

Une légère augmentation de la concentration de SDMA est souvent le premier indicateur d'un risque accru de développer une maladie rénale



Principaux points de l'étude à retenir

- Après une première légère augmentation de la concentration de SDMA, la probabilité qu'une nouvelle augmentation se produise dans le courant de l'année s'élève à 72 %.
- 81 % des animaux présentant une légère augmentation et persistante de la concentration de SDMA présentaient un taux de créatinine dans l'intervalle de référence au moment où la concentration de SDMA a augmenté pour la première fois.
- La moitié des chats et des chiens ont vu leur concentration de créatinine augmenter dans l'année suivant l'observation d'une légère augmentation et persistante du taux de SDMA.
- Les augmentations des concentrations de SDMA et de créatinine justifient un test de suivi. Les données de l'étude montrent qu'un test de suivi doit être réalisé dans le mois suivant ces hausses. En effet, une attente plus longue peut aboutir à un retard de diagnostic et/ou à la progression de la maladie.

Introduction

Le diagnostic précoce d'une insuffisance rénale et la mise en place d'un traitement permettent de rallonger l'espérance de vie du patient.^{1,2,3} Cela met en lumière l'importance du dosage de la symétrique diméthylarginine (SDMA) en tant que biomarqueur précoce du débit de filtration glomérulaire (DFG). Le taux de SDMA augmente dès la perte de 25 % de la fonction rénale.^{4,5}

Dans 57 % des cas rapportés par les laboratoires de référence IDEXX, on observe une légère augmentation des concentrations de SDMA (résultats compris entre 15 et 19 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Plus de précisions sont essentielles pour identifier les conséquences de la légère augmentation de la concentration de SDMA sur la santé du patient. Une légère augmentation de la concentration de SDMA peut être perçue comme le premier signe de déclin progressif de la fonction rénale ou le signe d'un événement aigu qui reviendra à la normale. L'évolution et l'issue cliniques de la maladie rénale chez le chat et le chien sont souvent incertains.

L'objectif de cette étude est de fournir un critère de référence pour l'évaluation de l'évolution clinique chez des patients présentant une légère hausse de la concentration de SDMA, et ce, en analysant à quelle fréquence ces augmentations persistent (avec ensuite des valeurs répétées de la concentration de SDMA au-dessus de l'intervalle de référence) et à quel moment le taux de créatinine augmente lui aussi. En outre, cette étude compare également plusieurs calendriers de suivi indiquant la date à laquelle réaliser d'autres tests.

L'International Renal Interest Society (IRIS) et IDEXX fournissent toutes les deux des informations sur la classification de la maladie rénale et sur les mesures de suivi à mettre en œuvre en cas de suspicion de maladie rénale.^{6,7} La présente étude se fonde sur ces ressources en analysant les tendances des marqueurs rénaux chez des milliers de chats et de chiens pendant l'année suivant la première augmentation de la concentration de SDMA, l'accent étant notamment mis sur les animaux présentant une légère augmentation de la concentration de SDMA.

Conception de l'étude

Tous les bilans biochimiques de prélèvements effectués aux États-Unis sur des chats et des chiens et envoyés à des laboratoires de référence IDEXX à compter de juillet 2015, et au cours de la

phase d'enrôlement de 22 mois qui a suivi, ont été pris en compte dans cette étude. Les animaux devaient être âgés de 1 à 25 ans et avoir réalisé au moins 3 bilans biochimiques, y compris un test IDEXX SDMA[®], pendant la phase d'enrôlement.

Afin de ne pas enrôler des patients souffrant d'une insuffisance rénale, le premier résultat (T0) devait être compris dans l'intervalle de référence (IR) des concentrations de SDMA et de créatinine (concentration de SDMA $\leq 14 \mu\text{g}/\text{dl}$ et concentration de créatinine $\leq 2,3 \text{ mg}/\text{dl}$ chez le chat et $\leq 1,5 \text{ mg}/\text{dl}$ chez le chien). Le deuxième résultat (T1) ne comportait aucune restriction. Il suffisait de le comparer à un résultat répondant aux exigences du résultat T0. Le troisième résultat (T2) devait être mesuré entre 14 jours et 12 mois après le résultat T1. Ce résultat et tous les suivants ont été utilisés pour évaluer la probabilité d'une augmentation de la concentration de SDMA et, par conséquent, de la concentration de créatinine, ainsi que pour analyser les calendriers de suivi. Cette étude s'intéresse aux 16 454 chats et 16 523 chiens qui ont vu leur concentration de SDMA T1 dépasser la limite supérieure de l'IR (14 $\mu\text{g}/\text{dl}$) ainsi qu'à la probabilité d'une augmentation de leur concentration de SDMA lors du test suivant par rapport à celle observée chez les 43 764 chats et 112 999 chiens dont la concentration de SDMA T1 était restée dans l'IR.

Méthodes

La probabilité d'une augmentation de la concentration de SDMA lors du test suivant a été calculée comme étant le pourcentage des concentrations de SDMA T2 situés au-dessus de l'IR et était présentée avec un intervalle de confiance de 95 % calculé suivant la méthode exacte binomiale. L'estimateur d'Aalen-Johansen pour les probabilités de transition a été utilisé afin de calculer la probabilité que les concentrations de créatinine dépassent à tout moment l'IR à la suite de l'augmentation de la concentration de SDMA.⁸ Des tests d'équivalence ont été utilisés pour comparer les probabilités de persistance chez les chats et les chiens avec une concentration de SDMA T1 compris entre 15 et 19 $\mu\text{g}/\text{dl}$ dont le test de suivi est réalisé dans le mois qui suit la hausse, entre 1 et 6 mois et entre 6 et 12 mois. Un seuil d'équivalence de probabilité de $\pm 5 \%$ de la hausse légère et persistante du taux de SDMA lors du suivi (T2) a été utilisé à un niveau de signification de 5 % ($P < 0,05$) après ajustement des nombreuses comparaisons grâce à la méthode de Holm-Bonferroni.

Cette étude était limitée par le fait qu'elle repose sur des données recueillies de façon rétrospective, c.-à-d. que des chats et des chiens enrôlés dans l'étude présentaient des diagnostics, des traitements et des issues inconnues. En outre, l'étude stipule que les animaux ont réalisé au moins 3 bilans biochimiques, ce qui peut avoir biaisé l'échantillon en faveur des animaux ayant reçu plus de soins vétérinaires ou en moins bonne santé que la population qui n'a pas réalisé de test diagnostique régulier. Cette étude peut également avoir été limitée par le biais du survivant, puisque les animaux morts avant d'avoir réalisé les 3 bilans biochimiques n'ont pas été inclus dans l'étude. Les données de l'étude excluaient les animaux pour lesquels un test de suivi n'avait pas été réalisé à la suite de l'augmentation des marqueurs rénaux. L'utilisation des résultats de tests disponibles sous-entend que la durée entre chaque bilan biochimique était variable, potentiellement altérée par des facteurs de confusion inconnus et peut ne pas refléter toutes les activités de suivi.

Résultats

La figure 1 indique la probabilité d'une augmentation de la concentration de SDMA au moment de la mesure T2 pour chaque augmentation de SDMA T1. Chez les animaux dont la concentration de SDMA T1 est inférieur à l'IR ($\leq 14 \mu\text{g/dl}$), la probabilité que celui-ci augmente lors de la mesure T2 était de seulement 9 %. La probabilité moyenne pour tous les animaux présentant une légère augmentation de la concentration de SDMA (15 à 19 $\mu\text{g/dl}$) était de 48 %, soit une valeur 5 fois plus élevée que celle observée pour les animaux dont la concentration de SDMA T1 était dans l'IR. Parmi les chats et les chiens présentant une légère augmentation de leur concentration de SDMA lors de la mesure T1 suivie par un retour à la normale dudit concentration lors de la mesure T2, près de la moitié ont vu leur concentration de SDMA augmenter à nouveau au cours de l'année qui a suivi. Cela montre qu'en cas de légère hausse de la concentration de SDMA, le risque d'observer une nouvelle défaillance du DFG au cours de l'année qui suit s'élève à 72 % (figure 2).

Probabilité que la concentration de SDMA ait augmenté lors du test de suivi par rapport à celui observé lors du taux de SDMA T1

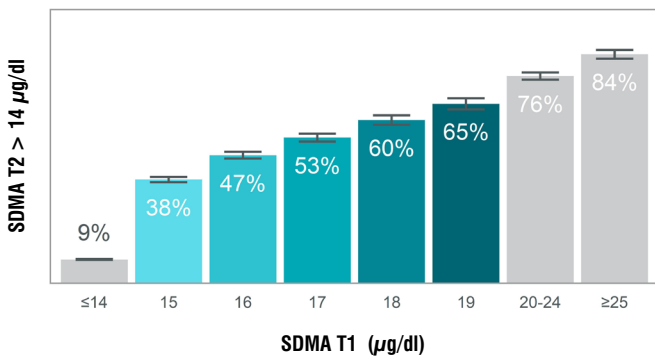


Figure 1. Probabilité que la concentration de SDMA ait augmenté lors du test de suivi proportionnellement à la concentration de SDMA T1

Risque de hausse de la concentration de SDMA lors du test de suivi à la suite d'une légère augmentation de la concentration de SDMA T1 exprimé en pourcentage

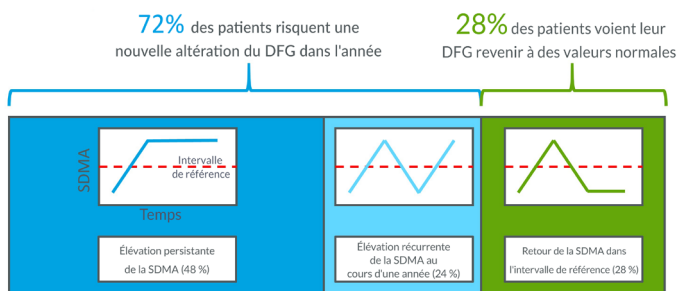


Figure 2. 72 % des chats et des chiens présentant une légère augmentation de la concentration de SDMA voient leur concentration de SDMA augmenter à nouveau dans l'année qui suit

La figure 3 montre le pourcentage de chats et de chiens chez qui la concentration de créatinine augmente. Ces chats et chiens présentent une hausse persistante de leur concentration de SDMA (SDMA T2 > 14 $\mu\text{g/dl}$) depuis l'observation d'une légère augmentation dudit concentration lors de la mesure T1. Lors de la mesure T1, seuls 19 % de ces animaux avaient vu leur concentration de créatinine augmenter. Ce pourcentage passe à 48 % au bout d'un an.

Le test de suivi de la SDMA T2 a été réalisé à divers intervalles. Afin de déterminer si l'intervalle de temps entre la première augmentation et le test de suivi a une influence sur la probabilité que la concentration de SDMA continue d'augmenter, cette étude a comparé la probabilité de persistance de la hausse augmentation des concentrations de SDMA lors d'une visite de suivi dans un délai de 1 mois, entre 1 et 6 mois et entre 6 mois et 1 an à compter de la première hausse. Les probabilités de persistance étaient égales, à $\pm 5\%$ (1 à 6 mois : $P < 0,001$; 6 à 12 mois : $P < 0,001$).

Pourcentage de patients présentant une augmentation du taux de créatinine après l'observation d'une augmentation légère et persistante de la concentration de SDMA T1

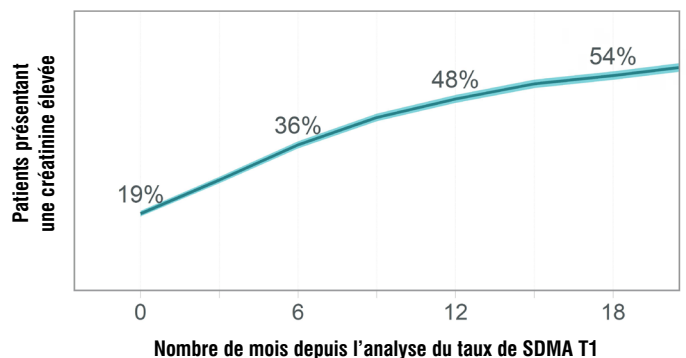


Figure 3. La hausse légère et persistante des concentrations de SDMA précède généralement une augmentation de la concentration de créatinine

Discussion

Cette étude démontre qu'une légère augmentation des concentrations de SDMA constitue bien souvent le premier indicateur d'une altération persistante du DFG. Elle identifie également la fréquence, le calendrier général et les schémas d'évolution des biomarqueurs de la fonction rénale. Surtout, la probabilité d'une hausse persistante de la concentration de SDMA augmente sensiblement lorsque la valeur est dans l'IR d'une légère augmentation (15 à 19 $\mu\text{g/dl}$) ou le dépasse. La probabilité qu'une altération continue du DFG soit mesurée lors du prochain test est cinq fois plus élevée (48 %) que celle des patients dont aucune augmentation de la concentration de SDMA n'a été observée lors du précédent test. Dans l'ensemble, ces points fournissent une indication forte pour la recherche et le suivi cliniques dans le cas où la concentration de SDMA est légèrement élevée. Les probabilités de persistance tout au long de la plage de concentrations de SDMA sont similaires à celles de la créatinine (données IDEXX non publiées).⁹ Toutefois, il est important de noter que, dans 81 % des cas de persistance, une légère augmentation de la concentration de SDMA constitue le seul indicateur de la baisse du DFG.

Toutes les altérations du DFG n'ont pas vocation à persister et les raisons pour lesquelles la concentration de SDMA revient dans l'IR incluent, notamment, un traitement efficace^{10,11} (p. ex., fluides, antibiotiques, contrôle de l'hypertension, régime alimentaire), une compensation rénale,^{11,12} un retour à la normale à la suite d'un événement aigu (p. ex., déshydratation, toxicité), un début de maladie rénale chronique (valeur de SDMA plus ou moins dans l'IR),¹³ et une variabilité biologique ou analytique. Cette étude a permis d'analyser les risques d'altération accrue du DFG au sein d'une population qui a vu sa concentration de SDMA et son DFG revenir à la normale après une légère augmentation de sa concentration de SDMA. Au cours de cette étude, lorsque la légère augmentation de la concentration de SDMA est revenue dans l'IR et que d'autres tests ont été réalisés dans l'année, 46 % des patients ont vu leur concentration de SDMA augmenter à nouveau. Cela montre qu'une seule légère augmentation de la concentration de SDMA augmente fortement la probabilité de présenter à l'avenir une altération du DFG par rapport à la population de contrôle, même si cette altération semble se résorber lors du test de suivi.

L'analyse longitudinale du moment à partir duquel les patients présentant une légère augmentation de la concentration de SDMA ont également vu leur concentration de créatinine augmenter a permis de connaître la séquence et le moment à compter duquel de nombreux patients souffrent d'un début de néphropathie ou d'une altération continue du DFG. Les données montrent que l'augmentation de la concentration de SDMA précède bien souvent une augmentation de la concentration de créatinine. On peut également remarquer qu'un an après l'observation de la légère augmentation de la concentration de SDMA, une augmentation de la concentration de créatinine a également été observée chez près de la moitié des chats et des chiens. Cette indication va dans le sens des précédents rapports qui montrent que la SDMA, contrairement à la créatinine, est un indicateur plus sensible et précoce de la baisse du DFG^{4,5,14} et fournit une évolution moyenne des indicateurs rénaux sériques dans un contexte clinique à compter de l'observation de la légère augmentation de la concentration de SDMA.

Les tests de suivi peuvent permettre de diagnostiquer une maladie rénale ou d'identifier le retour à la normale d'altérations du DFG. Seuls 16 % des concentrations de SDMA en légère hausse observés lors de cette étude ont été vérifiés dans le mois suivant la première analyse, toutefois la probabilité de persistance est équivalente pour tous les tests de suivi réalisés dans l'année qui suit. La réalisation précoce d'un test de suivi permet de poser un diagnostic plus tôt, et ce, avant même que la concentration de créatinine ne commence à augmenter. Le traitement est ainsi susceptible d'être plus efficace.

Conclusion

Cette étude montre l'importance de reconnaître et d'analyser toute légère augmentation de la concentration de SDMA. Associée à un suivi diagnostique adapté, celle-ci peut permettre d'identifier une altération existante du DFG et le potentiel d'évolution de la maladie rénale. Ces découvertes établissent un calendrier d'évolution et justifient l'utilisation de tests de suivi comme le test IDEXX SDMA® dans le mois suivant la première hausse. Cette étude met l'accent sur le fait que même avec un retour à la normale du DFG, la surveillance itérative des taux de SDMA et de créatinine est nécessaire.

Références

1. Boyd L. M., Langston C., Thompson K., Zivin K., Imanishi M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). *J. Vet. Intern. Med.* 2008;22(5):1111–1117. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0163.x
2. Elliott J., Rawlings J. M., Markwell P. J., Barber P. J. 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
3. Jacob F., Polzin D. J., Osborne C. A., et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *JAVMA.* 2002;220(8):1163–1170. doi:10.2460/javma.2002.220.1163
4. Nabity M. B., Lees G. E., Boggess M. M., et al. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2015;29(4):1036–1044. doi:10.1111/jvim.12835
5. Hall J. A., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M., Jewell D. E. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2014;28(6):1676–1683. doi:10.1111/jvim.12445
6. IDEXX Laboratories. Algorithme SDMA IDEXX. <https://www.idexx.fr/files/sdma-algorithme-dinterpretation-des-resultats-fr-fr.pdf>. Consulté le jeudi 26 mars 2020.
7. International Renal Interest Society. Classification de la MRC selon l'IRIS (modifiée en 2019). www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf. Consulté le jeudi 26 mars 2020.
8. Odd A. Nonparametric inference in connection with multiple decrement models. *Scand. J. Statist.* 1976;3(1):15–27.
9. Données archivées chez IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine, États-Unis. (ID: 091_191231143138)
10. Hall J. A., MacLeay J., Yerramilli M., et al. Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric cats. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153654. doi:10.1371/journal.pone.0153654
11. Dicker S. E., Shirley D. G. Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *J. Physiol.* 1971;219(3):507–523. doi:10.1113/jphysiol.1971.sp009675
12. Hayslett J. P. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol. Rev.* 1979;59(1):137–164. doi:10.1152/physrev.1979.59.1.137
13. Relford R., Robertson J., Clements C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2016;46(6):941–960. doi:10.1016/j.cvs.2016.06.010
14. Hall J. A., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M., Almes K., Jewell D. E. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2016;30(3):794–802. doi:10.1111/jvim.13942