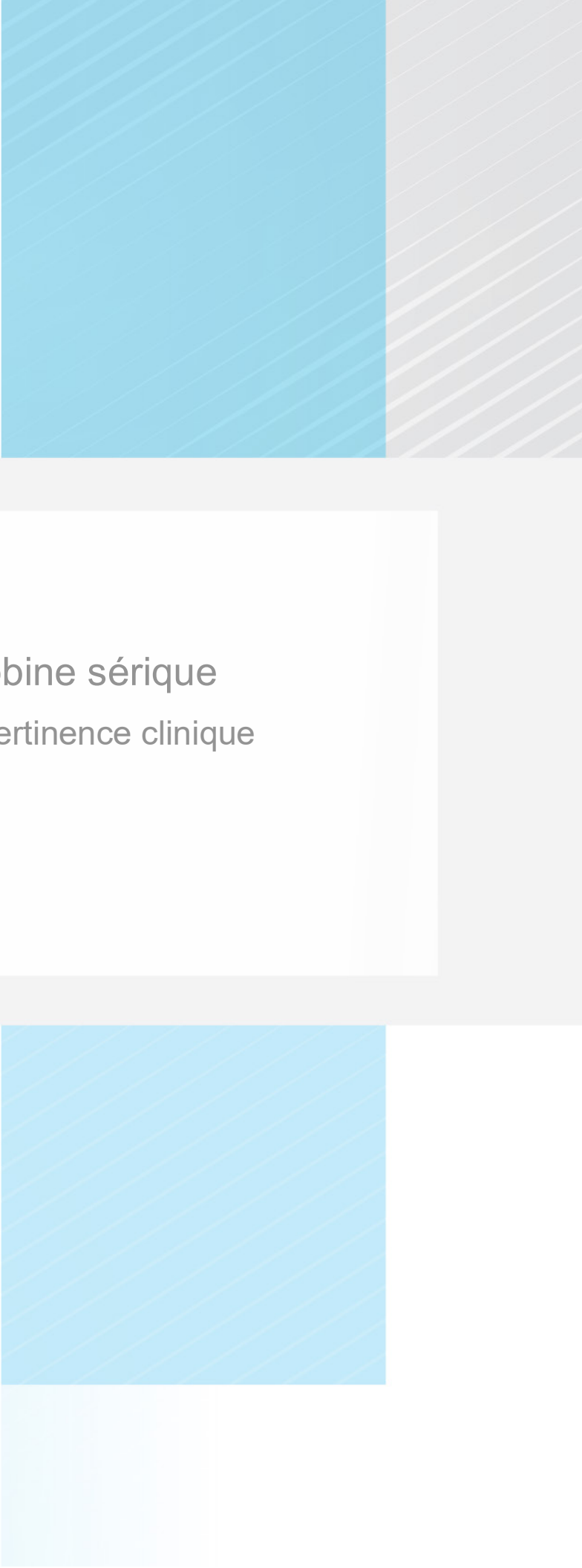


Dosage de la myoglobine sérique
Avis d'évaluation de la pertinence clinique

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Dosage de la myoglobine sérique

Avis d'évaluation de la pertinence clinique

Rédaction

Frédéric Breton

Collaboration

Anne Bergeron

Coordination scientifique

Éric Potvin

Direction

Sylvie Bouchard

Yannick Auclair

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteur principal

Frédéric Breton, B. Sc.

Collaboratrice interne

Anne Bergeron, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Adjoint à la direction

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN 978-2-550-89224-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage de la myoglobine sérique – Avis d'évaluation de la pertinence clinique. Rédigé par Frédéric Breton. Québec, Qc : INESSS; 2021. 34 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^r Jean-François Tanguay, cardiologue à l'Institut de cardiologie de Montréal

D^r Robert Charbonneau, néphrologue au CHU de Québec

D^{re} Sophie Gosselin, médecin d'urgence à l'Hôpital Charles-Le Moyne

D^{re} Emily Gibson McDonald, médecine interne, McGill – Hôpital Royal Victoria

D^{re} Danielle Pilon, médecine interne au CHUS – Hôpital Fleurimont

D^r Martin Albert, médecine de soins intensifs, médecine interne au CHUM – Hôpital du Sacré-Cœur

D^r Rémi Lajeunesse, médecine interne à l'IUCPQ

Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale (CSABM)

D^r François Rousseau, médecin biochimiste, chef du Département de médecine de laboratoire, CHU de Québec – Université Laval; professeur titulaire, Université Laval (président)

D^r Lambert Busque, hématologue, chef de service du diagnostic moléculaire clinique, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal; professeur titulaire, Université de Montréal; directeur médical de C3i (vice-président)

D^r Guy Fink, biochimiste clinique, CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke; professeur associé, Université de Sherbrooke

D^r Cédric Yansouni, microbiologiste-infectiologue, CUSM; directeur adjoint, Centre J.D. MacLean pour maladies tropicales; professeur adjoint, Université McGill

M^{me} Suzanne K. Bédard, membre citoyenne

Déclaration d'intérêts

Tous les membres ont participé aux délibérations et aucun ne s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
1. CONTEXTE CLINIQUE DE L'ÉVALUATION	1
1.1. Contexte clinique	1
1.1.1 Syndrome coronarien aigu.....	1
1.1.2 Rhabdomyolyse	1
1.2. Justification de l'évaluation.....	2
1.3. Brève description de la situation actuelle.....	2
1.4. Patients ciblés	2
2. MÉTHODOLOGIE.....	3
2.1. Question décisionnelle	3
2.2. Questions d'évaluation.....	3
2.3. Stratégies de repérage de l'information scientifique.....	3
2.4. Sélection des publications et extraction des données	3
2.5. Collecte des données contextuelles	4
2.6. Validation par les pairs.....	4
2.7. Formulation de la recommandation	4
3. PERTINENCE CLINIQUE	5
3.1. Diagnostic du syndrome coronarien aigu.....	5
3.1.1 Rapport d'évaluation des technologies.....	5
3.1.2 Revue systématique.....	7
3.1.3 Conclusion	8
3.2. Pronostic d'insuffisance rénale aiguë causée par la rhabdomyolyse	8
3.2.1 Rapport d'évaluation des technologies.....	8
3.2.2 Revues systématiques	8
3.2.3 Études primaires	9
3.2.4 Conclusion	11
4. POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE	12
4.1. Cardiologie	12
4.2. Rhabdomyolyse	12
5. PERSPECTIVE DES EXPERTS CONSULTÉS	13
6. RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION.....	14
7. RECOMMANDATION DE L'INESSS.....	15
ANNEXE A.....	16
Données médico-administratives concernant le dosage de la myoglobine sérique et d'autres marqueurs au cours des quatre dernières années	16
ANNEXE B.....	17
Stratégie de repérage d'information scientifique.....	17

ANNEXE C.....	19
Listes des sites Web consultés (associations professionnelles, organisations d'évaluation des technologies et organismes gouvernementaux).....	19
ANNEXE D.....	21
Diagramme de sélection des publications.....	21
ANNEXE E.....	22
Description des documents scientifiques retenus pour l'évaluation dans le contexte du syndrome coronarien aigu	22
ANNEXE F	26
Description des documents scientifiques retenus pour l'évaluation dans le contexte de la rhabdomyolyse.....	26
RÉFÉRENCES.....	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Performance de différents marqueurs pour le diagnostic précoce du syndrome coronarien aigu	6
Tableau 2	Performance des dispositifs rapides pour le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde	7
Tableau 3	Analyses de régression logistiques multiples des marqueurs pronostiques de l'insuffisance rénale aiguë	9
Tableau 4	Risque d'insuffisance rénale aiguë lorsque la créatine kinase ou la myoglobine sérique sont supérieures à leur valeur seuil respective	9
Tableau 5	Performance des marqueurs pour déterminer le risque d'insuffisance rénale aiguë en cas de rhabdomyolyse.....	10

RÉSUMÉ

	DOSAGE DE LA MYOGLOBINE SÉRIQUE
Objectif de l'analyse	L'analyse permet de déterminer la concentration de myoglobine libérée dans la circulation sanguine dans les cas de syndrome coronarien aigu.
Contexte de la demande	Le volume de ces analyses étant faible et en baisse, le ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'INESSS d'évaluer la pertinence de maintenir le dosage de la myoglobine sérique au <i>Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale</i> .
Données publiées	Les revues systématiques et les rapports d'évaluation des technologies montrent que l'analyse présente une utilité limitée en cardiologie et que le dosage des troponines est supérieur pour l'évaluation du syndrome coronarien aigu. Quelques études rétrospectives récentes et une prospective observationnelle suggèrent une corrélation entre la concentration de myoglobine sérique et le risque de développer de l'insuffisance rénale aigüe.
Positions et orientations d'organismes d'intérêt	Aucun organisme canadien, américain et européen ne recommande le dosage de la myoglobine sérique en cardiologie, depuis plusieurs années. Seulement deux guides traitant de la rhabdomyolyse ont été repérés et ils ne recommandent pas le dosage de la myoglobine pour prédire le risque de développer de l'insuffisance rénale aigüe.
Position des experts consultés	Les experts consultés sont unanimes quant à la désuétude de l'analyse en cardiologie. Les experts reconnaissent la corrélation entre la concentration sérique de myoglobine et le risque de développer une insuffisance rénale aigüe dans les cas de rhabdomyolyse. Toutefois, ils soulignent que les études ne démontrent pas d'avantage clinique à son utilisation. Pour ces raisons, les experts consultés sont d'avis que le dosage de la myoglobine sérique peut être retiré du <i>Répertoire</i>.
Recommandation	Suivant une délibération par les membres du Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale de l'Institut sur l'ensemble de la preuve, y compris la perspective des experts consultés, l'INESSS recommande de retirer le test du <i>Répertoire québécois des procédures de biologie médicale</i> .

1. CONTEXTE CLINIQUE DE L'ÉVALUATION

1.1. Contexte clinique

La myoglobine est une protéine présente dans le cytoplasme des cellules des muscles striés, tels que les cardiomyocytes et les muscles squelettiques. Elle constitue un réservoir d'oxygène et facilite son transport vers la mitochondrie. Toute lyse des cellules myocardiques ou des muscles squelettiques entraîne une libération précoce et rapide de la myoglobine dans la circulation sanguine. La myoglobine a une demi-vie sérique brève, soit entre 1 heure et 3 heures, puisqu'elle est rapidement filtrée par les reins. S'il n'y a pas de lésion cardiaque ou musculaire, on observe une concentration de myoglobine sérique inférieure à 90 µg/l et urinaire inférieure à 10 µg/l [Servonnet *et al.*, 2018].

1.1.1 Syndrome coronarien aigu

Le syndrome coronarien aigu résulte de l'obstruction d'une artère coronaire; le muscle cardiaque manque alors d'oxygène. L'ischémie qui s'ensuit conduit à des lésions du myocarde et, ultimement, à l'infarctus du myocarde.

La myoglobine a longtemps été le marqueur de référence pour établir le diagnostic précoce des syndromes coronariens aigus. Son dosage a été abandonné au profit des troponines à haute sensibilité (hsTnI et hsTnT) [Servonnet *et al.*, 2018].

La définition universelle d'une lésion du myocarde est une concentration élevée de troponine cardiaque (Tn) avec au moins une valeur supérieure au 99^e percentile de la limite normale supérieure [Thygesen *et al.*, 2018].

1.1.2 Rhabdomyolyse

Lorsque le phénomène de lyse des cellules du muscle squelettique est suffisamment important, on parle alors de rhabdomyolyse. Les circonstances qui mènent à la lyse de cellules des muscles squelettiques sont nombreuses. Chavez et ses collaborateurs [2016] les classent en causes héréditaires et acquises.

Parmi les causes héréditaires, notons les myopathies métaboliques et structurelles, la mutation de gènes liés aux canaux cellulaires, de Lipin-1, l'anémie falciforme et la rhabdomyolyse bénigne à l'effort.

Parmi les causes acquises, notons les traumatismes (p. ex. syndrome d'écrasement), l'effort physique intense, l'ischémie (p. ex. immobilisation, compression, thrombose), l'usage de drogues, d'alcool, de médicaments, des infections, les températures extrêmes, des endocrinopathies (p. ex. hyper/hypothyroïdie, complications diabétiques) et des toxines (p. ex. morsures d'araignées, piqûres de guêpes, venin de serpent) [Chavez *et al.*, 2016].

Les symptômes de la rhabdomyolyse sont très variables d'un patient à l'autre. Elle peut entraîner de la myalgie, un érythème cutané ou de l'œdème, et l'urine peut prendre une coloration foncée à cause de la myoglobinurie. La complication systémique qui en découle le plus fréquemment est l'insuffisance rénale aiguë (IRA); cette dernière survient dans 30 % à 35 % des cas [El-Abdellati *et al.*, 2013; Torres *et al.*, 2009].

Le diagnostic de la rhabdomyolyse repose habituellement sur une élévation de la créatine kinase sérique (CK) au-delà de 1 000 UI/l, soit environ 5 fois la valeur normale [Chavez *et al.*, 2016], alors que le test de référence pour prédire l'IRA qui peut en découler serait plutôt le dosage de la myoglobine sérique [Cervellin *et al.*, 2017].

1.2. Justification de l'évaluation

En raison du faible volume du dosage de la myoglobine sérique, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) se questionne sur la pertinence de maintenir cette analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*). Le MSSS a donc mandaté l'INESSS afin d'évaluer la pertinence clinique de cette analyse.

1.3. Brève description de la situation actuelle

Au Québec, le dosage de la myoglobine sérique est une analyse de hiérarchie régionale qui a été réalisée dans 7 à 9 établissements au cours des années 2014 à 2018.

Le dosage de la myoglobine sérique (code : 30 339) a été réalisé à 146, 138, 98 et 105 reprises au cours des 4 dernières années¹ ([annexe A](#)).

Au CHU de Québec, la majorité de ces analyses sont prescrites par des cardiologues². Toutefois, le dosage de la myoglobine n'est plus recommandé en cardiologie. Cette analyse est en effet jugée désuète, puisque les troponines sont à la fois plus sensibles et plus spécifiques que la myoglobine sérique³.

1.4. Patients ciblés

Les situations cliniques couvertes dans cet avis sont le syndrome coronarien aigu ainsi que l'IRA découlant de la rhabdomyolyse.

¹ Données obtenues du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

² Entretien téléphonique avec le D^r Joël Girouard, biochimiste médical au CHU de Québec (9 juillet 2019).

³ Entretien téléphonique avec le D^r Jean-François Tanguay, cardiologue à l'Institut de cardiologie de Montréal (10 juillet 2019).

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Question décisionnelle

Est-il pertinent, cliniquement, de maintenir le dosage de la myoglobine sérique au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*?

2.2. Questions d'évaluation

- 1) Quelles sont les preuves scientifiques qui montrent une amélioration de la santé ou une modification de la prise en charge des individus à la suite d'une évaluation de leur niveau de la myoglobine sérique?
- 2) Quelles sont les lignes directrices et recommandations des sociétés savantes concernant l'utilisation du dosage de la myoglobine sérique?

2.3. Stratégies de repérage de l'information scientifique

La stratégie de recherche, qui inclut des mots clés du vocabulaire libre et contrôlé (MeSH), a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique de l'INESSS. Elle se trouve à l'[annexe B](#). Comme la recherche préliminaire n'a pas permis de repérer de guides de pratique clinique récents recommandant le dosage de la myoglobine sérique, une limite temporelle de janvier 1999 jusqu'à juillet 2019 a été appliquée. Seuls les documents publiés en français et en anglais ont été retenus.

Les bases de données suivantes ont été interrogées : MEDLINE (PubMed), Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) et la base de données de l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). La recherche d'information a été complétée par la consultation de la bibliographie des articles retenus, de sites Web de sociétés savantes, d'organismes professionnels, réglementaires et gouvernementaux d'intérêt ([annexe C](#)).

2.4. Sélection des publications et extraction des données

Les études ont été sélectionnées par le professionnel scientifique responsable de l'évaluation en fonction des critères PICOTS (Population, Intervention, Comparateur, Résultat d'intérêt [de l'anglais *outcome*], Temporalité et Milieu d'intervention [de l'anglais *setting*]) établis. Les devis des études retenues étaient les rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, les revues systématiques avec ou sans méta-analyse, les études contrôlées à répartition aléatoire (*randomisées*) et les études primaires. Une recherche manuelle à partir des listes de références des documents consultés a également été effectuée. Le diagramme de sélection des publications est présenté à l'[annexe D](#).

L'extraction de l'information pertinente, issue des publications sélectionnées, a été réalisée par le professionnel responsable de l'évaluation, puis vérifiée par une professionnelle associée. Les tableaux de synthèse de ces données se trouvent en annexes [E](#) et [F](#).

2.5. Collecte des données contextuelles

Des experts ont été consultés afin de recueillir l'information pertinente à l'évaluation. Elle est résumée sous une forme narrative en exposant les principaux constats dans la section « Perspective des experts consultés » ([section 5](#)).

2.6. Validation par les pairs

L'information scientifique, issue de la littérature publiée et rapportée dans cet avis, a fait l'objet d'une révision interne indépendante, et ce, afin d'assurer son exactitude et son interprétation.

Le présent avis a fait l'objet d'une lecture externe par sept médecins experts désignés par leur association professionnelle respective.

2.7. Formulation de la recommandation

Une recommandation basée sur l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été émise par le Comité scientifique des analyses de biologie médicale (CSABM). Les différents enjeux et constats soulevés au cours de ce processus accompagnent la recommandation sous la forme de précisions propres à cette évaluation.

3. PERTINENCE CLINIQUE

Concernant le syndrome coronarien aigu, la revue sommaire de la littérature scientifique a permis de repérer deux rapports d'évaluation des technologies qui ont porté sur les marqueurs cardiaques dans les cas de maladie coronarienne [Goodacre *et al.*, 2013; HAS, 2010] ainsi qu'une revue systématique [Bruins Slot *et al.*, 2013].

Comme plusieurs années se sont écoulées depuis la publication de ces documents, les études primaires de 2010 et les plus récentes ont été scrutées pour repérer celles qui ont évalué l'utilité de la myoglobine sérique. Aucune étude primaire qui aurait évalué la performance du dosage de la myoglobine sérique pour établir le diagnostic du syndrome coronarien aigu n'a été repérée.

Aucun rapport d'évaluation des technologies qui aurait évalué la pertinence du dosage de la myoglobine sérique dans le contexte de la rhabdomyolyse et de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) qui peut en découler n'a été repéré. Une première revue systématique a établi l'état des connaissances sur la rhabdomyolyse [Chavez *et al.*, 2016] et une deuxième a évalué la performance de la créatine kinase pour prédire l'IRA induite par la rhabdomyolyse [Safari *et al.*, 2016].

Depuis 2010, cinq études primaires démontrant l'importance du dosage de la myoglobine sérique pour prédire le développement de l'IRA causée par la rhabdomyolyse ont été répertoriées [Vangstad *et al.*, 2019; Raju *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2013; El-Abdellati *et al.*, 2013; Premru *et al.*, 2013].

3.1. Diagnostic du syndrome coronarien aigu

3.1.1 Rapport d'évaluation des technologies

En 2010, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié un rapport d'évaluation des technologies portant sur les marqueurs cardiaques dans les cas de maladie coronarienne [HAS, 2010]. Concernant les marqueurs de nécrose myocardique recommandés dans les cas de maladie coronarienne, la HAS était d'avis que le marqueur alors recommandé était la troponine (T ou I). Accord fort (médiane 9, intervalle de distribution [8 à 9])⁴.

Selon ce même groupe de travail, la myoglobine sérique conserve également une utilité au cours des six heures qui suivent le début des symptômes en raison de sa forte valeur prédictive négative. Accord relatif (médiane 8, intervalle de distribution [6 à 9]).

⁴ Le groupe de travail était composé de 13 experts. À l'issue de la rédaction, le degré d'accord de chaque expert avec les positions énoncées a été recueilli sur une échelle de 1 (désaccord total) à 9 (accord total). L'intervalle de distribution des réponses permet de préciser la force de l'accord. Si l'intervalle des réponses est situé à l'intérieur des bornes d'une seule des 3 zones [1 à 3] ou [4 à 6] ou [7 à 9], il existe un accord « fort » entre les membres du groupe. Si l'intervalle des réponses empiète sur une borne (par exemple intervalles [1 à 4] ou [5 à 8]), il existe un accord qualifié de « relatif » entre les membres. En cas d'étalement des réponses sur l'ensemble des 3 zones ou de réponses comprises dans les 2 zones extrêmes [1 à 3] et [7 à 9], il existe un désaccord entre les membres concernant le caractère approprié d'une proposition.

Le National Institute for Health Research [Goodacre *et al.*, 2013] a réalisé un rapport d'évaluation des technologies qui avait pour objectif d'estimer la performance des biomarqueurs pour établir le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde. La revue de la littérature, qui s'étendait de 1995 à novembre 2010, a permis de répertorier 13 études qui ont évalué la performance diagnostique de la myoglobine sérique. Ainsi, la méta-analyse réalisée à partir de 4 606 patients indique que la myoglobine a une sensibilité de 62 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 35 % à 83 %) et une spécificité de 83 % (IC95 % : 35 % à 98 %) pour poser un diagnostic d'infarctus du myocarde. La précision du dosage de la myoglobine sérique est donc insuffisante pour en faire un test diagnostique approprié lorsqu'il est utilisé seul.

Le biomarqueur le plus performant dans ce contexte était la troponine; celle-ci présentait une sensibilité de 77 % à 80 % et une spécificité de 91 % à 93 %. Dans les études qui ont évalué la troponine, les auteurs ont rapporté les mesures de performance des différentes versions commerciales de la troponine à haute sensibilité alors disponibles. Ces mesures présentent une sensibilité de 83 % à 96 % et une spécificité de 72 % à 95 %. Les données sont présentées au tableau 1.

Tableau 1 Performance de différents marqueurs pour le diagnostic précoce du syndrome coronarien aigu

MARQUEURS (NOMBRE D'ÉTUDES)	SENSIBILITÉ % (IC95 %)	SPÉCIFICITÉ % (IC95 %)
Myoglobine sérique (13)	62 (35 à 83)	83 (35 à 98)
Troponine I (21)	77 (29 à 96)	93 (46 à 100)
Troponine T (11)	80 (33 à 97)	91 (53 à 99)
HtFABP quantitatif (8)	81 (50 à 95)	80 (26 à 98)
HtFABP qualitatif (9)	68 (11 à 97)	92 (20 à 100)
Albumine modifiée par ischémie (4)	77 (19 à 98)	39 (2 à 95)
Tests de troponine à haute sensibilité*		
ADVIA Centaur Ultra troponin I	86 (22 à 96)	89 % (40 à 97)
Abbott Architect troponin I	83 (58 à 95)	95 (67 à 100)
Roche HsTnT	96 (27 à 100)	72 (3 à 96)

Sigle et abréviation : HtFABP : *heart-type fatty acid binding protein*; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %.

*Les performances de celles-ci sont incluses dans l'analyse de la performance de la troponine I et T.

La méta-analyse de ces données comporte toutefois d'importantes limites, puisque le temps qui s'est écoulé entre l'apparition des symptômes et le dosage de la myoglobine ou de la troponine présentait d'importantes variations selon les études (temps médian pour la myoglobine sérique : 2,2 heures à 7,8 heures) et les valeurs seuils employées n'étaient pas constantes.

3.1.2 Revue systématique

Bruins Slot et ses collaborateurs [2013] ont réalisé une revue systématique des études qui ont évalué la performance des dispositifs rapides de détection des biomarqueurs cardiaques pour le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde. Ils se sont intéressés principalement aux résultats des analyses obtenus à l'intérieur d'une période de six heures suivant l'apparition des symptômes.

La revue de la littérature, qui s'étend de 1990 à 2012, a permis de répertorier 42 études qui ont évalué la performance d'un ou de plusieurs de ces marqueurs pour établir le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde, dont 13 études sur la myoglobine sérique, 13 sur la créatine kinase isoenzyme cardiaque, 29 sur la troponine et 13 sur les protéines liant les acides gras de type cardiaque (de l'anglais *heart type fatty acid binding protein*). Les données sur la performance déterminées dans ces études sont résumées au tableau 2.

Tableau 2 Performance des dispositifs rapides pour le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde

MARQUEURS (NOMBRE D'ÉTUDES)	SENSIBILITÉ (%)	SPÉCIFICITÉ (%)	VPP (%)	VPN (%)
Horizon < 6 heures				
Myoglobine (1)*	58	72	64	66
CK-MB (1)*	38	94	90	63
Troponine (5)*†	14 à 58	94 à 100	71 à 100	31 à 90
HtFABP (8)†	8,7 à 92	30 à 100	47 à 100	40 à 97
CK-MB + myoglobine + Tn (2)‡	21 à 81	77 à 92	60 à 91	59 à 66
Horizons plus longs ou non spécifiés				
Myoglobine (11)	39 à 87	23 à 94	16 à 80	73 à 98
CK-MB (11)	39 à 90	79 à 100	30 à 100	75 à 99
Troponine (23)	17 à 100	88 à 100	31 à 100	71 à 100
HtFABP (5)	76 à 100	71 à 97	78 à 91	83 à 100
CK-MB + myoglobine + Tn (6)	83 à 100	65 à 100	20 à 97	97 à 100

Sigles : CK-MB : créatine kinase isoenzyme cardiaque; HtFABP : de l'anglais *heart type fatty acid binding protein*; Tn : troponine; VPN : valeur prédictive négative; VPP : valeur prédictive positive.

* Une étude a été exclue, puisqu'elle n'était pas discutée dans la revue systématique et qu'elle présentait seulement des données de sensibilité.

† Ou médiane ≤ 3 heures.

‡ Dont une étude combinant seulement CK-MB et myoglobine.

La performance diagnostique de la myoglobine sérique comme marqueur précoce de l'infarctus du myocarde, qui ne repose que sur une seule étude, présente une sensibilité de 58 % et une spécificité de 72 % lorsque testée au cours des 6 premières heures.

Ce survol des données sur la performance des dispositifs pour établir rapidement le diagnostic de l'infarctus du myocarde indique que les tests alors disponibles ont tous une valeur prédictive modérée dans l'intervalle critique des six premières heures suivant l'apparition des symptômes.

Les auteurs ont conclu que le dispositif rapide idéal pour établir le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde n'est toujours pas disponible.

3.1.3 Conclusion

L'utilité diagnostique de la myoglobine sérique se limite aux six premières heures suivant l'apparition des symptômes du syndrome coronarien aigu. Dans ce contexte, sa performance diagnostique est insuffisante, et des marqueurs à la fois plus sensibles et plus spécifiques sont actuellement disponibles.

3.2. Pronostic d'insuffisance rénale aiguë causée par la rhabdomyolyse

3.2.1 Rapport d'évaluation des technologies

Aucun rapport d'évaluation des technologies qui aurait évalué la pertinence du dosage de la myoglobine sérique dans le contexte de la rhabdomyolyse et de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) qui peut en découler n'a été repéré.

3.2.2 Revues systématiques

Chavez et ses collaborateurs [2016] ont réalisé une revue systématique afin de faire l'état des connaissances sur, entre autres, la prise en charge de la rhabdomyolyse. Les auteurs rapportent que le dosage de la créatine kinase sérique est le biomarqueur communément utilisé pour poser le diagnostic de rhabdomyolyse. Leur revue de la littérature, qui s'étendait de 2006 à 2015, leur a permis de sélectionner 16 études pour rassembler des données épidémiologiques; 12 d'entre elles utilisaient la créatine kinase comme biomarqueur diagnostique. Concernant la prédiction de l'IRA qui peut découler de la rhabdomyolyse, le niveau sérique de la créatine kinase est traditionnellement considéré comme le meilleur biomarqueur [El-Abdellati *et al.*, 2013]. Toutefois, une étude rétrospective conduite auprès de 522 patients chez qui on a observé le phénomène de rhabdomyolyse indiquait que la créatine kinase sérique initiale n'est pas un marqueur prédictif adéquat pour le développement de l'IRA [Baeza-Trinidad *et al.*, 2015]. Une autre étude a rapporté qu'une concentration de myoglobine sérique supérieure à 15 mg/l a été fortement associée au développement de l'IRA dans une cohorte de 484 patients [Premru *et al.*, 2013].

La seconde revue systématique a estimé que la performance de la créatine kinase pour prédire le risque de développer de l'IRA dépend de l'étiologie de la rhabdomyolyse [Safari *et al.*, 2016]. En effet, bien que la relation entre la créatine kinase et le développement de l'IRA se soit traduite par un rapport de cotes statistiquement significatif de 1,04 (IC95 % : 1,01 à 1,07; $p < 0,001$), la relation entre la créatine kinase et le développement de l'IRA était marquée en situation de syndrome d'écrasement

(14,71 [IC95 % : 7,63 à 28,52]; p = 0,001), mais elle s'estompait dans les situations où la rhabdomyolyse n'était pas due à une blessure (0,99 [IC95 % : 0,92 à 1,06]; p = 0,08).

À la suite de cette analyse, Safari et ses collaborateurs [2016] ont conclu que la performance de la créatine kinase est insuffisante pour prédire l'IRA.

3.2.3 Études primaires

Parmi les études primaires retenues, celle d'El-Abdellati [2013] se démarque par le nombre de patients sur lesquels ont porté les analyses et par l'étendue des analyses réalisées. Cette étude avait pour objectifs d'évaluer la valeur prédictive de la créatine kinase et de la myoglobine concernant l'IRA induite par la rhabdomyolyse. Elle a porté sur 1 769 patients qui présentaient une rhabdomyolyse et qui avaient été admis aux soins intensifs, dont 345 avaient développé de l'IRA.

Considérant, entre autres, la combinaison de la créatine kinase et de la myoglobine sérique, un modèle de régression logistique multiple a été réalisé afin d'évaluer la valeur prédictive de l'IRA. La courbe ROC et l'aire sous la courbe ont été analysées puis la meilleure valeur seuil pour chacun des marqueurs a été établie (tableau 3).

Tableau 3 Analyses de régression logistiques multiples des marqueurs pronostiques de l'insuffisance rénale aigüe

MARQUEUR	AIRE SOUS LA COURBE	VALEURS SEUILS
Créatine kinase	0,759	> 773 U/l
Myoglobine sérique	0,790	> 368 µg/l

Abréviation : U/l : unités par litre.

El-Abdellati et ses collaborateurs [2013] ont classé les patients en quatre groupes selon leurs résultats pour les deux marqueurs et déterminé le risque de développer de l'IRA (tableau 4). Cette analyse montre que l'élévation de la créatine kinase seule ne permet pas de prédire l'IRA, mais que l'élévation de la myoglobine sérique y parvient indépendamment du dosage de la créatine kinase.

Tableau 4 Risque d'insuffisance rénale aigüe lorsque la créatine kinase ou la myoglobine sérique sont supérieures à leur valeur seuil respective

CONCENTRATIONS	RAPPORTS DE COTES (IC95 %)	VALEUR P
CK ≤ 773 U/l, Myoglobine sérique ≤ 368 µg/l	Référence	-
CK > 773 U/l, Myoglobine sérique ≤ 368 µg/l	1,06 (0,45 à 2,27)	0,881 8
CK ≤ 773 U/l, Myoglobine sérique > 368 µg/l	4,29 (2,71 à 6,8)	< 0,000 1
CK > 773 U/l, Myoglobine sérique > 368 µg/l	5,11 (3,03 à 8,63)	< 0,000 1

Abréviations : CK : créatine kinase; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Considérant que la myoglobine sérique permet de prédire le risque d'IRA, qu'elle atteint une valeur maximale plus rapidement que la créatine kinase, compte tenu de son rôle dans la rhabdomyolyse et de son coût peu élevé, les auteurs ont conclu que la myoglobine sérique devrait être testée de manière plus routinière dans les unités de soins intensifs chez les patients qui sont à risque de développer de l'IRA.

Hormis cette étude, quatre autres portant sur le dosage de la myoglobine sérique chez des patients en situation de rhabdomyolyse montrent l'efficacité de ce marqueur pour prédire l'IRA [Vangstad *et al.*, 2019; Raju *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2013; Premru *et al.*, 2013].

En effet Vangstad et ses collaborateurs [2019], dont l'étude exclut les patients traumatisés, ont déterminé dans un modèle de régression logistique comprenant à la fois la créatine kinase et la myoglobine sérique que seule cette dernière prédit le risque de développer l'IRA (3^e et 4^e quartiles : $p = 0,004$ et $p < 0,001$). Les patients du 1^{er} quartile (0 µg/l à 1 071 µg/l) présentaient un risque de 32 %, ceux du 2^e quartile (1 072 µg/l à 3 807 µg/l) un risque de 41 %, ceux du 3^e quartile (3 808 µg/l à 9 147 µg/l) un risque de 57 % et ceux du 4^e quartile ($\geq 9 148$ µg/l) un risque de 74 % d'IRA.

Premru et ses collaborateurs [2013] ont déterminé que le risque de développer de l'IRA était statistiquement différent entre les patients pour qui le dosage de la myoglobine sérique maximale était entre 1 000 µg/l et 5 000 µg/l (24,6 %; référence), ceux entre 5 000 µg/l et 15 000 µg/l (38,6 %; $p < 0,01$) et ceux dont le dosage était supérieur à 15 000 µg/l (64,9 %; $p < 0,001$ [contre les deux autres groupes]).

Dans les deux autres études, les équipes de Raju [2017] et Chen [2013] ont déterminé que la myoglobine sérique est un meilleur marqueur que la créatine kinase pour prédire l'IRA en comparant la valeur de ces marqueurs chez des patients en situation d'IRA avec celle des autres patients. Ils ont déterminé la meilleure valeur seuil à partir de la courbe ROC puis évalué la performance des marqueurs. Raju et ses collaborateurs [2017] ont ainsi observé que la myoglobine sérique présente une meilleure performance que la créatine kinase pour prédire l'IRA. Chen et ses collaborateurs [2013] ont seulement reconnu la performance de la myoglobine sérique, pour une sensibilité de 93 % et une spécificité de 53 %. Les résultats de ces études sont présentés au tableau 5.

Tableau 5 Performance des marqueurs pour déterminer le risque d'insuffisance rénale aigüe en cas de rhabdomyolyse

ÉTUDE	CONTEXTE	MARQUEUR : VALEUR SEUIL	SENSIBILITÉ (%)	SPÉCIFICITÉ (%)
Raju <i>et al.</i> [2017]	Trauma et CK > 5 000 U/l	Myo : 5 160 µg/l CK : 12 388 U/l	79 64	79 59
Chen <i>et al.</i> [2013]	Admission à l'urgence et CK > 1 000 U/l	Myo : 597,5 µg/l	93	53

Abréviations : CK : créatine kinase; Myo : myoglobine sérique.

Les deux études ne présentent ni une performance ni une valeur seuil similaire. Toutefois, elles sont hétérogènes du point de vue de la sélection des patients. Ainsi, en dépit de leur hétérogénéité, ces deux études suggèrent la supériorité de la myoglobine sérique pour prédire l'IRA.

3.2.4 Conclusion

Malgré des démarches hétérogènes du point de vue de la sélection des patients, dans la définition de l'IRA employée, dans la valeur seuil établie et dans les analyses réalisées, les études récentes suggèrent la supériorité de la myoglobine sérique sur la créatine kinase à titre de marqueur prédictif de l'IRA en contexte de rhabdomyolyse.

4. POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

4.1. Cardiologie

L'American Society for Clinical Pathology (ASCP) a publié en 2015 un *Choosing Wisely* (*Choisir avec soin*) recommandant de ne pas tester la myoglobine sérique (ni la CK-MB) pour diagnostiquer l'infarctus aigu du myocarde et de plutôt tester la troponine I ou T [ASCP, 2020]. L'ASCP appuie cette recommandation en indiquant que, contrairement à la myoglobine (et à la CK-MB), la troponine est spécifique aux lésions cardiaques. Cette dernière est également libérée dans le sang plus rapidement que la CK-MB, et au moins aussi rapidement que la myoglobine à la suite d'un infarctus.

L'American Heart Association (AHA) et l'American College of Cardiology (ACC) [Amsterdam *et al.*, 2014] ont publié un guide de pratique clinique pour la prise en charge des patients qui présentent un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST, dans lequel on affirme qu'avec les essais de troponine cardiaque contemporains la myoglobine n'est pas utile au diagnostic du syndrome coronarien aigu (Recommandation de classe III, niveau de preuve A).

Il faut remonter à 2007 pour qu'un organisme recommande le dosage de la myoglobine sérique dans le contexte du syndrome coronarien aigu. La National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) indiquait alors qu'un marqueur précoce de la nécrose cardiaque, comme la myoglobine, pouvait être utilisé en plus de la troponine lorsque des patients se présentaient en six heures ou moins après le début des symptômes (Recommandation de classe IIb, niveau de preuve B) [Morrow *et al.*, 2007].

Depuis, plusieurs guides de pratique américains, canadiens et européens ont été publiés, et aucun des guides repérés ne recommande le dosage de la myoglobine sérique dans un contexte de syndrome coronarien aigu, d'infarctus aigu du myocarde, d'insuffisance cardiaque ou d'attaque ischémique aigüe.

4.2. Rhabdomyolyse

Seulement deux documents formulant des recommandations concernant la rhabdomyolyse ont été repérés, mais aucun ne recommande le dosage de la myoglobine sérique. L'un est un document de formation médicale continue [Parekh *et al.*, 2012], alors que l'autre est une revue clinique de la rhabdomyolyse causée par l'effort chez les athlètes [Tietze et Borchers, 2014].

5. PERSPECTIVE DES EXPERTS CONSULTÉS

En cardiologie, les experts consultés sont unanimes quant à la désuétude du dosage de la myoglobine sérique compte tenu de la disponibilité du dosage des troponines à haute sensibilité.

Les experts forment un consensus quant à la présence réelle d'une corrélation entre la concentration sérique de la myoglobine et le développement de l'insuffisance rénale aiguë dans les cas de rhabdomyolyse. Toutefois, aucun d'entre eux n'utilise ou ne compte utiliser le test.

Les experts sont unanimes : les données apportées par le test sont insuffisantes pour modifier la prise en charge des patients dans ce contexte.

Le dosage de la myoglobine constituerait selon eux un marqueur de plus pour l'évaluation des patients, mais il ne remplacerait pas les marqueurs en usage actuellement.

Pour ces raisons, le consensus des experts est que le dosage de la myoglobine sérique peut être retiré du *Répertoire québécois des procédures de biologie médicale*.

6. RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION

Suivant une délibération par les membres du Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale de l'Institut sur l'ensemble de la preuve, y compris la perspective des experts consultés, l'INESSS recommande de retirer le test du *Répertoire québécois des procédures de biologie médicale*.

7. RECOMMANDATION DE L'INESSS

Dosage de la myoglobine sérique

La recommandation de l'INESSS

- ☐ Maintien de l'analyse dans le *Répertoire*
- ☒ Retrait de l'analyse du *Répertoire*

ANNEXE A

Données médico-administratives concernant le dosage de la myoglobine sérique et d'autres marqueurs au cours des quatre dernières années

ANALYSE	VALEUR PONDÉRÉE*	2014-2015		2015-2016		2016-2017		2017-2018	
		NOMBRE	COÛT (\$)	NOMBRE	COÛT (\$)	NOMBRE	COÛT (\$)	NOMBRE	COÛT (\$)
Myoglobine sérique	5,5	146	800	138	762	98	539	105	578
Myoglobine urinaire	8	1 137	9 194	1 073	8 584	929	7 432	846	6 768
Troponine	3,8	1 110 453	4 219 680	1 104 625	4 197 575	1 113 723	4 232 147	1 178 193	4 477 133
CK totale	0,7	2 202 495	2 202 495	1 983 913	1 785 521	1 865 863	1 306 104	1 766 036	1 236 225
CK-MB enzymatique	1,1	22 690	24 952	10 797	11 876	13 229	14 552	7 308	8 039
CK-MB masse	3,2	72 309	672 458	67 017	214 454	51 514	164 845	44 262	141 638

Abréviations : CK-MB : créatine kinase isoenzyme cardiaque; CK totale : créatine kinase.

*Valeur pondérée en 2018-2019.

Source : données du MSSS.

ANNEXE B

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) Date du repérage : juillet 2019 Limites : 1999- ; anglais, français	
#1	Myoglobin[mh]
#2	myoglobin[tiab]
#3	Acute Coronary Syndrome[majr] OR Compartment Syndromes[majr] OR Myocardial Infarction[majr] OR Myocardial Ischemia[majr] OR Stroke[majr]
#4	cardiac[tiab] OR compartment[tiab] OR infarct*[tiab] OR ischaemia[tiab] OR ischemia[tiab] OR coronary[tiab] OR attack*[tiab] OR ischaemic[tiab] OR ischemic[tiab] OR stroke*[tiab] OR cardio*[tiab]
#5	Renal Insufficiency[majr] OR Rhabdomyolysis[majr]
#6	kidney[tiab] OR renal[tiab] OR rhabdomyolysis[tiab]
#7	diagnos*[tiab] OR analys*[tiab] OR biomark*[tiab] OR concentration[tiab] OR dosage[tiab] OR dose[tiab] OR laborat*[tiab] OR accura*[tiab] OR ((reliability[tiab] OR reliable[tiab] OR criter*[tiab] OR reference[tiab] OR index[tiab]) AND (aid[tiab] OR aids[tiab] OR intra[tiab] OR score*[tiab] OR standard*[tiab] OR test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab] OR tool*[tiab] OR standard*[tiab] OR value*[tiab])) OR screen*[tiab] OR diagnos*[tiab]
#8	Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guidelines as Topic[mh:noexp] OR Practice Guidelines as Topic[mh] OR Health Planning Guidelines[mh] OR Algorithms[mh] OR Clinical Conference[pt] OR Consensus[mh] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR Consensus Development Conference[pt] OR Consensus Development Conferences, NIH as Topic[mh] OR Consensus Development Conferences as Topic[mh] OR Critical Pathways[mh] OR Clinical Protocols[mh] OR guideline*[tiab] OR guide line*[tiab] OR guidance*[tiab] OR practical guide*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR algorithm*[tiab] OR best practice*[tiab] OR (best[ti] AND practice*[ti]) OR evidence base*[tiab] OR evidence report*[tiab] OR evidence syntheses*[tiab] OR research evidence*[tiab] OR practice based evidence[tiab] OR best evidence[tiab] OR clinical path[tiab] OR clinical paths[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR clinical protocol*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR consensus[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR practice pathway*[tiab] OR practice protocol*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR standard*[ti] OR standard of care[tiab] OR standards of care[tiab] OR standard care*[tiab] OR gold standard*[tiab] OR practice standard*[tiab] OR standard practice*[tiab] OR standard of practice*[tiab]
#9	Meta-Analysis[mh] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Systematic Review[pt] OR Technology Assessment, Biomedical[mh] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR met analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR meta review*[tiab] OR metareview*[tiab] OR meta synthesis[tiab] OR metasynthesis[tiab] OR overview of review*[tiab] OR overviews of review*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (review[tw] AND (medline[tiab] OR pubmed[tiab]) AND (cinahl[tiab] OR cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR psycinfo[tiab])) OR umbrella review*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology reassessment*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR integrative literature review*[tiab]
#10	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti]
#11	(#8 OR #9) NOT #10
#12	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #7
#13	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #11

#14	Animals[mh] NOT (Humans[mh] AND Animals[mh])
#15	(#12 OR #13) NOT #14

Embase (Ovid) Date du repérage : juillet 2019 Limites : 1999- ; anglais, français ; article, journal	
1	(myoglobin).ti,ab
2	(cardiac OR compartment OR infarct* OR ischaemia OR ischemia OR coronary OR attack* OR ischaemic OR ischemic OR stroke* OR cardio*).ti,ab
3	(kidney OR renal OR rhabdomyolysis).ti,ab
4	(diagnos* OR analys* OR biomark* OR marker* OR concentration OR dosage OR dose OR laborat* OR accura* OR ((reliability OR reliable OR criter* OR reference OR index) AND (aid OR aids OR intra OR score* OR standard* OR test OR testing OR tests OR tool* OR standard* OR value*)) OR screen* OR diagnos*).ti,ab
5	1 AND (2 OR 3) AND 4
6	Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)
7	5 NOT 6

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database Date du repérage : juillet 2019 Limites : 1999- ; anglais, français	
1	(myoglobin).ti,ab
2	(cardiac OR compartment OR infarct* OR ischaemia OR ischemia OR coronary OR attack* OR ischaemic OR ischemic OR stroke* OR cardio*).ti,ab
3	(kidney OR renal OR rhabdomyolysis).ti,ab
4	1 AND (2 OR 3)

ANNEXE C

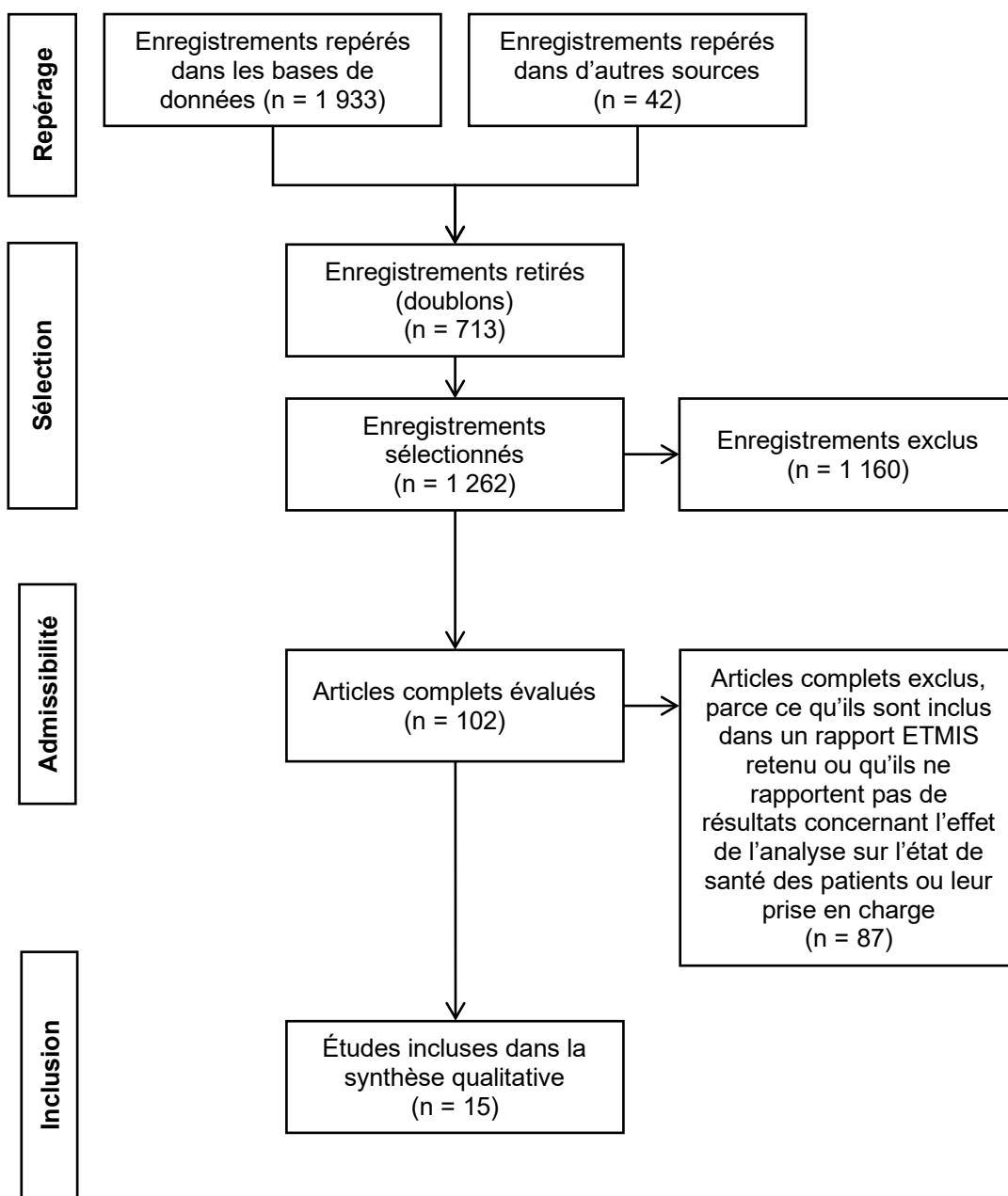
Listes des sites Web consultés (associations professionnelles, organisations d'évaluation des technologies et organismes gouvernementaux)

Évaluation des technologies de santé – Guides de pratique	
INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux) 	www.inesss.qc.ca
INSPQ (Institut national de santé publique du Québec) 	www.inspq.qc.ca
CADTH/ACMTS (Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé) 	www.cadth.ca
EMA (European Medicines Agency)	www.ema.europa.eu
HAS (Haute Autorité de Santé, France)	www.has-sante.fr
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	www.nice.org.uk
EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment)	www.eunetha.eu
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment-Alberta) 	www.inahta.org
HTAi (Health Technology Assessment international-Alberta) 	www.htai.org
G-I-N (Guidelines International Network)	www.g-i-n.net
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	www.sign.ac.uk
AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)	www.ahrq.gov
NHS (National Health Service)	www.nhs.uk/pages/home.aspx
Infobanque AMC (Association médicale canadienne) 	www.cma.ca
Santé Canada 	www.hc-sc.gc.ca
FDA (U.S. Food and Drug Administration)	www.fda.gov
WHO/OMS (Organisation mondiale de la Santé)	www.who.int
MSAC (Medical Services Advisory Committee)	www.msac.gov.au
ClinicalTrials.gov	www.clinicaltrials.gov
Évaluation des technologies de santé – Guides de pratique	
CMQ (Collège des médecins du Québec) 	www.cmq.org
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	www.york.ac.uk/crd/
CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services)	www.cms.gov
CFHI (Canadian Foundation for Healthcare Improvement) 	www.cfhi-fcass.ca
HQO (Health Quality Ontario) 	www.hqontario.ca
PATH (Programs for Assessment of Technology in Health-McMaster) 	www.path-hta.ca
AHS (Alberta Health Services) 	www.albertahealthservices.ca
HTA Unit (Health Technology Assessment Unit - University of Calgary) 	http://vortal.htai.org
NIHR HTA programme (National Institute for Health Research, Health Technology Assessment programme)	www.nihr.ac.uk
OAML (Ontario Association of Medical Laboratories) 	www.oaml.com
Épidémiologie - Statistiques sur la santé	
ISQ (Institut de la statistique du Québec) 	www.stat.gouv.qc.ca
ICIS (Institut canadien d'information sur la santé) 	www.cihi.ca
Statistique Canada 	www.statcan.gc.ca
ASPC (Agence de la santé publique du Canada) 	www.phac-aspc.gc.ca
CDC (Center for Disease Control and Prevention)	www.cdc.gov
WHO/OMS (Organisation mondiale de la Santé)	www.who.int

Analyses biomédicales en général et contrôles de la qualité
LabTestOnline https://labtestsonline.org
MedicineNet https://www.medicinenet.com/procedures_and_tests/article.htm
MEDLINE www.ncbi.nlm.nih.gov
USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) www.uspreventiveservicestaskforce.org
CAP (College of American Pathologists) www.cap.org
ERNDIM http://cms.erndimga.nl/ Contrôles qualité externes erreurs innées du métabolisme
Mayo Clinic www.mayoclinic.org ⇨ menu Products & services, sélectionner Medical Laboratory Services
Pertinence des analyses biomédicales
Choosing Wisely Canada www.choosingwiselycanada.org
Choosing Wisely www.choosingwisely.org
JAMA Internal Medicine http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine ⇨ Less is More
TOP Alberta (Toward Optimized Practice) www.topalbertadoctors.org
Biochimie
AACC (American Association for Clinical Chemistry) www.aacc.org
NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) www.aacc.org
ASCP (American Society for Clinical Pathology) https://www.ascp.org/content
Hématologie - Oncologie
ASH (American Society of Hematology) www.hematology.org
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) www.nccn.org
ESMO (European Society for Medical Oncology) www.esmo.org
ASCO (American Society of Clinical Oncology) www.asco.org
ELN (European LeukemiaNet) www.leukemia-net.org
NIH (National Cancer Institute) www.cancer.gov
Microbiologie
ASM (American Society for Microbiology) www.asm.org
APHL (Association of Public Health Laboratories) www.aphl.org
IDSA (Infectious Diseases Society of America) www.idsociety.org
CDC (Centers for Disease Control and Prevention) www.cdc.gov
AMMI Canada (Association of Medical Microbiology and Infectious Disease)  www.ammi.ca
SMI (Standards for microbiology investigations) https://www.gov.uk/government/collections/standards-for-microbiology-investigations-smi
Pathologie
AMP (Association for Molecular Pathology) www.amp.org
Populations particulières
SCP (Société canadienne de pédiatrie)  www.cps.ca
AAP (American Academy of Pediatrics) www.aap.org
SOGC (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada)  https://sogc.org
ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) www.acog.org
CGS (Canadian Geriatrics Society)  http://canadiangeriatrics.ca/
AGS (American Geriatrics Society) www.americangeriatrics.org

ANNEXE D

Diagramme de sélection des publications



ANNEXE E

Description des documents scientifiques retenus pour l'évaluation dans le contexte du syndrome coronarien aigu

ORGANISATION OU AUTEUR, ANNÉE, DEVIS D'ÉTUDE, HORIZON DE RECHERCHE	INTERVENTION ÉVALUÉE	RÉSULTATS
RAPPORT D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES ET MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ		
Haute Autorité de Santé [HAS, 2010] ETMIS 2005 à octobre 2009	Intervention Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire Comparateurs Entre eux; avec ou sans.	Revue de la littérature (volet sur les marqueurs de la nécrose myocardique recommandés dans les cas de maladie coronarienne) • 9 recommandations • 2 rapports de consensus d'experts • 1 rapport d'évaluation Utilité clinique (Message commun issu de l'analyse des 12 documents) Dans l'exploration de la maladie coronarienne aiguë, les marqueurs actuellement préconisés sont la troponine, la myoglobine et la CK-MB massique. Positions du groupe de travail Le groupe de travail reconnaît que la troponine est le marqueur de la nécrose myocardique le plus performant dans l'exploration de la maladie coronarienne (sensibilité, spécificité), et qu'elle est donc supérieure aux autres marqueurs de la nécrose myocardique moins spécifiques (ASAT, LDH, CPK totale, CK-MB et myoglobine). La myoglobine, bien qu'éventuellement utile comme marqueur précoce du SCA (syndrome coronarien aigu), est en pratique de moins en moins utilisée. Encadré <u>Affirmation 1</u> Dans l'exploration de la maladie coronarienne aiguë, le marqueur actuellement préconisé est la troponine (I ou T). Résultat cotation : accord fort (médiane 9, intervalle de distribution [8 à 9]). <u>Affirmation 2</u> La myoglobine peut éventuellement être utile durant les 6 heures qui suivent le début des symptômes en raison de sa forte valeur prédictive négative. Les autres marqueurs cardiaques non spécifiques tels que l'ASAT, la LDH, la CPK totale et la CK-MB (massique et activité) ne sont plus indiqués dans l'exploration de la maladie coronarienne.

ORGANISATION OU AUTEUR, ANNÉE, DEVIS D'ÉTUDE, HORIZON DE RECHERCHE	INTERVENTION ÉVALUÉE	RÉSULTATS
		Résultat cotation : accord relatif (médiane 8, intervalle de distribution [6 à 9]). Limites Aucune limite n'a été discutée dans le volet « Marqueurs de nécrose myocardique » Conclusion et perspectives Le dosage des marqueurs de la nécrose myocardique n'est pas indiqué dans la prise en charge de la suspicion de syndrome coronarien aigu en médecine ambulatoire. La seule exception est le cas où un patient asymptomatique consulte pour une douleur thoracique survenue plus de 72 heures auparavant, qu'on suspecte avoir été un SCA sans complication et lorsque l'ECG réalisé n'est pas contributif. Dans ce cas, le bilan réalisé peut inclure le dosage sanguin d'une troponine (cTnI ou cTnT). Le dosage des autres marqueurs de la nécrose myocardique (ASAT, LDH, CPK totale, CK-MB activité et massique, myoglobine) n'est pas indiqué en raison de leur moins bonne spécificité. Résultats du rapport court Le groupe de travail a estimé que les marqueurs de la nécrose myocardique, autres que la troponine, ne devaient plus être utilisés dans l'exploration de la maladie coronarienne, à l'exception de la myoglobine qui garde une utilité en milieu hospitalier durant les 6 heures qui suivent le début des symptômes.
National Institute for Health Research [Goodacre <i>et al.</i>, 2013] ETMIS 1995 à novembre 2010	Intervention Performance des biomarqueurs : 1-Diagnostic de l'infarctus du myocarde; 2-Pronostic des conséquences indésirables majeures chez les patients avec un résultat négatif de la troponine	Revue de la littérature 40 études diagnostiques retenues : • Troponine I : 21 • Troponine T : 11 • htFABP : 17 • Albumine : 4 • Myoglobine : 13 44 études pronostiques retenues (aucun résultat concernant la myoglobine) Résultats Sensibilité et spécificité (intervalle prédit à 95 %) pour le diagnostic de la maladie coronarienne : • Troponine I : 77 % (29–96 %) et 93 % (46–100 %) • Troponine T : 80 % (33–97 %) et 91 % (53–99 %) • htFABP quantitatif : 81 % (50–95 %) et 80 % (26–98 %) • htFABP qualitatif : 68 % (11–97 %) et 92 % (20–100 %) • Albumine modifiée par ischémie : 77 % (19–98 %) et 39 % (2–95 %) • Myoglobine : 62 % (35–83 %) et 83 % (35–98 %) Analyse de la performance des troponines à haute sensibilité seulement : • Roche HsTnT : 96 % (27 % to 100 %) et 72 % (3 % to 96 %) • ADVIA Centaur Ultra troponin I : 86 % (22 % to 96 %) et 89 % (40 % to 97 %) • Abbott Architect troponin I : 83 % (58 % to 95 %) et 95 % (67 % to 100 %)

ORGANISATION OU AUTEUR, ANNÉE, DEVIS D'ÉTUDE, HORIZON DE RECHERCHE	INTERVENTION ÉVALUÉE	RÉSULTATS
		L'ajout de tests de remplacement de la troponine à l'arrivée à l'hôpital a été comparé à la troponine seule : l'ajout de la htFABP, de la myoglobine ou de la copeptine à l'arrivée augmente la sensibilité mais réduit la spécificité dans les cas d'infarctus du myocarde. Limites Les études primaires présentaient des variations substantielles et de l'hétérogénéité dans leurs résultats. Conclusions Quelques preuves scientifiques provenant d'études individuelles indiquent que les htFABP, la copeptine et la myoglobine utilisés avec la troponine peuvent augmenter la sensibilité précoce de manière efficiente par rapport au coût. Toutefois, ces données doivent être confirmées par de nouvelles études comparant des combinaisons de biomarqueurs au dosage de la troponine à haute sensibilité.
REVUE SYSTÉMATIQUE		
Bruins Slot <i>et al.</i>, 2013 Revue systématique 1^{er} janvier 1990 au 1^{er} décembre 2012	Objectif Revue des études sur la performance des tests rapides pour des biomarqueurs précoces de l'infarctus aigu du myocarde avec une attention particulière aux résultats durant les six premières heures suivant l'apparition des symptômes. Sélection des études Études sur les tests rapides de biomarqueurs de l'infarctus aigu du myocarde rapportant des données de performance diagnostique.	Revue de la littérature 42 études retenues : • Troponine : 29 • CK-MB : 13 • Myoglobine : 13 • HtFABP : 13 • Approche à plusieurs marqueurs : 8 Résultats Délais < 6 heures ou médian de 3 heures (14) : • Troponine (5) : VPP : 71 % à 100 %, VPN : 31 % à 90 % • CK-MB (1) : VPP : 90 %, VPN : 63 % • Myoglobine (1) : VPP : 64 %, VPN : 66 % • HtFABP (8) : VPP : 47 % à 88 %, VPN : 40 % à 97 % Autres contextes (nombre d'études) : • Troponine préhospitalier (5) : VPP : 53 % à 100 %, VPN : 57 % à 95 % • Troponine à l'hôpital (20) : VPP : 31 % à 100 %, VPN : 72 % à 100 % • CK-MB (12) : VPP : 30 % à 100 %, VPN : 75 % à 99 % • Myoglobine (12) : VPP : 16 % à 80 %, VPN : 73 % à 98 % • HtFABP préhospitalier < 3 H (1) : VPP : 91 %, VPN : 88 % • HtFABP autres (5) : VPP : 78 % à 91 %, VPN : 83 % à 100 % Stratégie à plusieurs marqueurs (8 études; 7 598 patients), Troponine+CK-MB+myoglobine (7) et CK-MB+myoglobine (1); • < 6 H ou médian 3 H (3) : VPP : 33 % à 91 %, VPN : 59 % à 100 % • Préhospitalier (1) : VPP : 60 %, VPN : 66 % • Autres (5) : VPP : 20 % à 97 %, VPN : 97 % à 100 %

ORGANISATION OU AUTEUR, ANNÉE, DEVIS D'ÉTUDE, HORIZON DE RECHERCHE	INTERVENTION ÉVALUÉE	RÉSULTATS
		Discussion VPN : • Tests individuels : 30 % à 97 % • Plusieurs tests : 59 % à 100 % La performance des tests augmente avec le temps après l'apparition des symptômes, mais la VPN à 100 % demeure inhabituelle. Limites Les études ont été réalisées dans différents contextes, avec divers tests et elles ont employé différentes définitions de l'infarctus aigu du myocarde. Conclusion Le test dispositif rapide idéal pour établir le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde n'est pas encore disponible. Un test rapide avec troponine à haute sensibilité pourrait être très utile.

Sigles : BNP : *B-type natriuretic peptides*; CK-MB : créatine kinase isoenzyme cardiaque; CTCA : *computed tomographic coronary angiography*; Hs-TnT : troponine T à haute sensibilité; htFABP : de l'anglais *heart-type fatty acid binding protein*; NT-proBNP : *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*; SE : sensibilité; SP : spécificité; TnI : troponine I; TnT : troponine T; VPN : valeur prédictive négative; VPP : valeur prédictive positive.

ANNEXE F

Description des documents scientifiques retenus pour l'évaluation dans le contexte de la rhabdomyolyse

AUTEUR / ANNÉE DEVIS D'ÉTUDE HORIZON DE RECHERCHE	INTERVENTION ÉVALUÉE	RÉSULTATS
REVUES SYSTÉMATIQUES		
Chavez <i>et al.</i> , 2016 Mexique, États-Unis Revue systématique Janvier 2006 à décembre 2015	Objectif Aucun guide de pratique concernant la prise en charge de la rhabdomyolyse n'est disponible. Faire l'état des connaissances des 10 dernières années pour mettre à jour la définition, la classification de l'étiologie, la pathophysiologie, le diagnostic, l'épidémiologie et le traitement de la rhabdomyolyse chez l'humain. Sélection des études Tous les types d'articles ont été scrutés pour obtenir de l'information pertinente.	Résultats Études sélectionnées : • 23 revues narratives ou systématiques • 16 études primaires pour les données épidémiologiques • 6 études primaires pour le traitement <u>Définition de la rhabdomyolyse</u> • 12/16 ont spécifié une définition de la rhabdomyolyse déterminée à partir de la créatine kinase. • La majorité des auteurs ont employé un seuil de créatine kinase > 5 fois la limite normale supérieure (> 1 000 U/l). • Lorsque la rhabdomyolyse est associée à la prise de médicaments hypolipémiants, le seuil de CK est considéré > 10 fois la limite normale supérieure. • Certains auteurs ont défini une rhabdomyolyse grave par un seuil allant de > 5 000 U/l à > 15 000 U/l. <u>Épidémiologie</u> Plus fréquent chez : individus d'origine africaine, < 10 ans et > 60 ans, indice de masse corporelle >40 kg/m². Les causes les plus fréquentes selon l'âge : • Adultes : traumatisme, médicaments et drogues, infections • Enfants : traumatisme, infections virales, médicaments et drogues, exercice. <u>Perspective laboratoire</u> CK a historiquement été considéré comme le meilleur marqueur pronostique de l'insuffisance rénale aiguë causée par la rhabdomyolyse. L'étude rétrospective de Baeza-Trinidad <i>et al.</i>, 2015 ne démontrait pas de valeur pronostique de la CK (522 patients). La myoglobine sérique a également été utilisée comme marqueur pronostique de l'IRA. Premru <i>et al.</i>, 2013 ont démontré une forte association de > 15 mg/L de myoglobine sérique avec le développement de l'IRA (insuffisance rénale aiguë) (484 patients).

AUTEUR / ANNÉE DEVIS D'ÉTUDE HORIZON DE RECHERCHE	INTERVENTION ÉVALUÉE	RÉSULTATS
		Les données sur la performance de la myoglobine sérique en tant que marqueur pronostique précoce de l'IRA demeurent conflictuelles. Le critère « RIFLE » est employé dans la majorité des études pour définir l'IRA. D'autres critères ont également été employés pour établir le diagnostic de l'IRA causée par la rhabdomyolyse dans les études cliniques (élévation de la créatinine sérique de 30 %, 2 dosages consécutifs de créatinine $\geq 1,6$ mg/dL. Un niveau excessif de potassium peut être observé, le temps de prothrombine peut augmenter, une thrombopénie peut survenir, une concentration importante de produits de dégradation du fibrinogène peut aussi être détectée. Coagulopathie vasculaire disséminée, acidose métabolique. Le score de McMahon a été développé à partir de l'âge, du genre, de l'étiologie, du niveau initial de créatine, du calcium, du phosphate et du bicarbonate sérique. Conclusion • Une définition homogène devrait être créée pour ce syndrome. • Les données cumulées devraient être employées afin de valider le meilleur marqueur pronostique de l'insuffisance rénale aigüe.
Safari <i>et al.</i>, 2016 Iran Revue systématique avec méta-analyse Horizon de recherche non précisé	Objectif Évaluer la performance de la créatine kinase pour prédire le risque d'IRA induite par la rhabdomyolyse. Sélection des études Études observationnelles sur des patients atteints de rhabdomyolyse et qui évaluent la probabilité de développer de l'insuffisance rénale aigüe. Études rétrospectives et prospectives.	Résultats (18 études) Comparaison du niveau moyen de créatine kinase entre IRA+ et IRA- (12 études : IRA+ : 912 pts contre IRA- : 2 953 pts) : • Différence moyenne standardisée : 1,41 (IC95 % : 1,02 à 1,80, $I^2 = 92,8$ % ; $p < 0,001$) Principales causes d'hétérogénéité : définition de l'IRA et le <i>design</i> des études. Pronostic de l'IRA (10 études : IRA+ : 1 346 pts vs IRA- : 5 612 pts) : • Différence moyenne standardisée : RC : 1,04 (IC95 % : 1,01 à 1,07, $I^2 = 75,5$ % ; $p < 0,001$) Principales sources d'hétérogénéité : • Étiologie de la rhabdomyolyse • Délai d'analyse Pronostic de l'IRA selon l'étiologie de la rhabdomyolyse : • Blessure par écrasement : 14,71 (IC95 % : 7,63 à 28,52, $I^2 = 0,0$ % ; $p = 0,001$) • Autres traumatismes : 1,05 (IC95 % : 1,02 à 1,09, $I^2 = 90,9$ % ; $p < 0,001$) • Non-trauma : 0,99 (IC95 % : 0,92 à 1,06, $I^2 = 43,1$ % , $p = 0,08$) Valeur prédictive de la créatine kinase (5 études) : • Aire sous la courbe : 0,75 (IC95 % : 0,71 à 0,79) • SE : 71 % (IC95 % : 57 % à 83 %) • SP : 67 % (IC95 % : 47 % à 82 %) • RVP : 2,15 (IC95 % : 1,08 à 4,26) • RVN : 0,43 (IC95 % : 0,22 à 0,84)

AUTEUR / ANNÉE DEVIS D'ÉTUDE HORIZON DE RECHERCHE	INTERVENTION ÉVALUÉE	RÉSULTATS
		Limites Basé sur des études observationnelles Présence d'hétérogénéité entre les études Conclusion Cette méta-analyse montre le rôle de l'étiologie de la rhabdomyolyse (traumatique ou pas) dans la performance prédictive de la créatine kinase. Il y a une corrélation significative entre le niveau de CK et le risque d'insuffisance rénale aiguë à la suite d'un écrasement. Le rapport de cotes est considérable dans ces circonstances. Toutefois, les caractéristiques de la performance de la créatine kinase pour prédire l'insuffisance rénale aiguë ne sont pas satisfaisantes.
ÉTUDES PRIMAIRES		
El-Abdellati <i>et al.</i>, 2013 Belgique Étude rétrospective Juin 2008 à septembre 2009	Objectif Évaluer la valeur prédictive de créatine kinase et de la myoglobine dans le développement de l'insuffisance rénale aiguë. Patients Adultes admis à l'unité de soins intensifs Exclusion Patients avec CK élevée si causée par un syndrome coronarien aigu, un infarctus du myocarde ou un AVC. Patients en dialyse Analyses CK, myoglobine sérique, myoglobine urinaire mesurées à l'admission	Résultats 1769 patients admissibles Performance pour prédire l'insuffisance rénale aiguë (rapport de cotes [IC95 %]) : - Log CK : 2,21 (1,45 à 3,38); p = 0,0002 - Log myoglobine sérique : 7,87 (4,60 à 13,85); p < 0,0001 - Log myoglobine urinaire : 1,61 (1,21 à 2,13); p = 0,0010 - CK de 170 à 1000 U/l* : 1,42 (0,84 à 2,45); p = 0,1979 - CK de 1000 à 5000 U/l* : 2,56 (1,27 à 5,21); p = 0,0087 - CK > 5000 U/l* : 5,12 (1,84 à 14,29) 0,0018 * Comparé au groupe < 170 U/l Aire sous la courbe ROC : - CK : 0,759; valeur seuil : 773 U/l - Myoglobine sérique : 0,790; valeur seuil : 368 µg/l - Myoglobine urinaire : 0,766; valeur seuil : 38 µg/l Risque de développer de l'insuffisance rénale lors que CK et/ou sMB est supérieur à la valeur seuil (rapport de cotes) : - CK ≤ 773, sMb ≤ 368 : référence - CK > 773, sMb ≤ 368 : 1,06 (0,45 à 2,27); p = 0,8818 - CK ≤ 773, sMb > 368 : 4,29 (2,71 à 6,8); p < 0.0001 - CK > 773, sMb > 368 : 5,11 (3,03 à 8,63); p < 0.0001 Montre que lorsque seule la CK est élevée, cela ne conduit pas à l'insuffisance rénale aiguë. De l'autre côté, l'élévation de la myoglobine indépendamment de la CK augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë. Conclusion Mesurer la myoglobine sérique chez les patients à risque de rhabdomyolyse admis aux soins intensifs peut être utile.

AUTEUR / ANNÉE DEVIS D'ÉTUDE HORIZON DE RECHERCHE	INTERVENTION ÉVALUÉE	RÉSULTATS
Vangstad <i>et al.</i> , 2019 Norvège Étude rétrospective 2003 à 2012	Objectifs Déterminer si le ratio de myoglobine/CK prédit le développement de l'insuffisance rénale aiguë. Tous les patients traités pour rhabdomyolyse. Définitions Rhabdomyolyse : CK > 5 x la limite supérieure de référence : • 1 050 U/l pour les fem. • 2 000 U/l pour les hom. de 18 à 49 ans • 1 400 U/l pour les hom. > 49 ans IRA : une augmentation de la créatinine au-dessus des valeurs de référence : • > 90 µmol/l pour les fem. • > 105 µmol/l pour les hom. Mesures Activité créatine kinase maximale (n = 341), concentration de myoglobine sérique maximale (n = 214), créatinine Exclusion Patients traités pour un trauma ou une chirurgie, crise cardiaque Inclusion Arrêt cardiaque (si présence de rhabdomyolyse)	Patients 341 patients atteints de rhabdomyolyse. Analyses réalisées sur 214 patients dont 109 ont développé de l'IRA (51 %). Résultats Lorsque les patients sont séparés en quartiles, corrélation significative entre IRA et : • Activité CK (p = 0,02) • Myoglobine (p < 0,001) • Myoglobine/CK (p < 0,001) La régression logistique indique que seul le niveau de myoglobine sérique est prédictif de l'insuffisance rénale aiguë (rapport de cotes) : • 1^{er} qrt. : référence • 2^e qrt. : non significatif • 3^e qrt. : 3,73 (IC95 % : 1,51 à 9,19; p = 0,004) • 4^e qrt. : 9,01 (IC95 % : 3,28 à 24,73; p < 0,001) <u>Ratio myoglobine sérique/CK</u> • 1^{er} qrt. : référence • 2^e qrt. : non significatif • 3^e qrt. : 4,07 (IC95 % : 1,78 à 9,29; p = 0,001) • 4^e qrt. : 5,97 (IC95 % : 2,41 à 14,83; p < 0,001) La valeur seuil du ratio myoglobine sérique/CK entre les 2^e et 3^e quartiles est de 0,2, donc les patients au-delà de ce ratio présentaient un risque significativement plus élevé de développer une IRA. Limites 1. Étude rétrospective, 2. Faible nombre de patients, 3. La concentration de myoglobine sérique n'est pas disponible pour 37 % des patients. 4. Comme la CK est un test de routine et que la myoglobine n'était demandée que lorsque l'activité CK était élevée, la valeur maximale de la myoglobine est possiblement sous-évaluée et l'association entre la myoglobine et l'IRA pourrait être encore plus importante. 5. Le nombre de patients aurait pu être plus élevé si les patients de trauma et de chirurgie avaient été inclus. Conclusion La concentration de myoglobine sérique est un meilleur marqueur prédictif de l'insuffisance rénale aiguë que l'activité de la créatine kinase.

AUTEUR / ANNÉE DEVIS D'ÉTUDE HORIZON DE RECHERCHE	INTERVENTION ÉVALUÉE	RÉSULTATS
Raju <i>et al.</i> , 2017 Inde Étude observationnelle prospective	Objectif principal Déterminer si la myoglobine sérique est un meilleur marqueur prédictif de l'insuffisance rénale aiguë que la créatine kinase lorsque la rhabdomyolyse est causée par un trauma. Objectif secondaire 1. Déterminer un seuil de myoglobine sérique qui prédit l'IRA Patients Admis en soins intensifs chirurgicaux avec rhabdomyolyse induite par un trauma dont CK < 5 000 U/l. Ils ont été pris en charge en protocole d'écrasement. Inclusions 18 à 70 ans, rhabdomyolyse induite par un trauma. Exclusions Syndrome du compartiment, patients atteints d'insuffisance rénale chronique et rhabdomyolyse d'autres origines. La capacité à discriminer l'IRA a été évaluée partir de la concentration maximale de myoglobine et de l'activité maximale de la CK.	Patients 90 patients recrutés. 75 hommes et 15 femmes âgés de 15 à 69 ans. 14 ont développé de l'IRA Activité maximale moyenne de la <u>créatine kinase</u> : - IRA : 29 170,07 ± 31 383,75 UI/l - Non IRA : 16 650,89 ± 19 237,54 UI/l - P = 0,0317 Concentration maximale moyenne de <u>myoglobine sérique</u> : - IRA : 23 104,79 ± 43 709,20 ng/ml - Non IRA : 5 112,86 ± 8 794,74 ng/ml - P = 0,0007 Résultats La courbe ROC a permis de déterminer la valeur seuil et la performance pour prédire l'IRA. <u>Myoglobine sérique</u> : - Valeur seuil ≥ 5 160 ng/ml - Sensibilité : 78,57 % - Spécificité : 79,17 % <u>Créatine kinase</u> : - Valeur seuil ≥ 12 388 U/l - Sensibilité : 64,29 % - Spécificité : 59,21 % Conclusion Pour les patients qui ont de la rhabdomyolyse à la suite d'un trauma, la myoglobine sérique est un test plus sensible et plus spécifique que l'activité de la créatine kinase pour prédire le développement de l'insuffisance rénale aiguë. Un seuil > 5 000 ng/l de myoglobine est associé à un risque accru d'IRA.
Premru <i>et al.</i> , 2013 Slovénie Étude rétrospective 2010-2011)	Objectif Établir la relation entre la concentration maximale de myoglobine sérique et le développement de l'insuffisance rénale aiguë à la suite de la rhabdomyolyse et déterminer la valeur seuil de la myoglobine pour l'implantation d'une membrane hautement perméable en thérapie de remplacement rénal dans	Patients 484 patients majoritairement des soins intensifs (chirurgie générale, trauma, brûlure, chirurgie cardiaque, médecine interne) 158 ont développé de l'IRA 51 ont eu besoin d'hémodialyse 283 patients avec mesures de créatinine, créatine kinase et myoglobine sérique. Résultats Créatinine maximale moyenne (μmol/l) : a) 157 (71 à 435) b) 228 (51 à 673) (contre a; p < 0,01)

AUTEUR / ANNÉE DEVIS D'ÉTUDE HORIZON DE RECHERCHE	INTERVENTION ÉVALUÉE	RÉSULTATS
	les cas d'insuffisance rénale aiguë causée par la myoglobine. Définitions IRA : créatinine > 200 µmol/l Patients Patients avec myoglobine >1 000 µg/l Répartition en 3 groupes selon la concentration en myoglobine : a) 1 000 à 5 000 µg/l b) 5 000 à 15 000 µg/l c) > 15 000 µg/l	c) 322 (79 à 888) (contre b; p < 0,001) Créatine kinase maximale moyenne (µkat/l) : a) 33,7 (0,5 à 526) b) 62,3 (12 à 578) (contre a; p < 0,01) c) 526,1 (6 à 6895) (contre b; p = 0,001) <u>Développement de l'IRA</u> (créatinine > 200 µmol/l) : a) 24,6 % b) 38,6 % (contre a; p < 0,01) c) 64,9 % (contre a et b; p < 0,001) <u>Besoin d'hémodialyse</u> : a) 6,7 % b) 12,3 % (contre a; p non significatif) c) 28,1 % (contre b; p = 0,01, contre a; p < 0,001) Le niveau de créatinine était similaire lorsque les patients étaient divisés selon le niveau de CK. Discussion Avantages de la myoglobine : 1) documenter directement la cause de l'insuffisance rénale aiguë; 2) apparition rapide du marqueur après l'événement; 3) utilisation potentielle dans le suivi de la maladie et de l'efficacité thérapeutique. Conclusion Une corrélation significative a été observée entre le niveau de myoglobine sérique et l'augmentation de l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë due à la myoglobine et le besoin de dialyse chez les patients atteints de rhabdomyolyse. Cela appuie la valeur de la myoglobine en tant que marqueur diagnostique de la rhabdomyolyse et en tant que marqueur pronostique de l'insuffisance rénale aiguë causée par la myoglobine.
Chen <i>et al.</i>, 2013 Chine Étude rétrospective Janvier 2006 à décembre 2011	Objectifs Déterminer les facteurs cliniques permettant de prédire l'insuffisance rénale aiguë et du besoin en matière de thérapie de remplacement rénale chez les patients atteints de rhabdomyolyse à l'urgence. Patients (202) 65 ans et moins qui se sont présentés à l'urgence avec un diagnostic de rhabdomyolyse basé sur l'historique clinique et sur l'élévation de la créatine kinase (CK > 1 000 U/l) au cours des 72 premières heures après l'admission.	Résultats 202 patients (168 hommes et 34 femmes) 29 (14,4 %) ont développé de l'IRA. 5 avec IRA ont eu recours à une thérapie de remplacement rénale. Causes principales de la rhabdomyolyse identifiées : trauma (n = 54, 26,7 %), infection (n = 37, 18,3 %). Selon la valeur maximale de la créatine kinase (U/l) : < 5 000 : 133 patients (65,8 %), dont 12 (9 %) ont développé de l'IRA et 1 patient a eu recours à une thérapie de remplacement rénale. - De 5 000 à 10 000 : 19 patients (9,4 %), dont 6 (31,6 %) ont développé de l'IRA et aucun patient n'a eu recours à une thérapie de remplacement rénale. > 10 000 : 50 patients (24,8 %), dont 11 (22 %) ont développé de l'IRA et 4 patients ont eu recours à une thérapie de remplacement rénale. <u>Facteurs de risque significatifs du développement de l'IRA :</u>

AUTEUR / ANNÉE DEVIS D'ÉTUDE HORIZON DE RECHERCHE	INTERVENTION ÉVALUÉE	RÉSULTATS
	Inclusions Rhabdomyolyse, myosite infectieuse, myalgie et myosite, myoglobineurie. Exclusions Dystrophie musculaire ou autre désordre métabolique musculaire, infarctus du myocarde, insuffisance rénale chronique, rhabdomyolyse qui s'est développée après l'admission, causée par des problèmes de santé sous-jacents ou par des soins, plus de 65 ans. Définitions <u>Rhabdomyolyse</u> Créatine kinase > 1 000 UI/l sans troubles cardiaques connus ni de génétique de dystrophie musculaire <u>Insuffisance rénale aiguë</u> < 19 ans : niveau de créatine sérique > 97,5^e percentile selon l'âge et le sexe. >18 ans : classification RIFLE <u>Thérapie de remplacement rénale</u> Usage de dialyse péritonéale, d'hémodialyse ou de thérapie de remplacement rénal en continu.	Myoglobine sérique maximale moyenne (µg/l) : - IRA (21) : 2551 ± 1415,9; - Non IRA (120) : 1407,1 ± 1 650; p = 0,003 Myoglobine sérique initiale moyenne (µg/l) : - IRA (15) : 2 236,9 ± 1 415,9 - Non IRA (87) : 1 306,2 ± 1 467,1; p = 0,025 CK maximale et CK initiale moyenne ne sont pas significatives. Analyse de la courbe ROC de la myoglobine sérique initiale pour prédire le développement de l'IRA : - Aire sous la courbe : 0,72 - Meilleure valeur seuil : 597,5 µg/l - Sensibilité : 93 % - Spécificité : 53 % - Rapport de vraisemblance positif : 1,98 - Rapport de vraisemblance négatif : 0,13 Limites Étude unicentrique rétrospective, certains détails concernant les antécédents médicaux et l'examen médical peuvent être omis; l'étude porte sur les patients ≤ 65 ans et les causes de la rhabdomyolyse peuvent être différentes chez les patients > 65 ans; le traitement des patients n'est pas abordé; le suivi des analyses de laboratoire n'était pas régulier chez certains patients et les valeurs maximales ont été difficiles à établir. Conclusion Les niveaux de myoglobine sérique initiale et maximale peuvent être des marqueurs importants permettant de prédire que des patients atteints de rhabdomyolyse développeront de l'insuffisance rénale aiguë. La valeur seuil pour le développement de l'IRA chez les patients atteints de rhabdomyolyse devrait être > 600 µg/l de myoglobine sérique initiale.

Sigles, abréviations et acronyme : CK : créatine kinase; Fem. : femmes; Hom. : hommes; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IRA : insuffisance rénale aiguë; Pts : patients; Qrt. : quartiles; RC : rapport de cotes; RVN : rapport de vraisemblance négatif; RVP : rapport de vraisemblance positif; sMb : myoglobine sérique.

RÉFÉRENCES

- American Society for Clinical Pathology (ASCP). Thirty-five things physicians and patients should question. Chicago, IL : ASCP; 2020. Disponible à : <https://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/ASCP-Choosing-Wisely-List.pdf>.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, *et al*. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;64(24):e139-e228.
- Baeza-Trinidad R, Brea-Hernando A, Morera-Rodriguez S, Brito-Diaz Y, Sanchez-Hernandez S, El Bikri L, *et al*. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. Intern Med J 2015;45(11):1173-8.
- Bruins Slot MH, van der Heijden GJ, Stelpstra SD, Hoes AW, Rutten FH. Point-of-care tests in suspected acute myocardial infarction: A systematic review. Int J Cardiol 2013;168(6):5355-62.
- Cervellin G, Comelli I, Benatti M, Sanchis-Gomar F, Bassi A, Lippi G. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. Clin Biochem 2017;50(12):656-62.
- Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: A systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. Crit Care 2016;20(1):135.
- Chen CY, Lin YR, Zhao LL, Yang WC, Chang YJ, Wu HP. Clinical factors in predicting acute renal failure caused by rhabdomyolysis in the ED. Am J Emerg Med 2013;31(7):1062-6.
- El-Abdellati E, Eyselbergs M, Sirimsi H, Hoof VV, Wouters K, Verbrugghe W, Jorens PG. An observational study on rhabdomyolysis in the intensive care unit. Exploring its risk factors and main complication: Acute kidney injury. Ann Intensive Care 2013;3(1):8.
- Goodacre S, Thokala P, Carroll C, Stevens JW, Leaviss J, Al Khalaf M, *et al*. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome. Health Technol Assess 2013;17(1):1-188.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire. Service évaluation des actes professionnels. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2010. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/rapport_marqueurs_cardiaques.pdf.

- Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115(13):e356-75.
- Parekh R, Care DA, Tainter CR. Rhabdomyolysis: Advances in diagnosis and treatment. *Emerg Med Pract* 2012;14(3):1-15.
- Premru V, Kovac J, Ponikvar R. Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury. *Ther Apher Dial* 2013;17(4):391-5.
- Raju NA, Rao SV, Joel JC, Jacob GG, Anil AK, Gowri SM, Kandasamy S. Predictive value of serum myoglobin and creatine phosphokinase for development of acute kidney injury in traumatic rhabdomyolysis. *Indian J Crit Care Med* 2017;21(12):852-6.
- Safari S, Yousefifard M, Hashemi B, Baratloo A, Forouzanfar MM, Rahmati F, *et al.* The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol* 2016;20(2):153-61.
- Servonnet A, Dubost C, Martin G, Lefrère B, Fontan E, Ceppa F, Delacour H. Myoglobin: Still a useful biomarker in 2017? *Ann Biol Clin* 2018;76(2):137-41.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, *et al.* Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart* 2018;13(4):305-38.
- Tietze DC et Borchers J. Exertional rhabdomyolysis in the athlete: A clinical review. *Sports Health* 2014;6(4):336-9.
- Torres C, Jarreta BM, Alegret R, Hernandez del Rincon JP, Falcon M, Gomez Zapata M, *et al.* Analysis of ionic ratios in the interventricular wall and their relation with cardiac damage as seen in anatomo-pathological and cardiac biomarkers. *Leg Med (Tokyo)* 2009;11(Suppl 1):S360-2.
- Vangstad M, Bjornaas MA, Jacobsen D. Rhabdomyolysis: A 10-year retrospective study of patients treated in a medical department. *Eur J Emerg Med* 2019;26(3):199-204.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

