### MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

### REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION - DISCIPLINE - TRAVAIL





N°.....

Année: 2017 - 2018

### THESE

Présentée en vue de l'obtention du

### DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

### AKO ANNICK CATHERINE AKE

# VALEURS USUELLES DE LA CYSTATINE C CHEZ LES SUJETS AGES DE 50 ANS ET PLUS PRESUMES SAINS EN COTE D'IVOIRE

Soutenue publiquement le.....

### **COMPOSITION DU JURY:**

Président : Monsieur KOUADIO Kouakou Luc, Professeur titulaire

Directeur : Monsieur MONNET DAGUI, Professeur titulaire

Assesseurs : Monsieur OUASSA Timothée, Maître de conférences agrégé

Monsieur YAYO SAGOU ERIC, Maître -assistant

# ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

### I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires: Professeur RAMBAUD André

Professeur FOURASTE Isabelle Professeur BAMBA Moriféré

Professeur YAPO Abbé †

Professeur MALAN Kla Anglade

Professeur KONE Moussa †

Professeur ATINDEHOU Eugène

### II. ADMINISTRATION

Directeur Professeur KONE-BAMBA Diénéba

Sous-directeur Chargé de la Pédagogie Professeur IRIE-N'GUESSAN Amenan

Sous-directeur Chargé de la Recherche Professeur DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité Madame DJEDJE Yolande

### III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

### 1. PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal Pharmacie Clinique

Mmes AKE Michèle Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L. Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien Toxicologie.

INWOLEY Kokou André Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba Pharmacognosie

M. KOUADIO Kouakou Luc Hydrologie, Santé Publique

Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle Pharmacologie

MM. MALAN Kla Anglade Chimie Analytique, Contrôle de Qualité

MENAN Eby Ignace Parasitologie - Mycologie

M. MONNET Dagui Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme SAWADOGO Duni Hématologie

M. YAVO William Parasitologie - Mycologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. AMARI Antoine Serge G. Législation

AMIN N'Cho Christophe Chimie Analytique, Contrôle Qualité

BONY François Nicaise Chimie Analytique, Contrôle Qualité

DALLY Laba Ismael Pharmacie Galénique

DEMBELE Bamory Immunologie

DJOHAN Vincent Parasitologie – Mycologie

GBASSI K. Gildas Chimie Physique Générale

Mme IRIE-N'GUESSAN Amenan Pharmacologie

M. KOFFI Angely Armand Pharmacie Galénique

Mme SACKOU-KOUAKOU Julie Santé Publique

MM. KOUASSI Dinard Hématologie

LOUKOU Yao Guillaume Bactériologie-Virologie

OGA Agbaya Stéphane Santé Publique et Economie de la Santé

OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie

OUATTARA Mahama Chimie Organique et Thérapeutique

Mmes POLNEAU-VALLEE Sandrine Mathématiques-Statistiques

SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie

MM. YAPI Ange Désiré Chimie organique et thérapeutique

ZINZENDORF Nanga Yessé Bactériologie-Virologie

### 3. MAITRES ASSISTANTS

MM. ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie

ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie

Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Immunologie

AKA ANY-GRAH Armelle A. S. Pharmacie Galénique

ALLA-HOUNSA Annita Emeline Santé Publique

M. ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie - Mycologie

Mmes AYE-YAYO Mireille Hématologie

BAMBA-SANGARE Mahawa Biologie Générale

MM. CABLAN Mian N'Dedey Asher Bactériologie-Virologie

CLAON Jean Stéphane Santé Publique

Mmes DIAKITE Aïssata Toxicologie

FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie

M. KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie

Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine Santé Publique

M. KONAN Konan Jean Louis Biochimie et Biologie Moléculaire

Mmes KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie

KOUASSI-AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie

MM. MANDA Pierre Toxicologie

N'GUESSAN Alain Pharmacie Galénique

Mme VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie

M. YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme. BARRO-KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie

### 4. ASSISTANTS

MM. ADIKO Aimé Cézaire Immunologie

AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie

Mmes AKOUBET-OUAYOGODE A. Pharmacognosie

ALLOUKOU-BOKA Paule-M. Législation

APETE Sandrine Bactériologie-Virologie

BEDIAKON-GOKPEYA M. Santé Publique

BLAO-N'GUESSAN Amoin R. J. Hématologie

MM. BROU Amani Germain Chimie Analytique

BROU N'Guessan Aimé Pharmacie Clinique

COULIBALY Songuigama Chimie Organique et Thérapeutique

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Pharmacologie

DJATCHI Richmond Anderson Bactériologie-Virologie

Mmes DONOU-N'DRAMAN Aha E. Hématologie

DOTIA Tiepordan Agathe Bactériologie-Virologie

M. EFFO Kouakou Etienne Pharmacologie

Mme KABLAN-KASSI Hermance Hématologie

MM. KABRAN Tano Kouadio Mathieu Immunologie

KACOU Alain Chimie Organique et Thérapeutique

KAMENAN Boua Alexis Thierry Pharmacologie

KOFFI Kouamé Santé Publique

KONAN Jean Fréjus Biophysique

Mme KONE Fatoumata Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. KOUAHO Avi Kadio Tanguy Chimie Organique et Thérapeutique

KOUAKOU Sylvain Landry Pharmacologie

KOUAME Dénis Rodrigue Immunologie

KOUAME Jérôme Santé Publique

KPAIBE Sawa André Philippe Chimie Analytique

Mme KRIZO Gouhonon Anne-A. Bactériologie-Virologie

MM. LATHRO Joseph Serge Bactériologie-Virologie

MIEZAN Jean Sébastien Parasitologie-Mycologie

N'GBE Jean Verdier Toxicologie

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Chimie Organique et Thérapeutique

Mmes N'GUESSAN Kakwokpo C. Pharmacie Galénique

N'GUESSAN-AMONKOU A. C. Législation

ODOH Alida Edwige Pharmacognosie

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Biochimie et Biologie Moléculaire

SICA-DIAKITE Amelanh Chimie Organique et Thérapeutique

TANOH-BEDIA Valérie Parasitologie-Mycologie

M. TRE Eric Serge Chimie Analytique

Mme TUO Awa Pharmacie Galénique

M. YAPO Assi Vincent De Paul Biologie Générale

Mme YAPO-YAO Carine Mireille Biochimie

### 5. CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes ADIKO N'dri Marcelline Pharmacognosie

OUATTARA N'gnôh Djénéba Santé Publique

### 6. ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

### 7. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa Professeur Titulaire

Feu YAPO Abbé Etienne Professeur Titulaire

Feu COMOE Léopold Maître de Conférences Agrégé

Feu GUEU Kaman Maître Assistant

Feu ALLADOUM Nambelbaye Assistant

Feu COULIBALY Sabali Assistant

Feu TRAORE Moussa Assistant

Feu YAPO Achou Pascal Assistant

### IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

### 1. PROFESSEURS

MM. DIAINE Charles Biophysique

OYETOLA Samuel Chimie Minérale

### 2. MAITRES DE CONFERENCES

M. KOUAKOU Tanoh Hilaire Botanique et Cryptogamie

YAO N'Dri Athanase Pathologie Médicale

### 3. MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles Botanique, Cryptogamie

### 4. NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSSI Daniel Ferdinand Secourisme

COULIBALY Gon Activité Sportive

M. DEMPAH Anoh Joseph Zoologie

M. GOUEPO Evariste Techniques Officinales

Mme KEI-BOGUINARD Isabelle Gestion

MM. KOFFI ALEXIS Anglais

KOUA Amian Hygiène

KOUASSI Ambroise Management

N'GOZAN Marc Secourisme

KONAN Kouacou Diététique

Mme PAYNE Marie Santé Publique

# COMPOSITION DES LABORATOIRES ET DEPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

### I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur LOUKOU Yao Guillaume Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs OUASSA Timothée Maître de Conférences Agrégé

ZINZENDORF Nanga Yessé Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CABLAN Mian N'Dédey Asher Maître-assistant

KOUASSI AGBESSI Thérèse Maitre-assistant

APETE Sandrine Assistante

DJATCHI Richmond Anderson Assistant

DOTIA Tiepordan Agathe Assistante

KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Assistante

LATHRO Joseph Serge Assistant

# II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur MONNET Dagui Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs HAUHOUOT ép. A. M.L. Professeur Titulaire

AHIBOH Hugues Maître de Conférences Agrégé

AKE-EDJEME N'Guessan Angèle Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KONAN Konan Jean Louis Maître-assistant

YAYO Sagou Eric Maître-assistant

KONE Fatoumata Assistante

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Assistante

YAPO-YAO Carine Mireille Assistante

### III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs INWOLEY Kokou André Professeur Titulaire

DEMBELE Bamory Maître de Conférences Agrégé

KOUASSI Dinard Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Maître-assistant

ADJAMBRI Adia Eusebé Maître-assistant

AYE-YAYO Mireille Maître-assistante

BAMBA-SANGARE Mahawa Maître-assistant

ADIKO Aimé Cézaire Assistant

DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Assistante

KABLAN-KASSI Hermance Assistante

KABRAN Tano K. Mathieu Assistant

KOUAME Dénis Rodrigue Assistant

N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. Assistante

YAPO Assi Vincent De Paul Assistant

# IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur MALAN Kla Anglade Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs AKE Michèle Professeur Titulaire

AMIN N'Cho Christophe Maître de Conférences Agrégé

BONY Nicaise François Maître de Conférences Agrégé

GBASSI Komenan Gildas Maître de Conférences Agrégé

BROU Amani Germain Assistant

KPAIBE Sawa André Philippe Assistant

TRE Eric Serge Assistant

### V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur OUATTARA Mahama Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé

Docteurs COULIBALY Songuigama Assistant

KACOU Alain Assistant

KOUAHO Avi Kadio Tanguy Assistant

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Assistant

SICA-DIAKITE Amelanh Assistante

# VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs YAVO William Professeur Titulaire

Professeur DJOHAN Vincent Maître de Conférences Agrégé

Docteurs BARRO KIKI Pulchérie Maître-assistante

ANGORA Kpongbo Etienne Maître-assistant

KASSI Kondo Fulgence Maître-assistant

KONATE Abibatou Maître-assistante

VANGA ABO Henriette Maître-assistante

MIEZAN Jean Sébastien Assistant
TANOH-BEDIA Valérie Assistante

# VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur KOFFI Armand A. Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs AMARI Antoine Serge G. Maître de Conférences Agrégé

DALLY Laba Ismaël Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AKA ANY-GRAH Armelle A.S. Maître-assistante

N'GUESSAN Alain Maître-assistant

ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille Assistante

LIA Gnahoré José Arthur Attaché de recherche

N'GUESSAN Kakwokpo Clémence Assistante

N'GUESSAN-AMONKOU A. C. Assistante

TUO Awa Assistante

# VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE

Professeur KONE BAMBA Diénéba Professeur Titulaire

Chef de Département

Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold Maître-assistant

FOFIE N'Guessan Bra Yvette Maître-assistante

ADIKO N'dri Marcelline Chargée de recherche

AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Assistante

ODOH Alida Edwige Assistante

# IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeur ABROGOUA Danho Pascal Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs KOUAKOU SIRANSY N. G. Professeur Titulaire

IRIE N'GUESSAN Amenan G. Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AMICHIA Attoumou M. Assistant

BROU N'Guessan Aimé Assistant

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Assistant

EFFO Kouakou Etienne Assistant

KAMENAN Boua Alexis Assistant

KOUAKOU Sylvain Landry Assistant

# X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur POLNEAU-VALLEE Sandrine Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Docteur KONAN Jean-Fréjus Maître-assistant

### XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur KOUADIO Kouakou Luc Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs DANO Djédjé Sébastien Professeur Titulaire

OGA Agbaya Stéphane Maître de Conférences Agrégé

SACKOU-KOUAKOU J. Maître de Conférences Agrégé

SANGARE-TIGORI B. Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane Maître-assistant

MANDA Pierre Maître-assistant

DIAKITE Assata Maître-assistante

HOUNSA-ALLA Annita Emeline Maître-assistante

KONAN-ATTIA Akissi Régine Maître-assistante

OUATTARA N'gnôh Djénéba Chargée de Recherche

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Assistante

KOFFI Kouamé Assistant

NGBE Jean Verdier Assistant

# **DEDICACES**

Je dédie cette thèse...

### A MON SEIGNEUR ET SAUVEUR JESUS CHRIST

Que toute la GLOIRE te revienne.

Je te glorifierai tous les jours de ma vie pour ta bonté car dans mes peines et moments difficiles tu étais là toujours à me réconforter et tu m'as permis de toujours espérer.

Quand j'observe tout ce parcours, je ne puis dire que c'est par pure grâce car sans toi je ne suis rien.

Je n'ai plus grand-chose à te dire que merci Seigneur et te dédier cette œuvre qui est la tienne, bénis là.

### A mes parents:

### Mon père Monsieur AKE AKO ALFRED

Papa,

Ton sens du courage, du devoir, de la grandeur et de l'honneur me sont restés les meilleurs des exemples ; c'est cela qui a toujours guidé mes pas.

C'est grâce à toi que j'ai pu mener à terme mes études de pharmacie. Je te dois tant! Crois en ma reconnaissance respectueuse et dévouée.

J'aimerais ne jamais avoir à te décevoir.

Merci Papa!

### Ma maman SEKI ASSEU Epse AKE

Maman,

Tu as attendu avec patience les fruits de ta bonne éducation. Merci chaleureux pour toute l'attention et l'affection que tu m'as porté.

Merci Maman!

### A mes Frères et Sœurs, Dr AKE AKO CONSTANT

Je te dis merci pour la grande affection à mon égard et ton soutien sans faille ; reçois ici ma profonde reconnaissance.

QUE DIEU TE BENISSE!!!

# Dr AKE AKO JAURES, Dr AKO AKE OLGA, AKE AKO ELISE, AKE AKO EDITH, AKE AKO JEANNE, AKE AKO EDWIGE

Merci pour votre soutien

Recevez ce travail comme la marque de mon amour pour vous.

Que DIEU nous donne la grâce de rester toujours unis et qu'il bénisse tous vos projets et ambitions.

QUE DIEU VOUS BENISSE!!!

### A mes neveux et nièces

Que ce travail soit pour vous un gage de courage et de respect des objectifs à atteindre. Prenez exemple sur vos ainés et faites plus qu'ils n'ont fait Que DIEU le maitre du temps et des circonstances vous bénisse!

### A ma cousine,

### Dr M'BIMBE ADELINE

Merci pour tes conseils et ton soutien QUE DIEU TE BENISSE.

# A mon fiancé, Dr KOUAME DOUDOU COPHYTITE

Tu m'as toujours soutenu et cru en moi.

Merci pour ta présence dans ma vie et surtout de ton amour.

Puisse le Seigneur te combler de bonheur et fasse que tu sois toujours fier de moi!

## A mes amis de l'U.F.R des sciences Pharmaceutiques

KOUASSI Marina, ASSAMOI Alison, KEI KAN Eric, ANTWI Karen...

La FAC. Nous a réuni, que cette amitié demeure à jamais.

Que la grâce de l'ETERNEL nous accompagne toujours.

# A mon patron, Dr KODJO GUY ALBERT TEBAH

### Pharmacien titulaire de la pharmacie du Commerce KODJO Bouaké

Vous m'avez appris le métier de pharmacien d'officine et toujours considéré comme votre fille

Je tiens à vous adresser mes remerciements et ma très grande reconnaissance pour les conseils et le soutient que vous m'avez apporté.

QUE DIEU VOUS GARDE!!!

# AU PERSONNEL DE LA PHARMACIE DU COMMERCE KODJO, en particulier à Monsieur KONE SALIF

Merci pour ton soutien et tes conseils

QUE DIEU TE BENISSE!!!

### A MONSIEUR DODO BLE

Merci pour ton soutien

QUE DIEU TE BENISSE!!!

### A TOUS CEUX QUE J'AI OMIS DE CITER

Ne pensez pas que ce soit un manque de considération.

Veuillez m'excuser.

# A NOS MAITRES ET JUGES

### A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

### Monsieur le Professeur KOUADIO KOUAKOU LUC

- ➤ Professeur Titulaire d'Hydrologie et de Santé Publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- ➤ Chef du laboratoire d'hygiène et de service de contrôle des eaux de l'Institut National d'Hygiène Publique ;
- Responsable du Diplôme d'Etude Universitaire d'Homéopathie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Responsable du DESS d'Hygiène alimentaire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- ➤ Responsable du Master Professionnel de Santé Publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

### Cher Maître,

Nous sommes marqués par votre grande modestie et très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant méticuleux et rigoureux, durant notre parcours universitaire. Vous avez toujours suscité notre admiration.

Nous vous prions de trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude. Que la grâce de Dieu soit sur vous.

### A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

### Monsieur le Professeur MONNET DAGUI

- ➤ Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- ➤ Chef du département de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny
- ➤ Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody
- ➤ Directeur du Certificat d'Etude Spécialisé (CES) de Biochimie et de Biologie moléculaire
- ➤ Pharmacien biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur d'Abidjan-Cocody
- ➤ *Membre de plusieurs sociétés savantes*
- ➤ Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)
- ➤ Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)

### Cher Maître,

Nous avons, tout au long de ce travail, apprécié votre passion du travail bien fait, votre générosité, votre patience et votre disponibilité.

Veuillez recevoir par ces quelques mots, cher Maître, nos sincères remerciements.

Que Dieu vous comble de ses bénédictions.

### A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

### Monsieur le Professeur OUASSA TIMOTHEE

- Maitre de conférences agrégé de Bactériologie-Virologie,
- ➤ Responsable des unités de Bactériologie et de mycobactériologie du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA (CeDRes),
- ➤ Membre de l'American Society for Microbiologie (ASM),
- Membre de l'European Respiratory Society (ERS),
- ➤ Membre de l'Observatoire pour la Surveillance de la Resistance des Microorganimes en Cote d'Ivoire (ORMICI),
- ➤ Membre du Cote d'Ivoire's Fulbright Alumni Association (CIFA),
- > Ancien interne des hôpitaux d'Abidjan.

### Cher Maître,

C'est avec un immense honneur et une grande joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Merci pour l'enseignement de qualité et tous les conseils dont nous avons bénéficiés.

Que Dieu vous bénisse.

### A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

### Monsieur le Docteur YAYO SAGOU ERIC

- ➤ Pharmacien biologiste
- ➤ Doctorat de l'Université de Liège en Sciences Biomédicales et pharmaceutiques
- ➤ Maitre-assistant de biochimie, biologie moléculaire et biologie de la reproduction à l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques
- Chef du laboratoire de biologie du SAMU Abidjan
- ➤ *Membre de la société pharmaceutique de côte d'ivoire (SOPHACI)*
- ➤ *Membre de la société Française de biologie clinique(SFBC)*
- Membre de la société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation
- > Membre de la société ivoirienne de néphrologie

Cher Maître,

Merci pour la promptitude avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Cela confirme votre humilité, votre disponibilité et votre simplicité.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Que Dieu vous bénisse.

### **SOMMAIRE**

LISTE DES ABREVIATIONS	XXVII
LISTE DES UNITES	XXVIII
LISTE DES TABLEAUX	XXIX
INTRODUCTION	1
Première partie: REVUE DE LA LITTERATURE	4
A-LA CYSTATINE C	5
I-HISTOIRE DE DECOUVERTE	5
II- STRUCTURE- COMPOSITION CHIMIQUE	7
III- ISOLEMENT OU FAMILLE	8
IV-LOCALISATION	10
V-METABOLISME DE LA CYSTATINE C	11
Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE	27
I-MATERIEL ET METHODES DE L'ETUDE	28
I.1-MATERIEL	28
I.2- METHODES	29
II- RESULTATS	31
II.1-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	31
II.2-DONNEES BIOLOGIQUES	34
DISCUSSION	37
CONCLUSION	39
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	43
ANNEXES	59

### LISTE DES ABREVITIONS ET SIGLES

**Ac** : Anticorps

**Ag** : Antigène

**CHU** : Centre Hospitalier et Universitaire

**Créat** : Créatinine

**CRP** : C-Reactive Protein

**Cys-C**: Cystatine C

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**ELISA**: Enzyme Liked Immuno Sorbent Assay

**ET** : Ecart Type

**IL-6** : Interleukine 6

**IMC** : Indice de masse corporelle

**IRC** : Insuffisance rénale chronique

LCR : Liquide céphalorachidien rachidien

**MDRD** : Modification of Diet in Renal diseases

**MOY** : Moyenne

**PETIA**: Particle Enhanced Turbidometric Immunoassay

**PENIA**: Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay

**pHi** : pH isoélectrique

**TNF**: Tumor Necrosis Factor

**UFR SPB**: Unité de Formation et de Recherche des Sciences

Pharmaceutiques et Biologiques

### **LISTE DES UNITES**

 $\hat{\mathbf{A}}$  : ångström

° C : degré Celsius

dl : décilitre

**g** : gramme

**h** : heures

**kD**: kilodalton

kg: kilogramme

L : litre

m<sup>2</sup> : mètre carré

**mg** : milligramme

**ml** : millilitre

min : minute

### LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les trois familles de cystatines humaines et leurs principaux constituants	10
Tableau II : Répartition des patients selon le sexe	31
Tableau III : Répartition des patients selon l'âge	32
Tableau IV : Valeurs de l'IMC de l'échantillon	33
Tableau V : Distribution de l'IMC dans l'échantillon	33
Tableau VI: Valeurs sérique de la cystatine c de notre échantillon	34
Tableau VII: répartition de la cystatine en fonction du sexe	34
Tableau VIII : Répartition de la cystatine en fonction de l'âge	35
Tableau IX : Répartition de la cystatine en fonction de l'IMC	36
LISTE DES FIGURES	
Figure 1 : Structure Secondaire de la cystatine C	7
Figure 2 : Courbe de régression de la cystatine C en fonction de l'âge	35

# **INTRODUCTION**

La cystatine C est une protéine non glycosylée découverte chez l'homme en 1961. Son poids moléculaire est de 13,3 kD avec un pHi de 9,3. Elle est composée de 120 acides aminés et appartient à la famille des inhibiteurs des cystéines-protéinases. Sa concentration est très stable dans le sérum et sa production n'est pas influencée par le sexe, la masse musculaire ou le régime alimentaire [37]. Sa faible masse moléculaire et sa charge nette positive lui permettent d'être librement filtrée par le glomérule rénal. Son principal rôle est d'inhiber les protéases, molécules impliquées dans les phénomènes cancéreux, inflammatoires, les infections virales, l'athérosclérose. Elle est en grande partie réabsorbée par les cellules tubulaires sans sécrétion, ni réabsorption de la forme intacte. Sa concentration sérique ne dépend donc que du débit de filtration glomérulaire (DFG) c'est-à-dire qu'elle augmente en cas d'insuffisance rénale et revient à la normale lorsque la fonction rénale s'améliore [37,14].

De par ses propriétés physico-chimiques et son caractère protéique, elle a été proposée comme nouveau biomarqueur en néphrologie. Elle pourrait ainsi être utile en diabétologie, en cancérologie et dans toutes maladies d'origine hypertensives, source d'altération de la fonction rénale. [37]

Ainsi, l'établissement des valeurs usuelles de la cystatine C chez des sujets présumés sains revêt une importance capitale car toutes variations quantitatives, même relativement faibles peuvent être indicatrices dans les états pathologiques. C'est là le but même de la biochimie clinique, qui est d'apprécier un état pathologique en mesurant le degré de modification qualitative ou quantitative d'un paramètre biochimique.

A ce niveau, les notions de valeurs usuelles, valeurs de références et de sujets présumés sains deviennent très importantes car nous permettront d'orienter notre étude afin d'obtenir des informations un peu plus poussées sur l'intérêt clinique et l'interprétation de la concentration sérique de la cystatine C.

En effet, toute interprétation correcte des résultats produits par le laboratoire a plus de signification que si ces résultats peuvent être interprétés par comparaison avec une série de valeurs dite "de référence" obtenue à partir d'individus sélectionnés selon des critères bien définis (population de référence).

De nombreuses études conduites dans les pays occidentaux ont permis de déterminer la valeur usuelle de la cystatine C dans différents groupes de populations [37,14 ,22]. En Afrique par contre, très peu d'études ont été réalisées sur le sujet. C'est dans ce cadre qu'un projet global d'étude de ce biomarqueur chez des populations noires africaines a été entrepris au niveau du département de Biochimie de l'UFR SPB.

Notre travail s'inscrit dans ce projet et a pour objectif général de déterminer les valeurs usuelles de la cystatine C chez les populations Ivoiriennes noires présumées saines âgées de 50 ans et plus vivants en Côte d'Ivoire.

Nos objectifs spécifiques seront de :

- Décrire les caractéristiques socio démographiques de la population d'étude
- Etablir les valeurs usuelles de la cystatine C chez les sujets âgés de 50 ans et plus présumés sains noirs vivants en Côte d'Ivoire
- -Déterminer les variations physiologiques selon l'âge et le sexe chez les sujets âgés de 50 ans et plus présumés sains noirs vivants en Côte d'Ivoire
- Proposer les valeurs usuelles de la cystatine C chez des sujets occidentaux ayant la même tranche d'âge.

Notre travail s'articulera en deux parties :

- Une première partie relative à la revue de la littérature portant sur la Cystatine c
- Une deuxième partie consacrée à notre étude va décrire la méthodologie utilisée puis les résultats qui en découlent. Ces résultats seront discutés avant de conclure.

**Première partie : REVUE DE LA LITTERATURE** 

### A- LA CYSTATINE C

### I-HISTOIRE DE DECOUVERTE

En 1961, trois auteurs différents décrivent indépendamment une nouvelle protéine par immunoélectrophorèse. Clausen et MacPherson observent cette protéine dans le liquide céphalorachidien (LCR) de patients sains mais ne la retrouvent pas dans le sang [17,54]. Butler lui, retrouve cette protéine au niveau des urines de 79 % de 31 patients présentant une maladie tubulaire [10]. 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- $\gamma$  » ou «  $\gamma$  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) [13, 18, 39]. En 1979, Lofberg et Grubb de l'université de Lund (Malmo, Suède) décrivent le dosage de cette protéine  $\gamma$  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 cinq fois plus élevée que dans le plasma, ce qui explique sa découverte initiale dans le LCR [52].

Chez trois dialysés, les mêmes auteurs constatent des concentrations sériques bien plus élevées que chez des sujets sains et une élévation des concentrations urinaires lors des tubulopathies. Cela leur fait suggérer, alors que la physiologie de cette protéine est complètement ignorée, qu'elle est soumise à la 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) [34], que Brzin et al remarquent la similitude entre cette protéine et

une protéine inhibiteur des cystéines protéinases faisant partie de la famille des cystatines [9].

Ceci a été, ensuite, confirmé par Grubb et al qui renomment la protéine  $\gamma$  trace en « cystatine C » [5].

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 [29]. 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 [2].

L'histoire clinique de la CysC continue en 1984, lorsque Grubb et al suggèrent que son dosage dans le LCR peut contribuer au diagnostic d'une hémorragie cérébrale héréditaire avec amyloidose, les taux dans le LCR étant dans cette pathologie anormalement bas [33]. 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 [36,77], susciter un vif intérêt. Quoique ces deux travaux préliminaires aient été méthodologiquement imparfaits, que les bases physiologiques étayant l'utilisation de la CysC comme marqueur du DFG soient alors faibles et que les auteurs n'aient pas montré de supériorité de la CysC par rapport à la créatinine, l'intérêt pour ce nouveau marqueur était désormais lancé.

### II- STRUCTURE- COMPOSITION CHIMIQUE

La structure de la cystatine C a été difficile à établir car sa dégradation est rapide dans l'urine, le liquide céphalo-rachidien et le liquide séminal [35].

En 1981, grâce à l'addition d'un inhibiteur de la protéinase responsable de cette dégradation dans l'urine, on a pu établir la structure de la molécule.

La cystatine C est une molécule composée de 120 acides aminés non glycosylés et comportant deux ponts disulfures. Sa masse moléculaire est de 13,359 KD. Elle possède également une caractéristique: le résidu proline en position 3, celuici peut subir une modification post-traductionnelle et être transformé en son dérivé hydroxylé. Elle est organisée selon un axe ellipsoïde de diamètre de 30 à 45Å [57] et possède un caractère basique (point isoélectrique de 9,3), et une charge positive au pH physiologique [56].

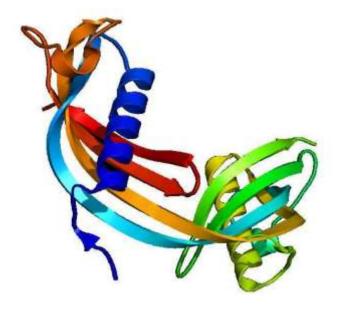


Figure 1 : Structure Secondaire de la cystatine C [37]

### III- ISOLEMENT OU FAMILLE

Les cystatines constituent une superfamille comprenant trois familles différenciées par deux critères : la structure et les propriétés des molécules qui les composent.

### 1-Famille1 : famille des stéfines ou cystatines intracellulaires

Cette première famille est constituée par les cystatines A et B encore appelées stéfines. Ces deux molécules sont constituées par une chaîne polypeptidique de 98 acides aminés sans ponts disulfures ni glycosylations. Elles ont une fonction essentiellement intracellulaire.

### 2-Famille2: famille des cystatines ou cystatines extracellulaires

Cette deuxième famille regroupe les cystatines S, SN, SA et C. Elles sont constituées par une chaîne polypeptidique unique de 120 acides aminés avec deux ponts disulfures près de leur extrémité C- terminale. Elles sont présentes dans de nombreux fluides extracellulaires. Les modifications post-traductionnelles des trois chaînes polypeptidiques SN, SA, et S sont semblables [3], par conséquent une réactivité immunochimique croisée est possible.

En revanche, les 120 acides aminés constituant ces trois polypeptides ne montrent que 50% d'homologie avec ceux de la cystatine C, la possibilité de réaction croisée est donc moins importante.

La cystatine S est principalement retrouvée dans les sécrétions salivaires, les larmes et le sperme. Par contre, et contrairement à la cystatine C, elle est peu représentée au niveau extracellulaire.

Stéfines et cystatines ne possèdent qu'un seul site d'interaction avec les protéinases à cystéine.

## 3- Famille3: familles des kininogènes ou cystatines intravasculaires

Ce sont des protéines plus complexes ayant deux parties communes avec la famille des cystatines : les sites de glycosylations et un pont disulfure.

Leur fonction est de réguler les protéinases à cystéine au niveau extracellulaire comme le feraient les précurseurs de la bradykinine et les cofacteurs intervenant dans la coagulation.

On les trouve au niveau du plasma et du liquide synovial et elles possèdent trois sites d'interaction avec les protéinases à cystéine (par duplication du gène) dont un est inactif. On connaît trois types de kininogènes:

le L-kininogène, le H-kininogène et le T-kininogène (thiostatine).

### **4- Famille 4:**

A cette famille, sont assimilées:

- La glycoprotéine humaine riche en histidine
- La fétuine

Elles contiennent chacune deux sites dont l'évolution est semblable à celle des domaines à cystéine, mais elles ne sont pas inhibitrices des protéases.

On peut conclure que la superfamille des cystatines humaines est subdivisée en trois grands groupes résumés dans le tableau I:

<u>Tableau I</u>: Les trois familles de cystatines humaines et leurs principaux constituants

Famille 1	Famille 2	Famille 3	
Cystatines intracellulaires	Cystatines extracellulaires	Cystatines intracellulaires	
Cystatine A	Cystatine C	Kininogène de bas poids	
Cystatine B	Cystatine S	moléculaire (L-kininogène	
	Cystatine SA	Kininogène de poids	
	Cystatine SN	moléculaire élevé	
		(H-kininogène)	

### IV-LOCALISATION

La cystatine C est présente dans le cytoplasme de nombreuses cellules humaines et simiesques [35]. On a ainsi pu mettre en évidence, par des méthodes immuno histochimiques (utilisant des anticorps monoclonaux et polyclonaux spécifiques), que la molécule est présente chez le singe, dans le cytoplasme de cellules non néoplasiques telles que les cellules adénohypophysaires à LH, FSH, pancréatiques (îlots de Langerhans), thyroïdiennes, médullo-surrénaliennes et neuronales.

La cystatine C a été également retrouvée dans des cellules néoplasiques, notamment celles d'adénomes post hypophysaires, dans des cellules pancréatiques, thyroïdiennes et cellules secrétant de la norépinephrine induisant un phéochromocytome (pathologie hypertensive). La cystatine C est principalement localisée au niveau du système nerveux central [46] car elle y est 5,5 fois plus concentrée que dans le plasma. A ce niveau, elle est synthétisée par les neurones corticaux, mais aussi par la microglie et les astrocytes, la cystatine C est donc une molécule essentiellement extracellulaire.

Sa concentration urinaire est faible chez le sujet sain, de l'ordre de 0,03 à 0,3mg/j. [56] .Elle est filtrée librement par le glomérule rénal du fait de sa charge positive au pH physiologique.

Elle est dégradée dans les urines par des enzymes protéolytiques, ce qui expliquerait les fortes variations de sa concentration. En effet, la cystatine C étant très stable dans le sérum, l'organisme semblerait compenser en éliminant plus ou moins la molécule dans les urines, ce qui induirait une concentration urinaire très variable.

### V-METABOLISME DE LA CYSTATINE C

La cystatine c appartient à la famille des inhibiteurs de la cystéineprotéinase [69]. Elle est synthétisée et sécrétée de façon constante par toutes les cellules nucléées du corps. Le gène codant pour la protéine fait partie des gènes de ménage ou housekeepinggene, dont l'expression est continue. La production de la cystatine C est peu influencée par le sexe, la masse musculaire, l'âge, ou le régime alimentaire [68]. Son dosage sanguin ne varie pas au cours du nycthémère [16]. Son faible poids moléculaire ainsi que sa charge positive lui permettent d'être librement filtrée au niveau de la membrane glomérulaire. Elle est ensuite réabsorbée puis entièrement catabolisée par les cellules du tube contourné proximal, sans sécrétion ni réabsorption de la forme intacte. La concentration plasmatique de la cystatine C semble dépendre principalement du mais il est néanmoins possible que des variations de production influencent sa concentration. En effet, une étude a récemment évoqué une possible modification de la production de la cystatine C par la fonction thyroïdienne [30,45] (augmentation en cas d'hyperthyroïdie, diminution en cas d'hypothyroïdie) et par de multiples autres facteurs (inflammation, tabac, etc.). La concentration urinaire de cystatine C est très faible, exceptée en cas d'atteinte tubulaire proximale.

### VI- NOTIONS DE VALEUR DE REFERENCE

### VI-1 – QUELQUES DEFINITIONS

### VI-1-1-Sujet sain

C'est un sujet qui ne présente aucune atteinte pathologique ou anomalie [24]

### VI-1-2- Valeurs de référence

On entend par « valeur de référence », une valeur observée dans un groupe particulier d'individus présentant un état de santé défini en fonction des propriétés à observer [73].

Ce groupe d'individu représente un ensemble homogène par l'application des critères de variation des paramètres biologiques dans le tri des individus.

### VI-1-3- Valeurs usuelles [60]

Lorsqu'on effectue les mesures sur une population non triée ou mal définie, on obtient ce qu'on appelle des « valeurs usuelles ». Elles sont établies sans définition de critères et correspondent à des valeurs observées dans la population en générale.

### VI-1-4- Individus de référence [75, 76]

Ce sont tous les 'individus qui ont été sélectionnés selon des critères bien définis

### VI-1-5- Population de référence [75,76]

Elle comprend tous les individus susceptibles de servir de référence

### VI-1-6- Echantillon de référence [75,76]

C'est un sous-ensemble formé d'un nombre adéquat d'individus issus de la population de référence.

### VI-1-7 - Conditions d'obtention des valeurs usuelles [43,23]

La production des valeurs usuelles nécessite une population saine uniquement. Au contraire, la production des valeurs de référence nécessite une population saine et la définition d'une méthode logique conduisant d'une part, à la sélection des ensembles de référence ou population homogène, d'autre part, à l'obtention de valeurs de référence pour un individu donné et cette production nécessite aussi la collaboration des cliniciens, des biologistes, des épidémiologistes, des statisticiens et des techniciens.

Les étapes ci-dessous doivent être suivies pour obtenir des valeurs usuelles :

- Préparer les sujets pour le prélèvement
- Traiter les spécimens biologiques
- Effectuer les analyses dans les conditions biens définies
- Traiter les résultats obtenus par des méthodes statistiques adéquates.

### VI-1-7-1 -Choix des individus

Il est fait à l'aide d'un questionnaire édité sous forme d'un fichier individuel de renseignements et auquel chaque sujet est soumis.

### VI-1-7-1-1 - Différentes pathologies

Les pathologies sont responsables des perturbations caractéristiques subies par certains paramètres biochimiques.

### VI-1-7-1-2-Facteurs susceptibles d'induire les variations physiologiques

Parmi ces facteurs, nous avons ceux qui proviennent du sujet lui-même et ceux qui existent entre les sujets.

Les variations entre les sujets résultent des différences d'ordre génétique, d'âge, de sexe, de taille, etc....

### VI-1-7-1-3-Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion sont par définition, non maîtrisables. Ils entraînent un biais incontrôlable variable d'un individu à un autre [63].

En pratique courante, il faut essentiellement chercher à exclure :

### - Les sujets atteints de pathologies

La non-élimination des sujets malades de la population d'étude va introduire un biais important. Ces sujets seront éliminés soit par l'examen clinique, soit par un interrogatoire sur questionnaire.

### -Les sujets prenant des médicaments.

L'influence de la prise des médicaments sur les constituants biologiques sanguins et urinaires est de plus en plus abondante. C'est pourquoi, afin d'éviter une augmentation artificielle de l'intervalle des valeurs extrêmes, il faut en général éliminer de la population les sujets prenant des médicaments.

**-Les sujets étant dans des états physiologiques particuliers** tels que la grossesse, l'exercice musculaire intense, la surcharge pondérale et la maigreur.

-Les sujets consommant de façon régulière et importante de l'alcool.

### VI-1-7-1-4. Critères de partition

Ces critères permettent de définir les individus en sous-ensemble homogènes. Ils dépendent de la constitution propre des individus et aussi de leur environnement.

Ces critères sont nombreux, mais nous ne citerons que les principaux (l'âge, le poids, le sexe, la taille, l'ethnie).

Outre les facteurs physiologiques, on peut également énumérer les facteurs analytiques. Ces facteurs se subdivisent en deux :

- \* Les facteurs analytiques de type pré-instrumental définis comme une erreur rassemblant toutes les sources de variations.
- \* Les facteurs analytiques de type instrumental : ils sont dus aux techniques de dosage donc sont liés :
- à la technicité du réalisateur de l'examen
- aux qualités de la méthode qui sont :

- l'exactitude de la méthode.
- la précision de la méthode
- à la qualité de l'appareillage.

Les variations analytiques doivent être maintenues à un faible niveau pour ne pas augmenter l'incertitude d'un résultat individuel lors de son interprétation.

### VI-1-7-2 choix de la méthode de détermination des paramètres de référence

Le calcul des intervalles de référence se fait par différentes méthodes statistiques dont le choix dépend de la nature de la distribution des valeurs de références. Par conséquent, il faut au préalable examiner la distribution obtenue afin de déterminer la méthode statistique adéquate devant être utilisée pour établir l'intervalle de référence.

Trois types de méthodes sont ainsi proposés :

- les méthodes intuitives
- les méthodes non paramétriques
- les méthodes paramétriques

### VI-1-7-2-1. Méthode intuitive

Elle est utilisée lorsque l'échantillon est constitué d'un nombre très faible de valeurs de référence. C'est notamment lorsqu'il est difficile d'obtenir des individus répondant aux caractéristiques requises par les critères de partition et d'exclusion. Dans ces circonstances, aucune règle générale ne s'impose, car chaque situation est un cas particulier.

Néanmoins, on peut appliquer les méthodes paramétriques ou non paramétriques en considérant les résultats avec les réserves qui s'imposent.

La méthode non paramétrique conduit le plus souvent à prendre comme limites de référence les valeurs extrêmes observées, c'est-à-dire la plus petite et la plus grande valeur de référence.

Pour utiliser la méthode paramétrique, il faut vérifier que l'échantillon obtenu provient d'une distribution de type connu, par exemple normale et ici aussi, l'effectif réduit de l'échantillon requiert d'être prudent. La règle qui prévaut est donc celle du bon sens. Une solution consiste à fournir à l'utilisateur la liste complète des valeurs de référence obtenues ou l'intervalle défini par les valeurs extrêmes ou tout autre point de repère permettant d'interpréter une valeur observée.

### VI-1-7-2-2. Méthode non paramétrique

C'est une méthode d'estimation des quantiles

### **A** Calcul des quantiles

Pour estimer le quantile  $X_{0,025}$ , il suffit de prendre la valeur dont le rang est égal à 0,025 (n+1 ). De même pour estimer le quantile  $X_{0,975}$ , on recherche la valeur dont le rang est égal à 0,975 (n+1).

Il arrive souvent que les nombres 0,025 (n+1) et 0,975 (n+1) ne soient pas des entiers, dans ce cas on interpole le quantile entre les deux rangs qui contiennent ce nombre.

### **\*** Intervalles de confiance des limites de référence

Après avoir estimé les quantiles  $X_{0,025}$  et  $X_{0,975}$ , on peut déterminer les intervalles de confiance pour chacune des deux limites et il existe des tables à cet effet [4].

Toutefois leur utilisation requiert que l'on dispose d'au moins 120 observations [60].

### VI-1-7-2-3. Méthode paramétrique

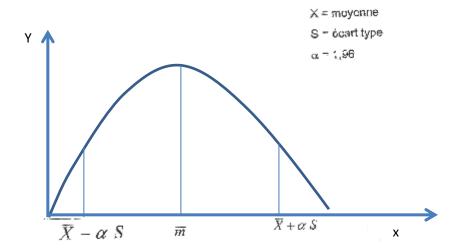
La méthode paramétrique décrite est applicable à des distributions normales. La distribution normale est la loi de probabilité la plus connue. Elle se caractérise

par sa forme en cloche et par la propriété remarquable d'être déterminée entièrement à partir de deux paramètres ; la moyenne et l'écart type.

### **Tests de normalités**

Il existe de très nombreuses techniques statistiques permettant de vérifier l'hypothèse que l'échantillon des valeurs de référence dont on dispose est extrait d'une population normale [70].

### **Exemple de distribution normale**



Si la distribution des valeurs n'est pas normale, on peut essayer l'une ou l'autre transformation des valeurs et réévaluer l'hypothèse sur les valeurs transformées.

Si le test s'avère encore négatif, on utilisera la méthode non paramétrique.

On vérifiera alors si les valeurs transformées suivent ou non une loi normale.

On estime ensuite les quantiles  $X_{0,025}$  et  $X_{0,975}$  à partir des valeurs originelles en appliquant la transformation inverse.

Il convient d'insister ici sur le fait que la transformation mathématique des valeurs de référence est un simple outil pour estimer les quantiles et qu'elle n'a aucune signification biologique en soi.

Par contre, l'existence d'une distribution log-normale ou autre peut avoir un substratum physiologique.

Les différentes transformations mathématiques de la distribution sont :

- -le logarithme
- la racine carrée
- -la puissance de 10
- le carré des valeurs observées
  - **\*** Estimation des quantiles

Si les tests de normalité s'avèrent concluants éventuellement après transformation des valeurs, on calcule la moyenne arithmétique X et l'écart type S de l'échantillon des n valeurs de référence.

Les quantiles estimés sont alors donnés par les deux relations :

$$X_{0.025} = X - 1.96S$$

$$X_{0,975} = X + 1,96S$$

En fait la valeur 1,96 est le quantile 0,975 de la distribution gaussienne, c'est-àdire normale de moyenne 0 et d'écart type 1.

Le fait que l'on ait 1,96 de chaque côté provient du caractère symétrique de la distribution normale. Si l'effectif (n) est faible, il convient de remplacer la valeur 1,96 par Qt (0,975; n-1) c'est-à-dire quantile 0,975 de la distribution du t de Student à n-1 degrés de liberté.

### **❖** Intervalle de confiance des limites de référence

L'intervalle de confiance au niveau d'incertitude 0,10 des limites de référence  $X_{0,975}$  et  $X_{0,975}$  est obtenu en soustrayant et en ajoutant la quantité  $d = \frac{2,81 \text{ S}}{\sqrt{n}}$  de chacun des deux quantiles.

### VI-2 -METHODE DE DOSAGE

Le dosage de la cystatine C peut s'effectuer par différentes techniques.

# VI-2-1-Immunoenzymologie : méthode ELISA ou « Enzyme Liked Immuno Sorbent Assay

C'est une méthode de dosage indirect par compétition, utilisable pour les petites molécules de poids moléculaire inférieur à 500D. L'anticorps (Ac) fixé sur une surface solide, est en contact avec le liquide dans lequel se trouve la molécule à doser. On ajoute l'analyte marqué ; il y a alors compétition entre les deux types d'antigène, et après lavage, l'activité radioactive sur la phase solide est déterminée. On obtient alors la concentration du spécimen à doser. Mais cette technique est longue. Plus la radioactivité fixée sur le support est élevée moins la concentration de la protéine à doser est faible. [37, 82]

### VI-2-2 -Immunoturbidimetrie:

### Particle Enhanced Turbidimétric Immunoassay (PETIA) [55,48]

La turbidimétrie mesure le trouble produit par la précipitation du complexe Ag-Ac qui diminue l'intensité du faisceau émergent par rapport au faisceau incident.

On mesure l'absorption de la lumière (ou plus exactement non transmise) due au trouble formé par le précipité.

### VI-2-3-Immunonéphélométrie (PENIA) [55,27]

Cette technique mesure la diffraction du faisceau incident, à angle fixe produite par la précipitation du complexe [Ag-Ac].La source produit une radiation VALEURS USUELLES DE LA CYSTATINE C CHEZ LES SUJETS AGES DE 50 ANS ET PLUS PRESUMES SAINS EN COTE D'IVOIRE

lumineuse d'une longueur d'onde de 840 nm, et le complexe [Ag-Ac] formé est

de petit diamètre.

Ces deux dernières méthodes possèdent l'avantage d'être rapides (la mesure

s'effectue en 15 minutes) et donnent des résultats homogènes.

VI-3- VALEURS USUELLES

Les valeurs de la cystatine C sérique varient de manière non significative selon

les techniques de dosage et les laboratoires.

A titre indicatif, entre 1 et 50 ans : 0,7 à 1,21mg/L

> 50 ans: 0,84-1,55 mg/L [59]

VI-4- VARIATIONS PHYSIOLGIQUES

Parmi les facteurs extra-rénaux pouvant influencer les valeurs de CysC chez des

sujets sains, l'âge et le sexe ont été les plus étudiés.

Les travaux les plus récents ont montré que chez les adultes de moins de 60 ans,

les concentrations de Cys C sont plus faibles chez les femmes que chez les

hommes, cette différence disparaissant au-delà de 60 ans [32,45]. Ces résultats

contredisent les travaux plus anciens qui ne préconisaient pas l'établissement de

valeurs de référence selon le sexe [59,25]

L'âge est également un facteur de variabilité de la cystatine C. Ainsi, des valeurs

plus élevées sont retrouvées chez les nouveau-nés quel que soit le sexe, le poids

ou la taille des enfants [8], y compris les prématurés [28].

Elles déclinent après la naissance pour rejoindre des valeurs identiques à celles

de l'adulte à l'âge de 4 ans. Il convient cependant d'être prudent en particulier

pour les très jeunes enfants et les prématurés chez qui les valeurs élevées de

CysC pourraient refléter un DFG bas dans le cadre d'un processus de maturation

rénale [28]. Chez l'adulte, la plupart des études montrent une influence significative de l'âge sur les concentrations de CysC, impliquant des valeurs de référence différentes pour les sujets de plus de 50-60 ans [32,59]

### VI-5- VARIATIONS PATHOLOGIQUES

#### VI-5-1 Influence de l'inflammation

Si l'on a cru que la production de Cys C était indépendante de l'inflammation [68], il semble être acquis désormais que l'IL6 induit une diminution de l'expression de Cys C, au moins dans les cellules dendritiques [44].

Cette association entre marqueurs inflammatoires (CRP, IL-6 et TNF) et cystatinémie a été retrouvée dans la majorité des études démontrant le lien entre cystatine C et maladie cardiovasculaire [49,53]. Toutefois, l'influence de l'inflammation sur la concentration plasmatique de cystatine C reste quelque peu débattue, elle semble bien moindre que pour d'autres protéines de poids moléculaire moyen en cas d'inflammation sévère (comme la bêta 2 micro globuline, par exemple) [80].

### VI-5-2 Au cours de l'insuffisance rénale:

Le poids moléculaire et la charge positive de la molécule font qu'elle est librement filtrée au niveau glomérulaire. Elle est ensuite quasiment entièrement réabsorbée et catabolisée au niveau du tube contourné proximal.

La concentration plasmatique de la cystatine C ne semble donc être influencée que par le DFG.

La concentration plasmatique/sérique de cystatine C est un marqueur plus performant que celle de la créatinine pour le diagnostic de l'insuffisance rénale. Elle augmente en cas d'insuffisance rénale et revient à des valeurs normales lorsque la fonction rénale s'améliore. [1]

### VI-5-3 Après transplantation rénale:

La concentration plasmatique/sérique de la cystatine C diminue plus rapidement que celle de la créatinine dans les jours suivant l'opération, montrant plus rapidement l'activité du greffon et reflétant la reprise de la fonction rénale. La concentration de la Cys C retrouve une ligne de base stable environ 6 jours après la transplantation. [6]

### VI-5-4 Autres situations pathologiques:

La concentration plasmatique/sérique de cystatine C s'élève au cours du mélanome malin, et en cas d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine [65]

### VI-6 – INTERÊT EN PATHOLOGIE

La cystatine C présente un intérêt dans l'évaluation de la fonction rénale dans différents sous-groupes de populations

### VI-6-1 – Cystatine C et Insuffisance rénale :

La cystatine C sanguine (plasma ou sérum) a été proposée en 1985 comme un nouveau marqueur du débit de filtration glomérulaire par une équipe suédoise [77].

Sa concentration sérique serait indépendante du sexe, de l'âge avant 50 ans et de la masse musculaire du patient [66].

Sa concentration sérique est inversement proportionnelle au DFG. Pratiquement absente de l'urine en condition normale, sa concentration urinaire augmente d'environ 200 fois en cas de dysfonction tubulaire et constituerait par conséquent un meilleur facteur prédictif de l'insuffisance rénale. En effet, le dosage de la créatinine sérique surestime le DFG en raison d'une sécrétion de la créatinine par les cellules tubulaires, la créatinine

plasmatique n'est pas suffisamment sensible pour détecter les IRC débutantes de diverses origines (hypertension, diabète, etc.) [81], contrairement à la cystatine C. La concentration de cystatine C commence à s'élever pour un débit de filtration glomérulaire inférieur à 88 ml/min/1,73m² tandis que la concentration de créatinine ne devient pathologique que lorsque le DFG chute en dessous de 75 ml/min/1,73m² [47].

La cystatine C serait donc un marqueur beaucoup plus sensible et précoce que la créatinine pour des modifications modérées de la fonction rénale [47].

L'utilité de la cystatine C est également indéniable en cas d'insuffisance rénale aiguë. L'IRA est fréquente chez les patients hospitalisés et en l'absence de traitement spécifique, sa détection précoce est cruciale, afin d'en corriger la cause et d'en ralentir la progression. Le dosage de la cystatine C permet de diagnostiquer une IRA 48 heures avant la créatinine plasmatique [47].

### VI-6-2 – Patients cirrhotiques

Le dosage de la créatinine plasmatique et la mesure de la clairance de la créatinine ne sont pas un bon reflet du DFG chez les cirrhotiques. En effet, il existe fréquemment une amyotrophie marquée dans cette population et la présence d'une hyper bilirubinémie peut interférer avec le dosage de la créatinine. Un défaut de conversion de la créatine en créatinine par le foie peut encore accentuer l'imprécision des mesures basées sur la créatinine. Plusieurs études ont montré que la mesure de la cystatine C est significativement meilleure par rapport à la créatinine [85,67]. L'utilisation de la cystatine C pourrait être un marqueur plus précis et facile à réaliser chez les patients cirrhotiques.

### VI-6-3- Greffés rénaux

Plusieurs études ont été faites chez les transplantés pour déterminer l'utilité de la cystatine C dans l'évaluation de la reprise de fonction rénale en

postopératoire immédiat ou pour diagnostiquer une insuffisance rénale du greffon. Certains résultats parlent en faveur de la supériorité de la cystatine C alors que d'autres ne retrouvent pas cette différence. La cystatine C semble sous-estimer la valeur du DFG chez les transplantés [7]. Les résultats pourraient être faussés par différents paramètres (formation de macromolécules non filtrées entre la cystatine C et les immunoglobulines [7], possible augmentation de la production de la cystatine C par les corticoïdes [72], interférence du dosage de cystatine C avec certains immunosuppresseurs, etc.). Il est donc important de tenir compte d'une éventuelle corticothérapie dans l'interprétation des concentrations de cystatine C chez ce type de patients et de nouvelles études seront nécessaires avant d'obtenir des conclusions définitives.

### VI-6-4- Patients diabétiques

Au vu de l'incidence en augmentation et de la haute prévalence de la néphropathie diabétique il n'est pas surprenant que la cystatine C ait été étudiée spécifiquement chez les patients diabétiques. Son intérêt est en effet potentiellement important pour ce qui est du dépistage précoce de la néphropathie diabétique, maladie pour laquelle une prise en charge thérapeutique précoce est certainement profitable. [51]

### VI-6-5 Patients âgés

Les études épidémiologiques [58,20] soulignent la forte prévalence des néphropathies chez les sujets âgés. Ainsi les registres américains retrouvent une prévalence de la micro-albuminurie de 18 % chez les sujets de 60 à 69 ans et de 30 % chez les sujets de plus de 70 ans [58]. De la même façon, la prévalence du stade 3 chez les plus de 70 ans (estimation du DFG < 60 ml/min/1,73 m2) est estimée autour de 35 % [20]. Les données françaises confirment l'augmentation de la prévalence de l'insuffisance rénale en fonction de l'âge. Le registre REIN observe en France une prévalence de 2042 patients dialysés par million d'habitants après 75 ans avec une nette prédominance masculine [71].

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique avant le stade de la dialyse est moins bien documentée.

En pratique, l'estimation des fonctions rénales chez les sujets âgés repose sur la détermination de la créatinine et les équations prédictives qui en découlent. Pourtant la sarcopénie liée au vieillissement entraîne une baisse de la production de la créatinine. Les équations prédictives incluant l'âge et le sexe prennent partiellement en compte cette donnée.

Toutefois, la formule de Cockcroft et Gault sous-estime systématiquement le DFG chez le sujet âgé [31]. Le MDRD, plus fiable, ne peut toutefois prendre en compte qu'une baisse moyenne de la masse musculaire et de la créatinine liée à l'âge [19]. L'inflammation, la malnutrition et le déconditionnement musculaire (souvent associés aux pathologies chroniques comme l'insuffisance cardiaque ou les broncho-pneumopathies) peuvent encore accentuer les anomalies du métabolisme musculaire et affecter la valeur des équations prédictives basées sur la créatinine [38, 64, 79]. Dès lors, la CysC peut apparaître comme un marqueur alternatif. Les valeurs de cystatinémie augmentent avec l'âge surtout au-delà de 70 ans [32,40]. Ainsi, une élévation de 0,045 mg/L tous les dix ans a été récemment rapportée [40].

Cette élévation peut théoriquement être liée à des facteurs rénaux (dégradation des fonctions rénales en fonction de l'âge) [32,26] ou à des facteurs extra-rénaux [84] posant la question de normes spécifiques chez le sujet âgé. Parmi les facteurs extra-rénaux les plus souvent observés, figurent l'inflammation [42, 74, 78] et les traitements par glucocorticoïdes [84].

Enfin, malgré des résultats contradictoires, un lien entre un polymorphisme sur le gène de la CysC (CST3 sur l'exon 1) et la maladie d'Alzheimer a été fortement suggéré [11, 15, 50]. Très récemment, une étude taïwanaise a montré que les concentrations de CysC circulante étaient

### VALEURS USUELLES DE LA CYSTATINE C CHEZ LES SUJETS AGES DE 50 ANS ET PLUS PRESUMES SAINS EN COTE D'IVOIRE

négativement associées à la présence du polymorphisme CST3 et significativement plus bas chez les sujets Alzheimer [15]. Au total, chez le sujet âgé, la CysC paraît moins sensible aux facteurs métaboliques et extra-rénaux que la créatinine [84].

# Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE

### I-MATERIEL ET METHODES DE L'ETUDE

#### I.1-MATERIEL

### I.1.1- Cadre, Période et type d'étude

Notre étude s'est déroulée à la formation sanitaire de Blockauss pour le recrutement des patients, en collaboration avec le laboratoire du service d'aide médicale d'urgence (SAMU) de Cocody. Elle s'est étendue sur une période de quatre mois, allant de Juin 2016 à Septembre 2016. Il s'agit d'une étude transversale.

### I.1.2- Population de l'étude

Notre étude a porté sur des sujets âgés de 50 ans et plus tous venants apparemment sains recrutés après une sensibilisation, au sein de la formation sanitaire de Blockhauss. Ainsi un échantillon a été constitué sur la base de fiche d'enquête selon les critères ci-après :

### I.1.2.1-Critères d'inclusion

- Sujets de sexe masculin ou féminin ;
- Age supérieur ou égal à 50ans ;
- Indemne d'insuffisance rénale :
- Protéinurie négative à la bandelette urinaire ;
- Créatinine normale (homme: 7-13 mg/l, femme: 5-12mg/l);
- De bonne santé apparente non diabétique et non hypertendu

#### I.1.2.2-Critères de non inclusion

- Sujets sans pathologies inflammatoires;
- Sujets n'ayant pas de thérapie sous corticoïdes ;
- Sujets n'ayant pas subi d'examen clinique.

Ainsi, 78 sujets répondant à ces critères ont été retenus. Ils ont tous donné leur consentement éclairé.

### I .1.3-Appareillage et réactifs

### I.1.3.1-L'appareillage

La cystatine c a été dosée sur un automate de type Cobas Intégra 400+ série 398477.

### I.1.3.2- Les réactifs

Les réactifs utilisés pour le dosage sérique de la cystatine c proviennent des laboratoires Roche.

### I.2- METHODES

### I.2.1-Méthodes d'analyse biologiques

### I.2.1.1- Phase pré-analytique

Les patients retenus ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin veineux au pli du coude, à jeun sur un tube sec (sans anticoagulant) sous vide.

Le sérum a été recueilli après centrifugation à 3500tr/min pendant 5min et le dosage de la cystatine C a été effectué ultérieurement à partir d'aliquotes congelés à -20°C.

### I.2.1.2- Phase analytique

### I.2.1.2.1-Méthode de dosage de la cystatine C

Le dosage est immunologique et se fait par la technique de PETIA (**Particle Enhanced Turbidimétric Immunoassay**). Les résultats sont exprimés en mg/L [48, 27].

### Principe de la technique PETIA

Le principe du dosage est basé sur un test immuno- turbidimétrique sur particule de latex. La cystatine C humaine s'agglutine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps anti- cystatine C.

L'intensité de la lumière transmise par le complexe formé est mesurée par turbidimétrie à 546nm et est proportionnelle à la concentration de cystatine C contenue dans l'échantillon [27].

### I.2.2-Méthodes d'analyse des données

### I.2.2.1- Traitement des données

La saisie des données a été effectuée sur le logiciel Word 2010

Nos tableaux et graphiques ont été réalisés à l'aide des logiciels Word et Excel 2010.

### I.2.2.2- Analyse des données

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne, l'écart- type et les extrêmes, la médiane, les percentiles.

L'analyse des données ont été faite à partir du logiciel SPSS.v18

La comparaison des moyennes a été effectuée par le test U de Mann-Whitney.

Le degré de signification des tests a été considéré significatif pour toute valeur de la p-value <5%.

### **II- RESULTATS**

### **II.1-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES**

### II.1.1- Le sexe

Tableau II: Répartition des patients selon le sexe

	Effectifs	Pourcentage (%)
Hommes	26	33,3
Femmes	52	66,7
Total	78	100,0

Le sex-ratio (H/F) de notre échantillon est de 0,5 en faveur de la femme, la féminisation de l'échantillon est marquée.

### II.1.2-L'âge

Tableau III : Répartition des patients selon l'âge

	Effectif	Pourcentage (%)
[50-60[ans	45	57,7
≥60 ans	33	42,3
Total	78	100,0

L'âge moyen des sujets était de 59,4±8,06 ans.

L'âge des sujets variait de 50 à 80 ans.

Les sujets âgés de 50 à 59 ans prédominaient (57,7%).

### II.1.3- L'indice de masse corporel (IMC)

Tableau IV : Valeurs de l'IMC de l'échantillon

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Variance	Mini	Maxi
IMC kg/m²)	25,04	5,60	23,66	031,41	15,85	39,03

La valeur moyenne de l'IMC était de  $25,04 \pm 5,6$  (kg/m<sup>2</sup>)

Tableau V : Distribution de l'IMC dans l'échantillon

Les sujets de notre échantillon ont été catégorisés selon leur indice de masse corporelle (I.M.C.)

IMC	Signification	Effectif	Pourcentage (%)
<18,5	Maigre	7	9,0
[18,5-25[	Normal	35	44,9
[25-30[	Surpoids	21	26,9
>30	Obèse	15	19,2
Total		78	100,0

L'IMC variait de 16,9 à 38,9 kg/m<sup>2</sup>.

Les sujets en surpoids et obèses représentaient respectivement 46,1% des cas.

Les sujets normaux étaient plus nombreux avec une proportion de 44,9%.

### **II.2-DONNEES BIOLOGIQUES**

### II.2.1- La cystatine C

Tableau VI: Valeurs sérique de la cystatine c de notre échantillon

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Centile 2,5	Centile 97,5
Cystatine C (mg/L)	0,99	0,23	1,02	0,49	1,60

La valeur moyenne de la cystatine C des sujets était de  $0,99 \pm 0,23$ mg/L La concentration de cystatine C des sujets variait de 0,43 à 1,63 mg/L.

### II.2.2-Cystatine C selon le sexe

Tableau VII: répartition de la cystatine en fonction du sexe

	SEXE		
	Homme (n=26)	Femme (n=52)	P
	Moy± ET	Moy± ET	0,70
<b>Cystatine C</b>	$0.97 \pm 0.27$	$0.99 \pm 0.21$	(NS)
(mg/L)	0,21 = 0,21	0,27 = 0,21	(110)

La cystatine C ne varie pas en fonction du sexe (p=0,70).

### II.2.3-Cystatine C selon l'âge

Tableau VIII : Répartition de la cystatine en fonction de l'âge

	AGE		
	[50-60[ans (n=45)	≥60ans (n=33)	P
	Moy± ET	Moy± ET	0,001
Cystatine C (mg/L)	0,91± 0,21	1,08± 0,22	(S)

L'augmentation de l'âge des patients entraine une augmentation de la concentration de la cystatine C dans le sang de manière significative (P=0,001).

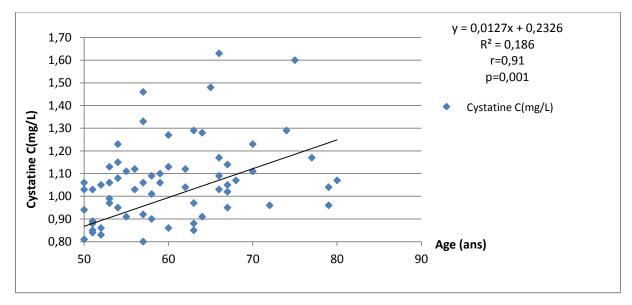


Figure 2 : Courbe de régression de la cystatine C en fonction de l'âge

### II.2.4-Cystatine C selon l'IMC

Tableau IX : Répartition de la cystatine en fonction de l'IMC

	IMC (kg/m²)				
	<18,5	[18,5-25[	[25-30[	≥30	P
	$Moy \pm ET$	$Moy \pm ET$	Moy±ET	Moy±ET	0.077
Cystatine C (mg/L)	1,19±0,20	0,99±0,25	0,92±0,22	0,98±0,17	0,077

La cystatine C sérique n'est pas liée à l'IMC (p=0,077)

### **DISCUSSION**

### 1.- Le sexe

Le sex-ratio (H/F) de notre population est de 0,5 en faveur de la femme.

Cette observation est contraire au sex-ratio (H/F) en côte d'ivoire pour la même tranche d'âge qui est de 1,008 en faveur de l'homme selon la pyramide des âges de la population ivoirienne de 2010 **[62].** 

Nous avons également établi que la concentration plasmatique de la cystatine C qui est de 0,97±0,27 mg/L chez l'homme et de 0,99±0,21 mg/L chez la femme n'est pas influencée par le sexe (p=0,70). La fluctuation observée est donc due à l'échantillonnage.

Cette observation va dans le même sens que les travaux de Krummel T et al [47] qui affirme une absence d'influence du sexe sur la concentration de cystatine C. Cela présente un avantage et semble être un marqueur plus sensible pour détecter une altération débutante de la fonction rénale. Elle augmente 8 à 12 h après l'agression, lorsque se développe une insuffisance rénale aiguë (IRA), 24 à 48 h avant l'augmentation de la créatinine. [41]

### 2- L'âge

Selon notre étude, nous avons une augmentation de la concentration de cystatine C avec l'âge des sujets. En effet, nous avons trouvé que chez les sujets d'âge compris entre [50-60 ans [, la valeur moyenne de la cystatine C est de 0,91±0,21mg/L et chez ceux d'âge supérieur ou égal à 60 ans, la valeur moyenne de la cystatine C est significativement élevée.

L'augmentation de l'âge a donc une influence sur la concentration de cystatine C (p=0,001).

Ce résultat est en accord avec les travaux de M. Guyon [37] et ceux de Finney H et Col [26] qui attribuent cette variation à un vieillissement physiologique.

### 3- L'indice de masse corporelle

Nous n'avons trouvé aucune variation significative de la cystatine C avec l'IMC p=(0,077).

Ces résultats sont corroborés par Keevil et al **[41]** etVinge et al **[83]** qui ont montré dans leur étude que l'IMC ne possède aucune influence : la concentration de la cystatine C n'est pas corrélée avec la diminution de la masse musculaire.

# 4- Valeur moyenne cystatine C de la population d'étude et valeur usuelle en Europe

La comparaison de la valeur moyenne de la concentration de cystatine C de notre population d'étude (0,99±0,23 mg/L) à celle de la valeur européenne 1,19±0,36 mg/L [59] pour la même tranche d'âge nous permet de conclure que la différence observée est non significative (p=0,78).

Cela pourrait être dû soit à : la cohérence interne entre les résultats des différents examens effectués ; la physiopathologie (demi-vie des analytes, etc.) ; les variations biologiques intra-individuelles et inter-individuelles ; l'incertitude de mesure des résultats avec les techniques analytiques utilisées [61]

Cette variation physiologique va dans le même sens que les travaux d'Etienne Cavalier qui dit que la concentration sanguine de cystatine C n'est pas influencée par le sexe, la masse musculaire, mais influencé par l'âge. [12]

### **CONCLUSION**

L'objectif général de notre étude transversale était de déterminer les valeurs usuelles de la cystatine C d'une population ivoirienne de référence constituée d'individu d'âge supérieur ou égal à 50 ans présumés sains.

Au terme de ce travail qui a porté sur un échantillon de 78 individus, il ressort qu'il était majoritairement de sexe féminin (66,7%). L'âge des individus variait de 50 à 80 ans avec un âge moyen de 59,4 ans ; ceux âgés de 50 à 59 ans prédominaient (57,7%). La majorité des individus (44,9%) présentaient un poids idéal, ceux qui étaient en surpoids représentaient (26,9%) et les obèses étaient de (19,2%).

Nos résultats ont montré une absence de variation significative de la cystatine C sérique en fonction du sexe et de l'IMC, contrairement à l'âge. Elle était plus élevée chez le sujet âgé, observation attribuée au vieillissement physiologique des reins.

La comparaison de nos valeurs avec les valeurs européennes n'avaient pas montré de différence significative de la concentration sérique de la cystatine C. Ainsi, l'utilisation des valeurs de références européennes pour interpréter les résultats de sujets africains ne pourraient induire des erreurs d'appréciation.

En perspective, il serait intéressant de travailler sur un échantillon de sujets âgés sains en nombre plus élevé et d'utiliser la cystatine C dans la modélisation des équations de mesure du débit de filtration glomérulaire.

### **SUGGESTIONS**

Au regard de tout ce qui précède, nous faisons les recommandations suivantes :

#### Aux décideurs :

- Financer les travaux de recherche pour que d'autres études scientifiques soient menées sur ce sujet ;
  - Equiper les laboratoires d'analyses biologiques publiques d'automates de biochimie à la pointe de la technologie afin de faciliter le travail des chercheurs dans ce domaine ;
  - Rendre le coût du dosage de la cystatine C accessible à tous ;
  - Mettre à la disposition des cliniciens, un document des normes biochimiques ivoiriennes, compilant tous les résultats des recherches portant sur les valeurs de référence en Côte d'ivoire.

### Aux médecins cliniciens

- Intégrer la détermination de la cystatinémie C dans les procédures de dépistage de l'insuffisance rénale chronique en vue d'une prise en charge optimale.
- privilégier l'utilisation des normes ivoiriennes pour l'interprétation des analyses biologiques.

### Aux enseignants chercheurs:

• De mener des études sur la cystatine C incluant un plus grand nombre et a divers groupes de population.

### A la population:

• faciliter la mise en œuvre des travaux de recherche en participant activement à ce type d'étude.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

#### 1-Abderrrahim E, Ben A, Hedri H.

Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique dans le nord Tunisien :

évolution sur une période de 10 ans.

Néphrologie. 2002; 23:293

#### 2-Abrahamson M.

Human cysteine proteinase inhibitors. Isolation, physiological importance, inhibitory mechanism, gene structure and relation to hereditary cerebral hemorrhage.

Scand J Clin Lab Invest. 1988; 191(suppl): 21-31.

#### 3- Abrahamson M, Olafsson L, Palsdottir A, et al.

Structure and expression of the human cystatin C gene.

Biochem J. 1990; 268:287-294.

#### 4-Assayi MJ.

Etude comparée des constantes biochimiques des porteurs d'une hémoglobinopathie Hbs de l'ivoirien sain. p44

Th.Pharm: Abidjan, 1985, 21

#### 5-Barrett AJ, Davies ME, Grubb A.

The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors.

Biochem Biophys Res Commun. 1984; 120: 631-636.

#### 6 -Biancofiore G, Pucci L, Cerutti E, et al.

Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation.

Liver Transpl. 2006; 12: 285-291.

#### 7 -Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al.

Cystatin C serum concentrations understimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients.

Clin Chem .1999; 45: 1866-1868.

## 8-Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al.

Reference values for cystatin C serum concentrations in children.

Pediatr Nephrol.1998; 12: 125-129.

# 9- Brzin J, Popovic T, Turk V, et al.

Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases.

Biochem Biophys Res Commun. 1984; 118: 103-109.

# 10- Butler EA, Flynn FV.

The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality.

J Clin Pathol. 1961; 14: 172-178.

# 11-Cathcart HM, Huang R, Lanham IS, et al.

Cystatin C as a risk factor for Alzheimer disease.

Neurology. 2005; 64: 755-757.

#### 12- Cavalier E.

La détermination du débit de filtration glomérulaire.

(Consulté le 13/08/17à 9h)

< www.lesjeudisdefleurus.org>

#### 13-Cejka J, Fleischmann LE.

Post-globulin: isolation and physicochemical characterization.

Arch Biochem Biophys. 1973; 157: 168-176.

#### 14 - Chollet-Dallon E, Stoermann-Chopard C, Martin P.-Y.

La cystatine C peut-elle remplacer la créatinine comme marqueur du taux de filtration glomérulaire ? (Consulté le 22/07/2017 à20h)

<www.revmed.ch/rms/2006>

#### 15-Chuo LJ, Sheu WH, Pai MC, et al.

Genotype and plasma concentration of cystatin C in patients with late-onset Alzheimer disease.

Dement Geriatr Cogn Disord. 2007; 23: 251-257.

# 16- Cimerman N, Brguljan P, Krasovec M, et al.

Twenty-four hour variations of cystatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects.

Clin Chim Acta .2000; 323: 121-128.

#### 17 - Clausen J.

Proteins in normal cerebro spinalfluid not found in serum.

Proc Soc Exp Biol Med. 1961; 107: 170-172.

# 18-Colle A, Guinet R, Leclercq M, et al.

Occurrence of beta2-microglobulin and post-gamma globulin in human semen

Clin Chim Acta. 1976; 67:93-97.

#### 19-Coresh J, Astor B.

Decreased kidney function in the elderly: clinical and preclinical, neither benign.

Ann Intern Med. 2006; 145: 299-301.

#### 20- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al.

Prevalence of chronic kidney disease in the United States.

JAMA. 2007; 298: 2038-2047.

# **21- Cystatine C** (consulté le 23/07/17 à 19h 57)

< http://prelevement.reunilab.fr/manuelprev/upload/CYSTATINE\_C.pdf>

#### 22- Delanaye P, Chapelle J, Gielen J, et al.

L'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale.

Néphrologie. 2003; 24 (8): 457-468.

#### 23-Elve back L R, Taylor W L.

Statistical methods of estimating percentiles.

Ann. NY Acad Sci. 1969; 161: 538 -555

#### 24-Encyclopedie Larousse.

Définition sujet sain. (Consulté le 22/01/2018 à 17h)

<www.larousse.fr>

## 25- Erlandsen E, Randers E, Kristensen J.

Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults.

Clin Chem Lab Med. 1998; 36: 393-397.

#### 26-Finney H, Bates C, Price CP.

Plasma cystatin C determination in a healthy elderly population.

Arch Gerontol Geriatr. 2004; 29: 75-94.

# 27-Finney H, Newman D, Gruber W, et al.

Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). Clin Chem. 1997; 43 (6):1016-1022.

# 28- Finney H, Newman D, Thakkar H, et al.

Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature Infants, neonates, and older children.

Arch Dis Child. 2000; 82: 71-75.

#### 29-Fossum K, Whitaker JR.

Ficin and papain inhibitor from chicken egg white.

Arch Biochem Biophys. 1968; 125: 367-375.

#### 30- Fricker M, Wiesli P, Brandle M, et al.

Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C.

Kidney Int. 2003; 63:1944-1947.

#### 31-Froissart M, Rossert J.

Comment estimer la fonction rénale chez le sujet âgé?

Rev Prat. 2005; 55: 2223-2229.

#### 32-Galteau M, Guyon M, Gueguen R, et al.

Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values.

Clin Chem Lab Med. 2001; 39: 850-857.

#### 33-Grubb A, Jensson O, Gudmundsson G, et al.

Abnormal metabolism of gamma-trace alkaline microprotein. The basic defect in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis.

N Engl J Med. 1984; 311: 1547-1549.

#### 34 -Grubb A, Lofberg H.

Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis.

Proc Natl Acad Sci USA. 1982; 79: 3024-3027.

#### 35- Grubb A, Lôfberg H.

Human gamma trace.

Scand J Clin Lab Invest. 1985; 177(suppl 45): 7-13.

#### 36- Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, et al.

Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate.

Acta Med Scand. 1985; 218: 499-503.

VALEURS USUELLES DE LA CYSTATINE C CHEZ LES SUJETS AGES DE 50 ANS ET PLUS PRESUMES SAINS EN COTE D'IVOIRE

# 37- Guyon M.

La cystatine C, un nouveau marqueur de fonction rénale.120p

Th. Pharm: Nancy. Université Henry Poincare, 2001.

#### 38-Hermida J, Tutor JC.

Comparison of estimated glomerular filtration rates from serum creatinine.

Clin Lab (Zaragoza). 2006; 52: 483-490

# 39 - Hochwald GM, Thorbecke GJ.

Trace proteins in cerebrospinal fluid and other biological fluids. I. Effect of various fractionation procedures on beta-trace and gamma-trace proteins and methods for isolation of both proteins.

Arch Biochem Biophys. 1963; 101: 325-334.

#### 40-Ichihara K, Saito K, Itoh Y.

Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population.

Clin Chem Lab Med. 2007; 45: 1232-1236.

# 41-Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, et al.

Biological variation of cystatin C: implication for the assessment of glomerular rate;

Clin Chem .1998; 44:1535-1539

# 42-Keller CR, Odden MC, Fried LF, et al.

Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study.

Kidney Int .2007; 71: 239-244.

# 43-Khissy B F, Diomande M, Abadjinan K A et al.

Principe de l'élaboration d'un questionnaire en vue de la production des valeurs de référence biochimiques de l'ivoirien, sa présentation et son codage.

Rev. Med. Côte d'ivoire. 1983; 64: 8-11

#### 44- Kitamura H, Kamon H, Sawa S, et al.

Controls intracellular MHC class II alphabeta dimer level through cathepsin S activity in dendritic cells.

Immunity. 2005; 23: 491-502

### 45-Knight E, Verhave J, Spiegelman D, et al.

Factors influencing serum cystatin levels other than renal function and the impact on renal function measurement.

Kidney Int. 2004;65: 1416-1421.

#### 46- Knox J, Sukhova G, Whittemore A, et al.

Evidence for altered balance between matrix metalloproteinase and their inhibitors in human aortics diseases.

Circulation. 1997; 95 (1): 205-212.

#### 47-Krummel T, Bazin D, Faller AL, et al.

Diagnostic, facteurs de risque et traitement de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte.

Encyclop Méd Chir Néphrologie. 2011; 18-060-A-05.

#### 48-Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, 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.

Clin Chem. 1994; 40:1921-1926.

#### 49- Larsson A, Helmersson J, Hansson L, et al.

Serum cystatin C is associated with other cardiovascular risk markers and cardiovascular disease in elderly men.

Int J Cardiol. 2008; 125: 263-264.

Chin J Physiol. 2003; 46: 111-115.

#### 50- Lin C, Wang ST, Wu CW, et al.

The association of a cystatin C gene polymorphism with late-onset Alzheimer's disease and vascular dementia

# 51-Lipscombe L, Hux J.

Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study.

Lancet .2007; 369: 750-756.

#### 52- Lofberg H, Grubb AO.

Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system.

Scand J Clin Lab Invest. 1979; 39: 619-626.

#### 53-Luc G, Bard J, Lesueur C, et al.

Plasma cystatin C and development of coronary heart disease: The prime study.

Atherosclerosis. 2006; 185: 375-380.

# 54- Macpherson CF, Cosgrove JB.

Immunochemical evidence for a gammaglobulin peculiar to cerebrospinal fluid.

Can J Biochem Physiol. 1961; 39: 1567-1574.

#### 55-Martin A.

Introduction au laboratoire de biochimie médicale.

Paris: Ellipses 1995. 240 p. (Collection Ellipses-Marketing)

# 56- Mussap M, Plebani M, Fanos V, et al.

Serum cystatin C in healthy full-term new boms: preliminary reference values for a promising endogenous marker of glomerular filtration rate.

Prenat Neonat Med. 1997; 2: 338-342.

# 57-Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, et al.

Quantitative automated particle enhanced immunonephelometric assay for the routinary measurement of human cystatin C.

Clin Chem Lab Med.1998; 36: 859-865.

# 58- National Kidney Fondation. New York.

Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.

Am J Kidney Dis. 2002; 9:S1-266

### 59-Norlund L, Fex G, Lanke J, et al.

Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum beta 2-microglobulin/cystatin C-ratio. Scand J Clin Lab Invest.1997; 57: 463-470

#### 60- Odo BA.

Détermination de valeurs usuelles de l'urée, la créatinine et l'acide urique chez l'ivoirien de 12 à 19 ans. 88p

Th. Pharm: Abidjan. Université Felix Houphouet Boigny, 2013, 1598/13

#### 61- Perrin A, Morciras-Varela O, Menotti A, et al.

Recommandations pour la validation des résultats d'examens de biologie médicale.

Ann Biol Clin .2012; 70 (Hors série, 1): 23-46

**62-Perspectives du monde :** Pyramide des âges-côte d'ivoire 2010 (consulté le 22/07/2017 à 20h).

< www.usherbrooke.ca>

## 63-Petit Clerc C, Kelly A, Grasberk R et al.

Reference values in laboratory medicine.

New-york: Wiley Sons, 1981. 192p.

# 64-Poggio ED, Nef PC, Wang X, et al.

Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients.

Am J Kidney Dis.2005; 46: 242-252.

### 65-Précis de bio pathologie analyses médicales spécialisées. 2012;2p

(Consulté le 13/11/2017 à 18h)

<a href="mailto://www.unitheque.com/Livre/biomnis/Precis\_de\_biopathologie\_Analyses">https://www.unitheque.com/Livre/biomnis/Precis\_de\_biopathologie\_Analyses</a>

\_medicales\_specialisees>

#### 66-Randers E, Erlandsen E.

Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function—a review.

Clin Chem Lab Med. 1999; 37:389-395.

#### 67-Randers E, Ivarsen P, Erlandsen E J, et al .

Plasma cystatin c as a marker of renal function patients with liver cirrhosis.

Scand J Clin Lab Invest. 2002; 62:129-134.

#### 68- RandersE, KomerupK, Erlandsen E J, et al.

Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious disease with high C-reactive protein levels.

Scand J Clin Lab Invest. 2001; 61:333-335.

#### 69- Reed AH.

Diagnostic applications of cystatin C.

Br J Biomed Sci. 2000; 57: 323-329

#### 70- Reed A H, Henry R J, Mason W B.

Influence of statistical method use on the resulting estimate of normal range.

Clin. Chem. 1971; 17: 275-305

# 71-Registre REIN. Paris.

Enquête des commissions recherches et néphrologie. (Consulté le 22/01/2018 à 9h)

< www.soc-nephrologie.org/enephro/registres/index.htm>

#### 72-Risch L, Herklotz R, Blumberg A, et al.

Effects of glucocorticoides immunosuppression on serum cystatin c concentrations in renal transplant patients.

Clin Chem 2001; 47:2055-2059.

#### 73-Sachs Ch, Aelli G, Albert A et al.

Facteurs à prendre en considération pour le prélèvement sanguin en vue de l'établissement des valeurs de référence (document I stade 3).

Ann Biol Clin. 1980; 38: 251-262.

#### 74-Shlipak MG, Katz R, Cushman M, et al.

Cystatin C and inflammatory markers in the ambulatory elderly.

Am J Med. 2005; 118: 1416.

# VALEURS USUELLES DE LA CYSTATINE C CHEZ LES SUJETS AGES DE 50 ANS ET PLUS PRESUMES SAINS EN COTE D'IVOIRE

#### **75- Siest G.**

Interprétation des examens de laboratoire : Les concepts de valeurs de référence et de valeurs usuelles.

Basel: Karger, 1981. 88p.

#### 76- Siest G, Vernet M.

Le concept de valeurs de référence en biologie clinique.

Ann Biol Clin. 2000;39: 381-384.

#### 77-Simonsen O, Grubb A, Thysell H.

The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate.

Scand J Clin Lab Invest. 1985; 45: 97-101.

#### 78-Singh D, Whooley MA, Ix JH, et al.

Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study.

Nephrol Dial Transplant. 2007; 22: 1087-1092.

# 79-Stevens LA, Levey AS.

Chronic kidney disease in the elderly-how to assess risk.

N Engl J Med. 2005; 352: 2122-2124.

# 80-Taglieri N, Koenig W, Kaski J.

Cystatine C et risque cardiovasculaire.

Annales de Biologie Clinique. 2010;68(5):517-529

## 81-Thériault S, Giguère Y, Douville P.

Créatininémie élevée mirage ou réalité?

Le Médecin du Québec. 2014 ; 12(49) : 49-54

#### 82-Thermofisher scientific.

Cystatin C Human ELISA Kit. (Consulté le 13 /11/2017 à 16h) <a href="https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/EHCST3">https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/EHCST3</a>

#### 83-Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, et al.

Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in the healthys adults.

Scand J clin lab Invest .1999; 59: 587-92

#### 84-Wasen E, Isoaho R, Mattila K, et al.

Serum cystatin C in the aged: relationships with health status.

Am J Kidney Dis. 2003; 42: 36-43.

#### 85-WoitasRP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, et al.

Correlation of serum concentrations of cystatin c and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis.

Clin Chem. 2000; 46:712-715.

# **ANNEXES**

# ANNEXE N °1 : FICHE DE CONSENTEMENT

# FICHE DE CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

Je soussigné M, Mme			
Certifie que,			
Le pharmacien désigné ci-dessous m'a proposé de participer à l'étude, selon ce qui est décrit de la façon suivante : il s'agira d'effectuer un prélèvement veineux à jeun, au pli du coude afin de doser la cystatine C. La participation à l'étude est entièrement gratuite.			
J'ai lu (ou un témoin impartial m'a lu cette note), et je l'ai co	omprise.		
J'en ai discuté avec le médecin qui m'a expliqué les avantages de cette étude.			
J'ai notamment bien compris que je suis libre d'accepter ou de refuser cette proposition, et que si je m'engage dans cette étude, je pourrai ensuite changer d'avis et interrompre ma participation sans être inquiété (e).			
J'accepte de participer à cette étude.			
J'autorise que les données confidentielles qui me concernent soient consultées et analysées par les personnes qui collaborent à la recherche et qui sont tenues au secret médical.			
F	ait à Abidjan le		
Signature du participant Nom et Signat	ture du témoin impartial		
Je soussigné, Mlle Ako Annick, certifie avoir expliqué à la personne susnommée l'intérêt et les modalités d'inclusion et de suivi dans notre projet de recherche.			
Nous nous engageons à faire respecter les termes de cette note, les droits et libertés individuels ainsi que les exigences d'un travail scientifique.			
Noms des enquêteurs	Emargements		
Mlle Ako Annick			

# ANNEXE N° 2 : FICHE D'ENQUETE

# **FICHE D'ENQUETE**

N° :		
Age :		sexe
Poids :		
Taille :		
Tour de taille :		
Tabagisme actif :	OUI	NON
Hypertension:	OUI	NON
Si oui : combien d'année		
Diabète :	OUI	NON
SI oui : combien d'année .		
Type 1	ou 2	
Dyslipidémie (cholestérol)	OUI	NON
SI OUI : traité	OUI	NON
Œdèmes déclives et / ou membre	es inférieurs OUI	NON
Oligurie	OUI	NON
Autres médicaments		

# **RESUME**

Contexte justification: La cystatine C est une molécule protéique proposée comme nouveau biomarqueur dans les néphropathies. Peu d'études sont disponibles en Afrique chez le sujet sain. La présente étude a été conduite pour déterminer les valeurs usuelles de la cystatine C chez les populations ivoiriennes noires présumées saines âgées de 50 ans et plus vivants en Côte d'Ivoire.

Matériel et méthodes: Notre étude de type transversal s'est déroulée de Juin à Septembre 2016 à la formation sanitaire de Blockauss pour le recrutement des patients, en collaboration avec le laboratoire du SAMU. Elle a concerné des sujets âgés de plus de 50 ans présumés sains obtenus selon un recrutement successif. La cystatine C a été dosée par la méthode immuno- turbidimétrique (PETIA). Le questionnaire soumis aux patients a permis de recueillir les données épidémiologiques.

**Résultats :** L'étude a porté sur 78 patients volontaires âgés de 50 à 80 ans avec un âge médian de  $59,4\pm8,06$  ans. Le sex-ratio était de 0,5 avec un indice de masse corporelle moyen (IMC) de  $25,04\pm5,6$  kg/m². La cystatinémie C moyenne chez nos patients était de  $0,99\pm0,23$  mg/L. Nous avons observé une absence de variation significative de la cystatine C sérique en fonction du sexe et de l'IMC, contrairement à l'âge. En effet, la concentration varie avec l'âge et est significative à partir de 60 ans.

**Conclusion :** Dans la perspective d'augmenter l'effectif de la population, nos résultats ont montré une augmentation de la cystatine C sérique chez le sujet âgé.

Mots clés: Cystatine C sérique, Valeurs usuelles, Sujets présumés sains, Ivoiriens