

Nouveauté en matière de diagnostic

# Test IDEXX FGF-23

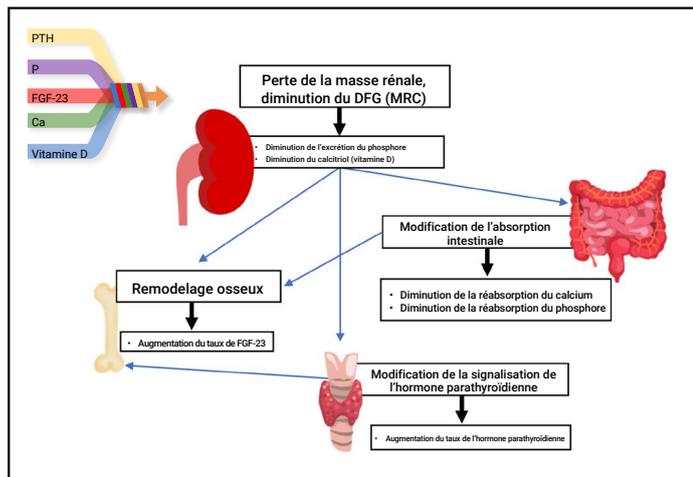
Le FGF-23 est un biomarqueur de la gestion des fonctions rénales. Chez les chats atteints de MRC (de stades 1 et 2 par l'IRIS\*), le test IDEXX\* FGF-23 fournit une approche basée sur les preuves pour recommander un traitement hypophosphatémiant.

## Contexte

La maladie rénale chronique (MRC) affecte un pourcentage croissant de chats à mesure qu'ils vieillissent, soit 0,1 % des chats de moins de 9 ans, 30 à 40 % des chats de plus de 10 ans et jusqu'à 80 % des chats de plus de 15 ans.<sup>1-3</sup> La MRC est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité significatives dans la population des chats âgés.<sup>4</sup> Les reins sont essentiels à l'homéostasie du phosphate. Lorsque la MRC se développe et que le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue, la concentration de phosphate augmente, provoquant un déséquilibre de l'homéostasie phosphocalcique.<sup>5</sup> Ce déséquilibre est appelé Désordres du métabolisme Minéral et Osseux liés à la Maladie Rénale Chronique (en anglais : Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder ou CKD-MBD) et décrit un syndrome complexe qui met en jeu le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23), l'hormone parathyroïdienne (PTH), la 1,25-dihydroxy D<sub>3</sub> (1,25 vitamine D<sub>3</sub> ou calcitriol), le calcium et le phosphore (figure 1).<sup>6</sup> La CKD-MBD entraîne des concentrations de FGF-23 chroniquement élevées chez la plupart des patients. La documentation sur l'être humain et sur les animaux fournit des preuves cliniques solides que le FGF-23 identifie souvent la perturbation minérale et l'hyperphosphatémie (CKD-MBD) plus tôt que le phosphore sérique total et qu'il constitue un outil précieux dans la gestion de la MRC chez le chat.<sup>7-10</sup>

Il a été démontré que le FGF-23 augmente avec la sévérité de la MRC chez l'homme et le chat.<sup>9-11</sup> Cependant, le FGF-23 ne précède pas systématiquement les augmentations persistantes des biomarqueurs rénaux (SDMA, créatinine, urée).

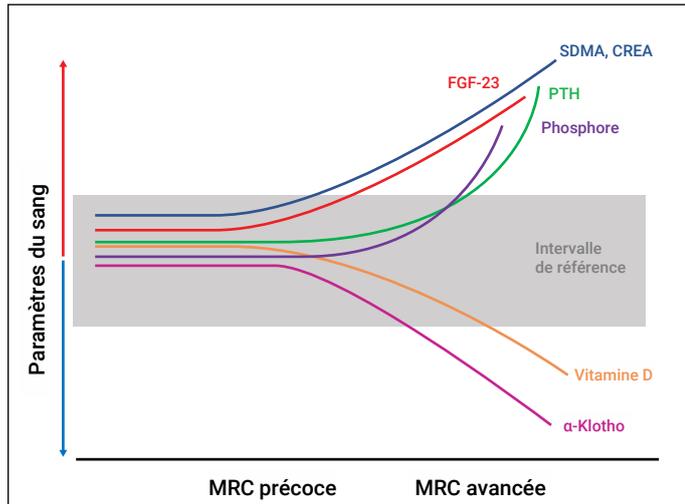
Le FGF-23 n'est pas destiné à être utilisé comme un outil de diagnostic de base pour diagnostiquer les chats atteints de MRC, mais il sert plutôt d'indicateur utile quant à la nécessité d'une intervention thérapeutique. Il est également potentiellement utile au pronostic.<sup>10,12,13</sup> La variabilité des concentrations de FGF-23 en cas de MRC précoce chez le chat est probablement due à une combinaison d'éléments qui incluent l'étiologie et la complexité de la MRC au-delà du métabolisme du phosphate. Il a été démontré que le métabolisme du phosphate est exceptionnellement important chez les chats à tous les stades de la MRC. Il a été démontré que les régimes alimentaires thérapeutiques rénaux prescrits améliorent la qualité de vie et la longévité lorsqu'ils sont administrés de manière régulière et qu'ils sont mis en place aux premiers stades de la MRC chez le chat.<sup>3,4,14</sup> Les vétérinaires sont en pleine discussion sur le moment de la mise en place du régime, la nature de la composition des régimes et l'inclusion ou la restriction d'ingrédients pour les chats diagnostiqués avec une MRC. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux définir les bénéfices et les inconvénients spécifiques des régimes thérapeutiques rénaux.<sup>8,21,29</sup> Le FGF-23 offre une certaine clarté en détectant la CKD-MBD et l'hyperphosphatémie potentielle au stade précoce de la MRC.<sup>15</sup> Une augmentation de la concentration de FGF-23 après l'établissement du diagnostic de la MRC soutient l'utilisation d'un traitement hypophosphatémiant, le plus accessible étant la restriction du phosphore alimentaire. La concentration plasmatique de FGF-23 a été corrélée au pronostic des patients humains atteints de MRC, et des recherches dans la littérature vétérinaire suggèrent qu'une concentration initiale plus élevée de FGF-23 peut être un indicateur pronostique négatif pour les chats atteints de MRC.<sup>8,16</sup> Il est probable que le FGF-23 fournisse des informations diagnostiques similaires sur la gestion rénale chez les chiens, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour le confirmer.<sup>17-19</sup>



**Figure 1.** Schéma simplifié de la physiologie du FGF-23 lors de la MRC. La baisse du DFG entraîne une diminution de l'excrétion du phosphate, de l'expression de l'α-Klotho et de la production de calcitriol, ce qui entraîne un remodelage osseux et une augmentation de la concentration de FGF-23 dans la circulation sanguine. Ces déséquilibres minéraux, spécifiquement le calcium et le phosphore, altèrent le métabolisme et la réabsorption intestinaux, propageant davantage la maladie métabolique osseuse. En raison de l'effet sur la signalisation directement liée à la réduction du calcium, une augmentation secondaire de la PTH est éventuellement observée, et appelée « hyperparathyroïdie rénale secondaire ».

## Biologie du FGF-23

Le FGF-23 est une phosphatonine et probablement l'élément le plus important dans le contrôle du métabolisme du phosphate. Le FGF-23 est principalement produit par les ostéocytes et les ostéoblastes et dirigé par l'expression d'α-Klotho au niveau du rein. La concentration de FGF-23 augmente progressivement avec la perte de DFG et avant le phosphore total sérique.<sup>2,3</sup> La relation entre le FGF-23 et les marqueurs indirects, tels que la SDMA et la créatinine (CREA), est moins claire. La CKD-MBD est probablement liée à l'étiologie de la MRC, aux comorbidités et aux thérapies actuelles. Son apparition varie d'un chat à l'autre (figure 2). Lorsque la concentration de phosphate augmente en raison d'une diminution du DFG, la concentration de FGF-23 augmente pour maintenir l'équilibre phosphorique. Avec son corécepteur α-Klotho, la concentration de FGF-23 diminue le taux de phosphate et de calcitriol de trois façons : (1) la régulation négative des cotransporteurs sodium-phosphore, (2) l'inhibition de l'activité de la 1α-hydroxylase rénale, et enfin, (3) l'augmentation de l'activité de la 24-hydroxylase.<sup>24-26</sup> Lors des stades précoces de la MRC chez l'humain, le FGF-23 favorise une réduction de la PTH (figure 2), mais à un stade plus avancé de la maladie, le FGF-23 semble contribuer à l'hyperparathyroïdie secondaire rénale (augmentation de la PTH) en raison de la diminution des taux de calcitriol et peut-être d'autres mécanismes encore inconnus.<sup>27,28</sup> Ce même schéma semble être représenté dans les études sur les chats.<sup>7,9</sup>



**Figure 2.** Schéma de la relation entre la concentration de FGF-23 et d'autres biomarqueurs et hormones importants chez le chat atteint de MRC.

## Utilité clinique

La concentration de FGF-23 doit être mesurée chez les patients félines diagnostiqués avec une MRC, ou avec une MRC fortement suggérée, et qui se trouvent dans les premiers stades de la MRC par l'IRIS (stades 1 et 2) (figure 2).<sup>20</sup> Le FGF-23 est très utile pour déterminer quels chats atteints de MRC de stades 1 et 2 par l'IRIS bénéficieront potentiellement d'un traitement hypophosphatémiant, tel qu'un régime alimentaire.<sup>15</sup> Dans les stades plus avancés de la maladie rénale, le FGF-23 peut ne pas s'avérer aussi utile comme outil de gestion de la fonction rénale, car un changement de régime alimentaire est toujours recommandé, sauf contre-indication due à d'autres comorbidités. De plus, à ce stade de la maladie, les concentrations de FGF-23 sont probablement très élevées.<sup>9</sup>

Le FGF-23 est le seul marqueur de gestion de la fonction rénale disponible au niveau mondial qui identifie souvent l'hyperphosphatémie (CKD-MBD) plus tôt que le phosphore sérique total chez les chats atteints de MRC à un stade précoce. Connaître la concentration de FGF-23 d'un chat permet de répondre de manière factuelle à plusieurs questions du clinicien et du client : Quand doit-on commencer un régime alimentaire ? Ce changement de régime à vie est-il nécessaire ? Bien que le régime soit souvent suggéré pour les patients atteints de MRC de stade 2, il peut dépendre des besoins du patient et de la capacité du client à investir dans un changement de régime à vie. Le FGF-23 soutient cette décision avec une valeur indiquant la nécessité médicale et l'intérêt d'instaurer et de maintenir un régime thérapeutique rénal. Pour le client, cela donne une représentation objective de la maladie qu'il ne reconnaît peut-être pas encore chez son chat et valide sa décision de s'engager dans des soins qui peuvent prolonger la vie de son animal. Bien que le moment et la nature du traitement pour les chats atteints de MRC précoce soient complexes, le fait de savoir qu'un chat est atteint de MBD (Désordres du métabolisme Minéral et Osseux) encourage un traitement précoce, comme un changement de régime alimentaire.<sup>21</sup> Après tout, on sait que la MBD contribue aux lésions rénales par des mécanismes qui incluent : la calcification vasculaire, l'hyperparathyroïdisme secondaire et le dérèglement du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Deuxièmement, le FGF-23 au stade précoce de la MRC est une preuve tangible pour le propriétaire qu'un régime alimentaire ou un autre changement thérapeutique est justifié.

## Le FGF-23 et IDEXX SDMA

Les lignes directrices de l'IRIS sur la classification de la MRC incluent le test IDEXX SDMA et définissent le stade 1 de la MRC par l'IRIS comme des concentrations de SDMA entre 15-18 µg/dL, et le stade 2 de la MRC par l'IRIS comme des concentrations de SDMA entre 19-25 µg/dL. Chez les chats pour lesquels des augmentations persistantes de la SDMA et/ou d'autres preuves (créatinine, densité urinaire anormale) suggèrent une MRC, les augmentations des concentrations de FGF-23 indiquent la présence d'une CKD-MBD.<sup>22</sup> L'utilisation de la SDMA peut permettre un diagnostic plus précoce de la MRC que la seule utilisation des biomarqueurs rénaux classiques. Le FGF-23 en tant que marqueur de gestion de la fonction rénale après un diagnostic plus précoce peut guider les décisions basées sur des preuves et valider les décisions thérapeutiques pour les chats. Il est possible que des chats aux premiers stades de la MRC par l'IRIS ne soient pas encore atteints de CKD-MBD et présentent des concentrations de FGF-23 normales ou limites. Dans ces cas, une surveillance répétée de la concentration de FGF-23, du profil biochimique avec le test IDEXX SDMA et de l'analyse d'urine est justifiée tous les 3 à 6 mois pour comprendre quand l'hyperphosphatémie (CKD-MBD) a atteint un niveau d'influence clinique et quand un traitement hypophosphatémiant est justifié.

## Option de test IDEXX et à quel moment effectuer le test

IDEXX propose désormais un test ELISA compétitif du FGF-23. Le test FGF-23 est indiqué après le diagnostic (ou une forte suspicion) d'une MRC précoce chez le chat, y compris les stades 1 et 2 de la MRC par l'IRIS. La recherche suggère que certaines comorbidités ont un impact sur les concentrations de FGF-23, notamment l'hyperthyroïdie non contrôlée, les cardiopathies, les inflammations systémiques modérées à sévères et/ou les néoplasies, les lésions ostéolytiques et l'anémie profonde.<sup>3,30-32</sup> Il est actuellement recommandé d'éviter de mesurer la concentration de FGF-23 chez les patients présentant ces types de maladies. La mesure de la concentration de FGF-23 est superflue chez les chats qui présentent déjà une concentration de phosphore sérique total supérieure à 4,6 mg/dL.

## Interprétation des résultats

**La concentration de FGF-23 ≤ 299 pg/ml est dans les plages normales :** Aucun signe de CKD-MBD. Ceci n'est pas une indication que la MRC n'est pas présente, mais seulement que la concentration de FGF-23 n'a pas augmenté en dehors de la plage attendue pour les chats non atteints de CKD-MBD et qu'une thérapie pour traiter les concentrations de phosphore n'est probablement pas indiquée pour le moment. Si d'autres indications existent, telles que des augmentations significatives et stables des biomarqueurs rénaux, de la protéinurie ou des perturbations acido-basiques, une intervention pour confirmer la maladie est probablement toujours appropriée.

**La concentration de FGF-23 entre 300-399 pg/ml est limite :** La concentration de FGF-23 est plus élevée que prévu mais pas à un niveau qui indique clairement la nécessité d'une thérapie ciblée. Il est approprié d'instaurer les thérapies contre la MRC indiquées par d'autres tests diagnostiques ou le contexte clinique. Il est recommandé de répéter la mesure de la concentration de FGF-23 après 3 à 6 mois, parallèlement à un profil biochimique avec le test IDEXX SDMA et une analyse d'urine, afin de surveiller la progression et le développement de la CKD-MBD, ce qui justifierait une intervention.

**La concentration de FGF-23 ≥ 400 pg/ml est augmentée :** Un traitement ciblé visant à réduire l'hyperphosphatémie est justifié parallèlement à tous les autres traitements indiqués de la MRC.

Pour les chats présentant une MRC à un stade précoce et des concentrations de FGF-23 normales ou limites, il est indiqué de répéter la mesure de la concentration de FGF-23 en effectuant des analyses semestrielles ou annuelles. La CKD-MBD n'est pas toujours en relation linéaire avec les biomarqueurs fonctionnels des reins, tels que la SDMA et la créatinine, et des augmentations de la concentration de FGF-23 peuvent se produire sans altération de la fonction rénale. Par conséquent, il est important de surveiller l'apparition d'une l'hyperphosphatémie et de la traiter en conséquence.

## Suivi

Les recherches suggèrent que la concentration de FGF-23 diminue après l'instauration d'un régime adapté aux reins et/ou la réduction de l'apport en phosphore. L'inclusion de la surveillance de la concentration de FGF-23 dans les bilans biochimiques et les bilans de suivi rénal des animaux sous traitement peut s'avérer bénéfiques pour comprendre la réponse au traitement.<sup>9</sup>

## Informations pour la commande

| Code du test | Nom et composition du test  | Critères propres aux échantillons |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| FGF23        | Test IDEXX FGF-23 Test—Chat | Sérum 1 mL                        |

### Exigences supplémentaires concernant les échantillons

Seuls les échantillons de sérum de félins domestiques<sup>†</sup> seront acceptés pour la mesure de la concentration de FGF-23. La réfrigération des échantillons est optimale ; la congélation n'est pas nécessaire.

**Temps d'attente :** 2-4 jours

## Contactez IDEXX

### Service Client du Laboratoire

Si vous avez des questions concernant les codes de tests, le délai d'exécution ou les prix, veuillez communiquer avec notre équipe du Service Client au 01 73 431 333.

### Des conseils d'experts à votre portée

Notre équipe de spécialistes en médecine interne est toujours disponible pour une consultation gratuite. Veuillez appeler le 01 73 431 333 en cas de questions.

## Références

1. Conroy M, Brodbelt DC, O'Neill D, Chang YM, Elliott J. Chronic kidney disease in cats attending primary care practice in the UK: a VetCompass study. *Vet Rec.* 2019;184(17):526. doi:10.1136/vr.105100
2. Marino CL, Lascelles BD, Vaden SL, Gruen ME, Marks SL. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J. Feline Med. Surg.* 2014;16(6):465–472. doi:10.1177/1098612X13511446
3. Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, et al. ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *J. Feline Med. Surg.* 2016;18(3):219–239. doi:10.1177/1098612X16631234
4. White JD, Malik R, Norris JM. Feline chronic kidney disease: can we move from treatment to prevention? *Vet J.* 2011;190(3):317–322. doi:10.1016/j.tvjl.2010.12.011
5. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl.* 2011;79(121):S3–S8. doi:10.1038/ki.2011.23
6. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945–1953. doi:10.1038/sj.ki.5000414
7. Finch NC, Geddes RF, Syme HM, Elliott J. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2013;27(2):227–233. doi:10.1111/jvim.12036
8. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and survival time in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2015;29(6):1494–1501. doi:10.1111/jvim.13625
9. Geddes RF, Finch NC, Elliott J, Syme HM. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2013;27(2):234–241. doi:10.1111/jvim.12044
10. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2009;76(114):S34–S42. doi:10.1038/ki.2009.405
11. Liao YL, Chou CC, Lee YJ. The association of indoxyl sulfate with fibroblast growth factor-23 in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2019;33(2):686–693. doi:10.1111/jvim.15457
12. Lin J, Lin L, Chen S, Yu L, Chen S, Xia Z. Serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23): associations with hyperphosphatemia and clinical staging of feline chronic kidney disease. *J Vet Diagn Invest.* 2021;33(2):288–293. doi:10.1177/1040638720985563
13. Nakata J, Nakahari A, Kato Y, et al. Molecular cloning and expression analysis of feline  $\alpha$ 1-microglobulin. *Vet Immunol Immunopathol.* 2011;139(1):79–82. doi:10.1016/j.vetimm.2010.08.002
14. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract.* 2000;41(6):235–242. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03932.x
15. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. The effect of feeding a renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2013;27(6):1354–1361. doi:10.1111/jvim.12187
16. Chang YH, Wu CH, Chou NK, et al. High plasma C-terminal FGF-23 levels predict poor outcomes in patients with chronic kidney disease superimposed with acute kidney injury. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622320964161. doi:10.1177/2040622320964161
17. Harjes LM, Parker VJ, Dembek K, et al. Fibroblast growth factor-23 concentration in dogs with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2017;31(3):784–790. doi:10.1111/jvim.14707
18. Miyakawa H, Hsu HH, Ogawa M, Akabane R, Miyagawa Y, Takemura N. Association between serum fibroblast growth factor-23 concentration and development of hyperphosphatemia in normophosphatemic dogs with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2021;35(5):2296–2305. doi:10.1111/jvim.16237
19. Rudinsky AJ, Harjes LM, Byron J, et al. Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2018;32(6):1977–1982. doi:10.1111/jvim.15322
20. International Renal Interest Society. Recommendations : Classification de la MRC par l'IRIS. [www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html](http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html). Consulté le 29 août 2022.
21. Foster JD. Update on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):1131–1149. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.003
22. Sargent HJ, Jepson RE, Chang YM, Biourge VC, Bijsmans ES, Elliott J. Fibroblast growth factor 23 and symmetric dimethylarginine concentrations in geriatric cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2019;33(6):2657–2664. doi:10.1111/jvim.15590
23. Drüeke TB. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al, eds. *Endotext* [online textbook]. MDText.com, Inc. Mis à jour le 18 octobre 2021. Consulté le 29 août 2022. Disponible à l'adresse : [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975)

24. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(4):591–601. doi:10.1007/s00467-009-1273-z
25. Marks J, Debnam ES, Unwin RJ. Phosphate homeostasis and the renal-gastrointestinal axis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(2):F285–F296. doi:10.1152/ajprenal.00508.2009
26. Ramon I, Kleyne P, Body JJ, Karmali R. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):1–10. doi:10.1530/EJE-09-0597
27. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease [published correction appears in *Kidney Int.* 2012;82(4):498]. *Kidney Int.* 2011;79(12):1370–1378. doi:10.1038/ki.2011.47
28. Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(11):641–649. doi:10.1038/nrneph.2013.147
29. Laflamme D, Backus R, Brown S, et al. A review of phosphorus homeostasis and the impact of different types and amounts of dietary phosphate on metabolism and renal health in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2020;34(6):2187–2196. doi:10.1111/jvim.15961
30. Williams TL, Elliott J, Syme HM. Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats: associations with development of azotaemia and survival time. *J Small Anim Pract.* 2012;53(10):561–571. doi:10.1111/j.1748-5827.2012.01253.x
31. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(1):7–19. doi:10.1038/s41581-019-0189-5
32. Song T, Fu Y, Wang Y, et al. FGF-23 correlates with endocrine and metabolism dysregulation, worse cardiac and renal function, inflammation level, stenosis degree, and independently predicts in-stent restenosis risk in coronary heart disease patients underwent drug-eluting-stent PCI. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):24. doi:10.1186/s12872-020-01839-w

\*L'IRIS est l'International Renal Interest Society.

†Les félins domestiques font référence aux espèces domestiquées. Le FGF-23 n'a pas été validé chez les félins sauvages.