



UFR Sciences
Pharmaceutiques
et Biologiques

N°1891/18

Année : 2016 – 2017

THESE

Présentée en vue de l'obtention du
**DIPLOME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

KOUACOU KADIO AKOU Morel

Interne des hôpitaux

**Profil de la cystatine C chez les sujets noirs
africains insuffisants rénaux chroniques
adultes vivants en Côte d'ivoire**

Soutenue publiquement le 24 / 01 / 2018

COMPOSITION DU JURY :

Président : Madame AKE MICHELE, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Monsieur MONNET DAGUI, Professeur Titulaire
Asseseurs : Monsieur AHIBOH Hugues, Maître de Conférences Agrégé
: Monsieur OUASSA Timothée, Maître de Conférences Agrégé

**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 Ag OGA Agbaya Serge
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
M. 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
M. MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie

	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
M.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	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	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
M.	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, Chimie thérapeutique
Mmes	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M.	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	ZINZENDORF NangaYessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRES ASSISTANTS

M.	ADJAMBRI AdiaEusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie

	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Sante Publique
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M.	CABLAN Mian N'DdeyAsher	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
M.	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

4.ASSISTANTS

M.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
	BLAO-N'GUESSAN Amino Rebecca J.	Hématologie
M.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie

	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	KOUAHO AviKadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE SawaAndre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
	TANOAH-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

Mme ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôhDjénéba	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
FeuALLADOUMNambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

M.	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.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	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 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 ZINZENDORF NangaYessé	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'DédeyAsher KOUASSI AGBESSI Thérèse APETE Sandrine DJATCHI Richmond Anderson DOTIA TiepordanAgathe KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde LATHRO Joseph Serge	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistant Assistante Assistante Assistant

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

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L. AHIBOH Hugues AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis YAYO Sagou Eric KONE Fatoumata SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle YAPO-YAO Carine Mireille	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistante Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André DEMBELE Bamory KOUASSI Dinard	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline ADJAMBRI AdiaEusebé AYE-YAYO Mireille BAMBA-SANGARE Mahawa ADIKO Aimé Cézaire DONOU-N'DRAMAN Aha Emma KABLAN-KASSI Hermance KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maitre-Assistant Maitre-Assistant Maitre-Assistant Maitre-Assistant Assistant Assistante Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant

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

Professeur	MALAN KlaAnglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle AMIN N'Cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain KPAIBE SawaAndre Philippe TRE Eric Serge	Assistant Assistant 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
Docteur	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO AviKadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN DétoUrsul 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
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-Assistant
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOAH-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-Assistant
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant
	ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
	LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
	NGUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante

N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
TUO Awa	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE,

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
	ODOH Alida Edwige	Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire Chef de Département
	KOUAKOU SIRANSY N'doua 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, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

XI. SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aissata	Maître-Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôhDjénéba	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 :

Ma maman KOFFI ASSOUMOU MARIE CHANTAL Epse KOUACOU

*Tu es pour moi un exemple de courage et de persévérance dans la vie au
quotidien.*

*Malgré l'absence de papa tu as su nous donner l'éducation et les valeurs qui ont
fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui.*

Merci pour tes prières pour l'accomplissement de ce travail.

*Puisse Dieu te garde longtemps encore parmi nous afin de profiter pleinement
des fruits de ce travail.*

Merci Maman !

Mon papa Feu KOUACOU KINIMO JEROME

*Merci pour tes prières depuis le royaume céleste qui ont contribué à la
réalisation de cette œuvre.*

Tu as été un père adorable et aimant pour nous.

*Saches que je t'aime énormément et je prie le Seigneur pour qu'il t'accorde sa
grâce dans son royaume céleste.*

Que ton âme repose en paix !

Merci Papa!

A mes Frères et Sœurs,
OMER, CHIMENE, MARIE-HELENE, GUY-ROGER, EMMANUELLA

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 Oncles et Tantes,

***ANSELME KOMOE, MESMIN KOMOE, NARCISSE KOMOE, EMILE
AKESSE, AGNES KOFFI, CLEMENT KOYE.....***

*Je vous dis merci pour la grande affection à mon égard et votre soutien ;
recevez ici ma profonde reconnaissance.*

QUE DIEU VOUS BENISSE !!!

A mon Beau-Père
Me KOUASSI YOBOUE CLAUDE

Vous m'avez toujours considéré comme votre fils
Je tiens à vous adresser mes remerciements et ma très grande reconnaissance
pour le soutien que vous m'avez apporté.
QUE DIEU VOUS GARDE !!!

A mes cousins et cousines,

ALBERTINE, M.PAULE, IRENE, SIDONIE, AIME, M.CHANTAL,
SIMONE, LEANDRE, ANICETTE, DENIS.....

Je vous aime beaucoup,
Que ce travail vous donne la force, la motivation et le courage pour atteindre
vos objectifs.
N'oubliez pas de mettre DIEU au-devant de toute chose
QUE DIEU VOUS GARDE.

**A ma fiancée,
DJOMAN JOSEE DELPHINE**

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 te permettre de profiter pleinement
des fruits de ce travail !*

A ma Belle-famille,

**MAMAN HELENE, CHRISTIANE, ALICE, FRANCK, CHRISTELLE,
MARIE-JOSEE....**

*Merci pour votre grande affection et votre implication dans l'organisation de
ce travail.*

Recevez ma très profonde gratitude et

Que CHRIST vous bénisse et vous garde longtemps !

**A mon ami et frère,
KOUAKOU HENRI FRANCISK**

*Qu'est -e que je vais te dire que tu ne sais déjà? Rien du tout ! Mais je voudrais
seulement te laisser quelques mots.*

*Sache que je suis très heureux de t'avoir connu pour la personne extraordinaire,
sincère et serviable que tu es et d'avoir eu à partager beaucoup chose avec toi.*

*Tu m'as toujours apporté ton soutien et tes encouragements tout au long de
cette thèse. Merci encore pour tout.*

Que Dieu nous accorde la grâce de toujours rester ensemble !

**A mes amis de l'U.F.R Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques**

**BASILE KOFFI, KEDJEBO INNOCENTE, CHRISTELLE AKE, RICHMONDE
KABRAN, SYLVAIN AHONZI, ADOUENI WILFRIED....**

*Ce travail est le fruit de votre franche amitié.
Merci pour tout !*

**A la XXXIII ème promotion de l'UFR Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques.**

*Que d'intenses émotions et de moments de stress avons-nous
passés ensemble ?*

*Nous avons souffert de toutes les contraintes imposées, mais
nous devons en être fiers.*

*Au terme de ce parcours de combattant, je vous souhaite à vous
tous une bonne carrière pharmaceutique et une heureuse vie de
famille.*



REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement tous ceux qui ont contribué à la réussite de ce travail, en particulier :

**A mon Maître, mon Directeur de thèse,
Le Professeur MONNET DAGUI,**

Vous avez su imposer sur cette UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques la rigueur et la recherche de l'excellence tant par votre caractère que par votre dévouement au travail,

Rigoureux et attentif au moindre détail, vous avez toujours été disponible et montré un intérêt vif à notre travail. Travailler avec vous sur cette thèse m'a permis de connaître un autre pan de votre personnalité, tant vous avez d'immenses qualités humaines alliées à une grande modestie qui font de vous un modèle pour tous et surtout pour moi qui ai la chance d'apprendre auprès de vous.

Merci infiniment Cher Maître d'avoir dirigé ces travaux.

Que CHRIST vous bénisse et vous garde longtemps !

A Docteur YAYO ERIC DIDIER

Merci à vous pour cette marque de confiance en nous confiant ce travail.

Vous n'avez ménagé aucun effort pour l'encadrement et la réussite de ce travail.

Que DIEU vous le rende au centuple !

**A tous les enseignants de l'UFR Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques**

Merci à vous de nous avoir transmis vos connaissances.

Aux Membres du Département de Biochimie et de Biologie moléculaire

Merci à vous pour l'accueil chaleureuse et vos conseils qui ont contribué à la réussite de ce travail.

Aux Membres du GRACS (Groupe de Rédaction et d'Aide à la Communication scientifique)

Merci à tous pour votre accueil et vos remarques pertinentes qui ont contribué à la bonification de ce travail.

Au personnel administratif et technique de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,

Je vous témoigne de ma reconnaissance et de celle de tous les étudiants de cette UFR pour votre grande contribution à notre formation.

Aux pharmaciens,

Dr KOMOE ANSELME (Pharmacie Saint Paul)

Dr ETTE KOFFI GEORGES (Pharmacie Carrefour Koweit)

Dr AGOUSSI MARIE-GERMAIN (Pharmacie Akadjoba)

Dr TAQUI CYNTHIA (Pharmacie Autoroute)

Dr HAMZA (Pharmacie Cité Maroc)

Dr BALLO SARAH (Pharmacie Kaemilla)

Merci à vous de m'avoir permis d'apprendre le métier dans vos différentes Officines de pharmacie. Recevez ma profonde gratitude !

**AU Pr GNONSAHE APPOLINAIRE
ET A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE DE
NEPHROLOGIE DU CHU DE YOPOUGON:**

Merci Cher Maître de nous avoir ouvert la porte de votre service et pour tous vos conseils.

Merci à tous les membres du personnel pour votre franche collaboration et votre esprit d'équipe.

**Au personnel du Laboratoire du SAMU
(Service d'Aide Médicale d'urgence)**

Merci pour aide et votre participation à la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui, de près ou de loin, nous ont soutenus,

Recevez nos remerciements les plus sincères.



**A NOS MAITRES
ET JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Madame Le Professeur AKE MICHELE

- *Docteur en pharmacie ;*
- *DESS en Nutrition, Diététique et Contrôle des Aliments Université Paris XI ;*
- *DEA option Sciences des aliments de l'université de Montpellier I, option sciences des aliments ;*
- *Doctorat de l'Université de Montpellier I, option Sciences des Aliments ;*
- *Professeur Titulaire en chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *Pharmacien chef de la pharmacie et du laboratoire de nutrition de l'INSP d'Abidjan ;*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie ;*
- *Membre de l'Association of Official Analytical Chemists (AOAC) ;*
- *Membre de la Société des Experts Chimistes de France.*

Cher maître,

Malgré vos charges, vous avez accepté spontanément de présider notre jury de thèse

Vous êtes d'une simplicité et d'une humilité qui étonnent mais qu'on ne peut qu'admirer.

Nous avons eu la chance et le plaisir de profiter de vos enseignements limpides.

Nous en sommes à la fois honorés et reconnaissant

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre vive gratitude et notre profond respect.

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 Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) de biologie clinique*
- *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,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail ne nous surprend pas ; vous vous êtes montré toujours disponible.

Vos solides connaissances, votre simplicité, votre humilité et surtout votre indéfectible sens de la perfection font de vous un enseignant admirable.

Soyez assuré de notre profonde gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le professeur AHIBOH Hugues Franck Thierno

- *Professeur Agrégé de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan*
- *Docteur es Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, option biochimie, Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan*
- *Docteur en Pharmacie, Université de Cocody Abidjan*
- *Pharmacien-Biologiste, responsable de l'unité de biochimie du Centre de Diagnostic et de Recherches sur le Sida et maladies opportunistes (CeDReS, CHU de Treichville)*
- *Membre de la société savante Pharmaceutique de CI (SOPHACI)*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan*

Cher Maître,

Nous avons été sensibles à vos qualités d'enseignant doublées de vos qualités humaines.

Nous admirons la simplicité, le calme et l'enthousiasme avec lesquelles vous nous avez toujours reçu et conseillé.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites de compter parmi nos juges.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur OUASSA Timothée

- *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 Résistance des Microorganismes en Côte d'Ivoire (ORMICI),*
- *Membre du Cote d'Ivoire's Fulbright Alumni Association (CIFA),*
- *Ancien interne des hôpitaux d'Abidjan.*

Cher Maître,

Nous avons été particulièrement touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissants pour les conseils que vous nous avez toujours prodigués lors de vos brillants enseignements.

Permettez nous de vous remercier et de vous exprimer notre gratitude.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	XXXI
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXI
SIGLES ET ABREVIATIONS.....	XXXIII
LISTE DES UNITES.....	XXXIV
INTRODUCTION.....	1
<i>PREMIERE PARTIE</i> :REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
CHAPITRE1 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L’INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE-----	6
I-LE REIN.....	6
1. ANATOMIE.....	6
2 .FONCTIONS DES REINS.....	9
II-L’INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE.....	11
1- DEFINITION.....	11
2- CLASSIFICATION DE L’IRC.....	11
3-EVALUATION DE LA FONCTION RENALE.....	15
4- LES PRINCIPALES CAUSES DE L’INSUFFISANCE RENALE.....	22
CHAPITRE 2 : LA CYSTATINE C.....	23
I- PRESENTATION DE LA CYSTATINE C.....	23
1-HISTORIQUE.....	23
2-STRUCTURE.....	24

3-CLASSIFICATION	24
4- METABOLISME.....	26
5- LOCALISATION ET ROLE.....	26
II-INTERET DE LA CYSTATINE C.....	28
III-DOSAGE DE LA CYSTATINE C.....	30
IV-VARIATIONS DE LA CYSTATINE C	31
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	34
CHAPITRE I :	35
MATERIEL ET METHODES	35
I-MATERIEL	36
I.1- Cadre, Période et type d'étude.....	36
I.2- Population de l'étude	36
I.2.1-Critères d'inclusion.....	36
I.2.2-Critères de non inclusion	36
I.3-APPAREILLAGE ET REACTIFS.....	37
II- METHODES	37
1-METHODES D'ANALYSE BIOLOGIQUES	37
2-METHODES D'ANALYSE DES DONNEES	39
RESULTATS ET COMMENTAIRES	40
I-CARACTERES SOCIO-ANTHROPOMETRIQUES	41
II-DONNEES BIOLOGIQUES	44
CHAPITRE III: DISCUSSION.....	49
I-CARACTERES SOCIO-ANTHROPOMETRIQUES	50
II-DONNEES BIOLOGIQUES	52

CONCLUSION	56
RECOMMANDATIONS	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60
ANNEXES.....	75

Liste des figures

	Pages
FIGURE 1 : Le rein, anatomie macroscopique	7
FIGURE 2 : Schématisation d'un néphron	8
FIGURE 3 : Les principales fonctions exocrines du néphron	9
FIGURE 4 : Structure Secondaire de la cystatine C	24
FIGURE 5 : Répartition selon le sexe	42
FIGURE 6 : Corrélation entre le DFG et la cystatine C	47

Liste des Tableaux

	Pages
Tableau I : Classification de l'IRC de l'ANAES	12
Tableau II : Classification américaine de l'insuffisance rénale.	13
Tableau III : Classification de la MRC proposée par la Société de Néphrologie	14
Tableau IV : Classification de la maladie rénale chronique selon KDIGO	15
Tableau V : Les trois familles de Cystatines humaines	26
Tableau VI : Répartition des patients selon l'âge	41
Tableau VII : Données générales sur l'IMC	43
Tableau VIII : Répartition des patients selon l'IMC	43
Tableau IX : Distribution de l'échantillon en fonction du DFG	44
Tableau X : Données globales sur la cystatine C sérique	45
Tableau XI : Valeurs sériques de la cystatine C selon l'âge	45
Tableau XII : Valeurs sériques de la cystatine C en fonction du sexe	46
Tableau XIII : Valeurs sériques de la cystatine C selon l'IMC	46
Tableau XIV : Valeurs sériques de la cystatine C selon le DFG	47
Tableau XV : Valeurs moyennes sériques de la cystatine C de notre population d'étude et celle de sujets adultes ivoiriens présumés sains	48
Tableau XVI : Valeurs moyennes sériques de la cystatine C obtenues dans notre population d'étude et celle de sujets adultes caucasiens en insuffisance rénale chronique	48

Sigles et abréviations

AH	:	Anse de Henlé
ANAES	:	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
CG	:	Cockcroft et Gault
CKD-EPI	:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CHU	:	Centre Hospitalier et Universitaire
Créat	:	Créatinine
Cys-C	:	Cystatine C
DFG	:	Débit de Filtration Glomérulaire
ELISA	:	Enzyme Liked Immuno Sorbent Assay
ET	:	Ecart Type
HAS	:	Haute autorité de santé
IMC	:	Indice de masse corporelle
IDMS	:	Isotope Dilution Mass Spectrometry
IRC	:	Insuffisance rénale chronique
IRT	:	Insuffisance rénale terminale
KIDGO	:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	:	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
LCR	:	Liquide céphalorachidien rachidien
MDRD	:	Modification of Diet in Renal diseases
MOY	:	Moyenne
MRC	:	Maladie rénale chronique
PETIA	:	Particle Enhance Turbidometric Immunoassay
PENIA	:	Particle Enhance Nephelometric Immunoassay
pHi	:	pH isoélectrique
TCD	:	Tube contourné Distal
TCP	:	Tube contourné Proximal

Liste des unités

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



INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie comme une destruction progressive et irréversible des deux reins en rapport avec une réduction définitive du nombre de néphrons fonctionnels [60]. Elle est due à une anomalie de la structure ou de la fonction rénale, présente depuis au moins 3 mois [45] et se traduit par une baisse de la filtration glomérulaire.

Aujourd'hui l'IRC est devenue un problème de santé publique mondiale avec une prévalence et une incidence qui ne cessent de croître [14]. En Côte-d'Ivoire, 4000 à 5000 patients sont hospitalisés par an pour maladies rénales dans le seul service de néphrologie du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon [3, 81]. De plus, le coût élevé de sa prise en charge thérapeutique, surtout au stade terminal, la dialyse et la greffe rénale, reste inaccessible pour la plupart des personnes malades vivantes dans les pays d'Afrique noire. Dès lors, le dépistage précoce de cette pathologie insidieuse s'avère être une priorité dans les stratégies de lutte contre l'IRC [60].

Par ailleurs, le débit de filtration glomérulaire (DFG) étant le meilleur reflet de la fonction globale du rein [77], sa mesure précise peut être établie à partir de traceurs exogènes (mannitol, inuline) mais toutefois d'utilisation complexe [39]. L'estimation de la fonction rénale peut également être réalisée à partir du dosage de traceurs endogènes comme la créatinine, utilisée en routine mais avec une mesure de la clairance contraignante [78]. D'où le recours à différentes formules prédictives (Cockcroft et Gault (CG), MDRD ou CKD-EPI...) [93]. Ces méthodes d'estimation, développées à partir de la créatinine sérique ont également montré des limites liées d'une part à la forte influence de la masse musculaire sur ce paramètre, rendant l'utilisation de ces formules inadéquates chez les sujets obèses, dénutris ou âgés [100] mais aussi liées à la sécrétion tubulaire de la créatinine, retardant la détection de la maladie rénale dès les premiers stades [90].

Ainsi, la recherche s'est orientée vers l'étude de plusieurs nouveaux bio marqueurs afin de trouver des molécules pour détecter de manière plus précoce

et précise une altération des fonctions rénales. L'attention s'est portée sur la cystatine C [32].

En effet la cystatine C est une petite protéine non glycosylée, avec un pH isoélectrique de 9,3 et produite de façon constante par les cellules nucléées. Elle subit la filtration glomérulaire, puis est réabsorbée mais non sécrétée par les tubules rénaux et entièrement catabolisée au niveau du tube proximal. De ce fait, la concentration sérique en cystatine C serait indépendante de la masse musculaire, du sexe et de l'âge entre 1 et 50 ans et sa concentration mieux corrélée avec le risque de survenue d'une IRC [12,92].

Cependant, peu d'études ont été réalisées en Afrique concernant la cystatine C contrairement à l'occident où des valeurs dans différents groupes de la population sont connues. Ainsi, pour pallier ces insuffisances, la détermination des valeurs sériques de la cystatine C dans plusieurs groupes de la population ivoirienne a été entreprise au sein d'un projet global de recherche portant sur la formule d'évaluation du DFG la plus adaptée au sujet noir africain.

L'objectif général est de déterminer le profil de la cystatine C chez les sujets insuffisants rénaux chroniques adultes ivoiriens.

De façon spécifique, il s'agira de :

- Décrire les caractéristiques socio-anthropométriques de notre population.
- Déterminer les valeurs de la cystatine C chez les sujets insuffisants rénaux chroniques ivoiriens.
- Décrire les variations en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle (IMC) et du DFG.
- Comparer les valeurs de la cystatine C à celles des sujets adultes ivoiriens présumés sains d'une part et d'autre part à celles des sujets insuffisants rénaux chroniques occidentaux.

Notre travail s'articulera autour de deux parties :

- Une première partie sera consacrée à la revue de la littérature sur l'insuffisance rénale chronique et la cystatine C.
- Une deuxième partie consacrée à notre étude qui va décrire la méthodologie utilisée puis les résultats qui en découlent. Ces résultats seront discutés avant de conclure.



PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE1 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

I-LE REIN

1. ANATOMIE

Les reins sont au nombre de deux, ils ont une forme de haricot, ils sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale. Chez l'homme adulte chaque rein pèse environ 150 g avec une longueur de 12 à 14 cm et de 7 cm de largeur. Trois régions [79] bien distinctes sont retrouvées chez l'homme (**Figure 1**):

- Le cortex où se retrouvent les glomérules
- La médullaire dont l'extrémité interne se projette dans la cavité excrétrice
- Le bassinnet d'où part l'uretère.

Les reins sont formés par des unités fonctionnelles appelées les néphrons. Ils permettent l'élaboration de l'urine définitive et le stock pour chaque rein à la naissance chez les humains est compris entre 200.000 et 1,8 millions unités [51].

Le néphron est constitué de :

- Un glomérule, entouré par la capsule de Bowman qui présente une grande perméabilité et une vascularisation intense.
- Un tubule, situé en sortie du glomérule et constitué du tube contourné proximal (TCP), de l'anse de Henlé (AH) : avec une branche descendante grêle et une branche ascendante large, du tube contourné distal (TCD) et du tube collecteur (TC). (**Figure 2**)

On note deux types de néphrons :

- les néphrons corticaux (85 %) qui sont situés dans le cortex superficiel et moyen et qui ont des tubules qui ne pénètrent que très peu dans la médulla,

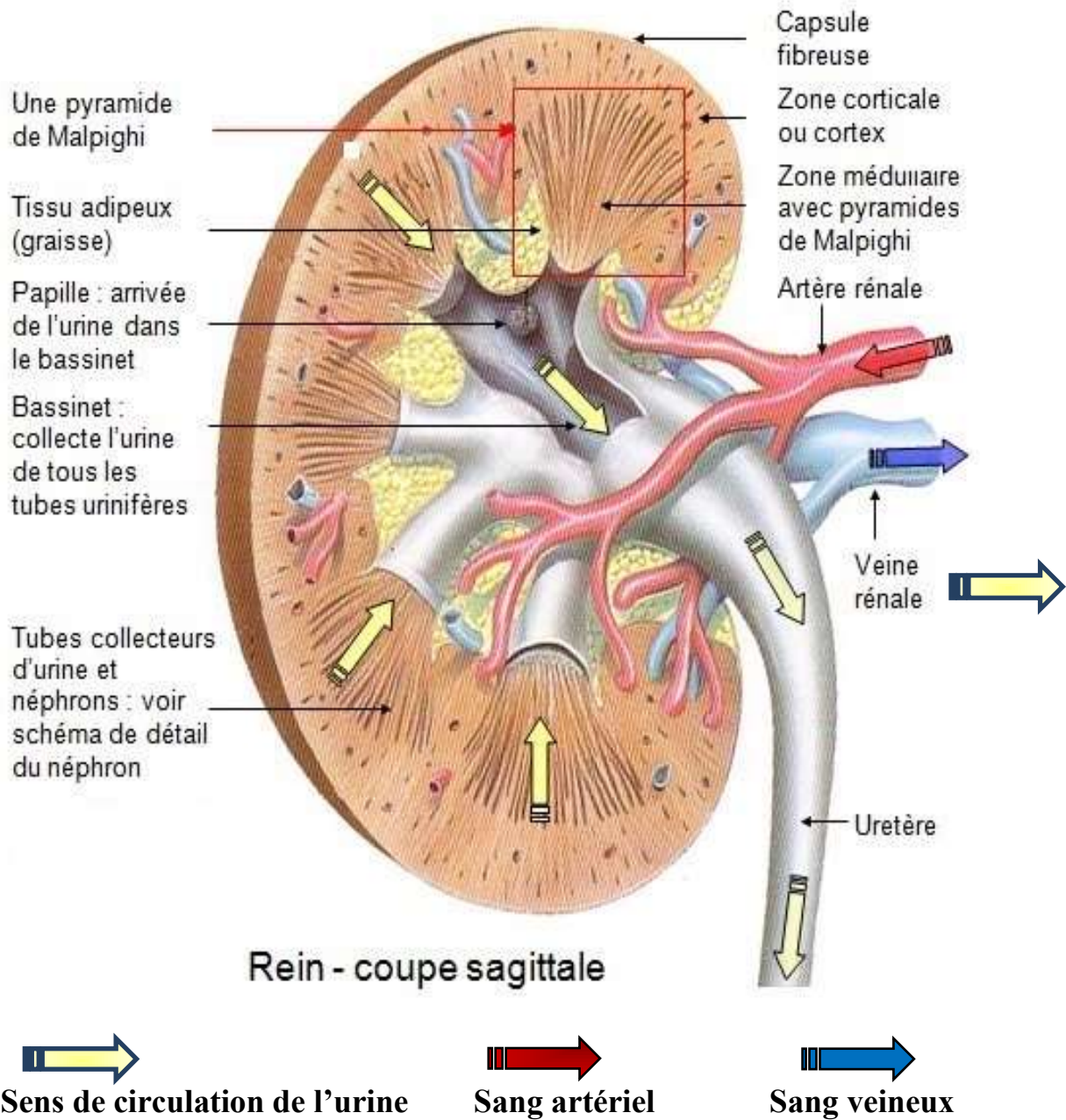


FIGURE 1 : Le rein, anatomie macroscopique [64]

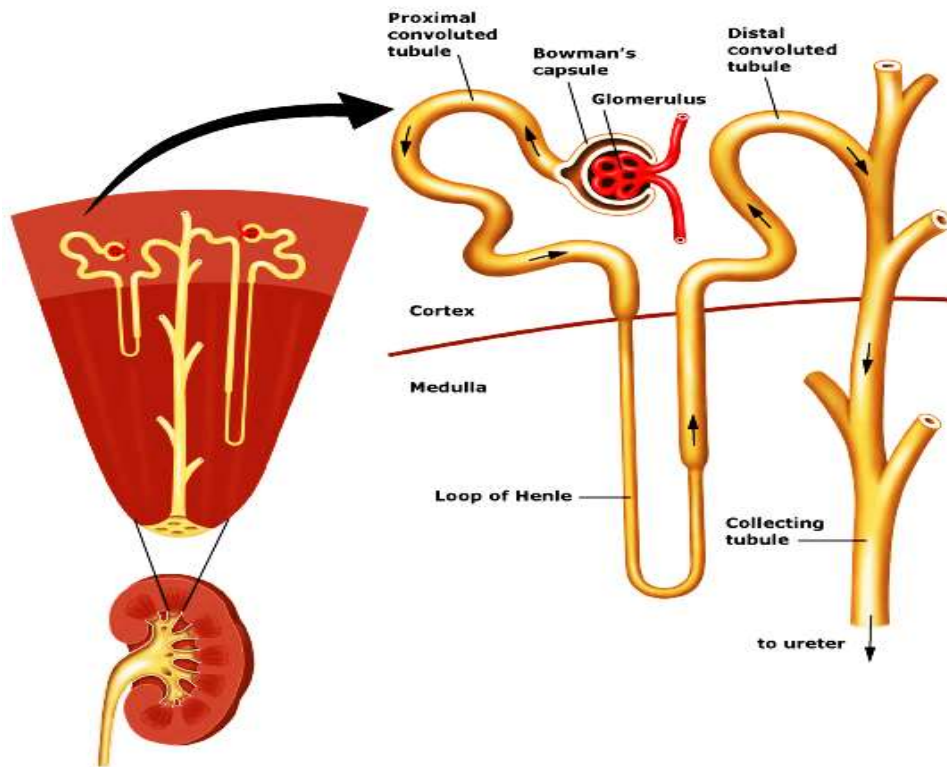


FIGURE 2 : Schématisation d'un néphron [30]

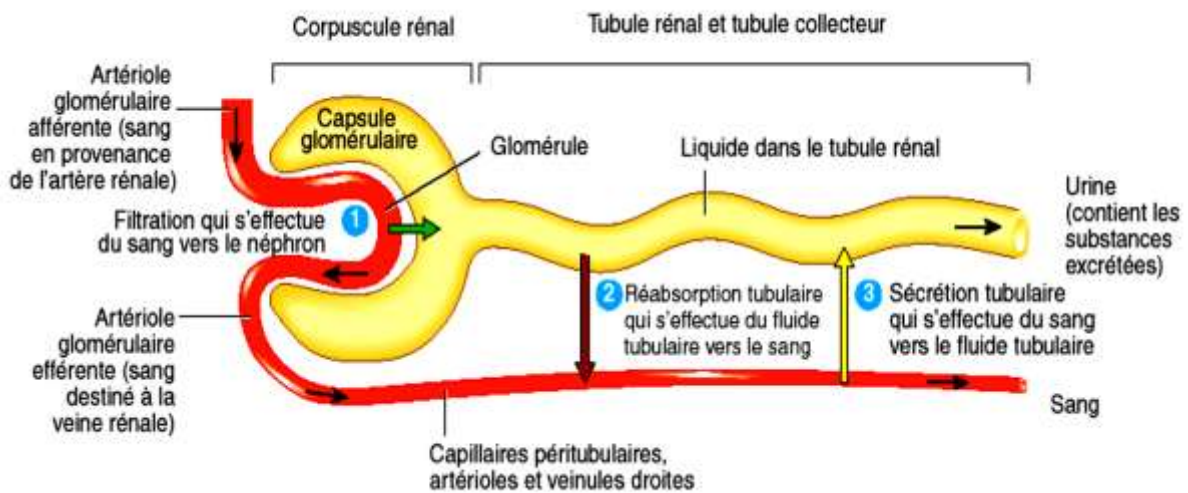


FIGURE 3 : Les principales fonctions exocrines du néphron [65]

- les néphrons juxta-médullaires (15 %) situés dans le cortex profond et dont les tubules pénètrent profondément dans la médulla. [64]

2. Fonctions des reins

Les reins ont deux principales fonctions qui sont :

- La fonction excrétrice (Formation de l'urine)
- La fonction endocrine : avec la production de principales hormones que sont : la rénine, les prostaglandines rénales, la vitamine D active, l'érythropoïétine.

2.1. FONCTIONS ENDOCRINES [4,58]

Les principales hormones ou médiateurs produits par le rein sont :

- Le système rénine angiotensine, indispensable à la régulation de la pression artérielle, du bilan sodé et du bilan potassique.
- La vitamine D3 (**1,25 di hydroxy-vitamine D**), forme active de la **25 hydroxy-vitamine D** d'origine hépatique. La vitamine D3 est nécessaire à l'absorption digestive du calcium et à la modulation du métabolisme osseux. Le rein intervient également dans l'homéostasie phosphocalcique par la réabsorption du calcium et du phosphore grâce à la vitamine D3.
- L'érythropoïétine qui stimule la formation des globules rouges.
- Certaines prostaglandines.

2.2. FONCTION EXOCRINE

La fonction primaire du rein est la formation d'urine, à partir d'éléments d'origine plasmatique et de déchets de l'activité métabolique résultant de deux étapes successives notamment la filtration glomérulaire et les ajustements tubulaires (Réabsorption et Sécrétion au niveau des cellules tubulaires rénales) [15].

1.2.1. La Filtration glomérulaire

Elle se fait grâce à la différence de pression (hydrostatique et oncotique) de part et d'autre de la membrane du glomérule, très vascularisée et semi-perméable. Elle conduit à l'urine primitive (ultra-filtrat de plasma) dépourvue de protéines de haut poids moléculaire. Ainsi les substances de grande taille, telles que les globules rouges et les protéines demeurent à l'intérieur des vaisseaux et poursuivent leur cheminement vers l'artériole afférente [5,33]. Le volume de filtrat formé par les reins en une minute représente le débit de filtration glomérulaire (DFG) qui est le paramètre par excellence pour évaluer la fonction rénale. [83]

2.2.2. Les Ajustements tubulaires

Ils se font par des phénomènes de réabsorption et de sécrétion des cellules tubulaires rénales d'eau et d'ions, par des mécanismes actifs ou passifs qui aboutiront à l'urine finale.

En effet, la production par les glomérules de 125 ml /min d'ultra filtrat correspond à 180 litres par jour. Cette production quotidienne comprend plusieurs éléments essentiels tels que le glucose, le sodium, le bicarbonate, le potassium qui sont expulsés de la circulation par la filtration glomérulaire [31]. Ces composés filtrés de grande valeur ne doivent être perdus et les mécanismes de réabsorption tubulaires doivent par conséquent être présents de telle sorte que ces composés soient conservés [83,98]. Cependant les cellules des tubules sont capables d'extraire ces composés du sang pour les ajouter au filtrat et les évacuer, c'est le processus de sécrétion tubulaire. Au total, l'excrétion de l'urine finale n'est que de 1% des sels et d'eau du filtrat.

II-L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

1- DEFINITION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Elle résulte en règle générale de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC).

Selon la Haute Autorité de Santé, la maladie rénale chronique est définie indépendamment de sa cause par la présence pendant plus de trois mois, d'un ou plusieurs marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du DFG en dessous de 60ml/min/1,73m².

L'affirmation du caractère chronique de la maladie rénale est établie lorsque l'un des signes ou marqueurs d'atteinte rénale persiste pendant plus de 3 mois (HAS, 2012) [43] :

- **Diminution du DFG en dessous de 60ml/min/1,73 m²**
- **Protéinurie ou albuminurie**
- **Hématurie** : Globule Rouge > 10/mm³ ou 10 000/ml (après avoir éliminé une cause urologique)
- **Leucocyturie** : Globule Blanc >10/mm³ ou 10 000/ml (en l'absence d'infection)
- **Anomalie morphologique** à l'échographie rénale: asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins poly-kystiques, néphro-calcinose, kyste.

2- CLASSIFICATION DE L'IRC

Plusieurs classifications ont été proposées dont :

2-1. Classification selon l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) [4]

L'ANAES a défini quatre stades de maladies ou d'IRC (**Tableau I**) :

Tableau I : Classification de l'IRC de l'ANAES [4]

Stades	Définitions	DFG ml/min/1,73m ²
1	Maladie rénale chronique	≥60
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale	<15

Le stade 1 : correspond à la maladie rénale chronique définie par un DFG supérieur à 60 ml/min par 1,73m² en présence de marqueurs d'atteinte rénale précités ci-dessus). Le malade est donc porteur d'une néphropathie évolutive ou non avec préservation de plus de la moitié de la fonction rénale normale.

Le stade 2 : correspond à une insuffisance rénale modérée définie par un DFG entre 59 et 30 ml/min par 1,73m². Le terme « modéré » ne semble pas adapté si l'on considère qu'un malade avec un DFG à 30 ml/min a perdu les trois-quarts de sa fonction rénale.

Le stade 3 : correspond à une insuffisance rénale sévère définie par un DFG entre 29 et 15 ml/min par 1,73m².

Le stade 4 : correspond à une insuffisance rénale terminale définie par un DFG inférieur à 15 ml/min par 1,73m².

2-2. Classification américaine

La **Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)** [74] propose une classification en cinq stades (**Tableau II**) utilisée aux Etats-Unis dans laquelle le stade 1 de l'ANAES est scindé en 2 stades :

- Maladie rénale sans Insuffisance rénale (DFG > 90 ml/min/1,73 m²)
- Insuffisance rénale débutante (DFG entre 89 et 60 ml/min/1,73 m²)

Tableau II: Classification américaine de l'insuffisance rénale chronique [74]

Stades	Définitions	DFG ml/mi/1.73m ²
1	Kidney damage with normal or increased GFR	≥90
2	Kidney damage with mild decreased GFR	60-89
3	Moderate decreased GFR	30-59
4	Severe decreased GFR	15-29
5	Kidney failure	<15 or dialysis

La classification américaine de la National Kidney Foundation est différente de celle de l'ANAES sur deux points. Premièrement, elle comporte cinq stades car elle ajoute un stade avec diminution minimale du DFG (compris entre 89 et 60 ml/min par 1,73m²).

Deuxièmement, elle différencie les stades en fonction de trois notions : présence de marqueurs de lésions rénales, valeur du DFG et insuffisance rénale. Ce terme insuffisance rénale n'est utilisé que pour un DFG inférieur à 15 mL/min par 1,73m².

2-3. Classification des MRC proposée par la société de Néphrologie de Genève

En 2009, la société de Néphrologie de Genève [103] présente ses recommandations pour l'évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte.

Elle propose, en vue d'une harmonisation avec les recommandations internationales, une classification de la MRC en cinq stades (**Tableau III**).

Tableau III : Classification de la MRC proposée par la Société de Néphrologie de Genève [103]

stades	Définitions	DFG ml/min/1.73m ²
1	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté	≥90
2	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué	60-89
3	Insuffisance rénale chronique modérée	30-59
4	Insuffisance rénale chronique sévère	15-29
5	Insuffisance rénale chronique terminale	<15

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques, histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

L'intérêt de cette classification en 5 stades est qu'à chaque stade correspond une prise en charge spécifique.

2-4. Classification selon la KDIGO (KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES)

La KDIGO propose également une classification des différents stades d'insuffisance rénale qui tient compte du DFG ainsi que du ratio albumine/créatinine [50].

La maladie rénale chronique est divisée en plusieurs stades, sur la base du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à partir de la clairance calculée de la créatinine. Cette classification comprend 6 stades (Tableau IV).

Tableau IV : Classification de la maladie rénale chronique selon KDIGO.

Stades	Définitions	DFG (en ml/min/1,73 m ²)
1	MRC * avec DFG normal ou augmenté	> ou = 90
2	MRC* avec DFG légèrement diminué	60-89
3a	IRC modérée	45-59
3b	IRC modérée	30-44
4	IRC sévère	15-29
5	IRC terminale	< 15

L'évolution de l'insuffisance rénale chronique d'un stade à un autre se fait de façon progressive et silencieuse, ce qui explique le nombre important de patients qui arrivent au stade terminal nécessitant par la suite un traitement de suppléance. Le stade 3 a été divisé en stades 3a et 3b, du fait de son hétérogénéité, Cette classification souligne l'importance du dépistage précoce des maladies rénales et l'intérêt de la surveillance à une période débutante pour prolonger le délai de passage au stade d'insuffisance rénale terminale.

3-Evaluation de la fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale est très importante en pratique clinique quotidienne car elle a des implications diagnostiques, cliniques et thérapeutiques. Différents marqueurs biologiques et cliniques sont utilisés quotidiennement pour évaluer la fonction rénale.

3-1 Paramètre clinique : La diurèse [23]

La diurèse est le volume urinaire émis par 24h. La diurèse normale est de 750 à 2000 ml par 24 heures et varie en fonction de l'âge, du poids, du régime alimentaire et du climat.

La diurèse peut être pathologique : on parle de polyurie lorsqu'elle dépasse 2500 ml par 24 h et d'anurie lorsqu'elle est inférieure à 100 ml par 24 h.

La surveillance de l'élimination urinaire sur 24 heures en observant la quantité, l'aspect et couleur des urines fournit des renseignements importants sur l'état de santé des patients.

3-2 Paramètres Biologiques

3-2-1 L'urée [81]

L'urée est produite par le foie lors du catabolisme des acides aminés et est ensuite excrétée par les reins. L'augmentation de l'urée sanguine révèle indirectement un dysfonctionnement rénal.

Cependant, l'urée est un indicateur peu spécifique puisqu'elle dépend aussi de l'ingestion de protéines, source d'acides aminés, et du fonctionnement hépatique.

3-2-2 La créatinine

La créatinine est un produit de dégradation de la créatine, localisée à 98 % dans le muscle. Elle est de très petite taille et donc librement filtrée par les glomérules, et elle est peu sécrétée ou réabsorbée par les tubules rénaux.

La concentration de créatinine plasmatique est relativement stable au cours du temps chez un individu donné, et reflète un équilibre (production/élimination), caractéristique de l'homéostasie du milieu intérieur [23]. Ainsi, on observe une hyper-créatinémie dans les altérations de la fonction rénale par défaut d'élimination. La mesure de la créatinine dans le sang permet d'évaluer la capacité d'excrétion des reins de façon plus spécifique que l'urée [31].

Cependant, plusieurs facteurs sont à considérer dans l'interprétation du résultat de la créatinine sanguine, notamment le sexe, la masse musculaire, l'âge, le poids, l'ethnie, et certains médicaments. En effet, la diminution

concomitante de la fonction rénale et de la masse musculaire avec l'âge peut maintenir la créatinine sérique à un niveau normal.

L'utilisation de la créatinine s'avère donc imprécise dans la mise en évidence d'une atteinte rénale. Ainsi on devrait plutôt utiliser des indicateurs plus précis d'évaluation de fonction rénale : la détermination du DFG ou de la clairance rénale de la créatinine [89].

3-3 Méthodes de détermination du DFG

3-3-1 Notion de Clairance rénale et DFG [18]

La clairance d'une substance correspond au volume de plasma épuré de cette substance par unité de temps et le DFG correspond au volume de liquide filtré par les reins par unité de temps (à l'état normal 20 % du plasma délivré aux glomérules est filtré). Le DFG est exprimé en ml/min. Il est indexé et normalisé pour une surface corporelle de $1,73 \text{ m}^2$, permettant de comparer les individus entre eux. Sa valeur normale est d'environ $120 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$.

Il permet de définir la maladie rénale chronique (MRC) qui correspond à la présence d'anomalies de structure ou de la fonction rénale persistantes depuis plus de 3 mois ou un $\text{DFG} < 60 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$. Le DFG permet également d'adapter la posologie des thérapeutiques à élimination rénale.

Par ailleurs, une perte fonctionnelle rénale après 40 ans par vieillissement rénal est observée et se situe entre $0,5$ et $1\text{ml/min}/1,73\text{m}^2/\text{an}$. Néanmoins tout DFG inférieur à $60 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$, quel que soit l'âge, doit être considéré comme pathologique.

La clairance rénale d'une substance qui est filtrée par le rein mais qui n'est ni réabsorbée, ni sécrétée correspond au DFG.

En effet, cinq critères caractérisent une substance idéale pour la mesure du DFG [18], il ne doit pas:

- Avoir de liaison aux protéines plasmatiques
- Etre réabsorbé, ni sécrété au niveau tubulaire
- Etre métabolisé ou synthétisé au niveau tubulaire
- Avoir d'effet sur la filtration glomérulaire
- Etre toxique.

3-3-2 Méthodes de référence

Il n'y a pas de substance endogène possédant toutes les caractéristiques précitées, de sorte que seule l'utilisation de traceurs exogènes permet d'obtenir une mesure très précise du DFG.

Historiquement, la première substance utilisée a été l'inuline, un polymère de fructose de distribution extracellulaire entièrement filtré par le rein et non réabsorbé, la mesure de sa clairance est considérée comme le « gold-standard » pour mesurer le DFG [117].

$$\begin{array}{l} \text{Débit de filtration glomérulaire} \\ \text{Ou Clairance de l'inuline} \end{array} = \frac{U \times DU}{P}$$

U : concentration urinaire de l'inuline

P : concentration plasmatique de l'inuline

DU : débit urinaire (ml/min)

D'autres substances exogènes sont maintenant utilisées comme marqueurs de filtration, et sont actuellement considérées dans la littérature comme équivalentes à la mesure de référence [41].

C'est le cas du Iothalamate marqué à l'iode 125 (¹²⁵Iothalamate) et de l'Iohexol, qui sont des produits de contraste totalement filtrés et non réabsorbés par les reins, ou de traceurs radio pharmaceutiques comme l'éthylène-diamine-tétra acétate marqué au chrome-51 (⁵¹Cr-EDTA) et le diéthylène-triamine penta

acétate marqué au technétium-99 (^{99m}Tc -DTPA) qui permettent d'une part de s'affranchir du recueil urinaire qui peut être source d'erreur et d'autre part de mesurer précisément le DFG [63].

Malheureusement, ces techniques sont longues et coûteuses et nécessitent une infrastructure spécifique. Leur utilisation en pratique clinique courante en est ainsi limitée, d'où la nécessité d'utiliser des méthodes d'estimation du DFG.

3-3-3 Méthodes usuelles

1-Clairance calculée de la créatinine

En comparant la quantité de créatinine dans l'urine sur 24 heures et la concentration sanguine de créatinine, il est possible d'obtenir la quantité de plasma qui a été filtrée par les reins pendant cette période de 24 heures [31]. Ainsi à l'aide de la créatinémie (P), la créatinurie (U) et du débit urinaire (V), le résultat obtenu est alors reporté en quantité de plasma (millilitres par minute), et permet d'estimer le débit de filtration glomérulaire.

L'inconvénient majeur de cette méthode est qu'une collecte incomplète des urines pendant 24 heures peut entraîner une sous-estimation de la fonction rénale. La clairance de la créatinine est donc un outil imprécis d'évaluation du DFG puisqu'on ne peut pas déterminer la quantité de sécrétion tubulaire de la créatinine, et ce d'autant plus que la maladie rénale chronique est avancée.

De plus, les erreurs de recueils des urines peuvent varier jusqu'à 30% en routine clinique d'un jour à l'autre et la variabilité intra-individuelle de cette sécrétion la rendent encore plus imprécise [84]. Par conséquent, son usage n'est plus recommandé. Dans ce contexte, des formules d'estimations de la clairance de la créatinine ou du DFG basées sur la créatinine plasmatique seule ont été développées depuis les années 70.

2- Formules prédictives du DFG

Ces formules mathématiques ont pour objectif l'estimation du DFG en réduisant les limites intrinsèques des marqueurs endogènes, en particulier celui de la créatinine plasmatique.

Plusieurs formules ont été élaborées à cet effet :

2-1) La formule de Cockcroft et Gault [44,47]

Elle a été établie en 1976 par Cockcroft et Gault. Elle estime la clairance de la créatinine et non le DFG ; et donne une estimation plus précise de la fonction rénale, par rapport à la créatinine sérique seule. Elle a pour avantage d'être réalisable au lit du patient.

$$\text{Clairance Créatinine (mL/min)} = \frac{K \times [140 - \text{Age(an)}] \times \text{Poids (kg)}}{\text{Cr plasmatique } (\mu\text{mol/L)}}$$

K=1,04 chez la femme et **K=1,23** chez l'homme

Cependant cette formule est actuellement de moins en moins utilisée car elle a l'inconvénient de surestimer le DFG chez les individus obèses et de le sous-estimer chez les sujets âgés (âge > 75 ans) en raison du poids qui ne reflète pas la masse musculaire au sein de ces deux catégories [31].

2-2) La formule de MDRD [61,62]

L'équation MDRD a été développée à partir des données de 1628 patients inclus dans l'étude essentiellement de Caucasiens (88%), âgés en moyenne de 50,6 ans (écart-type: 12,7 ans), insuffisants rénaux de stade 3 à 4 pour la majorité.

Normalisée pour 1,73m² de surface corporelle chez l'adulte, l'équation MDRD comprenait initialement six variables (Sexe, Ethnie, Créatinine, Âge, Urée, Albumine) mais elle a été ultérieurement simplifiée en une équation à quatre

variables (l'âge, l'ethnie (Caucasien versus Afro-Américain), le sexe et la créatinine sérique) en intégrant une valeur de créatinine standardisée (**IDMS: Isotope Dilution Mass Spectrometry**) qui est la plus utilisée aujourd'hui.

MDRDs : $DFG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{créatinémie})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times K$
K=0,742 si femme et 1,212 si race noire.

Créatinémie : $\mu\text{mol/L}$ âge : année

Elle a une performance prédictive supérieure au CG, en particulier chez le sujet âgé ou obèse. Au-delà de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, il existe une certaine imprécision vue qu'elle a été établie sur une population dont le DFG moyen était de $39,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

2-3) CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [63]

Le CKD-EPI est un groupe de recherche américain, comprenant **Levey** et ses collègues [63], qui publie une nouvelle équation, dont l'objectif est d'être plus performante que le MDRD tout particulièrement pour les $DFG > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Le DFG mesuré moyen dans cette population était de $68 \pm 40 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Outre la créatininémie, les variables finalement retenues dans la formule sont l'âge, le sexe, et l'origine ethnique (sujets à peau noire versus autres origines). Cependant, la CKD-EPI n'a pas encore été validée chez certaines populations (Ethnies non caucasiennes et chez les patients âgés de plus de 75ans).

CKD-EPI : $DFG (ml/min/1,73 m^2) = 141 \times \min(Scr/k ; 1)^\alpha \times \max(Scr/k ; 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}}$

x 1,159 (si afro-américain)

x 1,018 (si femme)

$\kappa = 0,7$ si femme ; $0,9$ si homme

$\alpha = -0,329$ si femme ; $-0,411$ si homme

min : valeur minimale entre 1 et Scr/k ; max : valeur maximale entre 1 et Scr/k

Scr : Créatinémie (mg/dl) ; âge : année

4- Les principales causes de l'insuffisance rénale :

La défaillance des reins peut avoir de nombreuses raisons. Les causes courantes d'insuffisance rénale sont mentionnées ci-dessous [18].

Il s'agit dans la plupart des cas d'états pathologiques dont la durée prolongée conduit à une altération des deux reins. Même si leur progression peut être stoppée, les lésions déjà présentes sont généralement définitives. Les principales causes d'insuffisance rénale sont les suivantes :

- **Hypertension artérielle**
- **Diabète sucré**
- **Glomérulonéphrite**
- **Maladie poly kystique rénale**
- **Pyélonéphrite chronique**
- **Calculs rénaux**
- **Infections des voies urinaires**
- **Néphropathies médicamenteuses et toxiques**

Le diagnostic précoce par l'utilisation de marqueur fiable et la prise en charge attentive de ces états pathologiques peuvent retarder et même éviter l'apparition de l'insuffisance rénale.

CHAPITRE 2 : LA CYSTATINE C

I- PRESENTATION DE LA CYSTATINE C

1-HISTORIQUE

En 1961, à l'aide d'une technique d'immunoélectrophorèse qui utilisait des anticorps de renard dirigés contre du sérum humain, **Clausen et al. [15]** observent la présence d'une protéine spécifique dans le liquide céphalorachidien (LCR) de patients sains qu'il nomma γ CSF. Ils ne la retrouvèrent pas dans le sang. **Butler [12]** lui, retrouve cette protéine au niveau des urines de patients présentant une maladie tubulaire. Il émet alors l'hypothèse que l'origine de cette protéine est bien plasmatique mais qu'elle n'est simplement pas dosable par manque de sensibilité de la technique. En électrophorèse, cette protéine alcaline et de bas poids moléculaire apparaît après la bande des gammaglobulines, d'où les premiers noms qui lui sont attribués comme « protéine post- 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). Ce n'est qu'après la description de sa séquence en acides aminés et de son poids moléculaire en 1982 (13260 Da), que la similitude entre cette protéine et une protéine inhibitrice des cystéines protéinases faisant partie de la famille des cystatines a été établie. Ceci a été, ensuite, confirmé par **GRUBB et al. [37]** qui renomment la protéine « γ trace » « cystatine C » [6,37]. L'histoire clinique de la cystatine C continue en 1984, lorsque son dosage dans le LCR est suggéré afin de contribuer au diagnostic d'une hémorragie cérébrale héréditaire avec amylose. Les taux dans le LCR étant dans cette pathologie anormalement bas [36].

Mais c'est surtout en tant que marqueur biologique du débit de filtration glomérulaire que la cystatine C va dès 1985 [102] susciter un vif intérêt.

2-Structure

La cystatine C est un polypeptide non glycosylé, composé de 122 acides aminés et de poids moléculaire de 13 KDa et comportant deux ponts disulfures. Elle appartient à la famille des inhibiteurs des cystéines protéases. Son point iso électrique est de 9,3 [21].

Elle est organisée selon un axe ellipsoïde de diamètre de 30 à 45 Å et une charge positive au pH physiologique [54].

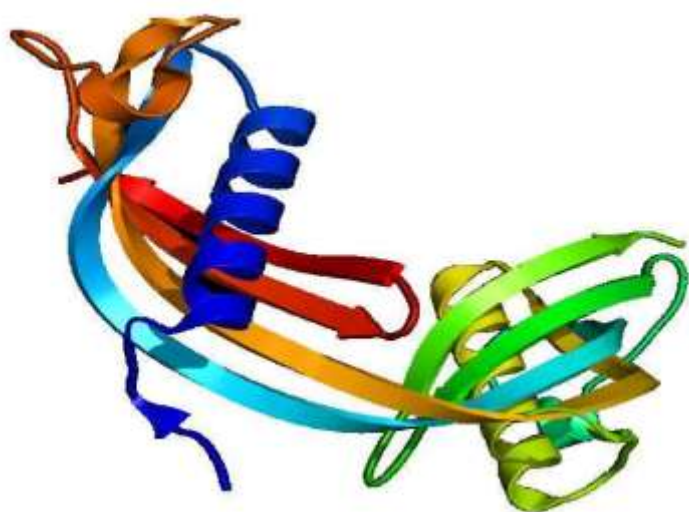


Figure 4 : Structure Secondaire de la cystatine C [112]

3-Classification

Les cystatines constituent une superfamille comprenant trois familles différenciées par la structure et les propriétés des molécules qui les composent [38].

➤ **Famille 1** : Famille des Stéfines

Cette 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.

➤ **Famille 2 : Famille des Cystatines**

Cette famille regroupe les cystatines S, SN, SA et C

Elles sont constituées par une chaîne polypeptidique unique de 120 acides aminés avec 2 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 [2], 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.

➤ **Famille 3 : Famille des Kininogènes**

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.

On connaît trois types de kininogènes : le **L- kininogène**, le **H- kininogène** et le **T- kininogène** (thiostatine).

Les trois familles de Cystatine sont présentées dans le **Tableau V**.

Tableau V: Les trois familles de Cystatines humaines [77]

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

4- Métabolisme

La Cys-C est produite par toutes les cellules nucléées qui ont été étudiées. Cette production est constante, car le gène codant pour la protéine, située sur le chromosome 20 étant un gène de «ménage», ces gènes de ménage sont en fait exprimés en continu [2,96].

Il n'existe pas de variation nyctémérale de la concentration sanguine de Cys-C [13].

La Cys-C est filtrée librement par les glomérules puis réabsorbée et catabolisée au niveau des cellules épithéliales du tube contourné proximal. La concentration de la Cys-C dans les urines est très faible chez un sujet sain [34]. Chez les sujets dont la fonction rénale est normale, la demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures [111].

5- Localisation et rôle

La cystatine C est présente dans le cytoplasme de nombreuses cellules humaines et simiesques [37]. Elle est retrouvée dans la plupart des liquides de l'organisme

et notamment dans le liquide céphalo-rachidien où elle a été identifiée et quantifiée en premier lieu [15].

Elle est donc principalement localisée au niveau du système nerveux central [53] 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 une molécule essentiellement extracellulaire. Sa concentration urinaire est faible chez le sujet sain, de l'ordre de 0,03 à 0,3 mg/j [72]. Elle est filtrée librement par le glomérule rénal du fait de sa charge positive au pH physiologique.

La cystatine C est un inhibiteur de protéases. La protéolyse est un processus intra ou extracellulaire essentiel pour tous les êtres vivants [71]. Les protéases ont un rôle de dégradation des protéines et sont impliquées dans de nombreux processus physiologiques.

La cystatine C inhibe les protéases à cystéines. Celles-ci composées de 26 familles parmi lesquelles on distingue: la papaïne, l'actidine, la bromélaïne, la chymopaïne, les cathépsines B, H, L, S et K, la calpaïne, les caspases ... On ne connaît pas réellement les cibles spécifiques de la cystatine C [111]. Elle posséderait également un rôle dans la lutte contre les infections.

Elle est inhibitrice principalement des cathepsines B, H, L et possède par conséquent une fonction principale de protection des tissus par inhibition des protéases à cystéine relarguées par les cellules cancéreuses ou produites par les macrophages dans l'athérosclérose [96].

II-Intérêt de la cystatine C

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 [102].

Sa concentration sérique serait indépendante du sexe, de l'âge avant 50 ans et de la masse musculaire du patient [93].

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 n'est suffisamment pas sensible pour détecter les IRC débutantes de diverses origines (hypertension, diabète, etc.) [110], contrairement à la cystatine C. La concentration sérique de cystatine C commence à s'élever pour un débit de filtration glomérulaire inférieur à $88 \text{ ml/min/1,73m}^2$ tandis que le taux de créatinine ne devient pathologique que lorsque le DFG chute en dessous de $75 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [56].

La cystatine C serait donc un marqueur beaucoup plus sensible et précoce que la créatinine pour des modifications modérées de la fonction rénale [82].

L'utilité de la cystatine C est également indéniable en cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA). 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 [56].

2- Cystatine C et Autres Pathologies

En dehors de l'insuffisance rénale où la cystatine C a suscité un vif intérêt, elle trouverait un avantage dans plusieurs autres pathologies notamment:

✓ Les Maladies Cardiovasculaires

L'insuffisance rénale chronique dès le stade 3 est actuellement reconnue comme un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires. L'émergence d'un marqueur biologique de dégradation des fonctions rénales potentiellement plus précoce et moins dépendant de facteurs extra-rénaux que la créatinine a conduit plusieurs équipes à explorer les relations entre les maladies cardiovasculaires, mortalité et taux circulants de cystatine C [32,101].

✓ Le Diabète

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. [64]

✓ La Cirrhose

Les patients porteurs d'une cirrhose représentent une population où le dosage de la créatinine plasmatique et la mesure de la clairance de la créatinine ne donnent pas une corrélation correcte avec le DFG en raison, de l'interférence dans le dosage de la créatinine avec la bilirubine, de l'importance de l'amyotrophie très fréquente dans ce contexte et, peut-être, de la diminution de la capacité de conversion de la créatine en créatinine par le foie.

La sensibilité de la cystatine C apparaît supérieure à celle de la créatinine sérique chez le patient présentant une cirrhose avancée. [78-79]

III-Dosage de la cystatine C

1-Recommandations pré analytiques

Le sang veineux doit être recueilli dans un tube sec (sérum) ou un tube contenant de l'héparinate de lithium ou de l'EDTA (éthylène diamine tétra acétique) pour le plasma.

La cystatine C est particulièrement stable dans les échantillons; 48 heures à température ambiante, environ une semaine à - 4° C, un à deux mois à - 20° C et plusieurs mois voire plusieurs années à - 80° C.

De plus, plusieurs cycles (10) de congélation-décongélation ne modifient pas la concentration plasmatique de cystatine C. La molécule est, par contre peu stable dans les urines, ce qui rend sa mesure, soit comme marqueur d'une atteinte tubulaire, soit pour une détermination de la clairance de cystatine C, peu fiable [19].

2-Méthodes de dosage

Le dosage de la cystatine C peut s'effectuer par plusieurs techniques:

2-1-Par Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)

C'est une méthode de dosage indirect par compétition. L'anticorps 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'anticorps. Après lavage, on ajoute une solution révélatrice et on laisse incubé. Le produit de réaction obtenu est soluble et coloré et l'intensité de cette coloration peut être mesurée à l'aide d'un photomètre. On obtient alors la concentration du spécimen à doser. Mais cette technique est longue [38,109].

2-2-Par Immuno turbidimétrie: Particle Enhance Turbidimetric Immunoassay (PETIA)

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 [57,69].

2-3-Par Immuno-néphélométrie : Particle Enhance Nephelometric Immunoassay (PENIA) [27,69]

Cette technique mesure la diffraction du faisceau incident, à angle fixe produite par la précipitation du complexe Antigène Anticorps [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.

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 la concentration varie entre 0,7 à 1,21 mg/l et au-delà de 50 ans elle se situe entre 0,84-1,55 mg/l [76].

IV-Variations de la cystatine C

1-Variations physiologiques

Parmi les facteurs extra-rénaux pouvant influencer les valeurs de cystatine C 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 cystatine C sont plus faibles chez les femmes que chez les hommes, cette différence disparaissant au-delà de 60 ans [30,52]. Ces résultats contredisent les travaux plus anciens qui ne préconisaient pas l'établissement de valeurs de référence selon le sexe [24,76].

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 [11], y compris les prématurés [29].

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 cystatine C pourraient refléter un DFG bas dans le cadre d'un processus de maturation rénale [29]. Chez l'adulte, la plupart des études montrent une influence significative de l'âge sur les concentrations de cystatine C, impliquant des valeurs de référence différentes pour les sujets de plus de 50-60 ans [30,76].

2-Variations pathologiques

➤ Influence de l'inflammation

Si l'on a cru que la production de cystatine C était indépendante de l'inflammation [94], il semble être acquis désormais que l'IL6 induit une diminution de l'expression de cystatine C, au moins dans les cellules dendritiques [51].

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 [59,65]. 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 β 2 micro globuline, par exemple) [108].

➤ **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 ou 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]

➤ **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 cystatine C retrouve une ligne de base stable environ 6 jours après la transplantation. [9]

➤ **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 [10].



DEUXIEME PARTIE :
ETUDE EXPERIMENTALE



CHAPITRE I :
MATERIEL ET METHODES

I-MATERIEL

I.1- Cadre, Période et type d'étude

Notre étude s'est déroulée au Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon, au sein du service de néphrologie. Elle s'est étendue sur une période de trois mois, allant de Février à Avril 2017. Il s'agit d'une étude transversale descriptive.

I.2- Population de l'étude

Notre étude a porté sur une population de patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique qui fréquentent le service de néphrologie du CHU de Yopougon.

Un échantillon a été constitué avec des critères d'inclusion, de non inclusion bien définis et des dossiers patients existant, bien préservés dans lesquels le DFG a été mesuré avec les méthodes citées ci-dessous.

I.2.1-Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient :

- Des sujets noirs africains vivants en Côte d'ivoire des deux sexes
- âgés de 18 ans au moins
- Insuffisants rénaux chroniques connus et suivis dans le service de néphrologie du CHU de Yopougon depuis au moins 3 mois.
- Et ayant un DFG inférieur à 60 ml/min calculé avec l'une des méthodes CG ou MDRD.

I.2.2-Critères de non inclusion

Les patients présentant les caractéristiques suivantes n'ont pas été retenus pour l'étude :

- Les sujets ayant moins de 18 ans

- Les sujets ayant été dialysés ou ayant une insuffisance rénale aiguë
- Les sujets non suivis dans le service de néphrologie du CHU de Yopougon.

Ainsi, 100 patients insuffisants rénaux chroniques répondant à ces critères ont été retenus. Les patients ont donné leur consentement éclairé.

I.3-Appareillage et réactifs

I.3.1-L'appareillage

La cystatine C a été dosée sur un automate de type **Cobas Intégra 400+ série n°398477**.

I.3.2- Les réactifs

Les réactifs utilisés pour le dosage sérique de la cystatine C proviennent des **laboratoires Roche France**.

II- METHODES

1-Méthodes d'analyse biologique

1.1- Phase pré-analytique

Les patients retenus ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin veineux au pli du coude, à jeûn 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'aliquots congelés à -20 c.

1.2- Phase analytique

➤ Méthode de dosage de la cystatine C

Plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature [27, 57,109], mais nous avons opté pour la méthode Immuno turbidimétrique **PETIA (Particle Enhance Turbidometric Immunoassay)** du fait de son utilisation plus aisée et de son coût beaucoup plus accessible. Les résultats sont exprimés en mg/L.

➤ 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. [57]

1-3-Interpretation des résultats

L'analyse de nos résultats a porté sur des critères socio-anthropométriques et biologiques.

Les patients ont été répartis au plan socio-anthropométrique en fonction de l'âge, du sexe et de l'indice de masse corporelle recueillis à partir des dossiers des patients. Les patients ont été séparés en fonction de l'âge en deux groupes (< 50 ans et ≥ 50 ans) selon les données de la littérature révélant une variation des valeurs de cystatine C sériques au-delà de 50 ans [52,99]. Nous avons classé les patients suivant la classification de la MRC donnée par la société de Néphrologie de Genève en tenant compte de leur DFG [103].

Les différents stades d'évolution de l'IRC ont été précisés sur la base de la classification de la littérature [103].

Pour l'étude des variations de la cystatine C en fonction du DFG, les patients ont été répartis en deux groupes (DFG entre 59-30 ml /min et DFG < 30ml /min) selon la sévérité de la maladie rénale chronique [103].

De plus en l'absence de normes sur le plan international et africain, les concentrations de la cystatine C sérique exprimées en mg/L ont été comparées aux valeurs obtenues d'une part, au niveau national sur une population de sujets adultes (18-65 ans) présumés sains [115] et d'autre part à celle obtenue en Italie dans une étude réalisée dans des conditions proches de la nôtre sur une population caucasienne de sujets insuffisants rénaux chroniques adultes non dialysés [20].

2-Méthodes d'analyse des données

2.1- Traitement des données

La saisie des données a été effectuée sur le logiciel Excel 2010.

Nos tableaux et graphiques ont été réalisés à partir de Word et Excel 2010.

2.2- Analyse statistique des données

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

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

L'analyse comparative des différents paramètres 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%.

RESULTATS ET COMMENTAIRES

I-CARACTERES SOCIO-ANTHROPOMETRIQUES

1-L'Age

Tableau VI : Répartition des patients selon l'âge

Age (année)	Effectif	Pourcentage(%)
[18-30[8	8,0
[30-40[27	27,0
[40-50[20	21,0
[50-60[36	36,0
≥60	9	9,0
Total	100	100,0

La majorité des patients de notre série avait un âge compris entre 30 et 60 ans (83%).

L'âge moyen des sujets était de 45,63 ans (Ecart type=10,87), avec des extrêmes allant de 19 ans à 64 ans.

2-Le Sexe

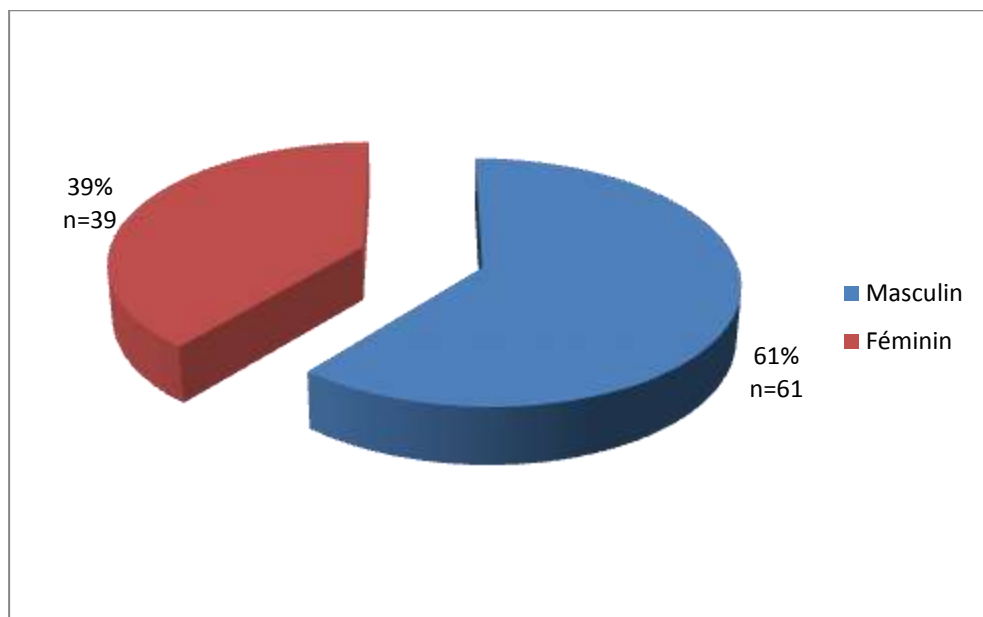


Figure 5 : Répartition selon le sexe

Notre population d'étude était composée de 61 hommes (61%) et de 39 femmes (39%), soit un sex-ratio de 1,56.

3-L'IMC

Tableau VII : Données générales sur l'IMC

	Moyenne \pm Ecart type	Médiane	Mini	Maxi
IMC (kg/m²)	23,61 \pm 4,38	22,74	14,79	35,54

La valeur moyenne de l'IMC était de 23,61 kg/m² (Ecart type=4,38)

Tableau VIII : Répartition des patients selon l'IMC

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

IMC (kg/m ²)	Effectifs	Pourcentage (%)
Maigre : <18,5	13	13,0
Normal : [18,5-25[53	53,0
Surpoids : [25-30[26	26,0
Obèse: \geq 30	8	8,0
Total	100	100,0

Les sujets en excès de poids (surpoids et obèses) représentaient 34% des cas.

II-DONNEES BIOLOGIQUES

1-Distribution de l'échantillon en fonction du DFG

Le DFG des patients IRC retenus pour notre étude, nous a permis de situer le stade d'évolution de la maladie rénale chronique, présenté dans le **Tableau X**.

Tableau IX : Distribution de l'échantillon en fonction du DFG

DFG ml/min/1,73m ²	Effectif	Pourcentage(%)
Stade 3 (DFG entre 30 -59 ml/mn) IRC modérée	39	39,0
Stade 4 (DFG entre 15-29 ml/mn) IRC sévère	44	44,0
Stade 5 (DFG <15 ml/mn) IRC terminale	17	17,0
Total	100	100,0

La majorité de nos patients (61%) avaient un DFG en dessous de 30 ml/mn (Stade 4 et Stade 5).

2-La cystatine C

Tableau X: Données globales sur la cystatine C sérique

Cystatine C (mg/L)	
Moyenne	3,05
Ecart type	1,45
Médiane	2,99
Minimum	0,98
Maximum	7,10
2,5 percentiles	1,88
97,5 percentiles	3,96

La valeur moyenne de cystatine C sérique était de 3,05 mg/L (Ecart type=1,45)

Tableau XI : Valeurs sériques de la cystatine C selon l'âge

AGE (en Années)	<50 ans (n=55)	≥50 ans (n=45)	p
	Moy ± ET	Moy ± ET	
Cystatine C (mg/L)	2,54 ± 1,41	3,31 ± 1,32	0,004 (S)

La cystatine C sérique varie significativement en fonction de l'âge des patients (p=0,004).

Tableau XII: Valeurs sériques de la cystatine C en fonction du sexe

	Homme (n=61)	Femme (n=39)	p
	Moy ± ET	Moy ± ET	
CystatineC (mg/L)	3,13 ± 1,40	2,99 ± 1,40	0,71 (NS)

La cystatine C sérique ne varie pas significativement selon le sexe des patients ($p > 0,05$).

Tableau XIII : Valeurs sériques de la cystatine C selon l'IMC

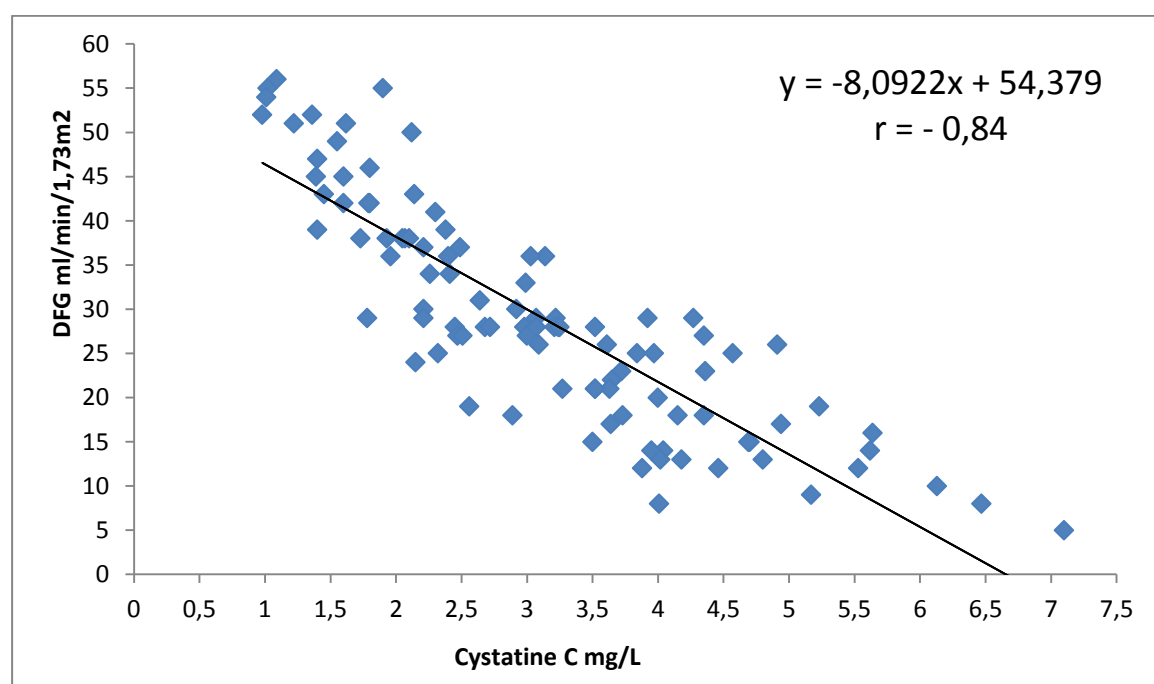
IMC (kg/m ²)	<25 (n=66)	≥25 (n=34)	p
	Moy ± ET	Moy ± ET	
CystatineC (mg/L)	2,76 ± 1,18	3,31 ± 1,53	0,098 (NS)

La cystatine C sérique n'est pas liée à l'IMC ($p > 0,05$).

Tableau XIV : Valeurs sériques de la cystatine C selon le DFG

DFG ml/min/1,73m ²	59-30 (n=39)	<30 (n=61)	p
	Moy ± ET	Moy ± ET	
Cystatine C (mg/L)	2,23 ± 0,85	3,69 ± 1,29	0,001 (S)

Les valeurs sériques de la cystatine C augmentent significativement lorsque le DFG diminue (p=0,001).


Figure 6 : Corrélation entre le DFG et la cystatine C

Il existe une forte relation linéaire significative entre le DFG et la cystatine C ($r = -0,84$; $p = 0,001$).

Tableau XV : Valeurs moyennes sériques de la cystatine C de notre population d'étude et celle de sujets adultes ivoiriens présumés sains

	Moy Cyst-C (mg/L) ± ET	p
Sujets adultes ivoiriens en IRC (n=100)	3,05 ± 1,45	<0,0001
Sujets adultes ivoiriens présumés sains (n=150)	0,89 ± 0,14	

Il existe une différence très significative ($p < 0,0001$) entre les valeurs de la cystatine C sérique des sujets adultes ivoiriens insuffisants rénaux chroniques et ceux des sujets adultes ivoiriens présumés sains.

Tableau XVI : Valeurs moyennes sériques de la cystatine C obtenues dans notre population d'étude et celle de sujets adultes caucasiens en insuffisance rénale chronique

	Moy Cyst-C (mg/L) ± ET	p
Sujets ivoiriens en IRC (n=100)	3,05 ± 1,45	0,0066
Sujets caucasiens en IRC (n=367)	1,77 ± 1,10	

Il existe une différence significative ($p = 0,0066$) entre les valeurs de la cystatine C sérique des sujets IRC ivoiriens et celles des caucasiens.



CHAPITRE III:
DISCUSSION

I-CARACTERES SOCIO-ANTHROPOMETRIQUES

1- Le sexe

Dans notre étude, nous avons observé une prédominance des hommes avec un sexe ratio de 1,56. Cette prédominance masculine retrouvée dans notre étude a également été rapportée par **Ramilitiana et coll. [92]** en 2016, dans son étude rétrospective sur l'incidence de l'insuffisance rénale chronique dans un service de Médecine Interne et Néphrologie au Madagascar, sur un échantillon 239 patients avec un sex-ratio (H/F) de 1,46. Nos résultats sont également en accord avec les travaux de **Zabsonre et coll. [116]** à Bobo-Dioulasso qui ont rapporté un sex-ratio de 1,5.

D'une manière générale de nombreux auteurs s'accordent sur le fait que les hommes sont plus touchés par l'IRC que les femmes.

Cette prédominance masculine pourrait s'expliquer, selon **Pouteil-Noble et Villar [88]**, par une fréquence plus élevée des maladies rénales chez l'homme et la progression plus rapide de ces maladies vers l'insuffisance rénale. Cependant, bien que de nombreux auteurs aient relevé une prédominance masculine, **Kazadi [49]** a rapporté en 2014 à Bukavu au Congo un sex-ratio de 0,79 avec une prédominance féminine au niveau de son étude sur l'insuffisance rénale chronique.

2-L'âge

L'âge moyen des patients est de 45,63 ans \pm 10,87 avec des extrêmes allant de 19 ans à 64 ans.

La répartition en classe d'âge a permis d'observer que 83% des patients de notre série avaient un âge compris entre 30 et 60 ans (**Tableau VI**).

Nos résultats concordent avec ceux de **OUATTARA et coll. [80]** lors de son étude au CHU de TREICHVILLE en 2011 chez qui l'âge moyen global était de 44 \pm 10 ans. Cette tendance est confirmée au Congo où **Sumaili et coll.[107]** dans une étude sur l'épidémiologie de la maladie rénale chronique avaient,

retrouvé un âge médian de 47 ans et noté une faible prévalence de l'IRC avant 40 ans.

En Afrique, l'IRC survient le plus souvent entre 40 et 50 ans. Les patients insuffisants rénaux chroniques africains sont des adultes jeunes avec un âge moyen de moins de cinquante ans [1,107]. Le jeune âge des patients IRC en Afrique est le reflet de la jeunesse de la population africaine selon **Sumaili et coll.** [107]. Cette jeunesse relative des patients IRC mise en évidence dans notre étude et en Afrique pourrait aussi s'expliquer par l'environnement infectieux comme le VIH et certaines parasitoses à *Plasmodium malariae* [90] ou dans l'utilisation abusive des médicaments chez les jeunes [45].

3-L'IMC

La valeur moyenne de l'IMC de notre population était de $23,61 \pm 4,38 \text{ kg/m}^2$. Notre IMC moyen est superposable avec celui trouvé par **Ramanathan** [91] ($23,49 \pm 4,57 \text{ kg/m}^2$) dans une étude similaire en Inde sur des patients IRC.

Cette tendance vers l'amaigrissement de notre IMC moyen pourrait s'expliquer par la présence de désordres nutritionnels et métaboliques, multiples et fréquents chez les patients au cours des maladies rénales chroniques.

En revanche de nombreux auteurs [20,48] ayant travaillé sur des populations de sujets insuffisants rénaux chroniques caucasiens ont retrouvé un IMC moyen supérieur à 25 kg/m^2 traduisant une tendance au surpoids dans cette population.

Par ailleurs, nous avons relevé un nombre relativement important (34%) de sujets présentant un excès de poids avec un IMC moyen de $28,55 \text{ kg/m}^2$ dans notre série. En effet, les personnes en surpoids présentent 2 fois plus de risque de développer une IRC que l'ensemble de la population.

Ce risque est multiplié par 3 chez les personnes obèses et par 7 chez les personnes dont l'IMC est égal ou supérieur à 40 kg/m^2 [40].

II-DONNEES BIOLOGIQUES

1-Variation de la cystatine C selon les caractères socio-anthropométriques

1.1-Le sexe

L'analyse de nos résultats a permis d'observer une absence de variation significative ($p=0,25$) de la cystatine C selon le sexe de nos patients. Nos résultats coïncident avec ceux de **Yang et al. [114]** et **Finney et al. [28]**. Cette observation pourrait s'expliquer par l'utilisation de la méthode immuno-turbidimétrique pour le dosage de la cystatine C sérique de notre population d'étude. En effet **Donadio et al. [20]** dans leur étude comparative des méthodes de dosage (Immuno-Turbidimétrie et Immuno-Néphélométrie) de la cystatine C en 2012, expliquent que l'influence significative du genre sur les valeurs sériques de la cystatine C surviendrait lorsque le dosage est effectué par la méthode immuno-néphélométrique contrairement au dosage par la méthode immuno-turbidimétrique où une légère différence non significative est observée entre les valeurs sériques des hommes et des femmes.

Par ailleurs, nos résultats diffèrent de ceux de certaines études récentes [70,115] en faveur d'une variation de la cystatine C en fonction du sexe, révélant des concentrations plus faibles chez les femmes.

1.2- L'Age

L'analyse de nos résultats a permis de mettre en évidence un lien entre l'âge et les valeurs sériques de la cystatine C. Ces résultats sont en phase avec de nombreuses études notamment celles de **Hannemann et al. [39]** et **Galteau et al. [30]**. Ces auteurs affirment que les concentrations sériques de cystatine C sont beaucoup plus élevées au-delà de 50 ans, impliquant des valeurs de référence différentes pour les sujets de plus de 50-60 ans [99].

En effet selon **Knight et al. [52]**, une légère augmentation des valeurs de la cystatine C est constatée à partir de 40 ans et s'amplifie après l'âge de 50 ans par 0,04 mg/L toutes les décennies.

Ces variations sont attribuées à une altération de la fonction rénale par perte progressive d'unités fonctionnelles et de changement de la structure cellulaire suite au vieillissement entraînant ainsi un défaut d'élimination de la cystatine C. Cependant nos résultats sont en contradiction avec des observations faites dans des études plus anciennes prétextant une absence d'influence de l'âge sur les concentrations sériques de la cystatine C [93].

1.3-L'IMC

Dans notre série, la variation de la cystatine C n'était pas significative selon l'IMC. Plusieurs études [7,93, 114] s'accordent avec la nôtre sur l'absence d'influence du poids sur les valeurs sériques de cystatine C. La cystatine C peut donc représenter une alternative plus adéquate pour évaluer la fonction rénale chez les personnes ayant une masse musculaire plus élevée lorsqu'une légère insuffisance rénale est suspectée. En revanche des résultats contradictoires ont été rapportés par **Evangelopoulos et al. [25]** et **Naour et al. [73]** montrant une élévation significative des concentrations sériques de la cystatine C respectivement chez des sujets en surcharge pondérale et des sujets obèses comparativement aux sujets normaux pondéraux.

2-Analyse comparative des valeurs sériques de la cystatine C de notre d'étude :

Dans ce chapitre nous allons comparer nos valeurs sériques de cystatine C à celle retrouvée chez l'Ivoirien présumé sain rapportée par **Yayo et coll. [115]** d'une part et à celle rapportée par d'autres auteurs qui ont travaillé sur des sujets souffrant d'IRC [20].

2-1-Etude comparative à celle d'une population de sujets présumés sains ivoiriens

La valeur moyenne sérique de cystatine C dans notre série était de $3,05 \pm 1,45$ mg/L, avec des extrêmes de 0,98 mg /L (Min) et 7,10mg/L (Max) (**Tableau XV**). Nos résultats ont montré une différence très significative ($p < 0,0001$) entre la valeur moyenne sérique de cystatine C de notre population d'étude et celle obtenue par **Yayo et coll. [115]** en 2016 sur une population de sujets présumés sains ivoiriens lors de son étude sur l'influence de l'âge et du sexe sur la cystatine C.

Nos résultats sont proches de ceux de **Katharina et al. [48]** qui ont rapporté, sur une population de sujets IRC, des valeurs de cystatine C largement supérieures aux valeurs de référence des sujets sains de cette population. Cette augmentation des valeurs sériques de la cystatine C chez les sujets IRC peut être attribuée à une forte corrélation entre la cystatine C et l'altération de la fonction rénale [60]. La cystatine C, étant une petite protéine de faible poids moléculaire, elle est éliminée principalement par filtration glomérulaire et retirée rapidement de la circulation générale avec une demi-vie de 2 heures [48]. Une augmentation de ses valeurs sériques dès les premiers stades de la maladie rénale reflèterait une capacité rénale altérée pour éliminer les déchets. De plus, la quasi-totalité de nos patients IRC (97%) ont une hyper-cystatinémie C selon les valeurs de l'intervalle décrit par **Yayo et coll. [115]**. De ce fait, et au vue de ces caractéristiques physiologiques, la cystatine C pourrait donc être un bon marqueur pour le diagnostic de l'IRC. Cette observation est en phase avec les conclusions de plusieurs études proposant la cystatine C comme un nouveau marqueur pour le diagnostic de l'IRC [10,48].

2-2-Etude comparative à celle d'une population IRC caucasienne

Nous avons retrouvé une différence significative ($p=0,0066$) (**Tableau XVI**) entre les valeurs de la cystatine C de notre population d'étude et les valeurs rapportés par **Donadio et al. [20]** dans une population caucasienne en Italie. Plusieurs études réalisées sur des sujets caucasiens IRC ont révélé indépendamment de la méthode de dosage des valeurs sériques moyennes généralement en dessous de 2mg /L [**48,95**]. Le stade avancé de la maladie rénale chronique, de la majorité des patients (61%) recrutés dans notre série (**Tableau IX**), pourrait expliquer cette moyenne relativement élevée au sein de notre population d'étude.

Les patients dans nos pays Africains, comparativement à ceux en occident ayant une maladie rénale chronique arrivent tardivement en milieu hospitalier conduisant à un diagnostic tardif de l'IRC [**86**].

Par ailleurs, nous avons constitué deux groupes, l'un comportant les patients ayant un DFG compris entre 59-30 ml/min et l'autre comportant ceux ayant un DFG < 30ml /min. Les résultats, présentés dans le **Tableau XIV** montrent que plus le DFG est faible, plus la cystatinémie C est élevée. De plus dans le groupe de sujets de notre série ayant un DFG compris entre 59-30 ml/min, la valeur moyenne de cystatine C est proche de celle rapportée par **Donadio et coll. [20]**, ce qui montre que nous n'avons probablement pas des échantillons de même niveau de gravité. En outre, comme le montre la **Figure 6**, plus le DFG diminue, du stade modéré aux stades sévères, plus les valeurs de la cystatine C sont élevées et de manière significative. En effet il y'a une corrélation fortement négative et significative ($r= - 0,84$; $p = 0,001$).



CONCLUSION

L'étude transversale descriptive réalisée a porté sur la détermination sérique de la cystatine C chez 100 patients IRC adultes Ivoiriens.

Il ressort de ces travaux que notre échantillon était composé de plus d'hommes que de femmes avec un IMC moyen de 23,61 kg/m², un âge moyen inférieur à 50 ans traduisant une population relativement jeune et avec une prédominance de patients ayant un DFG en dessous de 30ml/min.

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

La cystatinémie C moyenne augmentait significativement lorsque le DFG était diminué. De plus nos valeurs sériques de cystatine C étaient 3 fois supérieures à celle des sujets ivoiriens sains. Ces valeurs étaient aussi significativement élevées comparativement à celle des sujets caucasiens IRC.

Ainsi, la cystatine C au vu de ces caractéristiques physiologiques, et de nos résultats, se présente comme une alternative prometteuse pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique.

En perspective, il serait intéressant de travailler sur un échantillon de sujets insuffisants rénaux chroniques en nombre plus élevé, à divers stades 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 gouvernement :

- Mettre à la disposition des chercheurs, les moyens nécessaires pour que d'autres études scientifiques soient menées sur ce sujet

Au ministère de la santé et de l'hygiène publique

- Rendre le coût du dosage de la cystatine C accessible à tous.

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.

Aux enseignants chercheurs :

- De mener des études sur la cystatine C incluant un plus grand nombre et à divers stades de patients insuffisants rénaux chroniques.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Abderrahim 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, Olafsson L, Palsdottir A, Ulvsback M et al.** Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J*, 1990; 268:287-94.
- 3- Agbadou F,** Comparaison des méthodes MDRD et Cockcroft et Gault dans la classification des degrés d'insuffisance rénale chronique chez des patients noirs africains. Thèse: Pharm.: Abidjan, 2015.
- 4-ANAES-Agence Nationale d'accréditation en santé :** Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, Septembre 2002.
- 5-André G.** La physiologie du rein et des liquides corporels; Boucherville Québec : Éd G. Morin, 1999. 266 p.
- 6- Barrett A, Davies M, Grubb A.** The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem BiophysRes Commun* 1984; 120: 631-6.
- 7-Baxmann A, Ahmed M, Marques N, Menon V, Pereira A, Kirsztajn G, et al.** Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary créatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 : 348-54.
- 8- Ben Dhia R, Hellara I, Harzallah O, Neffati F, Khochtali I et coll.** Évaluation de la fonction rénale chez le diabétique type 2 : calcul des clairances ou cystatine C ? *Ann Biol Clin*, 2012 ; 70(3) : 287-94.
- 9- Biancofiore G, Pucci L, Cerutti E, et al.** Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006 ; 12 : 285-91.
- 10- Biomnis.** Précis de bio pathologie analyses médicales spécialisées. 2012; 2p

11- Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998 ; 12 : 125-9.

12- Butler E, Flynn F. The occurrence of post-gamma protein in urine : a new protein abnormality. *J Clin Pathol* 1961 ; 14 : 172-8.

13- Cimerman N, Brguljan P, Krasovec M, Suskovic S. Twenty-four hour variations of cystatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. *Clin Chim Acta* 2000; 29: 89-95.

14- Chollet-Dallon E, Stoermann-Chopard C, Martin P. La cystatine C peut-elle remplacer la créatinine comme marqueur du taux de filtration glomérulaire ? *Revue Médicale Suisse*, 2009,3055.

15- Clausen J. Proteins in normal cerebro spinalfluid not found in serum. *ProcSocExpBiol Med* 1961; 107: 170-2.

16- Communiqué de presse. Journée Mondiale du rein. 2015. Google Scholar

17- CUEN : Collège Universitaires des Enseignants de Néphrologie.

La traversée tubulaire, disponible sur :

<<http://cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique69>> (consultée le 10/9/2017)

18- CUEN : Collège Universitaires des Enseignants de Néphrologie.

Physiologie et physiopathologie rénales disponible sur :

<http://cuen.fr/lmd/ecrire/?exec=article&id_article=129> (consulté le 12 /05/2017)

19- Delanaye P, Chapelle J, Gielen J, Krzesinski J, Rorive G. L'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale. *Néphrologie*, 2003 ; 24(8): 457-68.

20- Donadio C, Kanaki A, Caprio F. Prédiction of glomerular filtration rate from serum concentration of cystatin C: comparaison of two analytical methods. *Nephrol Dial Transplant*, 2012; 27: 2826–2838

21-Durand G, Beaudeau G. Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives. *Lavoisier*, 2011; 607p.

22- Dussol B. Méthodes d'exploration de la fonction rénale. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2011; 26: 6-12.

23-D'Ythurbide G, Hertig A. Augmentation de la créatinine, Savoir interpréter une créatininémie pour apprécier la fonction rénale est essentiel. *La revue du praticien médecine générale* : tome 261 n° 876 1, Février 2012.

24- Erlandsen E, Randers E, Kristensen J. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36 : 393-7.

25- Evangelopoulos A, Vallianou N, Bountziouka V, et al. The impact of demographic characteristics and lifestyle in the distribution of cystatin C values in a healthy greek adult population. *Cardiol Res Pract* 2010; 20(11) : 163-281.

26-Faure E, Labreze L. Insuffisance Rénale Chronique (IRC), disponible sur :
<<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/urologie/insuffisance-renale-chronique.asp>> (consulté le 09 /07 /2017)

27- Finney H, Newman D, Gruber W, Merle P, Price C. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997; 43 (6): 1016-22.

28- Finney H, Newman D, Price C. Adults reference ranges for serum cystatine C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Bio chem*, 2000; 37:49-59.

29- Finney H, Newman D, Thakkar H, Fell J, Price C. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature Infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000 ; 82 : 71-5.

30- Galteau M, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C : biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39 : 850-7.

31- Gernier-Michaud S. Comprendre le fonctionnement rénal : une composante essentielle de la surveillance para clinique. *Perspective infirmière*, Juin 2011; 3 : 30-35.

32-Go A, Chertow G, Fan D, McCulloch C, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1296-305.

33-Godin-Ribuot D. Le néphron et la circulation rénale,

Disponible sur :

<http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/godin_ribuot_diane/godin_ribuot_diane_p03/godin_ribuot_diane_p03.pdf > (Consulté le 13 Septembre 2017).

34-Grubb A. Cystatin C. Properties and uses as diagnostic marker. *Adv. Clin Chem.* 2001; 35: 63-99.

35-Grubb A, Horio M, LarsOlof H, Björk J et al. Clinical generation of a new cystatin c–based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator chemistry. *Clin Chem*, 2014; 60 (7): 974-986.

36-Grubb A, Jensson O, Gudmundsson G, Arnason A et al. Abnormal metabolism of gamma-trace alkaline microprotein. The basic defect in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 1547-9.

37- Grubb A, Løfberg H. Human gamma trace. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 1985; 177(45): 7-13.

38- Guyon M. La cystatine C un nouveau marqueur de la fonction rénale? Thèse pharma. 2001 Université Henri Poincaré - Nancy 1. France, 120 p.

39- Hannemann A, Friedrich N, Dittmann K, Spielhagen C et al. Age- and sex-specific reference limits for creatinine, cystatin C and the estimated glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med*. 2011;50(5):919-26.

40- Hansel B, Vrtovsnik F. Obésité et atteinte rénale, *Revue FNAIR* 2017; 149,14-15.

41- HAS-Haute Autorité de santé. 2002 Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Disponible sur :

<http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-recommandations.pdf, 2002> (Consulté le 12/05/2017)

42- HAS- Haute Autorité de Santé 2011 Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie-Rapport d'évaluation, disponible sur :

<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/rapport_dfg_creatininemie.pdf> (Consulté le 12/05/2017)

43- HAS-Haute Autorité de santé 2012. Maladie rénale chronique de l'adulte (guide du parcours de soins). Disponible sur :

<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf> (Consulté le 12/05/2017)

44- Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Bio chem*. 2007 Feb; 40(3-4):153-61.

45- Inflord A. Menard C. La néphrotoxicité médicamenteuse comment limiter les dégâts? *Le Médecin du Québec* 2002,37(6):53-58.

46- Inker L, Astor B, Fox C, Isakova T, Lash J, Peralta C. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5):713-35.

47- Joubaud P. Variations according to age and gender for creatinine clearance estimated with the Cockcroft and Gault formula in a selected population of ambulatory adults. *Ann Biol Clin* 2004; 62(5):547-54.

48- Katharina S, Kollerits B, Ritz E, Hersberger M. Serum Creatinine, Cystatin C, and Trace Protein in Diagnostic Staging and Predicting Progression of Primary Nondiabetic Chronic Kidney Disease, *Clinical Chemistry*, 2010;56:5

49- Kazadi B. Profil épidémiologique de l'insuffisance rénale dans la population générale de Bukavu, *Néphrologie & Thérapeutique*, 2014, 10(5), p 397-398.

50- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1150

51- Kitamura H, Kamon H, Sawa S, et al. IL-6-STAT3 controls intracellular MHC class II alphabeta dimer level through cathepsin S activity in dendritic cells. *Immunity* 2005 ; 23 : 491-502.

52-Knight E, Verhave J, Spiegelman D, Hillege H et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*, 2004; 65:1416-21.

53- Knox J, Sukhova G, Whitemore A, Libby P. Evidence for altered balance between matrix metalloproteinase and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation*, 1997; 95 (1): 205-12.

54- Kolodziejczyk R, Michalska K, Hernandez-Santoyo A. Crystal structure of human cystatin C stabilized against amyloid formation. *FEBS Journal*, 2010; 277: 1726–1737.

55- Kristen K., Rebecca A, Renal stem cells: fact or science fiction? *Biochemical Journal*, 2012; 444(2):153-168.

56- Krummel T, Bazin D, Faller AL, Hannedouche T. Diagnostic, facteurs de risque et traitement de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. *Encyclop Méd. Chir Néphrologie* 2011;18-060-A-05.

57- Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle 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; 40:1921-6.

58- Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales *Revue Francophone des Laboratoires* 2013;451 : 25-37

59-Larsson A, Helmersson J, Hansson L, Basu S. Serum cystatin C is associated with other cardiovascular risk markers and cardiovascular disease in elderly men. *Int J Cardiol* 2008 ; 125 : 263-4.

60- Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:25-30.

61-Levey A, Greene T, Kusek J, Beck G. Simplified equation to predict glomerular filtration rate from creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 828.

- 62- Levey A, Jong P, Coresh J, Nahas M, Astor B et al.** The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80(1): 17-28.
- 63- Levey A, Stevens A, Schmid CH, Zhang Y et al.** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, 2009; 150(9): 604-612.
- 64- Lipscombe L, Hux J.** Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005 : a population-based study. *Lancet* 2007 ; 369 : 750-6.
- 65- Luc G, Bard J, Lesueur C, et al.** Plasma cystatin C and development of coronary heart disease : The PRIME Study. *Atherosclerosis* 2006 ; 185 : 375-80.
- 66- MacDonald J, Marcora S, Jibani M, et al.** GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis*, 2006 ; 48 : 712-9.
- 67- Marieb E, Hoehn K.** Anatomie et physiologie humaines, Paris, Paerson, 2010; 220p
- 68- Marieb E, Lachaine R.** Biologie humaine: Principes d'anatomie et de physiologie, Paris, Paerson, 2008; 210 p
- 69- Martin A.** Introduction au laboratoire de biochimie médicale. Collection Ellipses- Marketing, Paris (France), 1995, 240 p
- 70- Michelle C, Odden L, Ira B.** Age and cystatin C in healthy adults: A collaborative study, *Nephrol Dial Transplant* ,2010 ; 25: 463–469

71- Moreau T. Inhibiteurs protéiques et zymogènes: les deux armes essentielles du contrôle de la protéolyse. *Regard sur la biochimie*, 1999, 4:43-59.

72- Mussap M, Plebani M, Fanos V, Bertelli L, Pesece M. 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: 338-42.

73- Naour N, Fellahi S, Renucci JF, Poitou C, Rouault C, Basdevant A, et al. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 2009 ; 17 : 2121-6.

74- National Kidney Foundation. New York. Clinical practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. New York: NKF, 2002; 32p

75- Nollin B, Brunet P, Combe C. Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique, *Néphrologie et Thérapeutique*, 2009;5,302-305

76- 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 : 463-70

77- Olafsson I, Grubb A. Hereditary cystatin C amyloid angiopathie. *Int J Exp Clin Invest*, 2000, 7:70-79.

78- Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P. Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clin Nephrol*, 1999; 51: 341-7.

79- Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, et al. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clin Chem*, 2002; 48: 850-8.

80- Ouattara B, Kra O, Diby K, Thot'o A, Ouattara I. Particularités de l'insuffisance rénale chronique chez des patients adultes noirs hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU de Treichville. *Afr Biomed*. 2004;9(7):66–70.

81- Pagana K, Pagana T. Diagnostic and Laboratory Test Reference (8^eéd.), St. Louis (MO), Mosby, 2007

82-Parikh C, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med*, 2008; 36:159-65.

83- Patton K, Thibodeau G. Anatomy & Physiology (7^eéd), St Louis (MO), Mosby Elsevier, 2010.

84- PIERSON A. Créatinine : mesure de la clairance, BiolTrop 2009
Disponible sur : http://bioltrop.fr/spip.php?page=imprimer&id_article=131>
(consultée le 10/9/2017)

85- PIHS R. Physiologie du rein et du milieu intérieur. 2^{ém} Ed Masson Paris 1976;284p.

86- Ponte B, Martin P, Pechère A, Burnier M, Guessous I. Insuffisance rénale chronique : attitudes et pratiques de dépistages en l'absence d'études randomisées. *Rev Med Suisse* 2010 ; 6 : 1400-4 .

87- Pouly M. Insuffisance rénale : véritable problème de santé publique en Côte d'Ivoire. disponible sur :
<<http://urgences-ci.net/nigeria-des-politiques-de-limitation-des-naissances-en-vue-1549.html>> (consulté le 29 Juin 2017)

88-Pouteil-Noble C, Villar E, et coll. Epidémiologie et étiologie de l'insuffisance rénale chronique. *Rev Prat*. 2001;51(4):365–71

89- Prud'Homme. « La créatininémie, utile, mais parfois trompeuse », *Le médecin du Québec*, Mai 2002, 37(5) : p.41-45.

90- Punnomen K, Klement É. Paludisme et infection par le VIH en Afrique subsaharienne, *La Lettre de l'Infectiologue* 2008 ; 13(2):42-49

91- Ramanathan K. A Comparison of Serum Cystatin C and Creatinine with Glomerular Filtration Rate in Indian Patients with Chronic Kidney Disease, *Oman Medical Journal* 2011 ; 26(6) :421-425

92- Ramilitiana B, Ranivoharisoa E, Dodo M. Une étude rétrospective sur l'incidence de l'insuffisance rénale chronique dans le service de Médecine Interne et Néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo. *The Pan African Medical Journal*. 2016;23:141

93- Randers E, Erlandsen E. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function—a review. *ClinChem Lab Med* 1999; 37:389–95.

94- Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. *Scand J Clin Lab Invest* 2001 ; 61 : 333-5.

95- Rule AD et al. GFR estimated by cystatin C Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations, *Kidney International*, 2006, 69: 399–405

96- Schnittger S, Rao V, Abrahamson M, Hansmann I. Cystatin C (CST3), the candidate gene for hereditary cystatin C amyloid angiopathy (HCCAA), and other members of the cystatin gene family are clustered on chromosome 20p11.2. *Genomics*, 1993; 16: 50-5

97- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985 ; 28 : 830-8.

- 98- SERGES P.** Néphrologie, tome 1. Paris: ESTEM, Med-line, 2000; 200p
- 99- Séronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol J-P.** Cystatine C : point d'étape et perspectives, *Annales de Biologie Clinique*, 2008 ; 66(3) : 301-323.
- 100- Serrano F, Vidal-Petiot E, Flamant M.** Évaluer la fonction rénale. *La revue du praticien médecine générale*, 2015;29 : 945
- 101- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al.** Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2049-60.
- 102- Simonsen O, Grubb A, Thysell H.** The blood concentration of cystatin C (γ -trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scan J. Clin Lab Invest*, 1985; 45: 97-101.
- 103- Société de Néphrologie de Genève.** Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Genève: SN. 2009. 12p
- 104- Sohou S.** Les facteurs favorisant de l'IRC : Etude de 885 cas d'IRC admis dans le service de néphrologie du CHU de Yopougon d'Avril 1991 à Décembre 1996. Thèse : Méd., Université d'Abidjan. 2001 : 2542. 128p
- 105- Stevens L, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al.** Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: A pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:395- 406.
- 106- Stevens L, Schmid C, Greene T, Li L, Beck G, Joffe M, et al.** Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*, 2009; 75: 652-60

107- Sumaili E, Krzesinski J, Cohen E, Nseka N. Épidémiologie de la maladie rénale chronique en République démocratique du Congo: une revue synthétique des études de Kinshasa la capitale. *BMC nephrol.* 2009;10(1):10-8.

108- Taglieri N, Koenig W, Kaski J. Cystatine C et risque cardiovasculaire. *Annales de Biologie Clinique.* 2010;68(5):517-529.

109- Thermofisher scientific. Cystatin C Human ELISA Kit, disponible sur: <<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/EHCST3>> (Consulté le 13 /11/2017)

110- Thériault S, Giguère Y, Douville P. Créatininémie élevée mirage ou réalité? *Le médecin du Québec,* 2014 ; 12(49) : p 49-54

111- Tournois-Hirzel C, Canivet E. Marqueurs de l'insuffisance rénale et prise en charge des patients en insuffisance rénale chronique, dialysés et transplantés In *Biochimie Médicale- Marqueurs actuels et perspectives,* Editions Médecine Sciences Lavoisier (2012), chap. 19 : 343-74.

112-Wikipedia, The free encyclopedia. File:Cystatin C 1r4c.png <Disponible sur : https://en.wikipedia.org/wiki/File:Cystatin_C_1r4c.png> (consultée le 10/9/2017)

113- Woitas R, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, Poege U, et al. Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin Chem,* 2000; 46: 712-5.

114- Yang Y, Peng C, Lin C, Wang C, Huang C. Use of serum cystatine C to detect early decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Intern Med,* 2007; 46: 801-6.

115- Yayo E, Konan JL, Aye-Yayo1M, Gbago V et al. Cystatin C, Age and Gender in Healthy African Black Adults: Ivorian Exemple, *IJBCRR,* 2016 ; 10(3): 1-6.

116- Zabsonré P, Bamouni A, Zongo J, Lengani A, Dyemkouma F. Echographie rénale et insuffisance rénale chronique au cours de l'hypertension artérielle en Afrique sub-saharienne. *Médecine d'Afrique Noire*, 2001 ; 48 (8/9) : 363-7

117-Zacker P, Souvignet M, Dubourg L, Thibaudin L, Maillard N, Krzesinski J, Cavalier E, Mariat C. Le dosage de l'inuline : mise au point. *Annales de Biologie Clinique*. 2011;69(3):273-284.



ANNEXES

ANNEXE N °1 : CATEGORISATION DE L'INDICE DE MASSE
CORPORELLE (I.M.C.)

- Maigre : $I.M.C. < 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Normal : $18,5 \text{ kg/m}^2 \leq I.M.C. < 25 \text{ kg/m}^2$
- Surpoids: $25 \text{ kg/m}^2 \leq I.M.C. < 30 \text{ kg/m}^2$
- Obèse: $I.M.C. \geq 30 \text{ kg/m}^2$

ANNEXE N °2 : 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, Mr Kouacou Morel, 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
Mr Kouacou Morel	

ANNEXE N° 3 : FICHE D'ENQUETE

FICHE D'ENQUETE

N° Dossier :

I. PARAMETRES SOCIO DEMOGRAPHIQUES ET ANTHROPOMETRIQUES

SEXE : M F

AGE :ans.

PROFESSION :

DOMICILE :

TELEPHONE : _ / _ / _ / _ ou _ / _ / _ / _

NATIONALITE :

POIDS kg

TAILLE :m IMC :

II. PARAMETRES CLINIQUES

1-DATE DE DEBUT DE SUIVI DANS LE SERVICE:.....

2-DFG (CG/MDRD) :

30-59 ml /min 15-29 ml /min <15 ml /min

3-ANTECEDENTS :

DIALYSE OUI NON

IRA OUI NON

AUTRES :

RESUME

Contexte justificatif : L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une altération grave et irréversible de la fonction rénale dont la prévalence et l'incidence ne cessent de croître sur le plan mondial. Son diagnostic et son suivi en routine reposent sur l'utilisation de méthodes d'estimations du débit de filtration glomérulaire (DFG), basées sur la créatinine qui a montré ses limites. La cystatine C, petite protéine avec ses propriétés physiologiques se positionne comme un nouveau marqueur plus fiable. Peu d'études en Afrique sont disponibles sur la cystatine C. La présente étude a pour objectif d'établir le profil sérique de la cystatine C chez les sujets insuffisants rénaux chroniques adultes ivoiriens.

Matériel et méthodes : Notre étude de type transversal s'est déroulée de Février à Avril 2017 dans le service de néphrologie du Centre Hospitalier universitaire de Yopougon. Elle a concerné des adultes insuffisants rénaux chroniques connus et suivis dans ledit service. La cystatine C a été dosée par la méthode Immuno-tubidimétrique (PETIA). Le questionnaire soumis aux patients a permis de recueillir les données socio-anthropométriques et les DFG. Les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe de sujets sains.

Résultats : L'étude a porté sur 100 patients volontaires âgés de 18 à 64 ans avec un âge médian de $45,63 \pm 10,87$ ans. Le sex-ratio était de 1,56 avec un Indice de masse corporelle moyen (IMC) de $23,61 \pm 4,38$ kg/m² et une prédominance des patients aux stades 4 et 5. La cystatinémie C moyenne chez nos patients était de $3,05 \pm 1,45$ mg /L. Cette valeur est significativement ($p = 0,0001$) plus élevée que celle de sujets sains ivoiriens. La cystatine C variait significativement selon l'âge contrairement au sexe et à l'IMC. De plus, elle augmentait significativement lorsque le DFG était abaissé ($p = 0,001$).

Conclusion : Dans la perspective d'élargir l'étude chez des IRC à différents stades et plus nombreux, nos résultats ont montré l'intérêt de la cystatine C dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique.

Mots clés : Cystatine C Sérique, Insuffisance rénale chronique, Ivoiriens