceptibles de présenter des concentrations en NGAL élevées.

D. Calendrier du dosage :

a. Les sérums conservés :

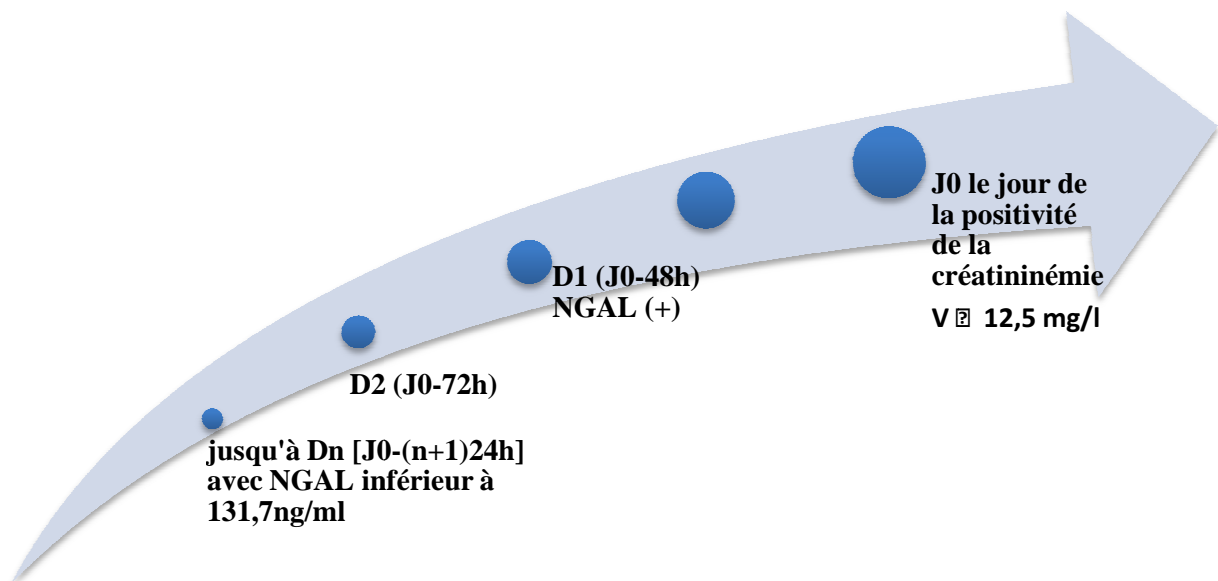
Dans notre étude, nous avons choisi uniquement l'urée et la créatinine plasmatique comme marqueurs de l'IRA pour permettre le suivi de la fonction rénale des patients en réanimation. A la fin de chaque semaine :

- Dosage 'urée et créatinine',
- Récupérer les résultats,
- Remplir le tableau du suivi de la fonction rénale 'fiche d'exploitation'.

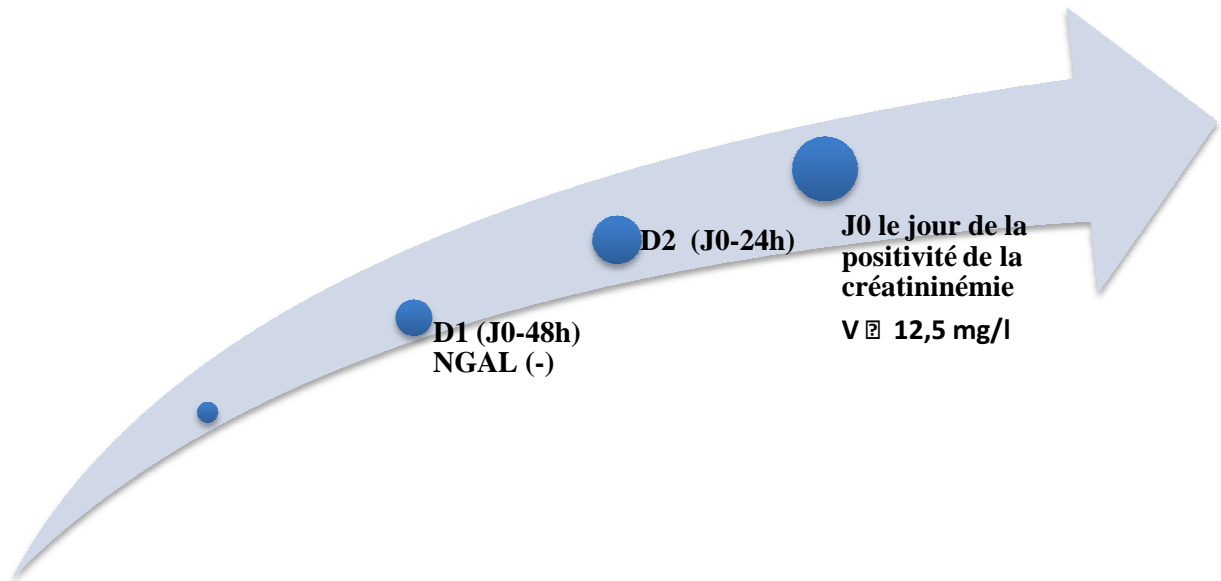
b. Les échantillons des urines :

Notre protocole du dosage des échantillons urinaires est basé sur les valeurs d'urémie et de la créatininémie :

- Patients développant l'IRA 'urémie > 0,55g/l et créatininémie > 12,5 mg/l' : dosage du NGAL, créatinine et protéine dans les urines recueillies 48h (D1) avant la positivité de la créatininémie. En fonction des résultats du dosage, on a :
 - NGAL positif (valeur supérieur à 131,7ng/ml) : cinétique de la NGAL, c'est-à-dire dosage dans les urines recueillies chaque 24h qui précède le D1 jusqu'à l'obtention d'un résultat de la NGAL qui est inférieur à 131,7ng/ml.



- NGAL négatif (valeur inférieure à 131,7ng/ml) : dosage du NGAL dans les urines recueillies 24h 'D2' avant la positivité de la créatininémie et à J0.



- Patients ne développant pas l'IRA c'est-à-dire créatininémie normale ($V < 12,5$ mg/l) au cours de leur hospitalisation : dosage du NGAL dans les différents échantillons d'urines recueillies.



Figure 6 : AUTOMATE ARCHITECT C8000 (Laboratoire central de biochimie du CHIS)



Figure 7 : AUTOMATE ARCHITECT i1000SR (Laboratoire central de biochimie du CHIS)

E. Classification des patients :

- Par manque de la diurèse,
- La clairance de la créatinine n'est pas calculée, et le diagnostic de l'IRA est porté sur un taux de créatinine $> 12,5$ mg/l
- On n'a pas pu appliquer la classification RIFLE et AKIN au patients insuffisants rénaux
- Les patients seront classés en groupe en fonction de la cinétique d'évolution de la créatininémie, et du taux de NGAL urinaire

F. Etude statistique :

On n'a pas pu réaliser l'étude statistique à cause de notre faible échantillonnage.



Résultats

I. Nombre de cas :

Durant la période de notre étude, 26 patients ont été suivis.

II. Données épidémiologiques :

A. Répartition selon d'âge :

L'âge moyen des patients est de 48 ans avec des extrêmes d'âge 22 et 76 ans.

B. Répartition selon le sexe :

Nos patients sont répartis en 14 hommes et 12 femmes soit un Sex Ratio H/F=1,1.

C. Répartition selon la Survenue de l'IRA :

Parmi les 26 patients, 9 cas ont développé une IRA soit un pourcentage de 34,6%.

D. Taux de mortalité :

20 cas parmi les 26 sont décédés soit un pourcentage de 76,9%. (voir tableau 6)

E. Motifs d'hospitalisation :

Les motifs d'hospitalisation des patients sont regroupés dans le tableau VII:

Tableau VII: Les motifs d'hospitalisation des 26 patients recrutés

Cas	NOM ET PRENOM	Age	Sexe	DIAGNOSTIC D'ADMISSION	Durée De Séjour	Evolut°
1	Mme B.M.	62	F	Méningo Encéphalite Tuberculeuse	14j	Décédée
2	Mme A. F.	40	F	Encéphalopathie Hépatique	3j	Décédée
3	Mr M. A.	52	M	Méningo Encéphalite Tuberculeuse	15j	Décédé
4	Mme Y. F.	35	F	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive	15j	Décédée
5	Mme EL H. N.	56	F	Encéphalopathie Hépatique	5j	Transférée
6	Mme M. I.	68	F	Choc septique sur arthrite septique + Gangrène Gazeuse	5j	Décédée
7	Mme L. T.	57	F	Choc septique sur vascularite lupique	3j	Décédée
8	Mr M. Mohammed	22	M	Pancréatite Aigue post alcoolique	9j	Décédé
9	Mr B. A.	70	M	Choc septique et Acido Cétose Diabétique	5j	Décédé
10	Mme EL H. F.	39	F	Insuffisance Hépatique sévère	5j	Décédée
11	Mr EL K. A.	28	M	Choc septique	5j	Décédé
12	Mme E. L.	44	F	Choc obstructive sur Embolie Pulmonaire massive	3j	Décédée
13	Mr K. A.	29	M	Méningite Miliaire	3j	Décédé
14	Mr M. F.	33	M	Pneumonie	7j	Décédé
15	Mr B. A.	70	M	Leptospirose	6j	Transféré
16	Mr T. B.	30	M	Pneumopathie sur Immunodépression	2j	Décédé
17	Mme G. M.	40	F	Choc septique	13j	Décédée
18	Mr K. D.	62	M	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive	9j	Décédé
19	Mme S. M.	52	F	Pneumopathie Communautaire	2j	Décédée
20	Mr A. A.	29	M	Méningo Encéphalite / Acido Cétose Diabétique	2j	Décédé
21	Mr EL M. M.	62	M	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive	4j	Décédé
22	Mme L. F.	54	F	Dépression mélancolique + Déshydratation	8j	Transférée
23	Mr B. H.	56	M	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive	4j	Transféré
24	Mr L. M	61	M	Méningite à liquide claire	9j	Transféré
25	Mr B. W.	24	M	Intoxication à la dépakine	11j	Transféré
26	Mr EL O. M	53	M	Exacerbation de Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive / Pneumopathie	8j	Décédé

III. Présentation des cas :

1. Cas N° : 1 Mme B.M. :

Patiente âgée de 76ans, admise pour une méningo-encéphalite tuberculeuse, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.42 g/l
- Créatininémie : 5,8 mg/l
- Taux de protides : 52 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau VIII : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme B.M.

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Date	01/4	01/4	02/4	03/4	04/4	05/4	06/4
Urémie (g/l)	0.42	-	0.44	0.47	0.52	0.75	0.68
Créatininémie (mg/l)	5.8	-	6.7	7.6	7.9	9.1	6.6
	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14
Date	07/4	08/4	09/4	10/4	11/4	12/4	
Urémie	0.51	0.48	0.49	0.53	0.67	1.01	Décédé
Créatininémie	5.4	4.7	5.0	5.2	6.4	18.1	
Protéinurie (g/l)	0.56	-	<0.07	0.48	1.50	1.68	
Créatinine urinaire (mg/l)	548.0	-	168.0	625.0	1222.59	730.0	
NGAL urinaire (ng/ml)	125.3	21.6	43.8	185.0	220.3	>1500	

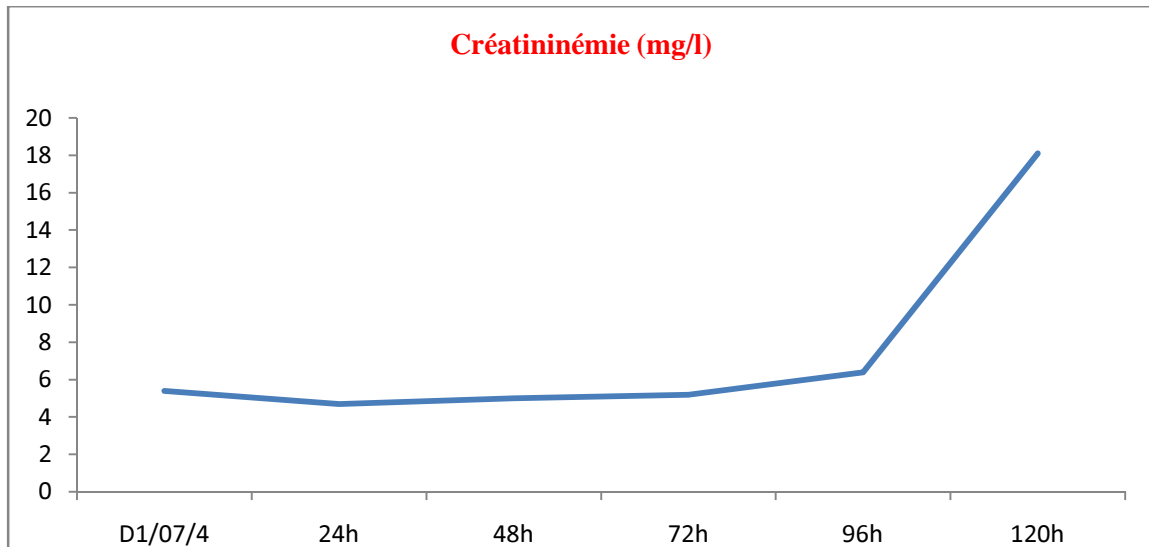


Figure 8 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme B.M.

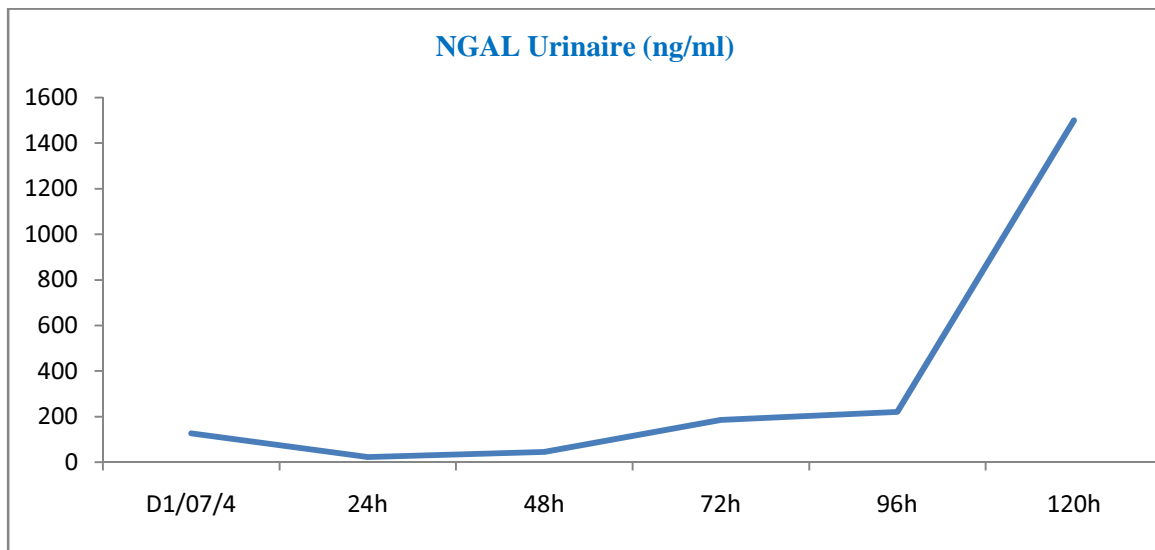


Figure 9 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme B.M.

2. Cas N° : 2 Mme A. F. :

Patiente âgée de 40ans, admise pour une encéphalopathie hépatique, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.50 g/l
- Créatininémie : 6.6 mg/l
- Taux de protides : 52 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau IX : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme A. F.

	J1	J2	J3	J4
Date	04/4	05/4	06/4	07/4
Urémie (g/l)	0.50	0.99	1.84	Décédé
Créatininémie (mg/l)	6.6	6.9	16.9	
Protéinurie (g/l)	0.31	0.59	0.67	
Créatinine urinaire (mg/l)	761.0	818.0	516.0	
NGAL urinaire (ng/ml)	64.3	373.4	66.3	

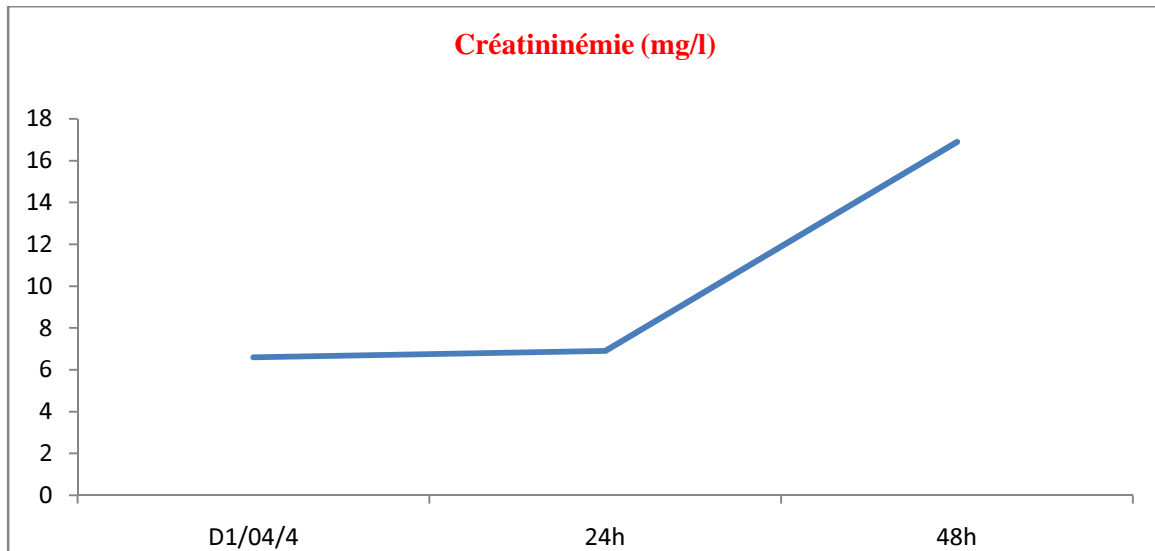


Figure 10 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme A. F.

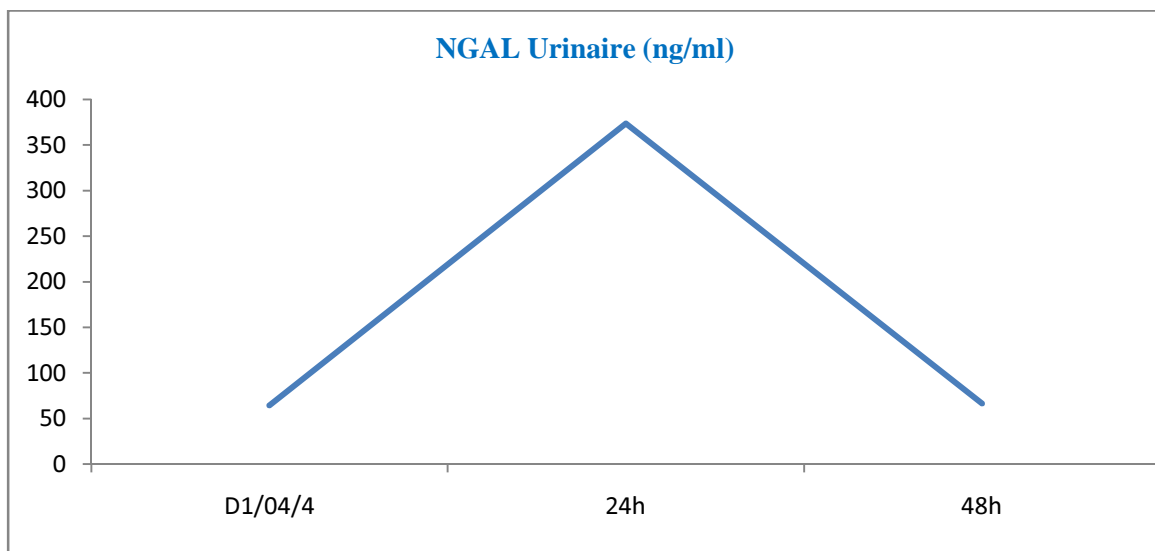


Figure 11 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme A. F.

3. Cas N° : 3 Mr M.A. :

Patient âgé de 52ans, admis pour une méningo-encéphalite tuberculeuse, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.33 g/l
- Créatininémie : 5.6 mg/l
- Taux de protides : 55 g/l.

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau X : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr M. A.

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Date	24/4	24/4	25/4	26/4	27/4	28/4	29/4	30/4
Urémie (g/l)	0.32	0.33	0.23	0.17	0.19	0.20	-	0.25
Créatininémie (mg/l)	5.6	5.6	4.7	4.4	5.0	4.4	-	4.3
Protéinurie (g/l)								0.36
Créatinine urinaire (mg/l)								1490.0
NGAL urinaire (ng/ml)								36.6
	J9	J10	J11	J12	J13	J14		
Date	01/5	02/5	03/5	04/5	05/5	06/5	Décédé	
Urémie	0.27	0.26	0.33	0.34	0.37	0.5		
Créatininémie	4.8	5.6	8.3	7.5	12.9	22.2		
Protéinurie	0.41	-	0.83	0.38	1.80			
Créatinine urinaire	1538.0	1254.4	769.0	327.0	409.0			
NGAL urinaire	125.3	273.8	789.4	354.1	905.1	1408.2		

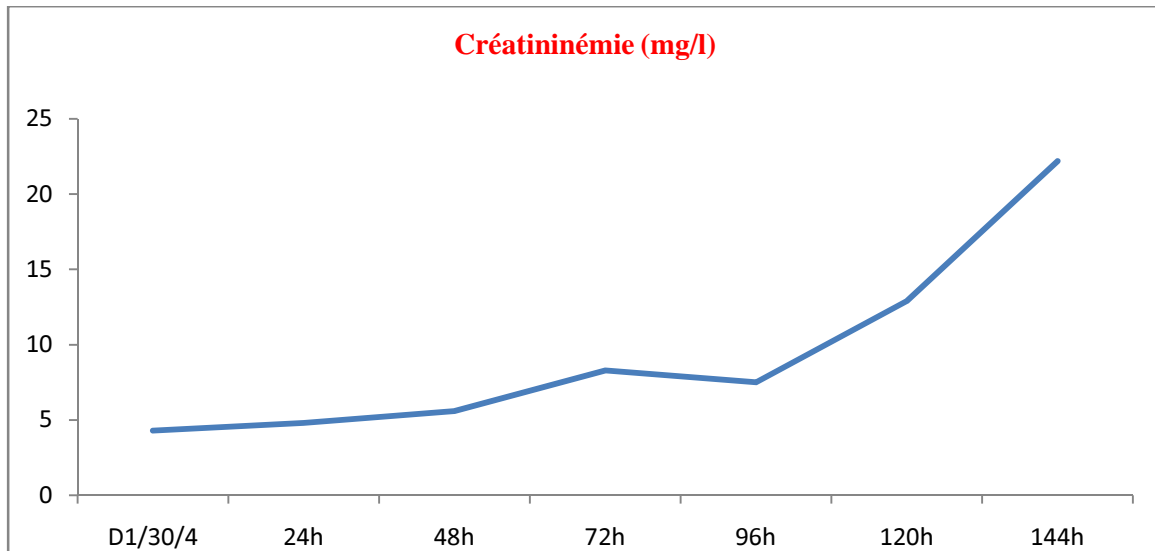


Figure 12 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr M. A.

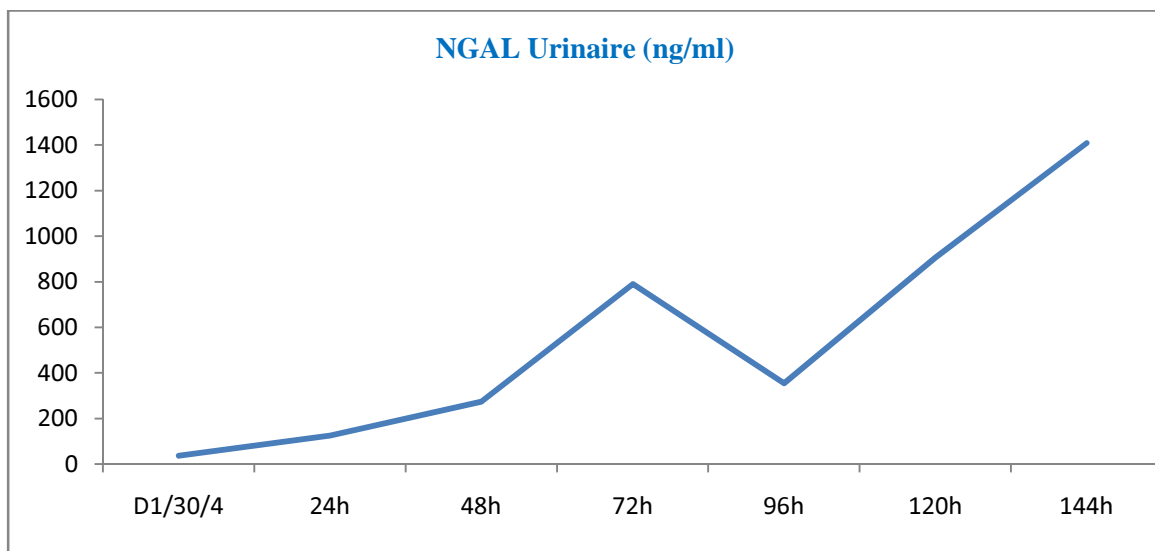


Figure 13 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr M. A.

4. Cas N° : 4 Mme EL Y.F. :

Patiente âgée de 35ans, admise pour une Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.37 g/l
- Créatininémie : 7.8 mg/l
- Taux de protides : 75 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XI : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme EL Y. F.

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11
Date	24/4	25/4	26/4	27/4	28/4	29/4	30/4	01/5	02/5	03/5	04/5
Urémie (g/l)	0.37	-	-	0.34	0.20	0.18	0.16	0.26	0.37	0.58	0.8
Créatininémie (mg/l)	7.8	-	-	5.5	4.8	4.9	5.7	9.3	17.8	22.5	34.7
Protéinurie (g/l)							2.00				Décédé
Créatinine urinaire (mg/l)							690.0				
NGAL urinaire (ng/ml)							1419.8	1468.1	>1500		

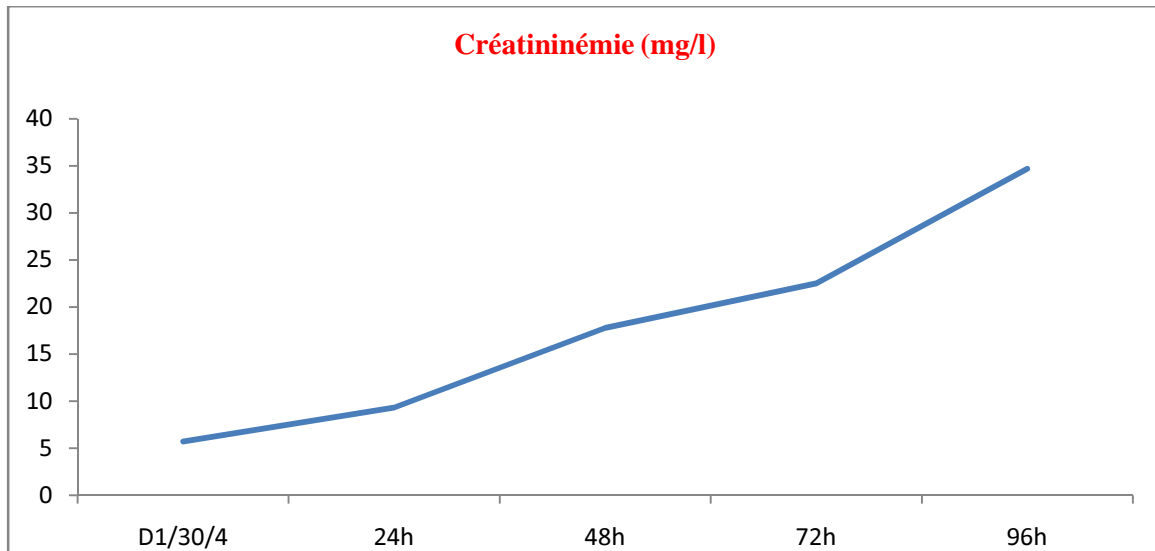


Figure 14 :Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme EL Y. F.

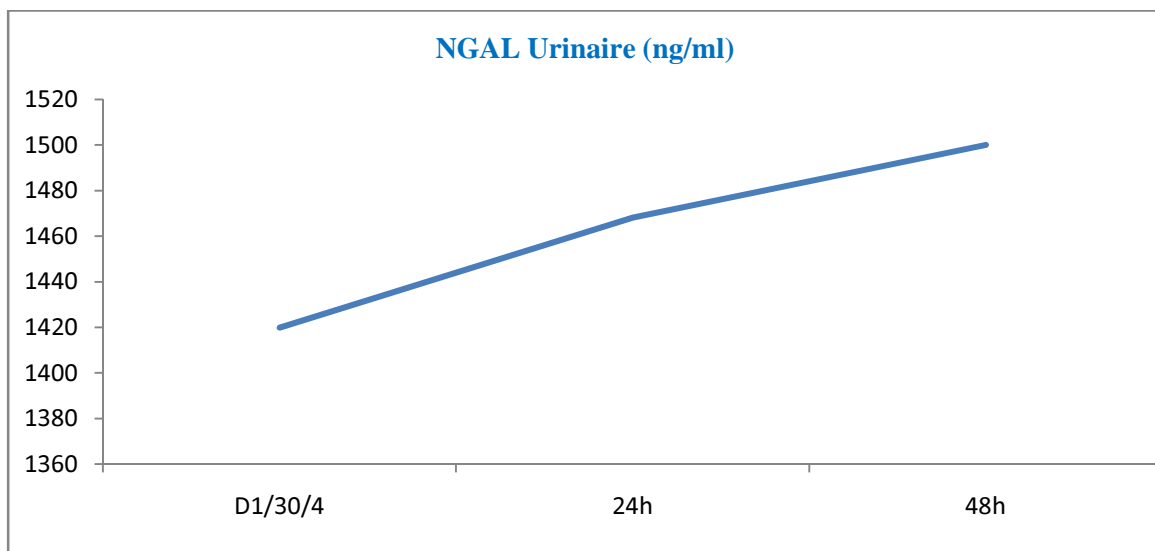


Figure 15 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme EL Y.F.

5. Cas N° : 5 Mme EL H.N. :

Patiente âgée de 56ans, admise pour une encéphalopathie hépatique, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Sur le plan biologique :
 - Urémie : 0.49 g/l
 - Créatininémie : 8.7 mg/l
 - Taux de protides : 62 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XII : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme EL H. N.

	J1	J2	J3	J4
Date	23/6	24/6	25/6	26/6
Urémie (g/l)	0.49	0.53	0.76	Transféré
Créatininémie (mg/l)	8.7	8.5	17.9	
Protéinurie (g/l)	0.40	0.36	0.28	
Créatinine urinaire (mg/l)	855.0	2002.0	971.0	
NGAL urinaire (ng/ml)	180.9	322.5	255.5	

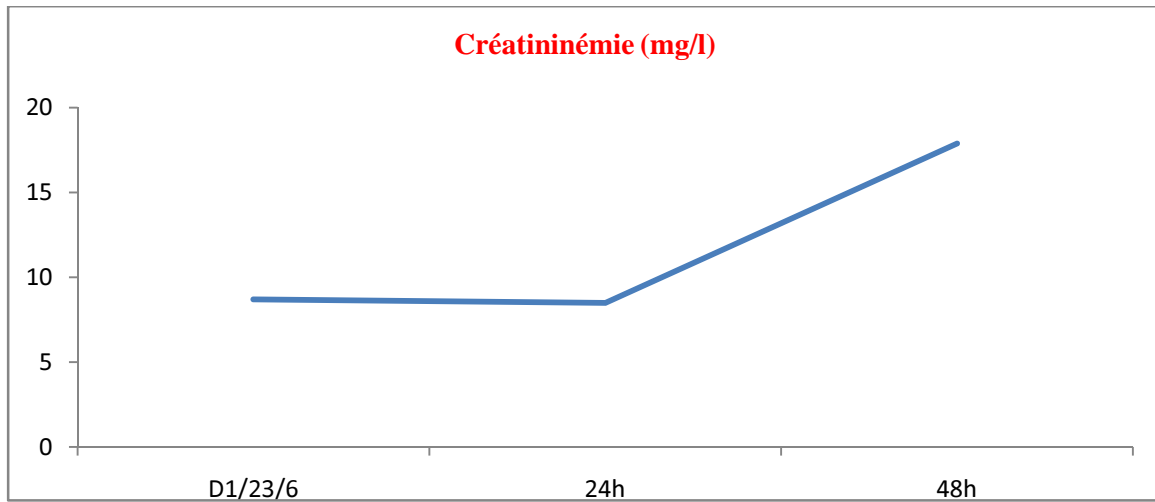


Figure 16 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme EL H.N.

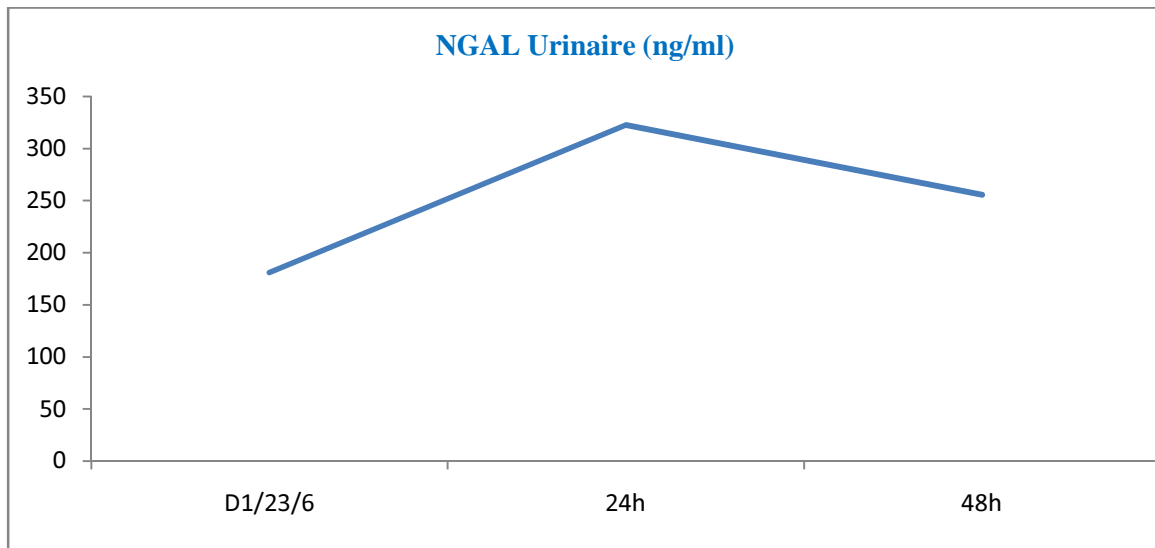


Figure 17 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme EL H. N.

6. Cas N° : 6 Mme M.I. :

Patiente âgée de 68ans, admise pour un choc septique sur arthrite septique + gangrène gazeuse, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.19 g/l
- Créatininémie : 8.1 mg/l
- Taux de protides : 51 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XIII : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme M.I.

	J1	J2	J3	J4	J5
Date	27/6	28/6	29/6	30/6	01/7
Urémie (g/l)	0.27	0.41	0.51	-	Décédé
Créatininémie (mg/l)	8.1	26.6	26.8	-	
Protéinurie (g/l)	1.35				
Créatinine urinaire (mg/l)	1909.0				
NGAL urinaire (ng/ml)	1418.7				

7. Cas N° : 7 Mme L.T. :

Patiente âgée de 57ans, admise pour un choc septique sur vascularite lupique, ayant comme biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.34 g/l
- Créatininémie : 7.2 mg/l
- Taux de protides : 57 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XIV : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme L.T. :

	J1	J2	J2	J3
Date	22/7	23/7	24/7	25/7
Urémie (g/l)	0.34	0.34	0.94	Décédé
Créatininémie (mg/l)	7.2	6.6	20.5	
Protéinurie (g/l)		0.33		
Créatinine urinaire (mg/l)		197.0		
NGAL urinaire (ng/ml)		>1500		

8. Cas N° : 8 Mr M. M. :

Patient âgé de 22ans, admis pour une pancréatite aigue post alcoolique, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.16 g/l
- Créatininémie : 6 mg/l
- Taux de protides : 55 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XV : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr M. M. :

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9
Date	09/6	10/6	11/6	12/6	13/6	14/6	15/6	16/6	17/6
Urémie (g/l)	0.16	0.12	0.07	0.10	0.12	0.34	0.58	0.35	0.59
Créatininémie (mg/l)	6.0	4.3	4.5	4.8	4.9	12.0	17.2	13.1	17.3
Protéinurie (g/l)					0.35	0.36	0.81	0.10	Décédé
Créatinine urinaire (mg/l)					1504.0	1065.0	2502.0	237.0	
NGAL urinaire (ng/ml)				10.2	15.1	32.2	397.6	38.9	

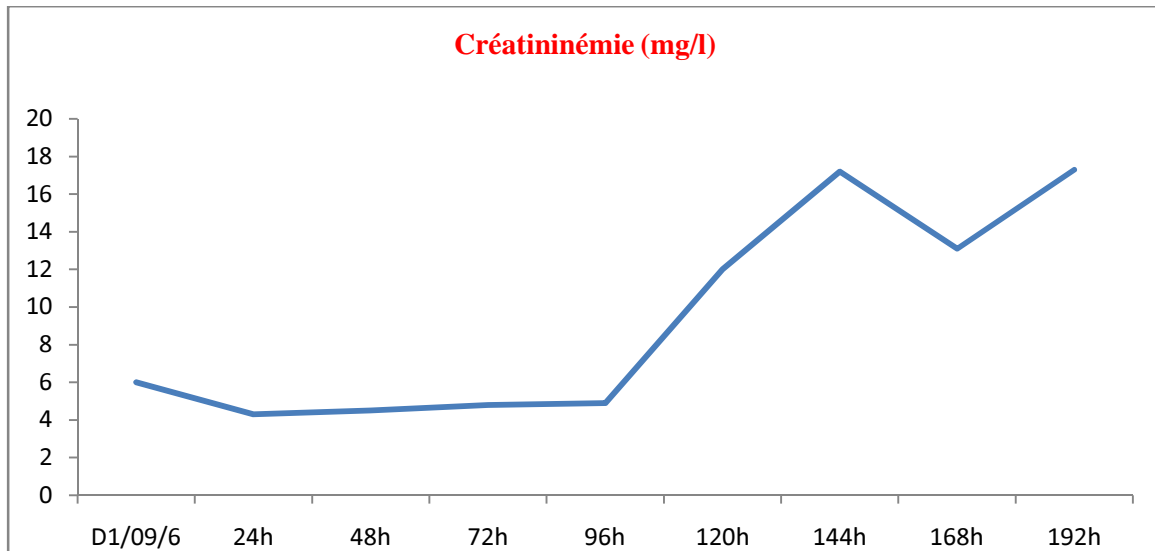


Figure 18 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr M.M.

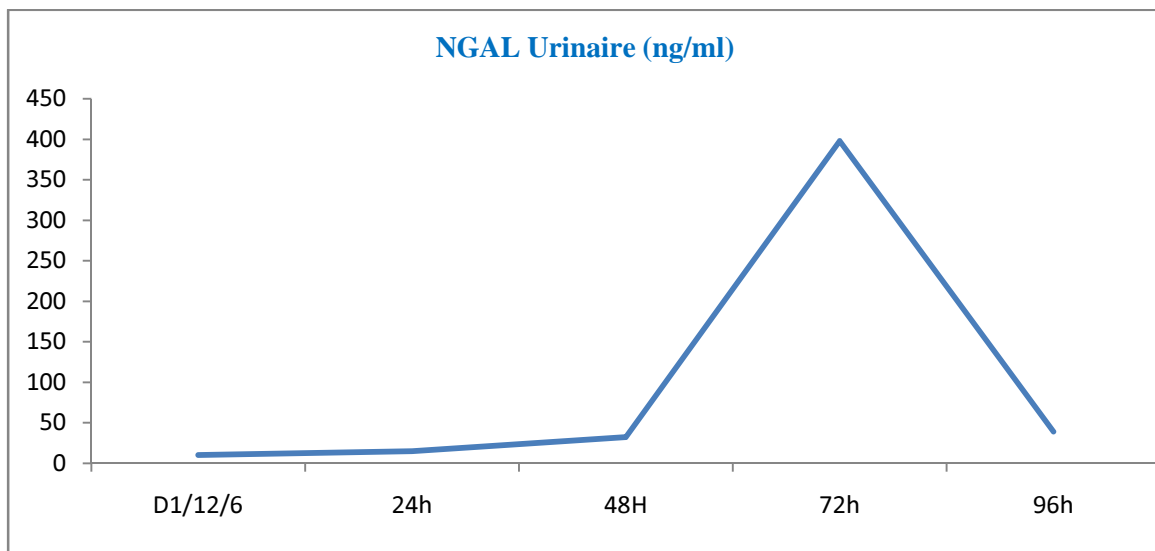


Figure 19 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr M. M.

9. Cas N° : 9 Mr B. A. :

Patient âgé de 70 ans, admis pour un choc septique et acidocétose diabétique, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.44 g/l
- Créatininémie : 12 mg/l
- Taux de protides : 70 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XVI : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr B. A. :

	J1	J2	J3	J4	J5
Date	09/7	10/7	11/7	12/7	13/7
Urémie (g/l)	0.44	0.31	0.31	0.57	Décédé
Créatininémie (mg/l)	12.0	8.1	6.8	16.6	
Protéinurie (g/l)			0.2	1.28	
Créatinine urinaire (mg/l)			199.0	1422.0	
NGAL urinaire (ng/ml)			43.0	1221.2	

10. Cas N° : 10 Mme EL H.F. :

Patiente âgée de 39ans, admise pour une insuffisance hépatique sévère, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.12 g/l
 - Créatininémie : 5.6mg/l
 - Taux de protides : 40 g/l
- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec résultat du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XVII : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme EL H. F. :

	J1	J2	J3	J4	J5
Date	18/4	19/4	20/4	21/4	22/4
Urémie (g/l)	0.12	0.97	0.19	0.26	Décédé
Créatininémie (mg/l)	5.6	7.4	7.6	12.4	
Protéinurie (g/l)		0.25	<0.07	1.94	
Créatinine urinaire (mg/l)		1390.0	430.0	1422.0	
NGAL urinaire (ng/ml)	28.4	219.0	32.8	>1500	

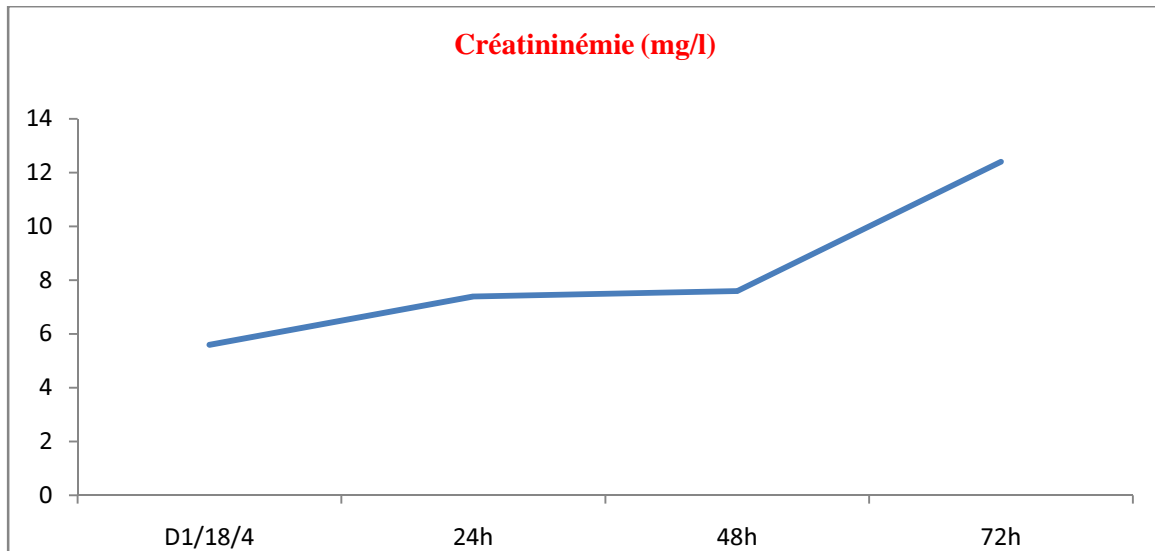


Figure 20 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme EL H.F.

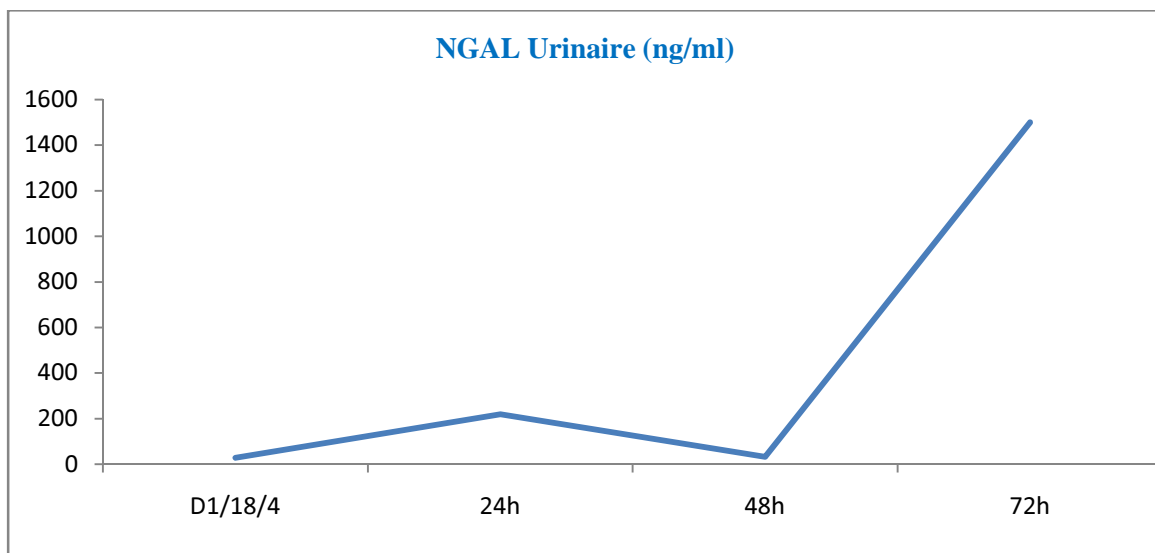


Figure 21 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme EL H.F.

11. Cas N° : 11 Mr EL K.A. :

Patient âgé de 28ans, admis pour un choc septique, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.33 g/l
 - Créatininémie : 7.2 mg/l
 - Taux de protides : 57 g/l
- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XVIII : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr EL K. A. :

	J1	J2	J3	J5	J6	J7
Date	20/4	21/4	22/4	23/4	24/4	25/4
Urémie (g/l)	0.33	0.31	0.54	0.54	0.68	Décédé
Créatininémie (mg/l)	7.2	7.1	7.6	6.7	10.1	
Protéinurie (g/l)				0.19	1.21	
Créatinine urinaire (mg/l)				198.0	669.0	
NGAL urinaire (ng/ml)				99.6	1438.0	

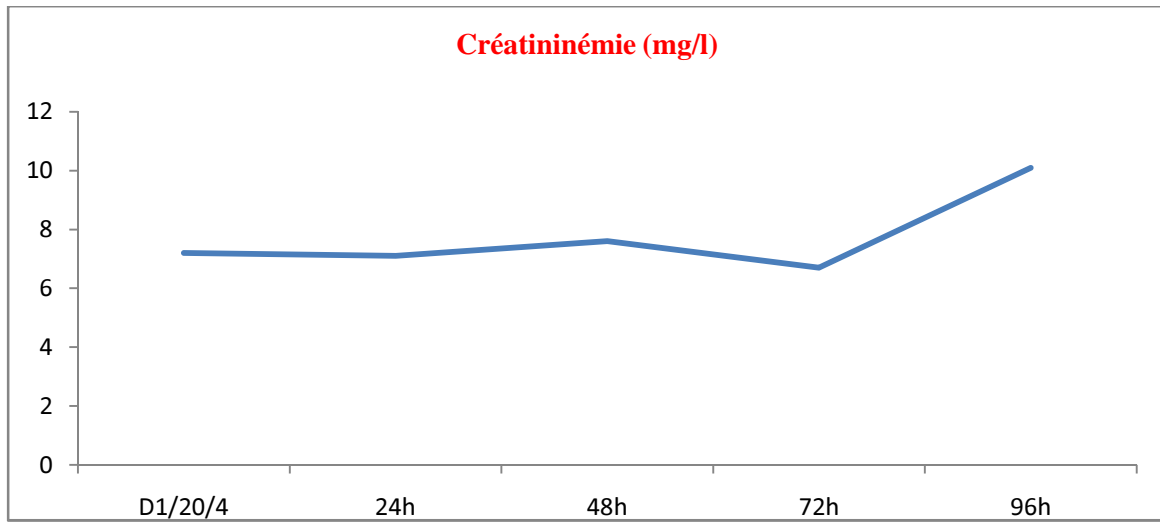


Figure 22 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr EL K.A.

12. Cas N° : 12 Mme E.L. :

Patiente âgée de 44ans, admis pour un choc obstructive sur Embolie Pulmonaire massive, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.36 g/l
- Créatininémie : 6.6 mg/l
- Taux de protides : 63 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XIX : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme EL E. L. :

	J1	J2	J3
Date	28/7	29/7	30/7
Urémie (g/l)	0.19	0.45	Décédès
Créatininémie (mg/l)	6.6	8.4	
Protéinurie (g/l)	0.41	1.97	
Créatinine urinaire (mg/l)	1388.0	955.0	
NGAL urinaire (ng/ml)	27.7	>1500	

13. Cas N° : 13 Mr K.A. :

Patient âgé de 29 ans, admis pour une méningite miliaire, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.57g/l
- Créatininémie : 5.0 mg/l
- Taux de protides : 41 g/l.

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XX : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr K. A. :

	J1	J2	J3	J3	J4
Date	05/12	06/12	07/12	07/12	08/12
Urémie (g/l)	0.33	0.56	0.71	0.77	Décédé
Créatininémie (mg/l)	5.0	9.2	11.1	11.9	
Protéinurie (g/l)	0.25	0.19	1.59		
Créatinine urinaire (mg/l)	172.0	50.0	86.0		
NGAL urinaire (ng/ml)	353.2	1202.1	>1500		

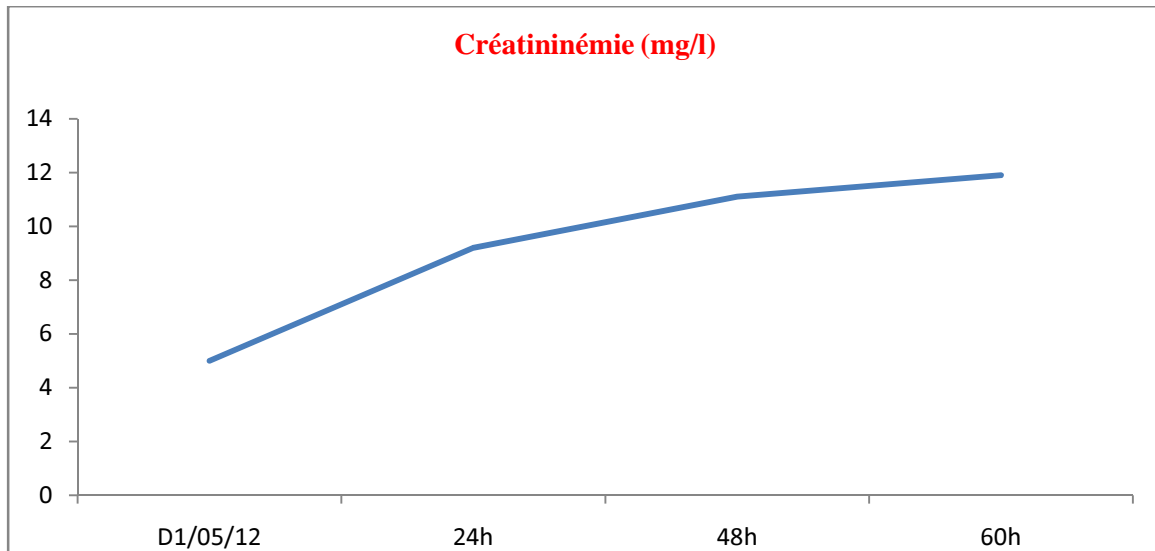


Figure 23 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr K.A.

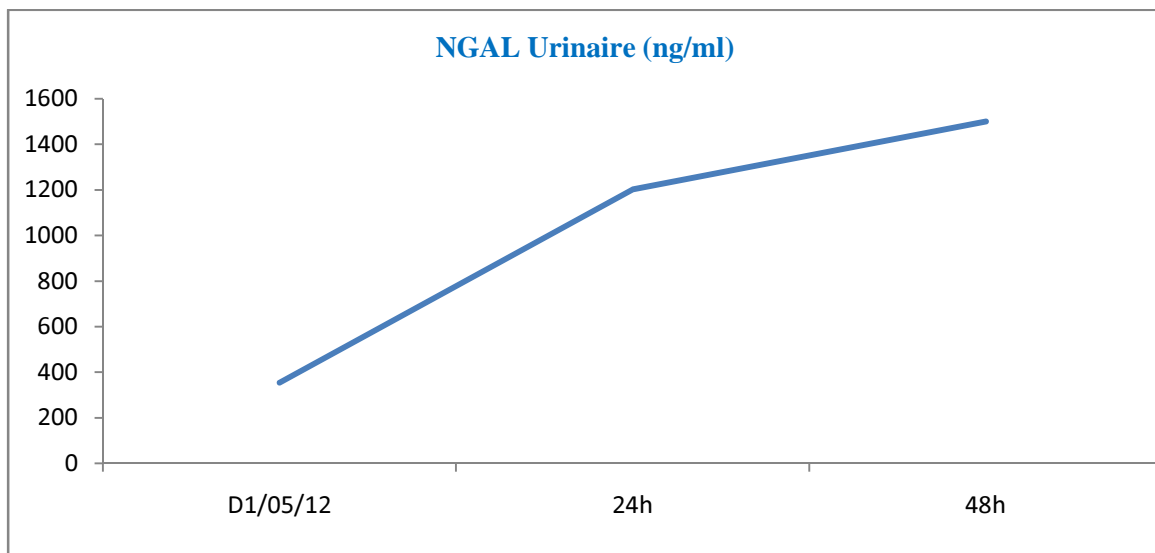


Figure 24 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr K.A.

14. Cas N° : 14 Mr M.F. :

Patient âgé de 33 ans, admis pour une Pneumonie, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.26 g/l
- Créatininémie : 5.4 mg/l
- Taux de protides : 65 g/l.

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXI : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr M. F. :

	J1	J2	J3	J4	J5	J7
Date	25/8	26/8	27/8	28/8	29/8	31/8
Urémie (g/l)	0.19	0.22	0.29	0.16	0.25	Décédé
Créatininémie (mg/l)	5.4	5.7	5.0	4.8	5.1	
Protéinurie (g/l)			0.27	0.12	0.53	
Créatinine urinaire (mg/l)			437.0	72.0	369.0	
NGAL urinaire (ng/ml)			63.0	3.2	144.5	

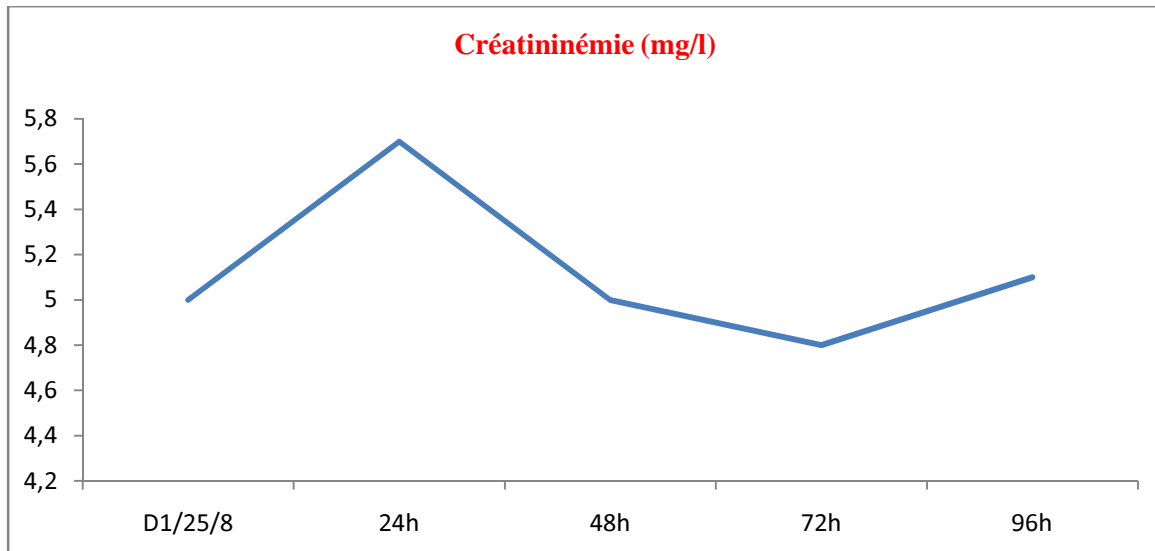


Figure 25 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr M.F.

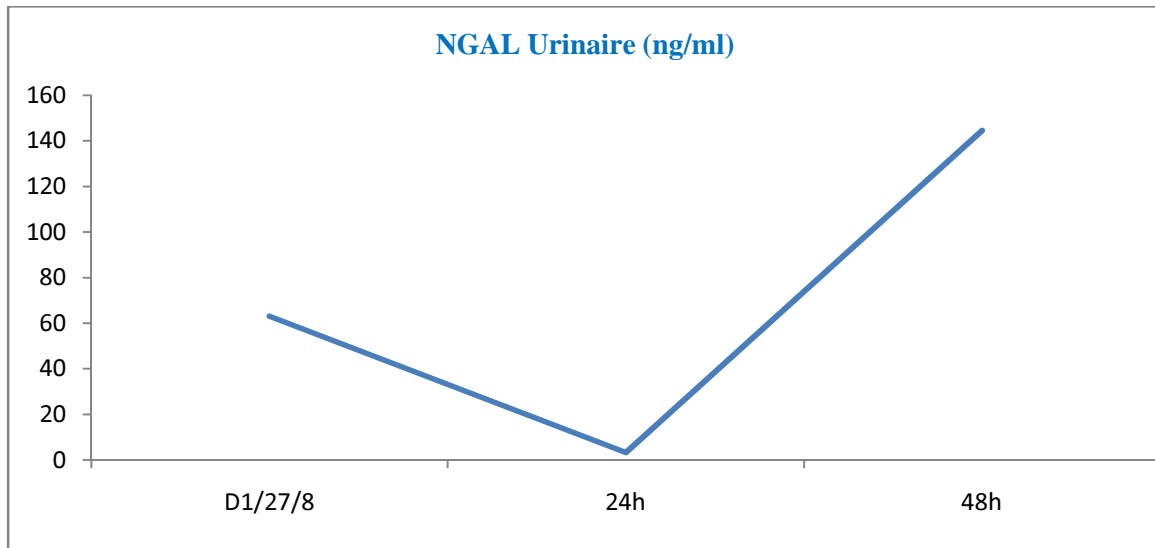


Figure 26 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr M.F.

15. Cas N° : 15 Mr B.A. :

Patient âgé de 70 ans, admis pour une Leptospirose, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.46 g/l
- Créatininémie : 9.3 mg/l
- Taux de protides : 48 g/l.

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec résultat du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXII : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr B. A. :

	J1	J2	J3	
Date	25/8	26/8	27/8	30/8
Urémie (g/l)	0.45	0.35	0.34	Transféré
Créatininémie (mg/l)	9.3	8.1	7.8	
Protéinurie (g/l)	0.09	0.08		
Créatinine urinaire (mg/l)	274.0	234.0		
NGAL urinaire (ng/ml)	268.0	87.7		

16. Cas N° : 16 Mr T.B. :

Patient âgé de 30 ans, admis pour une Pneumopathie sur immunodépression, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.49 g/l
- Créatininémie : 7.3 mg/l
- Taux de protides : 46 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXIII : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr T. B. :

	J1	J2	J2	J3
Date	13/4	14/4	14/4	15/4
Urémie (g/l)	0.49	0.54	0.56	Décédé
Créatininémie (mg/l)	7.3	9.9	9.6	
Protéinurie (g/l)		0.42	0.85	
Créatininurie (mg/l)		478.0	632.0	
NGAL urinaire (ng/ml)	144.3	592.7	>1500	

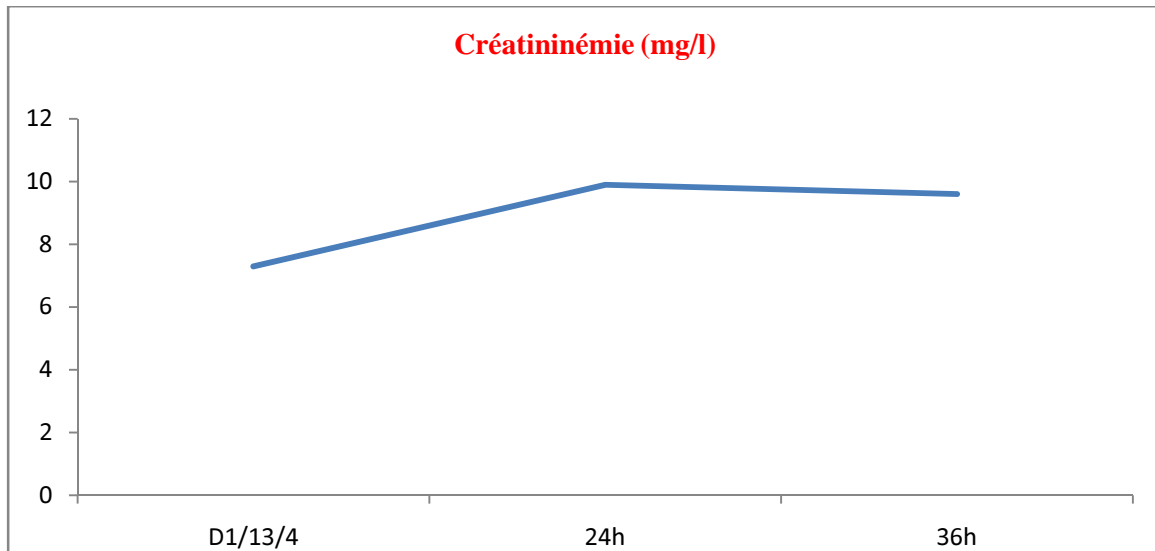


Figure 27 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr T.B.

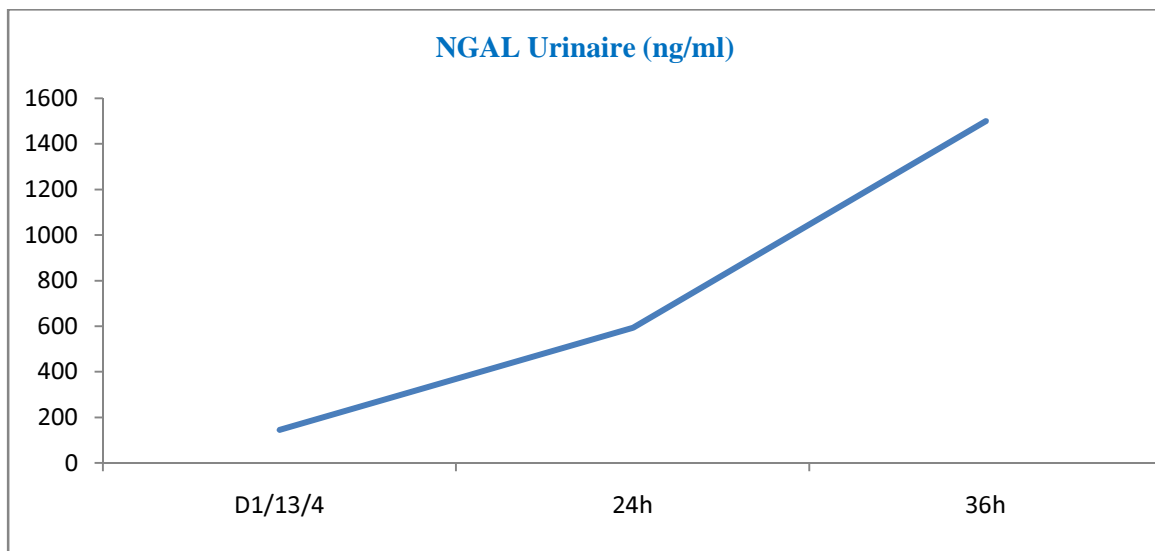


Figure 28 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr T.B.

17. Cas N° : 17 Mme G.M. :

Patiente âgée de 40 ans, admis pour un Choc Septique, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.24 g/l
- Créatininémie : 6.4 mg/l
- Taux de protides : 66 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXIV : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme G. M. :

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Date	05/6	06/6	07/6	08/6	09/6	10/6	11/6	12/6
Urémie (g/l)	-	0.3	0.28	0.21	0.22	0.29	0.32	Décédé
Créatininémie (mg/l)	-	6.4	7.1	4.2	5.5	5.8	7.3	
Protéinurie (g/l)			-	-	2.49	0.42	1.48	
Créatinine urinaire (mg/l)			-	-	676.0	313.0	1128.0	
NGAL urinaire (ng/ml)			53.2	143.4	311.8	110.6	392.8	

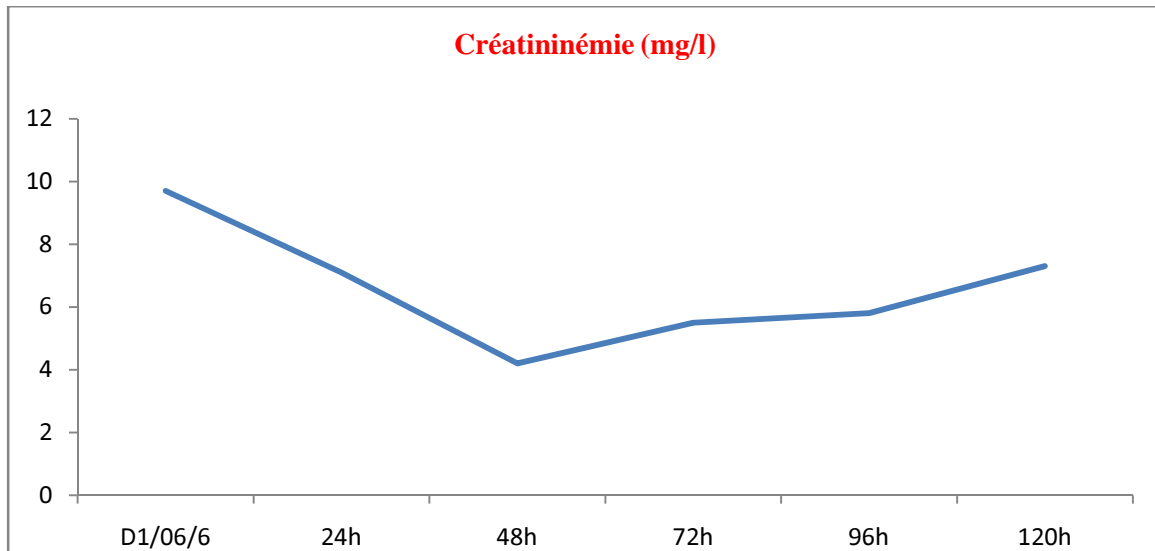


Figure 29 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme G.M.

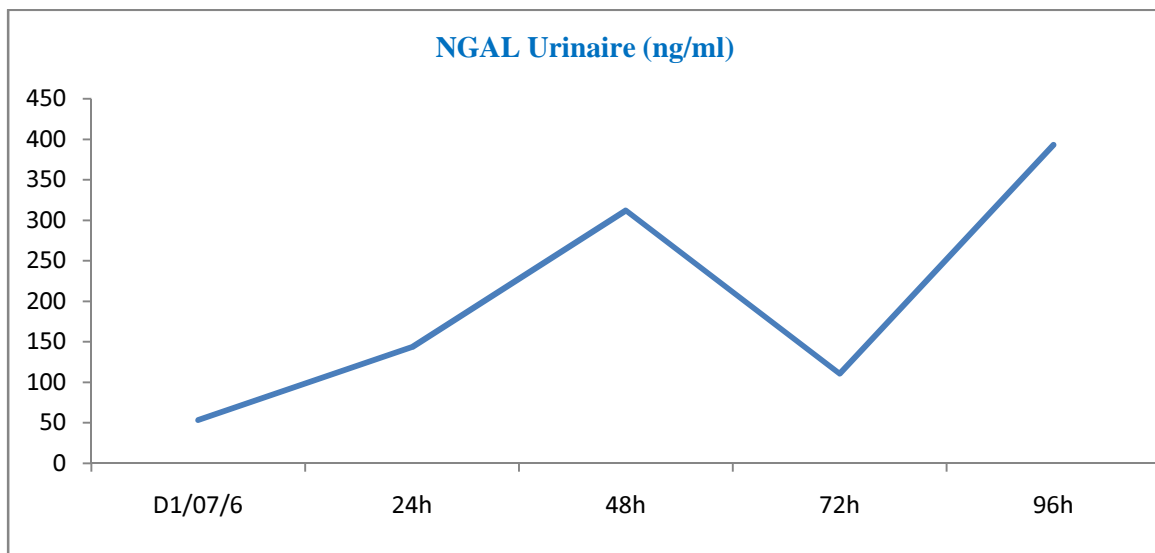


Figure 30 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme G.M.

18. Cas N° : 18 Mr K.H.D. :

Patient âgé de 62 ans, admis pour une Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.40 g/l
 - Créatininémie : 5.9 mg/l
 - Taux de protides : 73 g/l
- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXV : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr K.H. D. :

	J1	J2	J3
Date	14/6	15/6	16/6
Urémie (g/l)	0.40	0.28	Décédé
Créatininémie (mg/l)	5.9	11.6	
Protéinurie (g/l)		0.89	
Créatininurie (mg/l)		1024.0	
NGAL urinaire (ng/ml)		706.5	

19. Cas N° : 19 Mme S.M. :

Patiente âgée de 52 ans, admise pour une Pneumopathie communautaire, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.40 g/l
- Créatininémie : 7.6 mg/l
- Taux de protides : 69 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXVI : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme S. M. :

	J1	J2	J3	J4
Date	15/6	16/6	17/6	18/6
Urémie (g/l)	0.21	0.40	0.35	Décédé
Créatininémie (mg/l)	7.6	7.9	9.3	
Protéinurie (g/l)		0.44	4.14	
Créatininurie (mg/l)		804.0	1878.0	
NGAL urinaire (ng/ml)		33.8	1444.1	

20. Cas N° : 20 Mr A. A. :

Patient âgé de 29ans, admis pour une méningo-encéphalite sur acidocétose diabétique, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.21 g/l
- Créatininémie : 8.0 mg/l
- Taux de protides : 63 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXVII : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr A. A. :

	J1	J2
Date	10/7	11/7
Urémie (g/l)	0.21	Décédé
Créatininémie (mg/l)	8.0	
Protéinurie (g/l)	0.36	
Créatininurie (mg/l)	257.0	
NGAL urinaire (ng/ml)	45.3	

21. Cas N° : 21 Mr El M.M :

Patient âgé de 62 ans, admis pour une Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.50 g/l
- Créatininémie : 6.8 mg/l
- Taux de protides : 62 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXVIII : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr EL M. M. :

	J1	J2	J3	J4
Date	31/12	01/1	02/01	03/1
Urémie (g/l)	0.50	0.64	0.49	Décédé
Créatininémie (mg/l)	6.8	7.1	5.1	
Protéinurie (g/l)			0.09	
Créatininurie (mg/l)			117.0	
NGAL urinaire (ng/ml)			34.9	

22. Cas N° : 22 Mme L. F. :

Patiente âgée de 54 ans, admis pour une Dépression mélancolique + Déshydratation, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.47 g/l
- Créatininémie : 5.1 mg/l
- Taux de protides : 51 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXIX : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mme L. F. :

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Date	05/8	06/8	07/8	08/8	09/8	10/8	11/8	12/8
Urémie (g/l)	0.16	0.07	0.06	0.08	0.13	0.13	0.14	Transféré
Créatininémie (mg/l)	5.1	6.4	4.8	4.6	4.8	4.5	4.7	
Protéinurie (g/l)	0.14	0.14	-	-	0.13			
Créatininurie (mg/l)	284.0	332.0	-	-	282.0			
NGAL urinaire (ng/ml)	15.3	10.8	13.2	14.1	15.9			

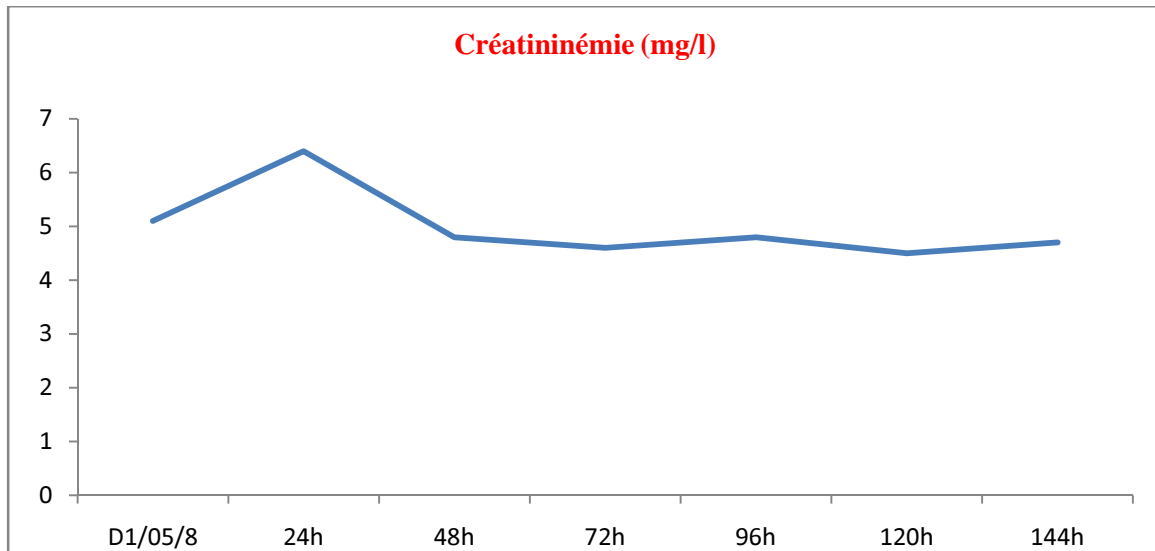


Figure 31 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mme L.F.

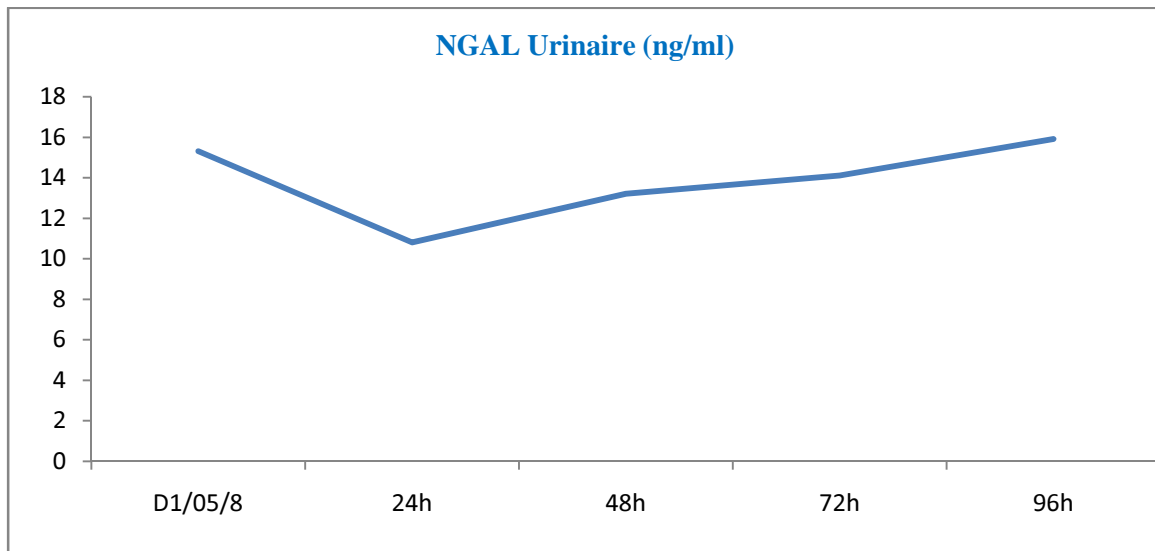


Figure 32 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mme L.F.

23. Cas N° : 23 Mr B. H. :

Patient âgé de 56 ans, admis pour une Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.51 g/l
- Créatininémie : 5.8 mg/l
- Taux de protides : 65 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXX : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr B. H. :

	J2	J3	J4	J5
Date	24/4	25/4	26/4	27/4
Urémie (g/l)	0.51	0.39	0.25	Transféré
Créatininémie (mg/l)	5.8	6.9	5.7	
Protéinurie (g/l)	<0.07	0.23	0.11	
Créatininurie (mg/l)	352.0	849.0	300.0	
NGAL urinaire (ng/ml)	25.0	49.5	20.2	

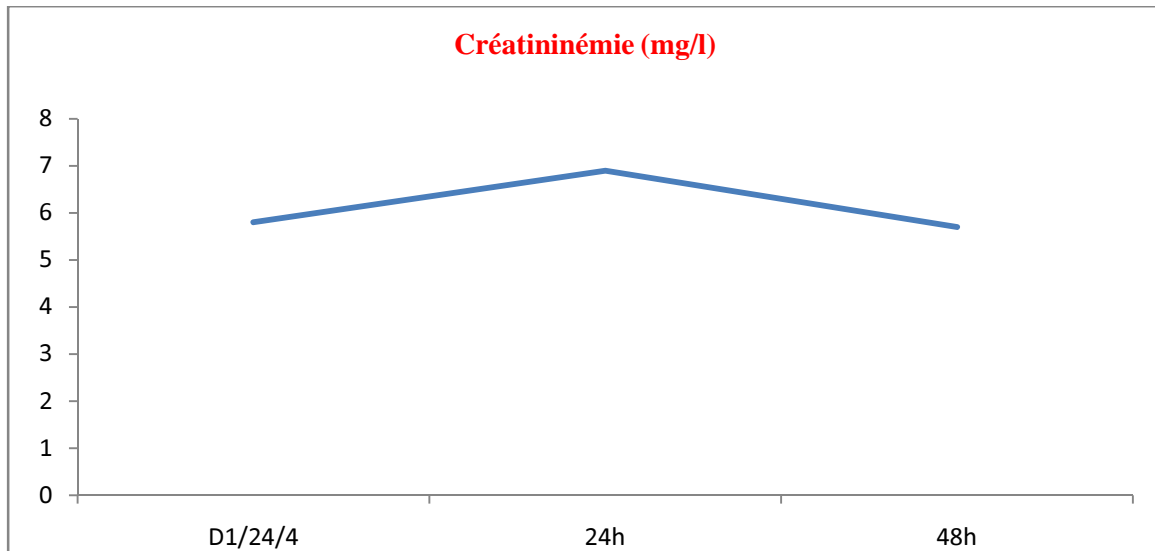


Figure 33 : Représentation graphique de l'évolution la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr B.H.

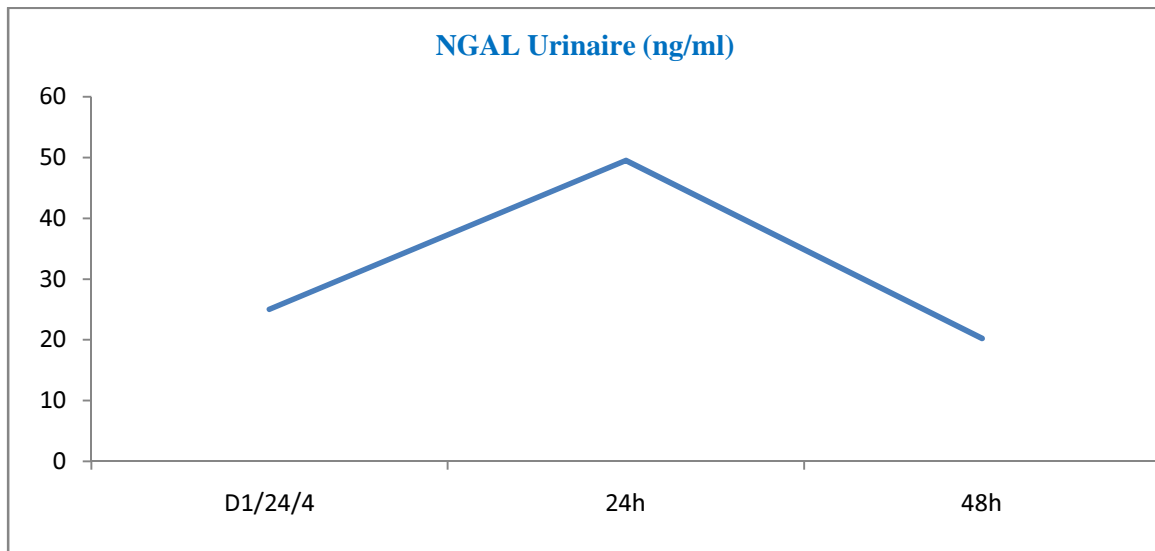


Figure 34 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr B.H.

24. Cas N° : 24 Mr L. M. :

Patient âgé de 61 ans, admis pour une Méningite à liquide claire, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.3 g/l
 - Créatininémie : 5.7 mg/l
 - Taux de protides : 71 g/l
- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXXI : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr L. M. :

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Date	05/8	06/8	07/8	08/8	09/8	10/8	11/8	12/8
Urémie (g/l)	0.30	0.66	0.41	0.32	0.35	0.32	0.26	Transféré
Créatininémie (mg/l)	5.7	6.4	5.4	5.5	5.1	5.2	5.1	
Protéinurie (g/l)					0.19	0.13	0.16	
Créatininurie (mg/l)					516.0	336.0	421.0	
NGAL urinaire (ng/ml)					21.4	99.2	27.6	

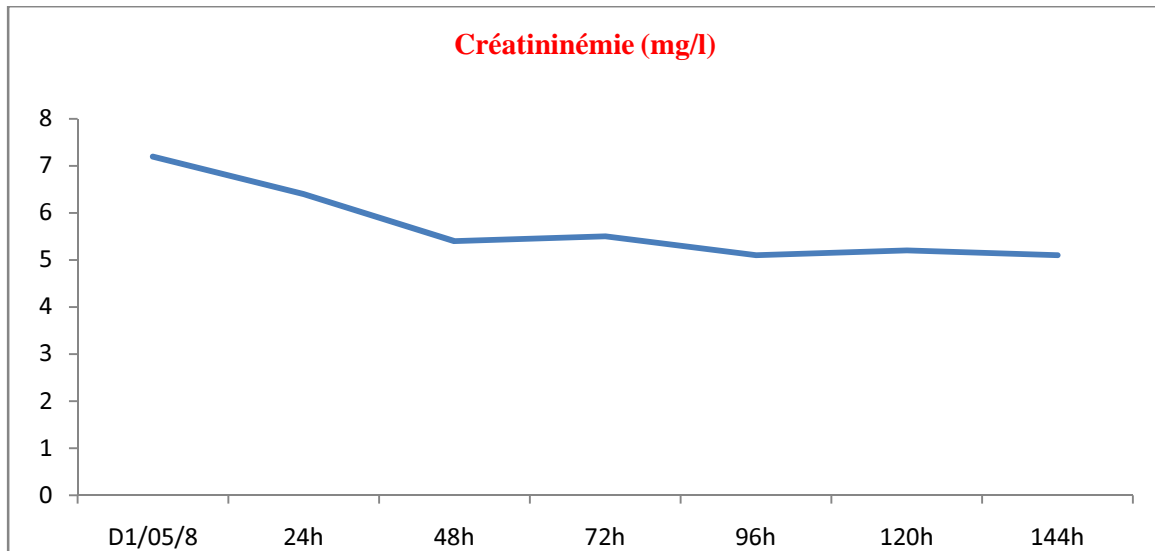


Figure 35 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr L.M.

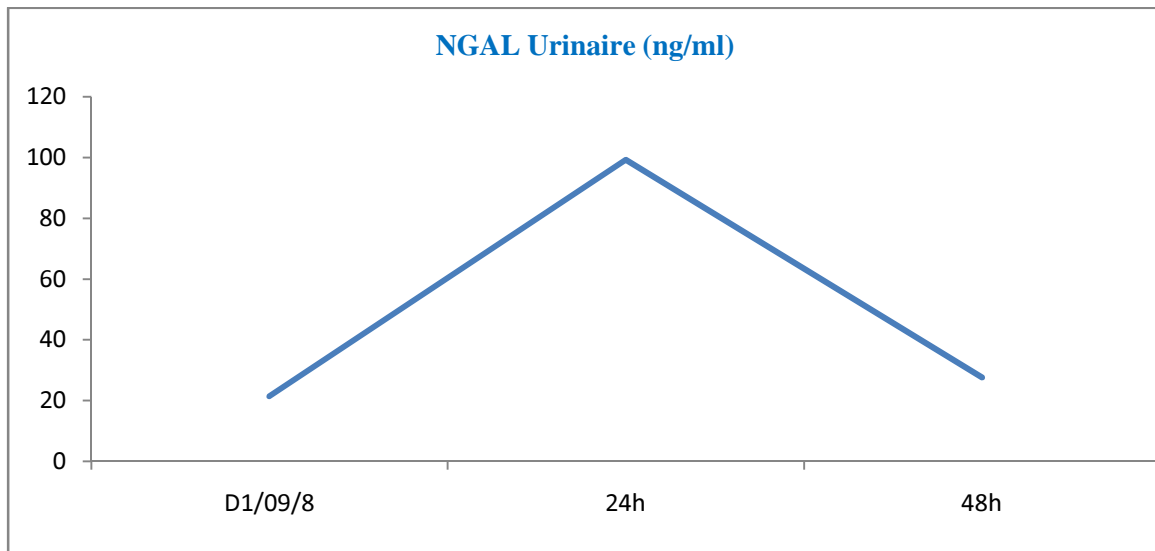


Figure 36 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr L.M.

25. Cas N° : 25 Mr B. W. :

Patient âgé de 24 ans, admis pour une Intoxication à la dépakine, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.17 g/l
 - Créatininémie : 7.8 mg/l
 - Taux de protides : 64 g/l
- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXXII : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr B. W. :

	J1	J2	J3	J4	J5	J6
Date	23/8	24/8	25/8	26/8	27/8	28/8
Urémie (g/l)	0.23	0.26	0.44	0.38	0.47	Transféré
Créatininémie (mg/l)	7.8	8.7	7.6	7.5	7.7	
Protéinurie (g/l)			0.27	0.17		
Créatininurie (mg/l)			601.0	349.0		
NGAL urinaire (ng/ml)			41.4	24.4	44.1	

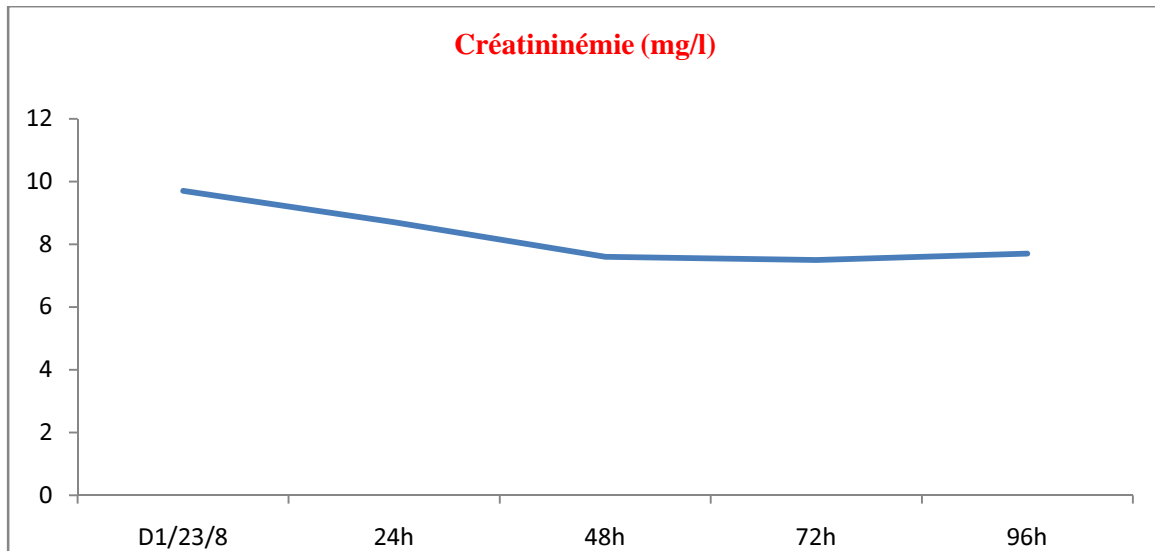


Figure 37 : Représentation graphique de l'évolution de la créatininémie au cours de l'hospitalisation de Mr B.W.

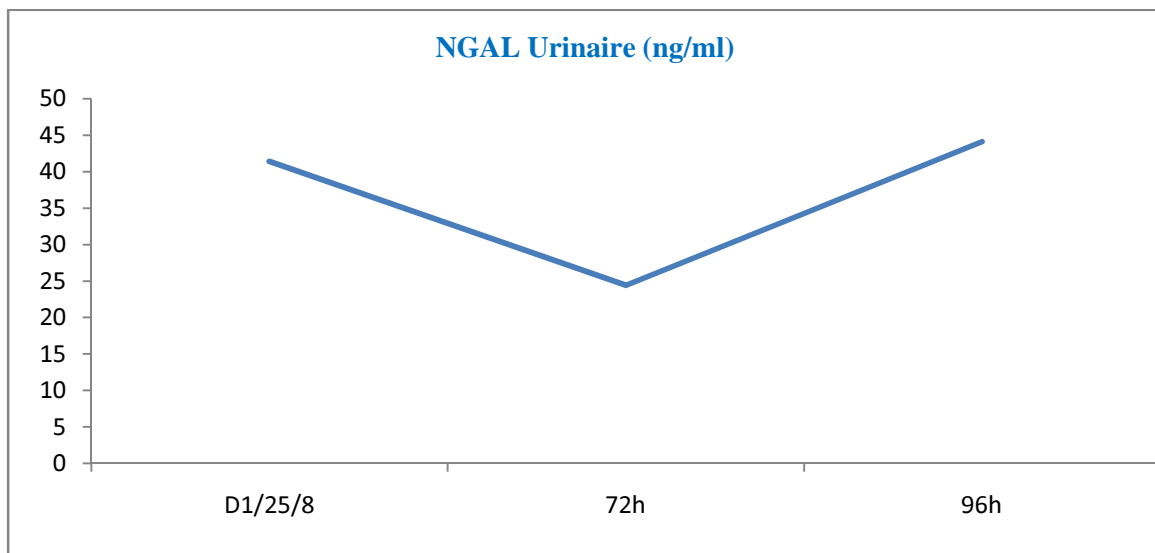


Figure 38 : Représentation graphique de la cinétique de la NGAL urinaire au cours de l'hospitalisation de Mr B.W.

26. Cas N° : 26 Mr EL O. M. :

Patient âgé de 53 ans, admis pour une Exacerbation de Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive sur Pneumopathie, ayant comme signes biologiques à l'admission :

- Urémie : 0.4 g/l
- Créatininémie : 4.5 mg/l
- Taux de protides : 60 g/l

- Les résultats du suivi de la fonction rénale par dosage de l'urée et créatinine sanguines avec les résultats du dosage des paramètres urinaires 'NGAL, créatinine et protéines' :

Tableau XXXIII : Cinétique des différents paramètres sanguins et urinaires de Mr EL O. M. :

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Date	03/5	04/5	05/5	06/5	07/5	08/5	09/5
Urémie (g/l)	0.4	0.35	0.22	0.25	0.29	0.30	Décédé
Créatininémie (mg/l)	4.5	5.3	5.2	5.3	5.4	7.0	
Protéinurie (g/l)	0.09	0.05	1.54		0.09		
Créatininurie (mg/l)	655.0	392.0	310.0		258.0		
NGAL urinaire (ng/ml)					31.0		

IV. Classification des patients

Nos patients sont classés en 3 groupes 'Tableau XXXIV' en se basant sur la cinétique d'évolution de la créatininémie, et du taux du NGAL urinaire.

Tableau XXXIV : Répartition des 26 patients en 3 groupes

Groupe	Nombre de cas	Créatininémie	NGAL urinaire
A	9	Créatininémie > 12,5 mg/l	NGAL > 131,7ng/ml
B	10	Créatininémie < 12,5 mg/l, évoluant dans la fourchette des valeurs normale au cours de l'hospitalisation	NGAL > 131,7ng/ml
C	7	Créatininémie normal (< 12,5 mg/l)	NGAL normal (<131,7ng/ml)



Discussion

L'IRA est une complication grave qui survient fréquemment chez les patients hospitalisés. Pour les patients nécessitant une hospitalisation en unité de réanimation, la probabilité de présenter un dysfonctionnement rénal aigu pendant leur séjour est très élevée. L'évolution et la sévérité de l'IRA sont très variables d'un patient à l'autre et nécessitent parfois un traitement supplétif. Plus la maladie rénale aiguë est sévère, plus la mortalité est importante, et pour les patients qui survivent, l'absence de récupération d'une fonction rénale suffisante exige parfois un recours à une dialyse chronique [38].

I. Epidémiologie de l'IRA en réanimation:

a. Survenue de l'IRA en réanimation :

Parmi les 26 patients suivis au cours de notre étude, 9 patients ont développé une IRA avec augmentation de la créatininémie $> 12,5\text{mg} / \text{l}$, soit un pourcentage de 34,6%.

En effet l'incidence de l'IRA est très fréquente en réanimation, elle varie de 16–33 % [39]. La « SOAP study » a consisté en une observation de cohorte menée dans 198 centres de réanimation de 24 pays entre le 1er et le 15 mai 2002. Sur 3147 patients, 1120 soit 35,6% présentaient une IRA au cours de leur séjour en réanimation [40].

L'IRA en anesthésie réanimation peut résulter d'une atteinte aiguë primaire du rein, comme une glomérulonéphrite, une vascularite aiguë ou une néphrite interstitielle. Elle peut aussi être la conséquence d'un contexte aigu, comme l'activation de la cascade inflammatoire au cours d'un état de choc septique ou d'un syndrome inflammatoire, ou comme l'hypoperfusion lors d'un choc hémorragique ou d'un choc cardiogénique [41].

Chez la plupart des patients en IRA de réanimation ou avec une IRA acquise à l'hôpital, il existe une interaction additive de multiples facteurs de risque, de conditions associées,

d'interventions diagnostiques et thérapeutiques. Certains événements aigus, comme la déplétion volémique, l'hypotension artérielle, un état infectieux, l'usage de médicaments vasopresseurs, l'exposition à des 'substances' néphrotoxiques, participent à la survenue d'une IRA acquise à l'hôpital [42]. Le sepsis et l'hypoperfusion rénale semblent jouer un rôle majeur [43] et précédaient la survenue de l'IRA dans 70 % des cas, alors que 72 % des patients de réanimation en IRA présentaient un sepsis [39].

En effet 19,23 % de nos patients sont hospitalisés pour une sepsis, 27 % pour un état infectieux.

b. La mortalité et durée de séjour :

Dans notre étude 20 patients sont décédés parmi les 26 soit un pourcentage de 76,9 %. Brivet et al. [10], dans une étude prospective multicentrique sur six mois, dans 20 services de réanimation, ont inclus 360 patients avec une IRA définie par les critères suivants: une créatininémie > 310 μmol et/ou une urée plasmatique > 36 mmol, ou une augmentation des concentrations plasmatiques d'urée ou de créatinine telle que le taux observé est supérieur de 100 % au taux de base chez les patients en IR chronique préexistante (créatininémie > 150 μmol). Sur 360 patients en IRA, 217 ont été inclus dans l'étude au moment de leur admission en réanimation, et 143 après leur admission. Seuls 41 % de ces patients étaient considérés en bon état de santé dans les trois mois précédant leur admission en réanimation. La raison de leur admission en réanimation était d'origine médicale dans 78 % des cas, et une étiologie septique était observée chez 45,5 % des patients en IRA. Le type d'IRA était considéré comme prérénal dans 5 %, rénal dans 89 % et post-rénal dans 6 % des cas ; 58 % des patients sont décédés au cours de leur séjour à l'hôpital. Par une analyse logistique pas à pas, sept

variables ont été identifiées comme facteurs prédictifs de mortalité chez ces patients de réanimation en IRA :

- un âge > 75 ans ;
- une comorbidité élevée ;
- une hospitalisation précédant l'admission en réanimation ;
- la présence d'un sepsis ;
- la survenue retardée de l'IRA (au-delà des 2 premiers jours en réanimation) ;
- une oligurie < 500 ml/jour ;
- la sévérité de l'état du patient attestée par le score de SAPS II ou l'OSF à l'admission en réanimation.

Les auteurs concluaient que le taux de mortalité des patients en IRA requérant une prise en charge en soins intensifs demeurait élevé et recommandaient, pour conduire de futures séries sur l'IRA, de relever systématiquement comme données démographiques : l'âge, l'état de santé préexistant, les caractéristiques précises de l'IRA (précoce ou différée, oligurie, présence d'un sepsis), et la sévérité de l'état du patient attestée par les scores physiologiques de gravité relevés au moment de l'inclusion dans l'étude [10,13].

Ryckwaert et al. ont montré que la durée de séjour en réanimation était significativement plus élevée chez les patients ayant développé une IRA [44,45] ce qui rejoint

nos résultats : la durée de séjour des patients développant IRA est de 8,22 jours en moyenne, alors que celles des autres patients est de 5,94 jours en moyenne.

II. Traitement des cas :

A. Groupe A :

Tous les patients de ce groupe ont développé l'IRA sur un terrain de susceptibilité par rapport à leurs pathologies initiales (Méningo encéphalite tuberculeuse, Choc septique, Encéphalopathie hépatique, Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive et pancréatite aiguë). 'Tableau XXXV'

Durant le séjour, la créatininémie a augmentée atteignant des valeurs supérieures à 12,5 mg/l. L'augmentation de la NGAL urinaire est noté 24h à 48h en moyenne avant celle de la créatinine, témoignant d'une atteinte rénale aiguë précoce chez 7 patients. Pour 2 patients (8,9) on a noté une élévation de la créatininémie et de la NGAL urinaire le même jour.

Tableau XXXV : Profils cliniques des patients du groupe A

Cas	NOM ET PRENOM	Age	Sexe	DIAGNOSTIC D'ADMISSION	Durée De Séjour	Evolut°
1	Mme B.M.	62	F	Méningo Encéphalite Tuberculeuse	14j	D
2	Mme A. F.	40	F	Encéphalopathie Hépatique	3j	D
3	Mr M. A.	52	M	Méningo Encéphalite Tuberculeuse	15j	D
4	Mme Y. F.	35	F	Broncho pneumopathie chronique obstructive	15j	D
5	Mme EL H. N.	56	F	Encéphalopathie Hépatique	5j	T
6	Mme M. I.	68	F	Choc septique sur arthrite septique + Gangrène gazeuse	5j	D
7	Mme L. T.	57	F	CS sur vascularite lupique	3j	D
8	Mr M. Mohammed	22	M	Pancréatite Aigue post alcoolique	9j	D
9	Mr B. A.	70	M	Choc septique et Acido Cétose Diabétique	5j	D

En réanimation, le diagnostic d'IRA repose sur deux paramètres : l'élévation de la créatininémie, témoin de l'altération de la filtration glomérulaire et la baisse de la diurèse [46,47]. La créatininémie est un biomarqueur imparfait :

- ✓ Sa sécrétion varie avec l'âge, le sexe, la masse musculaire ;
- ✓ En cas d'IRA, sa sécrétion tubulaire est accrue ce qui peut contribuer à une surestimation du taux de filtration glomérulaire ;
- ✓ Son taux plasmatique s'accroît seulement quand la filtration glomérulaire a diminué de moitié (élévation retardée d'un à trois jours) ;
- ✓ Son taux plasmatique ne se stabilise que très tardivement après altération de la filtration glomérulaire [46,48].

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). La performance diagnostique de NGAL, dosé dans le plasma ou les urines, pour le dépistage de l'IRA dépend de nombreux facteurs. Les données expérimentales récentes sont en faveur de l'utilisation préférentielle du dosage urinaire de NGAL, de plus sur le plan analytique, les techniques de dosage du NGAL urinaire sont actuellement plus fiables que celles du dosage plasmatique [21]. Nickolas et al. ont étudié la NGAL chez les patients admis aux urgences d'un hôpital [49]. Chez 635 patients, le NGAL urinaire était mesuré à l'admission aux urgences. Le NGAL était significativement augmenté chez les patients présentant un AKI par rapport aux patients à fonction rénale normale, mais aussi compare aux patients insuffisants rénaux chroniques. A la

valeur seuil de 130 ng/ml, la sensibilité du NGAL pour distinguer un AKI d'une insuffisance rénale chronique, d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou encore d'une fonction rénale normale, était de 90 % pour une spécificité de 99 %. Ces chiffres étaient supérieurs aux autres marqueurs testés et en particulier à la créatinine plasmatique.

Dans une étude réalisée en 2007 par M. Zappitelli et al. sur une population de réanimation pédiatrique, le dosage de NGAL urinaire était prédictif de la survenue d'une IRA 48h avant l'augmentation de la créatininémie [50], des données en parfaite corrélation avec les résultats du groupe A sauf le huitième et le neuvième cas.

Dans le modèle animal d'IRA, l'expression de NGAL était très importante dans les 12 heures suivant l'agression [35]. Dans une étude réalisée par Mishra et al. en chirurgie cardiaque pédiatrique, 120 enfants ont été étudiés par un dosage de NGAL urinaire en post opératoire immédiat (H0), puis à H2, H6, H12 et H24 de la chirurgie : pour les 45 patients ayant développé un AKI le taux de NGAL était significativement supérieur à tous les temps étudiés, en comparaison aux patients sans AKI [51]. Cinétique qui n'a pas été respecté dans notre étude vue que l'agression rénale, en réanimation, est multifactorielle et le moment précis de cette agression reste plus aléatoire [21] raison pour laquelle on a noté une élévation de la créatininémie et NGAL urinaire le même jour pour le huitième et le neuvième cas à des valeurs de 397,6ng/ml et 1221,2ng/ml et que si on aurait des prélèvements urinaires à quelques heures avant la positivité de la créatininémie, on a pu détecter des valeurs de NGAL supérieures à la normale qui est de 131,7ng/ml.

B. Groupe B :

Le groupe B inclus les cas de 10 à 19. (Tableau XXXVI)

Ces 10 patients n'ont pas présenté une augmentation de la créatininémie (taux de créatininémie évoluait en restant dans la fourchette des valeurs normales) mais le dosage de la NGAL urinaire a retrouvé des **valeurs > 131,7ng/ml**, atteignant des chiffres très augmentés témoignant d'une brutalité de l'installation des lésions rénales et de leur degré de sévérité. En effet, la concentration sérique de la créatinine est fortement influencée par les changements de masse musculaire très fréquents chez les patients hospitalisés en unité de réanimation (dé nutrition, amyotrophie. . .) et par la sécrétion tubulaire [38,52]. D'autres facteurs influencent également la concentration en créatinine sérique tels que le poids corporel, la race, l'âge et le sexe [38,52]. De plus, les patients présentant une ARA sont souvent en état hémodynamique instable, et la lenteur d'élévation de la créatinine ne reflète donc que très imparfaitement et à distance l'état réel du fonctionnement rénal.

Un travail prospectif monocentrique en 2008 sur un collectif plus important de patients (n = 635) réalisé au service d'urgences de New York (USA) a démontré qu'une seule mesure de NGAL urinaire $\geq 130 \mu\text{g/g}$ créatinine était discriminante pour le diagnostic d'IRA et permettait de distinguer les patients en insuffisance rénale aiguë (avec créatininémie normale) de ceux ayant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale chronique ou une hyperazotémie pré-rénale [49], ce qui rejoint les résultats récoltés du groupe B où la confirmation du diagnostic d'IRA par créatininémie était limitée par le décès chez 9 patients et le transfert pour le dixième.

Tableau XXXVI : Profils cliniques des patients du groupe B

Cas	NOM ET PRENOM	Age	Sexe	DIAGNOSTIC D'ADMISSION	Durée De Séjour	Evolut°
10	Mme EL H. F.	39	F	Insuffisance Hépatique sévère	5j	D
11	Mr EL K. A.	28	M	Choc septique	5j	D
12	Mme E. L.	44	F	Choc obstructive sur Embolie Pulmonaire massive	3j	D
13	Mr K. A.	29	M	Méningite Miliaire	3j	D
14	Mr M. F.	33	M	Pneumonie	7j	D
15	Mr B. A.	70	M	Leptospirose	6j	T
16	Mr T. B.	30	M	Pneumopathie sur Immunodépression	2j	D
17	Mme G. M.	40	F	Choc septique	13j	D
18	Mr K. D.	62	M	Broncho pneumopathie chronique obstructive	9j	D
19	Mme S. M.	52	F	Pneumopathie Communautaire	2j	D

C. Groupe C :

Les patients de 20 à 26 représentent le groupe C qui est considéré comme groupe témoin négatif et dont les valeurs de créatininémie et NGAL urinaire sont restés normaux durant le séjour en réanimation. (Tableau XXXVII)

Tableau XXXVII : Profils cliniques des patients du groupe C

Cas	NOM ET PRENOM	Age	Sexe	DIAGNOSTIC D'ADMISSION	Durée De Séjour	Evolut°
20	Mr A. A.	29	M	Méningo Encéphalite / Acido Cétose Diabétique	2j	D
21	Mr EL M. M.	62	M	Broncho Pneumopathie chronique Obstructive	4j	D
22	Mme L. F.	54	F	Dépression mélancolique + Déshydratation	8j	T
23	Mr B. H.	56	M	Broncho Pneumopathie chronique Obstructive	4j	T
24	Mr L. Mohammed	61	M	Méningite à liquide claire	9j	T
25	Mr B. W.	24	M	Intoxication à la dépakine	11j	T
26	Mr EL O. Mohammed	53	M	Exacerbation de Broncho Pneumopathie chronique Obstructive / Pneumopathie	8j	D

III. Intérêt du NGAL dans la détermination du type d'insuffisance rénale aiguë :

[35,53,54]

Un intérêt supplémentaire pour le praticien peut être de déterminer le type d'insuffisance rénale aiguë. En effet, selon la nature de l'agression rénale, le potentiel de récupération diffère et la possibilité de récupération rapide peut être une information importante pour guider la prise en charge. Singer et al. ont ainsi étudié 161 patients présentant une insuffisance rénale aiguë [53]. Après exclusion des AKI obstructives, 145 patients ont été classés entre AKI fonctionnel (n = 32), organique (n = 75) ou non identifié (n = 38). Le taux de NGAL était significativement plus élevé chez les patients avec une cause organique (> 104 ng/ml). Cette étude met néanmoins en évidence la difficulté à classer de manière formelle les patients selon le mécanisme d'agression rénale (38 patients inclassables) sur des critères non histologiques. Chez 109 patients nécessitant une épuration extra- rénale, le NGAL plasmatique à l'initiation de la dialyse était retrouvé comme un facteur indépendant de mortalité à J28 dans l'étude de Kumpers [54]. Ce résultat ajoute donc une valeur pronostique à ce biomarqueur lors de la mise en route de l'épuration extra- rénale.

IV. Principaux domaines d'utilisations de la NGAL : [34]

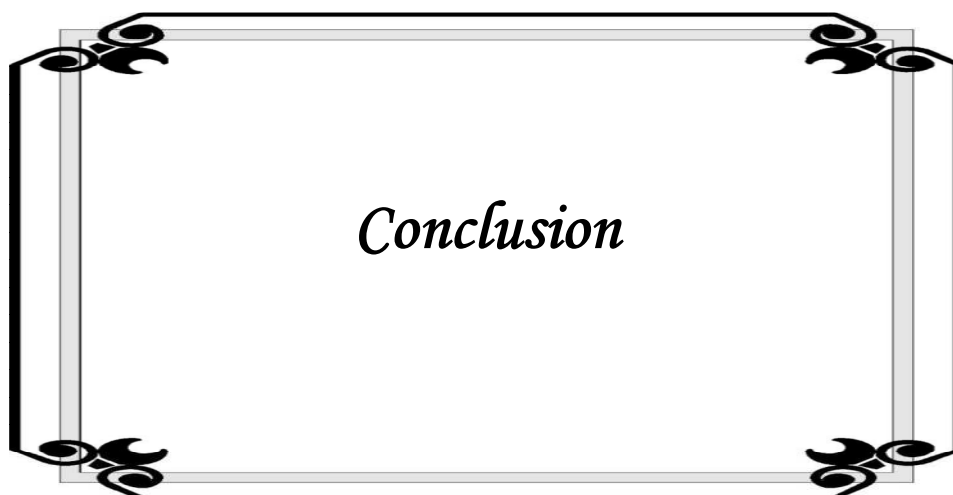
En plus d'être un marqueur de diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë de manière plus précoce qu'avec le score de RIFLE, le NGAL est un :

- marqueur précoce de l'insuffisance rénale aiguë en suivi de chirurgie cardiaque de l'enfant et de l'adulte ;
- marqueur discriminant entre insuffisance rénale aiguë ; insuffisance rénale chronique ou hyperazotémie prérénale dans un service d'urgence.

V. Limites de l'étude :

- Etude monocentrique
- Effectif faible, puissance statistique faible
- La concentration urinaire du NGAL peut être modifiée par la présence d'une infection urinaire non recherchée et non documentée
- Dossiers incomplets des patients : manque de la diurèse, clairance de la créatinine, ionogramme urinaire,
- Absence de gold standard permettant de définir l'IRA et sa classification (pré rénale, rénale, post rénale)

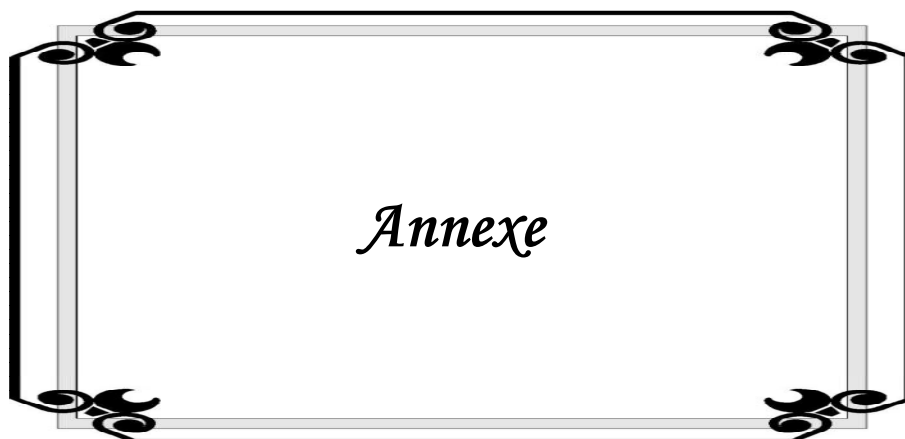
D'autres études prospectives multicentriques, portant sur des échantillons plus important devront être menées, afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs.

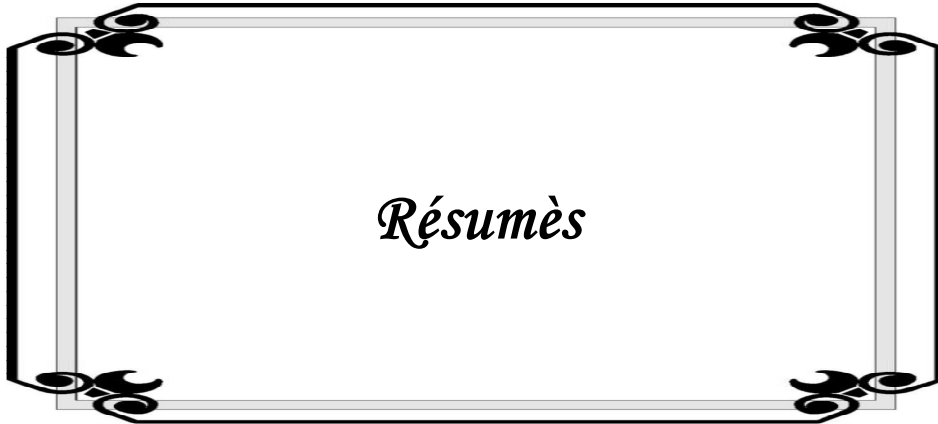


Le dosage du NGAL, biomarqueur libéré dans les urines par le rein lésé à un stade précoce de l'agression pourrait :

- amener une réaction thérapeutique rapide afin de prévenir ou de limiter la progression de l'IRA,
- détecter très précocement un dysfonctionnement rénal,
- différencier une NTA débutante des autres formes d'atteintes rénales (prérénales, glomérulaires, vasculaires, interstitielles ou obstructives),
- permettre un monitoring des effets du traitement engagé,
- et prédire le besoin d'un recours à une épuration extrarénale, le devenir de la fonction rénale à long terme et la mortalité.

Nos résultats montrent que NGAL, lorsqu'il est dosé dans les urines, est un bon biomarqueur d'atteinte rénale aiguë. L'intégration de ce biomarqueur seul ou en association avec d'autres marqueurs d'atteinte rénale aiguë pourrait être judicieuse afin d'augmenter la performance du diagnostic, qui est influencée par le délai entre l'agression et le dosage. En réanimation, l'agression rénale est souvent multifactorielle (défaillance multiviscérale, atteintes néphrotoxiques) et le moment précis de l'agression rénale reste plus aléatoire.





RESUME

Titre : L'intérêt de la NGAL urinaire dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale aiguë

Auteur: Mr. Mohammed Amine ABOUROU

Encadrant : Pr L. BENCHEKROUN sous la direction de Pr. L. CHABRAOUI

Mots clés : Diagnostic précoce, insuffisance rénale aiguë, nouveaux biomarqueurs de l'insuffisance rénale aiguë, NGAL

Objectif : L'objectif de ce travail était de montrer l'apport du dosage urinaire de la neutrophil gélatinase associated lipocalin, biomarqueur précoce, dans le diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë chez des patients hospitalisés en Réanimation Médicale.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle et prospective concernant le suivi de la fonction rénale de 26 patients pris en charge au service de réanimation médicale de l'Hôpital Ibn Sina CHU Rabat-Salé. L'étude s'est déroulée sur une période de 11 mois allant de mars 2012 jusqu'au mois de janvier 2013 inclus.

Résultats :

26 patients ont été suivis durant leur séjour dans le service. Il s'agit de 14 hommes et 12 femmes, soit un sexe Ratio H/F=1,1.

L'âge moyen des patients est de 48 ans avec des extrêmes d'âge 22 et 76 ans.

Les 26 patients se répartissent en 19 cas positifs et 7 cas négatifs avec :

- 19 patients ayant un dosage de NGAL positif
 - ❖ Chez 9 patients ayant développé une insuffisance rénale aiguë la créatininémie a augmenté et a atteint des valeurs supérieures à 12,5 mg/l. La positivité de la NGAL urinaire était déclarée 24h à 48h avant la positivité de la créatininémie témoignant d'une atteinte rénale aiguë précoce chez 7 patients. Pour deux patients, les deux paramètres créatininémie et NGAL urinaire se sont positivés le même jour.
 - ❖ 10 patients ont un taux du NGAL élevé avec une créatininémie qui a évolué tout en restant normale au cours de leurs hospitalisations.
- 7 patients ayant un dosage négatif de NGAL : leurs taux du NGAL urinaire et la créatininémie sont restées normaux au cours de leurs hospitalisations.

Conclusion: La NGAL, lorsqu'elle est dosée dans les urines, est un bon biomarqueur d'atteinte rénale aiguë. L'intégration de ce biomarqueur seul ou en association avec d'autres marqueurs d'atteinte rénale aiguë pourrait être judicieuse afin d'augmenter la performance diagnostique.

SUMMARY

Title: The interest of urinary NGAL in the early diagnosis of acute renal failure

Author: Mr. Mohammed Amine ABOUROU

Supervisor: Prof. L. BENCHEKROUN under the direction of Prof. L. CHABRAOUI

Key words: Early diagnosis, acute renal failure, new biomarkers for acute renal failure, NGAL

Objective: The objective of this work was to show the contribution of urinary assay neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), an early biomarker in the diagnosis of acute renal failure in hospitalized patients in the Medical Intensive Care Unit of Hospital Ibn Sina Hospital Rabat-Sale.

Materials and Methods: This is a single-center observational and prospective study on the monitoring of renal function of 26 patients treated in ICU Medical Hospital Ibn Sina Hospital Rabat-Sale. The study was conducted over a period of 11 months from March 2012 to January 2013 inclusive.

Results:

26 patients were followed during their stay in the service (one to two weeks). These 14 men and 12 women, a sex ratio M/W=1.1

The average age of patients was 48 years with extremes of age 22 and 76 years.

Among the 26 cases, 9 patients developed acute renal failure with a percentage of 34.6%.

The 26 patients are divided into 19 positive cases and 7 cases negative:

- Positive cases: '19 patients with NGAL assay positive '
 - ❖ In 9 patients developed acute renal failure plasma creatinine increased and reached above 12.5 mg / l. The positivity of urinary NGAL was declared 24h to 48h before the positivity plasma creatinine reflecting early acute kidney injury in 7 patients. For two patients, both parameters plasma creatinine and urinary NGAL were correctly staged the same day.
 - ❖ 10 patients have a high rate of NGAL with plasma creatinine has evolved while remaining normal during their hospitalization.
- Negative cases '7 patients with a negative determination of NGAL': their rate of urinary NGAL and plasma creatinine remained normal during their hospitalizations.

Conclusion: The NGAL, when assayed in the urine, is a good biomarker of acute kidney injury. The integration of this biomarker alone or in combination with other markers of acute kidney injury might be wise to increase the diagnostic performance.

ملخص

العنوان: :: قيمة العدلة الجيلاتينية المرتبطة بالليكالين الموجودة في البول في التشخيص المبكر للفشل الكلوي الحاد
الكاتب: محمد أمين أبو رو
المشرف: أستاذة ليلى بنشقرون تحت إشراف الاستاذ لعياشي الشبراوي
الكلمات الأساسية: التشخيص المبكر، الفشل الكلوي الحاد، العلامات البيولوجية الجديدة للفشل الكلوي الحاد، العدلة الجيلاتينية المرتبطة بالليكالين

الهدف: الهدف من هذا العمل: إظهار مساهمة العدلة الجيلاتينية المرتبطة بالليوكالين (ع.ج.م.ل) في التشخيص المبكر للفشل الكلوي الحاد لمرضى وحدة العناية المركزة الطبية للمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا الرباط سلا.

الوسائل و الطرق: دراسة استطلاعية ل 26 مريضا عولجوا في وحدة العناية المركزة الطبية للمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا الرباط سلا، لمدة 11 شهرا من مارس 2012 حتى يناير 2013.

النتيجة:

تم تتبع 26 مريضا خلال فترة الدراسة: 14 رجلا و 12 امرأة بنسبة جنس 1.1 %
 لقد كان متوسط عمر المرضى 48 سنة مع نقيضي العمر 22 و 76 سنة
 من بين الحالات 26 طور 9 منهم فشلا كلويا حادا مما يمثل نسبة 34.6% وتوفي 20 منهم مما يمثل نسبة 76.9%
 -حسب نتائج التحاليل الطبية تم تقسيم الحالات إلى مجموعتين:
 *مجموعة الضوابط الإيجابية التي تضم 19 مريضا انقسمت بدورها إلى مجموعتين:
 -مجموعة تميزت بزيادة قيمة الكيراتنين في الدم حتى تجاوزت قيمتها العادية 12.5 مغ/ل تضم هذه المجموعة 9 تسعة مرضى انقسموا إلى فئتين:
 *فئة مكونة من 7 حالات أعلن فيها إيجابية ع.ج.م.ل البولية ما بين 24 و 48 ساعة وذلك قبل ارتفاع نسبة الكرياتنين في الدم، دالة على إصابة كلوية حادة مبكرة
 *فئة مكونة من الحالتين المتبقيتين والتي كانت عندهما إيجابية ع.ج.م.ل البولية وارتفاع قيمة الكرياتنين في الدم متزامنتين.
 *المجموعة المكونة من 10 مرضى والدين لديهم نسبة عالية من ع.ج.م.ل مع تطور قيمة الكرياتنين في الدم في حين تبقى طبيعية طيلة مدة الاستشفاء.
 *مجموعة الضوابط السلبية لقد ضمت 7 مرضى بقيت عندهم قيمة ع.ج.م.ل في البول والكرياتنين في الدم عادية طيلة مدة الاستشفاء .

خاتمة: يعتبر قياس قيمة ع.ج.م.ل في البول علامة من العلامات البيولوجية الجيدة للكشف عن الإصابة بالفشل الكلوي الحاد. دمج هذه العلامة البيولوجية وحدها أو بالاشتراك مع علامات أخرى قد يمكن من الرفع من أداء وسائل التشخيص.



Bibliographie

1. **X. Valette, N. Terzi, D. du Cheyron.** Quelle définition pour l'insuffisance rénale aiguë ? *Réanimation.* **2010**;19:431-40.
2. **N. Lameire.** Physiopathologie et prévention de l'insuffisance rénale aiguë. *Insuffisance rénale aiguë en réanimation.* Elsevier SAS.**2003** :p37.
3. **R. Bellomo, C. Ronco, JA. Kellum, RL. Mehta, P. Palevsky.** Acute dialysis quality initiative workgroup. Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* **2004**;8:R204-12.
4. **J. Liotier.** Biomarqueurs et insuffisance rénale aiguë. *Le praticien en anesthésie réanimation.* **2012**;16 :9-18.
5. **SM. Bagshaw, S. Uchino, D. Cruz, R. Bellomo, H. Morimatsu, S. Morgera et al.** A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* **2009**;24:2739-44.
6. **RL. Mehta, JA. Kellum, SV. Shah, BA. Molitoris, C. Ronco, DG. Warnock et al.** Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* **2007**;11:R31.
7. **C. Cornet, M.-R. Losser, L. Jacob.** Insuffisance rénale aiguë. *EMC* : 25-100-A-30.
8. **K. Nash, A. Hafeez, S. Hou.** Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* **2002**;39:930-6.
9. **N. Shusterman, BL. Strom, TG. Murray, G. Morisson, SL. West, G. Maislin.** Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. *Clinical epidemiologic study.* *Am J Med.* **1987**;83:65-71.
10. **FG. Brivet, P. Loirat, PJ. Landais.** Acute renal failure in intensive care units- causes, outcome, and prognosis factors of hospital mortality ; a prospective multicenter study. *French Study Group on Acute Renal Failure.* *Crit Care Med.***1996**;24:192-8.
11. **A. de Mendonca, JL. Vincent, PM. Suter, R. Moreno, NM. Dearden, M. Antonelli et al.** Acute Renal Failure in the ICU : risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.***2000**;26:915-21.
12. **S. Uchino, R. Bellomo, H. Morimatsu, S. Morgera, M. Schetz, I. Tan et al.** Continuous renal replacement therapy : A worldwide practice survey : The Beginning and Ending supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. *Intensive Care Med.***2007**;33:1563-70.
13. **D. Payen, C. Berton.** Insuffisance rénale aiguë : épidémiologie, incidence et facteurs de risque. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.***2005**;24:134-139.

14. **S. Uchino, JA. Kellum, R. Bellomo, GS. Doig, H. Morimatsu, S. Morgera, et al.** Acute renal failure in critically ill patients : a multinational, multicenter study. *JAMA*.**2005**;294:813-8.
15. **F. Liano, C. Felipe, MT. Tenorio, M. Rivera, V. Abreira, JM. Saez-de-Urturi, et al.** Long-term outcome of acute tubular necrosis: a contribution to its natural history. *Kidney Int.* **2007**;71:679-86.
16. **O. Liangos, R. Wald, JW. O'Bell, L. Price, BJ. Pereira, BL. Jaber.** Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients : a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2006**;1:43-51.
17. **N. Lameire, W. Van Biesen, R. Vanholder.** Acute renal failure. *Lancet*.**2005**;365:417-30.
18. **L. Cole, R. Bellomo, W. Silvester, JH. Reeves.** A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a "closed" ICU system. *Am J Respir Crit Care Med*.**2000**;162:191-6.
19. **SJ. Gruber, CJ. Shapiro.** Nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*.**2003**;348:2257-9.
20. **J. Fichet.** Biomarqueurs de l'insuffisance rénale aiguë. *Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation*.**2012**;31:2-4.
21. **A. Gagneux-Brunon, P. Delanaye, D. Legrand, E. Cavalier, C. Mariat.** NGAL, biomarqueur de lésion rénale : point d'étape en 2012. *Néphrologie & Thérapeutique*. **2012**;8:508-15.
22. **B. Dussol.** Méthodes d'exploitation de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*.**2011**;26 :6-12.
23. **M. Andro, S. Estivin, E. Comps, A. Gentric.** Evaluation de la fonction rénale au-delà de 80 ans : formule de Cockcroft et Gault ou modification of diet in renal disease ?. *La revue de médecine interne*.**2011**;32:698-702.
24. **J. Liotier, J.-M. Constantin, L. Goopaloo, A. Lautrette.** Evaluation de l'insuffisance rénale aiguë : les biomarqueurs rénaux. *Thérapeutiques. Médecine*. **Novembre2009**:395-8.
25. **RW. Shrier.** Need to intervene in established acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* **2004**;15:2756-8.
26. **G. Filler, A. Bokenkamp, W. Hofmann, T. Le Bricon, C. Martinez-Bru, A. Grubb.** Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem.* **2005**;38:1-8.
27. **P. Devarajan, J. Mishra, S. Supavekin, LT. Paterson, S. Steven Potter.** Gene expression in early ischemic renal injury: clues towards pathogenesis, biomarker discovery, and novel therapeutics. *Mol Genet Metab.* **2003**;80:365-76.

28. **SM. Bagshaw, G. Mortis, CJ. Doig, T. Godinez-Luna, GH. Fick, KB. Laupland.** One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. *Am J Kidney Dis.* **2006**;48:402-9.
29. **VR. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens.** Serum cystatine C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* **2002**;40:221-6.
30. **WK. Han, G. Wagener, Y. Zhu, S. Wang, HT. Lee.** Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2009**;4:873-82.
31. **VS. Vaidya, SS. Waikar, MA. Ferguson, FB. Collings, K. Sunderland, C. Gioules, et al.** Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci.* **2008**;1:200-8.
32. **WK. Han, V. Bailly, R. Abichandani, R. Thadhani, JV. Bonventre.** Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* **2002**;62:237-44.
33. **XL. Liang, SX. Liu, YH. Chen, LJ. Yan, H. Li, HJ. Xuan, et al.** Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers.* **2010**;15:332-9.
34. **L. Roszyk, V. Spain.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): caractéristiques immuno-analytiques. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* **2012**;27:365-368.
35. **J. Fichet.** NGAL et insuffisance rénale aiguë. *Annales de françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* **2012**;31 :5-7.
36. **S. Supavekin, W. Zhang, R. Kucherlapati, FJ. Kaskel, LC. Moore, P. Devarajan.** Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int.* **2003**;63:1714-24.
37. **N. Paragas, A. Qiu, Q. Zhang, B. Samstein, S-X. Deng, KM. Schmidt-Ott, et al.** The Ngal reporter mouse detects the reponse of the kidney to injury in real time. *Nat Med.* **2011**;17:216-22.
38. **M. Moonen, V. Fraipont, L. Radermacher, C. Masset, E. Firre, X. Warling.** L'insuffisance rénale aiguë : du concept à la pratique. *Néphrologie&Thérapeutique.* **2011**;7:172-177.
39. **AB. Groeneveld, DD. Tran, J. Van Der Meulen, JJ. Nauta, LG. Thijs.** Acute Renal Failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron.* **1991**;59:602-10.

40. **D. Payen, for the SOAP study.** Early and late renal failure in ICU. Incidence and predictors of mortality and morbidity. In: ESICM; **2003**; Amsterdam; Intensive Care Med. **2003**; suppl, abstract 614.
41. **MR. Losser, V. Faivre, D. Payen.** The multiple organ failure and the kidney. In: TW. Ewans, MP. Fink, editors. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness. Heidelberg, Germany: springer-verlag; **2001**:239-52.
42. **RL. Lins, SL. Chew, R. Daelamans.** Epidemiology of Acute Renal Failure. In: R. Bellomo, C. Ronco, editors. Acute Renal Failure in the critically III. Heidelberg, Germany: Springer Verlag; **1995**:147-59.
43. **F. Jochimsen, JH. Schafer, A. Maurer, A. Distler.** Impairment of renal function in medical intensive care: predictability of acute renal failure. Crit Care Med. **1990**;18:480-5.
44. **S. Kallel, Z. Triki, M. Abdenadher, I. Frikha, A. Jemel, A. Karoui.** L'insuffisance rénale aiguë après chirurgie cardiaque : évaluation des critères RIFLE. Néphrologie & Thérapeutique. **2013**;9 :108-114.
45. **F. Ryckwaert, G. Boccara, J. Frappier, PH. Colson.** Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. Crit Care Med. **2002**;30:1495-8.
46. **F. Camou, S. Oger, C. Paroissin, E. Guilhon, O. Guisset, G. Mourissoux, et al.** Le dosage plasmatique de Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) prédit la défaillance rénale au cours du choc septique dès l'admission en réanimation. Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation. **2013**;32 :157-164.
47. **L. Brochard, F. Abroug, M. Brenner, AF. Broccard, RL. Danner, M. Ferrer, et al.** An official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF statement: prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: an international consensus conference in intensive care medicine. Am J Respir Crit Care Med. **2010**;181:1128-55.
48. **SM. Bagshaw, RT. Gibney.** Conventional markers of kidney function. Crit Care Med. **2008**;36(4 suppl.):S152-8.
49. **TL. Nicolas, MJ. O'Rourke, J. Yang, ME. Sise, PA. Canetta, N. Barasch, 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.
50. **M. Zappitelli, KK. Washburn, AA. Arikan, L. Loftis, Q. Ma, P. Devarajan, 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.
51. **J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi, MM. Mitsnefes, Q. Ma, C. Kelly, et al.** Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet. **2005**;365:1231-8.

- 52. S. Tomlanovich, H. Golbetz, M. Perlroth, et al.** Limitation of creatinine in quantifying the severity of cyclosporine-induced chronic nephropathy. *Am J Kidney Dis.***1986**;8:332-7.
- 53. E. Singer, A. Elger, S. Elitok, R. Kettritz, TL. Nickolas, J. Barasch, et al.** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int.***2011**;80:405-415.
- 54. P. Kumpers, C. Hafer, A. Lukasz, R. Lichtinghagen, K. Brand, D. Fliser, et al.** Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of RRT predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.***2010**;14:R9.

Serment de Galien

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي
بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 83

سنة: 2013

قيمة العدلة الجيلاتينية المرتبطة بالليبيكالين الموجودة في البول في التشخيص المبكر للفشل الكُلوي الحاد

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: محمد أمين أبورو

المزاد في 14/03/1986 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التشخيص المبكر، الفشل الكلوي الحاد، العلامات البيولوجية الجديدة للفشل الكلوي

الحاد، العدلة الجيلاتينية المرتبطة بالليبيكالين

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد : العياشي الشبراوي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة : ليلي بنشقرون

أستاذة مبرزة في الكيمياء الحيوية

السيد : أمين علي زكواغ

أستاذ في الإنعاش الطبي

السيدة : سناء بوحساين

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة : نعيمة أوزدون

أستاذة في أمراض الكلي