

Une augmentation légère de la SDMA chez un patient est souvent le premier indicateur d'un risque élevé de développer une maladie rénale



Points essentiels à retenir de l'étude

- Après une seule augmentation légère de la SDMA, la probabilité d'une augmentation récurrente de la SDMA dans l'année qui suit est de 72 %.
- Quelque 81 % des animaux présentant une augmentation légère de la SDMA ayant persisté avaient une concentration de créatinine se situant dans l'intervalle de référence lorsque la SDMA a augmenté pour la première fois.
- La moitié des chats et des chiens présentaient une concentration de créatinine plus élevée dans l'année suivant une augmentation légère de la SDMA ayant perduré.
- Une augmentation des concentrations de SDMA et de créatinine justifie des tests de suivi. Les données de l'étude suggèrent d'effectuer un test de suivi dans un délai d'un mois, car un délai plus long pourrait entraîner un retard de diagnostic ou une progression de la maladie.

Présentation

Il est reconnu que le diagnostic précoce d'une maladie rénale et l'amorce d'un traitement adéquat prolongent la survie du patient^{1,2,3}. Cela met en lumière l'importance de la diméthylarginine symétrique (SDMA) à titre de biomarqueur précoce du taux de filtration glomérulaire (TFG) qui augmente avec une perte de la fonction rénale d'aussi peu que 25 %^{4,5}.

Les augmentations légères de la concentration de SDMA (résultats se situant entre 15 et 19 $\mu\text{g/dL}$) représentent 57 % des augmentations de la concentration de SDMA signalées par les Laboratoires de référence IDEXX. D'autres précisions sont nécessaires pour comprendre les répercussions d'une augmentation légère de la concentration de SDMA sur l'évolution de l'état de santé du patient. Une augmentation légère de la SDMA pourrait être le premier signe de diminution progressive de la fonction rénale, ou pourrait être le signal d'un événement aigu qui va se résorber. L'évolution et l'issue cliniques d'une maladie rénale chez les chats et les chiens sont souvent incertains.

L'objectif de cette étude est de fournir une perspective de base en matière d'évolution clinique pour les patients qui présentent une augmentation légère de la concentration de SDMA en évaluant la fréquence de la persistance de ces résultats (suivis par des résultats de SDMA supérieure à l'intervalle de référence) ainsi que le moment où la concentration de créatinine est également plus élevée. De plus, différents calendriers de suivi sont examinés afin de recommander des délais pour la réalisation de tests subséquents.

L'International Renal Interest Society (IRIS) et IDEXX ont tous deux fourni des renseignements sur la manière d'établir le stade de la maladie rénale et sur les mesures de suivi à prendre lorsqu'une maladie rénale est soupçonnée^{6,7}. Cette étude tire profit de ces ressources en examinant les tendances des marqueurs de la fonction rénale sur des milliers de chats et de chiens durant une année suivant l'augmentation initiale de la SDMA, et met particulièrement l'accent sur les animaux qui présentent une augmentation légère de la SDMA.

Modalités de l'étude

Toutes les analyses biochimiques de chats et de chiens des États-Unis soumises aux Laboratoires de référence IDEXX durant la période d'inscription de 22 mois commençant en juillet 2015 ont été examinées pour cette étude. Les animaux devaient être âgés de 1 à 25 ans et avoir subi au moins trois analyses biochimiques incluant le test IDEXX SDMA®, durant la période d'inscription.

Afin de limiter l'inclusion de patients ayant une insuffisance rénale déjà présente, le premier résultat (T0) devait se trouver dans l'intervalle de référence (IR) pour ce qui est de la SDMA et de la créatinine (SDMA $\leq 14 \mu\text{g/dL}$ et créatinine $\leq 2,3 \text{ mg/dL}$ chez les chats et créatinine $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$ chez les chiens). Il n'y avait pas de restriction quant à la valeur du deuxième résultat (T1). Elle devait seulement suivre un résultat répondant à l'exigence du T0. Le troisième test (T2) devait être effectué de 14 jours à 12 mois après le T1. Ce résultat et tous les résultats subséquents ont été utilisés afin d'évaluer la probabilité d'une augmentation future des concentrations de SDMA et la concordance de la créatinine, et pour examiner les délais de suivi. L'étude s'est également intéressée aux 16 454 chats et 16 523 chiens ayant une concentration de SDMA au T1 plus élevée que la limite supérieure de l'IR (14 $\mu\text{g/dL}$). Ces résultats ont été comparés à ceux des 43 764 chats et 112 999 chiens ayant une concentration de SDMA au T1 se trouvant à l'intérieur de l'IR, sur la probabilité d'avoir une concentration plus élevée de SDMA au prochain test.

Méthodologie

La probabilité d'une concentration plus élevée de SDMA au prochain test a été calculée comme le pourcentage de concentrations de SDMA au T2 supérieures à l'IR et a été présentée avec un intervalle de confiance de 95 % calculé par la méthode binomiale exacte. L'estimateur d'Aalen-Johansen pour les intensités de transition cumulées a été utilisé pour calculer la probabilité d'obtenir une concentration de créatinine supérieure à l'IR à n'importe quel moment après une augmentation de la SDMA®. Des tests d'équivalence ont été utilisés pour comparer les probabilités de persistance chez des chats et des chiens ayant des concentrations de SDMA au T1 de 15 à 19 $\mu\text{g/dL}$ et dont le test de suivi est réalisé dans un délai d'un mois à celles des chats et chiens dont le suivi est réalisé dans un délai de 1 à 6 mois et de 6 à 12 mois. Un seuil d'équivalence de $\pm 5 \%$ de probabilité de concentration élevée de SDMA persistante lors du suivi (T2) a été utilisé à un niveau de signification de 5 % ($p < 0,05$) après l'ajustement pour les comparaisons multiples au moyen de la méthode de Holm-Bonferroni.

Cette étude est limitée par sa dépendance aux données recueillies rétrospectivement, c'est-à-dire que les chats et les chiens à l'étude avaient des diagnostics, des traitements et des issues cliniques inconnues. De plus, l'exigence de l'étude selon laquelle les animaux devaient avoir subi au moins trois analyses biochimiques pourrait avoir biaisé l'échantillonnage vers les animaux qui ont reçu davantage de soins vétérinaires ou qui étaient en moins bonne

santé que la population qui n'a pas subi de tests diagnostiques réguliers. Cette étude peut aussi avoir été limitée par le biais du survivant puisque les animaux décédés avant d'avoir subi trois analyses biochimiques n'ont pas été inclus. Les données de l'étude n'incluent pas les animaux pour lesquels les tests de suivi n'ont pas été effectués pour l'augmentation des marqueurs de la fonction rénale. L'utilisation des résultats de tests disponibles signifie que le temps écoulé entre les analyses biochimiques varie et est potentiellement influencé par des variables confusionnelles inconnues, et ne représente pas nécessairement toutes les activités de suivi.

Résultats

La figure 1 montre la probabilité d'une augmentation de la concentration de SDMA au T2 pour chaque concentration de SDMA au T1. Pour les animaux dont la concentration de SDMA au T1 était inférieure à l'IR (14 $\mu\text{g}/\text{dL}$), la probabilité d'une augmentation de la concentration de SDMA au T2 était seulement de 9 %. La probabilité moyenne pour tous les animaux ayant une augmentation légère de la concentration de SDMA (15 à 19 $\mu\text{g}/\text{dL}$) était de 48 %,

Probabilité d'augmentation de la SDMA lors du suivi selon la concentration de SDMA au T1

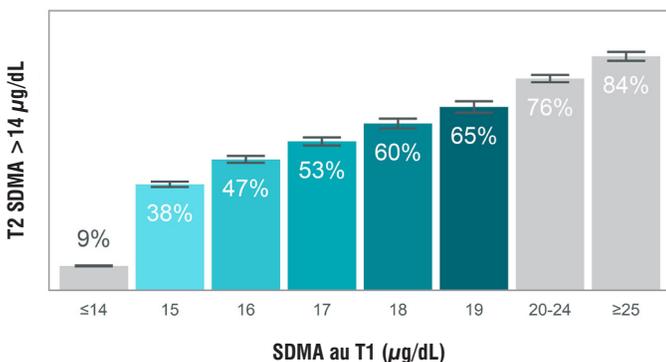


Figure 1. La probabilité d'augmentation de la SDMA lors des suivis augmente proportionnellement à la concentration de SDMA au T1

Pourcentage de risque d'augmentation de la concentration de SDMA lors des tests de suivi après une augmentation légère de la concentration de la SDMA au T1

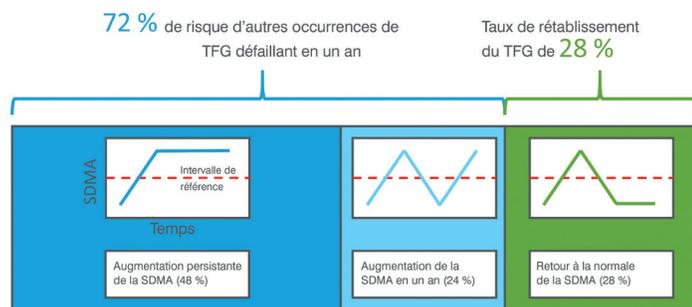


Figure 2. Quelque 72 % des chats et des chiens dont la concentration de SDMA a légèrement augmenté présentent une autre augmentation de la SDMA dans l'année qui suit

soit plus de cinq fois celle des animaux ayant une concentration de SDMA au T1 se situant à l'intérieur de l'IR. Parmi les chats et les chiens présentant une augmentation légère de la SDMA au T1 n'ayant pas persisté au T2, près de la moitié a présenté une autre augmentation de la concentration de SDMA dans l'année qui a suivi. Cela montre qu'après une augmentation légère de la concentration de SDMA, il y a un risque de 72 % de défaillance du TFG dans l'année suivant cette augmentation (figure 2).

La figure 3 présente le pourcentage de patients présentant une augmentation de la créatinine parmi les animaux présentant une SDMA constamment élevée (SDMA au T2 > 14 $\mu\text{g}/\text{dL}$) pour lesquels l'augmentation de la SDMA au T1 était légère. Au T1, seulement 19 % de ces animaux ont eu simultanément une augmentation de la créatinine, pourcentage qui augmente à 48 %

Pourcentage de patients présentant une augmentation de la créatinine par intervalle de temps depuis la persistance de l'augmentation légère de la concentration de SDMA au T1

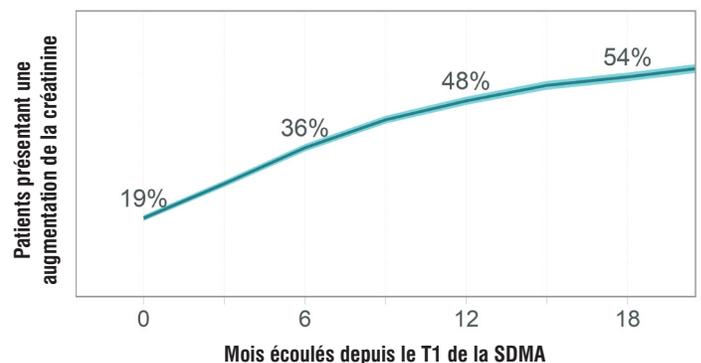


Figure 3. Une augmentation légère de la concentration de SDMA qui persiste précède souvent une augmentation de la créatinine

en un an.

Le test de suivi de la SDMA (T2) a été effectué à divers intervalles de temps. Afin de déterminer si le moment choisi pour le test de suivi influence la probabilité qu'une concentration de SDMA demeure élevée, cette étude a comparé la probabilité de persistance de l'augmentation légère de la concentration de SDMA lorsque les suivis sont effectués à l'intérieur d'un mois, d'un à six mois, et de six mois à un an après l'augmentation initiale. Les probabilités de persistance étaient équivalentes à l'intérieur de $\pm 5\%$ (1 à 6 mois : $P < 0,001$; 6 à 12 mois : $P < 0,001$).

Discussion

Cette étude montre qu'une augmentation légère de la concentration de SDMA est souvent le premier indicateur d'un TFG défaillant et qu'elle perdure souvent. Elle cerne aussi la fréquence, l'intervalle de temps et les modèles de progression des biomarqueurs de la fonction rénale. Notamment, que la probabilité de persistance d'une SDMA élevée croisse significativement dans l'intervalle de référence des augmentations légères de la SDMA (15 à 19 $\mu\text{g}/\text{dL}$) et au-delà. La probabilité de 48 % de TFG défaillant continu au prochain test représente une multiplication du risque par cinq par rapport à la population de patients qui n'a pas présenté d'augmentation de la SDMA au test précédent. Ensemble, ces points fournissent des données solides pour une

investigation clinique et le suivi d'une seule augmentation légère de la concentration de SDMA. Les probabilités de persistance dans la fourchette de concentrations de SDMA sont similaires à celles de la créatinine (données non publiées d>IDEXX)⁹, bien qu'une différence importante à noter est que l'augmentation légère de la concentration de SDMA est le seul indicateur de diminution du TFG dans 81 % des cas de persistance.

On ne s'attend pas à ce que tous les cas de TFG défaillant persistent, et les raisons potentielles du retour de la concentration de SDMA à une valeur se situant à l'intérieur de l'IR comprennent la réussite du traitement^{10,11} (p. ex., fluides, antibiotiques, contrôle de l'hypertension, diète rénale), la compensation rénale^{11,12}, la résorption d'un événement aigu (p. ex., déshydratation, toxicité), une maladie rénale chronique précoce (concentration de SDMA correspondant à l'IR ou près de celui-ci)¹³ et la variabilité biologique ou analytique. Cette étude a examiné le risque de défaillance supplémentaire du TFG dans la population pour laquelle la SDMA indiquait que le TFG était rétabli après une augmentation légère de la concentration de SDMA. Dans cette étude, lorsque la concentration légèrement élevée de SDMA revenait à une valeur se situant à l'intérieur de l'IR et que d'autres tests étaient disponibles pour cette année, 46 % des patients ont présenté une autre augmentation de la SDMA. Cela suggère qu'une seule augmentation de la SDMA détecte les patients qui ont une probabilité beaucoup plus élevée de défaillance du TFG que la population témoin, même si ce problème semble se résorber aux tests de suivi.

L'examen longitudinal du moment où les patients présentant une augmentation légère de la concentration de SDMA persistante présentent également une augmentation de la créatinine démontre la séquence et le cadre temporel dans lesquels de nombreux patients présentent une évolution d'une maladie rénale précoce ou une défaillance du TFG continue. Les données montrent que les augmentations de la SDMA précèdent le plus souvent des augmentations de la créatinine, et que dans l'année suivant une première augmentation légère de la concentration de SDMA, près de la moitié des chats et des chiens présentaient également une augmentation de la créatinine. Ces données probantes appuient fortement les rapports antérieurs selon lesquels la SDMA est un indicateur plus sensible et plus précoce d'une réduction du TFG que la créatinine^{4,5,14} et fournissent un cadre temporel moyen pour les indicateurs de la fonction rénale dans un contexte clinique commençant par une augmentation légère de la concentration de SDMA.

Les tests de suivi peuvent permettre de diagnostiquer une maladie rénale ou de voir la résorption d'une défaillance du TFG. Seulement 16 % des augmentations légères de SDMA dans cette étude ont fait l'objet d'un suivi dans un délai d'un mois, mais la probabilité de persistance est équivalente pour tous les suivis effectués dans l'année. La réalisation plus hâtive de tests pourrait mener à un diagnostic plus rapide avant l'augmentation de la créatinine et à des interventions plus fructueuses.

Conclusion

Cette étude montre l'importance de reconnaître et d'investiguer toute augmentation légère de la concentration de SDMA. Une augmentation légère de la concentration de SDMA faisant l'objet d'un suivi diagnostique approprié peut mener à la découverte d'une défaillance continue du TFG et d'un risque de maladie rénale. Ces résultats établissent un cadre temporel pour la progression de la condition et appuient la recommandation de suivis diagnostiques incluant le test IDEXX SDMA® dans un délai d'un mois suivant l'augmentation initiale. Cette étude souligne que même avec le rétablissement du TFG, la surveillance séquentielle de la SDMA et de la créatinine est justifiée.

Références

1. Boyd LM, 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 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.
3. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, 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 MB, Lees GE, Boggess MM, 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 JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Jewell DE. 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. IDEXX SDMA algorithm. www.idexx.com/files/idexx-sdma-test-algorithm.pdf. Consulté le 26 mars 2020.
7. International Renal Interest Society. IRIS staging of CKD (modifié en 2019). www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf. Consulté le 26 mars 2020.
8. Odd A. Nonparametric inference in connection with multiple decrement models. *Scand J Statist.* 1976;3(1):15-27.
9. Données internes d>IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine, États-Unis. (ID: 091_191231143138).
10. Hall JA, 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 SE, Shirley DG. Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *J Physiol.* 1971;219(3):507-523. doi:10.1113/jphysiol.1971.sp009675.
12. Hayslett JP. 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 JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Almes K, Jewell DE. 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.