



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des frères mentouriConstantine

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

Faculté des sciences de la nature et de la vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biochimie et Biologie cellulaire et moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de master

Filière : Science Biologique

Spécialité : BIOCHIMIE APPLIQUEE

Thème

L'intérêt de la cystatine

dans le diagnostic de l'insuffisance Rénale chronique

Présenté et soutenu par :

le : 01/07/2018

- *M^{me} BENTOUBAL IKRAM*
- *M^{elle} BOUAROUR ILHEM*

Jury d'évaluation :

Président du jury : M^{me} BAALI NACIRA (MAB. UFM Constantine)

Rapporteur : M^{me} DJEMAI ZOUGHLACHE SOUMIA (MCA. UFM Constantine)

Examineur : M^{me} Mm BAHY AHLAM (MAA. UFM Constantine)

*Année universitaire
2017-2018*

Remerciements

*Je remercie tout d'abord le **Bon Dieu** qui m'a donné le courage et la santé afin d'accomplir ce travail.*

** ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **M^{elle}. DJEMAI ZOUGHLACHE**, on vous remercie pour avoir accepté la charge d'encadrer ce travail, et de faciliter notre soutenance. Ses conseils et ses observations nous ont été d'une aide bénéfique. Que dieu la protège.*

** Nous sommes conscientes de l'honneur que nous a fait **M^MBAALI** d'avoir fait l'honneur de présider le jury examinant ce travail.*

** Nos remerciements s'adressent à **M^{elle}. BAH**I d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

** Nos remerciements vont également à l'ensemble des membres du laboratoire centrale d'Armée de **Ain Naaja** qui nous ont aimablement et chaleureusement accueillis au sein de leur équipe.*

** Enfin mes remerciements vont à tous les enseignants du département de biologie ainsi que tous les étudiants et les collègues.*

Dédicaces

Je dédie le fruit de mon modeste travail en signe de reconnaissance et de respect :

A mes très chers, lumière de ma vie, qui m'ont éclairé la voie du savoir, et m'ont toujours soutenu, encouragé et qui n'ont jamais cessé de ménager leurs efforts pour m'épargner soucis et besoins.

A toi très chère maman « Sabrina », source de la vie, d'amour et de sécurité,

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi très cher papa « Omar », qui sont lui, je n'aurais jamais pu atteindre mes objectifs.

Maman, papa aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont vous ne cessez de me combler. Je vous dis merci et je prie Dieu le tout puissant de vous garder au près de nous et de vous donner la santé et la force pour terminer jusqu'au bout.

A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de ce projet : mon mari « fares »

A mes grands-parents que dieu nous les protège.

A mes chers frères : Mizou et Mehdi qui remplissent ma vie de joie, d'humour et de solidarité

A ma très chère sœur Sarah qui ma beaucoup aidé.

A mon fils « Fadi » la source de mon effort et de ma joie

A toute ma famille sans exception

A mes aimables amis, collègues d'étude, toi Ilhem selma et wided.

Ikram

Dédicaces

Je dédie le fruit de mon modeste travail en signe de reconnaissance et de respect :

A mes très chers, lumière de ma vie, qui m'ont éclairé la voie du savoir, et m'ont toujours soutenu, encouragé et qui n'ont jamais cessé de ménager leurs efforts pour m'épargner soucis et besoins.

*A toi très chère maman « **Malika** », source de la vie, d'amour et de sécurité,*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi très cher papa « **Ramdan** », Maman, papa aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont vous ne cessez de me combler. Je vous dis merci et je prie Dieu le tout puissant de vous garder au près de nous et de vous donner la santé et la force pour terminer jusqu'au bout.*

*A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de ce projet : mon frère « **Ibrahim** »*

*A mes très chères sœurs **Zineb ;chourhou** qui m'ont beaucoup aidé.*

A toute ma famille sans exception

*A mes aimables amis, collègues d'étude, toi **Ikram selma et wided**.*

*A ma très chère et adorable amie que je l'aime beaucoup **Romaissa** .*

ishem



Liste des abréviations

DFG : Débit De Filtration Glomérulaire

HD : Hémodialysé

IMC : Indice De La Masse Musculaire

IR : Insuffisance Rénale

IRA : Insuffisance Rénale Aigüe

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

LEC : Liquide Extracellulaire

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MRC : Maladie Rénale Chronique

TFG : Taux De Filtration Glomérulaire



Glossaire

Clairance : mesure permettant d'évaluer le pouvoir d'élimination par les reins d'une substance donnée.

Clairance de la créatinine: Test qui mesure l'efficacité d'élimination du sang de la créatinine et des autres déchets par les reins. Une faible clairance de la créatinine indique un dysfonctionnement rénal.

Dénutrition : état pathologique se caractérisant par une insuffisance des apports au regard des besoins nutritionnels de l'organisme.

Dialyse : Passage de substances dissoutes d'un milieu liquidien vers un autre, à travers une membrane semi-perméable.

Diurèse : volume des urines émises sur une période de temps donnée.

Hémodialyse: Utilisation d'une machine pour nettoyer les déchets du sang après une défaillance des reins. Le sang s'écoule à travers une tubulure jusqu'à un dialyseur, qui élimine les déchets et le liquide en excès. Le sang nettoyé revient ensuite dans l'organisme, à travers une autre tubulure.

Insuffisance rénale: Perte de la fonction rénale. (Voir aussi insuffisance rénale terminale, Insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale chronique et insuffisance rénale chronique terminale).

Maladie polykystique rénale : est une maladie héréditaire caractérisée par le développement de multiples kystes remplis de liquide dans les reins.

Néoglucogenèse : aussi appelée gluconéogenèse est la synthèse du glucose à partir de composés non-glucidiques.

Sarcopénie : une diminution de la masse musculaire qui en s'aggravant sera à l'origine d'une détérioration de la force musculaire et des performances physiques.

Tubulopathies : sont des maladies du rein qui atteignent le tubule rénal, c'est à dire l'unité de réabsorption de l'eau et des sels minéraux.

Urémie : intoxication liée à l'insuffisance rénale et provoque l'accumulation dans le sang de produits azotés que le élimine à l'état normal.

Liste Des Figures

<i>Figure</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
<i>Figure 01</i>	<i>Les reins et les organes de système urinaire</i>	<i>2</i>
<i>Figure 02</i>	<i>L'anatomie interne de rein</i>	<i>3</i>
<i>Figure 03</i>	<i>Les étapes de formation de l'urine</i>	<i>4</i>
<i>Figure 04</i>	<i>Schéma d'un néphron</i>	<i>5</i>
<i>Figure 05</i>	<i>Vue interne d'un corpuscule rénale</i>	<i>6</i>
<i>Figure 06</i>	<i>Structure 3D de la cystatine de poulet selon un axe ellipsoïdal</i>	<i>15</i>
<i>Figure 07</i>	<i>Localisation du gène de la cystatine C sur le chromosome 20</i>	<i>16</i>
<i>Figure 08</i>	<i>Pourcentage de la population malade selon le sexe</i>	<i>24</i>
<i>Figure 09</i>	<i>Répartition graphique des pourcentages des patients selon le stade d'IR</i>	<i>25</i>
<i>Figure 10</i>	<i>Répartition des patients en fonction du sexe et le stade d'IR</i>	<i>26</i>
<i>Figure 11</i>	<i>Moyennes du dosage de l'urée dans la population étudiée</i>	<i>27</i>

<i>Figure 12</i>	<i>Moyennes des taux de créatinine observées chez la population étudiée</i>	29
<i>Figure 13</i>	<i>Moyennes de la cystatine C chez les IRC et témoins</i>	30
<i>Figure 14</i>	<i>Représentation graphique des moyennes chez les deux populations</i>	32
<i>Figure 15</i>	<i>Représentation graphique des moyennes des paramètres dosés chez les deux populations en fonction du sexe.</i>	33
<i>Figure 16</i>	<i>Courbe de corrélation entre la cystatine C et l'urée.</i>	34
<i>Figure 17</i>	<i>Courbe de corrélation entre la cystatine C et la créatinine</i>	35
<i>Figure 18</i>	<i>l'analyseur cobas C311</i>	Annexe 3
<i>Figure 19</i>	<i>Cassettes de réactifs</i>	Annexe 3
<i>Figure 20</i>	<i>centrifugeuse</i>	Annexe 3

Liste Des Tableaux

<i>Tableau</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
<i>Tableau I</i>	<i>classification de la MRC en stade évolutif</i>	<i>9</i>
<i>Tableau II</i>	<i>Répartition de la population malade selon le sexe</i>	<i>Annexes 2</i>
<i>Tableau III</i>	<i>Répartition des patients selon le stade de la maladie à insuffisance rénale et/ou HD</i>	<i>Annexes 2</i>
<i>Tableau IV</i>	<i>Répartition des patients en fonction du sexe et le stade d'insuffisance rénale (IR)</i>	<i>Annexes 2</i>
<i>Tableau V</i>	<i>Dosage de l'urée</i>	<i>27</i>
<i>Tableau VI</i>	<i>Dosage de la créatinine</i>	<i>29</i>
<i>Tableau VII</i>	<i>Dosage de la cystatine C</i>	<i>30</i>
<i>Tableau VIII</i>	<i>comparaison des résultats de calcul entre les paramètres dosés chez les deux populations</i>	<i>31</i>
<i>Tableau IX</i>	<i>comparaison des résultats de calcul des paramètres dosés entre les deux populations</i>	<i>33</i>
<i>Tableau X</i>	<i>la corrélation entre l'urée et la cystatine C et les stades d'IRC</i>	<i>34</i>
<i>Tableau XI</i>	<i>la corrélation entre la créatinine et la cystatine C et les stades d'IRC</i>	<i>34</i>

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Chapitre I .Recherches bibliographique

1^{ère} Partie : Rappel anatomo- physiologique du rein

1.1.- Rappel anatomo- physiologique du rein.....	02
1.1.1.- Anatomie du rein	02
1.1.2.- Structure du rein.....	02
1.1.2.1.- La vascularisation du rein.....	02
1.1.2.2.-La structure de l'appareil tubulaire	04
1.1.2.3.-Le néphron.....	04
1.1.2.4.-Le glomérule.....	05
1.1.3.- Physiologie de rein.....	06

2^{ème} Partie : Pathologies du rein

I.2.- Pathologies du rein.....	8
I.2.1.- Définition de l'insuffisance rénale.....	8
I.2.2.- L'insuffisance rénale aigue (IRA).....	8
I.2.3.- L'insuffisance rénale chronique (IRC).....	8
I.2.3.1.- Définition.....	8
I.2.3.2.- Les stades évolutifs de l'IRC.....	9
I.2.3.3.- Diagnostic de l'IRC.....	9

3^{ème} Partie : La cystatine C

I.3.- La cystatine C	14
I.3.1.- Historique	14
I.3.2.- Définition.....	14
I.3.3.-La structure de la cystatine C.....	15
I.3.4.-Structure de gène : Expression et régulation.....	16
I.3.5.-Rôle de cystatine C.....	17

I.3.6.-Métabolisme de cystatine c.....	17
I.3.7.- L'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale	17

Chapitre II. Matériels et méthodes

II.1.- L'objectif de l'étude	19
II.2.- Matériel.....	19
II.2.1.- Matériel biologique.....	19
II.2.2.- Matériel non biologique.....	19
II.3.- Méthodes d'étude.....	19
II.3.1.- Nature et lieu de prélèvement	19
II.3.2.- Dosage des paramètres	20
II.3.2.1- Dosage du glucose	20
a.- Principe	20
b.- Valeurs normales	20
II.3.2.2.- Dosage de l'urée	21
a.- Principe	21
b.- Valeurs normales	21
II.3.2.3.- Dosage de la créatinine.....	21
a.- Principe.....	21
b.- Valeurs normales	21
II.3.2.4.- dosage de l'acide urique.....	22
a.- Principe	22
b.- Valeurs normales	22
II.3.2.5.- Dosage de protide.....	22
a.- Principe.....	22
b.- Valeurs normales	22
II.3.2.6.- Dosage de la cystatine C.....	23

a.-Principe	23
b.- valeurs normales	23
II.3.3.- Analyse statistique.....	23

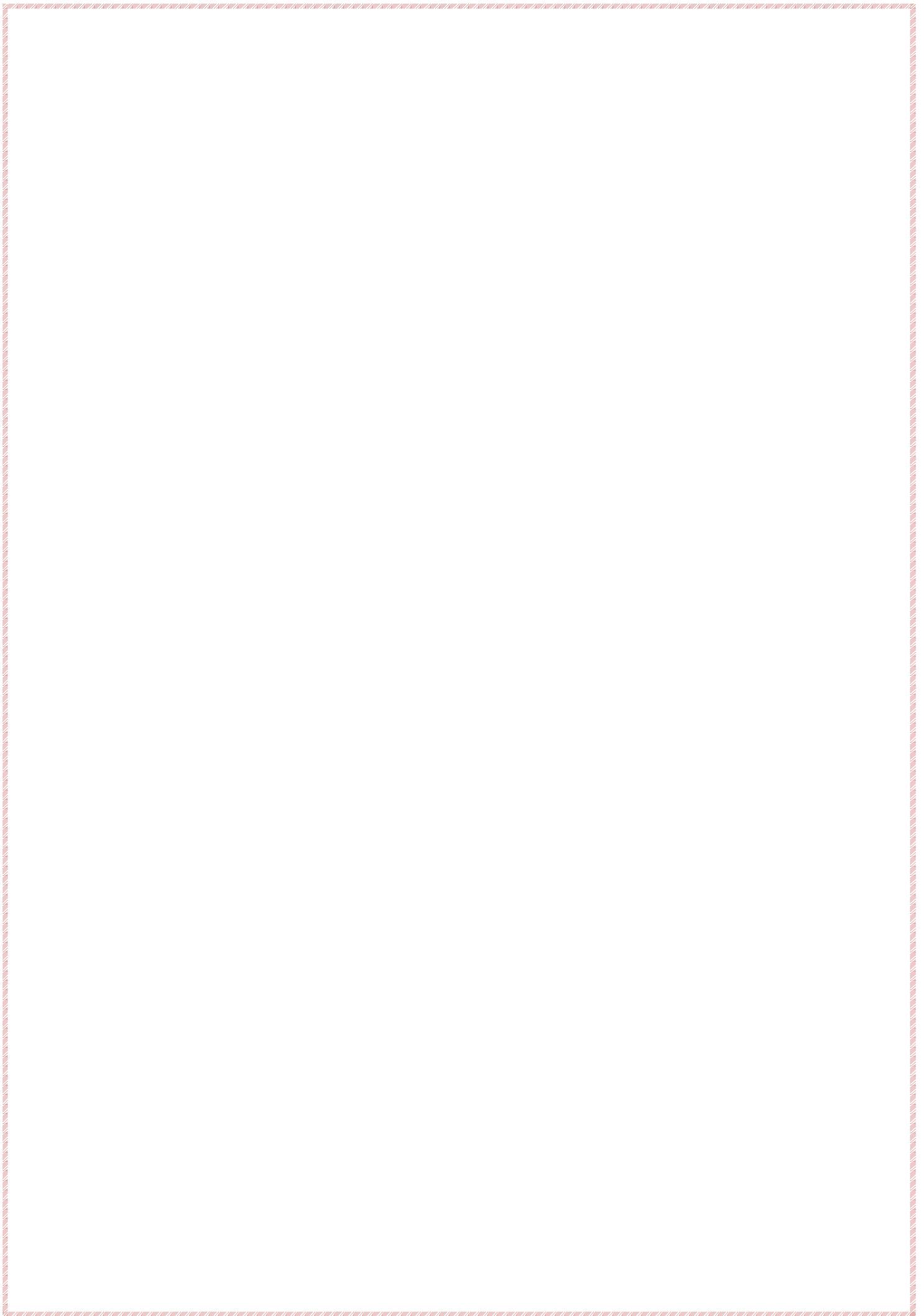
Chapitre III. Résultats et discussion

III.1.- Etude des paramètres biologiques de la population malades.....	24
III.1.1.- Répartition de la population malade selon le sexe.....	24
III.1.2.- Répartition des patients selon le stade de la maladie à insuffisance rénale et/ou HD.....	25
III.1.3.- Répartition des patients en fonction du sexe et le stade d'insuffisance rénale (IR).....	26
III.2.- Etude des paramètres biochimiques.....	27
a.- Dosage de l'urée	27
b.- Dosage de la créatinine.....	28
c.- Dosage de la cystatine C.....	30
III.3.- Exploitation statistiques des résultats	31
III.3.1.- Comparaison des résultats chez les deux populations.....	31
III.3.2.- comparaison des résultats chez les deux populations et en fonction du sexe.....	32
III.3.3.- Corrélation entre la cystatine C et autre paramètres biologiques chez la population malades	33
Conclusion.....	34

Références bibliographiques.

Glossaire.

Annexes.



Résumé

Notre travail a pour but le dosage de quelques paramètres rénaux à savoir Le glucose la créatinine, l'urée, l'acide urique, les protides et la cystatine C chez les malades atteints d'une insuffisance rénale type chronique et des malades hémodialysés aux laboratoire de biochimie de l'hôpital centrale de Ain Naadja.

La population concernée par cette maladie est constituée de 72 % d'hommes et 28 % de femmes.

Les taux sanguins sont progressivement élevés en parallèle à l'évolution des stades de la créatinine, de l'urée et la cystatine C, chez tous les patients atteints d'une insuffisance rénale type chronique et hémodialysée.

L'insuffisance rénale chronique présente des taux sanguins élevés des paramètres rénaux, d'hyper créatinine, d'hyper urémie.

Mots clés : Insuffisance rénale chroniques, hémodialyse , la créatinine, l'acide urique, la cystatine C.

Abstract

Our work aims to the determination of some renal parameters wich are glucose, creatinine, urea, uric acid, protein and cystatin C wich is a new renal marker, in patients with chronic kidney failure type and hemodialysis patients in the central laboratory of biochemistry in Ain Naadja hospital .

The population affected by this disease is composed of 72% men and 28% women.

Blood levels of creatinine, urea and cystatin C rise progressively in parallel with the evolution of stages of chronic renal failure in all the patients with this disease and hemodialysis patients.

According to the results of our study, the cystatin C is the most reliable parameter for early diagnosis of the chronic kidney failure (with DGF between 45 and 59 ml/min/1,73 m²).

Keywords: chronic Kidney failure, hemodialysis patients, creatinine, urea, cystatin C .

ملخص:

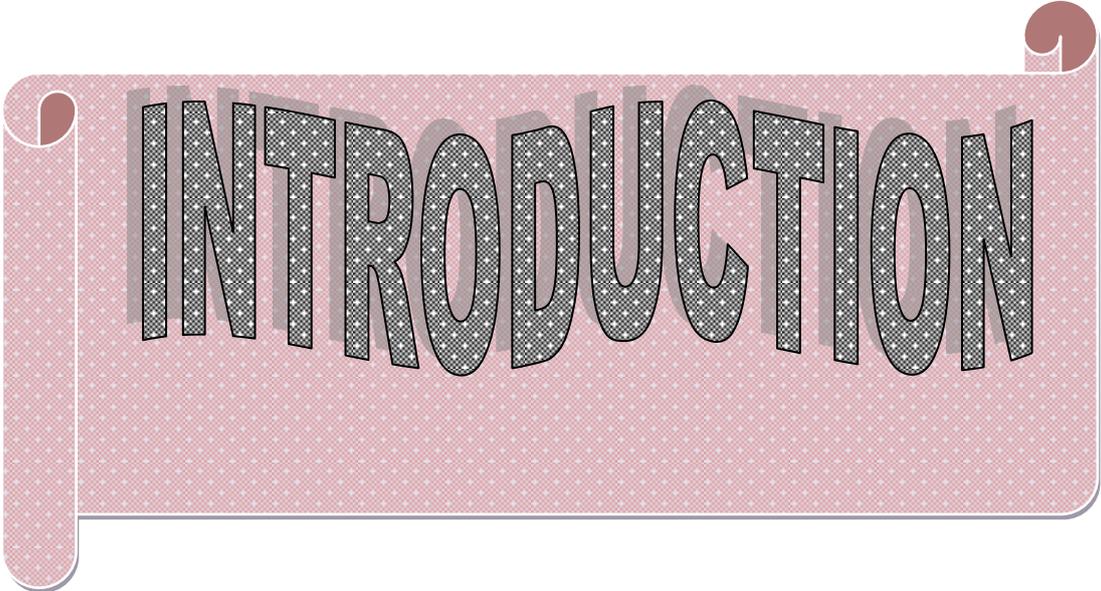
تهدف الدراسة التي قمنا بها إلى فحص بعض المعايير الكلوية و التي هي: الجلوكوز، الكرياتينين، اليوريا، حمض اليوريك، البروتينات والسيستاتين س التي تمثل معيار كلوي جديد ، عند المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي المزمن والمرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى في مختبر الكيمياء الحيوية بالمستشفى المركزي بعين نعجة.

قمنا بإجراء الدراسة على عينة مكونة من 69 مريض: 72 ٪ من الرجال و 28 ٪ من النساء.

إن ارتفاع مستويات الكرياتينين، اليوريا، والسيستاتين س في الدم يكون بالتوازي مع تطور مراحل مرض الفشل الكلوي المزمن عند المصابين بهذا المرض وعند المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى.

وفقا لنتائج دراستنا ، فإن السيستاتين س هي المعيار الأكثر موثوقية للتشخيص المبكر للفشل الكلوي المزمن (معدل الترشيح الكبيبي بين 45 و 59 مل / دقيقة / 1.73 متر مربع).

الكلمات الرئيسية: القصور الكلوي المزمن، الغسيل الكلوي، الكرياتينين، اليوريا، السيستاتين س.



INTRODUCTION

Introduction

L'insuffisance rénale chronique est une maladie mal connue. C'est pourtant, depuis 1960, un formidable succès de la médecine que de faire vivre dans le monde plusieurs centaines de milliers d'insuffisants rénaux pendant des dizaines d'années grâce à la dialyse ou la transplantation. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique ne cesse de croître au monde. En France, près de 5 000 nouveaux malades atteignent tous les ans le stade ultime de la maladie, qui nécessite un traitement de suppléance (**Le Meur et al., 1998**). En Algérie, environ 4 000 nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique (IRC) sont enregistrés chaque année. La majorité d'entre eux sont des jeunes de moins de 20 ans (**Abid, 2006**).

Son dépistage repose sur la détermination du taux de filtration glomérulaire (TFG) exprimé en ml par minute par $1,73 \text{ m}^2$. En pratique courante, le TFG est estimé à partir de la créatinine sanguine à l'aide d'équations diverses. Cette estimation a de nombreuses limitations qui n'en font pas la méthode idéale, notamment pour les stades précoces d'IRC et les patients obèses, dénutris ou âgés. Ces constatations ont motivé la recherche de nouveaux marqueurs plus fiables du TFG. Le marqueur idéal est une substance endogène, librement filtrée, avec une concentration plasmatique non modifiée. L'attention se porte actuellement sur la cystatine C, petite molécule semblant remplir ces critères (**Chollet-Dallon et al., 2006**).

Dans le présent manuscrit, nous allons discuter l'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale dans différents sous-groupes de patients. Trois chapitres sont développés. Dans le premier concerne une recherche bibliographique sur l'anatomie, la physiologie, les pathologies rénale ainsi que les marqueurs de l'insuffisance rénale. Le second chapitre traite le matériel et les méthodes utilisés au laboratoire. Les résultats des paramètres cliniques et biochimiques de la population étudiée, leur répartition au sein de l'ensemble des patients du même sexe et le stade d'insuffisance rénale avec les discussions sont rassemblés dans le troisième chapitre. La présente étude est clôturée par une conclusion générale.



« *Chapitre I* »
Recherches
bibliographiques

1.1.- Rappel anatomo- physiologique du rein

1.1.1.- Anatomie du rein

Les reins sont au nombre de deux, un droit et un gauche. Leur forme est celle d'un haricot. Ils pèsent environ 140g, mesurent 12cm de long, 6cm de large et 3cm d'épaisseur. Leur coloration est rouge, leur consistance ferme, avec une surface lisse et régulière.

Ils sont situés symétriquement de part et d'autre de la colonne vertébrale (premières lombaires), dans la cavité abdominale, derrière le péritoine (organe extra péritonéaux). Les reins occupent chaque une loge appelée la loge rénale (**Alain et Sylvie., 2009**).

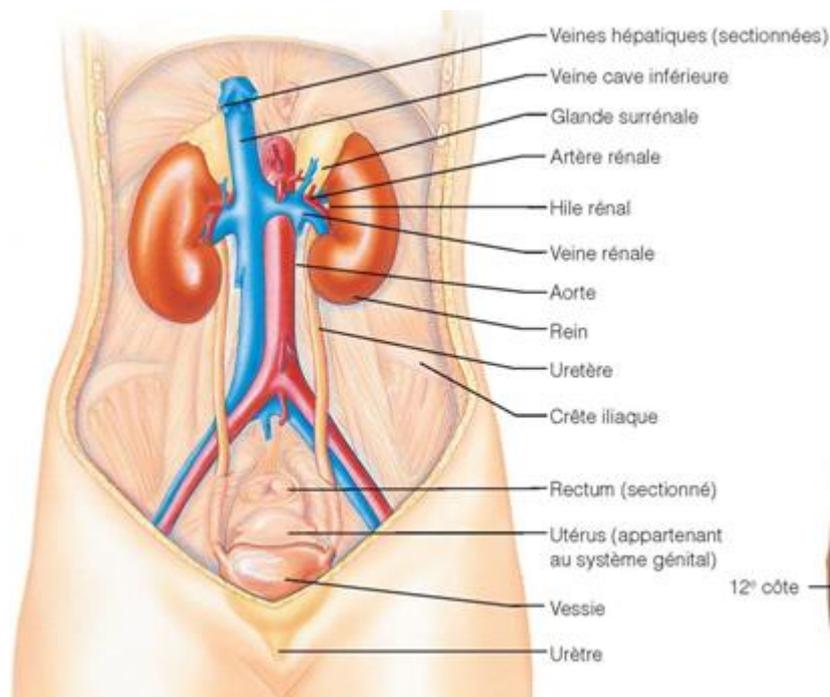


Figure01 : Les reins et les organes de système urinaire (**Elaine, 2008**).

1.1.2.- Structure du rein

Sur une coupe frontale d'un rein, on distingue trois parties .La partie la plus externe, le cortex rénal, d'une épaisseur de un centimètre environ recouvre la médulla rénale. La médulla rénale présente de 8 à 18 régions à peu près triangulaires et d'aspect strié qui portent le nom de pyramides rénales ou pyramides de Malpighi .Les pyramides sont séparées par des prolongements du tissu cortical appelés colonne rénales (**Elaine, 2008**).

1.1.2.1.- La vascularisation du rein

Le rein possède un réseau vasculaire de structure complexe.

Chaque rein reçoit son sang par l'artère rénale droite ou gauche qui vient directement de l'aorte. Après leur entrée au niveau du hile, les artères rénales droite et gauche se divisent en artère interlobaires qui monte dans les colonnes de Bertin entre les pyramides de Malpighi en direction du cortex. Au niveau de la base des pyramides, les artères interlobaires donnent les artères arciformes qui s'étalent en éventail et qui elle-même se ramifient et se dirigent vers la capsule rénale. De ces branches partent des artérioles microscopiques qui alimentent chaque glomérule rénal (Arne et Nicole, 2004).

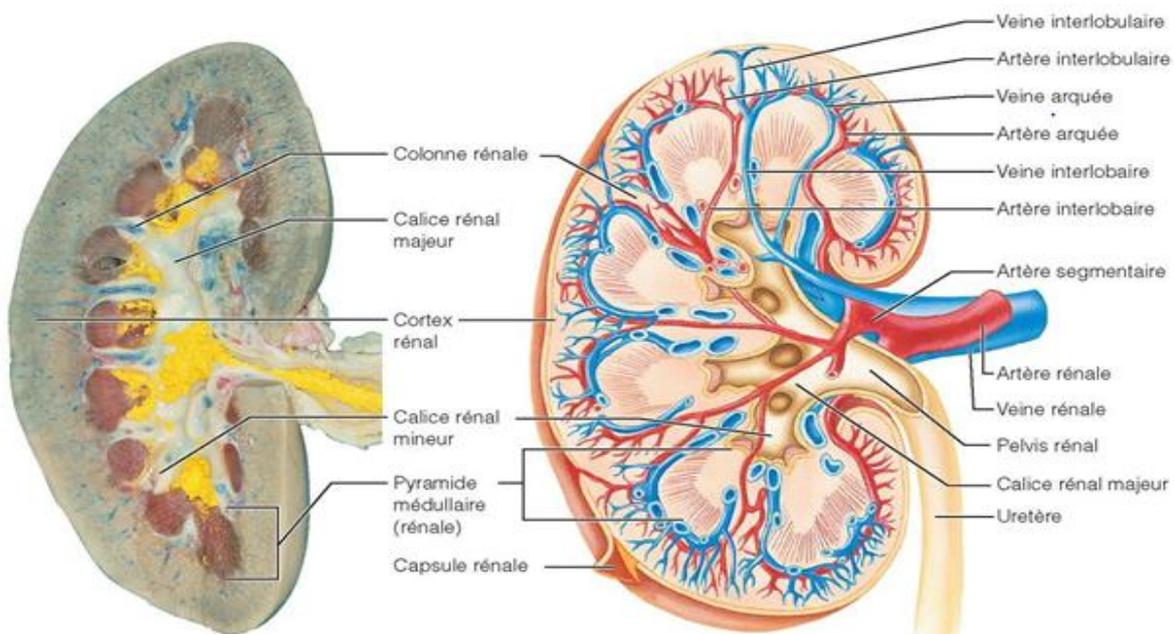


Figure02 :L'anatomie interne de rein (Elaine, 2008).

L'urine est formée au sein de sous-unités fonctionnelles appelées néphrons. Chaque néphron contient un glomérule, qui consiste en un peloton capillaire, avec des artérioles afférentes par les quelles le sang entre et sort du néphron. Le glomérule est entouré de l'épithélium de la capsule de bowman et ces structures forment ensemble le corpuscule rénal. C'est ici qu'à lieu la filtration initiale de plasma. L'ultrafiltration qui en résulte est alors modifié par plusieurs processus de sécrétion et de réabsorption quand il traverse successivement le tube contourné proximal, l'anse de Henle, le tube contourné distale et le canal collecteur (J .G.McGeown, 2002).

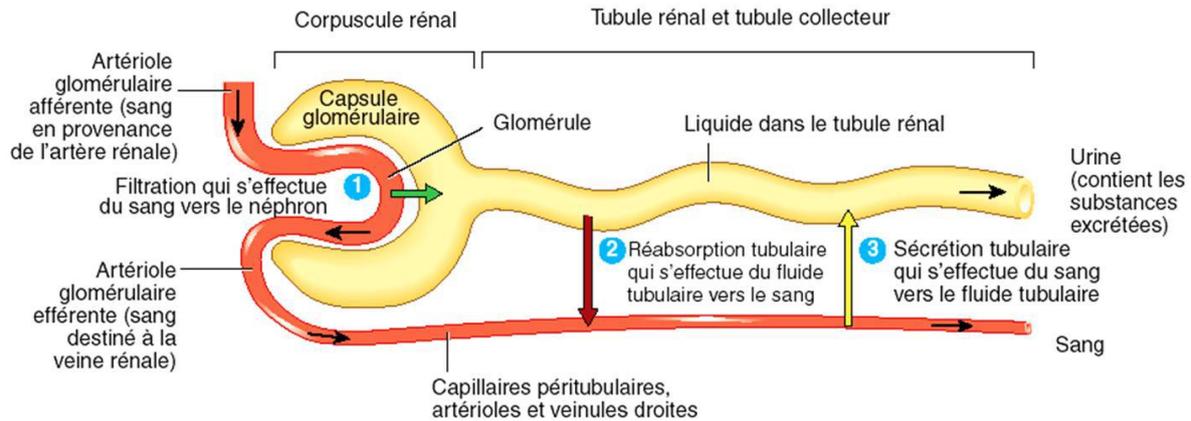


Figure03 : Les étapes de formation de l'urine (Tortora et Derrickson., 2009).

Les glomérules et les tubes contournés se localisent dans le cortex rénal, alors que les anses de Henle et les canaux collecteurs s'étendent en profondeur dans la médulla. Le produit terminal, l'urine, quitte finalement le rein par le bassinet pour gagner l'urètre.

(J.G.McGeown, 2002).

1.1.2.2.-La structure de l'appareil tubulaire

Le système des tubes urinaires, l'appareil tubulaire, commence par le tube contourné proximal qui est très sinueux dans sa première partie. À cette partie sinueuse, encore située dans la zone corticale, s'attache une partie droite qui s'enfonce jusque dans la zone médullaire. Cette partie droite du tube est emmaillottée de manière dense dans le deuxième réseau capillaire des artérioles efférente, dont nous avons déjà parlé ; grâce à ces capillaires, il existe à ce niveau un intense échange liquidien. A la fin de la partie droite, qui est recouverte d'un épithélium cubique, le tube se rétrécit pour former la branche grêle avec des cellules épithéliales pavimenteuses. Cette dernière forme un coude (d'où le nom de anse de Henle) et remonte pour se joindre au tube contourné distal au niveau du glomérule. A ce niveau le tube contourné distal s'enroule et entre en contact avec l'artériole afférente glomérulaire (Arne et Nicole., 2004).

1.1.2.3.-Le néphron

Chaque rein contient plus d'un million de minuscules néphrons, les unités structurales et fonctionnelles des reins qui assurent la formation de l'urine.

Chaque néphron comprend deux structures principales : un glomérule du rein, qui est un bouquet de capillaires, et un tubule rénal dont l'extrémité fermée est évasée et en forme de coupe ; elle enveloppe complètement le glomérule (Elaine, 2008).

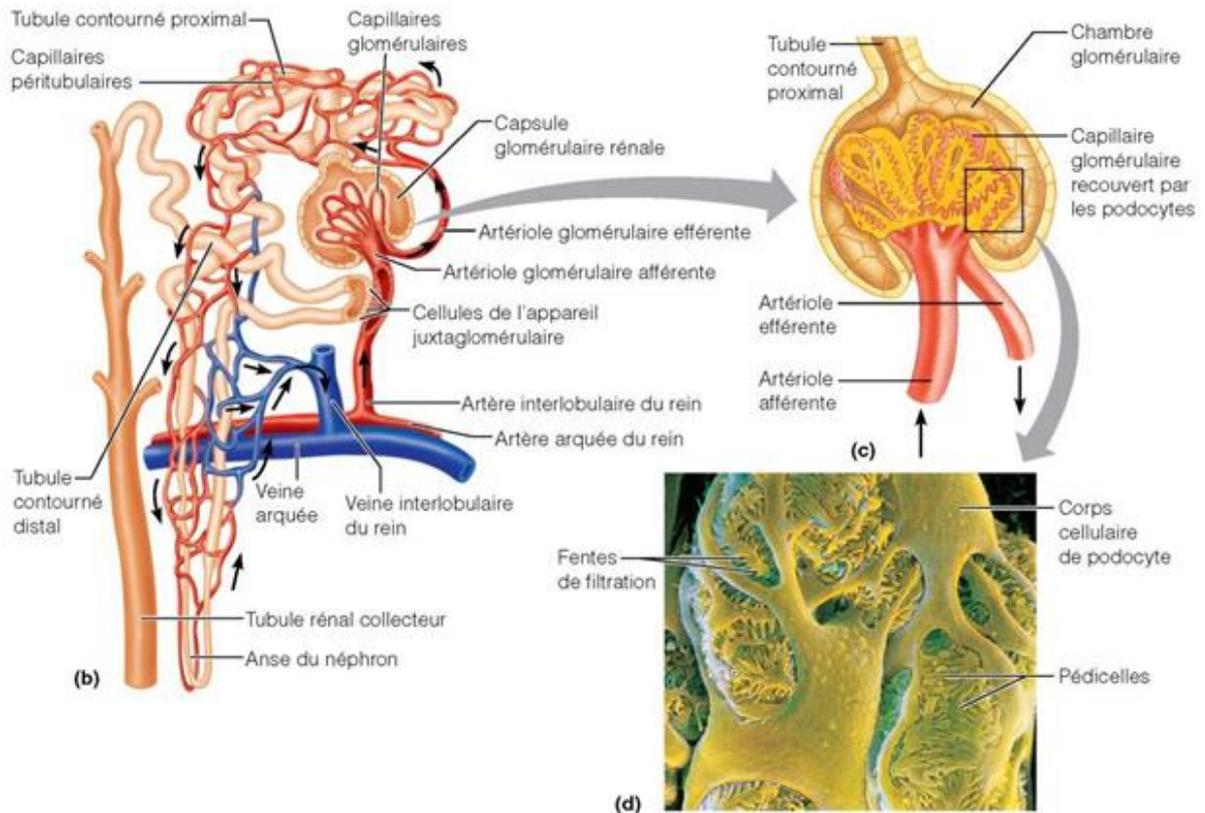


Figure 04: Schéma d'un néphron (Elaine, 2008).

Il est constitué de plusieurs parties : le corpuscule de Malpighi composé du glomérule et de la capsule de Bowman, le tube contourné proximale, l'anse de Henle, le tube contourné distale, et le tube collecteur de Bellini (Calas et al., 1997).

Les parois de chaque néphron sont constituées d'une simple couche de cellules épithéliales, même si l'aspect de ces cellules n'est pas partout uniforme. Des cellules spécialisées de la capsule de Bowman appelées podocytes entourent les capillaires glomérulaires et contribuent à la barrière de filtration (J.G.McGeown, 2002).

1.1.2.4.-Le glomérule

Chaque corpuscule rénal est constitué d'une touffe compacte d'anses capillaires interconnectés appelées glomérule ou capillaires glomérulaires. Chaque glomérule reçoit du sang par une artériole appelée artériole afférente .Le glomérule fait saillie dans une capsule remplie de liquide appelée capsule de bowman (**Eric et al., 2013**).

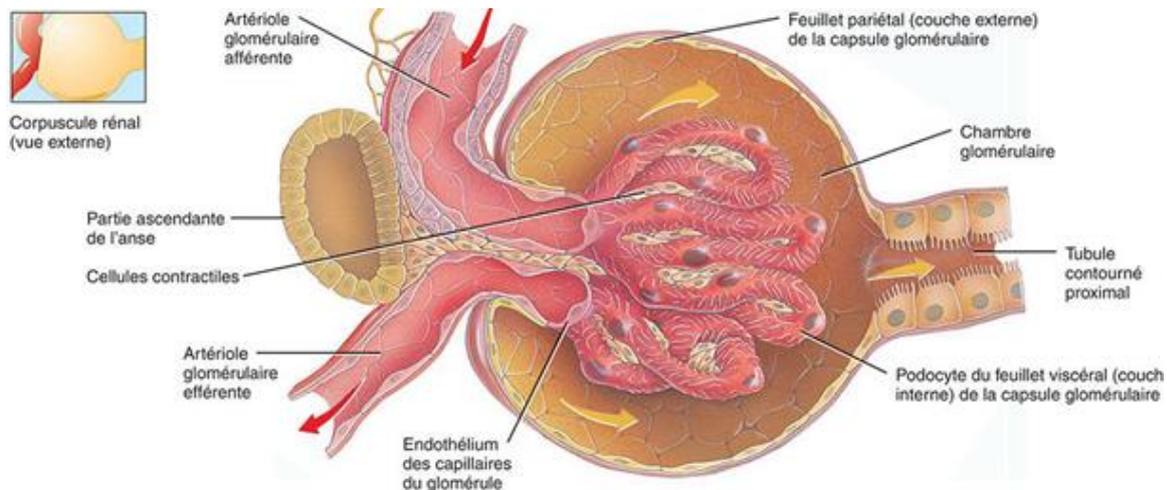


Figure05 : Vue interne d'un corpuscule rénale (**Tortora et Derrickson., 2009**).

1.1.3.- Physiologie de rein

Les reins traitant la fraction plasmatique du sang en l'épurant de certaines substances. . (**Eric et al., 2013**).Le système urinaire et principalement les reins remplissent plusieurs missions de régulation essentielles pour le maintien du milieu intérieur grâce à la production et production et à l'excrétion des urines (**Arne et Nicole ., 2004**). Les plus importantes missions des reins sont :

Les reins en harmonie avec les mécanisme nerveux et hormonaux qui contrôlent leur fonctionnement sont les principaux responsable de la stabilité du volume, de la composition en électrolytes et de l'osmolarité(concentration en substances dissoutes)du LEC.C'est en faisant varier la quantité d'eau et de différents constituants du plasma éliminés dans l'urine ou retenu dans l'organisme que les reins maintiennent l'équilibre hydro électrolytique dans les

très étroites limites compatible avec la vie, et ceci en dépit d'apport et de perte très variable par d'autre voie (**Sherwood., 2006**).

Les reins maintiennent les concentrations des principaux ions dans une marge normale en équilibrant les pertes urinaires avec les apports alimentaires. Le sodium (Na^+) est le principal ion impliqué dans la régulation du volume du liquide extracellulaire et de l'osmolarité. Les concentrations de potassium (K^+) et de calcium (Ca^{+2}) sont elles aussi étroitement régulées (**Silverthon et al., 2007**).

Ensuite, les reins excrètent des déchets du métabolisme dans les urines aussi rapidement qu'ils sont produits. Ainsi, ces dérivés, parfois toxiques, ne s'accumulent pas dans l'organisme. En nombre de ces déchets métaboliques il y a 'urée, dérivé de catabolisme des protéines, l'acide urique, provenant des acides nucléiques, la créatinine, issue de la créatine musculaire, les produits de dégradation de l'hémoglobine (qui donnent aux urines une grande part de leur couleur) et bien d'autres substances (**Eric et al., 2013**).

Une troisième fonction des reins la régulation de l'équilibre acido-basique. Le PH du plasma est normalement maintenu dans une marge étroite. Si le liquide extracellulaire devient trop acide, les reins éliminent des H^+ et épargnent des ions bicarbonate (HCO_3^-), qui ont une fonction de tampon. Au contraire, lorsque le liquide extracellulaire devient trop alcalin, les reins éliminent des HCO_3^- et conservent des H^+ . Les reins jouent un rôle important dans l'équilibre acido-basique, mais ne peuvent pas corriger des déviations du PH aussi rapidement que les poumons (**Silverthon et al., 2007**).

Une quatrième fonction est la néoglucogénèse. Au cours d'un jeûne prolongé, les reins synthétisent du glucose à partir d'acides aminés et d'autres précurseurs, et le libèrent dans le sang. En fin, les reins ont une fonction de glandes endocrines, sécrétant au moins deux hormones : l'érythropoïétine et la 1,25-dihydroxyvitamine D. Les reins sécrétant également une enzyme, la rénine, qui est importante dans le contrôle de la pression artérielle est de l'équilibre sodé (**Eric et al., 2013**).

I.2.- Pathologies du rein**I.2.1.- Définition de l'insuffisance rénale**

On convient de désigner sous ce nom l'insuffisance des fonctions du rein: C'est dire que, par définition, la protéinurie, ou l'œdème, ou la fuite urinaire d'un corps comme la cystine par suite d'une tubulopathie qui en affaiblit la réabsorption ne font pas partie du syndrome de l'insuffisance rénale. Pour qu'on soit en droit de déclarer le rein insuffisant, il faut que les tests fonctionnels d'élimination, tels que les épreuves de Clearance, fournissent des résultats inférieurs à la normale. L'aboutissement naturel de l'insuffisance rénale est la rétention par le rein des produits de déchets azotés ou urémie. L'urémie peut être latente ou patente. Latente, elle se borne à des anomalies biochimiques que, seul, le laboratoire peut découvrir. Patente, elle donne lieu à toute une série de manifestations cliniques qui peuvent intéresser presque tous les appareils (**Hamburger et al., 1979**).

I.2.2.- L'insuffisance rénale aiguë (IRA)

Se constitue brutalement en quelques heures ou plus lentement, en quelques jours ou semaines. Elles sont dites alors rapidement Progressives. Elle provoque un syndrome d'urémie aiguë comment, quel qu'en soit leur cause ou leur mécanisme. La réversibilité potentielle des IRA, spontanée dans plus de 80 % des cas et thérapeutique dans la moitié de 20 % restant environ, conduit à opposer ce syndrome d'urémie aiguë à celui de l'urémie chronique par destruction définitive des reins. La séparation de ces types d'urémie est donc la première étape diagnostique. Ce syndrome humoral est la conséquence de la diminution de la filtration glomérulaire et de l'incapacité du tubule à assurer l'élimination des ions H⁺ et K⁺ et à concentrer les urines. Son traitement est assuré par la dialyse. Celle-ci prévient ou guérit la plupart des signes cliniques d'urémie aiguë qui disparaissent au cours même de la séance de dialyse (**Richet, 1988**).

I.2.3.- L'insuffisance rénale chronique (IRC)**I.2.3.1.- Définition**

Chaque rein contient environ un million de néphrons. L'insuffisance rénale chronique (IRC) est la conséquence de la réduction du nombre de néphrons fonctionnels en raison de l'évolution d'une néphropathie chronique atteignant les deux reins. Toutes les variétés de néphropathie chronique peuvent évoluer vers l'insuffisance rénale. Elle concerne une grande

partie de la population, principalement les patients diabétiques ou hypertendus. Son dépistage repose sur la détermination du taux de filtration glomérulaire (TFG) par la clairance de la créatinine. La clairance d'une substance est le volume du sang ou de plasma complètement épurée de cette substance par minute de temps (**Le Meur et al., 1998**).

I.2.3.2.- Les stades évolutifs de l'IRC

En vue d'une harmonisation avec les recommandations internationales, la classification de la maladie rénale chronique (MRC) est définie en cinq stades (**Frédéric, 2010**).

Tableau I : classification de la MRC en stade évolutif (**Rosset et al., 2005**).

Stade	Description	DFG (mL/min/1,73 m ²)
1	MRC avec débit de filtration glomérulaire (DFG) normal ou augmenté*	> 90
2	MRC avec DFG légèrement diminué*	60-90
3	Insuffisance rénale chronique modérée	30-60
4	Insuffisance rénale chronique sévère	15-30
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

I.2.3.3.- Diagnostic de l'IRC

L'insuffisance rénale chronique implique un déclin progressif et lent de la fonction rénale et est associée à une morbidité et une mortalité significatives. Son diagnostic et sa prise en charge précoces ainsi qu'une consultation rapide en spécialité peuvent aider à retarder la progression de la maladie et, ultimement, la nécessité d'en arriver à la dialyse. Puisque l'insuffisance rénale chronique est souvent asymptomatique, deux approches pour un diagnostic plus rapide sont préconisées chez les patients à risque: dépistage périodique des marqueurs sériques doublés d'un taux de filtration glomérulaire estimé (TFG) (**Manno et al., 2011**).

Après son examen, le médecin traitant prescrit une analyse de sang et des urines. Le diagnostic précis est fait à partir du dosage de la créatinine dans le sang, complété par les résultats de l'analyse des urines. Le dysfonctionnement du rein est évalué en mesurant la quantité de plasma sanguin filtré par minute par les reins. Cette analyse est appelée le débit de filtration glomérulaire (DFG). En pratique courante, le DFG est estimé à l'aide d'une équation (appelée CKD-EPI) à partir du taux de la créatinine dans le sang (créatininémie) dosé par méthode enzymatique. Il y a insuffisance rénale si le DFG est inférieur à 60ml/min/1.73m².

Parallèlement, on recherche dans les urines, la présence de marqueurs d'atteinte rénale comme l'albumine (protéinurie), des globules blancs (leucocytes), des globules rouges (hématies) ; leur présence peut être révélée par des bandelettes ou mesurée, plus précisément, dans les urines au laboratoire. Ces premiers éléments permettent d'estimer s'il s'agit d'une insuffisance rénale avancée nécessitant un recours rapide au médecin spécialiste des reins : le néphrologue. En dehors de cette situation, le diagnostic est confirmé, en répétant les tests dans les 3 mois qui suivent, de préférence dans le même laboratoire et complété par une échographie rénale. Une fois le diagnostic posé, un bilan complet permet de rechercher la cause de la maladie rénale chronique et son retentissement rénal (une biopsie rénale est souvent utile) ainsi que ses éventuelles répercussions sur l'organisme (**Frédéric, 2010**).

➤ **Les marqueurs de l'insuffisance rénale**

- **le glucose**

Le glucose est un aliment énergétique très important pour les cellules. Son taux dans le sang est maintenu stable grâce à une régulation en fonction des besoins. Des perturbations dans cette régulation, liées principalement à l'insuline, sont responsables du diabète. L'intérêt principal de ce dosage réside donc dans le dépistage et le suivi du diabète afin de limiter les complications liées au diabète (**Odou, 2012**).

Si l'organisme ne produit pas assez d'insuline ou n'utilise pas l'insuline comme il se doit, ce déséquilibre entraîne une élévation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie) qui, avec le temps, peut y avoir des dommages aux reins et une importante dégradation de la fonction rénale sans la présence de quantités accrues de protéines dans l'urine (**Philip, 2009**).

- **L'urée**

L'urée est le produit final du métabolisme protidique, produite exclusivement par le foie. C'est une petite molécule hydrosoluble qui diffuse librement dans les liquides de l'organisme sans transporteur. L'urée est éliminée par le rein après filtration et réabsorption tubulaire. En effet, 40% de l'urée filtré est réabsorbé par le tubule rénal (**Le Meur et al., 1998**).

- **Créatinine**

La créatinine est une substance endogène provenant du catabolisme musculaire. Pour un individu donné, la production de créatinine est à peu près fixe d'un jour à l'autre puisqu'elle est en rapport essentiellement avec sa masse musculaire et qu'elle dépend peu de l'alimentation. L'élimination de la créatinine est exclusivement rénale ; elle dépend

essentiellement de la filtration glomérulaire. Comme la production est presque constante d'un jour à l'autre, l'élimination (créatininurie des 24 heures) est également presque constante.

La créatininémie est plus élevée chez l'homme que chez la femme et plus basse chez l'enfant. En cas d'insuffisance rénale, c'est-à-dire d'une diminution de la filtration glomérulaire, l'élimination de la créatinine diminue et, comme la production reste constante, on observe une élévation de la créatininémie (**Le Meur et al., 1998**).

***. Méthodes d'estimation du débit de filtration glomérulaire utilisant le marqueur endogène créatinine**

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal (Frédéric., 2010). Pour estimer le DFG et identifier les stades évolutifs des patients ayant une MRC, plusieurs équations ont été établies. Les deux équations les plus utilisées chez l'adulte sont : la formule de Cockcroft et Gault (Cockcroft) et la formule, récemment proposée, dite MDRD (**Flamant et al., 2010**).

- La formule de Cockcroft est donnée comme suite :

$$\begin{aligned} & \text{Cockcroft (mL/min)} \\ & = [(140 - \text{Âge}) \times \text{Poids} / ([\text{Créat P}] \times 0,814)] \times 0,85 \text{ (si femme)} \\ & \text{(Âge en années, [Créat P] en } \mu\text{mol/L, Poids en kg)} \end{aligned}$$

Cette formule a été établie à partir d'une population exclusivement masculine, et l'ajustement proportionnel déterminé pour la femme dérive des données théoriques sur la différence moyenne de masse musculaire en fonction du sexe (**Coresh et al., 2003**).

- La formule MDRD est donnée comme suite :

$$\begin{aligned} & \text{MDRD (mL/min/1,73 m}^2\text{)} \\ & = A \times ([\text{Créat P}]/88,5)^{-1,154} \times \text{Âge}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si femme)} \times 1,212 \\ & \text{(si sujet noir)} \\ & \text{(Âge en années, [Créat P] en } \mu\text{mol/L)} \\ & A = 186 \text{ pour une mesure de créatininémie non standardisée IDMS} \\ & A = 175 \text{ pour une mesure de créatininémie standardisée IDMS} \end{aligned}$$

La formule MDRD a été établie à partir des mesures de DFG d'une population d'insuffisants rénaux chroniques stades 2 à 5 participant à une étude d'intervention diététique et tensionnelle sur la progression de la maladie rénale chronique (étude MDRD) (Levey et al., 2000).

Les formules d'estimation MDRD et Cockcroft ont été établies à partir d'une population adulte et sont clairement inadaptées à l'estimation du DFG chez l'enfant. Des formules d'estimation à partir de la créatininémie ont été proposées spécifiquement chez l'enfant. La formule la plus utilisée est celle décrite par Schwartz (Schwartz et al., 1985).

- La formule de Schwartz est donnée comme suite :

Débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé = $k \times T / \text{Creat P}$
T en cm, Creat P en mg/dL

K : facteur dépendant de l'origine du patient ; k=29(nouveau-né, âge<28jours) ; K=40 (nourrisson, 28jours<âge<18mois) ; K=49 (enfant jusqu'à 12-13ans) ; K=53 (filles>13ans) ; K=62 (garçon>13ans).

T : la taille en cm.

- **L'acide urique**

L'acide urique provient de la destruction (dégradation) des acides nucléiques (ADN et ARN) contenus dans l'organisme. Cet acide provient également de la digestion de certains aliments riches en acides nucléiques (foie, ris de veau, certains poissons et volailles). L'acide urique doit normalement être filtré par les reins et éliminé via les urines. De cette façon, l'uricémie (taux d'acide urique dans le sang) peut se maintenir dans des limites acceptables par l'organisme. Dans le cas contraire, quand la fonction rénale est insuffisante, le taux d'acide urique augmente dans le sang, spécialement dans les circonstances suivantes :

- * Maladie héréditaire entraînant une anomalie de fonctionnement des enzymes de l'organisme
- * Apport trop important d'aliments contenant des purines
- * L'excès d'acide urique dans le sang a tendance à entraîner la formation de cristaux (sorte de petites pierres), à l'origine des crises de goutte et de lithiase rénale (Earley et Daugharty., 1969).

- **Cystatine C**

La cystatine C est un polypeptide non glycosylé, basique (pH à 9,3), composé de 122 acides aminés et dont le poids moléculaire est de 13 KDa. Elle appartient à la famille des inhibiteurs de la cystéine-protéinase (**Reed, 2000**). Cette molécule est synthétisée et sécrétée de façon constante par toutes les cellules nucléées du corps.

Méthodes d'estimation du débit de filtration glomérulaire utilisant le marqueur endogène cystatine C

L'avantage de la cystatine C par rapport à la créatinine est que sa production est constante dans le temps, indépendante de l'âge du sexe et de la masse musculaire. À la différence de la créatininémie, les variations de cystatinémie C ne peuvent être la conséquence que d'une variation en sens inverse du DFG (**Kyhse-Andersen et al., 1994 ; Filler et al., 2005**).

Des formules d'estimation du DFG dérivées de l'inverse de la cystatinémie C ont ainsi été proposées :

$$\text{DFG estimé (mL/min)} = 74,84 \times [\text{Cystatine C}]_P^{-1,33}$$

Avec $[\text{Cystatine C}]_P$ en mg/L

I.3 La cystatine C

I.3.1 Historique

En 1961, trois auteurs différents décrivent indépendamment une nouvelle protéine par immunoélectrophorèse. Clausen et MacPherson observent cette protéine dans le liquide céphalorachidien (LCR) de patients sains mais ne la retrouvent pas dans le sang. (**Clausen., 1961 ; Macpherson et al ; 1961**).

Butler lui, retrouve cette protéine au niveau des urines de 79 % de 31 patients présentant une maladie tubulaire (**Butler et al, 1961**).

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) (**Hochwald et al., 1963 ; Cejka et al., 1973**).

En 1979, Lofberg et Grubb de l'université de Lund (Malmö, Suède) décrivent le dosage de cette protéine γ trace par immunodiffusion radiale avec un seuil de détection de 300lg/L. Ils confirment sa présence dans le sang, la salive et le LCR mais en quantité différente :

Ainsi, la concentration dans le LCR est 5 fois plus élevée que dans le plasma, ce qui explique sa découverte initiale dans le LCR (**Lofberg et al, 1979**). Chez trois dialysés, les mêmes auteurs constatent des concentrations sériques bien plus élevées que chez des sujets sains ce qui, associé à l'élévation des concentrations urinaires lors des tubulopathies leur fait suggérer, alors que la physiologie de cette protéine est complètement ignorée, qu'elle est soumise à filtration glomérulaire et catabolisée au niveau tubulaire. Ce n'est qu'après la description de sa séquence en acides aminés et de son poids moléculaire en 1982 (13260 Da) (**Grubb et al, 1982**), que Brzin remarque la similitude entre cette protéine et une protéine inhibiteur des cystéines protéinases faisant partie de la famille des cystatines (**Brzin et al, 1984**). Ceci a été, ensuite, confirmé par Barret et Grubb qui renomment la protéine c trace en « cystatine C » (**Barrett et al., 1984**).

I.3.2.-Définition

La cystatine C (anciennement appelée gamma-trace ou post gammaglobuline) est un polypeptide non glycosylé, basique (pH à 9,3), composé de 122 acides aminés et dont le poids moléculaire est de 13 359 daltons.¹⁸ Ce peptide, qui appartient à la superfamille des inhibiteurs de la cystéine-protéase,¹⁹⁻²¹ joue un rôle de protection contre les destructions des tissus cellulaires et extracellulaires dues au relargage d'enzymes par les cellules mortes ou malignes.

La cystatine C posséderait également un rôle dans la lutte contre les infections. 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.

La cystatine C est produite par toutes les cellules nucléées qui ont été étudiées. Cette production est constante, le gène codant pour la protéine (qui est située sur le chromosome 20) étant un gène de «ménage» (*housekeeping gene*). Ces gènes de ménage sont en fait exprimés en continu. Il n'existe pas de variation nyctémérale de la concentration sanguine de cystatine C dont la production n'est pas influencée par l'inflammation.

Le poids moléculaire et la charge positive de la molécule font qu'elle est librement filtrée au niveau glomérulaire. Elle est en suite quasiment entièrement réabsorbée et catabolisée au niveau du tube contourné proximal. La concentration de cystatine C dans les urines est très faible (sauf en cas de tubulopathie proximale). La concentration plasmatique de la cystatine C ne semble donc influencée que par le DFG (Delanaye et al., 2003).

I.3.3.- Structure

La structure de la cystatine C a été difficile à établir car sa dégradation est rapide dans l'urine, le liquide céphalo-rachidien et le liquide séminal. En 1981, grâce à l'addition d'un inhibiteur de la protéinase responsable de cette dégradation dans l'urine, on a pu établir la structure de la molécule. La cystatine C est une molécule composée de 120 acides aminés non glycosylés et comportant deux ponts disulfures. Sa masse moléculaire est de 13,359 Kd. Elle possède également une caractéristique: le résidu proline en position 3, celui-ci peut subir une modification post-traductionnelle et être transformé en son dérivé hydroxylé, Elle est organisée selon un axe ellipsoïde de diamètre de 30 à 45 Å et possède un caractère basique (point isoélectrique de 9,3), et une charge positive au pH physiologique. La figure présente la structure de la cystatine C de poulet en 3 dimensions (Guyon, 2011):

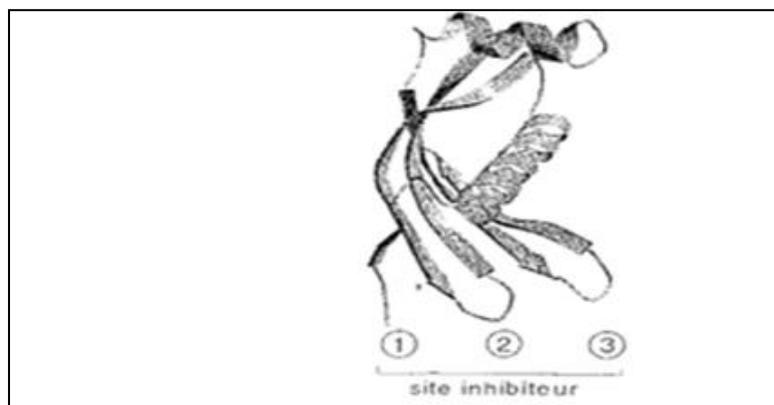


Figure 06: structure 3D de la cystatine de poulet selon un axe ellipsoïdal (Moreau, 1999).

I.3.4.-Structure du gène : Expression et régulation

La cystatine c est synthétisée sous forme d'une pré protéine par un gène, encore appelé CST3, qui a été entièrement cloné. Il possède une structure proche des gènes des cystatine SN (=CST1), SA (=CST2), S(=CST4) ,D(=CST5). Ces cinq gènes constituent les membres d'une famille multigénique appelée <famille des gènes de la cystatine>. CST3 est composé de trois exons et deux introns de 2252 et 1254 paires de bases respectivement, ce qui lui confère une taille de 4,3 Kb. Il est situé sur le chromosome 20 et plus particulièrement sur le bras court en position 20, ce qui est présenté à la figure suivante. Le gène de la cystatine C possède des caractéristiques qui lui sont propres : une variabilité d'expression tissulaire, des propriétés de gène très conservé et en même temps des propriétés de gène dont la transcription est bien régulée.

L'ARNm transcrit du gène de la cystatine C est localisé dans de nombreux tissus : rein, pancréas, intestin, antre de l'estomac, placenta, poumon et foie avec une plus forte concentration dans les vésicules séminales. Mais d'une façon générale, la concentration en cystatine c est plus importante dans les liquides biologiques que dans les tissus. La structure de la région en 5' de l'ARNm et, en particulier l'absence du site d'initiation de la transcription et la relative abondance en séquence GC sembleraient en relation avec la faible expression tissulaire de la cystatine C.

La régulation de l'expression de la cystatine C s'effectue à deux niveaux :

- au niveau de la région promotrice : le facteur GC réprime l'expression des gènes codant pour les protéases Ca²⁺ dépendantes pour le récepteur du facteur de croissance de l'épiderme, pour la β -actine et pour l'apolipoprotéine 2.
- au niveau du site d'initiation de la transcription par le facteur GATA (GUYON, 2001).

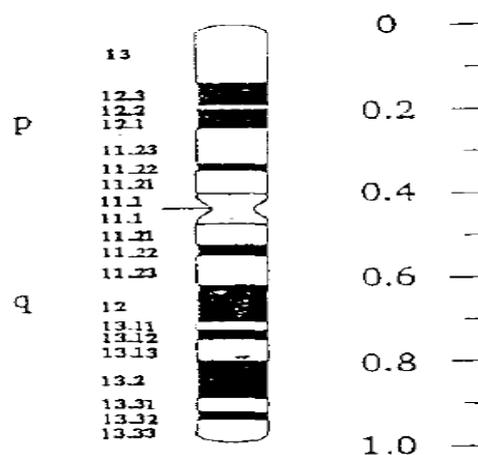


Figure 07 : Localisation du gène de la cystatine C sur le chromosome 20 (GUYON, 2001)

I.3.5.-Rôle de la cystatine C

La cystatine c fait partie de la famille des inhibiteurs de la cystéine protéase, elle joue donc un rôle de protection contre les destructions de tissus cellulaire et extracellulaire dues au relargage d'enzymes par les cellules mortes ou maligne. Elle joue également un rôle dans la lutte contre les infections et dans la modulation du système immunitaire.

La cystatine c apparait également constituer un marqueur du risque cardiovasculaire potentiellement, il s'agirait d'une protéine ayant une action protectrice de la paroi des vaisseaux contre l'athérosclérose (**Herget et al., 2004**).

Globalement, les équations intégrant la cystatine C semblent apporter une meilleure performance prédictive, même s'il reste encore à démontrer que cette amélioration de prédiction soit cliniquement substantielle. En transplantation cardiaque, l'équation de Rule et al. intégrant la cystatine c permet d'augmenter significativement la justesse du prédiction du DFG (**Maillard et al., 2015**).

I.3.6.-Métabolisme de la cystatine C

Son faible poids moléculaire ainsi que sa charge positive lui permettent d'être librement filtrée au niveau du glomérule. Elle est ensuite réabsorbée par un récepteur, la mégaline, grâce à un mécanisme d'endocytose puis entièrement catabolisée par les cellules du tube contourné proximale, sans sécrétion ni réabsorption. Ainsi, quand le DFG diminue, la concentration de cystatine c dans le sang augmente proportionnellement.

La concentration urinaire de cystatine C est très faible (sauf en cas d'atteinte tubulaire) et instable. Son dosage dans les urines n'est donc pas employé (**Herget et al., 2004**).

I.3.7.- L'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) représente le moyen le plus utilisé pour quantifier la fonction rénale. Ce DFG est classiquement évalué par la détermination de la clairance de créatinine. Cette approche manque cependant de sensibilité et n'est pas applicable dans les situations extrêmes (obésité, amyotrophie, etc.). La cystatine C, son dosage plasmatique permet dès lors d'estimer le DFG. La mesure de ce paramètre paraît plus sensible pour détecter une altération débutante de la fonction rénale. Elle est moins sensible aux variations liées à la masse corporelle. La cystatine C est particulièrement stable dans les échantillons plasmatiques. Ceux-ci peuvent être conservés de 2 à 7 jours à température ambiante, environ une semaine à - 4° C, d'un à deux mois à - 20° C et jusqu'à six mois à - 80° 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 (**Delanaye et al., 2003**).

La cystatine C peut aussi être utilisée, associée à la créatininémie, dans une équation complexe de CKD-EPI proposée par le KDIGO 2012 (**Inker et al., 2012**), pour confirmer une maladie rénale chronique chez les adultes avec un DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m² et qui n'ont pas de marqueurs d'atteinte rénale (**Biomnis, 2008**).

« Chapitre II »

Matériels et Méthodes

II.1.- L'objectif de l'étude

La présente étude a porté sur l'influence de la cystatine C sur le diagnostic des insuffisances rénale chronique et hémodialysé réalisée au laboratoire de biochimie (service de néphrologie) de l'Hôpital Central d'armée d'Ain Naadja. La période d'expérimentation a durée trois (03) mois s'est étalée de juin à Aout de l'année 2017. Il nous a semblé donc intéressant d'effectuer le dosage des paramètres rénaux chez les patients malades ainsi que les témoins à fin de montrer la supériorité d'un marqueur biologique sur un autre pour l'évaluation de la fonction rénale.

II.2.- Matériel

II.2.1.- Matériel biologique

Notre travail inclut une série de malades sous insuffisance rénale chronique en nombre de 46 individus répartis sur 33 hommes et 13 femmes, et de malades sous hémodialyse (23 ind.) composé de 17 hommes et 6 femmes. Ajoutant à cela 40 témoins (20 hommes ; 20 femmes). Dans le cadre de cette étude chaque cas a bénéficié d'un bilan biochimique à savoir :

- Le glucose.
- L'urée.
- La créatinine.
- L'acide urique.
- Le protide.
- La cystatine C.

II.2.2.- Matériel non biologique

L'ensemble du matériel utilisé dans la présente étude d'outils et d'appareillages sont mises en annexe 1.

II.3.- Méthodes d'étude

II.3.1.- Nature et lieu de prélèvement

Les prélèvements ont été effectués par ponction veineuse au niveau du pli du coude après désinfection à l'alcool. Le sang est recueilli sur des tubes secs ou héparines à vis portant, chacun

une étiquette mentionne le numéro de code, le nom et le prénom du patient. Puis introduit dans une centrifugeuse. La centrifugation se fait à une vitesse de 4000 tours/min pendant une durée de 5 minutes.

Après centrifugation, le contenu des tubes présente deux parties différentes.

*. Le culot avec coloration rouge représente les éléments figurés du sang.

*. Le surnageant avec une coloration jaunâtre représente : le plasma dans le tube héparine (ou bien le sérum pour le tube sec). Ce dernier est récupéré à l'aide d'une micropipette dans des tubes secs portant chacun le code du patient.

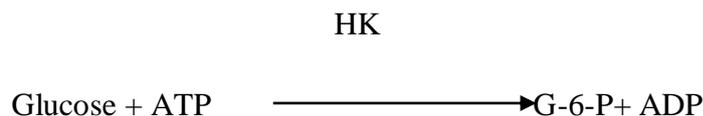
II.3.2.- Dosage des paramètres

Les dosages ont porté sur la glycémie, l'urémie, la créatininémie, la protéinémie, l'uricémie et la cystatinémie mesurées automatiquement par un analyseur de biochimie clinique, **Roche/Hitachi cobas c 311** utilisant des réactifs liquides prêts à l'emploi sous forme de cassette, fourni par le laboratoire de biochimie de l'Hôpital Central d'Armé. Le dosage est réalisé dans des tubes en polypropylène de 5ml.

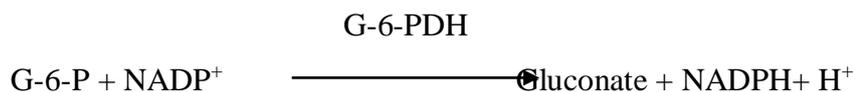
II.3.2.1- Dosage du glucose

a.- Principe

Le glucose sanguin est mesuré par une méthode enzymatique à l'hexokinase. Il est phosphorylé en glucose-6-phosphate (G-6-P) par l'action de l'ATP et l'hexokinase (HK) selon la réaction suivante :



Le G-6-P est oxydé en gluconate par la glucose-6-phosphatase déshydrogénase (G-6-PDH) en présence de NADP.



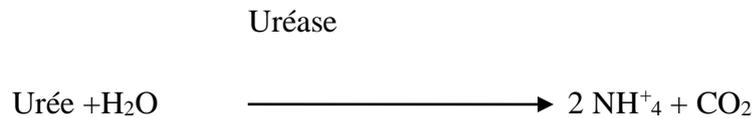
La vitesse de l'augmentation du NADPH est directement proportionnelle à la concentration en glucose.

b.- Valeurs normales : 3.61-6.11 mmol/l

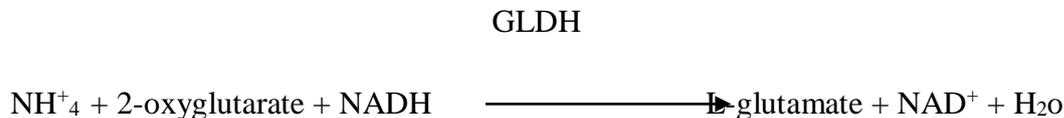
II.3.2.2.- Dosage de l'urée

a.- Principe

L'urée sérique est dosée par la méthode cinétique utilisant l'enzyme uréase qui va l'hydrolyse en ions d'ammonium et le dioxyde de carbone (CO₂), selon la réaction suivante :



Lors d'une deuxième réaction, le 2-oxyglutarate réagit avec l'ammoniac en présence de glutamate déshydrogénase (GLDH) et de la coenzyme NADH pour former de L-glutamate.



La vitesse de diminution du NADH est directement proportionnelle à la concentration en urée de l'échantillon.

b.- Valeurs normales : 2.83-8.83 mmol/l

II.3.2.3.- Dosage de la créatinine

a.- Principe

Elle est dosée par la méthode de jaffé cinétique tamponnée sans déprotonisation. Dans une solution alcaline, la créatinine forme un complexe coloré en jaune orange avec l'acide picrique.



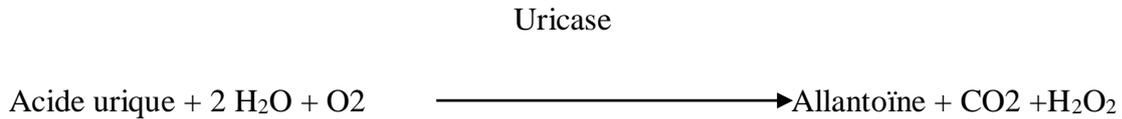
La vitesse de formation du colorant (intensité de coloration) est directement proportionnelle à la concentration de la créatinine de l'échantillon.

b.- Valeurs normales : 44-124 umol/l

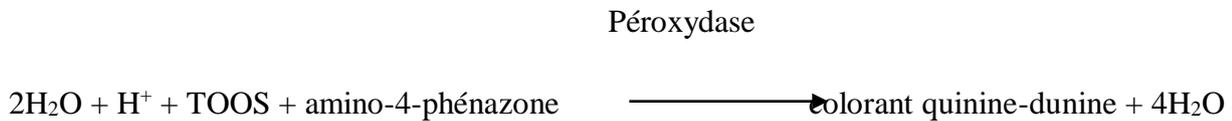
II.3.2.4.- dosage de l'acide urique

a.- Principe

Il est dosé selon la méthode enzymatique colorimétrique. L'acide urique est catalysé par l'uricase pour former de l'allantoïne et de l'eau oxygénée selon la réaction suivante :



En présence de peroxydase, l'amino-4-phénazone est oxydé par l'eau oxygénée pour former un dérivé coloré (quinone-dunine)



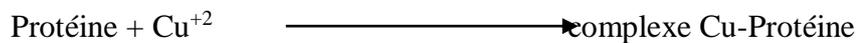
L'intensité de la couleur de la quinonéimine formée est directement proportionnelle à la concentration d'acide urique et est mesurée avec l'augmentation de l'absorbance.

b.- Valeurs normales : 179-417 $\mu\text{mol/l}$

II.3.2.5.- Dosage de protide

a.- Principe

Le test est colorimétrique. En milieu alcalin, les ions cuivriques réagissent en solutions alcaline avec les liaisons peptidiques des protéines avec formation d'un complexe pourpre caractéristique.



L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en protéine.

b.- Valeurs normales : 60-84g/l

II.3.2.6.- Dosage de la cystatine C

a.-Principe :

La cystatine C est dosée par un test immunoturbidimétrique. L'échantillon sérique ou plasmatique d'origine humaine est mélangé à des immunoparticules anti-cystatine C. La cystatine C de l'échantillon et les anticorps anti-cystatine C des immunoparticules s'agglomèrent. Les particules complexes créées absorbent la lumière et la turbidimétrie permet d'établir une corrélation entre l'absorption et la concentration en cystatine C par interpolation sur une courbe de calibrages standards établis.

b.- valeurs normales : 0.47-1.09 mg/l

N.B : le principe du dosage des paramètres cités ci-dessus ainsi que les valeurs normales sont pris à partir des manuelles d'utilisation des cassettes.

II.3.3.- Analyse statistique

Dans le présent travail, nous nous sommes intéressées à la comparaison des moyennes des valeurs existantes entre les paramètres étudiés et nous nous sommes aussi intéressées à calculer et interpréter le **coefficient de corrélation** entre deux paramètres à savoir la créatinine et la cystatine C chez les deux types de malade, pour cela on a travaillé par l'Excel en utilisant un logiciel qui s'appelle **XLSTAT**. Pour un seuil de signification de 5%, les valeurs du P sont comme suite :

$P \leq 0.05$ —————> différence significative*

$P \leq 0.01$ —————> différence très significative**

$P \leq 0.001$ —————> différence très hautement significative***

« *Chapitre III* »

Résultats et Discussions

A fin d'apprécier l'intérêt pratique du bilan rénal standard (glucose, urée, créatinine, acide urique, protide) et la cystatine C qui serait un nouveau marqueur de la fonction rénale. Nous avons effectué le dosage sanguin de ces paramètres chez 02 populations :

- a. Population malade : 69 patients ayant une IR dont 46 atteints une insuffisance rénale chronique, 23 hémodialysés.
- b. Population témoin : 40 patients indemnes de toutes pathologies.

III.1.- Etude des paramètres biologiques de la population malades

On trouvera dans cette partie la répartition de la population étudiée selon le sexe et le stade de la maladie.

III.1.1.- Répartition de la population malade selon le sexe

Les résultats de la répartition des patients selon le sexe sont présentés dans la figure n° 8.

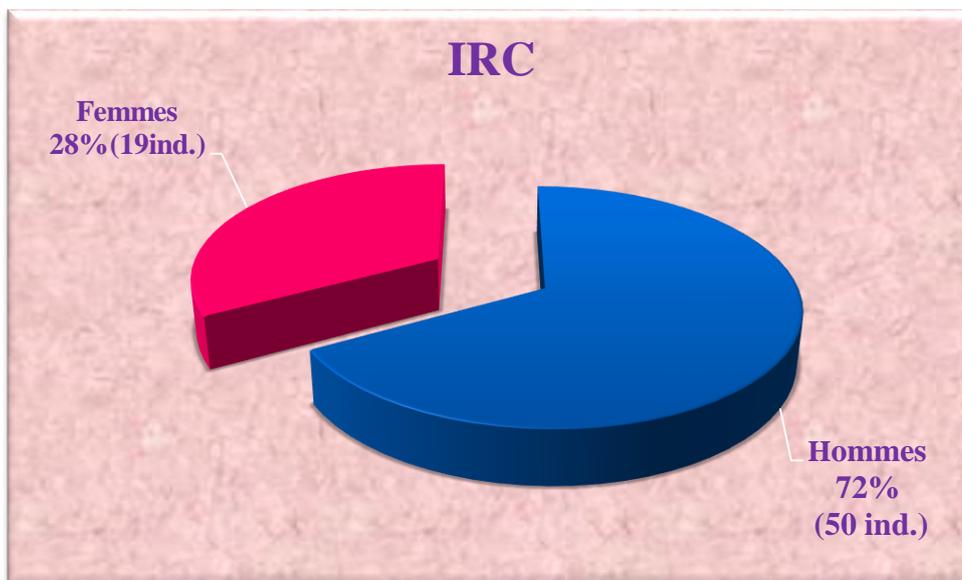


Figure 08 : Pourcentage de la population malade selon le sexe.

Ind. : individus

D'après les résultats mentionnés dans la figure 8 (tab.II; annexe 2), on remarque une prédominance masculine avec un taux de 72 % par rapport à celle de la population féminine (28%).

Ce fait est liée selon **Teintez (2005)** a plusieurs facteurs comme les perturbations métaboliques, l'environnement, les maladies auto-immunes, le stress et le système HLA.

Il faut rappeler que les études de **Teintez (2005)** ont montré que l'insuffisance rénale de type chronique est plus fréquente aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

III.1.2.- Répartition des patients selon le stade de la maladie à insuffisance rénale et/ou HD

Dans la figure n° 9 sont présentés les taux des patients à insuffisance rénale chroniques (IRC) et ceux au stade hémodialysé (IRC-HD).

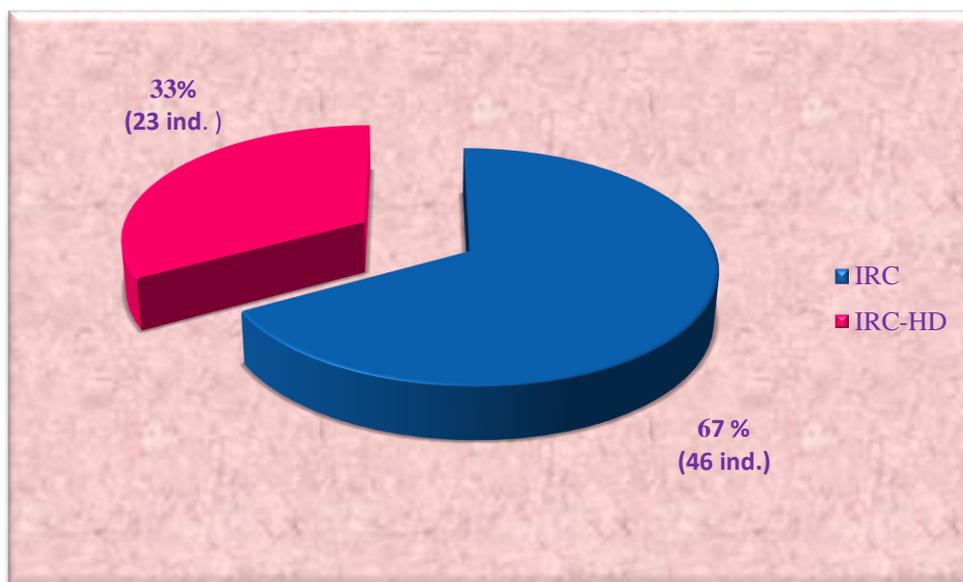


Figure 09 : Répartition graphique des pourcentages des patients selon le stade d'IR
Ind. : Individus.

Le taux des patients à insuffisance rénale chronique (fig. 9 et tab. III ; Annexe 2) est nettement supérieur (67%) à celui des malades hémodialysés (33%).

L'explication qu'on peut donner à cette différence réside au comportement des malades à insuffisance rénale chronique qui dès l'apparition des premiers symptômes, ils se sont portés sur l'hôpital où une prise en charge totale leur a été réservée, par contre l'autre catégorie, jugée ignorantes, a pris sa maladie à la légère d'où une aggravation s'est installée ayant donné lieu à leur dépendance à l'hémodialyse.

III.1.3.- Répartition des patients en fonction du sexe et le stade d'insuffisance rénale (IR)

Les pourcentages des patients en fonction du stade d'insuffisance rénale en rapport avec le sexe sont mentionnés dans la figure n°10.

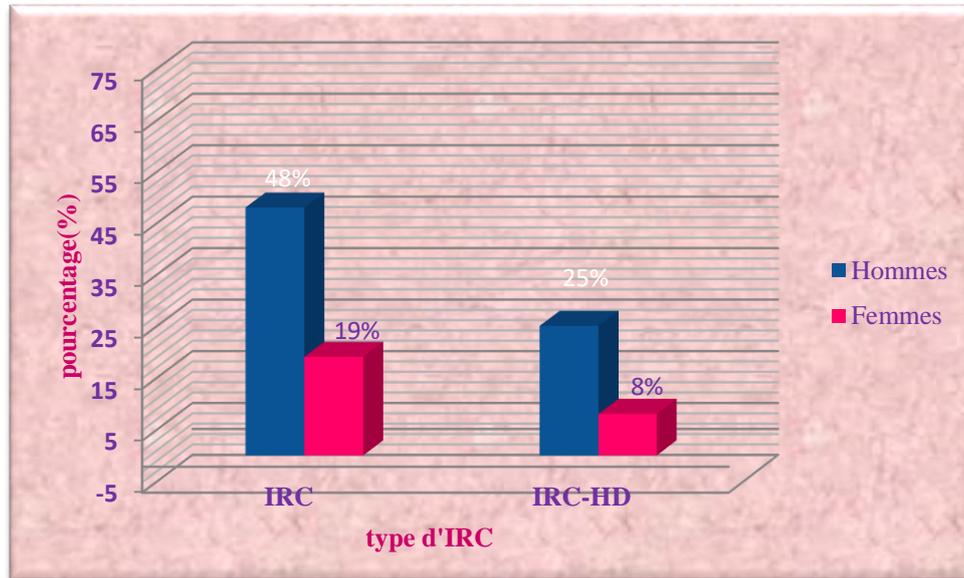


Figure 10: Répartition des patients en fonction du sexe et le stade d'IR.

Les résultats obtenus (fig. 10 ; tab. IV- annexe 2) montrent une prédominance masculine que ce soit le stade d'insuffisance rénale. Nos résultats sont en accord avec ceux d'Ansisse (2012) qui a obtenu une fréquence d'apparition de l'IRC plus importante chez les hommes que chez les femmes.

Certains chercheurs ont postulé que la fonction rénale décline plus vite chez les hommes, parce qu'ils accumulent plus de facteurs de risque classique, et qu'ils ont un style de vie plus risqué. Par exemple, les hommes consomment plus de sel, de phosphore et de protéines, et sont plus souvent obèses et/ou hypertendus. Ces facteurs jouent un rôle certain, mais n'expliquent pas entièrement la différence. Par exemple, il a été démontré que la microalbuminurie, l'âge et l'IMC ont un impacte plus important sur la progression de l'IRC chez les hommes que chez les femmes, suggérant que d'autres facteurs jouent un rôle. Facteurs hormonaux, Facteurs hémodynamiques, facteurs anatomique : taille des reins et structure (Patricia et al., 2017).

Plusieurs études épidémiologiques suggèrent également que les femmes sont moins susceptibles de développer une IRC et d'atteindre une insuffisance rénale terminale (IRT) que les hommes. Selon une méta-analyse de 11 345 patients, le déclin de la fonction rénale est

plus lent chez les femmes, qu'elles soient atteintes de néphropathie à IgA, de néphropathie extramembraneuse ou de maladie polykystique rénale, ce qui suggère que des différences rénales structurelles pourraient exister entre hommes et femmes (Neugarten et al., 2000).

En 2015 en Suisse, seulement 37,7% de la totalité des patients dialysés étaient des femmes (Swiss Renal Registry and Quality Assessment Program) Finalement, partout dans le monde, la majorité des patients dialysés sont des hommes (Clark et al., 2011).

III.2.- Etude des paramètres biochimiques

Dans cette partie seront développés le dosage de l'urée, de la créatinine et de la cystatine C.

a.- Dosage de l'urée

Les taux moyens de l'urée dosée chez les patients malades ainsi que les témoins sont placés dans le tableau V et la figure 11.

Tableau V - Dosage de l'urée

Urée (mmol/l)		malades	Témoins
T.m. de	♂	22,40 ± 9,41	4,73 ± 1,24
l'urée	♀	11,37 ± 6,77	4,60 ± 1,06

T.m. : Taux moyen

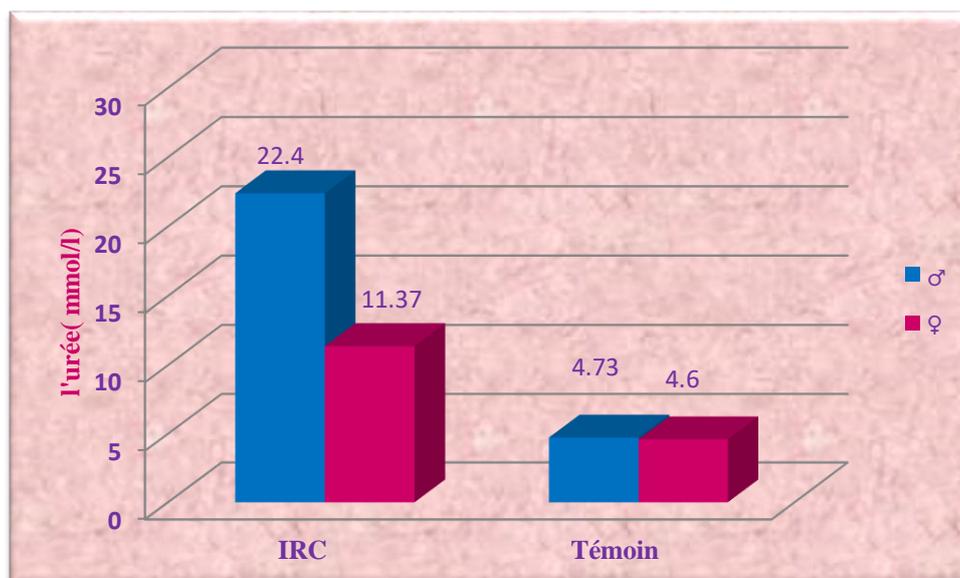


Figure 11 : Moyennes du dosage de l'urée dans la population étudiée

On note, d'après le tableau V et la figure 11, que le taux moyen de l'urée est élevé chez les malades par rapport aux témoins. Chez la population malade, le taux d'urée est beaucoup plus élevé chez les hommes (22.40 ± 9.41) que chez les femmes (11.37 ± 6.77). D'après **Borel et al., (1984)**, l'augmentation des taux de l'urée doit faire évoquer une insuffisance rénale. **Dussol et Jourde (2009)**, ont démontré que l'urée sanguine est soumise à d'importantes fluctuations qui ne dépendent pas de la filtration glomérulaire parce qu'il est influencé par plusieurs facteurs tel que l'alimentation riche en protéine et le catabolisme protidique cellulaire augmente le taux de l'urée sanguin ainsi que certaines pathologies cardiaques. Donc, un taux élevé en urée ne signifie pas obligatoirement une insuffisance rénale. Il faut ajouter que **Le Meur (1998)** attribue cette élévation à une baisse de la filtration glomérulaire rénale, ce qui entraîne la rétention de l'urée. Pour **Tsinalis et Binet (2006)**, la quantité d'urée augmente avec l'état de nutrition.

Par conséquent, l'urée est un marqueur de la fonction rénale mais il y a des interférences qui le rendent un marqueur insuffisant.

Elle est parfois demandée par le néphrologue chez l'insuffisante rénale chronique au stade terminal pour évaluer son intoxication azotée (**Dussol et al., 2009**).

b.- Dosage de la créatinine

Les taux moyens de la créatinine dosée chez les deux populations sont représentés par le tableau VI et la figure 12.

Tableau VI - Dosage de la créatinine

Créatinine ($\mu\text{mol/l}$)		malades	Témoins
Taux moyen	♂	$402,46 \pm 246,10$	$59,24 \pm 12,40$
	♀	$134,65 \pm 195,17$	$75,74 \pm 12,07$

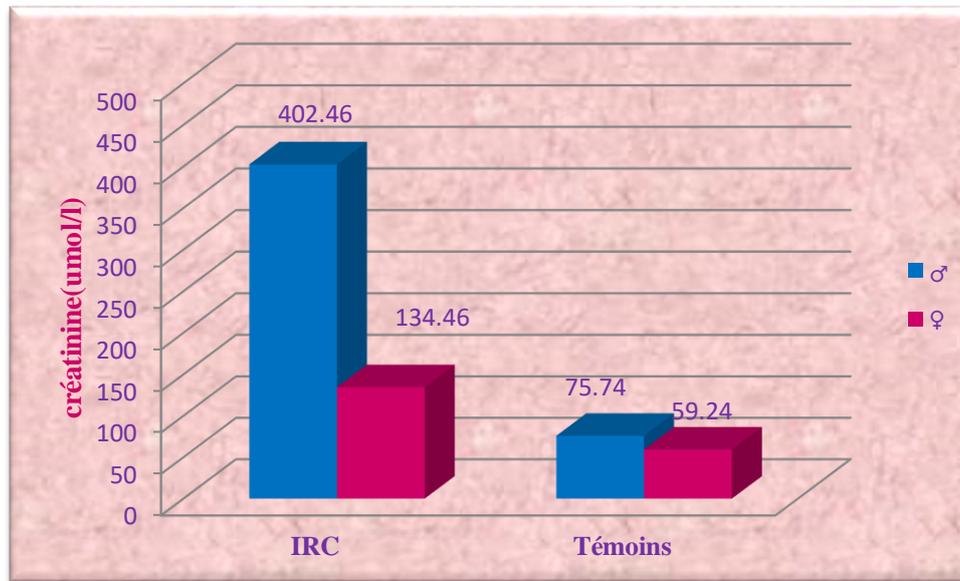


Figure 12 : Moyennes des taux de créatinine observées chez la population étudiée

D'après les résultats obtenus (fig. 12 ; tableau VI), il révèle que le pourcentage moyen de la créatinine est nettement supérieur à la norme chez les personnes à IRC. Ce taux est nettement élevé chez les hommes malades ($402,46 \pm 246,10$) que chez les femmes malades ($134,65 \pm 195,17$).

Chez les sujets âgés, la créatinine est relativement basse en raison d'une baisse de sa production elle-même en rapport avec une sarcopénie liée à l'âge, donc elle sur-estime la fonction rénale ; la créatinine est d'autant plus élevée aussi que la masse musculaire est importante, elle sous-estime donc la fonction rénale des jeunes athlètes musclés (**Canaud, 2008**). **Caquet (2001)** a démontré que le dosage de la créatinine est le meilleur critère de jugement de la filtration glomérulaire. Pour **Marshall et Bangert (2005)**, la concentration plasmatique de la créatinine est le marqueur biochimique le plus simple de la fonction glomérulaire.

Des études faites par Moro en 2010 recommandent d'utiliser le débit de filtration glomérulaire (DFG) comme marqueur de la fonction rénale.

D'après **Chollet- Dallon (2006)**, la créatinine plasmatique n'est pas suffisamment sensible pour détecter les IRC débutantes de diverse origine, le taux de créatinine ne devient pathologique que lorsque le TGF chute en dessous de $75 \text{ ml min } 1,73\text{m}^2$, contrairement à la cystatine C. La production de la cystatine C est peu influencée par le sexe, la masse

musculaire, l'âge ou le régime alimentaire. En effet, le taux de cystatine C commence à s'élever pour un taux de filtration glomérulaire inférieur à 88ml min 1,73m2 (

c.- Dosage de la cystatine C

Les taux moyens de la cystatine C dosée chez les patients à insuffisance rénale chronique ainsi que les témoins sont mentionnés dans le tableau VII et la figure 13.

Tableau VII - Dosage de la cystatine C chez patients à IRC

Cystatine C (umol/l)		malades	Témoins
Taux moyen	♂	3,23 ± 1,34	0,89 ± 0,29
Cystatine C	♀	2,94 ± 1,40	0,80 ± 0,14

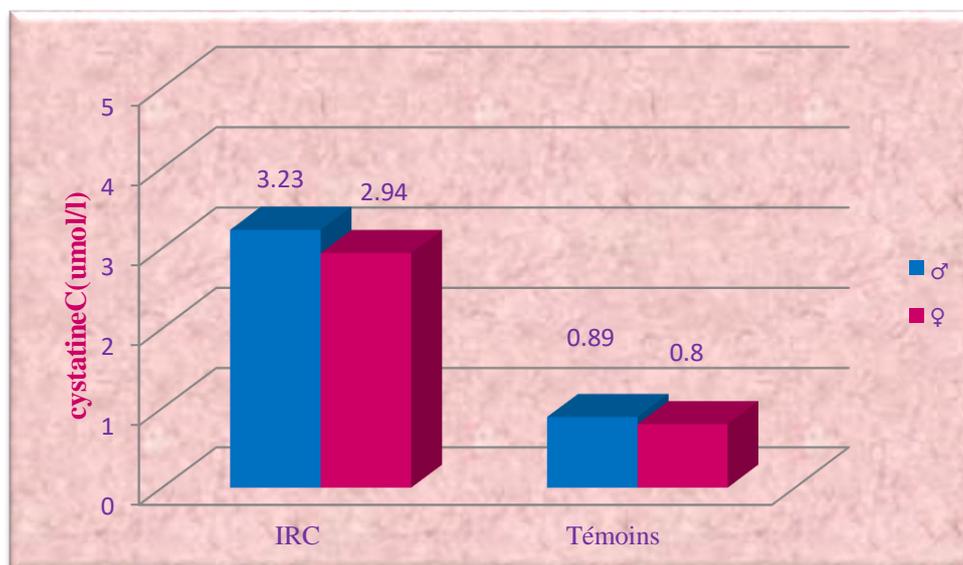


Figure 13 : Moyennes de la cystatine C chez les IRC et témoins

La figure 13 justifie clairement la différence du taux moyen (T.M) de la cystatine C entre les patients malades (♀ = 3,23 ± 1,34; ♂=2,94 ± 1,40) et les témoins (♀= 0,80 ± 0,14 ; ♂=0,89 ± 0,29). Au sein de la même catégorie (IRC), on constate également qu'il n'y a pas de grandes différences du Taux moyen aussi bien chez les hommes que chez les femmes. La cystatine C est une protéine de bas poids moléculaire produite dans toutes les cellules nucléées, dont la production est quasiment constante et pratiquement indépendante de l'alimentation et la masse musculaire. Pour ces caractéristiques, la cystatine C constitue un meilleur marqueur endogène de la fonction rénale, plus fiable que la créatinine (**Tsinalis et al., 2006**). En effet **Coll et al., (2000)**, notent que le taux de cystatine C commence à s'élever pour un taux de filtration glomérulaire inférieur à 88 ml/min/1,73m2 tandis que le taux de

créatinine ne devient pathologique que lorsque le GFR chute en dessous de 75 ml/min/1,73m². Une étude récemment parue dans le **New England Journal of Medicine** a permis de démontrer que cette molécule est plus efficace que la créatinine pour prédire le risque de décès ou d'événements cardiovasculaires chez les personnes âgées.

III.3.- Exploitation statistiques des résultats

III.3.1.- Comparaison des résultats chez les deux populations

Les résultats de calcul de la moyenne et l'écart-type pour les paramètres dosés chez les 02 populations sont présentés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : comparaison des résultats de calcul entre les paramètres dosés chez les deux populations

Paramètre	sexe	Gluc	Urée	Créat	Prot	A. Urique	Cyst.C
Valeurs normales		3.61-6.11 mmol/l	2.83- 8.83 mmol/l	44-124 umol/l	60-84g/l	179- 417umol/l	0.47- 1.09 mg/l
Malades	♀	6.74±2.47	23.24±8. 39	601.26±377 .45	72.52±10.1 6	443.68±135 .12	3.95±1. 74
	♂	6.99±3.44	22.74±9. 73	653.98±457 .62	214.59±104 2.94	461.1±133. 52	3.94±2. 08
témoins	♀	5.03±0.72	4.60±1.0 6	59.24±12.8 6	73.33±3.95	259.29±76. 16	0.80±0. 14
	♂	5.3±0.84	4.73±1.2 4	75.74±12.0 7	73.49±4.53	301.11±63. 21	0.89±0. 29
P		0.004 (<0.01)	0.01	0.02 (<0.05)	0.50	0.04 (<0.05)	0.01

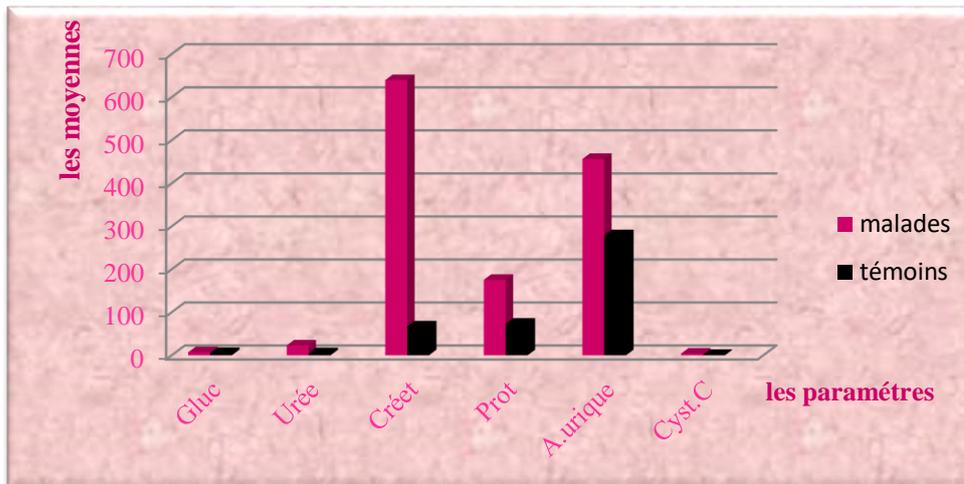


Figure 14 : Représentation graphique des moyennes chez les deux populations

Les résultats obtenus montrent qu'il existe une différence significative ($p < 0.05^*$) entre la plupart des paramètres dosés chez les deux populations à savoir témoins et malades.

Pour le glucose, on note une différence très significative ($p < 0.01^{**}$). Nos résultats sont similaires à l'étude de **Bouattar et al. (2009)** il a été noté que 64.1% des insuffisances rénaux ont une glycémie déséquilibrée due à un traitement mal adapté, ou bien les patients ne respectent pas les apports alimentaires au cours des séances de dialyse.

D'après les résultats portés sur le tableau ci-dessus, on observe qu'il ya une différence significative relativement aux valeurs normales pour l'urée (2.83-8.83 mmol/l). Il est évident qu'une augmentation de l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins (**Richet., 1988**).

Concernant l'acide urique, la différence est significative ($p < 0.05^*$). La relation entre l'acide urique et l'insuffisance rénale est connue de longue date. En raison de l'association de l'hyperuricémie avec les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, il est difficile de déterminer si celle-ci est un facteur de risque indépendant pour la survenue d'une insuffisance rénale (**Hadjeres et al., 2009**).

III.3.2.- comparaison des résultats chez les deux populations et en fonction du sexe

Les résultats de calcul de la moyenne et l'écart-type pour les paramètres dosés chez les 02 populations en fonction du sexe sont présentés dans le tableau IX.

Tableau IX : comparaison des résultats de calcul des paramètres dosés entre les deux populations

		Glyc	Urée	Créat	Prot	A.urique	Cyst.C	p
Malades	♀	6.74±2. 47	23.24±8. 39	601.26±377 .45	72.52±10.16	443.68±135 .12	3.95±1. 74	0.18
	♂	6.99±3. 44	22.74±9. 73	653.98±457 .62	214.59±1042 .94	461.1±133. 52	3.94±2. 08	
témoins	♀	5.03±0. 72	4.60±1.0 6	59.24±12.8 6	73.33±3.95	259.29±76. 16	0.80±0. 14	0.21
	♂	5.3±0.8 4	4.73±1.2 4	75.74±12.0 7	73.49±4.53	301.11±63. 21	0.89±0. 29	

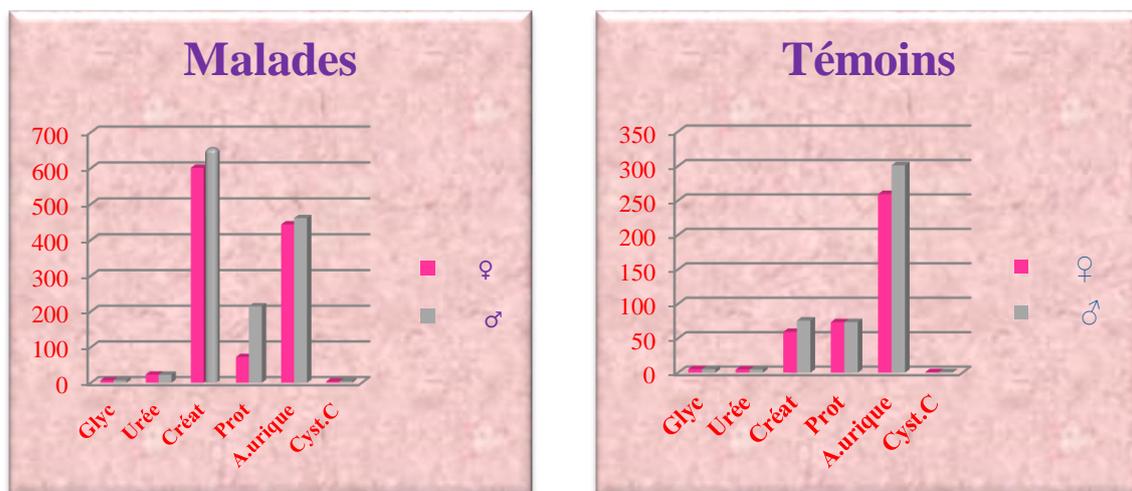


Figure 15 : Représentation graphique des moyennes des paramètres dosés chez les deux populations en fonction du sexe.

Pour l'ensemble des paramètres dosés chez les deux populations, aucune différence significative n'a été enregistrée en fonction du sexe.

III.3.3.- Corrélation entre la cystatine C et autre paramètres biologiques chez la population malades

D'après les résultats de calcul de la moyenne et l'écart type, on propose l'existence d'une corrélation entre les paramètres :

a. Corrélation entre cystatine C et l'urée et les stades d'IR

Tableau X : la corrélation entre l'urée et la cystatine C et les stades d'IRC

	IRC	IRC-HD
Cystatine c	2.85	6.14
Urée	20.95	26.73
Coefficient de corrélation R	0.48	0.21

b. Corrélation entre cystatine C et la créatinine et les stades d'IR

Tableau XI: la corrélation entre la créatinine et la cystatine C et les stades d'IRC

	IRC	IRC-HD
Cystatine c	2.85	6.14
Créatinine	378.93	1160.52
Coefficient de corrélation	0.73	0.06

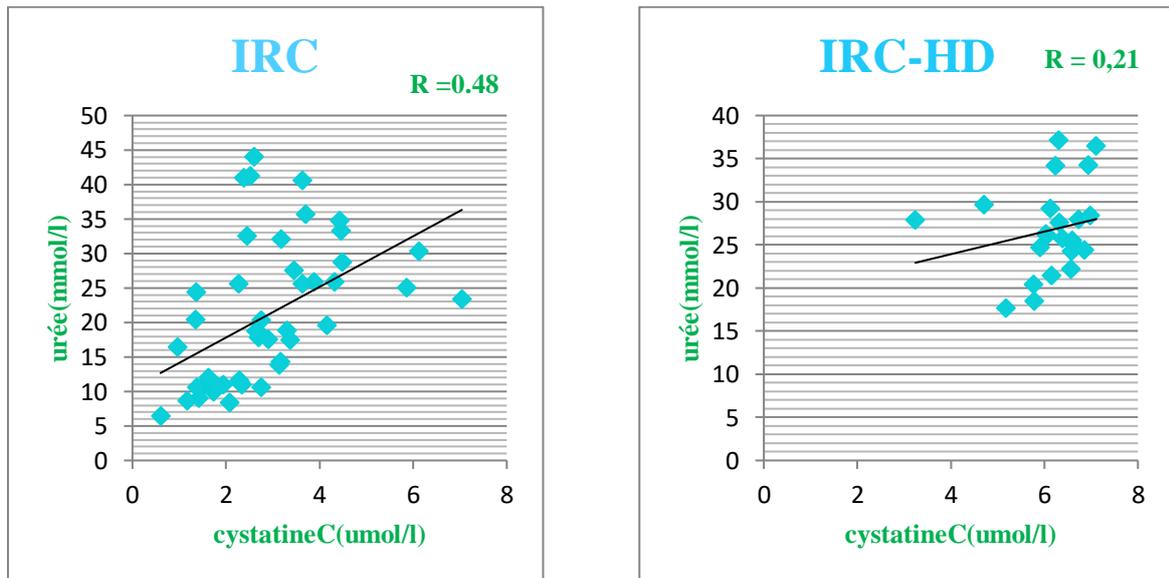


Figure 16: courbe de corrélation entre la cystatine C et l'urée.

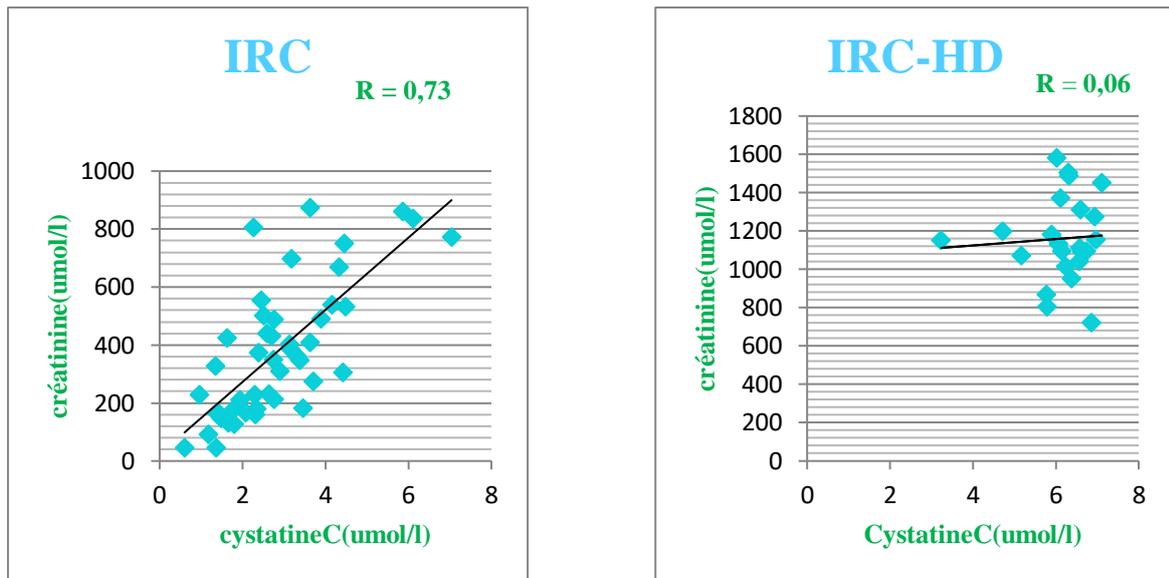


Figure 17: courbe de corrélation entre la cystatine C et la créatinine.

D'après les résultats obtenus, on remarque qu'il existe une bonne corrélation entre la cystatine c et la créatinine par rapport à l'urée chez les IRC. par contre, elle est négative chez les hémodialysé.



Conclusion

Conclusion

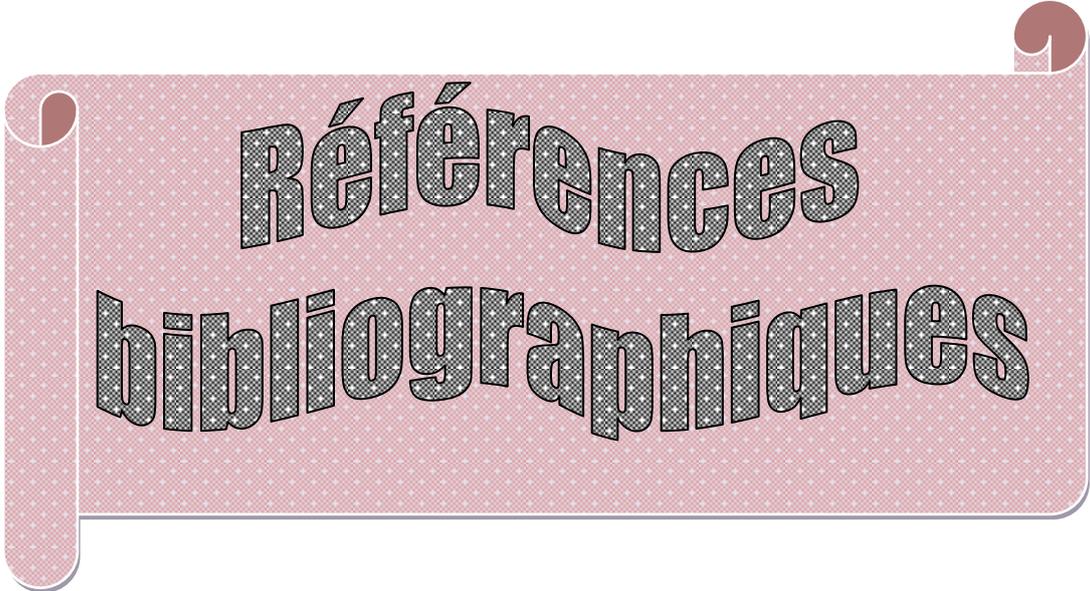
Le travail entrepris a porté sur l'étude des paramètres biochimiques standards chez **les insuffisants rénaux chroniques** et **hémodialysés** à savoir le glucose, la créatinine, l'urée, les protides, l'acide urique et la **cystatine C**, qui serait un nouveau marqueur de la fonction rénale, aux laboratoires de biochimies de l'Hôpital Central de l'Armée (HCA) de Ain Naadja.

Au terme de cette étude, nous avons noté les observations suivantes : la perturbation des paramètres sériques qui reflètent la fonction rénale, dont la majorité des patients sont des insuffisants rénaux chroniques alors que les autres sont des hémodialysés. En effet, les résultats qui ressortent de notre étude sont les suivants :

- 97% des hommes malades présentent une hyperurémie, alors que 62% ont une hypercréatininémie.
- Le taux moyen de la cystatine C est presque identique chez des patients malades quelque soit leurs sexe.

Sur la base des études discutées dans ce travail, on peut conclure que la **cystatine C** se révèle significativement meilleur pour la détection d'une insuffisance rénale que la **créatinine sérique**, principalement en cas d'insuffisance rénale débutante. Elle est, aussi, utilisée pour évaluer le risque cardiovasculaire et pour le dépistage d'une atteinte rénale précoce chez des patients très âgés (l'âge 80 ans), cirrhotiques, obèses, dénutris.

Cependant, son utilisation ne peut pas encore remplacer celle de la créatinine dans le dépistage de routine pour de nombreuses raisons. La première est l'**absence de standardisation** ne permettant pas de l'utiliser encore comme marqueur au même titre que la créatinine. Des études à grande échelle sur des populations différentes sont nécessaires avant de pouvoir valider la cystatine C comme marqueur du TFG au même titre que la créatinine. Une seconde raison est **son coût** (deux fois supérieur à celui de la créatinine) et sa disponibilité dans les laboratoires.



**Références
bibliographiques**

Références Bibliographiques

-A-

- **Abid L., (2006).** Le guide de la médecine et de la santé en Algérie. Ed. santémaghreb. vol : 3, 15p.
- **Alain ramé et Sylvie thérond., (2009).** Anatomie et physiologie.ed.Elsevier Masson SAS.france , p244.
- **Ansisse Y., (2012).** Éducation thérapeutique de l'adulte en insuffisance rénale chronique avancée. Thèse de Doctorat en médecine. 192p.
- **Arne Schaffler et Nicole Menche . ,(2004).**ANATOMIE PHYSIOLOGIE BIOLOGIE . édition Maloine.paris,France ,p **365**.

-B-

- **Barrett A.J., Davies ME.et Grubb A, (1984).** The place of human gamma trace(cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. Biochem Biophys Res Commun1984, 120 : 631-6
- **Biomnis.,(2008).** Précis de biopathologie Analyses médicales spécialisées. 1^{ère} Ed paris.
- **Borel J., Marquart F., Gillyery P., (1984).** Comment prescrire et interpréter un examen de biochimie. Ed. Maloine. Paris, 125p.
- **Bouattar T., Ahid S., Benasila S., Mattous M.et Rhoo H, (2009).** Les facteurs de progressions de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution. Néphropathie et Thérapeutique, 5 :181-87.
- **Brzin J., Popovic T., Turk V., Borchart U.et Machleidt W, (1984).** Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. Biochem Biophys ResCommun , 118 : 103-9.
- **Butler EA.et Flynn FV, (1961).** The occurrence of post-gamma protein in urine : a new protein abnormality. J Clin Pathol . 14 : 172-8.

-C-

- **Calas.A., J.-F.Perrin., P.Vanneste.,(1997).** Précis de physiologie.ed. Doin éditeurs, p176.
- **Canaud B., (2008).** Elévation de la créatininémie : orientation diagnostic. la revue du praticien, vol 58. n°16. France, p :1837-45.
- **Caquet R., (2001).** Les examens de laboratoire. Ed. Masson. Paris , 332p.

- **Cejka J.et Fleischmann L.E, (1973).** Post- globulin : isolation and physicochemical characterization. Arch Biochem Biophys1973 , 157 : 168-76.
- **Chollet., Dallon .,C.Stoermann .,Chopard . P.et Y.Martin ,(2006).**La cystatine C peut-elle remplacer la créatinine comme marqueur du taux de filtration glomérulaire?.Revue médicale suisse,55.2.31090.
- **Clark WF.et Rosansky Y, (2011).** Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality, 183: 47-53.
- **Clausen J., (1961).** Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. Proc Soc Exp Biol Med , 107 : 170-2.
- **Coresh J., Levey A.S., Balk E., Kausz A.T., Levin A.et Steffes M.W, (2003).** National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney didease : evaluation, classification, and stratification annal médical international. vol 13, 2 : 137- 184 .
- **Coll E., Botey A.et Alvarez L, (2000).** Serum cystatin C as a new marker for non invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. American journal of Kidney Diseases. vol 36, 1 : 39-34.

-D-

- **Dee Unglaub Silverthon.,(2007).**Physiologie humaine Une approche intégrée.ed.Pearson Education France,paris ,p582.
- **Dussol B., Jourde-Chiche N., (2009).** Fonction rénale : comment la mesurer ? comment interprète les mesures ? Encyc.Méd.Chir. Ed. Elsevier Masson. vol 1. Paris, p 1230.

-E-

- **Earley L.E.et Daugharty T.M, (1969).** Sodium métabolisme. New Egland journal Of Medecine. 2 : 72-86.
- **Elaine N.Mareb.,(2008) .** biologie humaine principes d'anatomie et de physiologie.édition du Renouveau Pédagigique Inc,Canada ,p546,547.
- **Emilie saccheto.,(2014).**Intéret de la NGAL comme marqueur précoces de l'insuffisance rénale aigue dans le remplacement valvulaire aortique sous circulation extracorporelle chez les sujets agés.Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie.Biologie medicale.110p.
- **Eric P., Widmaier.,Hershel Raff., KevinT .,Strang.,(2013).**physiologie humaine les mécanismes de fonctionnement de l'organisme.ed . Dr Jean-Luc Pradel.France ,p766.

-F-

- **Flamant M., Boulanger H., Azar H., Vortovsniak F., (2010).** Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire : quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique. Néphrologie. tome 39. n°3. Paris, 306p.
- **Frédéric P., (2010).** Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. Néphrologie : la presse Médicale. tome 39. n°3. Paris, p 640.

-G-

- **Grubb A.et Lofberg ., (1982).** Human gammatrace.a basic microprotein :amino acid sequence and presence in the adenohipophysis. Proc NatlAcad Sci, USA , 79 : 3024-7.
- **Guyon Myriam.,(2001).**La cystatine C un nouveau marqueur de la fonction rénale ?.Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie.Faculté de pharmacie.120p.

-H-

- **Hadjeres S.et Saudan P, (2009).** L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale : facteur causal ou épiphénomène. Revu Med Suisse , 5 : 451-6
- **Hamburger J., Crosnier J., Grunfeld J.P., (1979).** Métabolisme lipidique : néphrologie. Ed Flammarion médecine-Science. Tome 1. Paris, 732p.
- **Herget-Rosenthal S.,Marggraf G.,Husing J.,Gring F. et Pieturck F,(2004).**Early detection of acute renal failure by serum cystatin C.KidneyInc,66 :1115-22.
- **Hochwald GM.et Thorbecke GJ, (1963).** Trace proteins in cerebrospinal fluidand other biological fluids. Effect of various fractionation procedureson beta-trace and gamma-trace proteins and methods for isolation ofboth proteins.Arch Biochem Biophys, 101 : 325-34.

-I-

- **Inker AL ., (2012).** Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C ? n Engl J Med , 367 :20-29

-J-

- **J .G.McGeown.,(2002).** Physiologie L'essentiel.ed. Elsevier Health Science.France ,p174 ,175.

-K-

- **Kyhse-Andersen J., Schmidt C., Nordin G., Andersson B., Nilsson-Ehle P., Lindstrom V., (1994).** Serum cydtatin C. determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, The American Association For Clinical Chemistry. vol 40 , p 1927.

-L-

- **Le Meur Y., Lagarde Ch., Charmes J-P., Benevent D., Leroux-Robert C., (1998).** L'insuffisance rénale chronique du diagnostic à la dialyse.Ed Doin. Paris, 196p.
- **Levey A.S., Greene T., Kusek J.W., Beck G.J., (2000).** A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine .Néphrologie. the new england journal of medicine 11 : 155-199.
- **Lofberg H.et Grubb A.O, (1979).** Quantitation of gammatrace in human biological fluids : indications for production in the central nervous system. Scand J Clin Lab Invest , 39: 619-26.

-M-

- **Macpherson CF.et Cosgrove JB, (1961).** Immunochemical evidence for agamma globulin peculiar to cerebrospinal fluid. Can J Biochem Physiol, 39 : 1567-74.
- **Marshall W.J., Bangert., (2005).**Biochimie médicale : physiologie étiologie et pathogènèse. 2^{ème} Ed de Boeck. Paris, 188 p.
- **Moreau T., (1999).** Inhibiteurs protéiques et zymogènes: les deux armes essentielles du contrôle de la protéolyse. Regard sur la biochimie, 4:43-59
- **Moro C., (2010).** Place de la bandelette urinaire en médecine générale dans le cadre du dépistage de la protéinurie chez le sujet à risque. thèse doctorat en médecine. Université de Nancy. 176p.

-N-

- **Neugarten j., Acharya A,et Silbiger SR, (2000).** Effect of gender on the progression of non diabetic renal disease: A meta-analysis. J Am Soc Nephrologie, 11 : 319-29
- **Nicolas Maillard.,pierre Delanaye.et Christophe Mariat,(2015).**Exploration de la fonction glomérulaire rénale :estimation de débit de filtrartion glomérulaire.Néphrologie & Thérapeutique, 42055 :1769-7255.

-O-

- **Odou M., (2012).** Analyse médicale. Article Médicale. Paris, 4p.

-P-

- **Patricia.,Mehier.,Michel Burnier.et Menno Pruijm,(2017).**Inégalité homme-femme face aux maladie rénales chronique :mythe ou réalité ?.Revue médicale suisse, 551 :473-376.
- **P. Delanaye., J.-P. Chapelle., J. Gielen., J. M. Krzesinski.et G. Rorive,(2003).** L'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale. Néphrologie, 8 : 457-468
- **Philip A., (2009).** Le diabète et l'insuffisance rénale. canada. p 3.

-R-

- **Reed C.H., (2000).** Diagnostic applications of cystatin C. British Journal Of Biomedical Science, 4 : 232- 323
- **Richet G., (1988).**Néphrologie, université francophones. Ed. Maloine, université francophones. Paris, 392 p.
- **Rosset J., Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y., Levin A.et Coresh J, (2005).** Definition and clasification of chronic kidney disease a position statement from kidney disease improving global outcomes (KDIGO). kidney Int,6 :2089-2100.

-S-

- **Schwartz G.J.et Gauthier B, (1985).** A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. the journal of pediatries,3 : 522-526.
- **Sherwood(2006) .PHYSIOLOGIE HUMAINE.ed .Groupe de Boek s .a.France,p405.**

-T-

- **Teintez G., (2005).** L'obésité au diabète de type II chez l'enfant et l'adolescent. Revue médecine suisse,7 : 728-788.
- **Tsinalis D. et Binet I, (2006).** Appréciation de la de la fonction rénale : créatinine, urée et la filtration glomérulaire. Curriculum Forum Med, 6 :253-341.



Annexes

Annexe 1

Matériels non biologiques :

- **Appareils utilisée**
 - Centrifugeuse
 - Analyseur de type Roche cobac c311
- **Consommables de laboratoires**
 - Tubes secs et héparines
 - Embouts
 - Micropipettes de différents volumes
 - Portoirs gants chirurgicaux
 - Compresse
 - Les cassettes de réactif.

Annexe 2

Tableau II : Répartition de la population malade selon le sexe

	Hommes (%)	Femmes (%)
malades	72	28

Tableau III : Répartition des patients selon le stade de la maladie à insuffisance rénale et/ou HD

	IRC (%)	IRC-HD (%)
malades	67	33

Tableau IV : Répartition des patients en fonction du sexe et le stade d'insuffisance rénale (IR)

	Hommes (%)	Femmes (%)
IRC	48	19
IRC-HD	25	8

Annexe 3



1 : plateau d'échantillons avec 108 positions

2 : 66cuves réutilisables et mélangeur à ultrason

3 : pipette échantillon avec détection des caillots et séchage sous vide

4 : unité ISE robuste pour la potentiométrie indirecte

5 : pipette réactif multifonctions, également conçues pour percer les cassettes de réactifs.

6 : 42 positons de réactifs réfrigérées

7 : interface utilisateur cobas® standardisée

Figure18 : l'analyseur cobas C311



Figure19 : Cassettes de réactifs



Figure 20 : centrifugeuse

Année universitaire :
2017/2018

Présenté par : BENTOUBAL IKRAM & BOUAROUR ILHEM

*L'intérêt de la cystatine
dans le diagnostic de l'insuffisance Rénale chronique*

Mémoire de fin du cycle pour l'obtention du Diplôme de master en biochimie appliquée

Résumé

Notre travail a pour but le dosage de quelques paramètres rénaux à savoir Le glucose la créatinine, l'urée, l'acide urique, les protides et la cystatine C qui est un nouveau marqueur rénal chez les malades atteints d'une insuffisance rénale type chronique et des malades hémodialysés au laboratoire de biochimie de l'hôpital centrale de Ain Naadja.

La population concernée par cette maladie est constitué de 72 % d'hommes et 28 % de femmes.

Les taux sanguins de la créatinine, de l'urée et de la cystatine C sont progressivement élevés en parallèle à l'évolution des stades d'une insuffisance rénale type chronique chez tous les patients atteints de cette maladie et hémodialysée.

D'après les résultats obtenus dans notre travail, la cystatine C est plus fiable pour le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique (avec un DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m²).

Mots clés : Insuffisance rénale chroniques, hémodialyse, la créatinine, l'urée, la cystatine C.

laboratoire de biochimie : l'Hôpital Central d'armée d'Ain Naadja.

Jury d'évaluation :

Président du jury : M^r NACIB YUCEF (PR.FM Constantine)

Rapporteur : M^{me} DJEMAI ZOUGHLACHE SOUMIA (MCA. UFM Constantine)

Examineur : M^{me} BAHY AHLEM (MAA. UFM Constantine)

Date de soutenance : le 01/07/2018