

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحوث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Estimation du débit de filtration glomérulaire par les marqueurs sériques Créatinine versus Cystatine C chez les transplantés rénaux et les insuffisants rénaux en dialyse péritonéale au niveau du service de néphrologie au CHU de Tlemcen.

Présenté par :

HAKIKI Mehdi

OUICI Housseem

Soutenu le 21/06/2018

Le Jury :

Dr R. GRARI

Maitre-assistant en néphrologie

Président

Dr M. BENAOUA

Maitre-assistant en biophysique

Examineur

Dr A. BAOUCH

Assistant en Biochimie

Examineur

Dr Y. KLOUCHE DJEDID

Assistant en Biochimie

Examineur

Dr M. CHERIF BENMOUSSA

Maitre-assistant en néphrologie

Encadrant

Remerciements

A notre directeur de mémoire,

Monsieur CHERIF BENMOUSSA .M

Maître assistant en néphrologie

Nous vous remercions d'avoir été à l'initiative de ce travail. Vous nous avez guidés dans l'élaboration de ce mémoire par votre grande disponibilité, vos conseils et votre précieuse aide. Merci de nous avoir partagé vos connaissances, nous avons été heureux de travailler avec vous et nous tenons à vous en remercier sincèrement.

A notre président de jury,

Monsieur GRARI .R

Maître assistant en néphrologie

*Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire,
Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.*

A nos juges :

Monsieur le Docteur BENAOUA .M *Maître assistant en biophysique*

Monsieur le Docteur BAUCHE .A *Médecin biochimiste*

Monsieur le Docteur KLOUCHE DJEDID .Y *Pharmacien Biochimiste*

Nous tenons à vous remercier d'avoir accepté de nous honorer par votre présence, nous souhaitons que le présent travail vous plaise.

Enfin, nous adressons nos sincères remerciements à toute l'équipe du service de néphrologie du CHU de Tlemcen, avec qui nous avons eu la chance de travailler, Merci pour votre accueil et votre accompagnement tout au long de notre stage.

Dédicace

*Au meilleur des pères
A ma très chère Maman
A qui je dois tout*

*A mes deux sœurs IKRAM et ACHRAF
A qui je souhaite plein de réussite*

*A Monsieur TABET AOUEL.M
A Adil et Djalal TABET AOUEL
A leur Maman
Pour leur disponibilité et leurs services exceptionnels*

A mon cher collègue et ami Housseem

A mes amis

A toute personne qui m'est chère...

Mehdi

A mes chers parents qui ont œuvré pour ma réussite, de par leur amour, leur soutien et leurs sacrifices. Recevez à travers ce travail l'expression de mon éternelle gratitude

A mon frère Mohammed qui n'a cessé d'être pour moi un appui et un exemple

A mon cher collègue et ami et sa famille HAKIKI

A Monsieur TABET AOUELM et ses fils Adil et Djalal

A tous mes amis, spécialement Ikram, Hakim, Nadir et Toufik

A Farah, amie et collègue qui m'a accompagné durant le cursus

A toute personne qui m'est chère

Houssein

Table des matières

| | |
|---|-----|
| Liste des Figures..... | I |
| Abréviations..... | III |
| <i>Chapitre 1</i> | 2 |
| <i>Partie théorique</i> | 2 |
| I. Introduction | 3 |
| • Rappel anatomique du rein | 3 |
| • Rappel physiologique de la fonction rénale | 3 |
| • L'insuffisance rénale | 4 |
| • La fonction rénale résiduelle (FRR) | 4 |
| • DFG et Clairance rénale | 5 |
| a. Le Débit de filtration glomérulaire (DFG) | 5 |
| b. La clairance rénale | 5 |
| • Evaluation de l'activité rénale | 5 |
| a. Méthodes de référence | 6 |
| i. L'inuline | 6 |
| ii. Les radio-isotopes | 6 |
| b. Méthodes utilisant la créatinine | 6 |
| i. Définition de la créatinine | 6 |
| ii. Calcul de la clairance de la créatinine endogène selon la formule classique .. | 7 |
| iii. Méthodes de dosage | 7 |
| - Méthode de jaffé | 7 |
| - Méthode enzymatique | 8 |
| iv. Estimation de la clairance rénale par la créatinine endogène : Formule de Cockcroft et Gault | 9 |
| v. Les formules qui permettent d'estimer le DFG | 10 |
| • Formule MDRD : « Modification of diet in renal disease » | 10 |
| • Formule CKD-EPI : « Chronic kidney disease epidemiology collaboration » . | 11 |
| • Formule de SCHWARTZ : « Evaluation de la fonction rénale chez l'enfant » » | 13 |
| vi. Les limites de la créatinine sérique | 13 |
| c. La cystatine C | 14 |

| | | |
|-------|--|----|
| i. | Historique..... | 15 |
| ii. | Intérêt clinique..... | 16 |
| iii. | Intérêt de la CysC chez les enfants et les adolescents..... | 18 |
| iv. | Intérêt de la CysC chez les diabétiques..... | 18 |
| v. | Intérêt de la CysC pendant la grossesse..... | 19 |
| vi. | Intérêt de la CysC chez les personnes âgées..... | 19 |
| vii. | Intérêt de la CysC en transplantation..... | 20 |
| viii. | Utilité pour notre étude..... | 20 |
| ix. | Stabilité..... | 21 |
| x. | Méthodes d'analyse de la cystatine c..... | 21 |
| | A - Dosage par immunonéphélométrie micro-particulaire [PENIA]..... | 22 |
| | B – Dosage immuno-turbidimétrique à particules améliorées [PETIA]..... | 22 |
| | C – Enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA]..... | 22 |
| | D – RPSI (Imagerie par résonance des plasmons de surface)..... | 23 |
| xi. | Valeurs de références..... | 23 |
| xii. | Les limites de la cystatine C..... | 23 |
| d. | Autres marqueurs..... | 24 |
| i. | Qu'est-ce qu'un AKI « Acute Kidney Injury » ?..... | 24 |
| ii. | NGAL..... | 24 |
| iii. | IL-18..... | 25 |
| iv. | KIM-1..... | 25 |
| | <i>Chapitre 2</i> :..... | 26 |
| | <i>Partie pratique</i> | 26 |
| II. | Matériels et méthodes..... | 27 |
| 1. | Type d'étude..... | 27 |
| 2. | Population d'étude..... | 27 |
| i. | Critères d'inclusion..... | 27 |
| ii. | Critères d'exclusion..... | 27 |
| iii. | Taille de l'échantillon..... | 27 |
| 3. | Collecte d'échantillon..... | 28 |
| 4. | Stockage..... | 28 |
| 5. | Méthode analytique..... | 28 |
| 6. | Gestion et analyse des données..... | 28 |
| III. | Résultats..... | 29 |

| | |
|--|----|
| i. Patients post op en suivi tardif..... | 31 |
| ii. Patients en post opératoire immédiat..... | 37 |
| iii. DP (Patients en dialyse péritonéale) | 49 |
| IV. Discussion :..... | 55 |
| A. Patients transplantés rénaux en suivi tardif | 55 |
| B. Patients transplantés en post opératoire immédiat | 58 |
| C. Patients en DP | 60 |
| V. Conclusion..... | 61 |
| Références | i |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Dosage de la créatinine par méthode enzymatique. | 8 |
| Figure 2 : Formule de Cockcroft et Gault.[1] | 10 |
| Figure 3 : Formule MDRD.[1] | 11 |
| Figure 4 : Formule CKD-EPI.[1] | 12 |
| Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe. | 29 |
| Figure 6 Répartition des patients par groupe d'âge. | 30 |
| Figure 7 : Taux sériques de créatinine chez les patients post op en suivi tardif. | 31 |
| Figure 8 : Taux sériques de CysC chez les patients post op en suivi tardif. | 32 |
| Figure 9 : Variation des DFG (créa + CysC + combiné) chez les patients post op en suivi tardif..... | 33 |
| Figure 10 : Courbes de distribution gaussienne des DFG chez les patients post op en suivi tardif..... | 33 |
| Figure 11 : Droite de régression de Deming (DFG_cyst_12 X DFG_Créa) chez les post op en suivi tardif..... | 34 |
| Figure 12 : Droite de régression de Deming (DFG_combiné X DFG_Créa) chez les post op en suivi tardif..... | 35 |
| Figure 13 : Droite de régression de Deming (DFG_cyst_12 X DFG_combiné) chez les post op en suivi tardif..... | 36 |
| Figure 14 : Taux sériques de créatinine chez les patients en post op immédiat. | 37 |
| Figure 15 : Taux sériques de CysC chez les patients en post op immédiat. | 38 |
| Figure 16 : Variation des DFG (créa + CysC + combiné) chez les patients en post op immédiat. | 39 |
| Figure 17 : Courbes de distribution gaussienne des DFG chez les patients en post op immédiat. | 39 |
| Figure 18 : Droite de régression de Deming (DFG_cyst_12 X DFG_Créa) chez les patients en post op immédiat. | 40 |
| Figure 19 : Droite de régression de Deming (DFG_combiné X DFG_Créa) chez les patients en post op immédiat. | 41 |
| Figure 20 : Droite de régression de Deming (DFG_cyst_12 X DFG_combiné) chez les patients en post op immédiat. | 42 |
| Figure 21 : Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 1. | 43 |
| Figure 22 : Variation des DFG Créa, CysC, et Combiné chez le patient n° 1. | 43 |

| | |
|--|----|
| Figure 23 : Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 2. | 44 |
| Figure 24 : Variation des DFG Créa, CysC, et Combiné chez le patient n° 2. | 44 |
| Figure 25 : Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 3. | 45 |
| Figure 26 : Variation des DFG Créa, CysC, et Combiné chez le patient n° 3. | 45 |
| Figure 27 : Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 4. | 46 |
| Figure 28 : Variation des DFG Créa, CysC, et Combiné chez le patient n° 4. | 46 |
| Figure 29 : Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 5. | 47 |
| Figure 30 : Variation des DFG Créa, CysC, et Combiné chez le patient n° 5. | 47 |
| Figure 31 : Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 6. | 48 |
| Figure 32 : Variation des DFG Créa, CysC, et Combiné chez le patient n° 6. | 48 |
| Figure 33 : Taux sériques de créatinine chez les patients en DP. | 49 |
| Figure 34 : Taux sériques de créatinine chez les patients en DP. | 50 |
| Figure 35 : Variation des DFG (créa + CysC + combiné) chez les patients en DP. | 51 |
| Figure 36 : Courbes de distribution gaussienne des DFG chez les patients en DP. | 51 |
| Figure 37 : Droite de régression de Deming (DFG_cyst_12 X DFG_Créa) chez les patients en DP. | 52 |
| Figure 38 : Droite de régression de Deming (DFG_combiné X DFG_Créa) chez les patients en DP. | 53 |
| Figure 39 : Droite de régression de Deming (DFG_cyst_12 X DFG_combiné) chez les patients en DP. | 54 |

Abréviations:

CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration.

Créa : Créatinine.

CysC, cyst_c : Cystatine C.

DFG : Débit de filtration glomérulaire.

DP : Dialyse Péritonéale.

EER : Epuration extra rénale.

EPO : Érythropoïétine.

FRR : Fonction rénale résiduelle.

GFR : Glomerular filtration rate.

HD : Hémodialyse.

IL-18: Interleukin 18.

KIM-1: Kidney Injury Molecule-1.

LCR : Liquide céphalorachidien.

N-GAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

IR : Insuffisance rénale.

IRA : Insuffisance rénale aigue.

IRC : Insuffisance rénale chronique.

IRT : Insuffisance rénale terminale.

MDRD : Modification of diet in renal disease.

PETIA: Particle-enhanced turbidimetric immuno-assay.

PENIA: Particle-enhanced nephelometric immuno-assay.

PG : Prostaglandine.

PM : Poids moléculaire.

RPSI : Imagerie par résonance des plasmons de surface

VitD : Vitamine D.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction :

L'estimation du débit de filtration glomérulaire, reflet de la fonction rénale est un sujet d'actualité dans le secteur médical depuis plusieurs années. Actuellement le marqueur de référence pour évaluer la fonction rénale sur le plan clinique est la créatinine sérique. Cependant ce marqueur est souvent sujet à de multiples limitations à savoir les variations physiologiques telles que l'âge, le poids, le sexe mais aussi les interférences de dosage. C'est pourquoi la communauté scientifique s'est intéressée à d'autres marqueurs qui pourraient être plus sensibles que la créatinine, telle que la Cystatine C ; sujet de notre étude.

Dans cette étude, le DFG a été estimé des patients transplantés en post opératoire immédiat ou tardif et des patients en dialyse péritonéale (DP) au niveau du service de néphrologie du CHU de Tlemcen de Janvier à Mai 2018, à partir des taux sériques de créatinine et cystatine C. Les résultats obtenus après l'analyse par la régression de Deming, comparant les DFG au sein des différentes populations calculés selon les 3 formules; CKD-EPI (Créatinine, Cystatine C et combinée), retrouvent une concordance entre le DFG Créatinine et combiné au sein de la population post opératoire tardif avec un coefficient de régression qui vaut 1.063, ce qui a été différent chez les patients en post opératoire immédiat. Ces résultats ouvrent de nombreuses perspectives quant à l'exploration de la Cystatine C seule ou combinée chez les populations en post transplantation rénale pour le suivi tardif ou immédiat par rapport à des méthodes de référence.

Chapitre 1 :
Partie théorique

I. Introduction

- **Rappel anatomique du rein**

Les reins, au nombre de deux, sont situés dans la partie arrière de l'abdomen au niveau des deux dernières côtes, de chaque côté de la colonne vertébrale. Le rein droit, situé sous le foie, est un peu plus bas que le gauche, qui se situe sous la rate. Chaque rein, en forme de haricot, mesure en moyenne 12 cm de longueur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. Ils sont surmontés d'une glande surrénale, organe appartenant au système endocrinien et non impliqué dans la fonction urinaire. Ils sont chacun entourés d'une enveloppe externe de protection, la capsule fibreuse.

Le rein est composé de 2 parties fonctionnelles ; le cortex et la médullaire (de l'extérieur à l'intérieur) :

Le cortex, la partie la plus externe, de couleur pâle et d'environ 1 cm d'épaisseur, il recouvre la médullaire. La médullaire, au centre, est de couleur brun rouge. Elle renferme des millions d'unités de filtrations, les néphrons. Ces structures sont dotées d'un glomérule, petite sphère où s'effectue la filtration du sang et l'élaboration de l'urine. Ils sont également constitués de tubules directement impliqués dans la modification de la composition de l'urine.

Les calices et le bassinet sont des cavités collectrices d'urine. Les calices reçoivent l'urine depuis les néphrons qui est ensuite déversée dans le bassinet. L'urine s'écoule ensuite par les uretères jusqu'à la vessie, où elle sera stockée avant d'être évacuée. Les reins reçoivent un débit de 1,2 litre de sang par minute, ce qui représente environ le cinquième du débit sanguin qui émerge de la pompe cardiaque.

- **Rappel physiologique de la fonction rénale**

Plusieurs fonctions sont assurées par le rein :

- Maintien de l'équilibre hydro électrolytique de l'organisme.
- Elimination des déchets de l'organisme (urée, créatinine, acide urique) et des substances chimiques exogènes (toxiques et xénobiotiques).
- Production de rénine, d'EPO, VitD, PG, et de kinine.
- Participation à la néoglucogénèse à partir d'acides aminés et d'acides lactiques.

- **L'insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale est l'incapacité des reins à épurer le rein de manière efficace. Cette insuffisance est définie par l'estimation du débit de filtration à travers le glomérule du sang qui afflue à travers la membrane basale qui normalement est estimée à 125 ml/min/1.73m² chez l'homme. Elle peut être une complication de nombreuses maladies et / ou syndromes et aboutit à une destruction progressive et irréversible du rein sur une durée variable. Les maladies glomérulaires telles que la glomérulonéphrite post-streptococcique contribuent à une grande proportion de l'IRC précoce. La pyélonéphrite chronique et la tuberculose sont des facteurs de risque infectieux notables dont la néphropathie associée au VIH est fréquemment rencontrée. L'IRC peut être une progression de l'IRA selon le tableau suivant :

Tableau 1 : Les stades de l'IR.

| Stage d'IR | Nature | DFG (ml/mn) | Incidence |
|------------|--------------------------------|-------------|-----------|
| 1 | IR avec DFG normal ou élevé | >90 | 3.3 |
| 2 | IR avec DFG légèrement diminué | 60 - 89 | 3.0 |
| 3 | IR modérée | 30 - 59 | 4.3 |
| 4 | IR sévère | 15 - 29 | 0.2 |
| 5 | IR terminale | <15 | 0.1 |

- **La fonction rénale résiduelle (FRR)**

La fonction rénale résiduelle (FRR) est généralement définie comme le débit de filtration glomérulaire résiduelle (DFG) chez les patients en insuffisance rénale terminale (IRT). Une diminution progressive de la FRR est fréquemment observée à ce stade chez les patients dialysés péritonéaux (DP) ou hémodialysés (HD). Cette diminution dépend de plusieurs facteurs tels que l'étiologie de l'IRT, ou l'exposition à des composés ou des médicaments néphrotoxiques. Par conséquent, la préservation de la FRR est considérée comme l'un des principaux objectifs de la prise en charge des patients atteints d'IRT.

- **DFG et Clairance rénale**

- a. Le Débit de filtration glomérulaire (DFG)**

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) (Glomerular filtration rate GFR) qui s'exprime en millilitre par minute (mL/mn) et correspond au volume de sang débarrassé des déchets azotés (urée, créatinine, acide urique) par les reins chaque minute. Le DFG normal est de 120 mL/min par 1,73m². Ce chiffre varie en fonction de l'âge, le sexe et la surface corporelle.

L'estimation du DFG est basée sur le dosage de substances endogènes mais aucune de ces substances ne possède toutes les caractéristiques d'un marqueur idéal tel l'inuline. La créatinine sérique est le marqueur le plus simple et le moins coûteux pour évaluer la fonction rénale même si son dosage est affecté par de multiples facteurs et reste donc insuffisante.

- b. La clairance rénale**

C'est une mesure physiologique évaluant l'excrétion d'une ou plusieurs substances filtrées, réabsorbées, voire sécrétées par le rein. Elle se définit comme étant le volume de plasma virtuel épuré par unité de temps par le rein rapporté à une surface corporelle (1.73 m² chez l'homme).

La clairance de la créatinine ayant un intérêt dans la mesure du DFG chez la femme enceinte est très fréquemment évaluée, notamment grâce à la formule classique.

- **Evaluation de l'activité rénale**

La mesure de la fonction rénale est importante car elle a des implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

Il existe de nombreux moyens pour l'évaluer :

- les mesures de référence du DFG.
- la mesure de la clairance de la créatinine endogène selon la formule classique (clairance = $U \times V / P$).
- les dosages sanguins de molécules éliminées par les reins : urée, créatinine, cystatine C ou B2 micro globuline.

-
-
- les formules qui permettent d'estimer la clairance de la créatinine endogène (formule de Cockcroft) ou d'estimer le DFG par les formules MDRD et CKD_EPI.[1]

a. Méthodes de référence

i. L'inuline

L'inuline est composée d'un mélange de polysaccharides, et appartient à la famille des fibres alimentaires appelées fructanes: fibre soluble qualifiée de prébiotique donc non assimilable par l'organisme. Elle peut être employée dans certains protocoles de recherche afin d'apprécier très précisément la fonction rénale.

En effet, cette molécule est filtrée par le glomérule et n'est pas réabsorbée, permettant de calculer, après injection d'une dose déterminée, une clairance, indice du débit de filtration des glomérules, en d'autre terme le nombre de néphrons fonctionnels. Ce test n'est pas employé en pratique courante pour des raisons de coûts.

ii. Les radio-isotopes

Pour mesurer le DFG, on emploie également des matières ou des traceurs radioactifs tels que le technétium 99 m «^{99m}Tc-DTPA » ou l'EDTA «⁵¹Cr-EDTA », qui s'éliminent exclusivement par filtration glomérulaire. Cependant, ces techniques sont coûteuses et complexes et ne sont guère utilisées en pratique courante.

b. Méthodes utilisant la créatinine

i. Définition de la créatinine

La créatinine est un composé cristallin blanc fortement basique de formule « C₄H₇N₃O » formé à partir de la créatine et trouvé notamment dans les muscles, le sang et l'urine.

Elle a longtemps été la référence pour évaluer la fonction rénale. Il s'agit d'une petite molécule (PM 113 Da) issue du catabolisme musculaire de l'inter-conversion de la phosphocréatine et de la créatine en créatinine qui circule librement dans le sérum et qui est librement filtrée par le glomérule. Cela en fait à première vue une substance intéressante pour évaluer le DFG. En effet, la créatinine n'est pas

seulement filtrée mais également sécrétée par le tube contourné proximal et dans le tube digestif. Cela l'empêche d'être un marqueur idéal de la fonction rénale. En plus de cette sécrétion, la créatinine est soumise à des fluctuations de son taux sérique qui ne dépendent pas de la filtration glomérulaire mais également de la masse musculaire (et du poids du corps), de l'âge, du sexe, de l'alimentation ou de l'exercice.

ii. Calcule de la clairance de la créatinine endogène selon la formule classique

La clairance de la créatinine endogène appelée aussi clairance mesurée a été longtemps l'examen de référence d'évaluation de la fonction rénale. Elle repose sur la classique formule des clairances rénales : clairance = $U \cdot V / P$ où :

- U: concentration urinaire en créatinine (mmol/L);
- V: débit urinaire en L/j;
- P: concentration sérique en créatinine ($\mu\text{mol/L}$).

Elle nécessite donc un recueil des urines des 24 heures pour déterminer le débit urinaire (V) et la créatininurie (U).

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{U \times 1000 \times V}{P \times 1440} \text{ (ml/min)}$$

Compte tenu des multiples causes d'erreur tel que le recueil urinaire incomplet, cette méthode n'est plus utilisée pour évaluer la fonction rénal, à l'exception de la femme enceinte où les autres formules sont encore discutées.[1]

iii. Méthodes de dosage

- Méthode de jaffé

Réaction colorimétrique (réaction de Jaffé, sans étape de prétraitement du spécimen) de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin dont la cinétique de développement est mesurée à 490 nm. Cette méthode a été optimisée (spécificité, rapidité et adaptabilité) par le développement d'une méthode cinétique en 2 points.

La spécificité de la réaction de Jaffé est améliorée par une mesure en cinétique de l'augmentation de densité optique à 510 nm (réaction de Jaffé modifiée). Malgré cette précaution, la méthode reste peu spécifique et sensible à de nombreuses interférences.[2]

- **Méthode enzymatique**

Le test enzymatique pour la créatinine implique une série de réactions enzymatiques comprenant la conversion enzymatique par la créatininase de la créatinine en créatine qui est convertie en sarcosine par la créatine amidinohydrolase (créatinase), suivie de l'oxydation de la sarcosine par la sarcosine oxydase produisant du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène est quantifié à 550nm par la formation d'une teinte colorée.

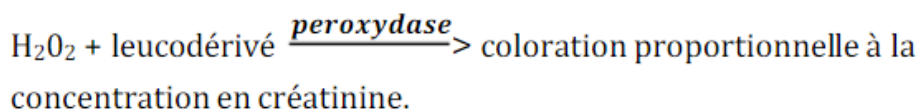
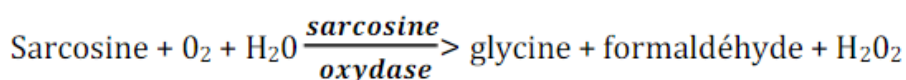
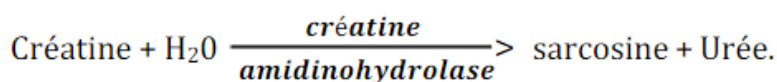
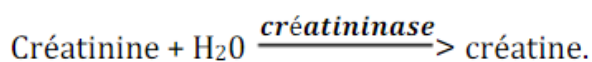


Figure 1 : Dosage de la créatinine par méthode enzymatique.

Les avantages de la méthode enzymatique de dosage de la créatinine par rapport à la méthode de Jaffé :

- Quantification exacte de la créatinine dans la plage de concentration inférieure (< 88 µmol/l).
- Pas de composants corrosifs.
- Utilisable sur la plupart des analyseurs courants.
- Réactifs prêts à l'emploi.
- Pas d'interférences significatives en présence de lipémie, hémolyse, bilirubine ou acide ascorbique.

La méthode enzymatique montre donc de meilleures performances analytiques, une meilleure spécificité liée à moins d'interférences de substances pseudo chromogènes et une meilleure reproductibilité et justesse.

Tableau 2 : récapitulatif d'interférences analytique de la créatinine.

| Influence | Réaction Enzymatique | Réaction de Jaffé |
|---|----------------------|-------------------|
| Dérivés Carbonylés (acide acétoacétique, pyruvique) | 0 | + |
| Glucose | + | + |
| Bilirubine | + | - |
| Hémoglobine | + | - |
| Lipides | - | - |
| Créatine | +/- | 0 |
| Dopamine | - | + |
| Acide ascorbique | 0 | + |
| Céphalosporine | 0 | + |

+ : augmente le taux de créatinine.

- : diminue le taux de créatinine.

0 : pas d'interférence.

iv. Estimation de la clairance rénale par la créatinine endogène : Formule de Cockcroft et Gault

La formule de Cockcroft est une estimation de la clairance de la créatinine endogène et non pas du DFG. Les dosages ont été réalisés chez 250 malades hospitalisés de race blanche, âgés de 18 à 92 ans. Il y avait peu de sujets âgés de plus de 80 ans (7%) et peu de femmes (4%).

Il y a corrélation entre la clairance calculée par la formule mise au point et la clairance de la créatinine endogène sur l'ensemble de la population étudiée ($r = 0,83$) mais la dispersion des valeurs à l'échelon individuel est parfois importante. Chez la femme, un coefficient de correction (-15 %) est appliqué sur la base d'une créatininurie inférieure de 10 à 20 %

par rapport à l'homme. A noter qu'il faut normaliser la valeur calculée par la formule sur la surface corporelle.[1]

Formule de la clairance de Cockcroft

Chez l'homme : $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (en kg)}}{0,814 \times \text{créatinine } (\mu\text{mol/L})}$

Chez la femme : $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (en kg)}}{0,814 \times \text{créatinine } (\mu\text{mol/L})} \times 0,85$

La clairance de Cockcroft doit être normalisée sur la surface corporelle.

Surface corporelle (m²) : $\sqrt{\frac{\text{Poids (kg)} \times \text{taille (cm)}}{3600}}$

Clairance de Cockcroft normalisée :

$$\frac{\text{Clairance}}{1,73 \text{ m}^2} \times \text{Surface corporelle}$$

Figure 2 : Formule de Cockcroft et Gault.[1]

v. Les formules qui permettent d'estimer le DFG

• **Formule MDRD : « *Modification of diet in renal disease* »**

Cette formule a été mise au point en 1999 à partir de DFG mesurés par une méthode de référence et des caractéristiques cliniques et biologiques (âge, sexe, poids, taille, race, urée sanguine et albuminémie) de 1628 patients. A l'inverse de la formule de Cockcroft, la formule MDRD est normalisée sur la surface corporelle.

La corrélation entre le DFG mesuré par une méthode de référence et le DFG estimé par la formule MDRD est bonne (r = 0,88) et légèrement supérieure à celle de la formule de Cockcroft.

Globalement, la formule MDRD semble avoir une performance légèrement supérieure à la formule de Cockcroft chez les malades porteurs d'une insuffisance

rénale chronique. Chez le sujet, ayant une fonction rénale normale, les deux formules ont une performance équivalente.

Les deux formules sont imprécises chez les malades ayant des valeurs extrêmes d'âge et de poids, chez les malades ayant une faible production de créatine (myopathies, paraplégie, végétarien, cirrhose, dénutrition) et en cas de fonction rénale normale.[1]

Formule MDRD (estimation du débit filtration glomérulaire)
Formule MDRD complète initiale
 $170 \times \text{créatinine sérique}^{-0,999} \times \text{âge}^{-0,176} \times 0,762$
(pour une femme) $\times 1,18$ (race noire) $\times \text{urée sérique}^{-0,170} \times \text{albuminémie}^{+0,318}$
Après standardisation du dosage de la créatinine sérique, le coefficient de correction n'est plus 170 mais 161,5.
Formule MDRD abrégée initiale
 $186,3 \times \text{créatinine sérique}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742$
(pour une femme) $\times 1,212$ (race noire)
Après standardisation du dosage de la créatinine sérique, le coefficient de correction n'est plus 186,3 mais 175.
La créatinine sérique est en milligramme par décilitre.
La clairance MDRD n'a pas à être corrigée pour la surface corporelle.

Figure 3 : Formule MDRD.[1]

- **Formule CKD-EPI : « Chronic kidney disease epidemiology collaboration »**

Publiée en 2009, la formule CKD-EPI donne, comme MDRD, une estimation du DFG. Cette formule a été mise au point à partir de DFG mesurés par une méthode de référence (clairances isotopiques) et des caractéristiques cliniques et biologiques (âge, sexe, race, créatinine) de plus de 8000 patients inclus dans différentes études.[3] La formule est normalisée sur la surface corporelle.

Comparée à la formule MDRD, CKD-EPI prédit un peu mieux le DFG des patients ayant un DFG supérieur à 60 mL/min. Elle n'est pas plus précise que MDRD pour les malades ayant un DFG inférieur à 60 mL/min [1]

Formule CKD-EPI (estimation du débit de filtration glomérulaire)

La formule est différente en fonction de la race, du sexe et du taux de créatinine sérique

Sujet de race blanche

Femme

| | |
|--------------------------------------|---|
| Si créat \leq 62 $\mu\text{mol/L}$ | $\text{DFG} = 144 \times (\text{créat}^{-0,329}) \times (0,993)^{\text{âge}}$ |
| Si créat $>$ 62 $\mu\text{mol/L}$ | $\text{DFG} = 144 \times (\text{créat}^{-1,209}) \times (0,993)^{\text{âge}}$ |

Homme

| | |
|--------------------------------------|---|
| Si créat \leq 80 $\mu\text{mol/L}$ | $\text{DFG} = 141 \times (\text{créat}^{-0,411}) \times (0,993)^{\text{âge}}$ |
| Si créat $>$ 80 $\mu\text{mol/L}$ | $\text{DFG} = 141 \times (\text{créat}^{-1,209}) \times (0,993)^{\text{âge}}$ |

Sujet de race noire

Femme

| | |
|--------------------------------------|---|
| Si créat \leq 62 $\mu\text{mol/L}$ | $\text{DFG} = 166 \times (\text{créat}^{-0,329}) \times (0,993)^{\text{âge}}$ |
| Si créat $>$ 62 $\mu\text{mol/L}$ | $\text{DFG} = 166 \times (\text{créat}^{-1,209}) \times (0,993)^{\text{âge}}$ |

Homme

| | |
|--------------------------------------|---|
| Si créat \leq 80 $\mu\text{mol/L}$ | $\text{DFG} = 163 \times (\text{créat}^{-0,411}) \times (0,993)^{\text{âge}}$ |
| Si créat $>$ 80 $\mu\text{mol/L}$ | $\text{DFG} = 163 \times (\text{créat}^{-1,209}) \times (0,993)^{\text{âge}}$ |

La créatinine sérique est en $\mu\text{mol/L}$
 La formule CKD-EPI n'a pas à être corrigée pour la surface corporelle

Figure 4 : Formule CKD-EPI.[1]

- **Formule de SCHWARTZ : « Evaluation de la fonction rénale chez l'enfant »**

A la naissance, la fonction rénale n'est pas encore mature. Le DFG est multiplié par deux à 2 semaines de vie. L'interprétation de la valeur de la créatininémie chez un nouveau-né ou un très jeune enfant, nécessite donc de connaître les zones de valeurs usuelles établies par le laboratoire, pour la technique de dosage utilisée, en fonction de l'âge et du sexe, compte tenu de l'augmentation progressive concomitante du DFG et de la masse musculaire.

Chez l'enfant, il est classique d'estimer la clairance de la créatinine en utilisant la formule de Schwartz, qui tient compte de la taille de l'enfant :

- Clairance créatinine = $K \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})$.

Classiquement, la valeur de K doit être ajustée pour la population étudiée et varie donc en fonction de l'âge des enfants.[4]

vi. Les limites de la créatinine sérique

La créatinine plasmatique est inversement proportionnelle au DFG. Le DFG peut diminuer de 50% avant que la concentration plasmatique de créatinine n'augmente au-delà de la limite supérieure de la plage de référence, d'où une sensibilité médiocre dans la détection précoce des cas d'IRC.

Les niveaux de créatinine sérique sont influencés par la méthode de dosage de la créatinine, la fonction rénale, et la sécrétion tubulaire. Elle varie également en fonction de l'âge, le sexe, la race, la masse musculaire, la charge protéique dans l'alimentation et les médicaments qui interfèrent avec la flore colique.[5]

Dans leur étude, McClellan et al ont montré que la sécrétion tubulaire augmentait la clairance de la créatinine de 10 à 20%, surestimant ainsi le taux de filtration glomérulaire.[6]

Dans la méthode de Jaffé qui emploie le picrate alcalin, il existe de multiples substances interférentes exogènes et endogènes tel que les protéines, le glucose et l'acétoacétate et les médicaments en particulier la famille des céphalosporines[7, 8].

Ces chromogènes non créatiniques sont présents dans le sérum mais absents dans l'urine ce qui fait du résultat final une sous-estimation de la clairance de la créatinine. Cependant, des modifications récentes telles que l'optimisation des essais cinétiques

ont amélioré la spécificité de la méthode et réduit la sensibilité aux substances interférentes.

La clairance de la créatinine nécessite une collecte d'urine de 24 heures qui est laborieuse et sujette à des erreurs de normalisation et de conservation, en particulier lorsqu'elle est réalisée en consultation externe.

La sensibilité de la créatinine sérique est faible, de ce fait la détection de la dysfonction rénale se produit lorsque plus de la moitié des néphrons est non fonctionnelle. La précision diagnostique des équations de Cockcroft & Gault et MDRD dans l'insuffisance rénale légère et modérée est médiocre.

La cystatine C est considérée comme un marqueur «idéal» et est proposée comme un marqueur endogène alternatif approprié de la fonction rénale.

c. La cystatine C

C'est une protéine de 122 acides aminés d'un poids moléculaire de 13 KDa. Elle appartient à une famille de 11 autres inhibiteurs puissants, non covalents et compétitifs des cystéines protéinases lysosomales. Les fonctions des cystatines comprennent le contrôle de la protéolyse (intracellulaire, extracellulaire et intra vasculaire), la modulation immunitaire, les activités antimicrobiennes et la modification de la réponse corporelle à l'agression.[9]

Elle est présentée comme un marqueur alternatif de la créatinine pour l'évaluation de la fonction rénale, en particulier dans les populations où la relation de la créatinine à la masse musculaire rend ce paramètre particulièrement inopérant.

Les propriétés qui font de la cystatine C un marqueur alternatif idéal pour l'évaluation du DGF comparé à la créatinine sériques sont les suivantes :

- Taux de production constant dans toutes les cellules nucléées.
- Sa production est indépendante de l'âge, le sexe, ou la masse musculaire.
- Réabsorption complète et catabolisme par les cellules tubulaires proximales, l'absence de sécrétion tubulaire rénale et l'absence de réabsorption dans la circulation sanguine.
- Pas d'interférences dans les réactions analytiques.

Tableau 3 : Comparaison entre la CysC et la créatinine sur le plan clinique.

| CysC | Créatinine |
|---------------------------------------|---|
| La concentration ne dépend que du DFG | La concentration dépend de l'âge, le sexe, la race et la masse musculaire |
| Très sensible | Moins sensible |
| Echantillon de sang | Echantillon de sang +/- urines |
| Coût très élevé | Peu coûteuse |
| Pas très disponible | Disponible |

i. Historique

En 1961, trois auteurs différents décrivent indépendamment une nouvelle protéine par immunoélectrophorèse. Clausen et Mac Pherson observent cette protéine dans le liquide céphalorachidien (LCR) de patients sains mais ne la retrouvent pas dans le sang. Butler lui, retrouve cette protéine au niveau des urines de 79 % de 31 patients présentant une maladie tubulaire. Il émet alors l'hypothèse que l'origine de cette protéine est bien plasmatique mais qu'elle n'est simplement pas dosable par manque de sensibilité de la technique. En électrophorèse, cette protéine alcaline et de bas poids moléculaire apparaît après la bande des gammaglobulines, d'où les premiers noms qui lui sont attribués comme « protéine post-c » ou « c trace ». Différents auteurs confirmeront un peu plus tard la présence de cette protéine au niveau sérique mais aussi dans d'autres liquides (colostrum, salive, liquide séminal et ascite). En 1979, Lofberg et Grubb de l'université de Lund (Malmö, Suède) décrivent le dosage de cette protéine c trace par immunodiffusion radiale avec un seuil de détection de 300 µg/L. Ils confirment sa présence dans le sang, la salive et le LCR mais en quantité différente : ainsi, la concentration dans le LCR est 5 fois plus élevée que dans le plasma, ce qui explique sa découverte initiale dans le LCR. Chez trois dialysés, les mêmes auteurs constatent des concentrations sériques bien plus élevées que chez des sujets sains ce qui, associé à l'élévation des concentrations urinaires lors des tubulopathies leur fait suggérer, alors que la physiologie de cette protéine est complètement ignorée, qu'elle est soumise à filtration glomérulaire et catabolisée au niveau tubulaire. Ce n'est qu'après la description de sa séquence en acides aminés et de son poids moléculaire en 1982 (13260 Da), que Brzin remarque la similitude entre cette protéine et une protéine inhibitrice des cystéines protéinases faisant partie de la

famille des cystatines. Ceci a été, ensuite, confirmé par Barret et Grubb qui renommèrent la protéine c trace en « cystatine C ». La cystatine C (CysC) fait partie d'une famille de protéines inhibitrices des cystéines protéinases et décrites pour la première fois au niveau du blanc d'œuf de poulet en 1968. Les cystéines protéinases (comme les cathepsines B, H et L et les calpaïnes) exercent un rôle important dans le catabolisme intracellulaire des peptides et protéines, au niveau du processus de protéolyse de pro hormones et pro-enzymes, au niveau de la destruction du collagène, dans l'effraction des membranes basales par les cellules cancéreuses. Notons aussi que ces protéinases peuvent être produites par des micro-organismes. L'histoire clinique de la CysC continue en 1984, lorsque Grubb suggère que son dosage dans le LCR peut contribuer au diagnostic d'une hémorragie cérébrale héréditaire avec amyloïdose, les taux dans le LCR étant dans cette pathologie anormalement bas. Mais c'est surtout en tant que marqueur biologique du débit de filtration glomérulaire (DFG) que la CysC va, dès 1985 et deux autres articles de Grubb, susciter un vif intérêt.[10]

ii. Intérêt clinique

La cystatine C est librement filtrée par le glomérule rénal, elle n'est pas sécrétée par les tubules ou éliminée par voie extra-rénale, mais presque entièrement réabsorbée et métabolisée par les cellules tubulaires proximales.[11]

L'utilité clinique de la cystatine C dans la mesure du DFG a été proposée pour la première fois en 1985 par Grabb et al et séparément par Simonsen et al, ce qui a suscité un grand intérêt de recherche, et pourquoi pas une alternative à la créatinine sérique dans l'estimation du DFG. Dans leur méta-analyse de la cystatine C et de la créatinine sérique pour prédire l'insuffisance rénale, Ross et al ont trouvé que la cystatine C avait une sensibilité plus élevée (81%) et une spécificité similaire (88%) comparée à la créatinine sérique (69%; 88% respectivement).[12-14]

L'absence de sécrétion tubulaire la rend extrêmement sensible à l'IRC précoce, comme le montrent Laterza et al. Maahs et al ont montré que la cystatine C prédit la progression de l'athérosclérose sous-clinique dans le diabète de type 1. Elle permet d'estimer la pente de déclin du DFG et la progression possible vers l'insuffisance rénale terminale (IRT). D'autres études concordent avec le rôle supplémentaire de

cystatine C dans la prédiction des événements cardiovasculaires et la mort chez les patients atteints d'IRC. [15-17]

Les études réalisées chez les enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes et les greffés, soulignent son utilisation croissante pour suivre la progression de la maladie et le risque de mortalité. Les taux de cystatine C dans les liquides extracellulaires, tels que les épanchements malins, sont étroitement corrélés avec la charge de morbidité.[18, 19]

Dans une étude de population pédiatrique (de prématurité à 17 ans), Finney et al ont eu 3 conclusions : [20]

- La cystatine C est un meilleur marqueur que la créatinine du taux de filtration glomérulaire chez les nouveau-nés prématurés.
- Une seule formule peut être utilisée, quel que soit le sexe, à partir de l'âge d'un an.
- La cystatine C offre une mesure plus spécifique et plus pratique de la surveillance du DFG dans la population pédiatrique que la créatinine.

Les niveaux de cystatine C sont stables depuis l'âge de 1 an jusqu'à 80 ans et couvrent efficacement le spectre d'une éventuelle maladie rénale chronique. La cystatine C est couramment utilisée pour estimer le DFG en utilisant des techniques néphélogométriques, turbidimétriques, RPSI et Elisa.[21]

- Dosage immunoturbidimétrique: très précis, excellente précision avec un coefficient de variance inférieur à 5%. Il est rentable avec une adaptation facile de l'instrument. On peut utiliser du sérum ou du plasma.
- Test immunonéphélogométrique: Aucune correction de blanc requise, il est très sensible avec une limite de détection inférieure mais pas largement disponible.
- Elisa: Facile à réaliser, rapide, plus rentable et permet une quantification.
- RPSI : Nouvelle méthode, reste encore à explorer.

La cystatine C reste stable pendant le stockage pour les échantillons de plasma et de sérum pendant une semaine à 2-4 ° C. Les concentrations ne sont pas affectées par la plupart des médicaments et l'alimentation.[22]

iii. Intérêt de la CysC chez les enfants et les adolescents

Particulièrement chez les enfants, les méthodes Gold Standard pour la détermination du DFG comme la clairance de l'inuline sont très coûteuses, encombrantes et difficiles, car cela nécessite un cathétérisme pour la collecte correcte d'urine des 24h. Par conséquent, un autre marqueur substitutif du DFG est nécessaire. Le plus couramment utilisé est la créatinine sérique. Les limites de la créatinine sérique en tant que marqueur idéal chez les enfants et les adolescents sont bien établies et évidentes.

La production de créatinine dépend de la masse musculaire[23], qui augmente avec la croissance et le développement pubertaire, en particulier chez les garçons. Par conséquent, la gamme de référence pour la créatinine sérique augmente avec l'âge jusqu'à la fin de la puberté et doit être ajusté pour le sexe à partir de la puberté. De plus, l'erreur produite par la sécrétion de la créatinine tubulaire rénale et l'élimination extra rénale est particulièrement importante pour les enfants en raison de leur créatinine sérique physiologiquement basse [24]et une faible masse musculaire[25]. Plusieurs formules ont été développées pour répondre à ces limitations comme la formule de Schwartz.[26, 27]

La formule utilisant la cystatine C serait donc meilleure que la formule de Schwartz (utilisant la créatinine) dans l'estimation du DFG chez cette population, c'est ce que Filler et al [77], Helin et al [78] ont démontré dans leurs études.

iv. Intérêt de la CysC chez les diabétiques

Le diabète est la principale cause de l'insuffisance rénale chronique, la National Kidney Fondation (NKF) recommande la classification de l'IRC en 5 stades basé sur le taux de filtration glomérulaire (DFG).

Selon des études menées à ce sujet, la CysC améliore le diagnostic et la classification de l'atteinte rénale chez les patients diabétiques et contribue à mieux estimer leur fonction rénale, sans compliquer de manière importante les calculs.[28]

En effet, la CysC prédit mieux le DFG des sujets diabétiques qu'ils soient de type 1 ou 2 et serait un marqueur plus intéressant et sensible que la créatinine pour la

détection et le suivi de la néphropathie diabétique dans laquelle un traitement précoce est essentiel.[29, 30]

v. Intérêt de la CysC pendant la grossesse

L'évaluation de la fonction rénale pendant la grossesse reste un défi, et peu d'études ont examiné la CysC chez la femme enceinte. Le DFG mesuré par la clairance de l'inuline augmente tôt au cours de la grossesse, c'est pensé être secondaire à l'augmentation de la réserve rénale. La clairance de la créatinine a tendance à diminuer dans le troisième trimestre, tandis que d'autres études suggèrent que la clairance de la créatinine supranormale reste stable tout au long de la dernière partie de la grossesse. Cataldi et al ont trouvé des concentrations plus élevées de CysC chez les femmes enceintes à terme par rapport aux valeurs de référence obtenues à partir de sujets sains. Comme la fonction rénale altérée est composante essentielle du processus physiopathologique en pré-éclampsie (HTA gravidique) et puisque le diagnostic précoce est important, la CysC était étudié dans cette condition. L'étude de Strevens et Wide-Swenssona montré une meilleure performance de diagnostic par rapport à la créatinine sérique. En utilisant l'iohexol en tant que marqueur de référence, le même groupe a également montré que la corrélation entre la CysC et le DFG a été fixé à différents niveaux pour les femmes enceintes et non enceintes. Il a été montré plus tard que la CysC s'élève progressivement du deuxième jusqu'au troisième trimestre de la grossesse sans incident. Cette observation pourrait refléter la précédente, que la clairance fractionnée de substances de masse moléculaire similaire à celle de CysC diminue au cours du dernier trimestre, mais peut aussi suggérer une production inconstante au cours de la grossesse. Plus de travail est nécessaire pour établir si la mesure de CysC aura un rôle clinique dans l'évaluation de la fonction rénale pendant la grossesse.[31-33]

vi. Intérêt de la CysC chez les personnes âgées

Les principales limitations qui s'appliquent aux enfants sont également valables pour les personnes âgées, en particulier pour les petits avec une faible masse musculaire.

Des formules à base de créatinine sérique comme le Cockcroft-Gault, MDRD et CKD-EPI ont été développé pour surmonter le problème. Cependant, la CysC a été

montrée dans des études antérieures pour être un marqueur supérieur pour la détection précoce de l'insuffisance rénale.[34, 35]

vii. Intérêt de la CysC en transplantation

La transplantation rénale est l'option de choix pour traiter l'IRC terminale chez les adultes et les enfants. La surveillance de la néphrotoxicité médicamenteuse et la fonction de la greffe est obligatoire pour la détection précoce du rejet d'allogreffe. En pratique, la détermination de la créatinine sanguine est le premier paramètre étudié pour estimer le DFG en raison du faible coût, de l'automatisation et la disponibilité du résultat dans un bref délai.

Les données cliniques utilisant CysC pour le suivi de la fonction rénale des patients transplantés restent encore rares. Depuis la première publication en 1998[36], plusieurs études cliniques ont abordé la question de l'utilisation de CysC dans la transplantation rénale. Une variabilité intra-individuelle plus élevée des concentrations de CysC par rapport à la créatinine sérique a été signalée chez les greffés de rein [36, 37]. Deux autres études limitées à la phase postopératoire immédiate[37, 38], n'ont pas confirmé cette différence entre la créatinine et la CysC chez les enfants. Dans une autre étude minutieuse comparant une méthode de référence avec la CysC chez les receveurs stables effectuée à distance de la chirurgie, une meilleure corrélation a été trouvée entre CysC et le DFG; $r = 0,879$ contre $r = 0,784$ [39]. Alors que plusieurs autres études ont donné des résultats variables, une grande étude avec 110 patients[40], a démontré que la CysC reflète avec précision l'évolution de la greffe et est aussi efficace que la créatinine sérique pour calculer le DFG chez les receveurs de greffe rénale. Beaucoup de questions restent sans réponse; par exemple, en postopératoire, La CysC diminue plus rapidement que la créatinine avec un changement vers le 4^{ème} jour. Hermida et al.[41] et Bfkenkamp et al[37] ont confirmé ce phénomène.

viii. Utilité pour notre étude

Une augmentation de la cystatine C sérique correspond à une diminution du DFG. Les valeurs normales de cystatine C pour les adultes se situent entre 0,8 et 1,2 mg / L, mais peuvent augmenter de 2 à 5 fois la limite supérieure dans les cas de maladies rénales chroniques.

Les formules d'estimation du DFG dans cette étude sont les suivantes:

- $DFG = 100 / \text{cystatine C exprimée en ml / min}$. Ceci est utilisé pour les adultes et considéré comme l'équation de la cystatine C simple.[42]
- $DFG \text{ CKD-EPI Cystatine C } 2012 = 133 \times \min(\text{CysC}/0.8, 1) - 0.499 \times \max(\text{CysC}/0.8, 1) \times 1.328 \times 0.996 \text{Age} \times 0.932$ [si femme].
- $DFG \text{ CKD-EPI Créatinine Cystatine C équation } 2012 : 135 \times \min(\text{Cr}/\kappa, 1) \times \max(\text{Cr}/\kappa, 1) - 0.601 \times \min(\text{CysC}/0.8, 1) - 0.375 \times \max(\text{CysC}/0.8, 1) - 0.711 \times 0.995 \text{Age} \times 0.969$ [si femme] $\times 1.08$ [si race noir].

CysC = Concentration du sérum en cystatine C (mg/l).

Min = indique le minimum de CysC/0.8 ou 1.

Max = indique le maximum de CysC/0.8 ou 1.

Age = années.

ix. Stabilité

La stabilité de la CysC dans le sérum a été étudiée dans 3 études principales. Elles ont confirmé que la CysC était stable à température ambiante pendant 7 jours, à -20°C pendant 1 à 2 mois, à -80°C pendant au moins 6 mois; de plus, il a aussi été démontré que les cycles de congélation/ décongélation étaient sans effet sur la CysC.[20, 43, 44]

x. Méthodes d'analyse de la cystatine c

Après la première détermination en immuno-diffusion radiale et de nombreux immuno-dosages avec traceur (RIA, EIA), ce n'est qu'en 1994 qu'ont été mises au point des méthodes rapides et entièrement automatisées, toutes basées sur l'agglutination en milieu liquide de particules de latex recouvertes d'anticorps polyclonaux dirigés contre la CysC. En fonction de la nature du signal mesuré, on distingue la PETIA et la PENIA.

La différence technique essentielle entre les deux méthodes réside dans le fait que la PETIA peut être effectuée sur un automate multiparamétrique de biochimie (longueur d'onde de 340 à 650 nm environ en fonction des applications) alors que la PENIA,

nécessitant une longueur d'onde infrarouge, ne peut être effectuée que sur un automate dédié à l'immunonéphélométrie.

A - Dosage par immunonéphélométrie micro-particulaire [PENIA]

Cette méthode est basée sur la formation d'un complexe immun (antigène-anticorps) qui entraîne l'apparition de la lumière. En utilisant cette méthode, les microsphères anticorps anti-CysC enrobés sont incubées avec des échantillons biologiques contenant CysC. La formation du complexe immunitaire entraîne une diffusion de la lumière proportionnelle à la concentration de CysC. La concentration de CysC dans le milieu biologique peut alors être déduite à partir d'une courbe d'étalonnage déjà établie. [45]

B – Dosage immuno-turbidimétrique à particules améliorées [PETIA]

Cette approche immunologique est similaire. On utilise des microsphères recouvertes d'anticorps contre CysC. La formation d'un complexe immunitaire entraîne un changement d'absorbance d'une lumière transmise (340-650 nm) qui dépend de la concentration de CysC qui peut être extrapolée sur une courbe d'étalonnage en utilisant la concentration de CysC connue[46].

Les 2 techniques PETIA et PENIA sont caractérisés par des précisions, sensibilités, et spécificités élevées [47]. Mais PENIA est généralement considéré comme plus sensible parce que la néphélométrie détecte mieux les plus petits immuno-agrégats que le turbidimètre.

Les 2 techniques interfèrent avec la lipémie, l'hémolyse, et la bilirubinémie.[48]

C – Enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA]

La technique ELISA Sandwich fut le test le plus fréquemment utilisé pour la détermination quantitative de la CysC. Cette méthode utilise deux anticorps, le premier est monoclonal dirigé contre la CysC. Le second est un anticorps poly clonal biotinylé à la CysC. Cependant, ELISA prend du temps et est relativement plus chère.

D – RPSI (Imagerie par résonance des plasmons de surface)

Récemment, une nouvelle technique des biocapteurs d'imagerie par résonance des plasmons de surface (SPRI) a été utilisée pour quantifier la CysC[49]. Les biocapteurs RPSI utilisent l'interaction enzyme-inhibiteur et présentent une sensibilité très élevée. De nombreuses études ont démontré que les biocapteurs SPRI ont une spécificité similaire mais une sensibilité améliorée par rapport à ELISA et sont moins coûteux.[50]

xi. Valeurs de références

Tableau 4 : Valeurs usuelles de la cystatine C obtenues par la technique PENIA.[51]

| Tranches d'âge | Valeurs (mg/L) |
|--------------------|----------------|
| Enfants | |
| Naissance | 1,36 - 2,23 |
| <1 an | 0,59 - 1,97 |
| 1-3 ans | 0,68 - 1,60 |
| 1-17 ans | 0,50 - 1,31 |
| Adultes | |
| 19-64 ans | 0,51 – 1,02 |
| Sujets âgés | |
| 65 – 79 ans | 0,60 – 1,30 |
| >80 ans | 1,07 – 3,35 |

xii. Les limites de la cystatine C

1. Les taux ne sont pas affectés par la corticothérapie standardisée à forte dose, mais peuvent augmenter chez les patients atteints d'insuffisance rénale recevant des corticostéroïdes.[52]
2. Les taux sont sensibles aux modifications de la fonction thyroïdienne: les taux de cystatine C augmentent dans l'hyperthyroïdie et diminuent dans l'hypothyroïdie. Ceci est par opposition à la relation inverse entre la créatinine sérique et la fonction thyroïdienne.[53]

-
-
3. Coût plus élevé avec une disponibilité limitée des techniques de dosage actuelles par rapport à la créatinine sérique. Cela peut éventuellement changer avec des progrès émergents en faveur de la cystatine C.[47]

d. Autres marqueurs

Il existe d'autres biomarqueurs tels que la NGAL, Kim-1 et Il-18, ceux-ci représentant plutôt l'atteinte rénale (AKI) que la fonction rénale (DFG).

i. Qu'est-ce qu'un AKI « Acute Kidney Injury » ?

Un AKI est une entité clinique englobant tout le spectre de la défaillance rénale aiguë, depuis des modifications mineures jusqu'à la nécessité d'une technique d'EER.

AKI n'est donc pas équivalent à insuffisance rénale aiguë. Ceci est important car il est maintenant admis que des modifications mineures de la fonction rénale aboutissent à des conséquences significatives sur le devenir des patients à court terme et probablement à long terme.[54]

ii. NGAL

La NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) est une protéine de 25kDa, exprimée dans de multiples tissus. Son expression augmente très rapidement après une atteinte rénale aiguë et a donc été pressentie comme un marqueur prometteur pour la détection précoce d'un AKI. Plusieurs études ont depuis confirmé que les NGAL sérique et urinaire sont des marqueurs utiles pour le diagnostic d'un AKI, particulièrement lorsque le moment de l'agression rénale est connu, tel qu'en chirurgie cardiaque, en cas de traumatisme ou d'exposition à des produits de contraste. [55-57]

En réanimation pédiatrique, la NGAL urinaire s'est montrée utile comme marqueur précoce d'un AKI, alors que la NGAL sérique a été rapportée comme étant plus sensible que spécifique pour la prédiction d'un AKI chez des enfants en choc septique. [58, 59]

Dans une population adulte hétérogène de patients de réanimation, où le moment de l'agression rénale est le plus souvent inconnu, Cruz et al ont rapporté que

la NGAL plasmatique est aussi un bon marqueur prédictif du développement d'un AKI. Elle permet la détection d'un AKI jusqu'à 48 h avant l'établissement du diagnostic avec les critères actuels. [60]

iii. IL-18

L'interleukine 18 (IL-18) est une cytokine pro-inflammatoire qui est induite et clivée dans le tube proximal lors d'un AKI. Elle a été proposée comme biomarqueur précoce d'un AKI même si sa performance varie beaucoup selon le type de population étudié (chirurgie cardiaque adulte, réanimation pédiatrique, adultes atteints d'œdème pulmonaire lésionnel et transplantation rénale adulte). [61-64]

L'IL-18 urinaire semble avoir une meilleure sensibilité et spécificité pour le diagnostic des nécroses tubulaires aiguës que pour les hyperazotémies pré-rénales, les infections du tractus urinaire et les insuffisances rénales chroniques. [65]

iv. KIM-1

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) est une protéine transmembranaire qui est surexprimée dans les cellules tubulaires proximales d'animaux atteints d'AKI ischémique ou toxique.[66]

Chez l'Homme, il a été démontré que les concentrations urinaires sont bien plus élevées chez les patients atteints de nécrose tubulaire aiguë ischémique que chez les patients atteints de néphropathie aiguë liée à la toxicité des produits de contraste, d'autres formes d'AKI ou encore d'IRC.

Par conséquent, la KIM-1 est proposée pour identifier les nécroses tubulaires aiguës ischémiques.[67]

Chapitre 2 :
Partie pratique

II. Matériels et méthodes

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle sur le comportement de la cystatine C par rapport à celui de la créatinine dans l'évaluation de la fonction rénale réalisée sur une période de 5 mois au niveau du CHU Tlemcen.

2. Objectif d'étude

Comparer la représentativité des taux sériques de créatinine enzymatique et cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale dans les situations aiguës ou chroniques.

3. Population d'étude

- Patients transplantés post-op en suivi tardif.
- Patients Transplantés en post-op immédiat.
- Patients en dialyse péritonéale (DP).

i. Critères d'inclusion

- Sexe : Masculin, féminin.
- Age : 17-91 ans.
- Post greffe.
- DP.

ii. Critères d'exclusion

- Dysfonctionnement thyroïdien.
- Enfants et patients moins de 17 ans.

iii. Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon est de 6 pour les nouveaux greffés rénaux, 58 pour les anciens greffés et 37 pour les DP.

4. Collecte d'échantillon

5 ml de sang ont été prélevés pour chaque patient sur tube hépariné ou EDTA. Les prélèvements ont ensuite été centrifugés à 5000 tours/mn pendant 3mn et décanté sur tube sec.

5. Stockage

Le sérum récupéré sur les tubes secs a été conservé à -20 ° C pour une période de moins de 2 mois. Une fois la taille d'échantillon désirée a été atteinte, tous les tubes ont été retirés du congélateur pour l'analyse par lots en un seul jour.

6. Méthode analytique

Les échantillons sanguins ont été analysés au laboratoire du service de néphrologie du CHU Tlemcen, et mesuré en utilisant la méthode PENIA sur le BN-ProSpec néphélomètre. La référence du fabricant pour les sujets sains est de 0.59-1.05 mg l⁻¹.

Les échantillons, les réactifs, les contrôles et les calibrateurs ont été récupérés depuis le réfrigérateur et ramenés à température ambiante. Les tests ont été effectués selon les instructions du fabricant.

La courbe de calibration générée par l'automate BN-ProSpec à l'aide du réactif « Protein Standard UY » et présentée dans l'annexe a permis de valider les contrôles 01 et 02 nécessaires pour le dosage des échantillons.

7. Gestion et analyse des données

Les données démographiques sur les patients ont été obtenues à partir des entrées dans le formulaire d'étude. Les résultats du laboratoire pour les niveaux sériques de CysC et de créatinine se présentent sous forme d'impression par ordinateur.

Toutes les données ont ensuite été entrées dans une base de données informatique à partir de laquelle des calculs ont été générées et transférées dans la version 25 du logiciel statistique (IBM SPSS) et MINITAB 18 pour l'analyse. Le résumé des statistiques a été déterminé au cours de l'analyse et présenté sous forme de proportions et de pourcentages sous forme de tableaux et de graphiques.

III. Résultats

Un échantillon de 101 patients (post op tardif+ post op immédiat +DP) a été étudié. Sur les 121, 54 (52,5%) étaient des hommes et 47 (47,5%) étaient des femmes. L'âge moyen était de 40 ans et l'écart type était de 17,44. Le plus jeune patient avait 17 ans et le plus âgé avait 91 ans.

Statistiques descriptives de l'échantillon.

| Variable | N | N* | Moyenne | EcTyp | Minimum | Médiane | Maximum |
|----------|-----|----|---------|-------|---------|---------|---------|
| Âge | 101 | 0 | 40,39 | 17,44 | 17,00 | 38,00 | 91,00 |

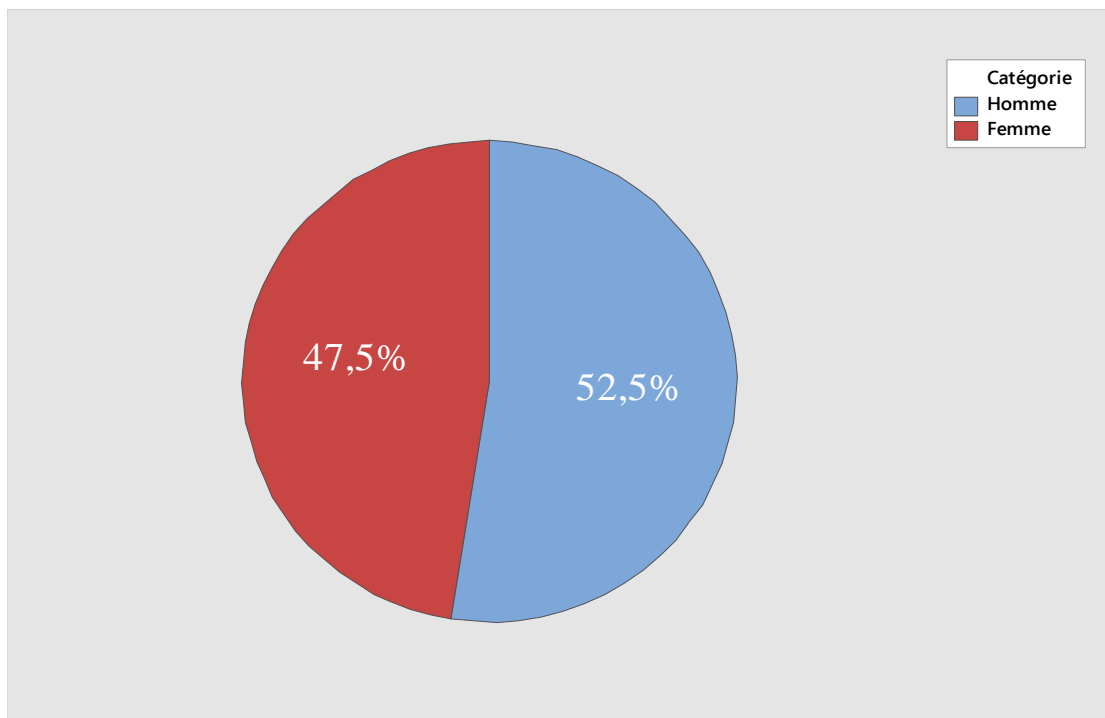


Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe.

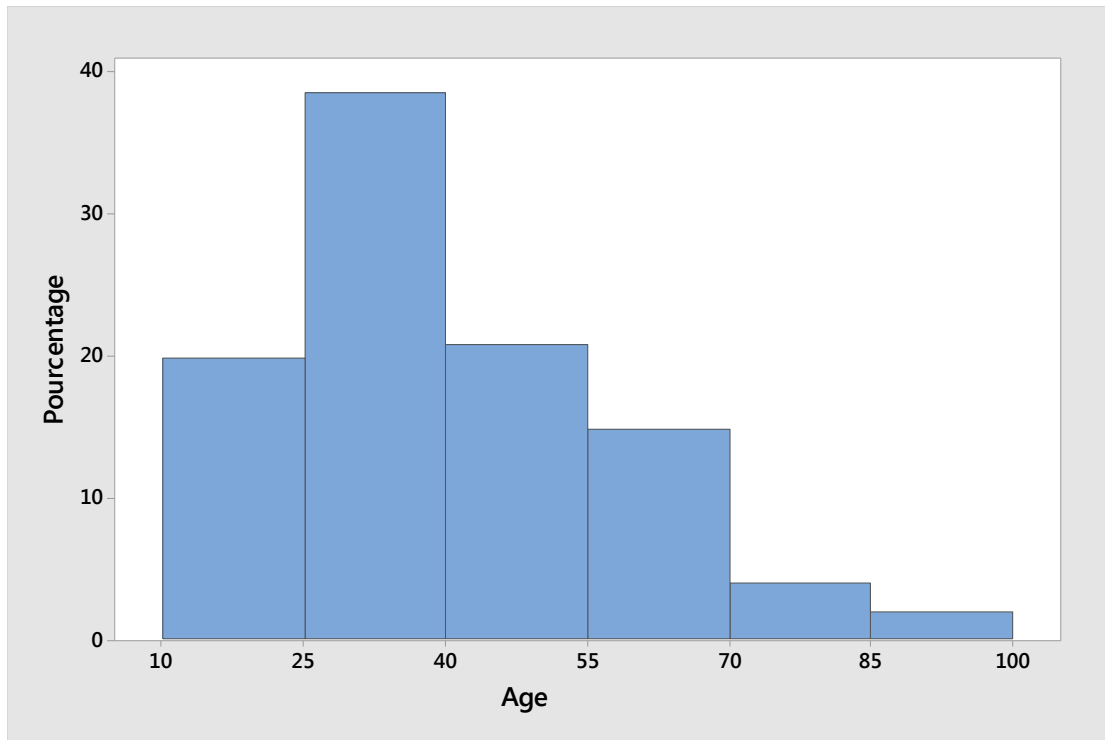


Figure 6 : Répartition des patients par groupe d'âge.

La majorité (38%) des patients étaient âgés de 25 à 40 ans, 20% étaient âgés de 25 ans et moins, 34% étaient âgés de 40 à 70 ans et seulement 8% étaient âgés de 70 ans et plus (figure 6).

i. Patients post op en suivi tardif

Les taux sériques de créatinine ($\mu\text{mol} / \text{L}$) et de cystatine C (mg / L) obtenus des patients post op en suivi tardif ont fourni des données continues avec des histogrammes donnant une distribution gaussienne comme le montrent les figures suivantes.

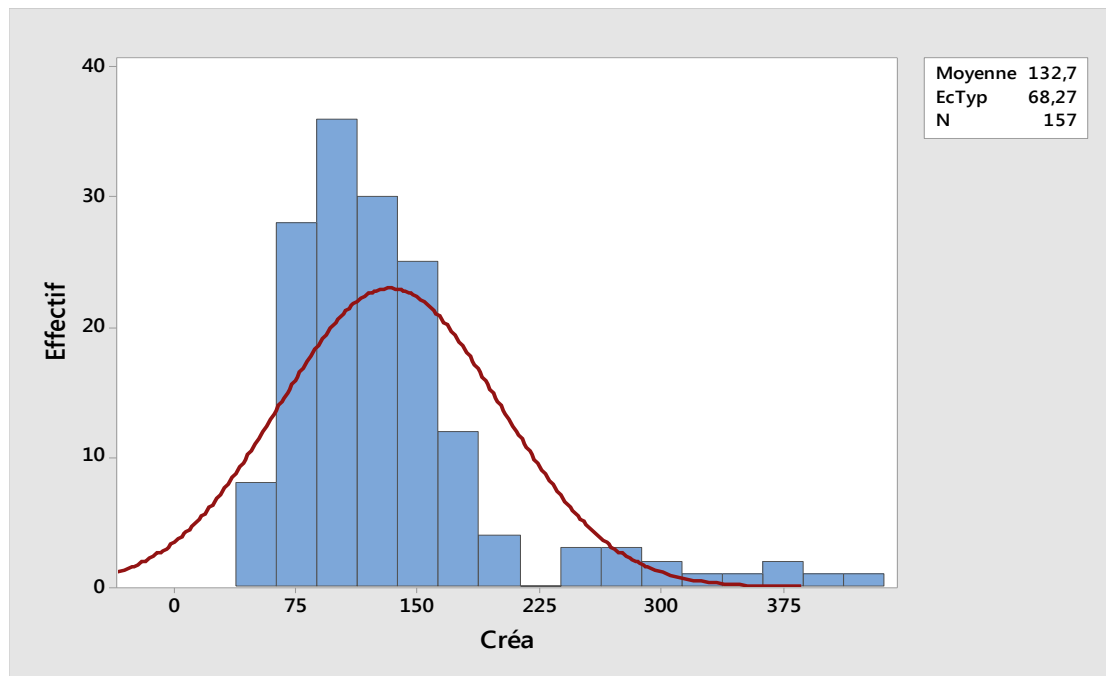


Figure 7 : Taux sériques de créatinine chez les patients post op en suivi tardif.

Les niveaux de créatinine variaient de 49 à 423 $\mu\text{mol} / \text{L}$. La moyenne était de 132,7 $\mu\text{mol} / \text{L}$ et l'écart-type était de 68,27 $\mu\text{mol} / \text{L}$.

| | N | N* | Moyenne | EcTyp | Minimum | Maximum |
|------------|-----|----|---------|-------|---------|---------|
| Créatinine | 157 | 0 | 132,67 | 68,27 | 49,00 | 423,00 |

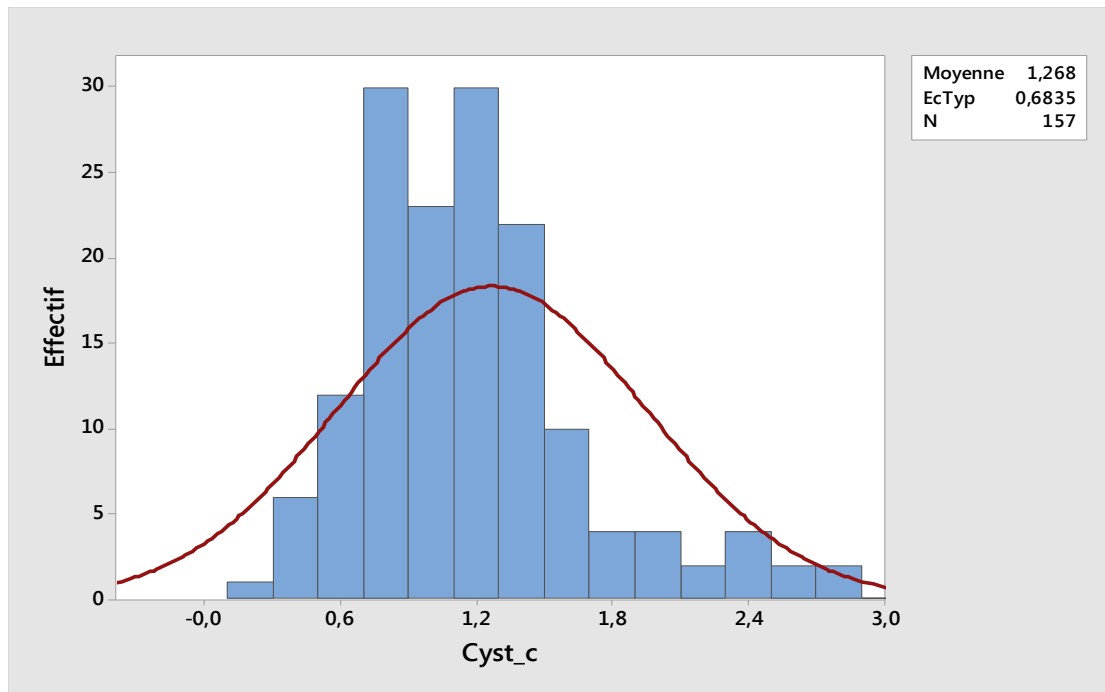


Figure 8 : Taux sériques de CysC chez les patients post op en suivi tardif.

Les niveaux de cystatine C variaient de 0,3 à 2,8 mg / L à l'exclusion de cinq valeurs aberrantes. La moyenne était de 1,27 mg / L, et l'écart-type était de 0,683 mg/L.

| | N | N* | Moyenne | EcTyp | Minimum | Maximum |
|------|-----|----|---------|--------|---------|---------|
| CysC | 157 | 0 | 1,2676 | 0,6835 | 0,2740 | 2,8 |

Les DFG estimés de la créatinine selon la formule CKD EPI et de la cystatine selon les formules CKD EPI 2012 et combinée 2012 étaient également continues. L'inspection visuelle des graphs de fréquence a donné des distributions gaussiennes, comme le montrent les figures ci-dessous.

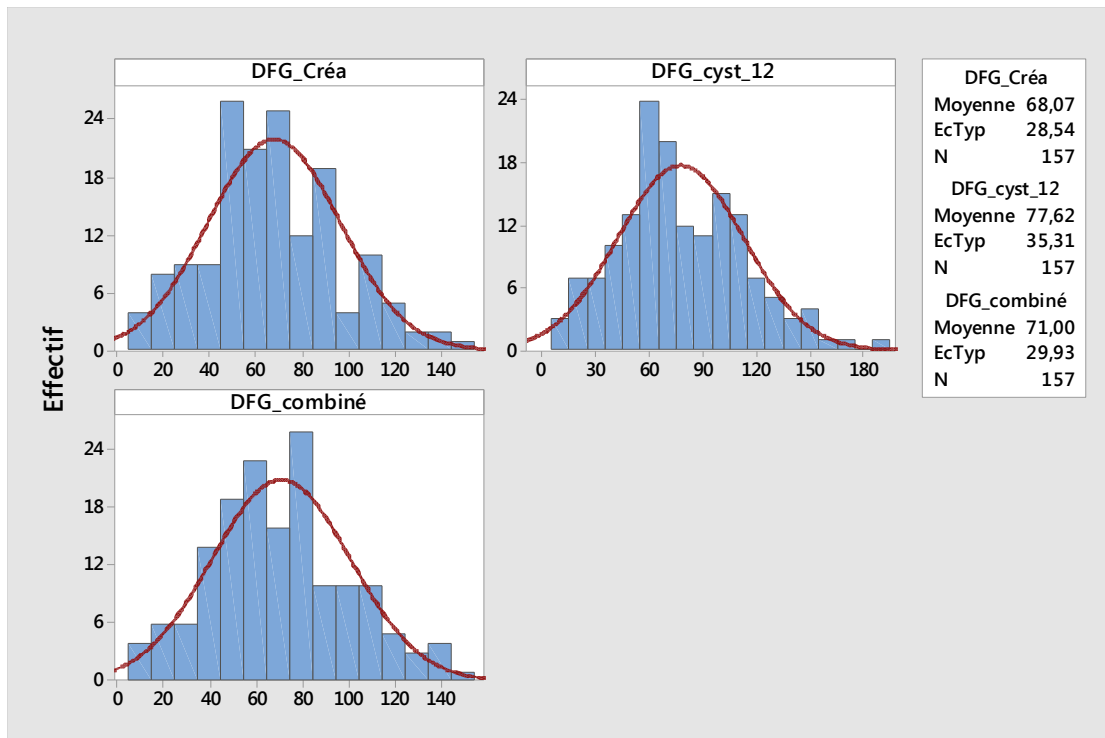


Figure 9 : Variation des DFG (créa + CysC + combiné) chez les patients post op en suivi tardif.

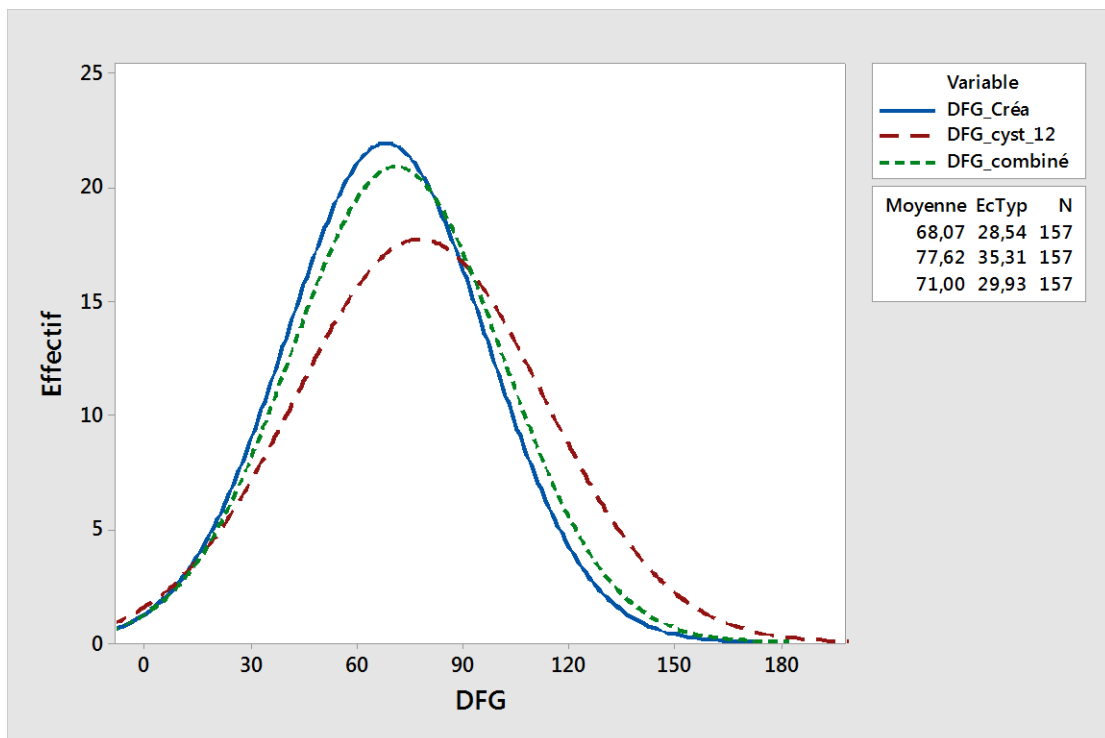


Figure 10 : Courbes de distribution gaussienne des DFG chez les patients post op en suivi tardif.

- **Test de concordance :**

Il y a une relation linéaire entre les 3 variables continues, c'est la régression orthogonale représentée comme suite :

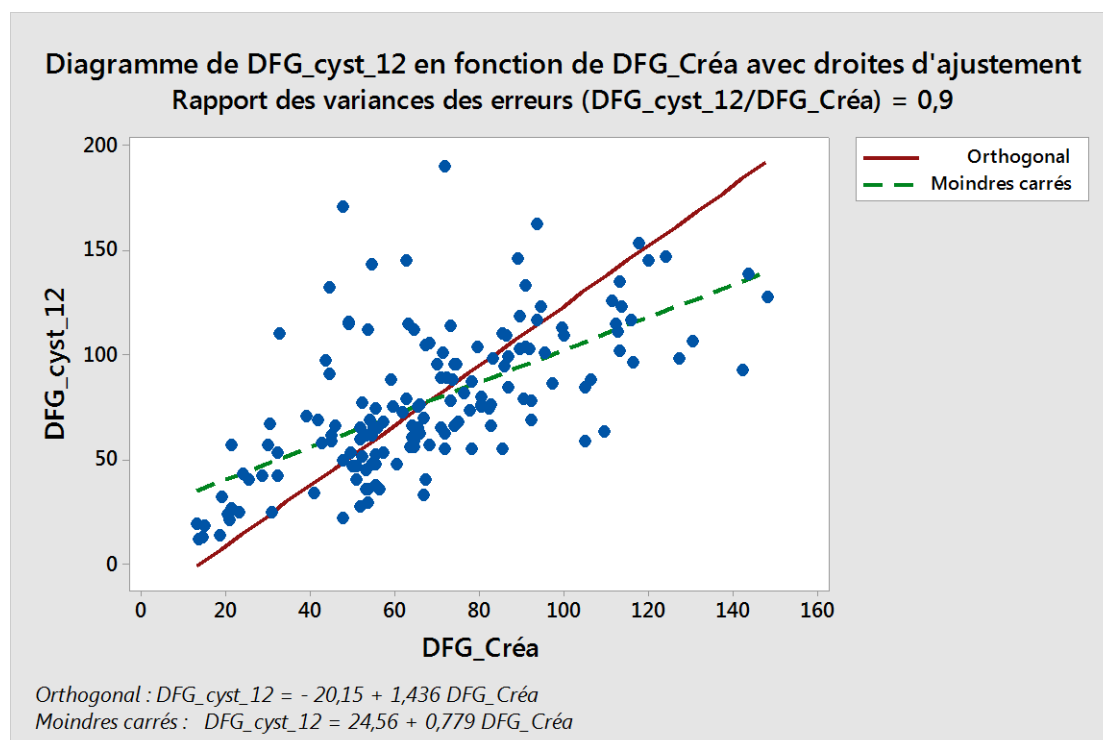


Figure 11 : Droite de régression de Deming (DFG_cyst_12 X DFG_Créa) chez les post op en suivi tardif.

Analyse de régression orthogonale

Rapport des variances des erreurs (DFG_cyst_12/DFG_Créa) : 0,9

Equation de régression

$$DFG_cyst_12 = -20,15 + 1,436 DFG_Créa$$

Coefficients

| Prédicteur | Coeff | Coef ErT | Z | P | IC 95 % approx. |
|------------|-----------|----------|---------|-------|----------------------|
| Constante | -20,15393 | 10,0546 | -2,0044 | 0,045 | (-39,8607; -0,44720) |
| DFG_Créa | 1,43625 | 0,1424 | 10,0831 | 0,000 | (1,1571; 1,71542) |

Variances d'erreur

| Variable | Variance |
|-------------|----------|
| DFG_cyst_12 | 335,198 |
| DFG_Créa | 372,442 |

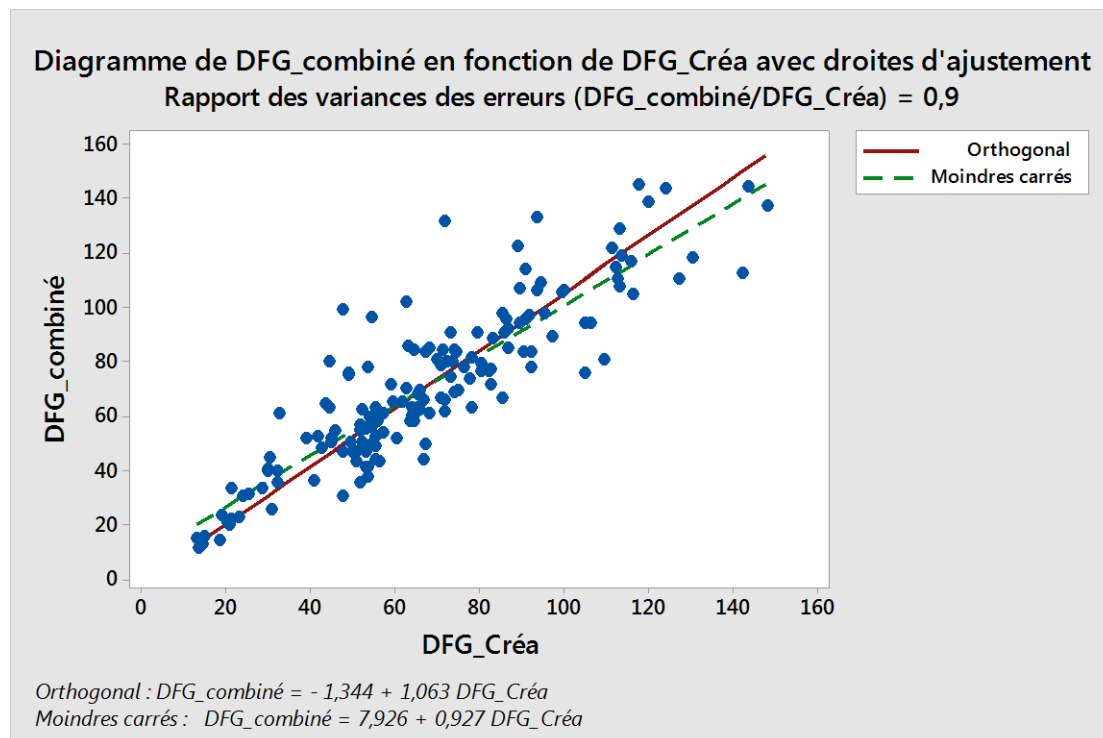


Figure 12 : Droite de régression de Deming (DFG_combiné X DFG_Créa) chez les post op en suivi tardif.

Analyse de régression orthogonale

Rapport des variances des erreurs (DFG_combiné/DFG_Créa) : 0,9

Equation de régression

$DFG_combiné = -1,344 + 1,063 DFG_Créa$

Coefficients

| Prédicteur | Coef | Coef ErT | Z | P | IC 95 % approx. |
|------------|----------|----------|---------|-------|---------------------|
| Constante | -1,34379 | 3,29541 | -0,4078 | 0,683 | (-7,80267; 5,11509) |
| DFG_Créa | 1,06279 | 0,04528 | 23,4703 | 0,000 | (0,97404; 1,15154) |

Variances d'erreur

| Variable | Variance |
|-------------|----------|
| DFG_combiné | 93,914 |
| DFG_Créa | 104,349 |

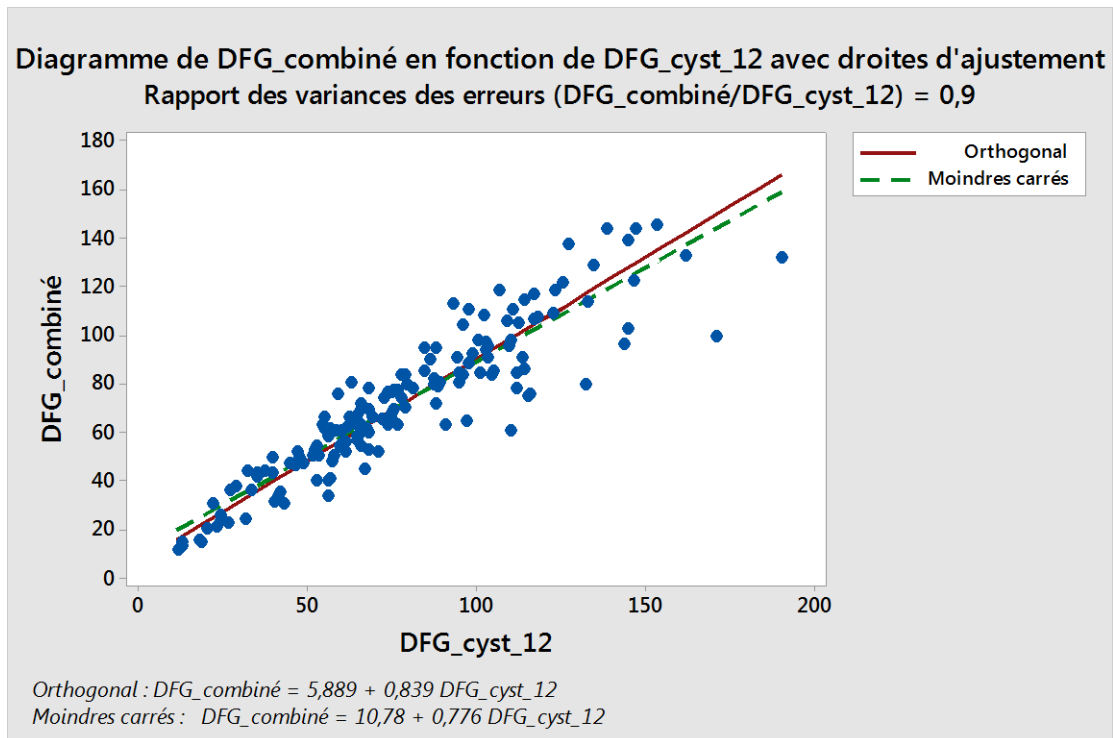


Figure 13 : Droite de régression de Deming (DFG_cyst_12 X DFG_combiné) chez les post op en suivi tardif.

Analyse de régression orthogonale

Rapport des variances des erreurs (DFG_combiné/DFG_cyst_12) : 0,9

Equation de régression

$$DFG_combiné = 5,889 + 0,839 DFG_cyst_12$$

Coefficients

| Prédicteur | Coeff | Coef ErT | Z | P | IC 95 % approx. |
|-------------|---------|----------|---------|-------|---------------------|
| Constante | 5,88943 | 2,50072 | 2,3551 | 0,019 | (0,988106; 10,7908) |
| DFG_cyst_12 | 0,83893 | 0,02964 | 28,3078 | 0,000 | (0,780843; 0,8970) |

Variances d'erreur

| Variable | Variance |
|-------------|----------|
| DFG_combiné | 84,2537 |
| DFG_cyst_12 | 93,6152 |

ii. Patients en post opératoire immédiat

Les taux sériques de créatinine ($\mu\text{mol} / \text{L}$) et de cystatine C (mg / L) obtenus des patients en post op immédiat ont fourni des données continues avec des histogrammes donnant une distribution gaussienne comme le montrent les figures suivantes.

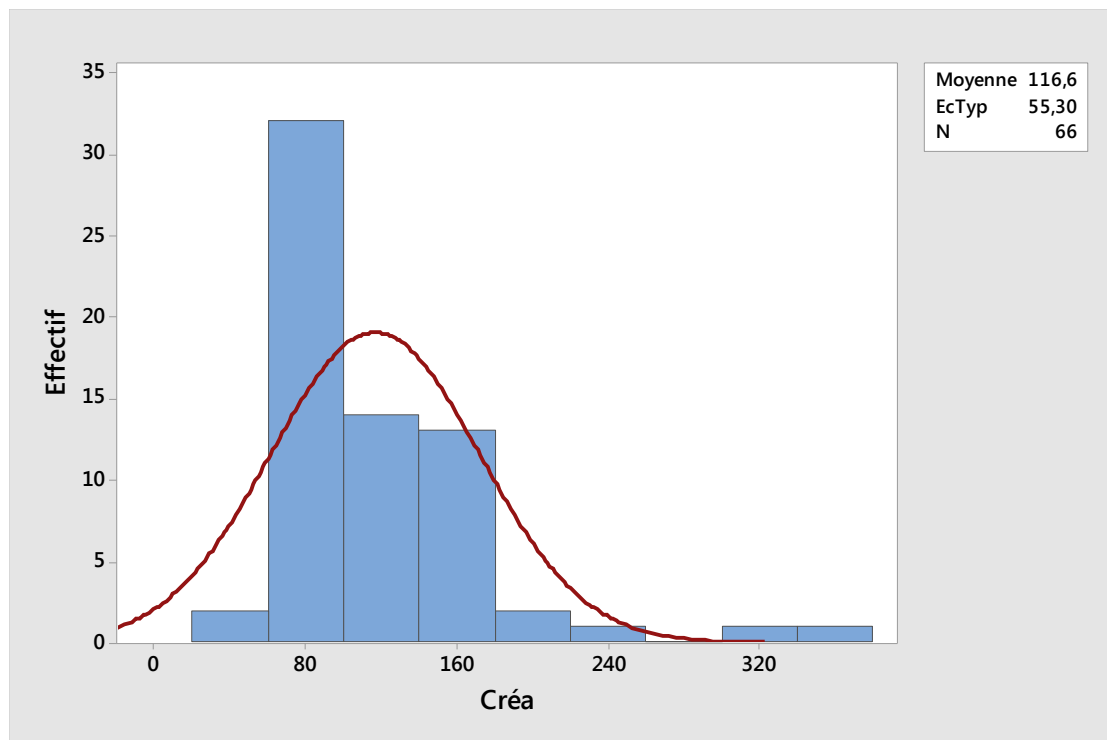


Figure 14 : Taux sériques de créatinine chez les patients en post op immédiat.

Les niveaux de créatinine variaient de 42 à 364 $\mu\text{mol} / \text{L}$. La moyenne était de 116.6 $\mu\text{mol} / \text{L}$ alors que l'écart-type était de 55.3 $\mu\text{mol} / \text{L}$.

| Variable | N | N* | Moyenne | EcTyp | Minimum | Médiane | Maximum |
|----------|----|----|---------|-------|---------|---------|---------|
| Créa | 66 | 0 | 116,61 | 55,30 | 42,00 | 98,00 | 364,00 |

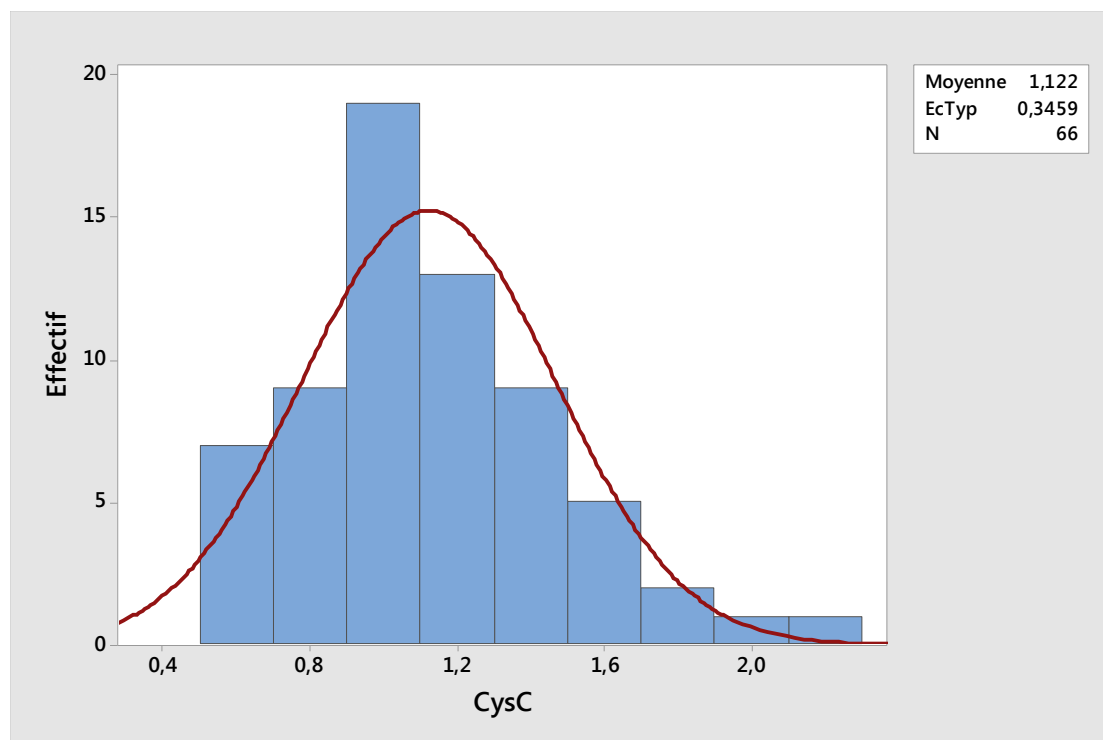


Figure 15 : Taux sériques de CysC chez les patients en post op immédiat.

Les niveaux de cystatine C variaient de 0,557 à 2,29 mg / L. La moyenne était de 1,12 mg / L, alors que l'écart-type était de 0,35 mg/L.

| Variable | N | N* | Moyenne | EcTyp | Minimum | Médiane | Maximum |
|----------|----|----|---------|--------|---------|---------|---------|
| CysC | 66 | 0 | 1,1223 | 0,3459 | 0,5570 | 1,0900 | 2,2900 |

Les DFG des patients en post op immédiat estimés selon les formules « CKD EPI (créa) », « CKD EPI 2012 (CysC) », et « Combinée 2012 (créa + CysC) » ont donné des graphs semblables à ceux des patients post op en suivi tardif (figure 16).

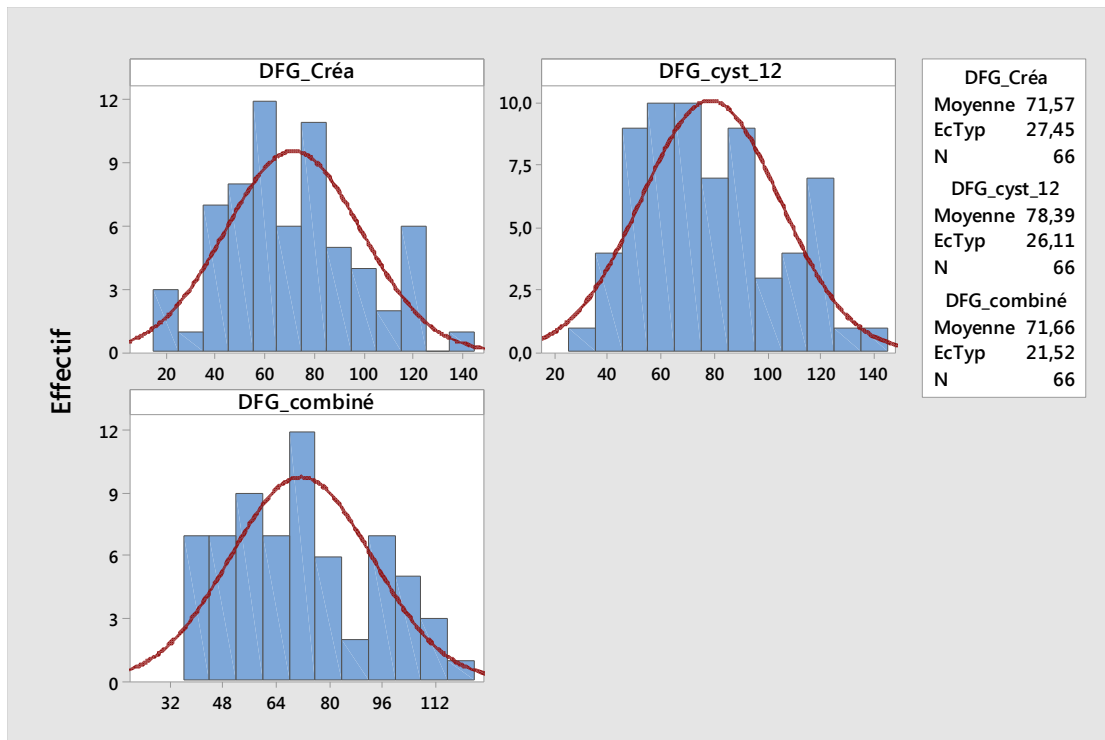


Figure 16 : Variation des DFG (créa + CysC + combiné) chez les patients en post op immédiat.

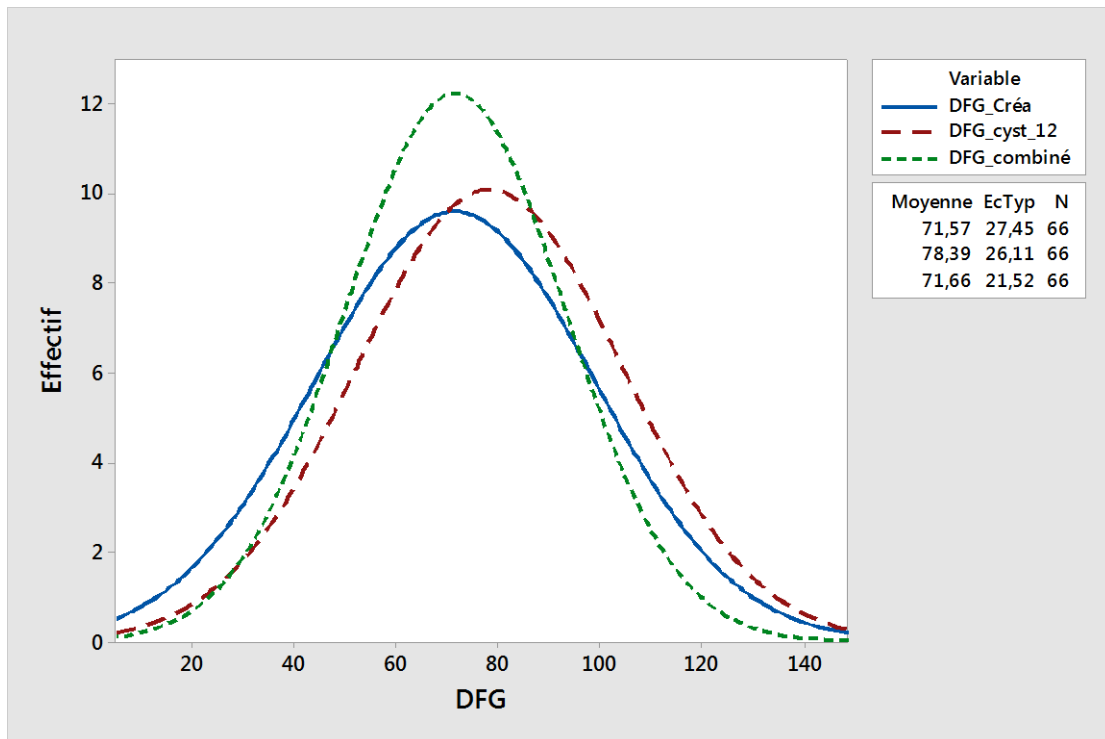


Figure 17 : Courbes de distribution gaussienne des DFG chez les patients en post op immédiat.

- **Test de concordance :**

Il y a une relation linéaire entre les 3 variables continues, c'est la régression orthogonale représentée comme suite :

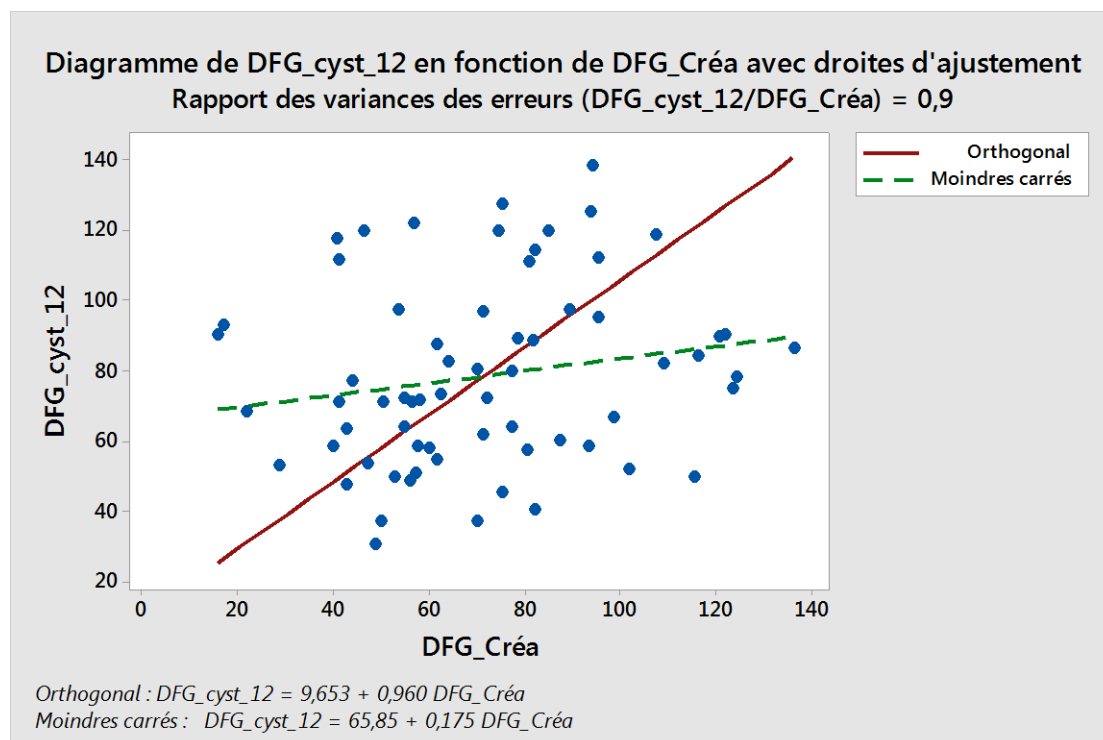


Figure 18 : Droite de régression de Deming (DFG_cyst_12 X DFG_Créa) chez les patients en post op immédiat.

Analyse de régression orthogonale

Rapport des variances des erreurs (DFG_cyst_12/DFG_Créa) : 0,9

Equation de régression

$$DFG_cyst_12 = 9,653 + 0,960 DFG_Créa$$

Coefficients

| Prédicteur | Coef | Coef ErT | Z | P | IC 95 % approx. |
|------------|---------|----------|--------|-------|---------------------|
| Constante | 9,65300 | 46,2594 | 0,2087 | 0,835 | (-81,0138; 100,320) |
| DFG_Créa | 0,96046 | 0,6438 | 1,4919 | 0,136 | (-0,3013; 2,222) |

Variances d'erreur

| Variable | Variance |
|-------------|----------|
| DFG_cyst_12 | 554,623 |
| DFG_Créa | 616,248 |

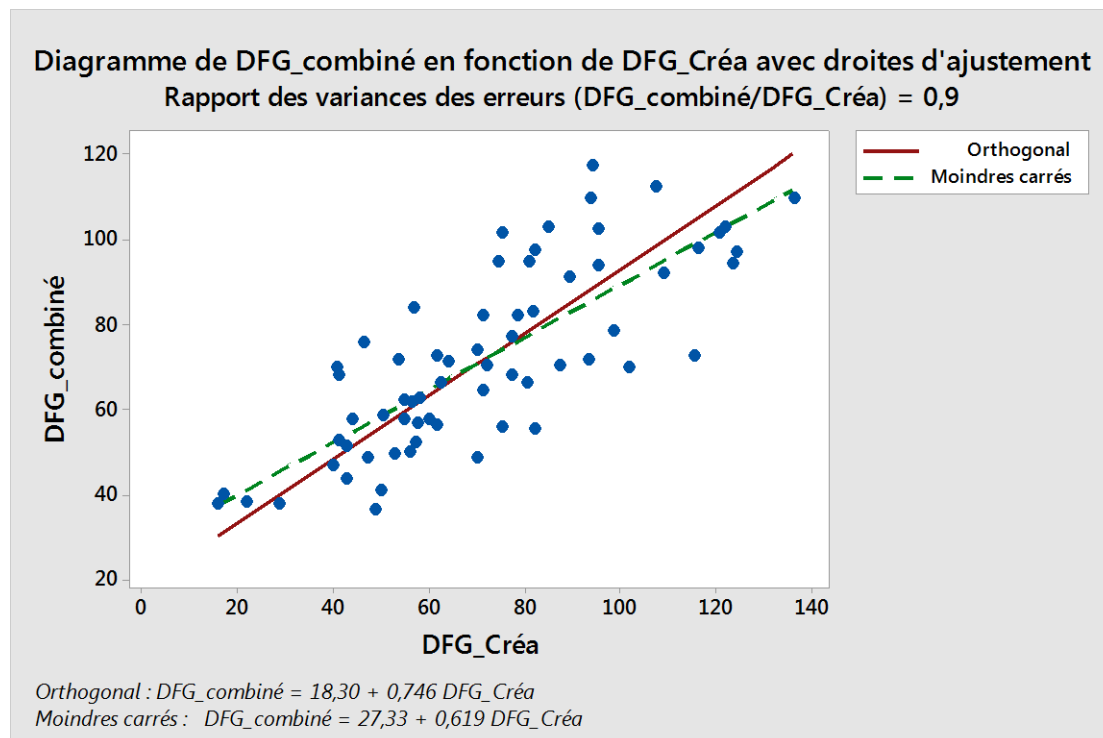


Figure 19 : Droite de régression de Deming (DFG_combiné X DFG_Créa) chez les patients en post op immédiat.

Analyse de régression orthogonale

Rapport des variances des erreurs (DFG_combiné/DFG_Créa) : 0,9

Equation de régression

$$DFG_combiné = 18,30 + 0,746 DFG_Créa$$

Coefficients

| Prédicteur | Coeff | Coef ErT | Z | P | IC 95 % approx. |
|------------|----------|----------|---------|-------|--------------------|
| Constante | 18,29547 | 5,44462 | 3,3603 | 0,001 | (7,62422; 28,9667) |
| DFG_Créa | 0,74561 | 0,07231 | 10,3107 | 0,000 | (0,60388; 0,8873) |

Variances d'erreur

| Variable | Variance |
|-------------|----------|
| DFG_combiné | 114,907 |
| DFG_Créa | 127,674 |

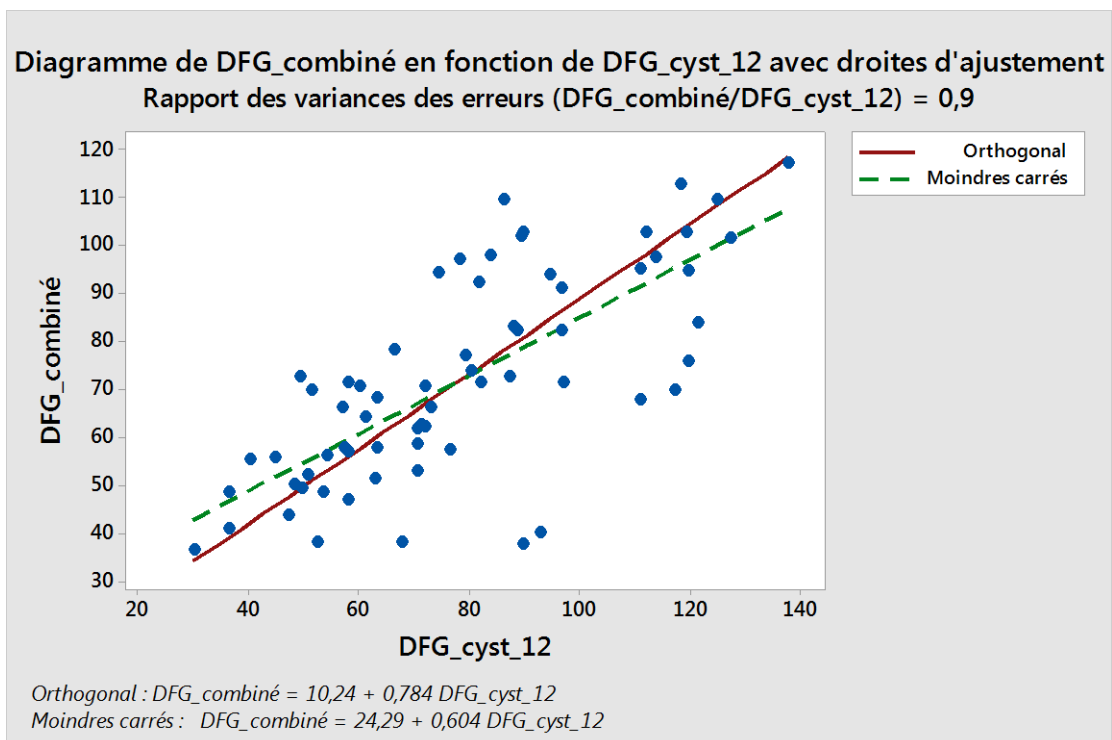


Figure 20 : Droite de régression de Deming (DFG_cyst_12 X DFG_combiné) chez les patients en post op immédiat.

Analyse de régression orthogonale

Rapport des variances des erreurs (DFG_combiné/DFG_cyst_12) : 0,9

Equation de régression

$$DFG_combiné = 10,24 + 0,784 DFG_cyst_12$$

Coefficients

| Prédicteur | Coeff | Coef ErT | Z | P | IC 95 % approx. |
|-------------|----------|----------|--------|-------|---------------------|
| Constante | 10,23683 | 7,37914 | 1,3873 | 0,165 | (-4,22601; 24,6997) |
| DFG_cyst_12 | 0,78351 | 0,09094 | 8,6157 | 0,000 | (0,60528; 0,9618) |

Variances d'erreur

| Variable | Variance |
|-------------|----------|
| DFG_combiné | 140,347 |
| DFG_cyst_12 | 155,942 |

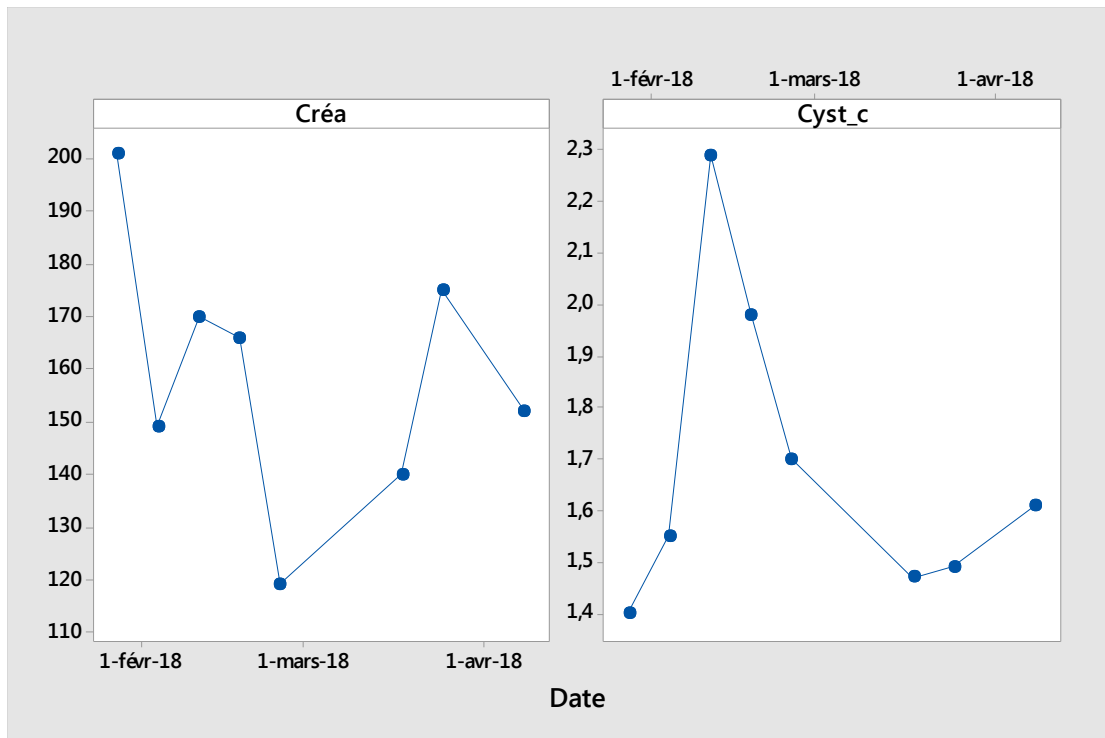


Figure 21 : Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 1.

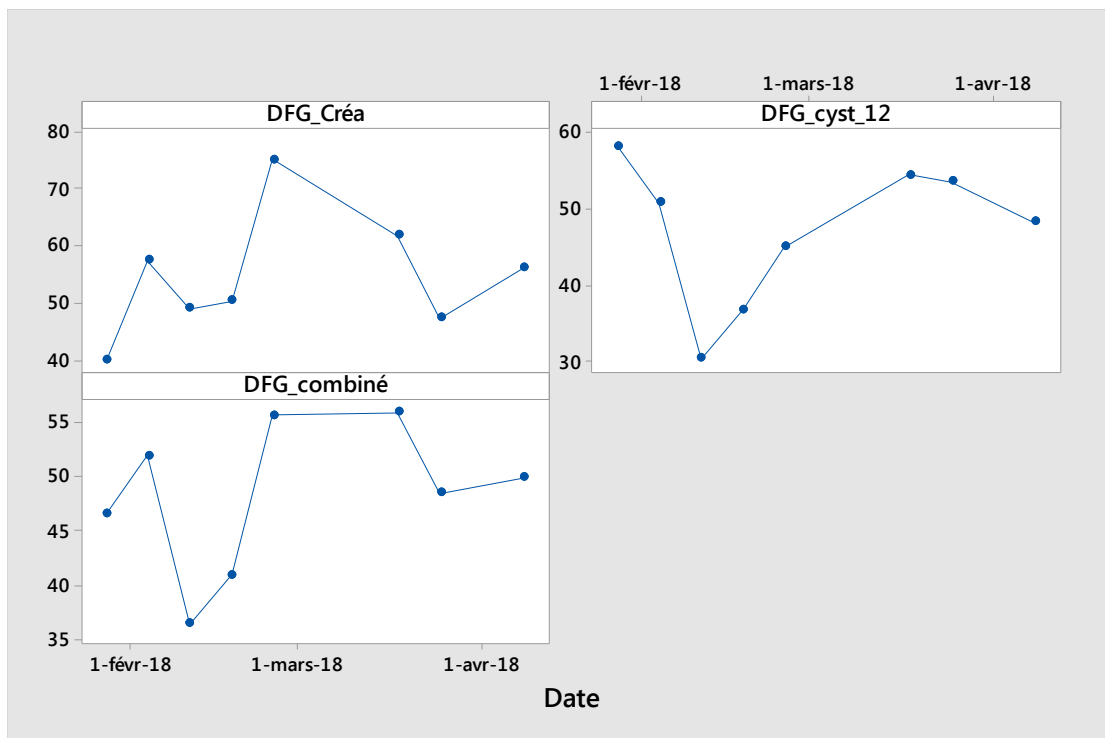


Figure 22 : Variation des DFG Créa, CysC, et Combiné chez le patient n° 1.

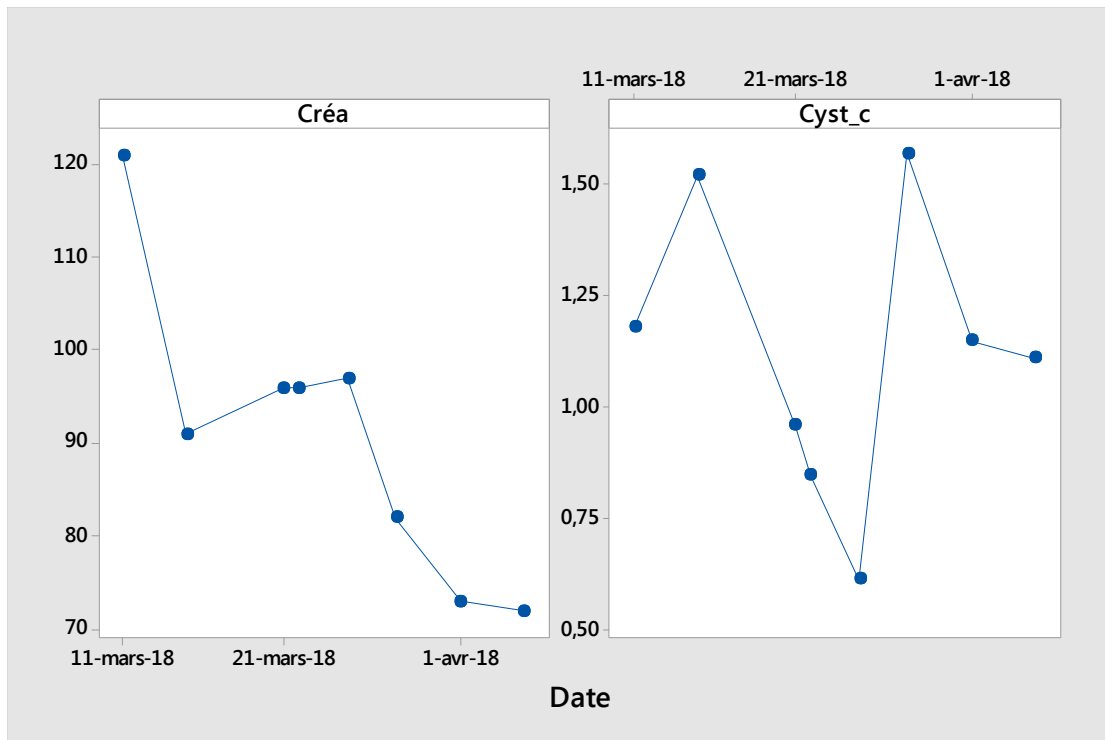


Figure 23 : Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 2.

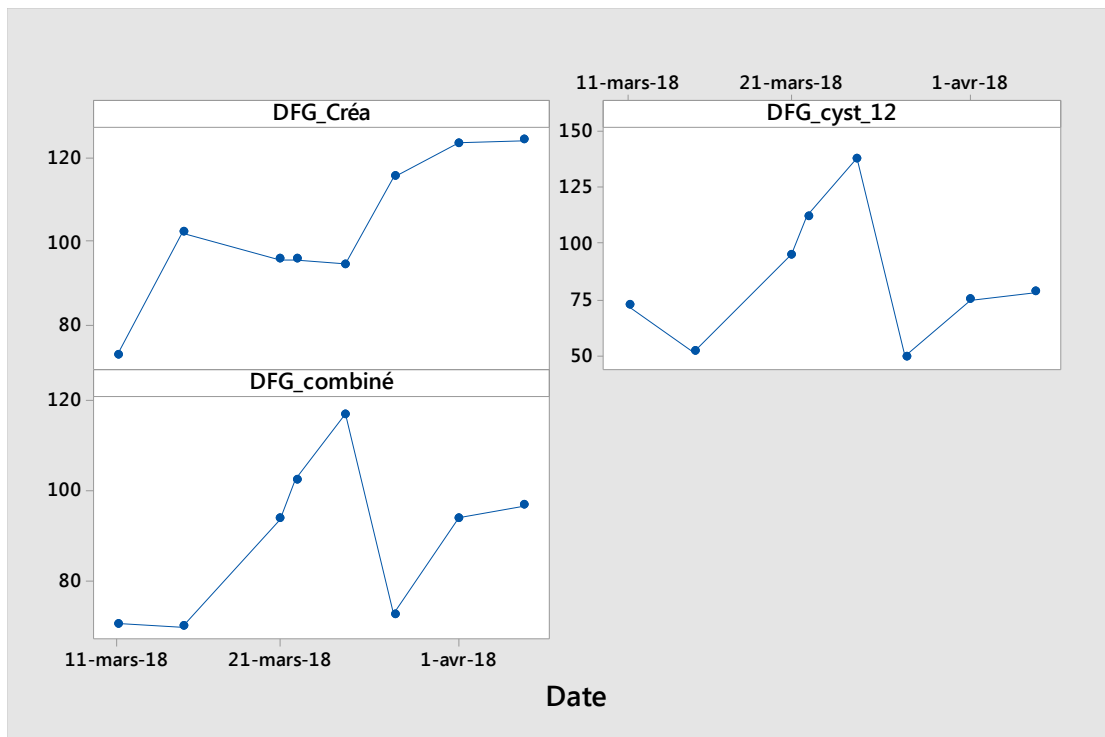


Figure 24 : Variation des DFG Créa, CysC, et Combiné chez le patient n° 2.

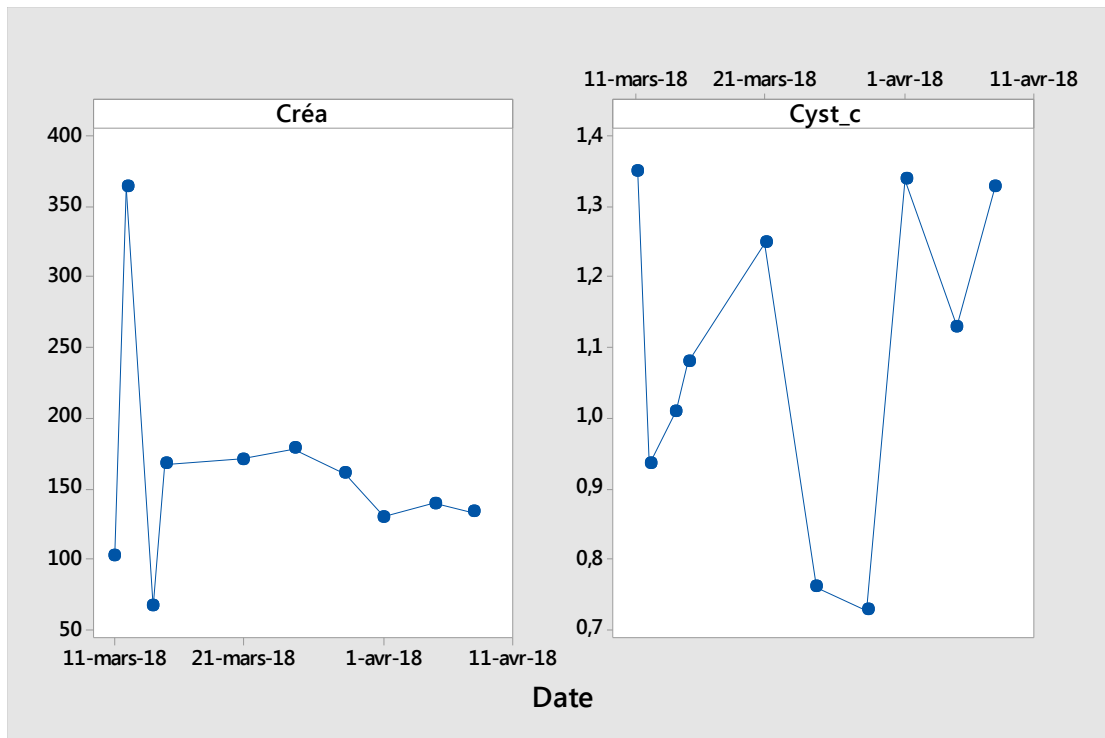


Figure 25 : Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 3.

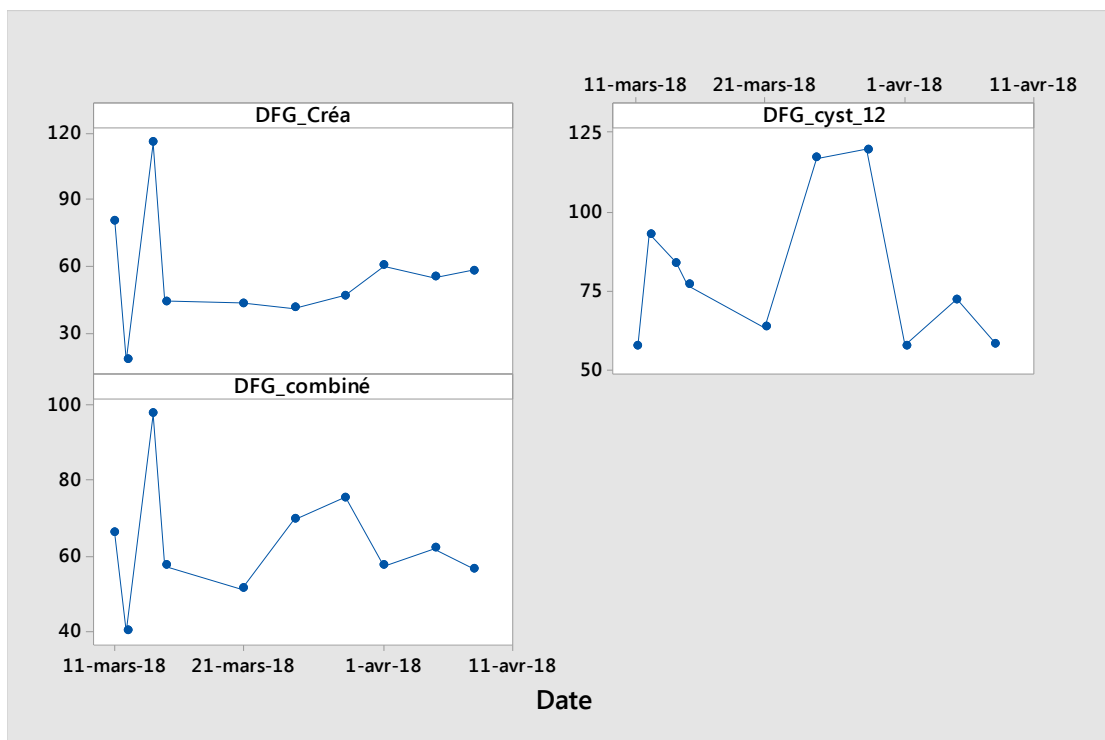


Figure 26 : Variation des DFG Créa, CysC, et Combiné chez le patient n° 3.

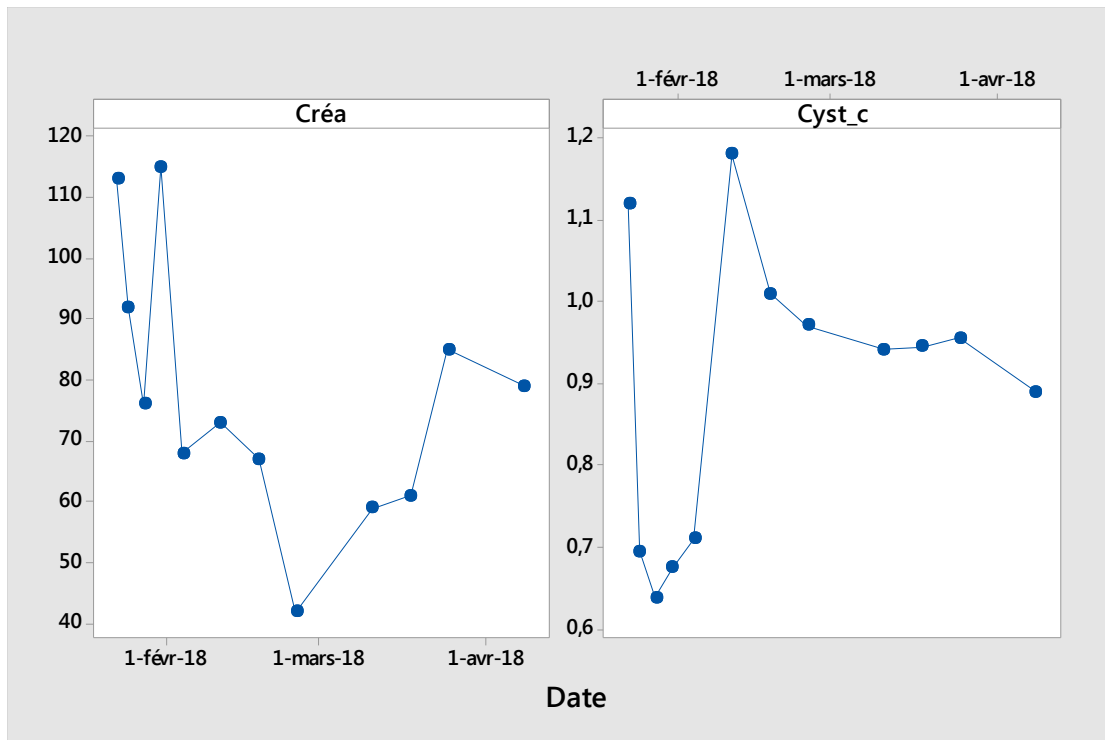


Figure 27 : Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 4.

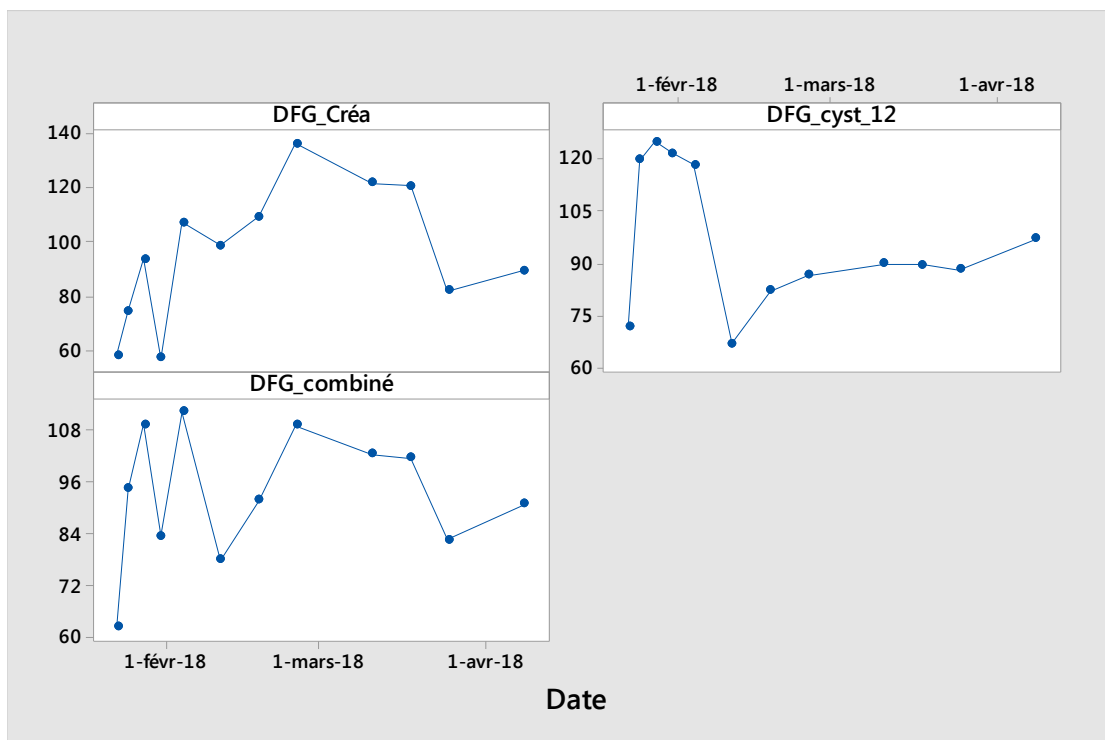


Figure 28 : Variation des DFG Créa, CysC, et Combiné chez le patient n° 4.

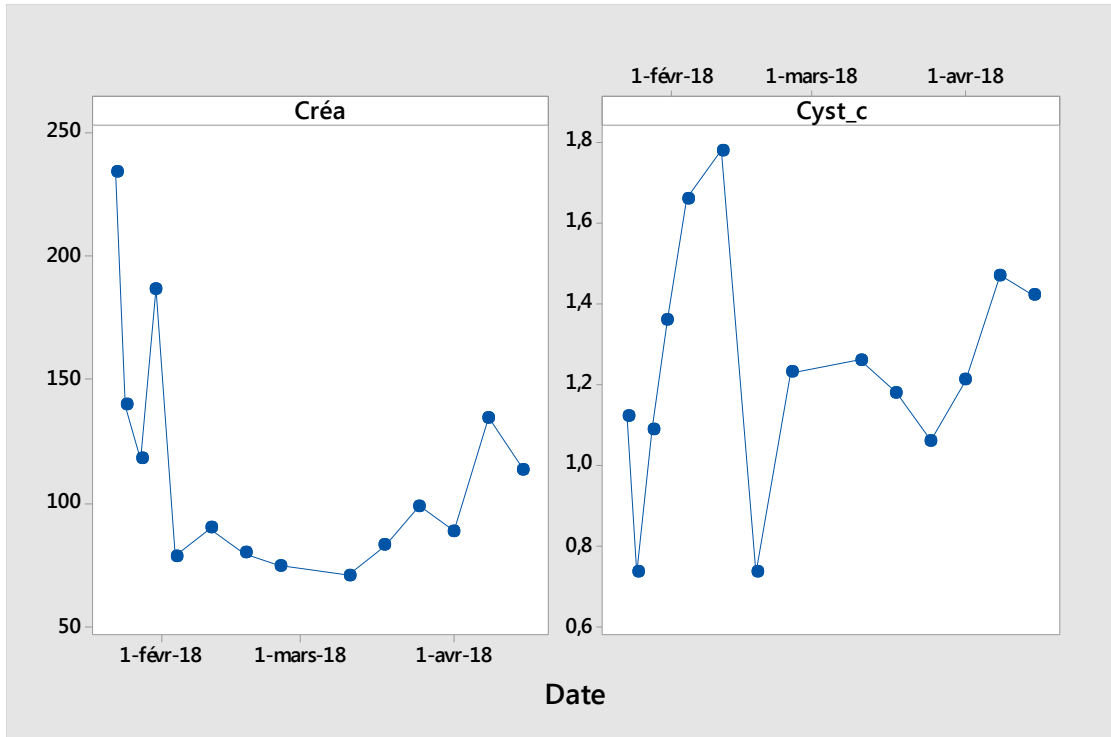


Figure 29 : Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 5.

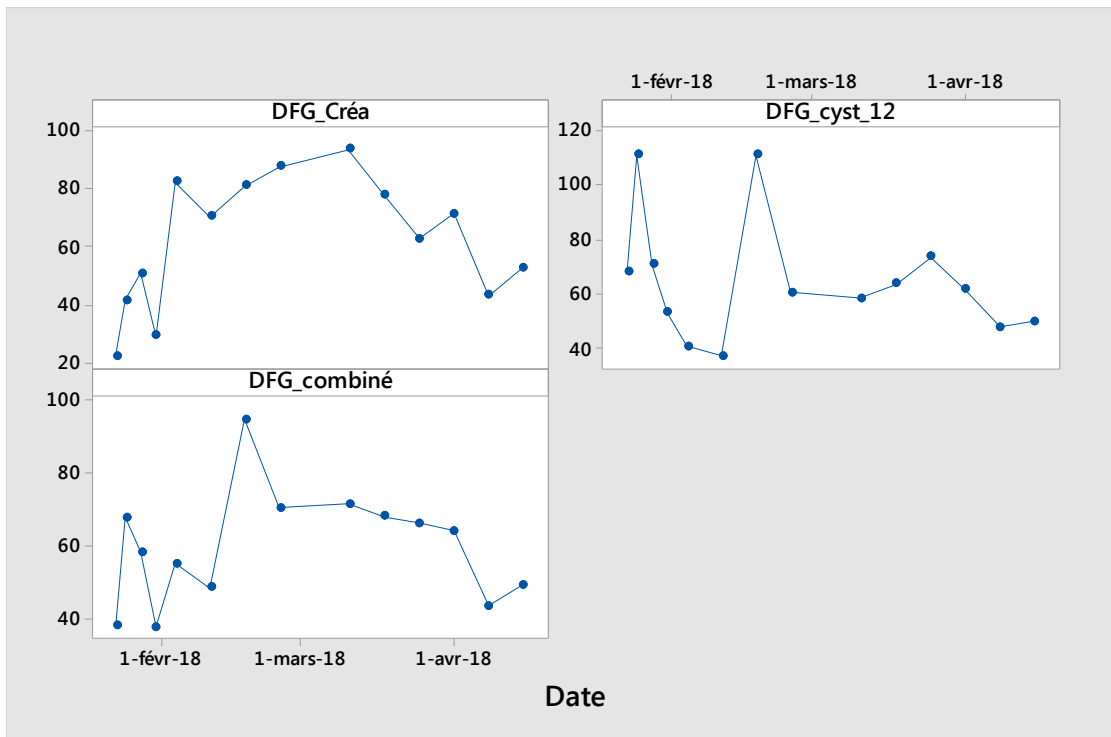


Figure 30 : Variation des DFG Créa, CysC, et Combiné chez le patient n° 5.

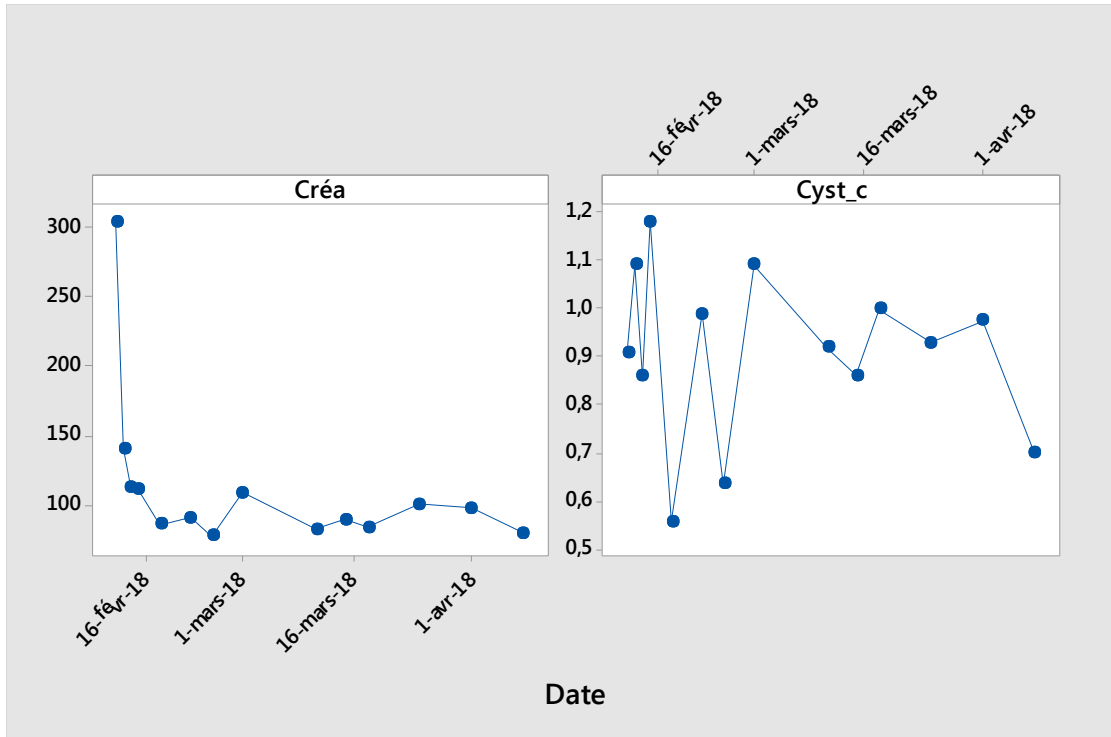


Figure 31 : Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 6.

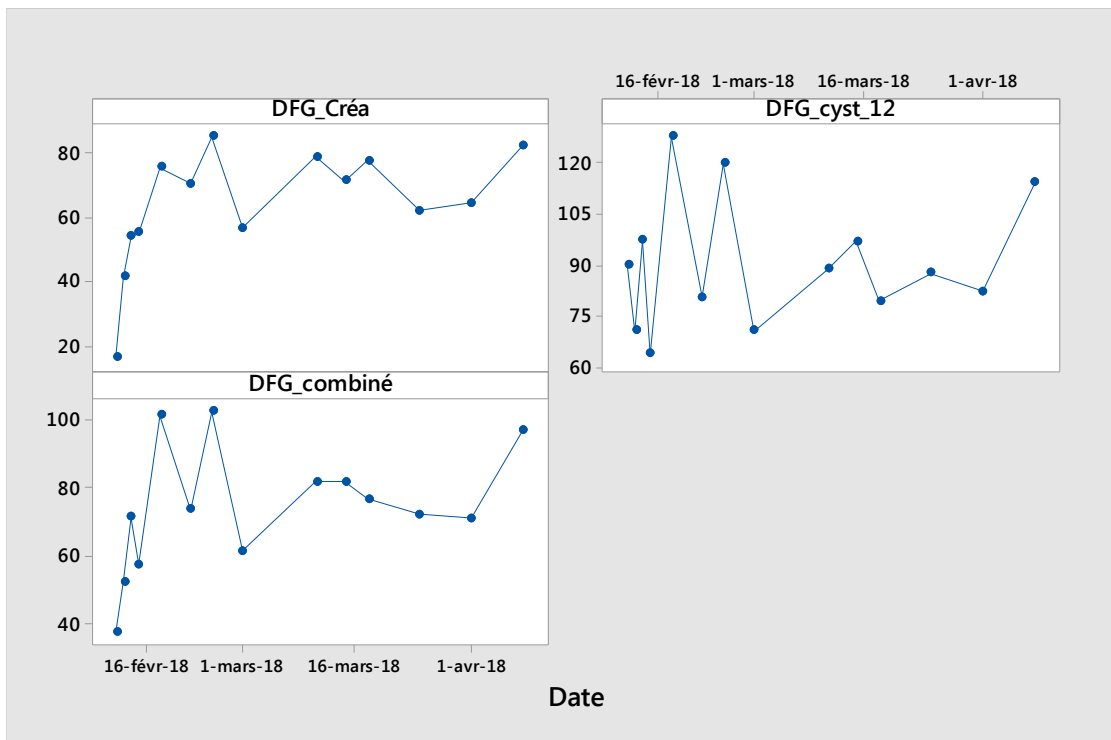


Figure 32 : Variation des DFG Créa, CysC, et Combiné chez le patient n° 6.

iii. DP (Patients en dialyse péritonéale)

Les taux sériques de créatinine ($\mu\text{mol} / \text{L}$) et de cystatine C (mg / L) obtenus des patients DP ont fourni des données continues avec des histogrammes donnant une distribution gaussienne comme le montrent les figures suivantes.

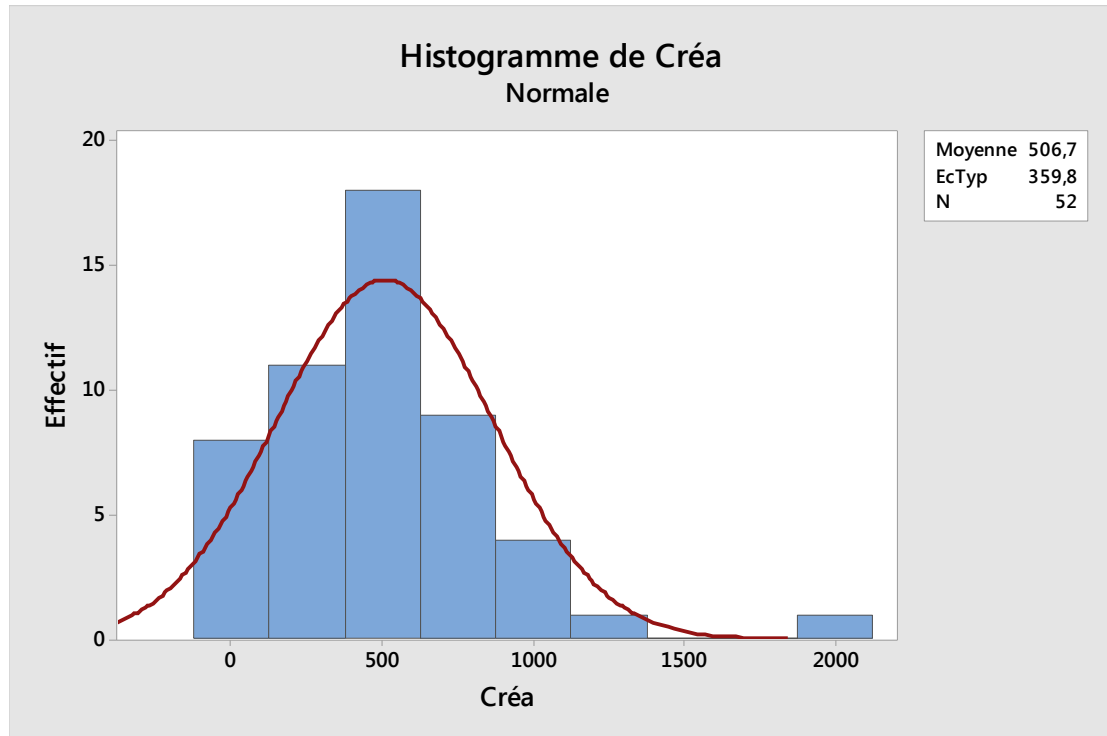


Figure 33 : Taux sériques de créatinine chez les patients en DP.

Les niveaux de créatinine variaient de 79 à 2064 $\mu\text{mol} / \text{L}$. La moyenne était de 506.7 $\mu\text{mol} / \text{L}$ et l'écart-type était de 359.8 $\mu\text{mol} / \text{L}$.

| Variable | N | N* | Moyenne | EcTyp | Minimum | Médiane | Maximum |
|----------|----|----|---------|-------|---------|---------|---------|
| Créa | 52 | 0 | 506,7 | 359,8 | 79,0 | 428,5 | 2064,0 |

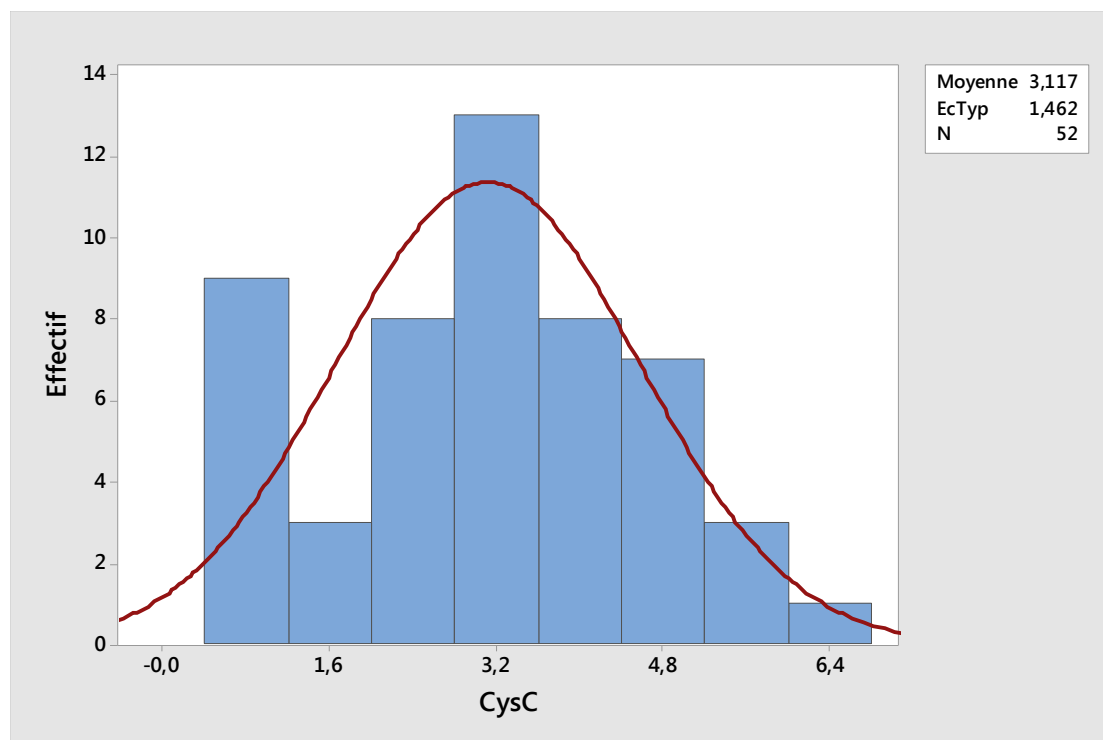


Figure 34 : Taux sériques de créatinine chez les patients en DP.

Les niveaux de cystatine C variaient de 0,8 à 6,75 mg / L. La moyenne était de 3.11 mg / L, alors que L'écart-type était de 1,645 mg/L.

| Variable | N | N* | Moyenne | EcTyp | Minimum | Médiane | Maximum |
|----------|----|----|---------|-------|---------|---------|---------|
| CysC | 52 | 0 | 3,117 | 1,462 | 0,800 | 3,145 | 6,750 |

Les DFG des patients en DP estimés selon les formules « CKD EPI (créa) », « CKD EPI 2012 (CysC) », et « Combinée 2012 (créa + CysC) » étaient également continues. L'inspection visuelle des graphs de fréquence a donné des distributions gaussiennes, illustrées dans les figures ci-dessous.

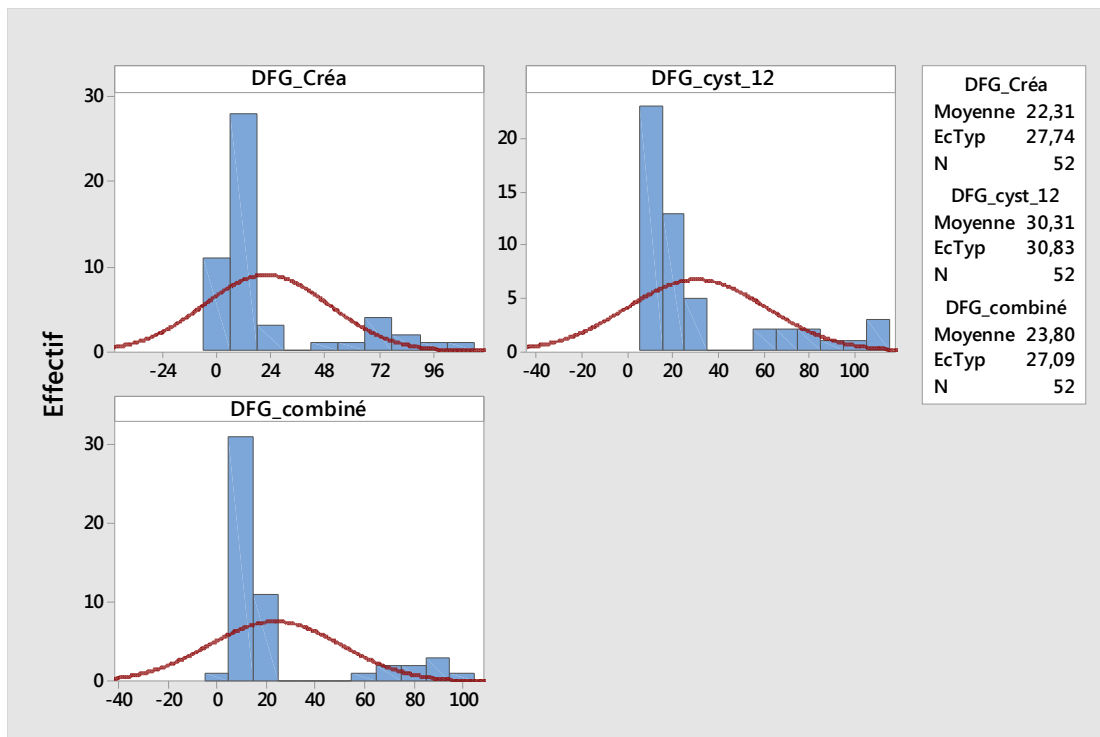


Figure 35 : Variation des DFG (créa + CysC + combiné) chez les patients en DP.

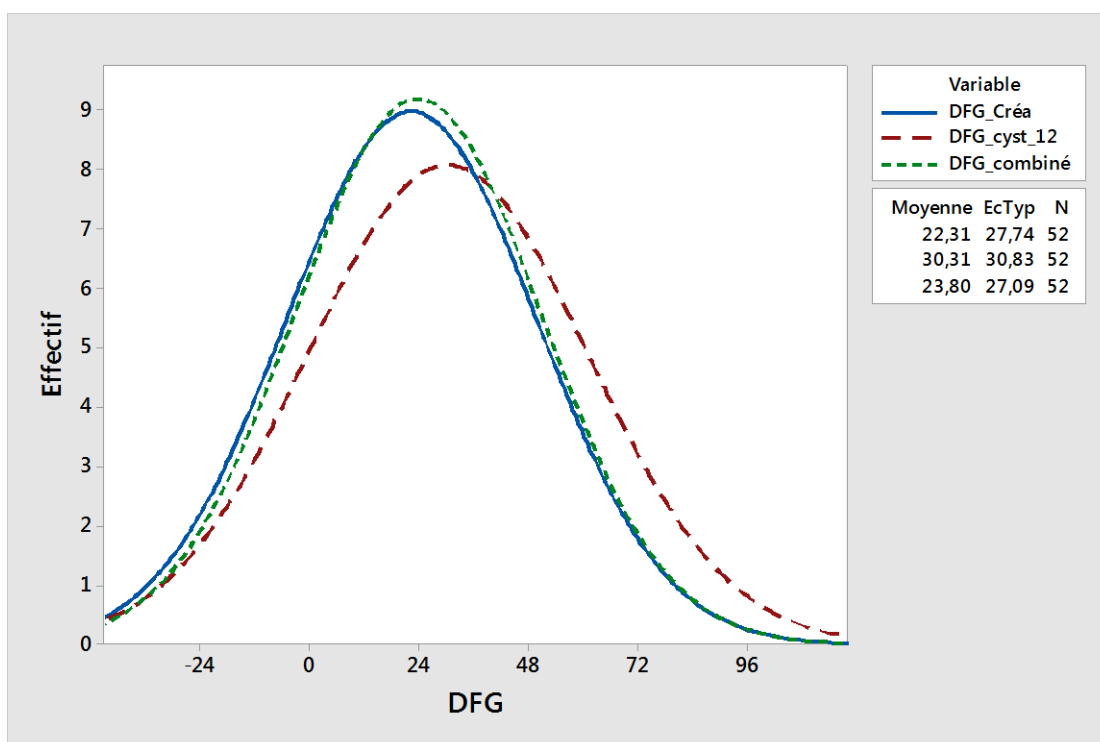


Figure 36 : Courbes de distribution gaussienne des DFG chez les patients en DP.

- **Test de concordance :**

Il y a une relation linéaire entre les 3 variables continues, c'est la régression orthogonale représentée comme suite :

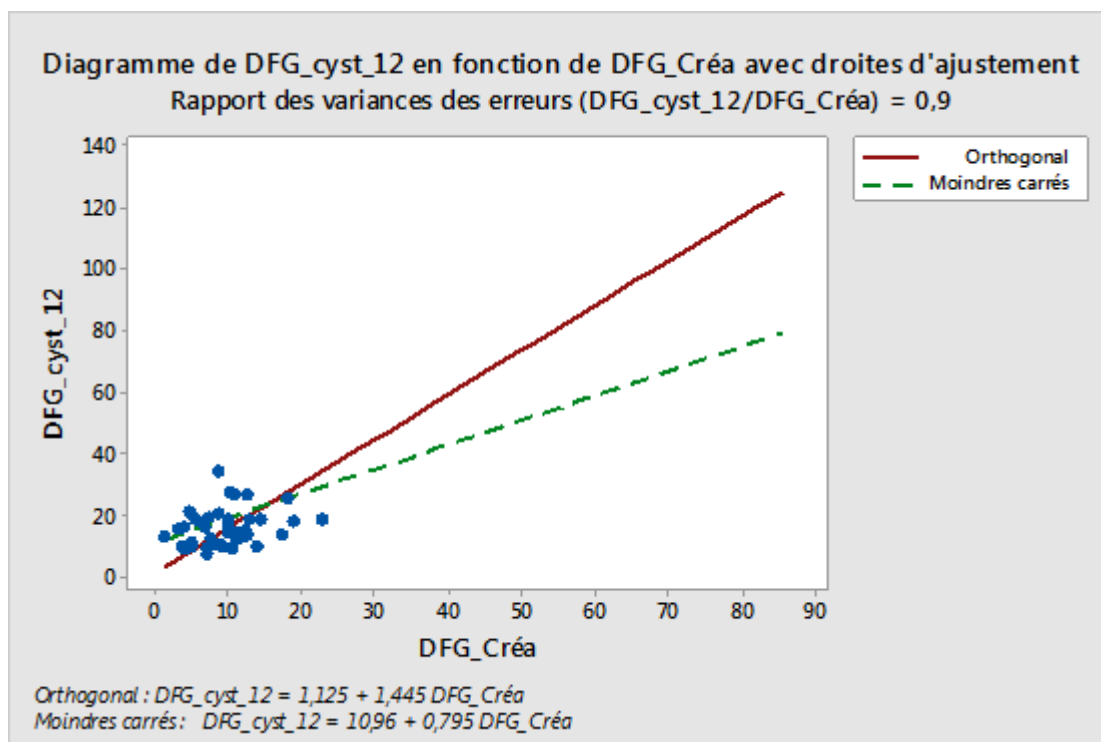


Figure 37 : Droite de régression de Deming (DFG_cyst_12 X DFG_Créa) chez les patients en DP.

Analyse de régression orthogonale

Rapport des variances des erreurs (DFG_cyst_12/DFG_Créa) : 0,9

Equation de régression

$$DFG_cyst_12 = 1,125 + 1,445 DFG_Créa$$

Coefficients

| Prédicteur | Coeff | Coef ErT | Z | P | IC 95 % approx. |
|------------|---------|----------|--------|-------|---------------------|
| Constante | 1,12538 | 5,19750 | 0,2165 | 0,829 | (-9,06154; 11,3123) |
| DFG_Créa | 1,44475 | 0,26431 | 5,4662 | 0,000 | (0,92672; 1,9628) |

Variances d'erreur

| Variable | Variance |
|-------------|----------|
| DFG_cyst_12 | 149,355 |
| DFG_Créa | 165,950 |

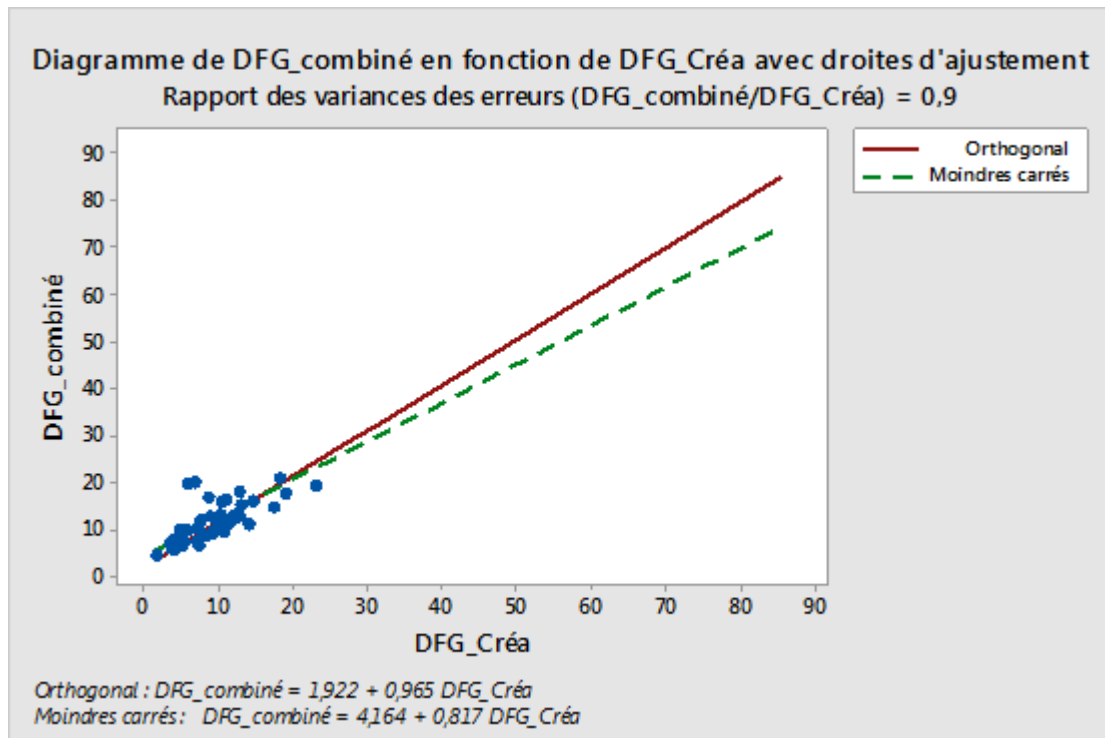


Figure 38 : Droite de régression de Deming (DFG_combiné X DFG_Créa) chez les patients en DP.

Analyse de régression orthogonale

Rapport des variances des erreurs (DFG_combiné/DFG_Créa) : 0,9

Equation de régression

$$DFG_combiné = 1,922 + 0,965 DFG_Créa$$

Coefficients

| Prédicteur | Coef | Coef ErT | Z | P | IC 95 % approx. |
|------------|---------|----------|---------|-------|---------------------|
| Constante | 1,92167 | 2,04767 | 0,9385 | 0,348 | (-2,09168; 5,93503) |
| DFG_Créa | 0,96533 | 0,09076 | 10,6355 | 0,000 | (0,78744; 1,14323) |

Variances d'erreur

| Variable | Variance |
|-------------|----------|
| DFG_combiné | 50,9795 |
| DFG_Créa | 56,6439 |

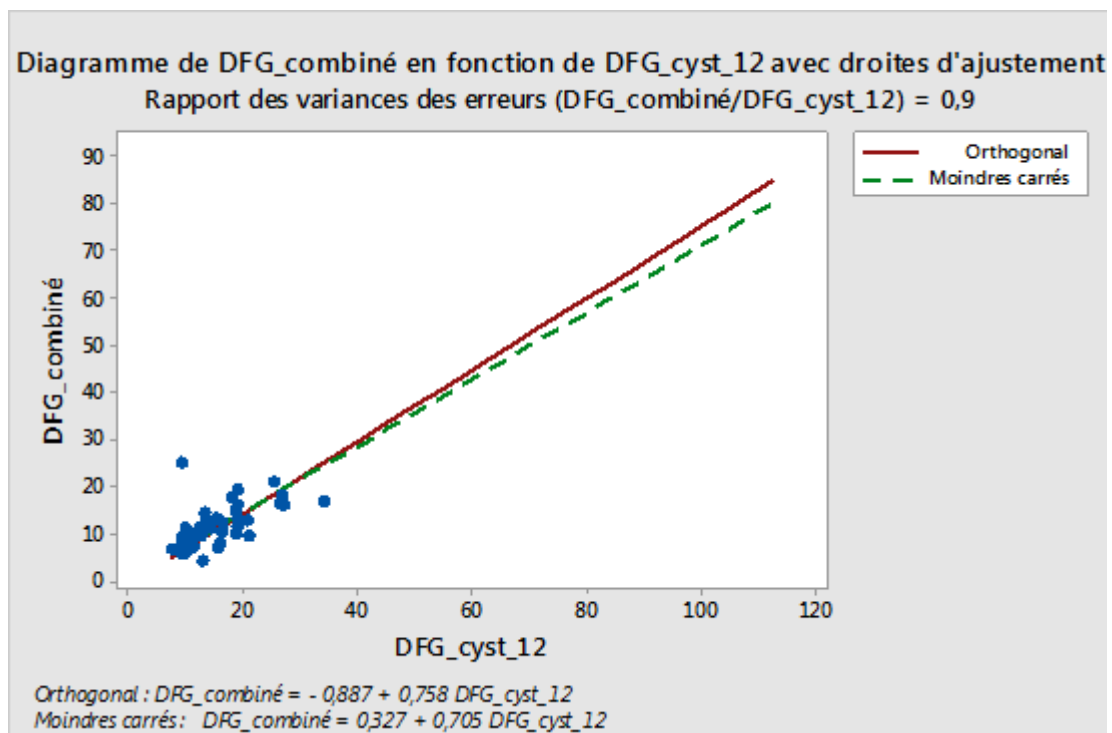


Figure 39 : Droite de régression de Deming (DFG_cyst_12 X DFG_combiné) chez les patients en DP.

Analyse de régression orthogonale

Rapport des variances des erreurs (DFG_combiné/DFG_cyst_12) : 0,9

Equation de régression

$DFG_combiné = -0,887 + 0,758 DFG_cyst_12$

Coefficients

| Prédicteur | Coeff | Coef ErT | Z | P | IC 95 % approx. |
|-------------|----------|----------|---------|-------|---------------------|
| Constante | -0,88708 | 1,64262 | -0,5400 | 0,589 | (-4,10655; 2,33239) |
| DFG_cyst_12 | 0,75765 | 0,05126 | 14,7798 | 0,000 | (0,65718; 0,85813) |

Variances d'erreur

| Variable | Variance |
|-------------|----------|
| DFG_combiné | 35,9725 |
| DFG_cyst_12 | 39,9694 |

IV. Discussion :

L'objectif de notre étude est de comparer la représentativité des taux sériques de créatinine enzymatique et cystatine c dans l'évaluation de la fonction rénale dans les situations chroniques ou aiguës. 3 populations ont été étudiées pour leur disponibilité aux contrôles réguliers et critiques de la fonction rénale ; l'étude n'a pas influencé le rythme des prélèvements ni influencé le praticien dans sa prise en charge quotidienne. Ces mêmes populations sont suivies régulièrement de manière rapprochées, alors que l'étalonnage des dosages de la créatinine enzymatique et cystatine c se fait régulièrement. La créatinine est le paramètre le plus utilisé actuellement pour explorer la fonction rénale mais reste très limitant quant aux interférences, l'utilisation du dosage enzymatique se fait essentiellement chez les greffés, alors que chez les dialysés la méthode de jaffé est plus utilisée habituellement, le dosage enzymatique a été réalisé systématiquement au cours de cette étude. De ce fait on doit interpréter avec prudence ce dernier chez les populations d'âges extrêmes ou chez les transplantés d'organes. La notion temporelle de l'élévation de la créatinine par rapport à l'atteinte rénale peut être discutée.

La cystatine C a suscité beaucoup de débat, de travaux et de critiques cherchant à identifier un marqueur encore plus sensible et qui interpréterait réellement la fonction rénale ou encore plus prédirait de manière assez précoce une souffrance rénale. Ce nouveau biomarqueur est prometteur, mais les résultats diffèrent d'une étude à l'autre en dépend de la population étudiée.

Notre étude porte sur une cohorte de 101 patients séparés en 3 populations, âgés de 17 à 91 ans, d'âge moyen de 40 ans et de sex-ratio 1,1.

A. Patients transplantés rénaux en suivi tardif

Parmi les 101 patients de l'étude, 68 patients anciennement greffés ont été inclus du fait de leur bilan hebdomadaire obligatoire.

Ces sujets-là concernent tous les transplantés à la phase stable en post transplantation au minimum de 3 mois, où les posologies médicamenteuses sont stables. La fonction rénale est stable en dehors d'évènement imprévu.

Les données recueillies des taux de créa et CysC, ont permis de calculer les DFG créa et CysC selon les 3 formules CKD EPI (DFG Créa, DFG CysC, DFG combiné) et ont montré des valeurs avec des moyennes de 68, 71 et 77 ml/mn respectivement.

L'analyse visuelle de la superposition des 3 graphs (figures 9.10) montre une similitude entre les 3 formules. L'analyse de concordance par la régression de Deming, du fait de l'absence d'une méthode de référence principal biais de notre étude, est présentée dans la partie des résultats (figures 11.12.13).

Concernant la régression orthogonale du **DFG créa et DFG CysC**, l'intervalle de confiance pour le terme constant est à environ $\{-40, -0.4\}$. L'intervalle de confiance pour le terme linéaire est à environ $\{1.15, 1.71\}$. Etant donné que l'intervalle du terme constant ne contient pas le 0, et celui du terme linéaire ne contient pas le 1, cette partie de l'analyse prouve qu'il y a une **discordance** entre les 2 formules.

Concernant la régression orthogonale du **DFG combinée et DFG CysC**, l'intervalle de confiance pour le terme constant est à environ $\{1, 10\}$. L'intervalle de confiance pour le terme linéaire est à environ $\{0.78, 0.9\}$. Etant donné que l'intervalle du terme constant ne contient pas le 0, et celui du terme linéaire ne contient pas le 1, cette partie de l'analyse prouve qu'il y a une **discordance** entre les 2 formules.

Tandis que pour les résultats présentés dans la figure 12, l'intervalle de confiance pour le terme constant est à environ $\{-7.80, 5.12\}$. Et l'intervalle de confiance pour le terme linéaire est de $\{0.97, 1.15\}$. Etant donné que l'intervalle du terme constant contient le 0 et l'intervalle du terme linéaire contient le 1, cette partie de l'analyse prouve que les 2 formules **CKD EPI Créa et CKD EPI combinée** sont **concordantes** entre elles.

Pour confirmer s'il y a une supériorité de la formule combinée sur celle de la CysC, une autre étude doit être menée pour comparer ce résultat à une méthode de référence.

Dans cette régression linéaire, le coefficient de régression vaut 1.063; le DFG_Créa augmente de 1ml/min alors le DFG_combiné augmente de 1.063 ml/min avec une erreur standard de régression de 0.04 relativement peu importante.

En ce qui concerne la significativité du coefficient, si on devait tester si notre coefficient est significativement différent de 0 (et donc s'il y a effectivement une relation linéaire entre les deux variables) alors on ne rejettera pas cette hypothèse. Et avec une p-valeur de 0 le coefficient est fortement significatif.

Différents paramètres comme la corticothérapie peuvent être à l'origine des discordances entre les formules utilisées dans cette étude, d'où une possible augmentation de la production de la CysC, une diminution de la clairance de CysC ou

des interférences du dosage avec les immunosuppresseurs notamment les corticostéroïdes [68]. Le schéma thérapeutique en cause que reçoivent les patients à long cours en dose de maintien, comprenant les cyclosporines à des taux résiduels variables d'un sujet à un autre, le MMF (mycophénolate mofétil) et corticoïdes à posologie semblable, à savoir que des antiviraux, des antibiotiques (Bactrim) sont prescrits de manière constante. De ce fait nulle équation ne peut être considérée comme référence. En effet, des résultats antérieurs (Zahran et al[69]) avaient déjà suggéré une possible sous-estimation du DFG par la CysC en transplantation [70], c'est ce que Rule et al ont confirmé dans une autre étude en observant que le DFG est inférieur de 19 % chez les patients transplantés par rapport aux patients insuffisants rénaux à reins natifs[22].

Par contre, d'autres études cliniques, utilisant une méthode de référence, prouvent une supériorité de la CysC sur la Créa sérique dans l'évaluation du DFG chez cette population. C'est ce que Risch et Hubert [71], Maillard et al[72] ont démontré dans leurs études.

B. Patients transplantés en post opératoire immédiat

Six patients récemment transplantés ont été choisis et suivis dans cette étude. De la même façon les données recueillies des taux de créa et CysC, ont permis de calculer les DFG créa et cystatine c selon les 3 formules CKD EPI (créa, CysC, combiné) et ont mis en évidence des valeurs de moyennes de 71, 78 et 71 ml/mn respectivement (figure 16). L'analyse visuelle des 4 graphes (figures 17.18.19.20) et l'analyse de concordance par la régression orthogonale de Deming a montré que dans les 3 cas, les 2 intervalles du terme constant ne contiennent pas le 0, et ceux du terme linéaire ne contiennent pas le 1, cette partie de l'analyse prouve qu'il y a une discordance entre les 3 formules du CKD EPI chez cette population.

Ces patients en post greffe immédiat reçoivent un traitement immunosuppresseur pour contrer le rejet de greffe, comprenant les cyclosporines à des taux résiduels importants, des immunosuppresseurs type anti thymoglobuline qui a peu d'effet sur le rein, le MMF (mycophénolate mofétil) à forte dose, des corticoïdes en bolus passant de 500 mg à j0 pour se stabiliser à 1 mg/kg jour. Il se pourrait que ce traitement soit à l'origine des variations de la CysC dont la discordance en a été la conséquence. En particulier les corticoïdes, puisque selon Cimerman et al [73], la méthylprednisolone administrée pendant une semaine à des sujets asthmatiques ferait significativement augmenter les concentrations en cystatine C ($p < 0,0001$) comparativement à des sujets non traités. De même, la ciclosporine A (un autre Immunosuppresseur) ferait diminuer la concentration en CysC après une semaine de traitement. N'empêche qu'avant de tirer des conclusions, des études plus précises s'intéressant aux interactions de la CysC avec les médicaments seraient nécessaires.

Un autre mécanisme, lié à l'allogreffe, pourrait être impliqué dans les variations de la CysC. L'allogreffe étant à l'origine de la production d'anticorps pouvant, éventuellement, se lier à la CysC et empêcher sa filtration. Ceci se produirait donc quelle que soit la transplantation.

Cependant, en observant la figure 21 (Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 1), après superposition des 2 graphes, si on décale celui de la CysC un peu en aval on remarque une similitude dans l'évolution, entre le taux de Créa et celui de la CysC, ce qui pourrait insinuer que la CysC prédise mieux la reprise de la fonction rénale que la créatinine dans ce cas. Ce phénomène a été confirmé par

Hermida et al[41] et Bfkenkamp et al [37]: en postopératoire, la CysC diminue plus rapidement que la créatinine avec un changement vers le 4^{ème} jour.

Néanmoins, c'est tout à fait le contraire avec le patient n°2, en observant la figure 23 (Variation des niveaux de Créa et CysC chez le patient n° 2) on remarque que c'est la créatinine qui diminue plus rapidement.

Chez les autres patients de cette population, les taux de CysC subissent d'importantes fluctuations par rapport à ceux de la Créa (figure 25.27.29.31), mais si on observe les DFG (figure 26.28.30.32), le DFG combiné semble atténuer ces fluctuations sans doute parce que la créatininémie est incluse dans la formule de calcul. En revanche, dans le cas d'une post-greffe immédiate, généralement l'évaluation de la fonction rénale se fait par les taux sériques que par les DFG.

En l'absence d'une méthode de référence pour mesurer le DFG, on ne peut trancher entre les 2 marqueurs, d'après Le Bricon et al [39], la CysC est un meilleur marqueur de la fonction rénale chez les adultes ayant subi une transplantation rénale et tout spécialement lors des épisodes de rejet[38]. Leur étude menée sur 25 patients a montré que la clairance de la créatinine et la créatininémie sont toutes les deux de mauvaises méthodes d'estimation du DFG car elles le surestiment et 30 à 40 % de personnes malades ne sont pas détectées, mais les coefficients de corrélation sont corrects. Par contre la corrélation entre la clairance à l'EDTA et la CysC est meilleure ($r = 0,879$) et cette technique permet de dépister toutes les personnes malades. La CysC serait donc un bon reflet de la filtration glomérulaire au cours d'une transplantation rénale car elle est indépendante de l'âge, du sexe et de la surface corporelle.

De même, d'après Hayashi et al [74], sur 26 personnes adultes souffrant de pathologies rénales la CysC, reflète correctement toute diminution du DFG. Les études statistiques montrent que la CysC permet d'améliorer le diagnostic d'altération de la fonction rénale : les techniques de dosages de la CysC étant plus fiables que celles de la créatinine.

C. Patients en DP

37 patients ont été étudiés chaque semaine avant la séance de dialyse péritonéale. Les données recueillies des taux de Créa et CysC, ont permis de calculer les DFG selon les mêmes formules utilisés pour les patients post op en suivi tardif ou immédiat (figure 35). Les moyennes des FRR étaient de 22, 23.8, 30, pour DFG Créa, DFG combiné, DFG CysC respectivement.

L'analyse de concordance par la régression orthogonale de Deming (figures 37.38.39) a montré une concordance entre les 3 formules utilisées avec une supériorité de l'association du DFG Créa avec le DFG combiné (figure 36).

Delaney et al ont évalué 109 patients en PD et ont trouvé que CysC ($r = -0,65$, $P < 0,001$) était supérieur à Cr ($r = -0,36$, $P < 0,001$) dans l'estimation de la FRR. Inversement, une étude de 68 patients par Mulay et al ont montré que CysC était inférieur à Cr (CysC: $r = -0,28$, $P = 0,02$, Cr; $r = -0,66$, $P < 0,001$). [75, 76]

De même, dans notre étude les taux sériques de CysC ont la même signification statistique que les taux plasmatiques de créatinine et n'ont prouvé aucune supériorité de la CysC dans la détermination de la FRR, ils ne sont pas influencés par la DP et sont par conséquent, deux marqueurs valides de la FRR.

Un des biais de notre étude réside dans l'absence d'une méthode de référence Gold standard (comme la clairance de l'inuline), mais cela nous a permis de mieux décrire la relation entre la concentration de CysC et la FRR parce qu'il est difficile d'appliquer cette méthode de référence à cette population en raison du DFG très faible ($< 30 \text{ ml/mn}$), la complexité des mesures et du coût élevé. En outre, l'estimation de la clairance rénale pour les patients en DP devraient être basées sur la collecte d'échantillons sanguins 24 h après l'injection de la substance exogène et peuvent être affectées par la clairance péritonéale. Ces facteurs sont rarement pris en compte dans la pratique clinique, ce qui rend l'évaluation des FRR plus difficile. Par conséquent, la CysC en serait un meilleur marqueur.

Parce que l'analyse de la CysC est automatisée, son coût revient principalement au coût des réactifs. Actuellement, le dosage de la CysC coûte au laboratoire biochimique du service de néphrologie environ 4000 DZD/échantillon, soit 20 fois le coût d'un dosage de Créa utilisant la réaction de Jaffe (200 DZD/échantillon) et environ 7 fois le coût d'un dosage de Créa enzymatique (600 DZD), donc il est plus logique que son utilisation en pratique clinique soit encore limitée et que la Créa reste difficile à remplacer.

V. Conclusion

La CysC en tant que marqueur de la fonction rénale reste prometteuse car elle subit peu de variations physiologiques et est indépendante de l'âge, du poids et du sexe contrairement à la créatinine. Néanmoins, son coût élevé et sa complexité de dosage nécessitant un automate spécialisé (néphélométrie) en font une technique restreinte sur le plan clinique.

Dans notre étude, portant sur le comportement de la CysC par rapport à celui de la Créa chez 3 populations différentes, les DFG calculés à partir de la formule combinée (CysC + Créa) sont concordants avec ceux calculés à partir de la formule CKP-EPI 2009 (Créa) chez les patients post op en suivi tardifs. Chez les DP, les résultats sont concordants. Bien que les conditions de concordance entre les 2 formules CysC et combinée ne sont pas remplies mais les valeurs obtenues se rapprochent avec une p-valeur de 0, ce qui veut dire que le coefficient est fortement significatif. Tandis que chez les patients en post op immédiats, les résultats sont discordants à cause des fluctuations que subit la CysC chez cette population. Il est donc intéressant de poursuivre cette étude et d'approfondir l'étude de la CysC chez ladite population en y incluant une méthode de référence dite « Gold Standard » utilisant un marqueur exogène tel que l'inuline.

En cas de suivi délicat de la fonction rénale, les formules d'estimation du DFG utilisant la CysC sérique seule ou combinée pourraient donc fournir des estimations plus précises du DFG que les formules utilisant la Créa sérique seule. Cela n'empêche que d'autres études supplémentaires et plus approfondies sur le sujet doivent être faites.

Annexe 01 :

Courbe de calibration

BN ProSpec

Laboratoire:
service de nephrologie /CHU Tlemcen

tlemcen
algerie
Téléphone:

N° de série:
Version: 1.4.1
Opérateur:

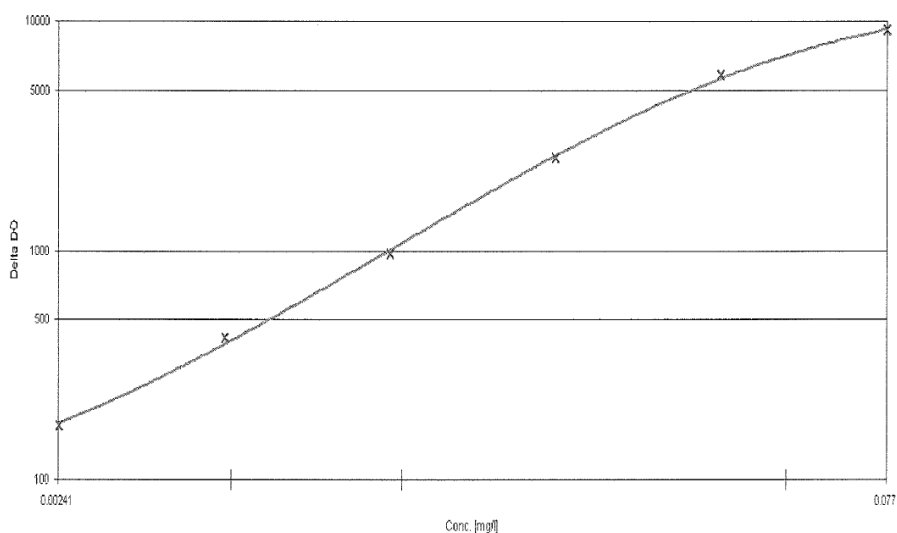
5/27/2018
11:37:19AM

Test: 66, CystC

Courbe de calibration validée automatiquement

2/4/2018, 2:56:48 PM

Ecart moyen 2.75 %



Standard
049861 Std. UY

Réactif(s)
167861 CysC
167961 SR CysC

| N° | Dilution | Conc. [mg/l] | Préréact. [Bit] | Val. 7.5s [Bit] | Delta DO [Bit] | Eca. [%] |
|----|----------|--------------|-----------------|-----------------|----------------|----------|
| 1 | 1:640 | 0.00241 | | 1959 | 173 | -1.72 |
| 2 | 1:320 | 0.00481 | | 1971 | 417 | 4.70 |
| 3 | 1:160 | 0.00962 | | 1988 | 976 | -2.68 |
| 4 | 1:80 | 0.0192 | | 1986 | 2545 | -1.59 |
| 5 | 1:40 | 0.0385 | | 2019 | 5851 | 3.81 |
| 6 | 1:20 | 0.077 | | 2065 | 9199 | -1.98 |

SIEMENS

N Latex Cystatine C

N CYSC

La barre de révision indique la mise à jour de la version précédente.

Système BN II / BN ProSpec®

Domaines d'utilisation

N Latex Cystatine C est un kit de diagnostic *in vitro* contenant des réactifs permettant le dosage de la cystatine C dans le sérum humain et le plasma prélevé sur héparine par immunodiffusion en gel sur particules à l'aide des systèmes BN. Les dosages de cystatine C sont utilisés pour diagnostiquer et traiter les maladies rénales.

Intérêt diagnostique

La cystatine C est un inhibiteur de protéinase à cystéine, d'une masse moléculaire relative de 13 250 et formé à partir de toutes les cellules nucléées faisant l'objet d'une recherche¹⁻⁴. Cette protéine, qui se forme à vitesse constante et est librement filtrée par un rein sain, est un marqueur efficace de la fonction rénale. Les concentrations de cystatine C dans le sérum sont presque entièrement dépendantes du débit de filtration glomérulaire⁵⁻⁸. Une réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) entraîne une augmentation de la concentration de cystatine C. L'influence de facteurs, telles que la masse musculaire et l'alimentation, sur la cystatine C n'a pas démontrée, alors que ces facteurs affectent généralement le taux de créatinine. De plus, une augmentation de la créatinine ne devient évidente que lorsque le DFG a diminué d'environ 50 %.

Principe de la méthode

Des particules de polystyrène recouvertes d'anticorps spécifiques dirigés contre la cystatine C humaine s'agglutinent des qu'elles sont mélangées à un échantillon contenant de la cystatine C humaine. Si un faisceau de lumière est passé à travers l'échantillon, il est diffusé en présence de ces agrégats. L'intensité de la lumière dispersée est proportionnelle à la concentration en protéine de l'échantillon. Le résultat est évalué par comparaison à un standard de concentration connue.

Réactifs

Contenu des conditionnements

N Latex Cystatine C [REF] OQVM
3 x 2 ml [N CYSC] [REAGENT], Réactif N Cystatine C
3 x → 1 ml [N CYSC] [CONTROL 1], Niveau de contrôle 1 N Cystatine C
3 x → 1 ml [N CYSC] [CONTROL 2], Niveau de contrôle 2 N Cystatine C
3 x 0,5 ml [N CYSC] [SUPPLEMENT A], Réactif supplémentaire A N Cystatine C
1 x 1,6 ml [N CYSC] [SUPPLEMENT B], Réactif supplémentaire B N Cystatine C

Composition et standardisation

Le réactif N Cystatine C se compose d'une suspension de particules de polystyrène sur lesquelles sont fixés environ 0,3 g/l de cystatine C de lapin.

Le niveau de contrôle 1 N Cystatine C et le niveau de contrôle 2 N Cystatine C se composent d'une polyglobuline lyophilisée à laquelle ont été ajoutées des protéines urinaires d'origine humaine. La concentration de cystatine C après reconstitution est indiquée dans le tableau ci-joint. La concentration des niveaux de contrôle 1 et 2 N Cystatine C a été étalonnée par rapport aux préparations standard de protéines de Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH et est spécifique à chaque lot.

Le réactif supplémentaire A N Cystatine C contient de l'immunoglobuline de lapin (14 g/l) en solution tamponnée.

Le réactif supplémentaire B N Cystatine C contient une solution aqueuse de polyéthylène glycol sorbitan monolaurate (85 g/l) et d'éther polyéthylène glycolique (27 g/l).

Conservateur

Réactif N Cystatine C : Gentamicine 6,25 mg/l,
Amphotéricine 0,625 mg/l
Niveau de contrôle 1 et 2 N Cystatine C après reconstitution : Azide de sodium < 1 g/l
Réactifs supplémentaires A et B N Cystatine C : Azide de sodium < 1 g/l

Mises en garde et précautions d'emploi

Réservé au diagnostic *in vitro*.

Contient de l'azide de sodium (< 1 g/l) comme conservateur. L'azide de sodium peut réagir avec les tuyaux d'évacuation en cuivre ou en plomb et former des composés explosifs. L'évacuer conformément aux réglementations locales.

N CYSC [SUPPLEMENT B]

H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
P273, P501 : Éviter le rejet dans l'environnement. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

ATTENTION ! RISQUE BIOLOGIQUE POTENTIEL

Chaque donneur ou donneur d'unité a été testé et s'est avéré négatif pour le virus d'immunodéficience humaine (VIH) 1 et 2, virus de l'hépatite B (HBV) et virus de l'hépatite C (HCV) en utilisant soit un test en conformité avec la directive diagnostique *in vitro* en vigueur en Europe ou les tests approuvés par la FDA. Comme aucun test connu ne peut offrir l'assurance complète de l'absence d'agents infectieux, tous les produits d'origine humaine doivent être manipulés avec les précautions appropriées.

Fiches signalétiques disponibles sur le site www.siemens.com/diagnostics

Préparation des réactifs

Réactif N Cystatine C : le réactif est liquide et peut être utilisé sans autre préparation additionnelle. L'agiter avec précaution avant le premier emploi.

Niveau de contrôle 1 et 2 N Cystatine C : reconstituer le lyophilisat d'un flacon dans 1,0 ml d'eau distillée. Agiter doucement pour mélanger. Le niveau de contrôle 1 ou 2 N Cystatine C est prêt à être utilisé 30 minutes après reconstitution.

Réactif supplémentaire N Cystatine C : pipeter 0,5 ml du réactif supplémentaire B N Cystatine C dans un flacon de réactif supplémentaire A N Cystatine C et mélanger doucement.

Stabilité et conditions de conservation

Stabilité entre 2 à 8 °C :

la date d'expiration est mentionnée sur l'étiquette

Stabilité après ouverture ou reconstitution :

Réactif N Cystatine C : 2 semaines

Niveau de contrôle 1 et 2 N Cystatine C reconstitué : 4 semaines

Réactif supplémentaire B N Cystatine C : 12 semaines

Mélange de réactifs supplémentaires N Cystatine C : 2 semaines

si ces produits sont conservés entre 2 à 8 °C dans le flacon soigneusement refermé immédiatement après utilisation et si tout risque de contamination (par ex. par des microorganismes) est écarté. Ne pas congeler.

Stabilité dans l'appareil :

minimum cinq journées de huit heures, ou une période comparable.

Note : la stabilité à bord peut varier, selon le système BN utilisé et les conditions de laboratoire. Pour plus de détails, consulter le mode d'emploi du système BN utilisé.

La stabilité dans l'appareil des niveaux de contrôle 1 et 2 N Cystatine C sur le système BN ProSpec® est mentionnée dans le mode d'emploi du système.

Matériel et autres réactifs nécessaires

BN Système
N Protein Standard UY [REF] OQLVDS
Cleaner SCS [REF] OQUB (pour les systèmes BN II et BN ProSpec®)
Diluant N [REF] OQUMT

OQVMG17C3003(1404)

X

BN II Bouchons anti-évaporation (en option). [REF] OVLE
Le matériel et les accessoires supplémentaires sont décrits dans les modes d'emploi du système BN.

Échantillons à tester

Les échantillons considérés adéquats pour le dosage sont des échantillons de sérum humain ou de plasma humain prélevé sur héparine, à utiliser aussi vite que possible après leur prélèvement (conservés pendant sept jours au maximum entre 2 à 8 °C) ou congelés. Les échantillons peuvent être conservés en dessous de -20 °C pendant trois mois maximum s'ils sont congelés dans les 24 heures suivant le prélèvement et si les cycles de congélation-décongélation sont maintenus au strict minimum.

Les échantillons de sérum doivent être complètement coagulés et ne doivent pas contenir de particules ni de traces de fibrine après la centrifugation. Les échantillons lipidiques ou devenus troubles après décongélation doivent être clarifiés par centrifugation (10 minutes à env. 15 000 x g) avant leur emploi dans le test.

Réalisation du test

Notes

Consulter le mode d'emploi du système BN pour obtenir des informations détaillées sur l'utilisation de l'appareil.

1. Les contrôles lyophilisés doivent être utilisés uniquement après reconstitution adéquate (c'est-à-dire après un temps de repos d'au moins 30 minutes après l'addition d'eau distillée).

2. Pour le système BN II ou BN ProSpec®, les réactifs et échantillons conservés entre 2 à 8 °C peuvent être directement placés dans l'analyseur.

Protocole du test sur les systèmes BN

Le protocole de test des échantillons de sérum et de plasma est mentionné dans le mode d'emploi du système BN et dans le logiciel de l'appareil. Toutes les étapes sont automatiquement réalisées par le système.

Établissement de la courbe d'étalonnage

Les courbes d'étalonnage sont obtenues par étalonnage multipoint. Les dilutions en série de l'étalement N Protein Standard UY sont réalisées automatiquement par l'appareil avec le diluant N. Les dilutions standard doivent être utilisées dans les quatre heures. La courbe d'étalonnage est valable pendant deux semaines. Elle peut être utilisée après ce délai tant que les contrôles présentant des valeurs cibles correspondantes en fonction de la méthode employée, par ex. Niveaux de contrôle 1 et 2 N Cystatine C, sont reproduits dans leur intervalle de confiance respectif.

En cas d'utilisation d'un lot de réactif différent, une nouvelle courbe d'étalonnage doit être créée. Le domaine de mesure exact dépend de la concentration de la protéine dans chaque lot de N Protein Standard UY. Pour connaître les valeurs types obtenues, consulter le mode d'emploi du système BN utilisé.

Dosage des échantillons

Les échantillons sont automatiquement dilués au rapport 1:100 avec le Diluant N. Les échantillons doivent être mesurés dans les quatre heures suivant leur dilution. Si les résultats obtenus ne sont pas compris dans le domaine de mesure, le dosage peut être répété après dilution de l'échantillon à un rapport de dilution plus élevé ou plus faible. Vous reporter au mode d'emploi du système BN pour en savoir plus sur les mesures successives à l'aide d'autres dilutions.

Contrôle de qualité interne

Il y a lieu de tester les niveaux de contrôle 1 et 2 N Cystatine C à chaque fois qu'une nouvelle courbe d'étalonnage est établie, après la première utilisation d'un flacon de réactif ainsi qu'avec chaque série d'échantillons. Traiter les contrôles comme des échantillons de patients, aussi bien dans le test que pour l'exploitation des résultats. La valeur théorique et l'intervalle de confiance sont mentionnés dans le tableau joint. Sur le système

BN ProSpec®, la valeur théorique peut être lue sur le CD des données de lot [REF] OVLP.

Les valeurs théoriques données sont destinées à être utilisées comme contrôle de qualité intralaboratoire dosé pour l'évaluation de l'exactitude et du biais analytique. En cas d'utilisation comme contrôle de précision, l'utilisateur doit établir la concentration cible et les limites de confiance au cours d'une phase préliminaire.

Si la valeur d'un contrôle n'est pas comprise dans l'intervalle de confiance, il convient de répéter la mesure. Si la détermination successive confirme la déviation, une nouvelle courbe d'étalonnage doit être établie. Ne pas valider la valeur obtenue pour l'échantillon de patient tant que l'origine des valeurs aberrantes n'a pas été identifiée et corrigée.

Résultats

L'évaluation s'effectue automatiquement en mg/l dans une unité sélectionnée par l'utilisateur sur le système BN.

Limites du test

Les interférences causées par des facteurs rhumatoïdes sont supprimées par l'utilisation du réactif supplémentaire N Cystatine C.

La turbidité et la présence de particules dans les échantillons peuvent interférer avec le dosage. En conséquence, il convient de centrifuger les échantillons contenant des particules avant le test. Il convient d'exclure du test les échantillons présentant une lipémie ou troubles et ne pouvant pas être clarifiés par centrifugation (pendant 10 minutes à environ 15 000 x g). Aucune interférence n'a été observée avec les immunosuppresseurs (Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, Mycophénolate ou Azathioprine). Les interférences, causées par les anticorps monoclonaux ou polyclonaux utilisés dans le traitement des patients transplantés, n'ont pas été évaluées.

Un dérèglement de la thyroïde peut affecter la concentration de cystatine C, ainsi que celle de la créatinine. C'est pourquoi la fonction rénale doit être évaluée chez les patients concernés, à l'aide de méthodes indépendantes telle que la mesure de la clairance de l'iothalamate.

Siemens Healthcare Diagnostics a validé l'utilisation de ces réactifs sur plusieurs analyseurs afin d'optimiser les performances du produit et répondre à ses spécifications. Les modifications apportées par l'utilisateur ne sont pas sous la responsabilité de Siemens dans la mesure où elles peuvent affecter les performances du système et les résultats des dosages. Il est de la responsabilité de l'utilisateur de valider toutes modifications apportées à ces instructions ou à l'utilisation des réactifs sur les analyseurs autres que ceux mentionnés dans les protocoles d'application Siemens ou dans la présente notice d'utilisation.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.

En raison des effets de matrice, les résultats obtenus pour les échantillons d'essais interlaboratoires et les échantillons de contrôle peuvent être différents de ceux obtenus avec d'autres méthodes de dosage. Une évaluation de ces résultats tenant compte des valeurs cibles spécifiques de la méthode employée peut en conséquence être nécessaire.

Intervalle de référence

L'intervalle de référence a été déterminé à partir d'une population de sujets apparemment sains, ne présentant pas d'antécédents de maladies rénales. Un total de 413 échantillons, obtenus à partir de 194 hommes et 219 femmes, âgés de 1 à 78 ans ont été testés. L'intervalle de référence a été calculé de façon non paramétrique et est de 0,62 à 1,11 mg/l. Cela représente 95 % de la population.

Toutefois, chaque laboratoire doit déterminer ses propres domaines de référence car les valeurs peuvent varier en fonction de la population étudiée.

Caractéristiques du(des) test(s)

Sensibilité

La sensibilité du dosage est établie par la limite inférieure de la courbe d'étalonnage et dépend en conséquence de la concentration des protéines dans l'étalon N Protéine Standard UY. La limite de détection classique pour N Latex Cystatine C est 0,05 mg/l. La sensibilité analytique a été calculée à deux déviations standard au-dessus de la valeur moyenne de 20 déterminations de Diluant N et a été déterminée à 0,006 mg/l.

Spécificité

Il n'existe aucune réactivité croisée connue des anticorps utilisés.

Précision

Le dosage N Latex Cystatine C a été utilisé pour mesurer la concentration de cystatine C dans les niveaux de contrôle 1 et 2 N Cystatine C, soit trois niveaux de pools de sérum et trois niveaux de pools de plasma entre 1,0 et 8,4 mg/l. Les dosages dupliqués à partir de deux séries sur vingt jours, ont été collectés à l'aide d'un système BN.

| Échantillon | Valeur moyenne mg/l | Répétitivité CV (%) | Intra-appareil/intralaboratoire CV (%) |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|--|
| Contrôle N Cystatine C Niveau 1 | 1,1 | 2,6 | 2,9 |
| Contrôle N Cystatine C Niveau 2 | 2,1 | 2,4 | 2,9 |
| Pool de sérum 1 | 1,0 | 2,6 | 2,6 |
| Pool de sérum 2 | 2,7 | 2,6 | 4,3 |
| Pool de sérum 3 | 8,4 | 1,7 | 2,9 |
| Pool de plasma 1 | 1,0 | 3,2 | 3,2 |
| Pool de plasma 2 | 3,0 | 1,5 | 3,4 |
| Pool de plasma 3 | 7,6 | 2,5 | 2,7 |

Comparaison de méthode

Un total de 698 échantillons (concentrations de cystatine C jusqu'à 8,89 mg/l) ont été analysés sur un système BN II (y) à l'aide du test N Latex Cystatine C et comparés aux résultats de la créatinine (x).

| | Régression de Passing Bablok | Coefficient de corrélation | N |
|--------|------------------------------|----------------------------|-----|
| Site A | 1,0226 x + 0,5147 | 0,8911 | 100 |
| Site B | 1,2231 x - 0,1600 | 0,8326 | 499 |
| Site C | 1,1047 x - 0,0652 | 0,8434 | 99 |

Sensibilité et spécificité cliniques

Cinq cent sujets ont été recrutés parmi des patients subissant une mesure de la clairance de l'iothalamate, dans le cadre de l'évaluation du DFG. Parmi eux, 363 (73 %) présentaient un DFG anormal (en se basant sur les résultats de la mesure de la clairance de l'iothalamate). Les échantillons ont également été testés par comparaison à la créatinine. Le N Latex Cystatine C sur un système BN II et le test de créatinine ont démontré des particularités similaires (p = 0,170). La spécificité de N Latex Cystatine C était de 82 % comparée à 88 % pour la créatinine. Une sensibilité nettement plus élevée a été observée pour N Latex Cystatine C, par rapport à la créatinine (p < 0,001). La sensibilité de N Latex Cystatine C était de 94 % comparée à 81 % pour la créatinine.

| | Résultat (%) | Intervalle de confiance 95 % (%) |
|----------------------------|--------------|----------------------------------|
| Cystatine C | | |
| Sensibilité diagnostique | 94 | (91; 96) |
| Spécificité diagnostique | 82 | (76; 89) |
| Valeur prédictive positive | 93 | (91; 96) |
| Valeur prédictive négative | 83 | (77; 89) |
| Créatinine | | |
| Sensibilité diagnostique | 81 | (77; 85) |
| Spécificité diagnostique | 88 | (83; 94) |
| Valeur prédictive positive | 95 | (92; 97) |
| Valeur prédictive négative | 64 | (57; 71) |

Conversion des résultats de la cystatine C en estimation du DFG

Les groupes professionnels nationaux et internationaux exigent des laboratoires cliniques qu'ils rapportent les débits de filtration glomérulaire (DFG) estimés, ainsi que la valeur analytique du marqueur de la fonction rénale⁶⁻⁸. Plusieurs formules de conversion des valeurs de la cystatine C en DFG estimé ont été développées, avec des adaptations relatives à la surface corporelle (ml/min/1,73 m²) et sans adaptations (ml/min). Deux de ces formules ont été publiés par Grubb et al.⁹ L'équation CAPA et les recommandations KDIGO⁶ sont indiquées ci-dessous :

DFG selon Grubb et al.⁹ :
 $DFG (ml/min/1,73 m^2) = 130 \times cystatine^{-1,069} \times \text{âge}^{0,117} - 7$

DFG selon KDIGO (2012 CDK-EPI)⁶ :

si CysC ≤ 0,8 :
 $DFG (ml/min/1,73 m^2) = 133 \times (CysC/0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{âge}}$ (x 0,932 pour une femme)

si CysC > 0,8 :
 $DFG (ml/min/1,73 m^2) = 133 \times (CysC/0,8)^{-1,3289} \times 0,996^{\text{âge}}$ (x 0,932 pour une femme)

Les valeurs N Latex Cystatine C converties en DFG, en se basant sur l'équation CAPA pour un patient de 60 ans, sont récapitulées dans le tableau suivant, où les résultats sont divisés selon les étapes de la maladie rénale chronique définies dans la NOMENCLATURE DES MALADIES RÉNALES CHRONIQUES (CKD) UTILISÉE PAR LES RECOMMANDATIONS KDIGO⁶.

| Étape | Description | Plage DFG (ml/min/1,73 m ²) (d'après l'équation CAPA) | N Latex Cystatine C (mg/l) |
|-------|------------------------------------|---|----------------------------|
| 1 | DFG normal ou élevé | ≥ 90 | < 0,84 |
| 2 | DFG légèrement réduit | 60 à 89 | 0,85 à 1,19 |
| 3a | DFG légèrement à modérément réduit | 45 à 59 | 1,20 à 1,51 |
| 3b | DFG modérément à sévèrement réduit | 30 à 44 | 1,52 à 2,09 |
| 4 | DFG sévèrement réduit | 15 à 29 | 2,10 à 3,42 |
| 5 | Insuffisance rénale | < 15 | > 3,43 |

L'utilité de l'équation CAPA a été étudiée sur une population de 4 690 patients présentant des DFG variés, déterminés par la clairance rénale ou plasmatique de l'iothalamate ou la clairance plasmatique de l'iohexol.

Note : Les valeurs indiquées comme caractéristiques du dosage représentent des résultats types et ne doivent pas être considérées comme des spécifications du kit N Latex Cystatine C.

Littérature

Voir la notice d'utilisation en anglais.

BN ProSpec[®] est une marque commerciale de Siemens Healthcare Diagnostics.

Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
 Emil-von-Behring-Str. 76
 35041 Marburg/Germany
www.siemens.com/diagnostics



Références

1. Dussol, B., *Méthodes d'exploration de la fonction rénale: intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale*. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2011. **26**(1): p. 6-12.
2. SALEM, N., *Investigation de quelques paramètres d'analyses biochimiques médicales (cas d'urée et de créatinine dans le laboratoire EL-MOURCHIDE Ouargla)*. 2016.
3. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Annals of internal medicine, 2009. **150**(9): p. 604-612.
4. Allain-Launay, E. and G. Roussey-Kesler, *Insuffisance rénale chronique de l'enfant*. La Presse Médicale, 2011. **40**(11): p. 1028-1036.
5. Stevens, L.A., et al., *Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(23): p. 2473-2483.
6. McClellan, W.M., et al., *Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines*. American Journal of Kidney Diseases, 1997. **29**(3): p. 368-375.
7. Jaffé, M., *Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem harn erzeugt und über eine neue reaction des kreatinins*. Zeitschrift für physiologische Chemie, 1886. **10**(5): p. 391-400.
8. Cook, J., *Factors Influencing the Assay of Creatinine: Prepared for the Association of Clinical Biochemists' Scientific and Technical Committee*. Annals of clinical biochemistry, 1975. **12**(1-6): p. 219-232.
9. Brzin, J., et al., *Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases*. Biochemical and biophysical research communications, 1984. **118**(1): p. 103-109.
10. Seronie-Vivien, S., et al. *Cystatine C: point d'étape et perspectives*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2008.
11. Jung, K., *Low-molecular-mass proteins in serum and their relationship to the glomerular filtration rate*. Nephron, 1987. **47**(2): p. 160-160.
12. Grubb, A., et al., *Serum Concentration of Cystatin C, Factor D and β 2-Microglobulin as a Measure of Glomerular Filtration Rate*. Journal of Internal Medicine, 1985. **218**(5): p. 499-503.
13. Simonsen, O., A. Grubb, and H. Thysell, *The blood serum concentration of cystatin C (γ -trace) as a measure of the glomerular filtration rate*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 1985. **45**(2): p. 97-101.

14. Roos, J.F., et al., *Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis*. Clinical biochemistry, 2007. **40**(5): p. 383-391.
15. Laterza, O.F., C.P. Price, and M.G. Scott, *Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?* Clinical chemistry, 2002. **48**(5): p. 699-707.
16. Maahs, D.M., et al., *Serum cystatin C predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis in individuals with type 1 diabetes*. Diabetes, 2007. **56**(11): p. 2774-2779.
17. Shlipak, M.G., et al., *Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(20): p. 2049-2060.
18. Ylinen, E.A., et al., *Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients*. Pediatric Nephrology, 1999. **13**(6): p. 506-509.
19. Strevens, H., et al., *Serum cystatin C reflects glomerular endotheliosis in normal, hypertensive and pre-eclamptic pregnancies*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2003. **110**(9): p. 825-830.
20. Finney, H., et al., *Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children*. Archives of disease in childhood, 2000. **82**(1): p. 71-75.
21. Myers, G.L., et al., *Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program*. Clinical chemistry, 2006. **52**(1): p. 5-18.
22. Rule, A.D., et al., *Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations*. Kidney international, 2006. **69**(2): p. 399-405.
23. Vinge, E., et al., *Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 1999. **59**(8): p. 587-592.
24. Perrone, R.D., N.E. Madias, and A.S. Levey, *Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts*. Clinical chemistry, 1992. **38**(10): p. 1933-1953.
25. Bunchman, T.E., et al., *Manifestations of renal allograft rejection in small children receiving adult kidneys*. Pediatric Nephrology, 1990. **4**(3): p. 255-258.

26. Schwartz, G.J., L.P. Brion, and A. Spitzer, *The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents*. *Pediatric clinics of North America*, 1987. **34**(3): p. 571-590.
27. Counahan, R., et al., *Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children*. *Archives of disease in childhood*, 1976. **51**(11): p. 875-878.
28. Rigalleau, V., et al., *Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes*. *Diabetes & metabolism*, 2008. **34**(5): p. 482-489.
29. Buyschaert, M., et al., *Comparative performance of serum cystatin-C versus serum creatinine in diabetic subjects*. *Diabetes & metabolism*, 2003. **29**(4): p. 377-383.
30. Raache, R., et al., *CA-055: Cystatine C biomarqueur dans le diagnostic de la néphropathie du diabète type 1*. *Diabetes & Metabolism*, 2016. **42**: p. A50.
31. Filler, G., et al., *Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research*. *Clinical biochemistry*, 2005. **38**(1): p. 1-8.
32. Lindheimer, M.D., S.J. Taler, and F.G. Cunningham, *Hypertension in pregnancy*. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2010. **4**(2): p. 68-78.
33. Sturgiss, S., R. Wilkinson, and J. Davison, *Renal reserve during human pregnancy*. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1996. **271**(1): p. F16-F20.
34. Fliser, D. and E. Ritz, *Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2001. **37**(1): p. 79-83.
35. Lamb, E.J., S.E. O'Riordan, and M.P. Delaney, *Kidney function in older people: pathology, assessment and management*. *Clinica Chimica Acta*, 2003. **334**(1-2): p. 25-40.
36. Plebani, M., et al., *Is serum cystatin C a sensitive marker of glomerular filtration rate (GFR)? A preliminary study on renal transplant patients*. *Renal failure*, 1998. **20**(2): p. 303-309.
37. Bökenkamp, A., et al., *Cystatin C and creatinine after successful kidney transplantation in children*. *Clinical nephrology*, 1999. **52**(6): p. 371-376.
38. Le Bricon, T., et al., *Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults*. *Clinical chemistry*, 1999. **45**(12): p. 2243-2249.
39. Le Bricon, T., et al., *Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation*. *Clinical Chemistry*, 2000. **46**(8): p. 1206-1207.

40. Herget-Rosenthal, S., et al., *Cystatin C—an accurate marker of glomerular filtration rate after renal transplantation?* *Transplant international*, 2000. **13**(4): p. 285-289.
41. Hermida, J., R. Romero, and J.C. Tutor, *Relationship between serum cystatin C and creatinine in kidney and liver transplant patients.* *Clinica chimica acta*, 2002. **316**(1-2): p. 165-170.
42. Grubb, A., et al., *Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan–Barratt prediction equations for children.* *Clinical chemistry*, 2005. **51**(8): p. 1420-1431.
43. Erlandsen, E., E. Randers, and J. Kristensen, *Evaluation of the Dade Behring N latex cystatin C assay on the Dade Behring nephelometer II system.* *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 1999. **59**(1): p. 1-8.
44. Mussap, M., et al., *Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routinary measurement of human cystatin C.* *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 1998. **36**(11): p. 859-865.
45. Finney, H., et al., *Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II).* *Clinical chemistry*, 1997. **43**(6): p. 1016-1022.
46. Kyhse-Andersen, J., et al., *Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate.* *Clinical Chemistry*, 1994. **40**(10): p. 1921-1926.
47. Chew, J.S., et al., *Cystatin C—a paradigm of evidence based laboratory medicine.* *The Clinical Biochemist Reviews*, 2008. **29**(2): p. 47.
48. Lin, H., et al., *Immune-independent and label-free fluorescent assay for Cystatin C detection based on protein-stabilized Au nanoclusters.* *Biosensors and Bioelectronics*, 2013. **41**: p. 256-261.
49. Gorodkiewicz, E., J. Breczko, and A. Sankiewicz, *Surface Plasmon Resonance Imaging biosensor for cystatin determination based on the application of bromelain, ficin and chymopapain.* *Folia histochemica et cytobiologica*, 2012. **50**(1): p. 130-136.
50. Wöllner, K., et al., *Comparative surface plasmon resonance and enzyme-linked immunosorbent assay characterisation of a monoclonal antibody with N-acyl homoserine lactones.* *Analytica chimica acta*, 2010. **683**(1): p. 113-118.
51. LeBriconT.CystatineC.EMC-Biologiemedicale2006;1(1):1-3[Article90-10-0365].

52. Bökenkamp, A., et al., *Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and β_2 -microglobulin concentrations*. *Clinical chemistry*, 2002. **48**(7): p. 1123-1126.
53. Wiesli, P., et al., *Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function*. *Clinica Chimica Acta*, 2003. **338**(1): p. 87-90.
54. de Abreu, K.L.S., et al., *Acute kidney injury after trauma: Prevalence, clinical characteristics and RIFLE classification*. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 2010. **14**(3): p. 121.
55. Hirsch, R., et al., *NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children*. *Pediatric Nephrology*, 2007. **22**(12): p. 2089.
56. Makris, K., et al., *Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2009. **47**(1): p. 79-82.
57. Mishra, J., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery*. *The Lancet*, 2005. **365**(9466): p. 1231-1238.
58. Zappitelli, M., et al., *Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study*. *Critical Care*, 2007. **11**(4): p. R84.
59. Wheeler, D.S., et al., *Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock*. *Critical care medicine*, 2008. **36**(4): p. 1297.
60. Cruz, D.N., et al., *Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population*. *Intensive care medicine*, 2010. **36**(3): p. 444-451.
61. Parikh, C.R., et al., *Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. **16**(10): p. 3046-3052.
62. Parikh, C., et al., *Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation*. *American Journal of Transplantation*, 2006. **6**(7): p. 1639-1645.
63. Parikh, C., et al., *Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery*. *Kidney international*, 2006. **70**(1): p. 199-203.

64. Washburn, K.K., et al., *Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007. **23**(2): p. 566-572.
65. Parikh, C.R., et al., *Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2004. **43**(3): p. 405-414.
66. Ichimura, T., et al., *Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury*. *Journal of Biological Chemistry*, 1998. **273**(7): p. 4135-4142.
67. Han, W.K., et al., *Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury*. *Kidney international*, 2002. **62**(1): p. 237-244.
68. Risch, L., et al., *Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients*. *Clinical chemistry*, 2001. **47**(11): p. 2055-2059.
69. Zahran, A., M. Qureshi, and A. Shoker, *Comparison between creatinine and cystatin C-based GFR equations in renal transplantation*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007. **22**(9): p. 2659-2668.
70. Bökenkamp, A., et al., *Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients*. *Clinical chemistry*, 1999. **45**(10): p. 1866-1868.
71. Risch, L. and A.R. Huber, *Assessing glomerular filtration rate in renal transplant recipients by estimates derived from serum measurements of creatinine and cystatin C*. *Clinica chimica acta*, 2005. **356**(1-2): p. 204-211.
72. Maillard, N., et al., *Cystatin C-based equations in renal transplantation: moving toward a better glomerular filtration rate prediction?* *Transplantation*, 2008. **85**(12): p. 1855-1858.
73. Cimerman, N., et al., *Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients*. *Clinica chimica acta*, 2000. **300**(1-2): p. 83-95.
74. Hayashi, T., et al., *The serum cystatin C concentration measured by particle-enhanced immunonephelometry is well correlated with inulin clearance in patients with various types of glomerulonephritis*. *Nephron*, 1999. **82**(1): p. 90-92.
75. Delaney, M.P., et al., *Relationship of serum cystatin C to peritoneal and renal clearance measures in peritoneal dialysis: a cross-sectional study*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2008. **51**(2): p. 278-284.
76. Mulay, A., M. Biyani, and A. Akbari, *Cystatin C and residual renal function in patients on peritoneal dialysis*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2008. **52**(1): p. 194-195.

77. Filler, G., & Lepage, N. (2003). Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula?. *Pediatric nephrology*, 18(10), 981-985.
78. Helin, I., Axenram, M., & Grubb, A. (1998). Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clinical nephrology*, 49(4), 221-225.

Résumé

L'insuffisance rénale est une maladie caractérisée par la perte progressive de la fonction rénale dans une période déterminée. La mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) donne une évaluation globale de la fonction rénale, par une détermination de la clairance rénale des marqueurs exogènes dits de référence tels que l'inuline, l'iohexol, et le 51Cr-EDTA. Actuellement la créatinine est le marqueur endogène le plus utilisé pour estimer le DFG. Outre la créatinine, l'estimation du DFG basée sur les taux sériques de cystatine C, s'est révélée aussi sensible que la créatinine au diagnostic précoce de l'insuffisance rénale aiguë (IRA), ou au cours de l'insuffisance rénale chronique débutante (IRC), d'où une alternative possible de la considérer comme marqueur au futur.

Dans cette étude, le DFG a été estimé des patients transplantés en post opératoire immédiat ou tardif et des patients en dialyse péritonéale (DP) au niveau du service de néphrologie du CHU de Tlemcen de Janvier à Mai 2018, à partir des taux sériques de créatinine et cystatine C. Les résultats obtenus après l'analyse par la régression de Deming, comparant les DFG au sein des différentes populations calculés selon les 3 formules; CKD-EPI (Créatinine, Cystatine C et combinée), retrouvent une concordance entre le DFG Créatinine et combiné au sein de la population post opératoire tardif avec un coefficient de régression qui vaut 1.063, ce qui a été différent chez les patients en post opératoire immédiat.

En conclusion, ces résultats ouvrent de nombreuses perspectives quant à l'exploration de la Cystatine C seule ou combinée chez les populations en post transplantation rénale pour le suivi tardif ou immédiat par rapport à des méthodes de référence.

ملخص

يتميز مرض الكلى بفقدان وظائف الكلى بشكل تدريجي خلال فترة محددة. يعطي قياس معدل الترشيح الكبيبي (GFR) تقييماً شاملاً لوظيفة الكلى، عن طريق تحديد التصفية الكلوية للواصمات الكلوية الخارجية مثل Inulin، Iohexol، و Cr-EDTA 51. حالياً الكرياتينين تستخدم أكثر لتقدير GFR. بالإضافة إلى الكرياتينين، وجد أن تقدير GFR المبني على مستويات السيستاتين C في المصل حساس مثل الكرياتينين عند التشخيص المبكر للإصابة بالكلية الحادة (AKI)، أو في مرض الكلى المزمن المبكر (CKD)، وبالتالي هناك بديل محتمل في المستقبل. في هذه الدراسة، تم تقدير GFR من مرضى الزرع بعد الجراحة مباشرة أو بعد وقت متأخر من المتابعة و مرضى التصفية الكلوية على مستوى قسم أمراض الكلى في مستشفى جامعة تلمسان من يناير إلى ماي 2018، على أساس مستويات الكرياتينين في المصل و السيستاتين C. النتائج التي تم الحصول عليها من تحليل الانحدار Regression de Deming، (معدل الترشيح الكبيبي محسوب وفقاً لـ 3 صيغ ؛ CKD-EPI (Creatinine)، CKD EPI Cystatin C و مجتمعاً CKD combined)، وجدت التوافق بين DFG Creatinine و DFG combined في مرضى وقت متأخر من المتابعة ما بعد الجراحة، مع معامل الانحدار الذي يساوي 1.063، والتي كانت مختلفة في المرضى بعد العملية الجراحية على الفور. في الختام، هذه النتائج تفتح العديد من وجهات النظر لاستكشاف Cystatin C في مرحلة ما بعد زرع الكلى للمرضى في وقت متأخر أو فوري للمتابعة مقارنة مع الأساليب المرجعية.

Abstract

Kidney disease is characterized by progressive loss of kidney function within a specified period. Measurement of glomerular filtration rate (GFR) gives an overall assessment of renal function, by a determination of the renal clearance with exogenous markers such as inulin, iohexol, and 51 Cr-EDTA. Currently creatinine is the endogenous marker most used to estimate GFR. In addition to creatinine, the estimate of GFR based on serum cystatin C levels was found to be as sensitive as creatinine at early diagnosis of acute kidney injury (AKI), or in early chronic kidney disease (CKD). Cystatin C could be an alternative marker in the future.

In this study, DFG was estimated from immediate or late postoperative transplant patients and peritoneal dialysis (PD) patients at the nephrology department of Tlemcen University Hospital from January to May 2018, based on serum creatinine levels and cystatinC. The results obtained from Deming regression analysis, comparing the GFRs in the different populations (calculated according to the 3 formulas; CKD-EPI (Creatinine, Cystatin C and combined), found a concordance between DFG Creatinine and combined within the late postoperative population with a regression coefficient of 1.063, which was different in patients postoperative immediately.

In conclusion, these results open many perspectives for the exploration of single or combined Cystatin C formulas in post kidney transplantation populations for late or immediate follow-up compared to reference methods.