



N°1917/18

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 07 Juin 2018

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 COMOIE 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. AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
COULIBALY Gon	Activité Sportive
M. DEMPAAH 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 Denis 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
	TANOI-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 reconforter 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 aînés et faites plus qu'ils n'ont fait*

Que DIEU le maître 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 soutien 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.

Veillez 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 DIRECTEUR DE THESE

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 Microbiology (ASM),*
- *Membre de l'European Respiratory Society (ERS),*
- *Membre de l'Observatoire pour la Surveillance de la Resistance des Microorganismes 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.

Veillez 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
B- NOTIONS DE VALEURS DE REFERENCE.....	12
I – QUELQUES DEFINITIONS.....	12
II -METHODE DE DOSAGE.....	19
III- VALEURS USUELLES.....	20
IV- VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES.....	21
V- VARIATIONS PATHOLOGIQUES.....	21
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 ABREVIATIONS 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

Å	:	ångström
° C	:	degré Celsius
dl	:	décilitre
g	:	gramme
h	:	heures
kD	:	kilodalton
kg	:	kilogramme
L	:	litre
m²	:	mètre carré
mg	:	milligramme
mL	:	millilitre
min	:	minute

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les trois familles de cystatines humaines et leurs principaux constituants	9
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, et catabolisée au niveau des cellules épithéliales du tube contourné proximal. 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 [86]. 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 noires présumées saines âgées de 50 ans et plus vivants en Côte d'Ivoire.**

Nos objectifs spécifiques seront de :

- Décrire les caractéristiques socio démographiques et anthropométriques de la population d'étude
- Etablir les valeurs usuelles de la cystatine C chez les sujets âgés d'au moins 50 ans présumés sains noirs vivants en Côte d'Ivoire
- Déterminer les variations physiologiques selon l'âge et le sexe chez les sujets noirs ayant au moins 50 ans présumés sains vivants en Côte d'Ivoire
- Comparer les valeurs usuelles de la cystatine C obtenues à celles 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 expérimentale 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- γ » ou « γ 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 γ trace par immunodiffusion radiale avec un seuil de détection de 300 $\mu\text{g/L}$. Ils confirment sa présence dans le sang, la salive et le LCR mais en quantités différentes. 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 inhibitrice des cystéines protéinases faisant partie de la famille des cystatines [9].

Ceci a été, ensuite, confirmé par Grubb et al qui renomment la protéine γ 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. Celui-ci 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].

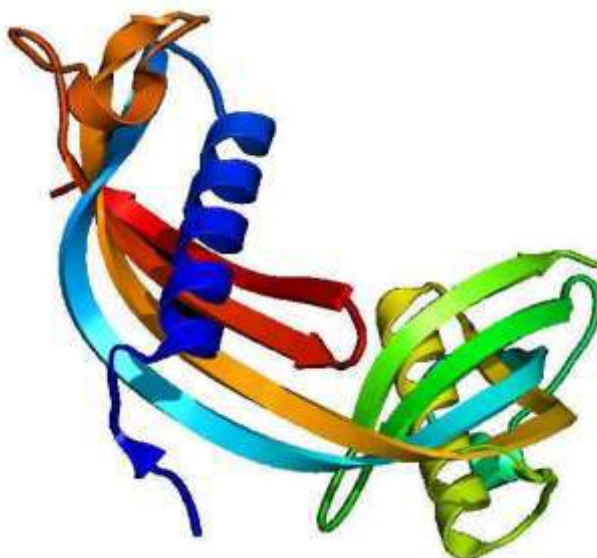


Figure 1 : Structure Secondaire de la cystatine C [37]

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-Famille 1 : 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-Famille 2: 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- Famille 3: 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).

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

Tableau I : 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 B	Cystatine C Cystatine S Cystatine SA Cystatine SN	Kininogène de bas poids moléculaire (L-kininogène) Kininogène de poids 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-surréaliennes 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 sécrétant 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 cystéine-protéinase [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 house keeping genes, 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 DFG 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.

B- NOTIONS DE VALEURS DE REFERENCE

I – QUELQUES DEFINITIONS

I-1-Sujet sain

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

I-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.

I-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.

I-4- Individus de référence [75, 76]

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

I-5- Population de référence [75,76]

Elle comprend tous les individus susceptibles de servir de référence

I-6- Echantillon de référence [75,76]

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

I-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 bien définies
- Traiter les résultats obtenus par des méthodes statistiques adéquates.

I-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.

I-7-1-1 - Différentes pathologies

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

I-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....

I-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.

I-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.

I-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

I-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.

I-7-2-2. Méthode non paramétrique

C'est une méthode d'estimation des quantiles

❖ 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].

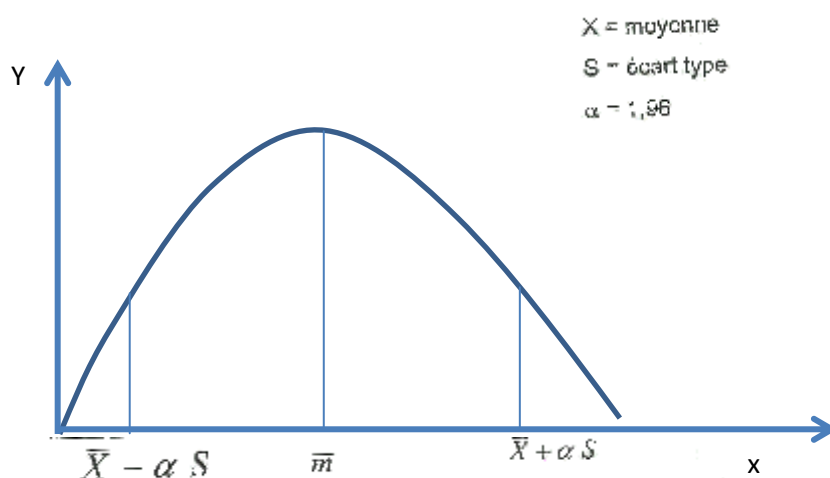
I-7-2-3. Méthode paramétrique

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 \bar{X} et l'écart type S de l'échantillon des n valeurs de référence.

Les quantiles estimés sont alors donnés par les deux relations :

$$X_{0,025} = \bar{X} - 1,96S$$

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

En fait la valeur 1,96 est le quantile 0,975 de la distribution gaussienne, c'est-à-dire 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 $Q_t(0,975 ; n-1)$ 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 $X_{0,025}$ et $X_{0,975}$ est obtenu en soustrayant et en ajoutant la quantité $d = \frac{2,81 S}{\sqrt{n}}$ de chacun des deux quantiles.

II -METHODE DE DOSAGE

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

II-1-Immunoenzymologie : méthode ELISA ou « Enzyme Linked 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]

II-2 -Immunoturbidimétrie :

Particle Enhanced Turbidimetric 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.

II-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 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.

III- 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, pour la population européenne

entre **1 et 50 ans : 0,7 à 1 ,21mg/L**

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

IV- 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]

V- VARIATIONS PATHOLOGIQUES

V-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].

V-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 quasi 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]

V-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]

V-4 Autres situations pathologiques:

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

V-6 – INTERÊT EN PATHOLOGIE

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

V-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].

V-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.

V-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.

V-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]

V-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 des 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 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

Le recrutement des patients s'est fait à la formation sanitaire de Blockauss, à la formation sanitaire Ahougnanssou de Bouaké et à Cocody centre, 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

L'étude a porté sur des sujets âgés de 50 ans et plus tous venants apparemment sains recrutés après une sensibilisation. 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 50 ans ;
- 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 ayant des pathologies inflammatoires ;
- Sujets ayant ne 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 Integra 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 PETIA (**Particle Enhanced Turbidimétric Immunoassay**), qui est la méthode standardisée. 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**.

Les tests ont 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 de notre échantillon est de 0,5.

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 ± 8 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)

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

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/m²)

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

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/m².

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 sériques 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: valeur moyenne de la cystatine C en fonction du sexe

SEXE			
	Homme (n=26)	Femme (n=52)	P
	<i>Moy ± ET</i>	<i>Moy ± ET</i>	0,70
Cystatine C (mg/L)	$0,97 \pm 0,27$	$0,99 \pm 0,21$	(NS)

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

II.2.3-Cystatine C selon l'âge

Tableau VIII : Valeur moyenne de la cystatine C en fonction de l'âge

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

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).

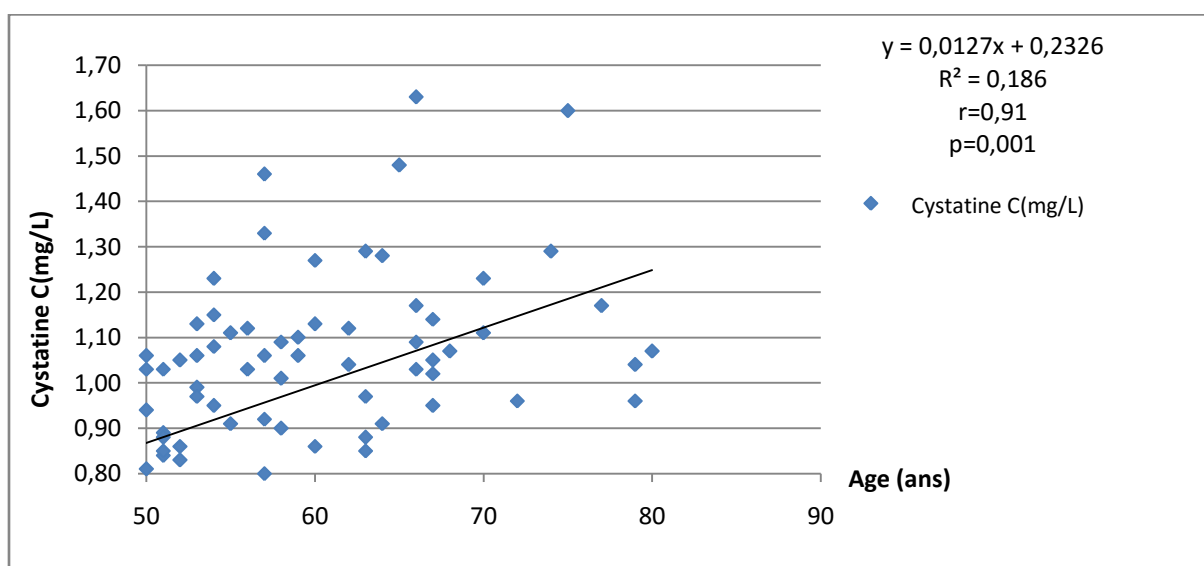


Figure 2 : Courbe de régression de la cystatine C en fonction de l'âge

II.2.4-Cystatine C selon l'IMC

Tableau IX : Valeur moyenne de la cystatine C en fonction de l'IMC

	IMC (kg/m ²)				<i>P</i>
	<18,5	[18,5-25[[25-30[≥30	
	<i>Moy ± ET</i>	<i>Moy ± ET</i>	<i>Moy±ET</i>	<i>Moy±ET</i>	
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 la population d'étude est de 0,5.

Cette observation est contraire au sex-ratio en côte d'ivoire pour la même tranche d'âge qui est de 1,008 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 $0,97 \pm 0,27$ mg/L chez l'homme et de $0,99 \pm 0,21$ 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 $0,91 \pm 0,21$ mg/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] et Vinge 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 de la 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 ($0,99\pm0,23$ mg/L) à celle de la valeur européenne $1,19\pm0,36$ 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 obtenues ($0,99 \pm 0,23$ mg/L) avec les valeurs européennes n'a 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.

RECOMMANDATIONS

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

Au ministère de la santé :

- 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 underestimate 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, Lofberg 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.

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 E S, 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.

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

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

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 borns: 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 routine 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)

<https://www.unitheque.com/Livre/biomnis/Precis_de_biopathologie_Analyses_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 functionin 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 A H.

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>](http://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.

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)

<https://www.thermoFisher.com/order/catalog/product/EHCST3>

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 healthy 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-Woitas RP, 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.

86- Yayo E, Konan JL, Aye-Yayo M, et al.

Cystatin C, Age and Gender in Healthy African Black Adults: Ivorian Example.

IJBCRR, 2016 ; 10(3): 1-6.



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 comprise.

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.

Fait à Abidjan le

Signature du participant

Nom et Signature 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 membres 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 $59,4 \pm 8,06$ ans. Le sex-ratio était de 0,5 avec un indice de masse corporelle moyen (IMC) de $25,04 \pm 5,6$ kg/m². La cystatinémie C moyenne chez nos patients était de $0,99 \pm 0,23$ 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