

Détection de l'insuffisance rénale aigüe par dosage de la NGAL

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

Détection de l'insuffisance rénale aigüe par dosage de la NGAL

Rédaction

Annie Dubé
Amélie Rousseau
Simon Bélanger

Collaboration

Phuong Hua
Emmanuelle Tchekanda

Coordination scientifique

Éric Potvin

Direction

Sylvie Bouchard

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors des réunions du 7 avril et du 22 septembre 2022.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs et auteur principaux

Annie Dubé, Ph. D.
Amélie Rousseau, M. Sc.
Simon Bélanger, M. Sc.

Collaboratrices internes

Phuong Hua, M. Sc.
Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Directrice

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

Repérage de l'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Bin Chen, *tech. doc.*

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
ISBN 978-2-550-94345-7 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2023

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Détection de l'insuffisance rénale aigüe par dosage de la NGAL. Avis rédigé par Annie Dubé, Amélie Rousseau et Simon Bélanger. Québec, Qc : INESSS; 2023. 51 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 Ahsan Alam, médecin néphrologue, Hôpital Royal Victoria

D^r Marco Charneux, médecin intensiviste, urgentologue, Hôpital Santa-Cabrini Ospedale

D^r Simon Desmeules, médecin interniste, néphrologue, CHUQ – Hôtel-Dieu de Québec

D^r Benoit Imbeault, médecin interniste, néphrologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Philippe Lachance, médecin intensiviste, néphrologue, Hôtel-Dieu de Lévis

D^r Jean-Philippe Roy, médecin néphrologue, pédiatre, Hôpital Sainte-Justine

Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Membres

D^{re} Stella Brunet, médecin interniste, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean – Hôpital d'Alma

D^{re} Natalie Cormier, médecin de famille, GMF Harricana Amos, chargée d'enseignement clinique, Université de Montréal, GMF-U Les Eskers

D^{re} Paola Diadori, neurologue, professeure agrégée de clinique, Départements de neurosciences et pédiatrie, Université de Montréal

D^{re} Madeleine Durand, médecin interniste, professeure adjointe de clinique, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Guy Fink, biochimiste clinique CIUSSS de l'Estrie – CHUS

M. Jean-Simon Fortin, consultant en éthique, candidat au Ph. D. (bioéthique), Université de Montréal

M. Jason Robert Guertin, professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

D^r Christian Lavallée, médecin spécialiste en microbiologie médicale et maladies infectieuses, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Représentants citoyens

M. Vincent Beaucher

M^{me} Suzanne K. Bédard

Autres contributions

L'institut tient aussi à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés.

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des experts consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

D^r Jean-Philippe Roy a publié des articles de recherche en lien avec l'utilisation de la NGAL.

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES	VII
1 MANDAT ET NATURE DE LA DEMANDE	1
1.1 Description de l'analyse	1
2 MÉTHODE D'ÉVALUATION	2
2.1 Question décisionnelle.....	2
2.2 Questions d'évaluation et type de synthèse	2
2.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise	3
2.3.1 Stratégie de repérage de l'information et sélection des publications.....	3
2.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique.....	3
2.3.3 Processus d'évaluation de la preuve scientifique	4
2.4 Données contextuelles et expérientielles	4
2.5 Évaluation économique.....	4
2.6 Formulation de la recommandation et gestion des conflits d'intérêts.....	5
3 CONTEXTE D'ÉVALUATION.....	6
3.1 Description de la maladie.....	6
3.2 Description de la méthode analytique	9
3.3 Situation actuelle et besoin non comblé	10
4 DIMENSION CLINIQUE.....	12
4.1 Description sommaire des publications retenues.....	12
4.2 Qualité méthodologique et limites des publications	13
4.3 Performance clinique	13
4.3.1 Performance diagnostique du test de dosage de la NGAL pour prédire la survenue d'une IRA (tous stades confondus).....	13
4.3.2 Performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la survenue d'une IRA sévère (stades 2 et 3)	20
4.3.3 Performance diagnostique du dosage de la NGAL pour la progression d'une IRA vers un stade plus avancé par rapport au stade déterminé au diagnostic	22
4.3.4 Performance diagnostique du dosage de la NGAL pour discriminer l'IRA prérénale (fonctionnelle) de l'IRA rénale	24
4.3.5 Performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la thérapie rénale de remplacement (TRR) liée à l'IRA.....	27
4.3.6 Performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la mortalité liée à l'IRA.....	30
4.3.7 Performance diagnostique des trousse de dosage de la NGAL utilisées pour prédire l'IRA	32
4.4 Utilité clinique	34
4.4.1 Recommandations de lignes directrices relatives à l'utilisation du dosage de la NGAL	34

4.4.2	Le marqueur NGAL est-il susceptible d'influer sur les décisions cliniques et la prise en charge des patients atteints d'IRA?	35
4.4.3	Le marqueur NGAL permet-il d'influer sur la qualité de vie liée à la santé rapportée par les patients?	36
5	DIMENSION ORGANISATIONNELLE	37
5.1	Expertise	37
5.2	Organisation au laboratoire	37
5.3	Accessibilité du test	37
6	DIMENSION ÉCONOMIQUE	39
6.1	Effcience.....	39
6.1.1	Prédiction de l'IRA.....	39
6.1.2	Diagnostic de l'IRA.....	39
6.1.3	Évaluation – INESSS	40
6.2	Analyse d'impact budgétaire	40
7	CONSTATS ET INCERTITUDES.....	44
7.1	Au regard du contexte clinique entourant l'utilisation du dosage de la NGAL en IRA	44
7.2	Au regard de la performance clinique du dosage de la NGAL.....	44
7.3	Au regard des avantages cliniques associés à l'utilisation du dosage de la NGAL.....	45
7.4	Au regard des impacts organisationnels et des considérations d'implantation du dosage de la NGAL.....	45
7.5	Au regard de l'analyse économique associée à l'utilisation du dosage de la NGAL.....	46
8	RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS	47
	RÉFÉRENCES.....	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Questions d'évaluation	2
Tableau 2	Données sur la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la survenue d'une IRA (tous stades confondus).....	18
Tableau 3	Données sur la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la survenue d'une IRA sévère (stades 2 et 3).....	21
Tableau 4	Données sur la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la progression d'une IRA vers un stade plus avancé par rapport au stade déterminé au diagnostic	23
Tableau 5	Données sur la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour discriminer l'IRA pré rénale de l'IRA rénale	26
Tableau 6	Données sur la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la TRR liée à l'IRA	29
Tableau 7	Données sur la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la mortalité liée à l'IRA	31
Tableau 8	Données sur la performance diagnostique des trousse de dosage de la NGAL utilisées pour prédire l'IRA.....	33
Tableau 9	Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du test de dosage de la NGAL pour établir le diagnostic différentiel de l'IRA	42

FIGURE

Figure 1	Continuum clinique de l'IRA	7
----------	-----------------------------------	---

RÉSUMÉ

Mandat et nature de la demande

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été présentée par le Centre hospitalier de l'Université de Montréal et transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) via le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale. Le mandat s'inscrit dans un contexte où le dosage de la NGAL (lipocaline associée à la gélatinase de neutrophile – *neutrophil gelatinase associated lipocalin*) viendrait s'ajouter, à titre de biomarqueur de dommages tubulaires rénaux, aux tests standards déjà employés pour diagnostiquer précocement l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) juge donc nécessaire que la pertinence de détecter cette insuffisance par le dosage de la NGAL soit évaluée.

Méthodologie

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès d'experts et autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour de cinq questions d'évaluation portant sur la capacité de prédire la survenue de l'IRA, l'impact de l'analyse de la NGAL sur la prise en charge et la qualité de vie ainsi que l'efficacité du dosage de cette protéine comme marqueur diagnostique précoce de l'IRA. Par la suite, une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'introduction au *Répertoire* a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective d'un système de soins de santé.

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une grille-synthèse afin de guider le processus de délibération du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage en vue de l'élaboration de la recommandation.

Contexte de l'évaluation

L'insuffisance rénale est caractérisée par l'incapacité plus ou moins importante du rein à filtrer le sang. Elle se présente sous deux formes : l'insuffisance rénale chronique et l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Cette dernière survient habituellement comme une complication suivant une exposition précise (trauma, chirurgie, médicament, choc septique, néphrotoxiques) et/ou une condition préexistante (âge avancé, maladie chronique, cancer).

Elle consiste en un continuum dans lequel on distingue trois types d'IRA (prérénale, rénale et postrénale) dont l'étiologie et la prise en charge diffèrent.

Le diagnostic de l'IRA repose sur la mesure de la créatinine sérique et le suivi de la diurèse selon des critères de classification établis par les *Kidney disease: improving global outcomes* (KDIGO). Cependant, la mesure de la créatinine sérique possède d'importantes limites, soit son élévation tardive et la modification de sa mesure par différents facteurs. De plus, la créatinine ne permet pas de prédire précocement l'IRA ou sa progression ni de préciser l'étiologie d'une IRA diagnostiquée.

Le traitement de l'IRA est dirigé contre la cause, mais il comprend également une prise en charge de l'équilibre hydroélectrolytique et peut nécessiter la suppléance rénale.

Dans la demande transmise à l'INESSS, il est proposé de quantifier la NGAL à titre de biomarqueur des dommages tubulaires rénaux chez des patients à risque d'IRA afin de prédire précocement sa survenue ou son aggravation, de déterminer son étiologie lorsqu'elle est déjà diagnostiquée et de guider la prise en charge du patient.

Lors d'une IRA, les cellules tubulaires endommagées libèrent de la lipocaline associée à la gélatinase de neutrophile (NGAL). La production de celle-ci est ainsi augmentée de manière significative dans l'urine et le sang dès les premières heures suivant l'insulte rénale. Le principal avantage de ce biomarqueur est qu'il est mesurable bien avant la créatinine et qu'il témoigne de dommages aux tubules rénaux. De plus, la mesure de la NGAL n'est pas affectée par des facteurs tels que la prise de diurétiques, la volémie, l'alcalose métabolique, etc. En revanche, la NGAL est aussi libérée lors d'une infection systémique ou urinaire, et ce, même s'il n'y a pas de dommage rénal, et elle peut être à l'origine de résultats faussement positifs.

La technique proposée consiste à mesurer quantitativement la NGAL urinaire et plasmatique au moyen d'un dosage immunoturbidimétrique.

Résultats

L'ensemble des données scientifiques montrent une performance acceptable du test de dosage de la NGAL uniquement dans certaines sous-populations de patients. En effet, le test aurait une valeur prédictive de l'IRA chez des patients qui ont subi une intervention coronarienne lors de laquelle un agent de contraste a été injecté, chez des patients qui présentent un syndrome hépatorénal ou une septicémie ainsi qu'en pédiatrie. Toutefois, le niveau de la preuve scientifique reste modéré, voire insuffisant pour diagnostiquer le syndrome hépatorénal. Le test de dosage de la NGAL comporterait aussi une valeur diagnostique permettant de distinguer l'IRA prérénale de l'IRA rénale chez une population hospitalisée ou atteinte d'un syndrome hépatorénal. Toutefois, la faible quantité de données pour ces indications appelle à la prudence quant à leur validité clinique.

Ainsi, les études repérées qui ont évalué l'efficacité du test de détection de la NGAL pour la prédiction et le diagnostic différentiel de l'IRA ne permettent pas de statuer sur son efficacité en contexte québécois. Par ailleurs, comme aucune donnée permettant d'apprécier son utilité clinique n'a été repérée, l'INESSS ne peut évaluer l'efficacité de ce test de détection chez les populations identifiées.

Puisque la détection du dosage de la NGAL s'ajouterait aux tests actuels, des coûts supplémentaires d'environ 167,1 k\$ sont envisagés pour les 3 prochaines années suivant son introduction potentielle au *Répertoire*.

En somme, les preuves scientifiques sont insuffisantes pour recommander un usage de routine du test visant à évaluer le risque d'IRA chez les patients hospitalisés. De plus, des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer comment ce dosage peut apporter une valeur ajoutée (avantage incrémental) aux soins standards existants.

Enjeux, constats et incertitudes

Les experts rappellent qu'il existe relativement peu d'outils pour détecter précocement l'IRA ou identifier les patients qui vont progresser d'une IRA prérenale vers une IRA rénale, et ceux qui sont disponibles n'offrent pas la performance clinique attendue ni suffisante.

Par ailleurs, ils ne s'attendent pas à ce qu'un seul marqueur influe sur les résultats de santé. Ils jugent qu'aucun marqueur ne peut à lui seul parfaitement prédire l'IRA ou orienter sa prise en charge.

Dans le cas de situations cliniques précises où l'insulte rénale est connue et unique, un résultat normal au test de dosage de la NGAL, pourrait modifier la prise en charge et potentiellement améliorer les résultats cliniques du patient. En contrepartie, il subsiste un risque qu'un résultat équivoque à ce test allonge le séjour hospitalier et conduise à d'autres tests. Ces paramètres demeurent toutefois difficiles à évaluer et à quantifier.

Puisque les patients hospitalisés susceptibles de bénéficier du dosage de la NGAL sont orientés vers la néphrologie pour une consultation, l'accès au test devrait être limité aux néphrologues et aux internistes intensivistes, du moins dans les grands centres.

Toutefois, les experts sont préoccupés par l'accès à ces spécialistes en région. Pour pallier cela, l'accès au test pourrait être élargi aux médecins des soins intensifs.

Recommandation

Les membres du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage de l'INESSS jugent que les données issues de la littérature sont insuffisantes pour soutenir l'utilité clinique de l'analyse de la NGAL dans la pratique néphrologique et l'avantage clinique de ce test pour le patient. Bien que les données démontrant la performance clinique du test soient nombreuses, il demeure une grande incertitude quant aux situations cliniques pour lesquelles le dosage de la NGAL serait le plus pertinent. En somme, les données scientifiques disponibles sont jugées trop immatures pour recommander l'introduction du test au *Répertoire*.

Les membres du CDP sont d'avis que d'autres études avec un devis mieux adapté au contexte respectif des nombreuses populations et sous-populations qui pourraient bénéficier du dosage de la NGAL devront être réalisées avant d'introduire le test dans le *Répertoire*.

À la lumière des résultats obtenus dans le cadre de cette évaluation, l'INESSS recommande au ministre de ne pas introduire cette analyse dans le *Répertoire*.

SUMMARY

NGAL assay for the detection of acute kidney injury

Mandate and nature of the request

A request for including a new test in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the *Répertoire*) was submitted by the Centre hospitalier de l'Université de Montréal and forwarded to the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) via the mechanism for evaluating new medical biology assays. The context of this mandate is the possible addition of the assay of NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), as a biomarker of renal tubular damage, to the standard tests currently used for the early diagnosis of acute kidney injury (AKI). The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) therefore deems it necessary that the relevance of using the NGAL assay to detect AKI be assessed.

Methodology

The evaluation approach included a review of the scientific literature, a search of the grey literature, and consultations with experts and other stakeholders. The methodology was deployed around five evaluation questions concerning the ability to predict the occurrence of AKI, the impact of the NGAL test on management and quality of life, and the cost-effectiveness of measuring this protein as an early diagnostic marker for AKI. Subsequently, a budget impact analysis considering the costs related to including the assay in the *Répertoire* was performed. The costs were projected over a three-year time horizon from a healthcare system perspective.

All scientific, contextual, and experiential data were interpreted and assessed using a synthesis grid to guide the deliberative process of the Comité scientifique permanent (CDP) – Approches Diagnostiques et dépistage for the development of recommendations.

Assessment background

Kidney injury is characterized by the more or less significant inability of the kidney to filter blood. It occurs in two forms: chronic renal failure and acute kidney injury (AKI). The latter usually occurs as a complication caused by a specific exposure (trauma, surgery, medication, septic shock, or nephrotoxins) and/or a pre-existing condition (advanced age, chronic disease, or cancer).

It consists of a continuum of three distinct types of AKI (prerenal, intrarenal and postrenal), each with its own etiology and management.

The diagnosis of AKI is based on measuring the serum creatinine level and monitoring diuresis according to classification criteria established by Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). However, measuring serum creatinine has important

limitations, namely, its late elevation and the change in its measurement due to various factors. Furthermore, the creatinine level is not an early predictor of AKI or its progression, nor can it be used to determine the etiology of diagnosed AKI.

Treatment of AKI is directed at the cause but also includes managing the fluid-electrolyte balance and may require renal replacement.

The request submitted to INESSS is that NGAL be measured as a biomarker of renal tubular damage in patients at risk for AKI for the early prediction of its occurrence or worsening, to determine its etiology once already diagnosed, and to guide patient management.

During AKI, damaged tubular cells release neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). NGAL production is therefore significantly increased in the urine and blood within the first few hours after renal insult. The main advantage of this biomarker is that it can be measured well before creatinine and is indicative of renal tubular damage. Furthermore, NGAL measurements are not affected by factors such as diuretic use, blood volume, metabolic alkalosis, etc. On the other hand, NGAL is also released during a systemic or urinary tract infection, even if there is no renal damage, which can lead to false-positive results.

The proposed technique consists in quantitatively measuring urine and plasma NGAL levels using an immunoturbidimetric assay.

Results

The overall scientific data show that the performance of the NGAL assay is acceptable only in certain patient subpopulations. Indeed, the test appears to have predictive value for AKI in patients who have undergone a coronary intervention during which a contrast agent was injected, in patients with hepatorenal syndrome or sepsis, and in pediatrics. However, the level of scientific evidence is moderate or even insufficient for diagnosing hepatorenal syndrome. The NGAL assay also appears to have diagnostic value for distinguishing prerenal from intrarenal AKI in hospitalized patients and those with hepatorenal syndrome. However, the small amount of data for these indications calls for caution regarding their clinical validity.

Thus, the identified studies that have evaluated the efficacy of the NGAL detection test for the prediction and differential diagnosis of AKI are insufficient to rule on its cost-effectiveness in the Québec context. Moreover, since no data that could be used to assess its clinical utility were found, INESSS cannot evaluate the cost-effectiveness of this detection test in the identified populations.

Since the NGAL detection test would be added to the current tests, additional costs of approximately \$167,100 are anticipated for the 3 years following its possible inclusion in the *Repertoire*.

In short, the scientific evidence is insufficient to recommend routine use of this test to assess the risk of AKI in hospitalized patients. In addition, further studies are needed to demonstrate how this test can provide added value (incremental benefit) to the existing standard care.

Issue, findings, and uncertainties

The experts pointed out that there are relatively few tools available for the early detection of AKI or for identifying patients who will progress from prerenal AKI to intrarenal AKI, and those that are available do not provide the expected clinical performance or do not perform as well as they should.

Furthermore, they do not expect any single marker to influence health outcomes. They believe that no single marker can perfectly predict AKI or guide its management.

In specific clinical situations where the renal insult is known and isolated, a normal NGAL test result could alter management and potentially improve the patient's clinical outcomes. On the other hand, there remains the risk that an equivocal result on this test could prolong the hospital stay and lead to further tests. However, these parameters are difficult to assess and quantify.

Since hospitalized patients who might benefit from the NGAL assay are referred to nephrology for a consultation, access to the test should be limited to nephrologists and intensivist internists, at least in the large urban centres. However, the experts are concerned about access to these specialists in the regions. To address this, access to the test could be expanded to include critical care physicians.

Recommendation

The members of INESSS's *Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage* feel that there is insufficient data in the literature to support the clinical utility of the NGAL test in nephrology practice or the clinical benefit of this test for the patient. Although there is ample data demonstrating the test's clinical performance, there remains considerable uncertainty regarding the clinical situations in which this assay would be most relevant. In short, the available scientific data are considered too immature to recommend the inclusion of the test in the *Repertoire*.

The CDP's members feel that further studies with a design better suited to the respective contexts of the large number of populations and subpopulations that might benefit from the NGAL assay will need to be conducted before including the test in the *Repertoire*.

Considering the findings of this evaluation, INESSS recommends to the Ministère that this test not be included in the *Repertoire*.

SIGLES ET ACRONYMES

AGREE	<i>Appraisal of guidelines for research and evaluation</i>
AKIN	Acute kidney injury network
AMSTAR	<i>Assessing the methodological quality of systematic reviews</i>
ASC-ROC	Aire sous la courbe ROC (<i>receiver operating characteristic</i>)
CASP	<i>Critical Appraisal Skill Programme</i>
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CMIA	<i>Chemiluminescent microparticule immunoassay</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ETS	Évaluation des technologies de la santé
FENa	<i>Fractional excretion of sodium (Na)</i>
GFR	<i>Glomerular filtration rate</i>
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IRA	Insuffisance rénale aigüe
IRC	Insuffisance rénale chronique
KDIGO	<i>Kidney disease : improving global outcomes</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NGAL	Lipocaline associée à la gélatinase de neutrophile (<i>neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
POCT	<i>Point of care testing</i>
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
QUADAS	<i>Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies</i>
RIFLE	<i>Risk, injury, failure, loss, and end-stage renal disease</i>
ROBIS	<i>Risk of bias in systematic reviews</i>
RVN	Rapport de vraisemblance négatif
RVP	Rapport de vraisemblance positif
SCR	Syndrome cardiorénal
SHR	Syndrome hépatorénal
TRR	Thérapie de remplacement rénal
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

1 MANDAT ET NATURE DE LA DEMANDE

La demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été présentée par le Centre hospitalier de l'Université de Montréal et transmise à l'INESSS via le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale¹.

Cet avis consiste à présenter au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) une recommandation quant à l'introduction au *Répertoire* d'une analyse de la mesure de la NGAL (lipocaline associée à la gélatinase de neutrophile – *neutrophil gelatinase associated lipocalin*) pour établir le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) dans un contexte de soins hospitaliers.

1.1 Description de l'analyse

Demandeur	Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM)
Nom de l'analyse	Mesure de la NGAL (lipocaline associée à la gélatinase de neutrophile)
Domaine	Néphrologie, médecine interne, médecine de soins intensifs et critiques
Objectif	Utiliser le test de dosage de la NGAL comme biomarqueur de dommages tubulaires rénaux pour diagnostiquer précocement l'IRA.
Méthode analytique	Dosage immunoturbidimétrique : trousse commerciale homologuée par Santé Canada (n° 104122), NGAL Test ^{MC} , BioPorto Diagnostics, utilisée avec un multianalyseur automatique (AU-5800, Beckman Coulter).
Population cible	Patients adultes et enfants à haut risque d'IRA dans les contextes d'intervention suivants : hospitalisation, soins intensifs, postchirurgie majeure, et urgence.
Valeur pondérée*	21,19
Analyses prévues annuellement	Le centre demandeur prévoit environ 3 660, 4 400 et 5 300 analyses au cours des 3 prochaines années, respectivement. Pour l'ensemble du Québec, ces estimations seraient de 16 300, 21 800 et 27 000.
Comparateurs	Mesure de la créatinine sérique – qui peut être complémentaire à des mesures de la diurèse et autres paramètres rénaux fonctionnels standards
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	L'échantillon urinaire ou sanguin est collecté à l'unité d'hospitalisation du patient (ou salle d'urgence), puis envoyé au laboratoire clinique de l'établissement pour y être analysé localement. Le résultat est disponible le jour même.

* La valeur pondérée est une valeur relative qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure de biologie médicale.

¹ Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Biologie médicale* [site Web]. Consultable à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biologie-medicale/>.

2 MÉTHODE D'ÉVALUATION

2.1 Question décisionnelle

Dans le contexte clinique d'une IRA, est-ce que la mesure quantitative de la NGAL (urinaire ou sanguine) est suffisamment pertinente (utilité et validité cliniques) pour recommander son introduction au *Répertoire*?

2.2 Questions d'évaluation et type de synthèse

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et une consultation menée auprès d'experts cliniciens (néphrologie, médecine interne, médecine de soins intensifs, médecine d'urgence, pédiatrie). Afin de répondre au présent mandat, les questions d'évaluation présentées dans le [tableau 1](#) ont été formulées.

Tableau 1 Questions d'évaluation

QUESTIONS D'ÉVALUATION	SOURCE DE DONNÉES		
	Littérature	Comité consultatif	Données du demandeur
DIMENSION CLINIQUE			
Est-ce que la mesure quantitative de la NGAL permet de prédire précocement la survenue ou l'aggravation d'une IRA ou de déterminer l'étiologie d'une IRA déjà diagnostiquée?	√	√	
Est-ce que la mesure quantitative de la NGAL influe sur la prise en charge du patient (besoin de recourir à la dialyse, mortalité)?	√	√	
Est-ce que la mesure quantitative de la NGAL influe sur la qualité de vie liée à la santé rapportée par les patients?	√	√	
DIMENSION ORGANISATIONNELLE			
Quels seraient les enjeux et les impacts liés à l'implantation du dosage de la NGAL comme biomarqueur en complémentarité avec les autres analyses requises pour établir le diagnostic de l'IRA au Québec?		√	√
DIMENSION ÉCONOMIQUE			
La mesure quantitative de la NGAL est-elle une analyse efficiente?	√	√	√
Quel serait l'impact budgétaire lié à l'ajout de l'analyse au <i>Répertoire</i> ?		√	√

2.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise

2.3.1 Stratégie de repérage de l'information et sélection des publications

La stratégie de repérage a été élaborée en collaboration avec une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) de l'INESSS. La littérature scientifique a été recherchée en interrogeant les moteurs de recherche et bases de données MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews et NHS Economic Evaluation Database à l'aide de mots clés du vocabulaire libre et contrôlé (MeSH) (Annexe A du document *Annexes complémentaires*).

La littérature grise a été recherchée sur les sites d'organisations d'intérêt ou de sociétés savantes afin d'y repérer des guides de pratique cliniques, des consensus d'experts ou des énoncés de position relatifs à l'utilisation du dosage de la NGAL dans les cas d'IRA (Annexe B du document *Annexes complémentaires*). Les références des documents retenus ont été également consultées afin de compléter la recherche documentaire. Les données transmises par le centre demandeur ainsi que les monographies des trousseaux commerciales ont été examinées pour compléter l'information nécessaire.

Les critères de sélection des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (Annexe D, figure D-1 du document *Annexes complémentaires*) et l'extraction de l'information et des résultats d'intérêt (Annexe E, tableaux E-1 à E-3 du document *Annexes complémentaires*) ont été réalisées par un seul professionnel, mais vérifiées par un second.

2.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique des études (Annexe F, tableaux F-1 à F-5 du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée en double aveugle au moyen de la grille QUADAS-2 (*Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies*) pour les études primaires, de la grille AMSTAR-2 (*Assessing the methodological quality of systematic reviews*) pour les revues systématiques et de la grille AGREE II (*Appraisal of guidelines for research and evaluation*) pour les guides de pratique clinique.

Étant donné qu'il n'existe présentement aucune grille d'évaluation de la qualité méthodologique pour l'appréciation des rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS), le présent avis a été évalué de manière complémentaire au moyen de trois outils validés, soit la liste d'INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) pour apprécier la façon dont l'information a été rapportée et évaluer les limites de l'analyse, la grille AMSTAR-2 pour évaluer la revue systématique, et la grille ROBIS (*Risk of bias in systematic reviews*) pour estimer le risque de biais de la revue systématique.

Les désaccords ont été réglés par consensus.

2.3.3 Processus d'évaluation de la preuve scientifique

Pour chaque indication repérée, un niveau de preuve scientifique a été attribué selon les quatre critères d'appréciation suivants : qualité des études, cohérence/fiabilité, précision, et transférabilité (Annexe G, tableau G-1 du document *Annexes complémentaires*).

Afin d'évaluer le niveau de preuve scientifique global fondé sur les données publiées, l'outil de gradation de la preuve présenté à l'annexe G du document *Annexes complémentaires* (tableau G-2) a été utilisé.

Un tableau-synthèse de l'appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique est présenté à l'annexe G du document *Annexes complémentaires* (tableau G-3).

2.4 Données contextuelles et expérientielles

Afin de mobiliser les parties prenantes, un comité consultatif a été mis sur pied. Il est composé d'experts cliniciens issus des spécialités médicales suivantes : néphrologie, pédiatrie, médecine interne et médecine d'urgence. L'information pertinente à l'évaluation est résumée sous une forme narrative en exposant les principaux constats et incertitudes exprimés par les membres du comité.

2.5 Évaluation économique

Une revue rapide de la documentation scientifique a été effectuée afin de repérer des études qui auraient évalué l'efficacité du test de dosage de la NGAL dans les cas d'IRA. La stratégie de recherche documentaire figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (Annexe D, figure D-2 du document *Annexes complémentaires*) et l'extraction des données économiques des études recensées ont été réalisées par un professionnel scientifique en économie puis validées par un pair et présentées sous forme de tableau d'extraction (Annexe E, tableau E-4 du document *Annexes complémentaires*). Une synthèse narrative a aussi été effectuée. L'évaluation de la qualité méthodologique a été réalisée de façon indépendante par les deux professionnels en économie à l'aide de l'outil validé *Critical Appraisal Skill Programme* (CASP); elle est présentée à l'annexe F du document *Annexes complémentaires* (tableau F-6). Une analyse approfondie des résultats des évaluations économiques jugées de bonne qualité méthodologique a été effectuée afin d'évaluer leur transférabilité au contexte québécois, notamment par l'entremise de consultations réalisées auprès d'experts impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'IRA.

Une analyse d'impact budgétaire tenant compte des coûts liés à l'ajout au *Répertoire* du test de dosage de la NGAL a également été réalisée (Annexe H du document *Annexes complémentaires*). Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

2.6 Formulation de la recommandation et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une grille-synthèse multicritère afin de guider le processus de consultation ainsi que le processus de délibération du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage en vue de l'élaboration de la recommandation.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et les experts consultés ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects. Ces conflits potentiels sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

3 CONTEXTE D'ÉVALUATION

3.1 Description de la maladie

L'insuffisance rénale consiste en l'incapacité plus ou moins importante du rein à filtrer le sang, ce qui interfère avec l'élimination des déchets (produits azotés et autres) et provoque, entre autres, un déséquilibre hydroélectrolytique [Merck, 2020]. L'insuffisance rénale est plus commune chez les personnes âgées ainsi que chez les patients atteints d'une maladie chronique, et elle est associée à un risque élevé de maladie cardiovasculaire et de mortalité. De plus, l'insuffisance rénale peut affecter la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments. Il existe deux types d'insuffisance rénale : l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et l'insuffisance rénale chronique (IRC). Le présent avis cible uniquement l'IRA.

Insuffisance rénale aiguë

L'IRA est caractérisée par une diminution abrupte de la fonction rénale. L'altération de la fonction rénale entraîne la rétention de déchets métaboliques normalement excrétés par les reins, c'est-à-dire une diminution du taux de filtration glomérulaire (GFR – *glomerular filtration rate*) qui se manifeste par une augmentation de la concentration de l'urée et/ou de la créatinine sérique. Il s'agit-là d'une conséquence sur le rein pouvant résulter d'une variété d'agressions, et non d'une maladie en soi.

Les critères de classification de l'IRA les plus utilisés sont le *Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage renal disease* (RIFLE) [Bellomo *et al.*, 2004], l'*Acute Kidney Injury Network* (AKIN) [Mehta *et al.*, 2007], et le *Kidney Disease Improving : Global Outcomes* (KDIGO) [2012]. La classification KDIGO consiste en la fusion des deux précédentes. Selon ces critères, l'IRA se définit par l'augmentation de la créatinine sérique d'au moins 0,3 mg/dl en 48 heures, l'augmentation de la créatinine sérique équivalente à au moins 1,5 fois la valeur de base connue ou présumée au cours des 7 jours précédents, ou le volume d'urine inférieur à 0,5 ml/kg/h durant 6 heures. Elle peut durer de quelques heures à quelques jours et elle est généralement réversible. De façon générale, de 10 à 20 % des patients hospitalisés développent une IRA et l'incidence augmente jusqu'à 50 % chez les patients admis aux soins intensifs [Koza, 2016; Eckardt *et al.*, 2013]. La sévérité de l'IRA se décline en trois stades en fonction de l'élévation de la créatinine telle que définie par les critères du KDIGO.

Causes

L'IRA est souvent la conséquence d'une perfusion rénale insuffisante attribuable à un traumatisme grave, une pathologie médicale ou une intervention chirurgicale. Sa survenue peut également être secondaire à de nombreuses causes dont une chute brutale de la pression artérielle, une hémorragie, une septicémie, une complication opératoire, une exposition à des médicaments néphrotoxiques, une hypotension, une ischémie rénale, la présence de maladies multiviscérales concomitantes ou encore l'obstruction du flot urinaire. Chacune de ces étiologies est associée à des mécanismes

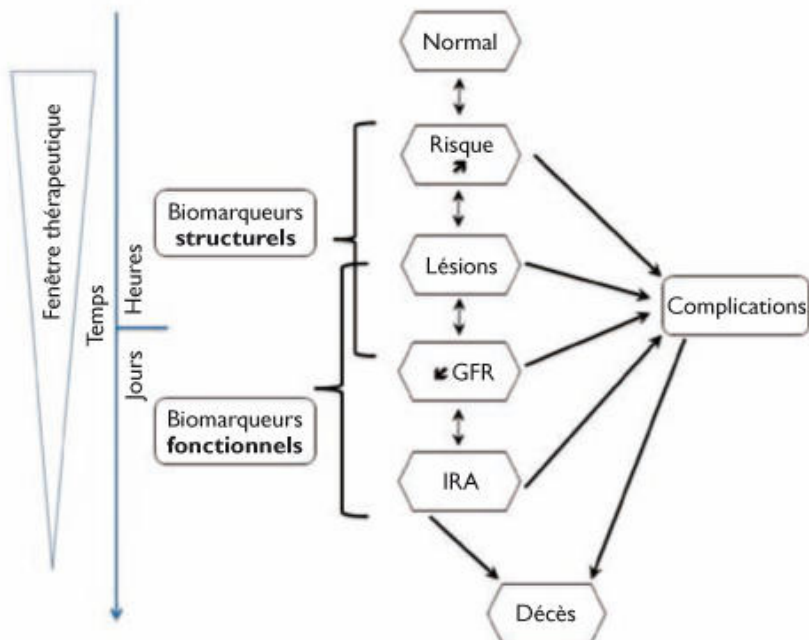
distincts de lésions rénales, et les insultes rénales sont susceptibles de survenir à différents moments et à des intensités différentes.

Il faut distinguer trois types d'IRA qui diffèrent par leur étiologie : la prérénale (ou fonctionnelle), la rénale (ou intrinsèque) et la postrénale. L'IRA prérénale survient à la suite d'une baisse de la perfusion rénale. Ce type d'IRA ne provoque généralement pas de lésions rénales permanentes et il est donc potentiellement réversible. L'IRA rénale, elle, implique la survenue d'une néphropathie ou d'une lésion rénale intrinsèque (p. ex. nécrose tubulaire aigüe, glomérulonéphrite aigüe, néphrotoxicité). Finalement, l'IRA postrénale consiste en une néphropathie obstructive causée par le blocage des canaux collecteurs ou évacuateurs de l'appareil urinaire.

Diagnostic

Le développement de l'IRA représente un continuum d'atteintes rénales allant de lésions légères, cliniquement imperceptibles, à la forme sévère qui peut nécessiter l'hémodialyse (figure 1). Il importe de repérer l'IRA le plus tôt possible afin de traiter judicieusement les patients qui présentent un risque de chute de la perfusion rénale (hypotension, déshydratation ou état septique). Le traitement doit commencer avant que ne survienne un dommage tubulaire qui pourrait évoluer vers la nécrose tubulaire aigüe, laquelle entraîne des complications sérieuses comme des dommages irréversibles nécessitant le recours à la dialyse et pouvant mener au décès.

Figure 1 Continuum clinique de l'IRA



Source : Ariarajah *et al.*, 2011.

Le diagnostic de l'IRA repose sur des examens biologiques de la fonction rénale, dont la créatininémie. Les indices urinaires, l'examen du sédiment urinaire, l'imagerie et d'autres tests (dont parfois une biopsie rénale) sont nécessaires pour en déterminer la cause. Le traitement est dirigé contre la cause, mais il comprend également une prise en charge de l'équilibre hydroélectrolytique et peut nécessiter la dialyse chez la personne atteinte [Merck, 2020].

Actuellement, les critères diagnostiques d'une IRA se basent sur la mesure de la créatinine sérique et le monitoring de la diurèse [KDIGO, 2012]. Cependant, la mesure de la créatinine sérique possède d'importantes limites [Schrezenmeier *et al.*, 2017; Devarajan, 2010] : 1) l'augmentation cliniquement significative de la créatinine survient tardivement (de plusieurs heures à plusieurs jours), ce qui engendre un retard diagnostique et thérapeutique; 2) la créatinine est tributaire de plusieurs facteurs non rénaux tels que l'âge, le sexe, la masse musculaire, le métabolisme musculaire, les médicaments, l'état d'hydratation, l'état nutritionnel et la sécrétion tubulaire; 3) le dosage ne permet pas de préciser le type d'IRA (prérénale, rénale ou postrénale) ni de prédire la progression d'une IRA confirmée.

Biomarqueur de dommages rénaux

Indépendamment de l'étiologie ou du contexte clinique, une diminution de la capacité de filtration glomérulaire causée par une lésion rénale est majoritairement détectée par une augmentation du taux de la créatinine sérique. Toutefois, la créatinine étant un marqueur de dommages fonctionnels, elle ne tient pas compte de l'étiologie ni ne permet de faire la différence entre les réductions rapidement réversibles et sensibles du taux de filtration glomérulaire (IRA prérénale) et les lésions structurelles primaires du rein (IRA rénale). Elle ne permet pas non plus de prédire efficacement les résultats cliniques comme la mortalité ou la nécessité de recourir à une thérapie de remplacement rénal (TRR). Ainsi, les limites de la créatinine sérique poussent les cliniciens à rechercher des biomarqueurs précoces, sensibles et spécifiques des atteintes rénales aiguës.

Au cours des dernières années, plusieurs études ont été menées pour tenter de découvrir des biomarqueurs de dommages rénaux potentiels mesurables dans des échantillons d'urine ou de plasma de patients atteints d'IRA. Le biomarqueur idéal permettrait de prédire la survenue d'une IRA, de distinguer la forme rénale de la forme prérénale, et de prédire les résultats cliniques indésirables comme la mortalité ou le besoin de recourir à la thérapie de remplacement rénal [Schrezenmeier *et al.*, 2017]. L'IRA rénale étant actuellement évaluée par le dosage de la créatinine, un marqueur détectable relativement tardivement après l'insulte et d'assez faible sensibilité, l'utilisation d'un nouveau marqueur des dommages tubulaires rapidement détectable pourrait permettre une prise en charge adéquate (par exemple en limitant l'utilisation d'agents néphrotoxiques) et plus précoce dans plusieurs situations cliniques courantes [Zhang et Parikh, 2019; Devarajan, 2010].

NGAL

La NGAL est une petite protéine de 25 kDa très faiblement exprimée par les leucocytes et les cellules épithéliales de plusieurs organes, notamment les reins, le colon, le foie et les poumons [Zhang et Parikh, 2019; Devarajan, 2010].

Cette protéine est libérée par les cellules tubulaires endommagées lorsqu'une lésion rénale notable survient. Par exemple, en présence d'une IRA, les niveaux de NGAL sont augmentés de manière significative dans le sang et l'urine. La NGAL plasmatique est naturellement filtrée par le glomérule, puis majoritairement réabsorbée dans les tubules proximaux. Ainsi, toute excrétion urinaire de NGAL n'est possible qu'en présence d'une lésion tubulaire rénale proximale qui empêche sa réabsorption ou qui favorise sa synthèse *de novo* [Zhang et Parikh, 2019].

Outre les dommages aux tubules rénaux, la production de cette protéine peut aussi être tributaire de plusieurs conditions concomitantes telles que l'insuffisance rénale chronique, l'hypertension, une infection urinaire, une infection systémique, une inflammation, de l'anémie, de l'hypoxie ou une tumeur maligne, et ce, même s'il n'y a pas de dommages rénaux (générant ainsi un résultat potentiellement faux positif) [Devarajan, 2010].

Comparativement à la créatinine, la NGAL présente l'avantage d'être mesurable plus tôt, soit dès les premières heures suivant l'insulte rénale, et de ne pas être affecté par d'autres facteurs tels que les diurétiques, la volémie, l'alcalose métabolique, etc. [Zhang et Parikh, 2019; Schrezenmeier *et al.*, 2017].

L'élévation des niveaux de cette protéine a été documentée chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Néanmoins, dans cette population, la NGAL, comme d'autres biomarqueurs de lésions tubulaires, posséderait une valeur clinique limitée et ne permettrait pas de prédire le risque de progression de l'insuffisance rénale chronique [Zhang et Parikh, 2019].

3.2 Description de la méthode analytique

Il existe actuellement quatre méthodes différentes de dosage de la NGAL plasmatique et urinaire : le dosage par immunoabsorption enzymatique (ELISA²), le dosage de microparticules chimioluminescentes en deux étapes (CMIA³), le dosage immunoturbidimétrique à particules et la méthode d'immunofluorescence rapide⁴.

La méthode analytique proposée par le demandeur est le dosage immunoturbidimétrique à particules effectué à l'aide d'une trousse commerciale homologuée par Santé Canada (n° 104122, NGAL Test^{MC}, BioPorto Diagnostics), laquelle serait utilisée avec un multianalyseur automatique (AU-5800, Beckman Coulter)⁵. Cette trousse permet de

² ELISA, de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*.

³ CMIA, de l'anglais *chemiluminescent microparticule immunoassay*.

⁴ Il s'agit d'un test rapide réalisé au chevet du patient (POCT, de l'anglais *point of care testing*).

⁵ Il est à noter que la trousse NGAL Test^{MC}, BioPorto Diagnostics est également compatible avec des analyseurs d'autres marques.

mesurer quantitativement la NGAL dans l'urine et le plasma. Pour ce faire, un échantillon (urinaire ou plasmatique) est mélangé avec le tampon de réaction. Après une courte incubation, la réaction est déclenchée par l'ajout d'une suspension de microparticules de polystyrène recouvertes d'anticorps anti-NGAL. La NGAL présente dans l'échantillon provoque l'agrégation des microparticules. Le degré d'agglutination est déterminé par le rapport entre la lumière émise et l'absorption de cette dernière. La concentration de NGAL dans l'échantillon est déterminée par interpolation sur une courbe d'étalonnage.

3.3 Situation actuelle et besoin non comblé

Puisque l'IRA est une complication courante et grave souvent associée à un séjour prolongé à l'hôpital ainsi qu'à une morbidité et une mortalité accrues, la détection précoce des lésions rénales pourrait faciliter l'adoption de stratégies de prise en charge efficaces pour préserver la fonction rénale et prévenir la progression de la maladie.

Selon le demandeur, il existe d'autres analyses (sodium urinaire, urée plasmatique, microscopie optique, etc.) pour aider à préciser le diagnostic ou l'étiologie de l'IRA mais leur sensibilité ou spécificité demeure faible. De plus, des facteurs (diurétiques, volémie, alcalose métabolique) peuvent influencer sur leurs résultats.

Le demandeur propose donc d'ajouter le dosage de la NGAL à titre de biomarqueur de dommages tubulaires rénaux aux méthodes diagnostiques existantes afin de prédire précocement l'IRA chez des patients à risque de la développer, de préciser le diagnostic en distinguant la forme prérénale de la forme rénale chez des patients dont l'IRA est confirmée, et de prédire les résultats de santé (notamment la thérapie de remplacement rénal et la mortalité) de ces patients.

En effet, depuis janvier 2021, sous la responsabilité du demandeur⁶, le test de dosage de la NGAL a été implanté au CHUM sous forme d'un « audit clinique ». L'objectif était d'évaluer l'utilisation de la NGAL urinaire, sans infection urinaire (et plasmatique si nécessaire) pour confirmer une atteinte prérénale afin de mieux orienter la prise en charge des patients atteints d'une IRA déjà diagnostiquée dont l'étiologie (ou le diagnostic différentiel) est équivoque. L'analyse alors réalisée comprenait, outre le dosage de la NGAL, ceux de la créatinine, de l'albumine et du sodium urinaires. Ainsi, entre janvier et juillet 2021, 250 patients ont été soumis à au moins un test de dosage de la NGAL. Ces travaux ont été publiés en 2022 [Côté *et al.*]. Dans le cadre de ce projet, le résultat du dosage de la NGAL était disponible le jour même, et seuls les néphrologues en étaient les prescripteurs officiels, bien que certains hématologues et hépatologues l'aient également prescrit.

⁶ Les responsables des volets clinique et technique de la demande sont le D^r Jean Maxime Côté, médecin néphrologue, CHUM, et M^{me} Marie-Claire Bélanger, biochimiste clinique, CHUM, respectivement.

À la lumière des résultats obtenus à l'issue de ce projet, le demandeur propose deux algorithmes d'utilisation du dosage de la NGAL (Annexe I, figures I-1 et I-2 du document *Annexes complémentaires* : 1) pour prédire l'IRA chez des patients hospitalisés après une chirurgie majeure, un arrêt cardiaque ou une instabilité hémodynamique majeure, et 2) pour établir un diagnostic différentiel (discriminer l'IRA prérénale de l'IRA rénale). Dans ces algorithmes, le demandeur propose la valeur seuil de signification clinique à 150 ng/ml. Toutefois, aucun guide de pratique n'a établi un seuil de référence à partir duquel un résultat positif serait indicateur du diagnostic d'IRA ou de sa prédiction. La valeur seuil varie selon le type de population de patients et le contexte clinique. À ce titre, les variations entre les études pourraient être liées au choix d'une valeur seuil plutôt que d'une autre.

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Description sommaire des publications retenues

La revue de la littérature a permis de repérer au total 22 publications présentant des données sur la performance diagnostique du test de dosage de la NGAL pour prédire l'IRA ou son aggravation, soit un rapport d'évaluation des technologies de la santé (ETS) comprenant une revue systématique avec méta-analyse [Brazzelli *et al.*, 2022], 6 revues systématiques dont 5 avec méta-analyse [Kuo *et al.*, 2022; Lin *et al.*, 2022; Van den Eynde *et al.*, 2022; Cavalcante *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2021; Albert *et al.*, 2020] ainsi que 13 études primaires non incluses dans les revues systématiques retenues [Côté *et al.*, 2022; Pei *et al.*, 2022; Duff *et al.*, 2021; Imoto *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021; Koeze *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Phan Thai *et al.*, 2020; Tornblom *et al.*, 2020; Huelin *et al.*, 2019; Murray *et al.*, 2019; Westhoff *et al.*, 2016]. De plus, un guide de pratique clinique [Doi *et al.*, 2018] ainsi qu'un consensus d'experts [Ostermann *et al.*, 2020] ont également été repérés.

L'appréciation de la performance diagnostique de la mesure de la NGAL repose essentiellement sur le calcul de l'aire sous la courbe ROC (ASC-ROC)⁷, de la sensibilité et de la spécificité. Leur appréciation doit tenir compte d'autres paramètres comme la population ciblée, le contexte clinique de son utilisation (conditions, milieu de soins, moment de la collecte du spécimen), le spécimen utilisé (urine, plasma ou sérum) et le type de dosage (trousses).

La courbe ROC est une mesure de la performance diagnostique d'un système binaire. Graphiquement, elle est représentée par le taux de vrais positifs (sensibilité) en fonction du taux de faux positifs (1-spécificité). L'objectif consiste généralement à déterminer si un sujet est atteint de la maladie (telle que l'IRA) ou non. La courbe ROC permet donc de déterminer et de comparer les performances diagnostiques de plusieurs tests à l'aide de l'évaluation de l'aire sous la courbe. L'ASC dérivée de la courbe ROC est couramment employée dans l'étude des biomarqueurs. Une ASC de 1,0 représente un biomarqueur parfait, alors qu'une ASC de 0,50 indique un résultat qui n'est pas meilleur que celui prévu par le hasard. Une ASC de 0,75 ou plus est généralement considérée comme un bon biomarqueur, et une ASC de 0,90 ou plus serait associée à un excellent biomarqueur [Devarajan, 2007]. Les experts consultés lors de l'évaluation ont émis le constat que, pour que le biomarqueur soit considéré acceptable, les valeurs de l'ASC devraient être égales ou supérieures à 0,80 pour prédire le diagnostic et à 0,70 pour prédire une intervention (par exemple la thérapie de remplacement rénal), et ce, en considérant que l'utilisation du test de dosage de la NGAL est complémentaire aux méthodes diagnostiques standards (mesure de la créatinine, de la diurèse et d'autres paramètres rénaux fonctionnels standards) et dépend de la situation clinique du patient.

⁷ Une ASC-ROC de $\geq 0,70$ est considérée comme un indicateur de risque prédictif utile selon le NICE [Brazzelli *et al.*, 2022].

L'information et les résultats d'intérêt extraits des études retenues sont présentés à l'annexe E du document *Annexes complémentaires* (tableaux E-1 et E-2).

4.2 Qualité méthodologique et limites des publications

Le rapport d'ETS a été jugé de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Parmi les 7 revues systématiques évaluées (y compris celle du rapport d'ETS), 5 ont été jugées de qualité méthodologique modérée et les 2 autres de faible qualité. Quant aux 13 études primaires, 4 présentent un faible risque de biais, 9 un risque de biais faible/incertain et aucune ne présente de risque de biais élevé. Le guide de pratique clinique a été jugé utile. Toutefois, la méthodologie du consensus d'experts internationaux n'a pas été évaluée étant donné qu'aucune recommandation spécifique au biomarqueur NGAL n'émane de cette publication. Les grilles d'évaluation sont présentées à l'annexe F du document *Annexes complémentaires* (tableaux F-1 à F-5).

Les études retenues comportent certaines limitations. Outre l'hétérogénéité entre les études rapportée par les méta-analyses, on trouve pour la majorité d'entre elles des variations relatives, notamment, à la taille de l'échantillon, au type de patients inclus dans les cohortes, à la prévalence de l'IRA, à la méthode de classification des stades d'IRA, au temps de collecte des prélèvements, au seuil de la NGAL et aux méthodes employées pour le dosage.

4.3 Performance clinique

4.3.1 Performance diagnostique du test de dosage de la NGAL pour prédire la survenue d'une IRA (tous stades confondus)

La plupart des IRA surviennent en milieu hospitalier. Elles contribuent à prolonger la durée du séjour, aggrave le pronostic du patient et augmente le taux de mortalité, lequel s'accroît davantage lorsque l'IRA survient aux soins intensifs [Uchino *et al.*, 2005; Nash *et al.*, 2002]. Pour qu'une stratégie de prévention soit efficace, les patients à haut risque doivent être identifiés avant que les insultes rénales n'entraînent des lésions tubulaires; l'IRA doit être diagnostiquée le plus tôt possible.

Contrairement à la créatinine qui est détectable relativement tardivement à la suite d'une insulte rénale, l'utilisation du test de dosage de la NGAL dont le niveau peut être augmenté deux heures après l'insulte pourrait permettre de prédire précocement la survenue d'une IRA [Zhang et Parikh, 2019].

Quinze (15) études rapportant les performances diagnostiques du test de dosage de la NGAL pour prédire la survenue d'une IRA, quel que soit le stade, ont été repérées [Brazzelli *et al.*, 2022; Kuo *et al.*, 2022; Lin *et al.*, 2022; Pei *et al.*, 2022; Van den Eynde *et al.*, 2022; Cavalcante *et al.*, 2021; Imoto *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2021; Albert *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Phan Thai *et al.*, 2020; Tornblom *et al.*, 2020; Murray *et al.*, 2019]. Les principaux résultats de ces études en fonction des populations de patients et des spécimens analysés sont présentés au [tableau 2](#).

Population hospitalisée

Deux revues systématiques avec méta-analyse [Brazzelli *et al.*, 2022; Albert *et al.*, 2020] et une étude monocentrique [Imoto *et al.*, 2021] ont rapporté des ASC pour la prédiction de l'IRA chez une population hospitalisée, comprenant notamment des patients qui avaient subi une chirurgie cardiaque (ou autre chirurgie majeure non cardiaque), qui présentaient une cirrhose ou une infection grave (septicémie), admis à l'unité de soins intensifs ou encore aux urgences. Les valeurs de l'ASC pour la prédiction de l'IRA varient de 0,67 à 0,74 (47 études, 14 239 patients) pour le dosage de la NGAL urinaire et de 0,72 à 0,77 (42 études, 10 196 patients) pour le dosage de la NGAL plasmatique.

La valeur de l'ASC la plus faible (0,67) est observée dans l'étude d'Imoto *et al.* où la NGAL urinaire a été mesurée la journée suivant l'admission des patients aux soins intensifs, les valeurs aux jours 2 et 3 étant légèrement plus élevées (0,70 et 0,72). Par ailleurs, certaines études incluent des patients atteints à la fois d'une septicémie et d'une IRA ce qui contribue à augmenter l'hétérogénéité des résultats. De plus, la méta-analyse d'Albert *et al.* montre que l'hétérogénéité entre les études incluses rapportant des données sur le dosage de la NGAL urinaire et plasmatique est élevée, soit 81 % et 78 %, respectivement.

Produit de contraste

La néphropathie induite par le produit de contraste est une complication grave qui peut survenir après une intervention coronarienne percutanée (ou une coronarographie) [McCullough *et al.*, 1997]. Une revue systématique [Lin *et al.*, 2022] et deux études monocentriques [Li *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2020] ont rapporté des ASC pour la prédiction de l'IRA induite par le produit de contraste à la suite d'une intervention coronarienne percutanée. Dans la revue systématique, les mesures de l'échantillonnage ont été divisées en 2 sous-groupes pour fins d'analyse, soit ≤ 6 heures et > 6 heures suivant l'injection du produit de contraste. Les deux études monocentriques ont recruté des patients atteints d'artériosclérose oblitérante ou d'un anévrisme de l'aorte abdominale et ont procédé à la mesure de la NGAL urinaire et sérique 6, 24 et 48 heures après l'injection du produit de contraste.

Les valeurs de l'ASC pour la prédiction de l'IRA varient de 0,84 à 0,93 (12 études, 11 719 patients) pour le dosage de la NGAL urinaire et de 0,71 à 0,95 (9 études, 1 620 patients) pour la NGAL plasmatique/sérique. De manière générale, les valeurs de l'ASC pour cette indication sont élevées, mais elles semblent plus faibles lorsque la NGAL est mesurée après 6 heures, comparativement aux mesures relevées à 24 et 48 heures. L'hétérogénéité entre les études incluses dans la méta-analyse présentée par Lin *et al.* est de 0 % pour les données concernant le dosage de la NGAL urinaire et plus élevée (69 % à ≤ 6 heures, 83 % à > 6 heures postinjection) pour le dosage de la NGAL sérique.

Postchirurgie cardiaque

Parmi les études incluses dans la méta-analyse de Brazzelli *et al.* [2022] (56 études, 17 967 patients), 10 concernent des patients qui avaient subi une chirurgie cardiaque (2 796 patients). Les valeurs sommaires de l'ASC pour la prédiction de l'IRA correspondent à 0,67 [IC 95 % : 0,62 à 0,78].

Syndrome cardiorénal

Le syndrome cardiorénal (SCR) est un trouble physiopathologique du cœur et des reins dans lequel une dysfonction chronique ou aiguë de l'un peut conduire à une dysfonction chronique ou aiguë de l'autre. Le syndrome cardiorénal est divisé en cinq types, dont l'un, nommé SCR 1, consiste en une insuffisance cardiaque aiguë décompensée qui conduit à l'IRA [Ronco et Cruz, 2012]. Deux études primaires [Phan Thai *et al.*, 2020; Murray *et al.*, 2019] ont rapporté des ASC pour la prédiction de l'IRA chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë traités pour la plupart avec des diurétiques. Dans l'étude multicentrique de Murray *et al.* (927 patients), l'ASC est de 0,59 pour le dosage de la NGAL urinaire seul et de 0,60 pour le dosage de la NGAL rapporté sur la créatinine. Dans l'étude monocentrique de Phan Thai *et al.* (139 patients), l'ASC est de 0,73 pour le dosage de la NGAL plasmatique seul et de 0,79 lorsque le modèle prédictif employé comprend à la fois la NGAL et la créatinine.

Syndrome hépatorénal

Le syndrome hépatorénal (SHR) est une insuffisance rénale fonctionnelle, c'est-à-dire sans lésions cellulaires rénales, qui se développe en complication de la cirrhose hépatique [Angeli *et al.*, 2015]. Le syndrome hépatorénal est en fait une complication possible et grave de la cirrhose. Une seule étude primaire [Yang *et al.*, 2021] a rapporté des ASC pour la prédiction de l'IRA chez des patients atteints d'un syndrome hépatorénal. Dans cette étude monocentrique qui regroupait 540 patients cirrhotiques, la mesure de la NGAL sérique prise 2 heures suivant l'admission à l'hôpital résulte en une ASC de 0,97 [IC 95 % : 0,95 à 0,98]. Dans l'étude de Yang *et al.*, l'ASC pour le dosage de la NGAL urinaire seul est de 0,97 et de 0,98 lorsque le dosage de la NGAL est rapporté sur la créatinine.

Septicémie

Outre les dommages rénaux, la présence d'une infection bactérienne, d'une réponse inflammatoire systémique non infectieuse ou d'une maladie chronique ou systémique sans infection bactérienne peut contribuer à l'augmentation des niveaux de la NGAL [Schmidt-Ott *et al.*, 2007]. Par conséquent, l'inflammation est considérée comme un facteur de confusion qui entrave l'utilisation de certains biomarqueurs, comme la NGAL, chez les patients atteints d'une septicémie. Néanmoins, puisque le rein est l'un des organes les plus fréquemment touchés lors d'une septicémie [Hoste *et al.*, 2003], il subsiste un intérêt visant à vérifier si la NGAL est un biomarqueur spécifique à l'IRA chez des patients dans un état septique.

Une revue systématique [Zhou *et al.*, 2021] et trois études primaires [Pei *et al.*, 2022; Imoto *et al.*, 2021; Tornblom *et al.*, 2020] ont rapporté des ASC pour la prédiction de l'IRA chez des patients présentant une septicémie.

Les valeurs de l'ASC du dosage de la NGAL urinaire pour la prédiction de l'IRA varient de 0,69 à 0,92 (16 études, 2 177 patients). Dans l'étude monocentrique d'Imoto *et al.*, les données sur le dosage de la NGAL urinaire proviennent d'une analyse de sous-groupe réalisée avec 32 des 71 patients recrutés aux soins intensifs qui présentaient une IRA combinée à une maladie infectieuse ou inflammatoire sous-jacente (pneumonie, septicémie, pancréatite aiguë. La valeur de l'ASC la plus faible pour le dosage de la NGAL urinaire (0,69) est observée dans l'étude de Törnblom *et al.*, soit une cohorte multicentrique de 484 patients aux soins intensifs présentant une septicémie et chez qui la NGAL urinaire a pu être mesurée.

Pour le test de la NGAL plasmatique ou sérique, les valeurs de l'ASC pour la prédiction de l'IRA varient de 0,62 à 0,87 (20 études, 1 676 patients). La valeur de l'ASC la plus faible pour la NGAL plasmatique/sérique (0,62) est observée dans l'étude monocentrique de Pei *et al.* où la NGAL a été mesurée dans une cohorte homogène recrutée exclusivement à l'urgence, contrairement aux études incluses dans la méta-analyse de Zhou *et al.* où la majorité des patients étaient hospitalisés aux soins intensifs lors de la mesure des biomarqueurs (24 études aux soins intensifs et 4 études à l'urgence).

La méta-analyse de Zhou *et al.* présente les valeurs de l'ASC les plus élevées avec 0,92 [0,89-0,94] pour le dosage de la NGAL urinaire et 0,84 à 0,87 pour la NGAL plasmatique/sérique. Cette méta-analyse montre également des valeurs d'hétérogénéité considérables entre les études, et ce, autant pour la mesure de la NGAL urinaire que plasmatique ou sérique. Des analyses de sous-groupes ont été réalisées par les auteurs de l'étude afin d'identifier la source de cette hétérogénéité, mais en vain.

Population pédiatrique

Quatre revues systématiques dont trois avec méta-analyse ont rapporté des ASC pour la prédiction de l'IRA chez une population pédiatrique comprenant notamment des enfants prématurés qui avaient subi une chirurgie cardiaque [Brazzelli *et al.*, 2022; Van den Eynde *et al.*, 2022; Cavalcante *et al.*, 2021], admis à l'unité de soins intensifs [Brazzelli *et al.*, 2022; Kuo *et al.*, 2022]. Les valeurs de l'ASC pour la prédiction de l'IRA varient de 0,56 à 0,99 (49 études, 6 785 patients) pour la NGAL urinaire et de 0,62 à 0,96 (23 études, 3 621 patients) pour la NGAL plasmatique.

La méta-analyse de Van den Eynde *et al.* est la seule qui présente des valeurs d'hétérogénéité entre les études incluses, laquelle est élevée, soit 98 % et 99 %, pour la NGAL urinaire et sérique, respectivement. Plusieurs paramètres sont à l'origine de cette hétérogénéité : les différents types de malformations cardiaques traitées dans les études, le moment de la mesure de la NGAL, les différents types d'échantillons, les différentes manières de mesurer la NGAL ainsi que les diverses définitions de l'IRA.

Chez les enfants prématurés⁸, l'incidence de l'IRA est augmentée au cours de leur première semaine de vie, notamment parce qu'à ce stade leurs reins sont sous-développés [Carmody *et al.*, 2014]. Les valeurs sommaires de l'ASC observées chez les nourrissons prématurés dans l'étude de Kuo *et al.* sont de 0,83 [IC 95 % : 0,80 à 0,86] pour la NGAL urinaire mesurée jusqu'à 4 jours après la naissance.

En bref

Concernant la capacité du dosage de la NGAL à prédire la survenue de l'IRA tous stades confondus, les données repérées montrent :

- une performance acceptable (ASC \geq 0,80) chez :
 - les patients atteints d'une néphropathie induite par le produit de contraste (NGAL urinaire et plasmatique);
 - les patients atteints d'un SHR (NGAL sérique);
 - les patients atteints d'une septicémie (NGAL plasmatique et sérique);
 - des populations pédiatriques : soins intensifs, chirurgie cardiaque, prématurés (NGAL urinaire, plasmatique et sérique).
- une performance insuffisante (ASC $<$ 0,80) chez :
 - la population hospitalisée, toutes causes confondues;
 - des patients postchirurgie cardiaque ou atteints d'un SCR.

Niveau de preuve : insuffisant à modéré

⁸ Correspondant à moins de 37 semaines de gestation, comme défini par l'Organisation mondiale de la santé.

Tableau 2 Données sur la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la survenue d'une IRA (tous stades confondus)

[AUTEUR, ANNEE] DEVIS DE L'ÉTUDE	ETUDES, N	PATIENTS, N	IRA, N (%)	SPECIMEN	MOMENT DU PRELEVEMENT	SEUIL	ASC [IC 95 %]	I ² , %
Population hospitalisée								
[Brazzelli <i>et al.</i> , 2022] ETS, RS, MA	29	8 383	1 927 (23,0)	Urine	Variable	Variable	0,71 [0,68-0,74]	-
[Albert <i>et al.</i> , 2020] RS, MA	17	5 750	1 342 (23,3)	Urine	Variable	Variable	0,74 [0,69-0,79]	81
[Imoto <i>et al.</i> , 2021] EP	1	106	71 (67,0)	Urine	1 jour postadmission	38,1 ng/ml	0,67 [0,56-0,79]	-
					2 jours postadmission	54,4 ng/ml	0,70 [0,58-0,82]	-
					3 jours postadmission	98,7 ng/ml	0,72 [0,62-0,82]	-
[Brazzelli <i>et al.</i> , 2022] ETS, RS, MA	10	1 761	539 (30,6)	Plasma	Variable	Variable	0,72 [0,66-0,77]	-
[Albert <i>et al.</i> , 2020] RS, MA	32	8 435	1 866 (22,1)	Plasma	Variable	Variable	0,77 [0,74-0,80]	78
Produit de contraste								
[Liu <i>et al.</i> , 2020] EP	1	107	22 (20,6)	Urine	6 h postcontraste	44,0 ng/ml	0,89 [0,82-0,97]	-
					24 h postcontraste	48,5 ng/ml	0,89 [0,82-0,97]	-
					48 h postcontraste	50,5 ng/ml	0,90 [0,82-0,98]	-
[Li <i>et al.</i> , 2021] EP	1	202	26 (12,9)	Urine	6 h postcontraste	44,0 umol/l	0,86 [0,79-0,94]	-
					24 h postcontraste	48,5 umol/l	0,87 [0,80-0,95]	-
					48 h postcontraste	50,5 umol/l	0,88 [0,80-0,97]	-
[Lin <i>et al.</i> , 2022] RS, MA	10	1 410	175 (12,4)	Urine	< 6 h postcontraste	Variable	0,84 [0,80-0,87]	0
					> 6 h postcontraste	Variable	0,93 [0,91-0,95]	0
[Liu <i>et al.</i> , 2020] EP	1	107	22 (20,6)	Sérum	6 h postcontraste	143 ng/ml	0,71 [0,61-0,81]	-
					24 h postcontraste	167 ng/ml	0,78 [0,68-0,88]	-
					48 h postcontraste	213 ng/ml	0,86 [0,77-0,94]	-
[Li <i>et al.</i> , 2021] EP	1	202	26 (12,9)	Sérum	6 h postcontraste	143,0 umol/l	0,74 [0,66-0,82]	-
					24 h postcontraste	166,5 umol/l	0,80 [0,72-0,88]	-
					48h postcontraste	209,0 umol/l	0,85 [0,77-0,92]	-
[Lin <i>et al.</i> , 2022] RS, MA	7	1 311	166 (12,7)	Plasma/sérum	< 6 h postcontraste	Variable	0,95 [0,93-0,97]	69
					> 6 h postcontraste	Variable	0,92 [0,89-0,94]	83
Post chirurgie cardiaque								
[Brazzelli <i>et al.</i> , 2022] ETS, RS, MA	10*	2 796	645 (23,1)	Urine	Variable	Variable	0,67 [0,62-0,78]	-
Syndrome cardiorenal								
[Murray <i>et al.</i> , 2019] EP	1	927	72 (7,8)	Urine	2 h postdiurétique	-	0,59 [0,52-0,67]	-
						-	0,60 [0,52-0,67]*	-
[Phan Thai <i>et al.</i> , 2020] EP	1	139	48 (34,5)	Plasma	1 ^{er} jour de l'admission	> 353,2 ng/ml	0,73 [0,65-0,80]	-
						-	0,79 [†]	-

[AUTEUR, ANNEE] DEVIS DE L'ÉTUDE	ETUDES, N	PATIENTS, N	IRA, N (%)	SPECIMEN	MOMENT DU PRELEVEMENT	SEUIL	ASC [IC 95 %]	I ² , %
Syndrome hépatorénal								
[Yang <i>et al.</i> , 2021] EP	1	540	210 (38,9)	Sérum	2 h postadmission	109 ng/ml 41,0 ng/mg	0,97 [0,95-0,98] 0,98 [0,96-0,99]*	- -
Septicémie								
[Zhou <i>et al.</i> , 2021] RS, MA	14	1 587	556 (35,0)	Urine	Variable	Variable	0,92 [0,89-0,94]	SE : 42 SP : 60
[Imoto <i>et al.</i> , 2021] EP	1	106	71 (67,0)	Urine [†]	1 jour postadmission 2 jours postadmission 3 jours postadmission	52,7 ng/ml 56,6 ng/ml 104,7 ng/ml	0,86 [0,77-0,96] 0,84 [0,74-0,94] 0,88 [0,79-0,97]	- - -
[Tornblom <i>et al.</i> , 2020] EP	1	484	217 (44,8)	Urine	0, 12 h et 24 h postadmission [§]	-	0,69 [0,65-0,73]	-
[Zhou <i>et al.</i> , 2021] RS, MA	10	851	385 (45,2)	Plasma	Variable	Variable	0,84 [0,80-0,87]	SE : 62 SP : 86
	9	663	339 (51,1)	Sérum	Variable	Variable	0,87 [0,84-0,90]	SE : 32 SP : 70
[Pei <i>et al.</i> , 2022] EP	1	162	60 (37,0)	Sérum	À l'admission	95,6 ng/ml	0,62 [0,53-0,71]	-
Population pédiatrique								
[Brazzelli <i>et al.</i> , 2022] ETS, RS, MA (soins intensifs et chirurgie cardiaque)	9*	1 620	597 (36,9)	Urine	Variable	Variable	0,81 [0,71-0,88]	-
[Van den Eynde <i>et al.</i> , 2022] RS, MA (chirurgie cardiaque)	12	1 110	454 (40,9)	Urine	0 à 72h postopération	Variable	0,85 [0,80-0,90]	98
	4	572	212 (40,2)				0,84 [0,72-0,96]*	97
[Kuo <i>et al.</i> , 2022] RS, MA (prématurés)	6	288	93 (32,3)	Urine	1 à 4 jours postnaissance	Variable	0,83 [0,80-0,86]	-
[Cavalcante <i>et al.</i> , 2021] RS (chirurgie cardiaque)	18	3 195	1 012 (31,7)	Urine	0 à 48 h postopération	Variable	0,56 à 0,99	-
[Van den Eynde <i>et al.</i> , 2022] RS, MA (chirurgie cardiaque)	5	426	182 (42,3)	Sérum	0 à 72 h postopération	Variable	0,75 [0,51-0,98]	99
[Cavalcante <i>et al.</i> , 2021] RS (chirurgie cardiaque)	18	3 195	1 012 (31,7)	Plasma/sérum	0 à 48 h postopération	Variable	0,62 à 0,96	-

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; EP : étude primaire; ETS : évaluation des technologies de la santé; I² : indicateur d'hétérogénéité; IC : intervalle de confiance; IRA : insuffisance rénale aiguë; MA : méta-analyse; n : nombre; RS : revue systématique; SE : sensibilité; SP : spécificité.

* ASC présentée selon le rapport NGAL/créatinine.

† Modèle prédictif à 2 variables (NGAL + créatinine).

‡ Patients atteints de pneumonie, de septicémie ou de pancréatite aiguë uniquement.

§ La 1^{re} mesure disponible de la NGAL est celle qui a été retenue pour l'analyse; le moment de cette mesure est variable d'un patient à l'autre.

|| Ces études sont comprises dans les 29 études de [Brazzelli *et al.*, 2022] regroupées sous le thème « Population hospitalisée » dans le même tableau.

4.3.2 Performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la survenue d'une IRA sévère (stades 2 et 3)

Les études décrites dans cette section évaluent la capacité du biomarqueur NGAL à prédire la survenue d'une IRA à un stade sévère (stades 2 et 3 selon les critères du KDIGO, par exemple) comparativement à la prédiction de la survenue d'une IRA quel que soit le stade, comme présenté précédemment.

Trois études rapportant les performances diagnostiques du dosage de la NGAL pour prédire la survenue d'une IRA à un stade sévère ont été repérées [Imoto *et al.*, 2021; Albert *et al.*, 2020; Tornblom *et al.*, 2020]. Les principaux résultats de ces études en fonction des populations de patients et des spécimens analysés sont présentés au [tableau 3](#).

Population hospitalisée

Seule la méta-analyse d'Albert *et al.* [2020] présente des données combinées pour la prédiction de l'IRA à un stade sévère. Les valeurs de l'ASC pour cette indication sont de 0,73 [0,64-0,82] (6 études, 2 469 patients) pour la NGAL urinaire et de 0,83 [IC 95 % : 0,74 à 0,91] (4 études, 938 patients) pour la NGAL plasmatique. L'hétérogénéité rapportée entre les études de cette méta-analyse est élevée pour les deux types d'échantillons.

Une autre étude, celle d'Imoto *et al.* [2021], monocentrique et portant sur peu de patients (n = 106), montre des ASC plus élevées pour la prédiction de l'IRA de stade KDIGO 3 pour la NGAL urinaire après 2 et 3 jours suivant l'admission (0,84 et 0,92, respectivement).

Septicémie

Une seule étude multicentrique rapporte des valeurs d'ASC pour la prédiction de l'IRA à un stade sévère par le dosage de la NGAL urinaire, soit celle de Törnblom *et al.* [2020] avec 0,73 [IC 95 % : 0,69 à 0,77].

En bref

Concernant la capacité du dosage de la NGAL à prédire la survenue de l'IRA sévère (stades 2 et 3), les données repérées montrent une performance acceptable chez la population hospitalisée, toutes causes confondues, seulement pour la NGAL plasmatique (ASC \geq 0,80).

Toutefois, l'hétérogénéité et la variabilité des paramètres d'analyse ne permettent pas une appréciation adéquate du dosage de la NGAL relativement à la prédiction de l'IRA sévère.

Niveau de preuve : faible à modéré

Tableau 3 Données sur la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la survenue d'une IRA sévère (stades 2 et 3)

[AUTEUR, ANNEE] DEVIS DE L'ÉTUDE	ETUDES, N	PATIENTS, N	IRA, N (%)	SPECIMEN	IRA SEVERITE	MOMENT DU PRELEVEMENT	SEUIL	ASC [IC 95 %]	I ² , %
Population hospitalisée									
[Albert <i>et al.</i> , 2020] RS, MA	6	2 469	324 (12,7)	Urine	KDIGO stades 2 et 3 AKIN stades 2 et 3 RIFLE stades I et F	Variable	Variable	0,73 [0,64-0,82]	86
[Imoto <i>et al.</i> , 2021] EP	1	106	71 (67,0)	Urine	Tous stades	1 jour postadmission	38,1 ng/ml	0,67 [0,56-0,79]	-
						2 jours postadmission	54,4 ng/ml	0,70 [0,58-0,82]	-
						3 jours postadmission	98,7 ng/ml	0,72 [0,62-0,82]	-
			KDIGO stade 3		1 jour postadmission	128,3 ng/ml	0,75 [0,59-0,91]	-	
					2 jours postadmission	69,8 ng/ml	0,84 [0,72-0,95]	-	
3 jours postadmission	129,1 ng/ml	0,92 [0,84-1,00]	-						
[Albert <i>et al.</i> , 2020] RS, MA	4	938	88 (9,4)	Plasma	KDIGO stades 2 et 3 AKIN stades 2 et 3 RIFLE stades I et F	Variable	Variable	0,83 [0,74-0,91]	63
Septicémie									
[Torndblom <i>et al.</i> , 2020] EP	1	484	217 (44,8)	Urine	Tous stades	0, 12 h et 24 h postadmission*	-	0,69 [0,65-0,73]	-
			134 (27,7)		KDIGO stades 2 et 3			0,73 [0,69-0,77]	-

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; EP : étude primaire; I² : indicateur d'hétérogénéité; IC : intervalle de confiance; IRA : insuffisance rénale aiguë; MA : méta-analyse; n : nombre; RS : revue systématique.

* La 1^{re} mesure disponible de la NGAL est celle qui a été retenue pour l'analyse; le moment de cette mesure est variable d'un patient à l'autre.

4.3.3 Performance diagnostique du dosage de la NGAL pour la progression d'une IRA vers un stade plus avancé par rapport au stade déterminé au diagnostic

Les études décrites dans la présente section ont évalué la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la progression des IRA confirmées vers un stade supérieur à celui établi au diagnostic au cours des heures et des jours suivant l'admission des patients hospitalisés, toutes causes confondues.

Trois études rapportant les performances diagnostiques du dosage de la NGAL pour prédire la progression d'une IRA vers un stade plus avancé ont été repérées [Brazzelli *et al.*, 2022; Duff *et al.*, 2021; Koeze *et al.*, 2020]. Les principaux résultats de ces études en fonction des populations de patients et des spécimens analysés sont présentés au [tableau 4](#).

Population hospitalisée

Les valeurs de l'ASC pour la prédiction de l'IRA sévère varient de 0,65 à 0,72 (2 études, 967 patients) pour la NGAL urinaire et de 0,57 [IC 95 % : 0,50 à 0,64] (1 étude, 361 patients) pour la NGAL plasmatique. Les valeurs de l'ASC sont plus faibles dans l'étude monocentrique de Koeze *et al.* réalisée sur du plasma.

En bref

Le dosage de la NGAL (urinaire et plasmatique) ne semble pas en mesure de prédire la progression d'une IRA vers un stade plus avancé lorsque l'étude porte sur une population hétérogène de patients hospitalisés pour diverses conditions cliniques (ASC < 0,80).

Niveau de preuve : faible à modéré (urine) et insuffisant (plasma)

Tableau 4 Données sur la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la progression d'une IRA vers un stade plus avancé par rapport au stade déterminé au diagnostic

[AUTEUR, ANNEE] DEVIS DE L'ÉTUDE	ETUDES, N	PATIENTS, N	IRA, N (%)	SPECIMEN	IRA SEVERITE	SUIVI DE LA PROGRESSION	SEUIL	ASC [IC 95 %]	I ² , %
Population hospitalisée									
[Brazzelli <i>et al.</i> , 2022] ETS, RS, MA	2	250	61 (24,4)	Urine	RIFLE (stades non spécifiés)	7 jours postadmission	Variable	0,65 [0,43-0,82]	-
					KDIGO tous stades	48 h postadmission			
[Duff <i>et al.</i> , 2021] EP	1	717	186 (25,9)	Urine	KDIGO stades 1 et 2	48 h postadmission	224,3 ng/ml	0,72 [0,61-0,84]	-
[Koeze <i>et al.</i> , 2020] EP	1	361	64 (17,7)	Plasma	KDIGO tous stades	48 h postadmission	-	0,57 [0,50-0,64]*	-
							-	0,78 [0,71-0,85]†	-

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; EP : étude primaire; ETS : évaluation des technologies de la santé; I² : indicateur d'hétérogénéité; IC : intervalle de confiance; IRA : insuffisance rénale aigüe; MA : méta-analyse; n : nombre; RS : revue systématique.

* Modèle prédictif (âge, sexe, diabète) auquel est ajouté le dosage de la NGAL.

† Modèle prédictif (âge, sexe, diabète, indice de masse corporelle, type d'IRA à l'admission, score APACHE, créatinine à l'admission) auquel est ajouté le dosage de la NGAL.

4.3.4 Performance diagnostique du dosage de la NGAL pour discriminer l'IRA prérénale (fonctionnelle) de l'IRA rénale

L'identification du type d'IRA, prérénale, rénale ou postrénale, est une étape clé pour appuyer les stratégies de prise en charge qui doivent être mises en application. L'IRA prérénale et l'IRA rénale peuvent être particulièrement difficiles à distinguer. Ces deux types d'IRA nécessitent des approches thérapeutiques différentes.

La prise en charge de l'IRA prérénale consiste à amorcer la réplétion volémique pour faire cesser l'hypoperfusion rénale. À l'inverse, en présence d'une IRA rénale où les dommages aux reins se sont installés, la conduite est d'éviter de donner trop de volume, car la capacité limitée du rein à l'excréter peut entraîner une surcharge volumique globale qui sera délétère. Certaines situations cliniques peuvent rendre l'évaluation des besoins en volume particulièrement difficile; c'est souvent le cas chez des patients souffrant d'un syndrome hépato ou cardiorénal, des patients en état d'insuffisance cardiaque, des patients aux soins intensifs ou des patients qui ont subi une chirurgie [Makris et Spanou, 2016]. La gestion des fluides et des volumes s'avère un enjeu de taille pour ces patients.

Selon les experts consultés, il n'existe actuellement aucun biomarqueur pour différencier de manière fiable l'IRA prérénale de l'IRA rénale. De plus, les tests actuellement disponibles sont limités et leurs résultats peuvent être faussés par l'administration de diurétiques (par exemple la mesure de la fraction d'excrétion du sodium urinaire) [Moore *et al.*, 2018].

Trois études rapportant les performances diagnostiques du dosage de la NGAL pour discriminer l'IRA prérénale de l'IRA rénale ont été repérées [Côté *et al.*, 2022; Huelin *et al.*, 2019; Westhoff *et al.*, 2016]. Les principaux résultats, en fonction des populations de patients et des spécimens analysés, sont présentés au [tableau 5](#).

Population hospitalisée

L'étude retenue est celle de Côté *et al.*, une étude de cohortes rétrospective monocentrique combinée à un audit clinique mené par l'entremise de questionnaires distribués aux néphrologues consultants à la suite du résultat du dosage de la NGAL. Il s'agit d'une étude réalisée au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

L'objectif de l'étude était de démontrer la capacité du test de dosage de la NGAL dans le diagnostic différentiel de l'IRA et, par le fait même, son utilité clinique dans un contexte réel de soins d'une population hétérogène de patients atteints d'IRA.

Dans cette étude, les 250 premiers patients consécutifs présentant une IRA confirmée entre janvier et août 2021 ont fourni des échantillons urinaires (205 analyses) et sanguins (42 analyses). Rétrospectivement, les patients recrutés ont été classés en 3 groupes par 2 néphrologues indépendants rapportant ainsi 100 cas d'IRA prérénale, 139 cas d'IRA rénale et 11 cas d'IRA postrénale.

L'étude comporte certaines limites. Outre le fait que les données provenaient d'un seul centre, le test de dosage de la NGAL était réservé aux cas plus complexes, ce qui n'a pas permis de généraliser les résultats à l'ensemble de la population hospitalisée et à risque de développer une IRA. De plus, le diagnostic différentiel a été établi après un examen rétrospectif du dossier médical des participants.

Globalement, la capacité du dosage de la NGAL plasmatique à discriminer l'IRA prérenale de l'IRA rénale était faible avec une valeur de sensibilité et de spécificité de 67 % pour les deux et une ASC non statistiquement significative de 0,66 ([IC 95 % : 0,48 à 0,85], $p = 0,081$). À l'opposé, la NGAL urinaire montrait une valeur discriminante acceptable (ASC = 0,80, [IC 95 % : 0,73 à 0,86], $p < 0,001$), surtout lorsqu'elle était exprimée selon le ratio sur la créatinine (ASC = 0,83 [IC 95 % : 0,77 à 0,88], $p < 0,001$) où les seuils optimaux de la NGAL urinaire étaient respectivement de 139 ng/mL et de 288 ng/mg (indices de Youden). Lorsque comparés aux indices standards urinaires comme le FENa (*fractional excretion on sodium*), seuls la NGAL urinaire et le ratio NGAL urinaire sur créatinine avaient une meilleure valeur diagnostique selon les ASC ($p = 0,008$ et $p < 0,001$, respectivement). D'autres données concernant cette étude sont présentées dans les sections à venir du présent document.

Syndrome hépatorénal

L'étude monocentrique d'Huelin *et al.* montre que le dosage de la NGAL urinaire est capable de discriminer l'IRA prérenale de l'IRA rénale avec des valeurs de d'ASC de 0,80 à 0,87 dans une cohorte de 320 patients chez qui on avait diagnostiqué une IRA dont 93 présentant un syndrome hépatorénal.

Population pédiatrique

L'étude monocentrique de Westhoff *et al.* montre que le dosage de la NGAL urinaire ne permet pas de distinguer le stade prérenal du stade rénal (ASC = 0,73 [IC 95 % : 0,58 à 0,87]) dans une cohorte d'enfants dont l'âge variait considérablement (38 nourrissons de 1 à 12 jours et 101 enfants de 8,4 mois à 13,6 ans).

En bref

La NGAL urinaire semble en mesure de discriminer l'IRA prérenale de l'IRA rénale lorsque le dosage est fait dans une population hétérogène de patients hospitalisés pour diverses conditions cliniques, et chez des patients adultes souffrant de SHR (ASC $\geq 0,80$). Toutefois, la faible quantité de données pour ces indications appelle à la prudence quant à la validité clinique de ce test.

Niveau de preuve : insuffisant

Tableau 5 Données sur la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour discriminer l'IRA prérenale de l'IRA rénale

[AUTEUR, ANNEE] DEVIS DE L'ÉTUDE	PATIENTS, N	IRA, N (%)	SPECIMEN	SEUIL	SE, %	SP, %	ASC [IC 95 %]	VPP, %	VPN, %	RVP, [IC 95 %]	RVN, [IC 95 %]
Population hospitalisée											
[Côté <i>et al.</i> , 2022]	205	205 (100)	Urine	139 ng/ml	84	73	0,80 [0,73-0,86]	81	77	3,1 [2,2-4,5]	0,2 [0,1-0,3]
EP	204	204 (100)	Urine/créatinine	288 ng/mg	75	80	0,83 [0,77-0,88]	84	70	3,8 [2,5-5,9]	0,3 [0,2-0,4]
[Côté <i>et al.</i> , 2022]	42	42 (100)	Plasma	266 ng/ml	67	67	0,66 [0,48-0,85]	78	53	2,0 [0,9-4,3]	0,5 [0,3-1,0]
EP											
Syndrome hépatorénal											
[Huelin <i>et al.</i> , 2019]	320	320 (100)	Urine/créatinine Jour 1	110 ng/mg	-	-	0,80 [0,72-0,88]	-	-	-	-
EP		202 (63,1)	Urine/créatinine Jour 3	220 ng/mg	-	-	0,87 [0,78-0,95]	-	-	-	-
Population pédiatrique											
[Westhoff <i>et al.</i> , 2016] [†]	139 [†]	53 (38,1)	Urine	654 ng/ml*	51	93	0,73 [0,58-0,87]	95	41	-	-
EP (hospitalisée)											

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; EP : étude primaire; I² : indicateur d'hétérogénéité; IC : intervalle de confiance; IRA : insuffisance rénale aiguë; n : nombre; RC : rapport de cotes; RVN : rapport de vraisemblance négatif; RVP : rapport de vraisemblance positif; SE : sensibilité; SP : spécificité; VPN : valeur prédictive négative; VPP : valeur prédictive positive.

* Population constituée d'enfants âgés de 0 à 18 ans.

4.3.5 Performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la thérapie rénale de remplacement (TRR) liée à l'IRA

L'IRA est courante chez les patients admis aux soins intensifs et elle est associée à un taux de mortalité élevé. L'instauration de la dialyse ou de la thérapie de remplacement rénal⁹ au moment opportun peut réduire le risque de décès et favoriser le rétablissement de la fonction rénale. Toutefois, le moment optimal pour amorcer un traitement de suppléance rénale demeure controversé dans la littérature [Bagshaw *et al.*, 2020], d'où l'intérêt d'utiliser un biomarqueur capable de prédire le recours à la dialyse ou à la thérapie de remplacement rénal.

Quatre études rapportant les performances diagnostiques du dosage de la NGAL pour prédire le besoin en thérapie de remplacement rénal ont été repérées [Brazzelli *et al.*, 2022; Albert *et al.*, 2020; Tornblom *et al.*, 2020; Murray *et al.*, 2019]. Les principaux résultats de ces études en fonction des populations de patients et des spécimens analysés sont présentés au [tableau 6](#).

Population hospitalisée

L'ASC pour la prédiction du besoin en thérapie de remplacement rénal liée à l'IRA est de 0,74 (8 études, 240 patients) pour la NGAL urinaire et de 0,78 (15 études, 279 patients) pour la NGAL plasmatique. L'hétérogénéité entre les études de la méta-analyse d'Albert *et al.* (52 études, 13 040 patients) pour le dosage de la NGAL plasmatique est relativement faible avec 22 % par rapport à la NGAL urinaire avec 69 %.

Syndrome cardiorenal

Dans l'étude multicentrique de Murray *et al.* (927 patients), la NGAL urinaire a été mesurée 2 heures suivant l'administration de diurétiques. La capacité du dosage de la NGAL à prédire le recours à la thérapie de remplacement rénal correspond à une ASC de 0,80 [IC 95 % : 0,67 à 0,92], $p < 0,001$. Le dosage de la NGAL urinaire n'est pas meilleur que le dosage de la créatinine seule (ASC = 0,88 [IC 95 % : 0,76 à 1,00], $p < 0,001$) pour prédire le recours à la thérapie de remplacement rénal.

Septicémie

Dans l'étude multicentrique de Tornblom *et al.*, l'ASC pour la prédiction du recours à la thérapie de remplacement rénal dans une cohorte de 217 patients durant leurs 3 premiers jours aux soins intensifs est de 0,77 [IC 95 % : 0,73 à 0,81].

⁹ La thérapie de remplacement rénal (TRR) est une technique de purification du sang qui consiste à détourner le sang du patient vers un système de filtration au moyen d'un cathéter afin d'en éliminer l'excès d'eau et les toxines qui s'y trouvent; le sang ainsi purifié est ensuite retourné au patient par le cathéter.

En bref

Le dosage de la NGAL urinaire et plasmatique semble être en mesure de prédire le recours à la TRR liée à l'IRA lorsqu'il est fait dans une population hétérogène de patients hospitalisés pour diverses conditions cliniques (ASC $\geq 0,70$).

Niveau de preuve : faible à modéré (urine) et modéré (plasma)

La NGAL urinaire pourrait être en mesure de prédire le recours à la TRR liée à l'IRA chez les patients atteints d'un SCR ou d'une septicémie (ASC $> 0,7$). Toutefois, les preuves sont insuffisantes pour conclure que l'IRA apporte une valeur ajoutée à la prédiction.

Niveau de preuve : insuffisant

Tableau 6 Données sur la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la TRR liée à l'IRA

[AUTEUR, ANNEE] DEVIS DE L'ÉTUDE	ETUDES, N	PATIENTS, N	TRR, N (%)	SPECIMEN	SUIVI A COURT TERME	SEUIL	ASC [IC 95 %]	I ² , %
Population hospitalisée								
[Brazzelli <i>et al.</i> , 2022] ETS, RS, MA	2	1 006	89 (8,5)	Urine	Durant le séjour	Variable	0,74 [0,49-0,89]	-
[Albert <i>et al.</i> , 2020] RS, MA	6	2 488	151 (6,1)	Urine	Variable	Variable	0,74 [0,66-0,82]	69
[Albert <i>et al.</i> , 2020] RS, MA	15	4 063	279 (6,9)	Plasma	Variable	Variable	0,78 [0,74-0,81]	22
Syndrome cardiorénal								
[Murray <i>et al.</i> , 2019] EP	1	927	11 (1,2)	Urine	2 h postdiurétique	-	0,80 [0,67-0,92]	-
				Urine/créatinine		-	0,76 [0,61-0,90]	-
Septicémie								
[Torndblom <i>et al.</i> , 2020] EP	1	484	46 (9,5)	Urine	0, 12 h et 24 h postadmission*	-	0,77 [0,73-0,81]	-

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; EP : étude primaire; ETS : évaluation des technologies de la santé; I² : indicateur d'hétérogénéité; IC : intervalle de confiance; IRA : insuffisance rénale aiguë; MA : méta-analyse; n : nombre; RS : revue systématique; TRR : thérapie rénale de remplacement.

* La 1^{re} mesure disponible de la NGAL est celle qui a été retenue pour l'analyse; le moment de la prise de cette mesure est variable d'un patient à l'autre.

4.3.6 Performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la mortalité liée à l'IRA

Une seule étude rapportant les performances diagnostiques du dosage de la NGAL pour prédire la mortalité à court terme a été repérée [Brazzelli *et al.*, 2022]. Les principaux résultats sont présentés au [tableau 7](#).

Population hospitalisée

Les estimations sommaires des ASC associées à la mortalité hospitalière issues d'analyses de sous-groupes provenant de la méta-analyse de Brazzelli *et al.* varient de 0,68 pour la NGAL plasmatique (2 études, 89 patients) à 0,76 [IC 95 % : 0,63 à 0,85] pour la NGAL urinaire (2 études, 45 patients).

Seul un nombre limité d'études étaient disponibles pour chaque biomarqueur dans chaque contexte clinique, rendant ainsi l'analyse groupée impossible.

En bref

Le dosage de la NGAL urinaire et plasmatique ne semble pas en mesure de prédire de manière fiable la mortalité liée à l'IRA lorsqu'il porte sur une population hétérogène de patients hospitalisés pour diverses conditions cliniques (ASC < 0,80).

Niveau de preuve : faible

Tableau 7 Données sur la performance diagnostique du dosage de la NGAL pour prédire la mortalité liée à l'IRA

[AUTEUR, ANNEE] DEVIS DE L'ÉTUDE	ETUDES, N	PATIENTS, N	MORTALITE, N (%)	SPECIMEN	SUIVI DE LA MORTALITE A COURT TERME	SEUIL	ASC [IC 95 %]	I ² , %
Population hospitalisée								
[Brazzelli <i>et al.</i> , 2022] ETS, RS, MA	2	487	45 (9,2)	Urine	Durant le séjour (14 jours pour une des 2 études)	-	0,76 [0,64-0,85]	-
	2	380	89 (23,4)	Plasma	Durant le séjour (7 jours)	-	0,68 [0,63-0,73]	-

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; ETS : évaluation des technologies de la santé; I² : indicateur d'hétérogénéité; IC : intervalle de confiance; IRA : insuffisance rénale aiguë; MA : méta-analyse; n : nombre; RS : revue systématique.

4.3.7 Performance diagnostique des trousse de dosage de la NGAL utilisées pour prédire l'IRA

Les données sur la performance diagnostique des trousse NGAL proviennent du rapport d'ETS du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Brazzelli *et al.*, 2022]. Les principaux résultats sont présentés au [tableau 8](#).

Les valeurs regroupées sur la sensibilité et la spécificité mesurées chez des populations hospitalisées étaient respectivement de 67 et 72 % pour le dosage ARCHITECT^{MC} Urine NGAL, de 73 et 83 % pour la trousse NGAL Test^{MC} BioPorto urinaire, et de 76 et 67 % pour la trousse NGAL Test^{MC} BioPorto plasmatique. La trousse NGAL Test^{MC} BioPorto plasmatique montre la sensibilité la plus élevée (76 %) et la trousse NGAL Test^{MC} BioPorto urinaire la spécificité la plus élevée (83 %).

Les valeurs regroupées de sensibilité et de spécificité mesurées chez des populations pédiatriques étaient respectivement de 68 et 79 % pour le dosage ARCHITECT^{MC} Urine NGAL, et de 77 et 85 % pour la trousse NGAL Test^{MC} BioPorto urinaire. La trousse NGAL Test^{MC} BioPorto plasmatique montre la sensibilité (77 %) et la spécificité (85 %) les plus élevées. La sous-population pédiatrique postchirurgie cardiaque montre une faible valeur de spécificité (47 %) avec la trousse NGAL Test^{MC} BioPorto urinaire.

Les intervalles de confiance des valeurs regroupées de sensibilité et de spécificité varient considérablement. En outre, les études incluses sont hétérogènes, notamment en ce qui concerne le moment de la collecte du spécimen, la valeur seuil et la prévalence de l'IRA. De plus, ce ne sont pas toutes les sous-populations qui sont représentées dans les études, et les intervalles de confiance sont manquants pour plusieurs d'entre elles. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

En bref

Beaucoup de données montrent des performances généralement faibles, mais consistantes. La sensibilité est similaire entre les trousse et entre les types d'échantillons (urine et plasma), mais la spécificité est meilleure pour la trousse NGAL Test^{MC} BioPorto urine vs plasma. Le niveau de confiance envers les données sur la performance regroupées est fortement tributaire de l'hétérogénéité des études.

Niveau de preuve : faible à modéré

Tableau 8 Données sur la performance diagnostique des trousse de dosage de la NGAL utilisées pour prédire l'IRA

[AUTEUR, ANNEE] DEVIS DE L'ÉTUDE	ETUDES, N	PATIENTS, N	IRA, N (%)	POPULATION	SPECIMEN	SENSIBILITE, % [IC 95 %]	SPECIFICITE, % [IC 95 %]
ARCHITECT^{MC} Urine NGAL							
[Brazzelli <i>et al.</i> , 2022]	6	3 327	308 (9,2)	Population hospitalisée	Urine	67 [58-76]	72 [64-79]
ETS, RS, MA	5	1 310	466 (36,4)	Population pédiatrique – postchirurgie cardiaque	Urine	68 [53-80]	79 [63-89]
NGAL Test^{MC} BioPorto (urine)							
[Brazzelli <i>et al.</i> , 2022]	8	2 031	506 (25,0)	Population hospitalisée	Urine	73 [65-80]	83 [64-93]
ETS, RS, MA	1	100	35 (35,0)	Population pédiatrique hospitalisée	Urine	77 [60-90]	85 [74-92]
	1*	323	126 (39,0)	Population pédiatrique – postchirurgie cardiaque	Urine	77 [69-84]	47 [40-54]
NGAL Test^{MC} BioPorto (plasma)							
[Brazzelli <i>et al.</i> , 2022]	4	1 044	270 (25,9)	Population hospitalisée	Plasma	76 [56-89]	67 [40-86]
ETS, RS, MA							

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; EP : étude primaire; ETS : évaluation des technologies de la santé; I² : indicateur d'hétérogénéité; IC : intervalle de confiance; IRA : insuffisance rénale aigüe; MA : méta-analyse; n : nombre; RS : revue systématique.

* Étude de [Yang *et al.*, 2017] où l'ASC est présentée selon le rapport NGAL/créatinine.

4.4 Utilité clinique

4.4.1 Recommandations de lignes directrices relatives à l'utilisation du dosage de la NGAL

Parmi l'ensemble des sociétés savantes consultées, la recherche documentaire a permis de repérer un seul guide qui a pris position sur l'utilisation du dosage de la NGAL [Doi *et al.*, 2018] et un consensus d'experts [Ostermann *et al.*, 2020]. Les principaux résultats d'intérêt sont présentés à l'annexe E du document *Annexes complémentaires* (tableau E-3).

Guide de pratique clinique

Selon le Japanese Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2016 Committee [Doi *et al.*, 2018], les recommandations relatives à l'utilisation du biomarqueur NGAL sont les suivantes :

- A. La mesure de la NGAL urinaire est recommandée pour son utilité potentielle dans le diagnostic précoce de l'IRA (force de la recommandation 2, niveau de preuve B);
- B. La mesure de la NGAL urinaire est recommandée, quoique son utilité soit limitée, dans la prédiction de l'aggravation de l'IRA et de la mortalité (force de la recommandation 2, niveau de preuve C);
- C. La mesure de la NGAL urinaire est recommandée, quoique son utilité soit limitée, pour la différenciation entre une IRA prérénale et une IRA rénale (force de la recommandation 2, niveau de preuve C).

La recommandation A est basée sur 16 études de cohortes (2008 à 2013) réalisées en contexte de chirurgie cardiaque (14 études) et à l'unité de soins intensifs (2 études). Près de la moitié des études incluaient 100 sujets ou plus. La prévalence de l'IRA variait entre 13 et 47 %. Une hétérogénéité a été observée dans la définition de l'IRA (critères de classification), le moment de la collecte du spécimen, la valeur seuil et les performances cliniques (sensibilité 39 à 93 %, spécificité 11 à 99 %, ASC 0,50 à 0,98). La recommandation B était basée sur 2 méta-analyses (2009 et 2014) et la recommandation C sur 6 études observationnelles (2008 à 2014) de faible taille d'échantillon.

Consensus d'experts

Un consensus d'experts internationaux de l'Acute Disease Quality Initiative a publié des recommandations relatives aux biomarqueurs de l'IRA [Ostermann *et al.*, 2020]. Bien que des recommandations aient été émises concernant l'avenir des biomarqueurs en général, aucune d'entre elles n'est spécifique à la NGAL.

En bref

Une seule société savante recommande l'utilisation du dosage de la NGAL pour établir le diagnostic précoce et différentiel de l'IRA, son aggravation et la mortalité qui y est liée, en précisant que l'utilité clinique du test est limitée.

4.4.2 Le marqueur NGAL est-il susceptible d'influer sur les décisions cliniques et la prise en charge des patients atteints d'IRA?

Une seule étude [Côté *et al.*, 2022], qui a été décrite précédemment ([section 4.3.4](#)), permet d'apprécier l'utilité clinique du dosage de la NGAL relativement aux décisions cliniques et à la prise en charge.

L'appréciation du test de dosage de la NGAL et de son utilité clinique globale ont été évaluées à l'aide d'un questionnaire rempli prospectivement par le néphrologue consultant lors de la réception du résultat du test de dosage de la NGAL. Le délai médian entre la prescription du test et la réception du résultat était de 2,9 [1,3-7,4] heures.

Parmi les 250 cas d'IRA étudiés, 65 ont fait l'objet d'une appréciation de l'utilité clinique globale par 9 néphrologues différents (taux de réponse au questionnaire de 26 %). Le test de dosage de la NGAL a été considéré comme « relativement utile » ou « très utile » pour 45 cas d'IRA (69 %). Dans la plupart des cas (62 patients sur 65), le test a été prescrit à des fins de diagnostic différentiel. Les néphrologues rapportent que le résultat du test de la NGAL a entraîné un changement de la prise en charge médicale dans 42 % des cas, bien que leur diagnostic initial soit demeuré inchangé dans 82 % des cas. En effet, la plupart des néphrologues répondants rapportent que l'utilisation du dosage de la NGAL a changé de manière notable la prise en charge initialement anticipée, en particulier concernant la fluidothérapie intraveineuse. Cependant, l'étude n'a pas été conçue pour mesurer l'effet de l'utilisation de ce test sur la prise en charge clinique ni l'avantage clinique pour le patient.

En bref

Le dosage de la NGAL est perçu comme un outil supplémentaire, parmi ceux déjà existants, qui permettrait surtout d'augmenter l'efficacité du diagnostic différentiel et de conforter les décisions de prise en charge médicale, en particulier pour les décisions liées à la fluidothérapie intraveineuse.

Les données qui permettent de mesurer les avantages cliniques du dosage de la NGAL en contexte réel de soins sont insuffisantes.

4.4.3 Le marqueur NGAL permet-il d'influer sur la qualité de vie liée à la santé rapportée par les patients?

Aucune étude rapportant les effets de l'utilisation du test sur les paramètres qui ont des conséquences pour les patients (p. ex. qualité de vie liée à la santé) n'a été repérée.

Interprétation globale des données publiées

Il existe un besoin de santé non comblé à la fois pour prédire la survenue d'une IRA, différencier les lésions prérénales et intrarénales et prédire le besoin d'instaurer rapidement une thérapie de remplacement rénal. Plusieurs biomarqueurs de l'IRA sont actuellement à l'étude, dont la NGAL qui fait l'objet de nombreuses publications.

Malgré l'abondance de littérature pour le volet prédictif de l'IRA chez l'adulte, les études repérées présentent une hétérogénéité importante, notamment en ce qui a trait aux situations cliniques évaluées, aux modalités d'administration du test et au seuil de détection.

Dans quelques-unes des sous-populations étudiées, le dosage de la NGAL présente une valeur prédictive acceptable (postinjection de produit de contraste, syndrome hépatorénal, septicémie et pédiatrie). Seulement quelques études tendent à montrer une performance acceptable du dosage de la NGAL pour discriminer l'IRA prénale de l'IRA rénale et pour déterminer le besoin de recourir à la thérapie de remplacement rénal chez les adultes hospitalisés ou souffrant d'un syndrome hépatorénal. De plus, ces données sont fragmentaires et empreintes des mêmes limites que celles mentionnées ci-haut.

Bien que les experts consultés soient en faveur de l'utilisation préférentielle de la NGAL urinaire plutôt que de la NGAL plasmatique ou sérique, les données cliniques issues des études recensées ne rejettent pas formellement l'utilisation du dosage de la NGAL plasmatique ou sérique dans le contexte de l'IRA.

Par ailleurs, avec les données de la littérature actuelle, il n'est pas possible d'établir une valeur seuil discriminante pour le dosage de la NGAL, aussi bien pour les échantillons urinaires que plasmatiques ou sériques.

D'autres études sont nécessaires pour documenter les retombées et les avantages cliniques de la NGAL en tant que biomarqueur de l'IRA et pour en préciser les conditions d'utilisation en pratique clinique courante, puisque, pour le moment, une seule étude repérée (soit celle du demandeur) aborde cet aspect.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

5.1 Expertise

Le CHUM possède l'expertise en néphrologie et en biochimie médicale nécessaire à l'implantation d'une telle analyse dans son centre. D'ailleurs, depuis janvier 2021, sous la responsabilité du demandeur, le test de dosage de la NGAL a été implanté au CHUM sous forme d'un « audit clinique » [Côté *et al.*].

5.2 Organisation au laboratoire

L'échantillon urinaire ou sanguin serait collecté à l'unité d'hospitalisation du patient ou à l'urgence. Le spécimen serait envoyé au laboratoire de l'établissement pour y être analysé. La trousse commerciale pouvant être utilisée avec plusieurs types d'analyseurs, le test de dosage de la NGAL pourrait être réalisé à même le tube qui sert à d'autres requêtes d'analyses biochimiques d'urine ou de plasma dans le but de consolidation des analyses.

Une formation serait nécessaire afin que les cliniciens utilisent judicieusement le test et interprètent avec prudence les résultats étant donné l'absence de seuil de référence établi par la littérature scientifique; une courbe d'apprentissage et d'appropriation serait donc à prévoir.

L'utilisation de ce test de mesure de la NGAL devrait toujours être accompagnée minimalement d'un dépistage d'infection urinaire basse. Néanmoins, selon les experts consultés, dans environ 50 % des cas dépistés, une culture d'urine s'imposerait afin de confirmer la présence d'une infection urinaire. Dans de tels cas, le délai supplémentaire de 24 à 48 heures engendré par la culture constituerait un risque réel de prolongation du séjour hospitalier. L'implantation du test de dosage de la NGAL entraînerait ainsi une augmentation du volume des analyses d'urine.

Le demandeur propose de rendre le résultat disponible au cours des 2 heures suivant la requête, ce qui impliquerait un service offert durant 24 heures, 7 jours sur 7. Selon les experts consultés, un délai de 4 à 6 heures (une demi-journée) serait raisonnable dans la majorité des cas.

5.3 Accessibilité du test

Plusieurs centres pourraient vouloir offrir ce test s'il y a un fort intérêt clinique et des directives claires pour son utilisation. À ce titre, les experts consultés suggèrent que le test soit limité à certains services et spécialités (néphrologie) pour garantir son utilisation appropriée.

Cependant, des enjeux d'accès et d'iniquité pourraient être vécus par les cliniciens qui exercent en région. En effet, puisque les soins intensifs sont dispensés dans toutes les régions de la province, y compris les plus éloignées, l'accès au test de dosage de la NGAL pour les médecins spécialistes pratiquant en région devra être envisagé. Si le dosage de la NGAL s'avérait cliniquement utile pour orienter la stratégie de suppléance rénale, les centres éloignés ou sans unité de soins aigus en néphrologie pourraient bénéficier d'un accès au test afin de soutenir la décision de transférer un patient vers un autre centre pour recevoir une thérapie de remplacement rénal.

6 DIMENSION ÉCONOMIQUE

6.1 Efficience

Une appréciation sommaire de l'efficience du test de dosage de la NGAL a été réalisée à partir des données scientifiques publiées.

6.1.1 Prédiction de l'IRA

La revue de la documentation économique a permis de repérer deux rapports d'ETS [Brazzelli *et al.*, 2022; Hall *et al.*, 2018] et deux études [Petrovic *et al.*, 2015; Shaw *et al.*, 2011] qui ont évalué l'efficience de l'ajout du test de dosage de la NGAL aux standards de soins comparativement aux standards de soins seuls. Les évaluations économiques repérées ont été réalisées auprès de patients hospitalisés [Brazzelli *et al.*, 2022], de patients aux soins intensifs [Hall *et al.*, 2018] et de patients adultes et pédiatriques qui avaient subi une chirurgie cardiaque [Petrovic *et al.*, 2015; Shaw *et al.*, 2011]. Les principales caractéristiques et conclusions de ces évaluations sont résumées à l'annexe E du document *Annexes complémentaires* (tableau E-4).

L'évaluation de la qualité méthodologique des quatre publications recensées a permis de repérer différents enjeux qui limitent la transférabilité de leurs résultats au contexte clinique québécois (Annexe F, tableau F-6 du document *Annexes complémentaires*). En effet, les analyses repérées présentent, entre autres, des lacunes importantes quant à la quantification des avantages pour la santé présentés en années de vie gagnées ajustées selon la qualité (QALY). En effet, l'amélioration des résultats cliniques de l'IRA découlant de l'utilisation du test de dosage de la NGAL modélisée dans les analyses de Petrovic *et al.* et Shaw *et al.* n'a pas été soutenue par la documentation scientifique. Brazzelli *et al.* et Hall *et al.* ont, quant à eux, estimé indirectement les avantages pour la santé associés au test de dosage de la NGAL en présumant que ce dernier permettait une prise en charge précoce ou spécialisée du patient à risque de développer une IRA. Les données employées ne sont toutefois pas spécifiques au test de dosage de la NGAL. Par ailleurs, l'obtention d'un résultat positif au test au moment opportun demeure incertaine compte tenu de la nécessité de réaliser des analyses complémentaires pour certains patients. Ainsi, la transférabilité de certains coûts et de certains aspects liés à la prise en charge de l'IRA considérés dans les évaluations repérées pourrait être limitée. Pour ces raisons, les quatre analyses économiques repérées ont été jugées non transférables au contexte clinique québécois.

6.1.2 Diagnostic de l'IRA

La revue de la documentation économique a permis de recenser une étude additionnelle qui a évalué le différentiel de coûts associé à l'ajout du test de dosage de la NGAL à la mesure de la créatinine sérique, par rapport à la créatinine seule, pour établir le diagnostic différentiel de l'IRA chez les patients à l'urgence [Parikh *et al.*, 2017]. Les

principales caractéristiques de cette étude sont présentées à l'annexe E du document *Annexes complémentaires* (tableau E-4).

Différents enjeux limitant la transférabilité de cette étude ont été soulignés lors de l'évaluation de sa qualité méthodologique (Annexe F, tableau F-6 du document *Annexes complémentaires*) et lors de la consultation menée auprès des experts. D'abord, puisque l'utilisation du test de dosage de la NGAL devrait être limitée à certains services et spécialistes ([section 5.3](#)) et que ces derniers sont généralement impliqués dans la prise en charge d'un patient postadmission, certains coûts évités grâce à l'utilisation de ce test, considérés dans l'étude de Parikh *et al.*, ne peuvent être généralisés au contexte québécois. Par ailleurs, les experts consultés soutiennent qu'il est peu probable que l'utilisation du test de dosage de la NGAL puisse permettre d'éviter les coûts associés aux analyses complémentaires pour établir le diagnostic de l'IRA. Les conclusions rapportées par Parikh *et al.*, soit que l'utilisation de ce test engendre une diminution des coûts par rapport au standard de soins, ne peuvent donc pas être retenues en contexte québécois.

6.1.3 Évaluation – INESSS

Coûts

La valeur pondérée du test de dosage de la NGAL est de 21,19 \$. Comme mentionné à la [section 5.2](#), son utilisation doit toujours être accompagnée d'une recherche d'infection urinaire basse comprenant minimalement une analyse d'urine et, généralement, une culture d'urine, dont les coûts pourraient varier de 1,30 à 9,80 \$. Les experts consultés n'envisageant pas que ce test pourrait remplacer certaines analyses actuellement pratiquées pour établir le diagnostic de l'IRA, l'utilisation du test de dosage de la NGAL engendrera des coûts supplémentaires variant de 22,49 à 30,99 \$.

Résultats de santé

Selon la documentation scientifique repérée et les experts consultés, le test de dosage de la NGAL pourrait permettre d'adapter la prise en charge d'un patient atteint d'IRA. Aucune donnée permettant de quantifier les gains potentiels sur les résultats de santé d'un patient atteint d'IRA n'a toutefois été repérée.

À défaut de ce type de données, l'INESSS ne peut pas évaluer l'efficacité du test de dosage de la NGAL pour la prédiction et le diagnostic différentiel de l'IRA.

6.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel du test de dosage de la NGAL au *Répertoire* pour établir le diagnostic différentiel de l'IRA. Compte tenu du manque de données quant à l'utilité clinique de ce test pour la prédiction de l'IRA, cette indication a été exclue. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre les deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel le test de dosage de la NGAL n'est pas introduit au *Répertoire* et 2) un nouveau scénario selon lequel le test y est ajouté. Elle repose sur des renseignements obtenus de diverses sources comprenant le laboratoire demandeur et la consultation d'experts impliqués dans la prise en charge de patients atteints d'IRA. Les intrants employés sont détaillés à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*. L'approche épidémiologique retenue et les principales hypothèses formulées pour fins de l'analyse sont mentionnées ci-dessous :

- En 2019-2020, il y eu 448 736 hospitalisations au Québec¹⁰. Cela exclut les hospitalisations de moins de 48 heures.
- Selon les experts, la proportion de patients développant une IRA pendant l'hospitalisation est estimée entre 7 et 18 %.
- Parmi ces épisodes d'IRA, environ 10 à 20 % des patients présentent un diagnostic étiologique équivoque.
- Environ 60 % de ces patients pourraient être admissibles au test NGAL, car ils ne présentent pas d'infection, de contamination urinaire ou d'IRA sévère déjà dialysée et l'utilisation du test de dosage de la NGAL ne serait pas pertinente pour eux.
- Un seul test NGAL par épisode d'IRA est envisagé, ce qui correspond à l'usage qui en a été fait lors de la phase d'implantation au CHUM en 2021.
- Il est attendu que le test NGAL s'intégrerait de façon progressive dans la pratique médicale néphrologique et que seuls les établissements où ces soins (y compris la médecine interne) sont donnés l'utiliseraient.
- Par conséquent, il est anticipé que 30 %, 40 % et 50 % des patients répondant aux critères ci-dessus mentionnés seraient soumis au test au cours de chacune des 3 premières années suivant son introduction au *Répertoire*.
- Selon l'information fournie par le demandeur, il est anticipé que 25 % de ces analyses seraient demandées par des cliniciens du CHUM.
- La valeur pondérée soumise par le demandeur pour le test NGAL est de 21,19 \$.
- Selon les experts et tel que mentionné précédemment, l'utilisation du test NGAL doit toujours s'accompagner d'une recherche d'infection urinaire basse comprenant minimalement une analyse d'urine et, généralement, une culture d'urine, dont les coûts pourraient varier de 1,30 à 9,80 \$.
- Des frais de transport de 2,70 \$ ont été appliqués pour l'ensemble des tests en provenance des établissements québécois autres que le CHUM selon la valeur

¹⁰ Selon le rapport S17 de MED-ÉCHO intitulé *Sommaire des départs selon les jours d'hospitalisation par type de soins* [site Web]. Consultable à : <https://www.donneesquebec.ca/recherche/dataset/med-echo-rapport-s17-sommaire-departs-selon-jours-hospitalisation-pour-l-ensemble-des-types-de-soins>.

pondérée correspondant aux envois entre les laboratoires de 2 grappes différentes (code 70002 au *Répertoire*).

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire, appuyés sur les valeurs moyennes des intrants précités, figurent au [tableau 9](#). Les analyses de sensibilité présentées tiennent compte des variations à la hausse et à la baisse du nombre d'analyses projetées et de la valeur pondérée du test. Par exemple, ces analyses tiennent compte du fait que, selon les experts, environ 15 % des patients pourraient avoir besoin de trois tests NGAL pour s'assurer d'une prise en charge adéquate.

Tableau 9 Impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* du test de dosage de la NGAL pour établir le diagnostic différentiel de l'IRA

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>*				
Nombre d'analyses	0	0	0	0
Coûts	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
Nouveau scénario				
Nombre d'analyses, selon leur provenance				
CHUM	379	505	631	1 514
Autres établissements québécois	1 136	1 514	1 893	4 543
Total	1 514	2 019	2 524	6 057
Coûts	41 785 \$	55 713 \$	69 641 \$	167 138 \$
Impact net†	41 785 \$	55 713 \$	69 641 \$	167 138 \$
Analyses de sensibilité‡	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			40 327 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés§			243 749 \$

Acronyme : CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

* Compte tenu de la perspective employée, l'analyse ne tient pas compte des tests NGAL présentement réalisés par le CHUM.

† L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel le test NGAL est ajouté au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout du test NGAL).

‡ Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation de la prévalence de l'IRA en milieu hospitalier, de la proportion d'IRA avec un diagnostic équivoque et des valeurs pondérées du test et des envois entre les laboratoires ($\pm 20\%$).

§ En plus des variations précitées et selon l'opinion des certains experts consultés, cette analyse considère que 3 tests NGAL seront utilisés chez 15 % des patients atteints d'IRA et admissibles au test afin d'assurer leur suivi.

Selon les hypothèses retenues, l'introduction au *Répertoire* du test de dosage de la NGAL pourrait générer une augmentation des coûts d'environ 167 138 \$ au cours des 3 premières années. Il est estimé que 6 057 tests NGAL seraient réalisés sur cet horizon temporel. Selon les analyses de sensibilité, cette augmentation des coûts pourrait varier entre 40 327 \$ et 243 749 \$. Ces coûts concernent uniquement l'utilisation du test de dosage de la NGAL pour établir un diagnostic différentiel de l'IRA. Ainsi, ils pourraient être sous-estimés puisqu'ils n'incluent pas l'usage du test NGAL dans d'autres indications où il pourrait être jugé cliniquement pertinent.

En bref

En raison de la présence d'importantes limites concernant la validité externe, les études repérées dans la documentation scientifique ne permettent pas de statuer sur l'efficacité du test de dosage de la NGAL pour la prédiction et le diagnostic différentiel de l'IRA en contexte québécois.

L'INESSS ne peut pas évaluer l'efficacité du test NGAL étant donné l'absence de données permettant de quantifier les avantages de santé découlant de son utilisation.

En considérant que le test de dosage de la NGAL s'ajouterait aux outils diagnostiques présentement utilisés, des coûts supplémentaires sur 3 ans d'environ 167 138 \$ sont envisagés advenant son ajout au *Répertoire*.

7 CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des principales lignes directrices et des positions prises par différentes sociétés savantes ainsi que la perspective des experts permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence du test NGAL pour établir le diagnostic et la prédiction de l'IRA.

7.1 Au regard du contexte clinique entourant l'utilisation du dosage de la NGAL en IRA

L'IRA est une condition clinique grave qui peut entraîner la perte partielle ou complète de la fonction rénale et est associée à un risque plus élevé de développer une insuffisance rénale chronique et de mortalité.

L'IRA survient habituellement comme une complication suivant une exposition précise (trauma, chirurgie, médicament, choc septique, néphrotoxines) et/ou une condition préexistante (âge avancé, maladie chronique, cancer).

Les critères du KDIGO basés sur l'augmentation de la créatinine sérique et la diminution du volume d'urine sont employés pour définir les stades de l'IRA.

Il existe relativement peu d'outils pour détecter précocement l'IRA ou identifier les patients dont l'état va progresser d'une IRA prérénale vers une IRA rénale, et ceux qui sont disponibles n'offrent pas la performance clinique attendue ni suffisante. De plus, leur performance est nettement diminuée si les patients prennent des diurétiques. Le suivi et la prise en charge devraient être individualisés en fonction du risque, du stade et de l'étiologie de l'IRA. Ainsi, sa détection précoce peut influencer sur la gestion de la prise en charge.

Au regard des données scientifiques disponibles, dans un contexte néphrologique, les experts ne s'attendent pas à ce qu'un seul marqueur exerce une influence sur les résultats de santé. Ils jugent qu'aucun marqueur ne peut à lui seul parfaitement prédire l'IRA ou orienter sa prise en charge. En revanche, le test de dosage de la NGAL pourrait améliorer ces aspects.

Le test de dosage de la NGAL viendrait donc s'ajouter aux outils jugés imparfaits déjà disponibles.

7.2 Au regard de la performance clinique du dosage de la NGAL

L'ensemble des données scientifiques actuelles montre une performance acceptable du test de dosage de la NGAL uniquement dans certaines sous-populations de patients. Des populations plus à risque de développer une IRA pourraient également en bénéficier, mais les données sont limitées et les preuves scientifiques sont insuffisantes pour en tirer des conclusions.

Le test de dosage de la NGAL aurait une valeur prédictive de l'IRA pour un usage post-agent de contraste, en présence d'un syndrome hépatorénal, d'une septicémie ainsi qu'en pédiatrie, et une valeur diagnostique (distinguer l'IRA prérénale de l'IRA rénale) pour la population hospitalisée ou atteinte d'un syndrome hépatorénal.

La performance du dosage de la NGAL n'est pas tributaire de l'administration de diurétiques, ce qui représente une valeur ajoutée par rapport aux outils actuels.

Les experts sont en accord avec le seuil proposé par le demandeur. Toutefois, ce seuil devrait être modulé par le néphrologue en fonction des situations cliniques (nuances dans l'application du test).

Selon les experts, l'analyse de la NGAL plasmatique/sérique devrait être complètement retirée au profit de la NGAL urinaire.

7.3 Au regard des avantages cliniques associés à l'utilisation du dosage de la NGAL

Le test de dosage de la NGAL favorise une prise de décision dirigée ou permet de modifier la prise en charge précoce du patient et potentiellement les résultats cliniques. Les experts néphrologues mentionnent qu'il sera difficile de réaliser une étude pour démontrer l'impact de la NGAL sur la mortalité.

Dans le cas de situations cliniques précises où l'insulte rénale est connue et unique (par exemple l'injection d'un produit de contraste), un test de dosage de la NGAL normal postexposition pourrait modifier la prise en charge (p. ex. en favorisant un congé plus précoce de l'hôpital) et ainsi potentiellement améliorer les résultats cliniques du patient. En contrepartie, il subsiste un risque qu'un résultat équivoque du dosage de la NGAL allonge de manière injustifiée le séjour hospitalier et engendre possiblement d'autres tests.

Selon les situations, devant un résultat négatif, certains examens de laboratoire supplémentaires pourraient être évités ou, au contraire, augmentés, bien que leur nombre et leur coût soient difficiles à évaluer et à quantifier.

7.4 Au regard des impacts organisationnels et des considérations d'implantation du dosage de la NGAL

Puisque les patients hospitalisés susceptibles d'être soumis au test de dosage de la NGAL sont orientés vers la néphrologie pour une consultation, l'accès au test devrait être limité aux néphrologues et aux internistes intensivistes, du moins dans les grands centres. La réalité étant différente en région, l'accès dans les centres éloignés pourrait être élargi aux médecins des soins intensifs.

Afin d'optimiser la prise de décision durant la journée même, les experts sont d'avis que les résultats du test devraient être disponibles en quelques heures.

Le test de dosage de la NGAL devrait toujours être accompagné minimalement d'une recherche d'infection urinaire basse comprenant seulement une analyse d'urine, et d'une culture d'urine lorsqu'une infection urinaire est suspectée. Le délai d'une culture d'urine étant de 24 à 48 heures, l'interprétation du résultat du test risque d'être retardée en attendant les résultats de la culture.

Les experts proposent qu'un outil de transfert de connaissances soit créé au moment de l'implantation du test afin d'en encadrer l'utilisation (indications ciblées et critères d'interprétation).

7.5 Au regard de l'analyse économique associée à l'utilisation du dosage de la NGAL

L'efficience du test de dosage de la NGAL ne peut être évaluée compte tenu du manque de données qui permettraient de quantifier les avantages de santé découlant de son utilisation.

L'introduction au *Répertoire* du test de dosage de la NGAL pour établir le diagnostic différentiel de l'IRA pourrait générer une augmentation des coûts d'environ 167,1 k\$ au cours des 3 premières années.

8 RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS

Les membres du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage de l'INESSS reconnaissent la complexité de l'IRA ainsi que le manque d'outils de précision pour prédire et préciser le diagnostic de cette maladie et ils entrevoient le potentiel du test de dosage de la NGAL.

Toutefois, les données issues de la littérature ont été jugées insuffisantes pour soutenir l'utilité clinique de l'analyse NGAL dans la pratique néphrologique. Bien que les données démontrant la performance clinique du test soient nombreuses, il demeure une grande incertitude quant aux situations cliniques pour lesquelles il serait le plus pertinent. De plus, les données montrant que l'analyse apporte un avantage clinique pour le patient sont insuffisantes. En somme, les données scientifiques disponibles sont jugées trop immatures pour recommander l'introduction de ce test au *Répertoire*.

Les membres du CDP sont d'avis que d'autres études avec un devis mieux adapté aux contextes des nombreuses populations et sous-populations qui pourraient bénéficier de l'analyse de dosage de la NGAL devront être réalisées avant d'introduire le test de dosage de la NGAL dans le *Répertoire*.

RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS
À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre de ne pas introduire le dosage de la NGAL au <i>Répertoire</i> pour l'instant.
Précisions accompagnant la recommandation
L'INESSS est d'avis que les travaux de recherche devraient être poursuivis et demeure ouvert à la réévaluation du dossier lorsque davantage de données d'utilité clinique seront disponibles, notamment concernant l'impact du résultat du dosage de la NGAL sur le recours à la dialyse.

RÉFÉRENCES

- Albert C, Zapf A, Haase M, Rover C, Pickering JW, Albert A, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Clinical Laboratory Platforms for the Prediction of Acute Kidney Injury and the Associated Need for Dialysis Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2020;76(6):826-41.e1.
- Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62(4):968-74.
- Ariarajah N, Gerstel E, Martin PY, Ponte B. [Biomarkers in acute kidney injury: an update]. *Rev Med Suisse* 2011;7(284):490-4.
- Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, Bellomo R, da Costa BR, Dreyfuss D, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020;383(3):240-51.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-12.
- Brazzelli M, Aucott L, Aceves-Martins M, Robertson C, Jacobsen E, Imamura M, et al. Biomarkers for assessing acute kidney injury for people who are being considered for admission to critical care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2022;26(7):1-286.
- Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(12):2036-43.
- Cavalcante CTMB, Cavalcante MB, Castello Branco KMP, Chan T, Maia ICL, Pompeu RG, et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 2021;25:25.
- Côté JM, Authier R, Ethier I, Cailhier JF, Beaubien-Souligny W, Murray PT, et al. Clinical Implementation of NGAL Testing to Improve Diagnostic Assessment of AKI Episodes in a Canadian Center. *Can J Kidney Health Dis* 2022;9:20543581221118991.
- Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(4):419-28.
- Devarajan P. Proteomics for biomarker discovery in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2007;27(6):637-51.
- Doi K, Nishida O, Shigematsu T, Sadahiro T, Itami N, Iseki K, et al. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(5):985-1045.
- Duff S, Irwin R, Cote JM, Redahan L, McMahan BA, Marsh B, et al. Urinary biomarkers predict progression and adverse outcomes of acute kidney injury in critical illness. *Nephrol Dial Transplant* 2021;07:07.

- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382(9887):158-69.
- Hall PS, Mitchell ED, Smith AF, Cairns DA, Messenger M, Hutchinson M, et al. The future for diagnostic tests of acute kidney injury in critical care: evidence synthesis, care pathway analysis and research prioritisation. *Health Technol Assess* 2018;22(32):1-274.
- Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(4):1022-30.
- Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology* 2019;70(1):319-33.
- Imoto Y, Wakasaki A, Izumida K, Shimada H, Ohkubo K, Kawano Y, et al. Analysis of the diagnostic capabilities of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum procalcitonin for acute kidney injury at the early stage of critical care intensive care unit admission. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2021;35(7) (no pagination)
- KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Official Journal of the International Society of Nephrology 2012;Volume 2(Issue 1):Consultable à : <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2-AKI-Guideline-English.pdf>.
- Koeze J, van der Horst ICC, Keus F, Wiersema R, Dieperink W, Kootstra-Ros JE, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin at intensive care unit admission as a predictor of acute kidney injury progression. *Clin Kidney J* 2020;13(6):994-1002.
- Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res* 2016;8(1):58-62.
- Kuo J, Akison LK, Chatfield MD, Trnka P, Moritz KM. Serum and urinary biomarkers to predict acute kidney injury in premature infants: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Nephrol* 2022;06:06.
- Li L, Shao J, Niu W, Che H, Song F, Liu G, Lu S. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as an Early Predictor of Contrast-Induced Nephropathy Following Endovascular Aortic Repair for Abdominal Aortic Aneurysm. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27:10760296211025618.
- Lin J, Chen J, Wu D, Li X, Guo X, Shi S, Lin K. Biomarkers for the early prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in adults: A systematic review and meta-analysis. *Angiology* 2022;73(3):207-17.
- Liu Z, Shang A, Chen Z, Yin L, Qi H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predictor of contrast-induced nephropathy following endovascular therapy for arteriosclerosis obliterans. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(37):e21386.

- Makris K et Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev* 2016;37(2):85-98.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103(5):368-75.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
- Merck. Lésion rénale aiguë (insuffisance rénale aiguë). 2020:Consultable à : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional>.
- Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;72(1):136-48.
- Murray PT, Wettersten N, van Veldhuisen DJ, Mueller C, Filippatos G, Nowak R, et al. Utility of Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Worsening Renal Function during Hospitalization for Acute Heart Failure: Primary Findings of the Urine N-gal Acute Kidney Injury N-gal Evaluation of Symptomatic Heart Failure Study (AKINESIS). *J Card Fail* 2019;25(8):654-65.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):930-6.
- Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open* 2020;3(10):e2019209.
- Parikh A, Rizzo JA, Canetta P, Forster C, Sise M, Maarouf O, et al. Does NGAL reduce costs? A cost analysis of urine NGAL (uNGAL) & serum creatinine (sCr) for acute kidney injury (AKI) diagnosis. *PLoS One* 2017;12(5):e0178091.
- Pei Y, Zhou G, Wang P, Shi F, Ma X, Zhu J. Serum cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, klotho and fibroblast growth factor-23 in the early prediction of acute kidney injury associated with sepsis in a Chinese emergency cohort study. *Eur J Med Res* 2022;27(1):39.
- Petrovic S, Bogavac-Stanojevic N, Lakic D, Peco-Antic A, Vulicevic I, Ivanisevic I, et al. Cost-effectiveness analysis of acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery. *Biochem Med (Zagreb)* 2015;25(2):262-71.
- Phan Thai H, Hoang Bui B, Hoang Anh T, Huynh Van M. Value of Plasma NGAL and Creatinine on First Day of Admission in the Diagnosis of Cardiorenal Syndrome Type 1. *Cardiol Res Pract* 2020;2020:2789410.
- Ronco C et Cruz D. Cardio-renal syndromes: introduction. *Semin Nephrol* 2012;32(1):1-2.
- Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(2):407-13.

- Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)* 2017;219(3):554-72.
- Shaw AD, Chalfin DB, Kleintjens J. The economic impact and cost-effectiveness of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiac surgery. *Clin Ther* 2011;33(11):1713-25.
- Tornblom S, Nisula S, Petaja L, Vaara ST, Haapio M, Pesonen E, et al. Urine NGAL as a biomarker for septic AKI: a critical appraisal of clinical utility-data from the observational FINNAKI study. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):51.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama* 2005;294(7):813-8.
- Van den Eynde J, Schuermans A, Verbakel JY, Gewillig M, Kutty S, Allegaert K, Mekahli D. Biomarkers of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Eur J Pediatr* 2022;17:17.
- Westhoff JH, Fichtner A, Waldherr S, Pagonas N, Seibert FS, Babel N, et al. Urinary biomarkers for the differentiation of prerenal and intrinsic pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2016;31(12):2353-63.
- Yang X, Chen C, Teng S, Fu X, Zha Y, Liu H, et al. Urinary Matrix Metalloproteinase-7 Predicts Severe AKI and Poor Outcomes after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(11):3373-82.
- Yang Y, Ge B, Liu Y, Feng J. The efficacy of biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury secondary to liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(14):e25411.
- Zhang WR et Parikh CR. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol* 2019;81:309-33.
- Zhou H, Cui J, Lu Y, Sun J, Liu J. Meta-analysis of the diagnostic value of serum, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the detection of acute kidney injury in patients with sepsis. *Experimental Ther* 2021;21(4):386.

*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

